VIDAL®

2015

СПРАВОЧНИК ВИДАЛЬ

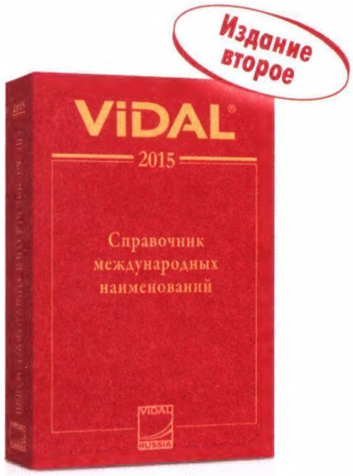
Лекарственные препараты в России

VIDAL RUSSIA

VIDAL® 2015

VIDAL 2015
СПРАВОЧНИК ВИДАЛЬ
Лекарственные препараты
VIDAL RUSSIA
VIDAL ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РОССИИ 2015
WINDOWS-ВЕРСИЯ
КАРДИОЛОГИЯ
VIDAL 2014
ВИДАЛЬ СПЕЦИАЛИСТ

- Справочник Видаль – лидер в представлении профессиональной информации
- Серия Видаль Специалист для врачей – 14 специальностей
- Справочник Видаль Ветеринар
- Медицинский портал www.vidal.ru. Информация для врачей и пациентов. База данных по лекарственным препаратам + модули проверки безопасности терапии


Издание второе
VIDAL 2015
Справочник международных наименований
VIDAL RUSSIA

- **ВИДАЛЬ «Справочник международных наименований»**

Отражает соответствие между торговыми названиями лекарственных препаратов и международными наименованиями.
Удобное компактное издание поможет врачу выписать рецепт, а фармацевту – быстро подобрать нужный препарат.
В справочник включены 2626 торговых названий, относящихся к 1007 МНН.

Книга содержит разделы:

1. Указатель МНН с торговыми названиями, формами выпуска, дозировками и отметкой ЖНВЛП.
2. Указатель торговых названий с МНН.
3. Описания активных веществ по МНН.
4. Приказ МЗ РФ № 1175н с приложениями.

САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
Ишемическая болезнь сердца
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
Уход за Ногами
ЖИЗНЬ ПРОДОЛЖАЕТСЯ
KRAMES

- **Информационные обучающие материалы для пациента – помощник в работе врача**

Брошюры, из которых пациент и его родственники могут понять суть имеющихся проблем со здоровьем, научиться жить с этими проблемами, повысить качество жизни как пациента, так и его близких.

Проект осуществляется совместно с фармацевтическими компаниями.

Мы по-прежнему предлагаем врачам, желающим бесплатно получать справочники или медицинские новости по почте, заполнить анкету по образцу, приведенному в конце Справочника, и прислать для включения в базу данных "Врачи России".

e-mail: vidal@vidal.ru • тел. (499) 975-12-53

VIDAL®

2015

СПРАВОЧНИК ВИДАЛЬ

Лекарственные препараты в России

ИЗДАНИЕ ДВАДЦАТЬ ПЕРВОЕ

VIDAL
RUSSIA

ББК 52.8(03)
Л-43

ЗАО "Видаль Рус"

Генеральный директор С.М. Инджикян

НАУЧНЫЙ ОТДЕЛ
Директор
В.Н. Созинов
Зам. директора
Т.В. Жучкова
Ведущий редактор
Е.А. Толмачева
Редакторы
Л.С. Кутузова
О.А. Меджиева
Е.В. Язынина

ОТДЕЛ ИНТЕРНЕТ-ПРОЕКТОВ
Руководитель
М.С. Юдинцева
Специалисты
М.Б. Власенко
Е.В. Соловьева

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОТДЕЛ
Ведущий специалист
С.М. Васильев
Специалисты
О.Р. Алферова
В.А. Батурина
И.В. Захарова
М.В. Малышева
И.Е. Сернов
М.Ю. Юхтина
Распространение и продажа
К.Х. Баторшин

КОММЕРЧЕСКИЙ ОТДЕЛ
Директор
О.В. Шумейко
Специалисты
Е.В. Климанова
Е.Г. Кузьмичева
Ю.В. Маркова
Н.Л. Спивак

ФИНАНСОВЫЙ ОТДЕЛ
Финансовый директор
С.А. Шаповалова
Бухгалтерия
З.С. Клинчикова
М.С. Пыркина

E-mail: vidal@vidal.ru   Internet: www.vidal.ru
Распространение и продажа: (495) 379-05-00, (499) 975-36-56
Коммерческий отдел: (499) 975-12-53
Почтовый адрес: 107078 г. Москва, Красноворотский пр-д 3, стр. 1, Видаль Рус

СПРАВОЧНИК ВИДАЛЬ
Лекарственные препараты в России: Справочник.
М.: Видаль Рус, 2015 г. 1480 с.

ISBN 978-5-89892-214-0

Справочник ВИДАЛЬ содержит информацию о 1710 лекарственных препаратах и активных веществах, представленных на российском фармацевтическом рынке 196 предприятиями и фирмами 38 стран.
Полные описания включают торговое название препарата, рекомендованное международное наименование, состав и формы выпуска (с фотографиями упаковок), фармакологическое действие, фармакокинетические параметры, показания к применению и режимы дозирования для различных групп пациентов, побочные эффекты, противопоказания, симптомы передозировки, лекарственное взаимодействие, особые указания по применению, условия хранения и отпуска из аптек. Полные описания составлены в соответствии с информацией, представленной в инструкциях по медицинскому применению препаратов, ознакомиться с которыми можно на сайте http//www.grls.rosminzdrav.ru.
Удобный поиск обеспечивается указателями: клинико-фармакологических групп, международных наименований, нозологическим и кодов международной АТХ системы классификации.
Информационные страницы ведущих фармацевтических компаний содержат полный перечень производимых препаратов с номером и датой регистрации, а также адреса и телефоны представительств.
Справочник ВИДАЛЬ предназначен для медицинских работников: врачей, фармацевтов, провизоров, преподавателей и студентов медицинских и фармацевтических ВУЗов, а также специалистов, связанных с лекарственным обеспечением.

© ЗАО "Видаль Рус" 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 2

Структура справочника 3

Как пользоваться Справочником ВИДАЛЬ 4-7

Список используемых сокращений и условных обозначений 8

Список фармацевтических фирм, препараты которых представлены в Справочнике ВИДАЛЬ 9-12

Список новых и существенно переработанных полных описаний препаратов, представленных в Справочнике ВИДАЛЬ (зеленые страницы) 13-14

Раздел А **Информационные страницы фармацевтических фирм-производителей лекарственных препаратов** **15**

В алфавитном порядке представлены ведущие фармацевтические предприятия и фирмы-производители лекарственных препаратов, с включением перечня производимой продукции и сведений о Московских и региональных представительствах

Фирмы-участники, не имеющие информационных страниц **102**

Раздел Б **Описание лекарственных препаратов** **103**

Полные и краткие описания лекарственных препаратов представлены в алфавитном порядке в соответствии с зарегистрированными торговыми названиями

Раздел В **Сводные таблицы состава поливитаминных препаратов** **1079**

Раздел Г **Указатель клинико-фармакологических групп (желтые страницы)** **1083**

Содержит международные наименования и торговые названия лекарственных препаратов, включенных в Справочник ВИДАЛЬ, распределенные по 33 основным и 266 вспомогательным разделам

Раздел Д **Указатель международных наименований (синие страницы)** **1111**

Составлен на основе:
"International Nonproprietary Names (INN) for Pharaceutical Substances", Edition WHO; *"Index Nominum: International Drug Directory"*, 20th Edition; *"MARTINDALE The Complete Drug Reference"*, 37th Edition; *"USP DICTIONARY of International Drug Names"* 2014, национальных Фармакопей

Раздел Е **Нозологический указатель (оранжевые страницы)** **1127**

Составлен на основе *"Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем"* – 10 пересмотр (МКБ-10), ВОЗ 1995

Раздел Ж **Указатель международной анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) системы классификации (красные страницы)** **1161**

Составлен на основе:
"Anatomical Therapeutic Chemical classification Index with Defined Daily Doses",
WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in Oslo.

Раздел З **Описание активных веществ** **1183**

Описания активных веществ, разрешенных к применению в РФ, представлены в алфавитном порядке согласно рекомендованным (принятым к употреблению) международным наименованиям (в английской транскрипции)

Раздел И **Алфавитный указатель лекарственных препаратов по торговым названиям (русский и английский)** **1445**

Раздел К **Алфавитный указатель активных веществ согласно рекомендованным (принятым к употреблению) международным наименованиям (русский и английский)** **1467**

Образец бланка заявки для ввода в базу данных "Врачи России" . . . . б/н

ВВЕДЕНИЕ

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках 21-е издание Справочника ВИДАЛЬ "Лекарственные препараты в России" 2015. На сегодняшний день ВИДАЛЬ является ведущим провайдером профессиональной информации на фармацевтическом рынке и наиболее полным источником достоверной и этичной информации о лекарственных препаратах.

Новый ВИДАЛЬ сохраняет свою обычную структуру и содержит информацию о лекарственных препаратах, зарегистрированных в РФ. Тексты описаний всех препаратов основаны на официально утвержденных инструкциях и согласованы с фирмами-производителями.

Независимое британское медицинское издание "Martindale The Complete Drug Reference" признает российское издание VIDAL® самым объективным источником информации на национальном фармацевтическом рынке.

Широкая линейка справочников серии "Специалист" дополняет основное издание и позволяет ежегодно обеспечивать тысячи врачей различных специальностей доступной, научно обоснованной и этичной информацией о современных лекарственных средствах – независимо от места работы врача и его удаленности от медицинских и научных центров.

Особо мы хотим отметить успех нашего нового издания – ВИДАЛЬ "Справочник Международных наименований" (Видаль МНН). Учитывая высокий интерес специалистов медицинского сообщества к первому изданию, второй выпуск Видаль МНН был издан уже тиражом 30000 экземпляров с распространением среди врачей и сотрудников аптек в соотношении 50/50.

Традиционно основная часть тиражей изданий ВИДАЛЬ распространяется бесплатно по собственной адресной базе нашего издательства "Врачи России". Также, по этой базе врачи различных специальностей в узнаваемом конверте с логотипом ВИДАЛЬ получают разнообразную информацию о новых и уже известных препаратах, новостях фармацевтических компаний и др. База Данных "Врачи России" обновляется на постоянной основе.

Одним из приоритетных направлений нашей деятельности является развитие электронных проектов. Крупнейший медицинский портал **www.vidal.ru** стал первой медицинской онлайн-энциклопедией для врачей и пациентов. Объединяя информацию о лекарственных средствах, заболеваниях и их симптоматике, различных проблемах современной медицины, о медицинских учреждениях и аптеках портал **www.vidal.ru** является общедоступным источником информации и предназначен для широкого круга пользователей. По оценкам исследовательской компании TNS аудитория сайта насчитывает в среднем около 1 500 000 миллионов посетителей в месяц.

В 2013 году был создан закрытый раздел сайта **www.vidal.ru**, предназначенный только для медицинских работников. После регистрации пользователи могут получить полную информацию о лекарственных препаратах, проверить безопасность назначаемой терапии с учетом лекарственного взаимодействия, сопутствующих заболеваний пациента и данных его аллергологического анамнеза. Врачи могут бесплатно скачать электронную версию Справочника ВИДАЛЬ 2015 и приобрести со скидкой приложения для мобильных устройств с ОС Android. Медицинским учреждениям мы также предлагаем нашу базу данных "Лекарственные средства" для использования в своих информационных системах.

Бланк заявки от медицинских учреждений на включение в БД "Врачи России" и на получение справочников и актуальной информации по лекарственным препаратам, как обычно, приводится в конце каждого нашего издания, а также на сайте **www.vidal.ru**.

Мы успешно работаем в Беларуси и Казахстане, где наряду с "большими" Справочниками ВИДАЛЬ Казахстан и ВИДАЛЬ Беларусь, издаются также и книги серии ВИДАЛЬ Специалист. Работают сайты **www.vidal.kz** и **www.vidal.by**.

Мы выражаем признательность всем российским и зарубежным фармацевтическим фирмам за участие в Справочнике ВИДАЛЬ 2015 и за большую работу по подготовке и согласованию научных материалов.

Обращаем внимание наших читателей, что Справочник ВИДАЛЬ предназначен только для врачей и работников здравоохранения и не может быть использован пациентами для принятия решения о применении лекарственных препаратов. Любая информация, представленная в справочнике, не заменяет консультации врача и не может служить гарантией положительного эффекта лекарственного средства.

Издательство не несет ответственности за возможные отрицательные последствия, возникшие в результате неправильного использования информации, размещенной в Справочнике ВИДАЛЬ.

ЗАО "Видаль Рус"

СТРУКТУРА СПРАВОЧНИКА

Справочник ВИДАЛЬ 2015 состоит из 10 разделов.

В разделе А представлены информационные страницы ведущих фармацевтических фирм-производителей лекарственных препаратов. В них приведены сведения о представительстве фирмы, логотип (товарный знак), алфавитный перечень торговых названий (на русском и английском языках) лекарственных препаратов, их состав, форма выпуска, и номер и дата регистрации, зарегистрированные (предложенные к употреблению) международные наименования (в случае отсутствия рекомендованного международного наименования указывается обозначение non apprоpriated, многокомпонентные препараты имеют обозначение comb. drug).

В рубрике клинико-фармакологическая группа представлена согласованная с фирмой-производителем информация об основной групповой принадлежности каждого лекарственного препарата, а также приведен код международной анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) системы классификации.

Раздел Б включает тексты описаний лекарственных препаратов, производимых фармацевтическими предприятиями и фирмами, которые представлены в алфавитном порядке в соответствии с зарегистрированным торговым названием.

Компании, зарегистрировавшие/производящие препараты, приводятся в соответствии с регистрационными удостоверениями, при этом в обязательном порядке указывается компания-держатель регистрационного удостоверения. Компания-производитель указывается в том случае, если она отличается от компании-держателя регистрационного удостоверения.

По своей структуре описания лекарственных препаратов в данном разделе делятся на два вида:

- **Полные описания**, согласованы с фирмами-производителями, составлены на основе инструкций по медицинскому применению, утвержденных МЗ РФ, с учетом единого стиля размещения информации в справочнике ВИДАЛЬ, содержат сведения о фирме зарегистрировавшей и производящей препарат, о международном наименовании активного вещества, составе, лекарственной форме и упаковке (включая фотографию), фармакологическом действии, фармакокинетических параметрах, показаниях к применению, режиме дозирования у пациентов различных групп, побочных эффектах, противопоказаниях к применению, возможности использования при беременности и в период лактации, лекарственном взаимодействии, симптомах передозировки и тактике их купирования, особых указаниях по применению, условиях хранения и отпуска из аптек, а также адрес представительства фирмы.
  Обращаем Ваше внимание, что описания лекарственных препаратов, торговые названия которых отмечены "☆", являются новыми. Их полный перечень представлен на стр. 13-16 (зеленые страницы).

- **Краткие описания,** согласованы с фирмами-производителями, составлены на основе инструкций по медицинскому применению, утвержденных МЗ РФ, содержат информацию о фирме зарегистрировавшей и производящей препарат, международном наименовании активного вещества, составе, лекарственной форме и упаковке.

В **разделе В** приведена сводная таблица состава поливитаминных препаратов.

Раздел Г (желтые страницы) содержит **указатель клинико-фармакологических групп** лекарственных препаратов, приведенных в Справочнике ВИДАЛЬ. Они распределены по 33 основным и 266 вспомогательным разделам.

Указатель международных наименований, представленный в **разделе Д (синие страницы)**, является традиционным для Справочника ВИДАЛЬ и содержит наиболее полную и достоверную информацию о 936 международных наименованиях (активных веществах). Указатель составлен на основе *"International Nonproprietary Names (INN) for Pharaceutical Substances"*, Edition WHO; *"Index Nominum: International Drug Directory"*, 20th Edition; *"MARTINDALE The Complete Drug Reference"*, 37th Edition; *"USP DICTIONARY of International Drug Names"* 2014, национальных Фармакопей.

Раздел Е (оранжевые страницы) содержит **нозологический указатель**, составленный на основе "Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем" – 10 пересмотр (МКБ-10), ВОЗ 1995.

Раздел Ж (красные страницы) содержит **указатель кодов международной анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) системы классификации**, рекомендованной Всемирной Организацией Здравоохранения для международных исследований использования лекарственных препаратов. Указатель составлен на основе *"Anatomical Therapeutic Chemical classification Index with Defined Daily Doses"* WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in Oslo.

Раздел З содержит описание 525 активных веществ, разрешенных к применению в РФ, и представленных в алфавитном порядке согласно рекомендованным (принятым к употреблению) международным наименованиям (в английской транскрипции).

Издатели обращают внимание врачей и специалистов, что приведенная в данном разделе научная информация является обобщающей и не может быть использована для принятия решения о возможности применения конкретного лекарственного препарата.

Разделы И и **К** представлены алфавитными указателями лекарственных препаратов по зарегистрированным торговым названиям и активных веществ согласно рекомендованным (принятым к употреблению) международным наименованиям (на русском и английском языках).

КАК ПОЛЬЗОВАТЬСЯ СПРАВОЧНИКОМ ВИДАЛЬ

Уважаемые читатели!

- В справочнике интересующая Вас информация (**см. раздел Б**) может быть представлена в виде полных (структура описания представлена в *Приложении 1*) или кратких описаний (структура описания представлена в *Приложении 2*).

Приложение 1

Символ для нового полного описания, представленного в 2015 г.

Лекарственная форма (в соответствии с регистрационным удостоверением)

Наименование активного вещества на русском языке

Количество лекарственных форм в первичной упаковке

Фотография упаковки

Раздел включает фармакокинетические параметры

Представлен режим дозирования при различных показаниях

Противопоказания основываются на инструкции, одобренной МЗ РФ

Включают меры предосторожности и особенности применения

Описаны основные виды взаимодействия с различными группами лекарственных средств

Представлены данные об особенностях хранения и условиях отпуска препарата

☆АЗЕЛИК® (AZELIC)

AZELAIC ACID

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
(Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 15%*** белого или почти белого цвета, допускается наличие слабого специфического запаха.

	100 г
азелаиновая кислота	15 г

5 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

АЗЕЛИК®
30 г
гель для наружного применения 15 %
для лечения акне и розацеа
азелаиновая кислота
акрихин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для наружного применения. Обладает бактериостатической активностью ...

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После нанесения на кожу проникает в эпидермис и дерму, 3.6% общей дозы абсорбируется в системный кровоток ...

ПОКАЗАНИЯ

– угревая сыпь (acne vulgaris);
– розацеа.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно.

Гель следует наносить на предварительно тщательно вымытую ...

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: в начале лечения возможно местнораздражающее действие, ...

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период грудного вскармливания применяют только в случае ...

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случаях сильного выраженного раздражения кожи в первые недели лечения гель можно применять 1 раз/сут; ...

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время случаев передозировки препарата не описано.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Можно применять в сочетании с другими лекарственными средствами для терапии угревой сыпи.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО

142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

Торговое название на русском и английском языках (в соответствии с регистрационным удостоверением)

Международное непатентованное наименование на английском языке (ВОЗ)

Фирма, зарегистрировавшая и производящая препарат

Описание первичной упаковки (количество) - вторичная упаковка

Раздел включает клинико-фармакологическую группу препарата, механизм действия

Показания к назначению препарата основываются на инструкции, одобренной МЗ РФ

Побочные эффекты основываются на инструкции, одобренной МЗ РФ

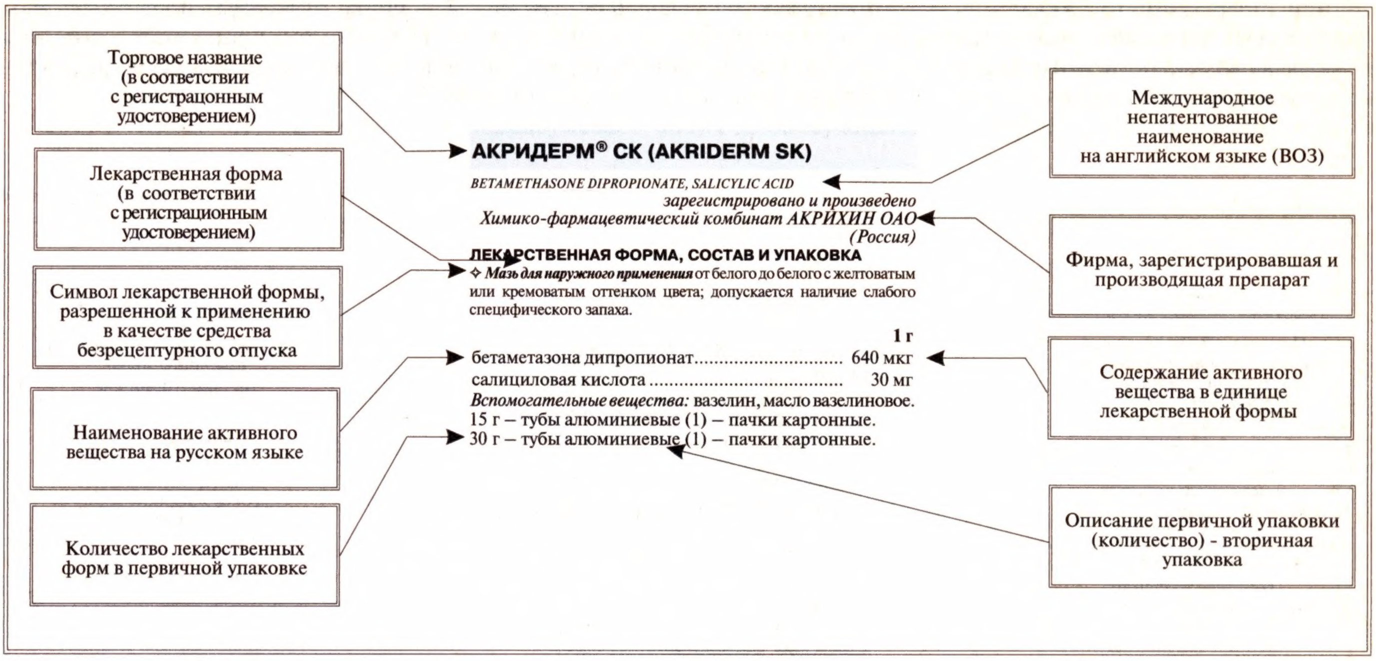
Включает данные об особенностях применения препарата при беременности и в период лактации

Перечислены возможные симптомы и методы коррекции

Препарат отпускается по рецепту или является безрецептурным

Адрес представительства

Приложение 2


Торговое название (в соответствии с регистрацонным удостоверением)
Лекарственная форма (в соответствии с регистрационным удостоверением)
Символ лекарственной формы, разрешенной к применению в качестве средства безрецептурного отпуска
Наименование активного вещества на русском языке
Количество лекарственных форм в первичной упаковке
Международное непатентованное наименование на английском языке (ВОЗ)
Фирма, зарегистрировавшая и производящая препарат
Содержание активного вещества в единице лекарственной формы
Описание первичной упаковки (количество) - вторичная упаковка

АКРИДЕРМ® СК (AKRIDERM SK)

BETAMETHASONE DIPROPIONATE, SALICYLIC ACID

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
(Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

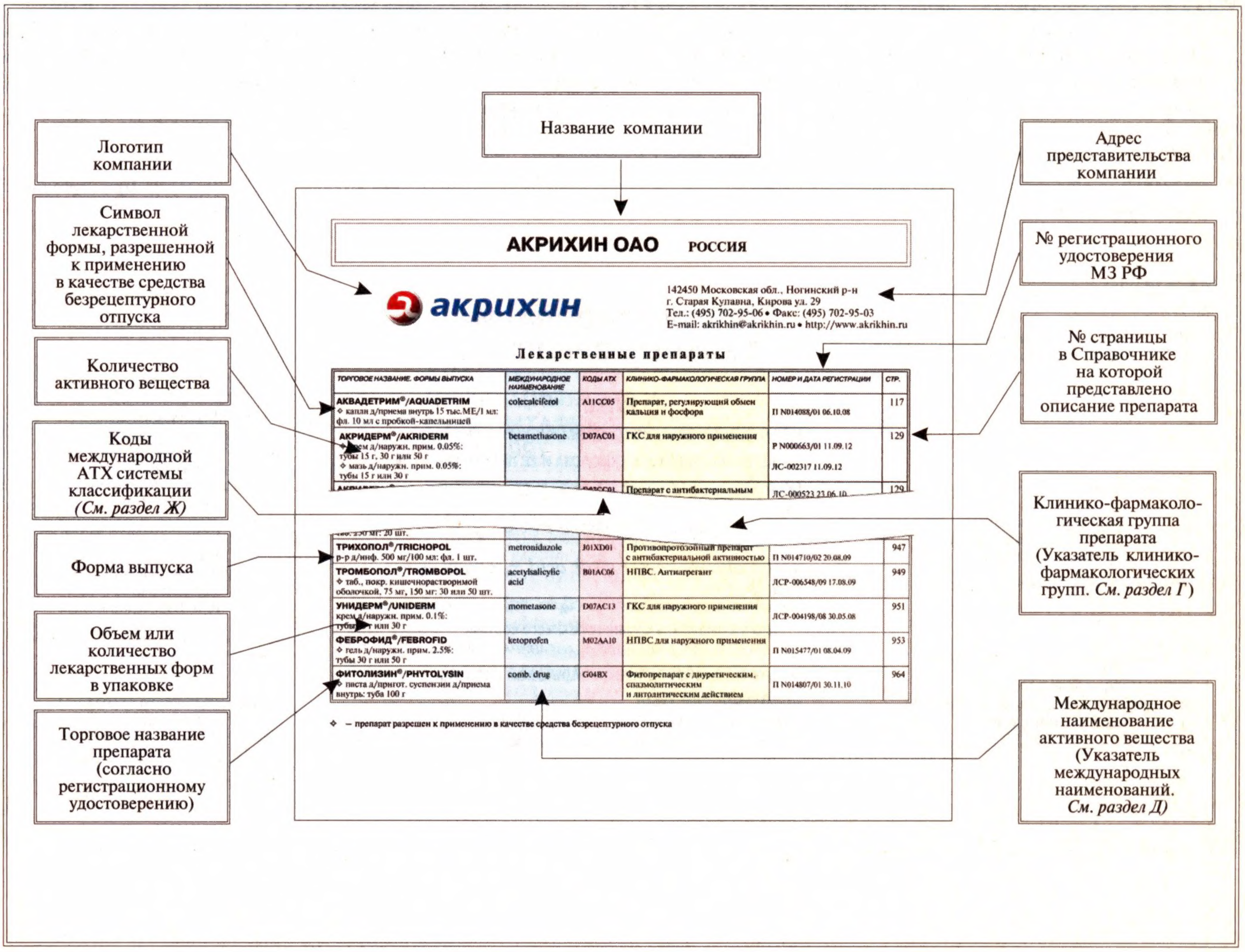
✧ ***Мазь для наружного применения*** от белого до белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета; допускается наличие слабого специфического запаха.

	1 г
бетаметазона дипропионат	640 мкг
салициловая кислота	30 мг

Вспомогательные вещества: вазелин, масло вазелиновое.
15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

◆ Если Вы знаете только **название фирмы**, которая производит интересующий Вас препарат, необходимо обратиться к списку фирм, препараты которых представлены в Справочнике ВИДАЛЬ (**вводный раздел**, стр. 9-12), где Вы найдете нужную фирму и номер страницы, на которой в разделе **"Информационные страницы фирм-производителей лекарственных препаратов"** (***раздел А***) в алфавитном порядке представлен перечень производимой продукции и сведения о фирме-производителе (структура информационной страницы представлена в *Приложении 3*).

Приложение 3


Название компании
Логотип компании
Символ лекарственной формы, разрешенной к применению в качестве средства безрецептурного отпуска
Количество активного вещества
Коды международной АТХ системы классификации (См. раздел Ж)
Форма выпуска
Объем или количество лекарственных форм в упаковке
Торговое название препарата (согласно регистрационному удостоверению)
Адрес представительства компании
№ регистрационного удостоверения МЗ РФ
№ страницы в Справочнике на которой представлено описание препарата
Клинико-фармаколо-гическая группа препарата (Указатель клинико-фармакологических групп. См. раздел Г)
Международное наименование активного вещества (Указатель международных наименований. См. раздел Д)
акрихин

АКРИХИН ОАО РОССИЯ

142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06 • Факс: (495) 702-95-03
E-mail: akrikhin@akrikhin.ru • http://www.akrikhin.ru

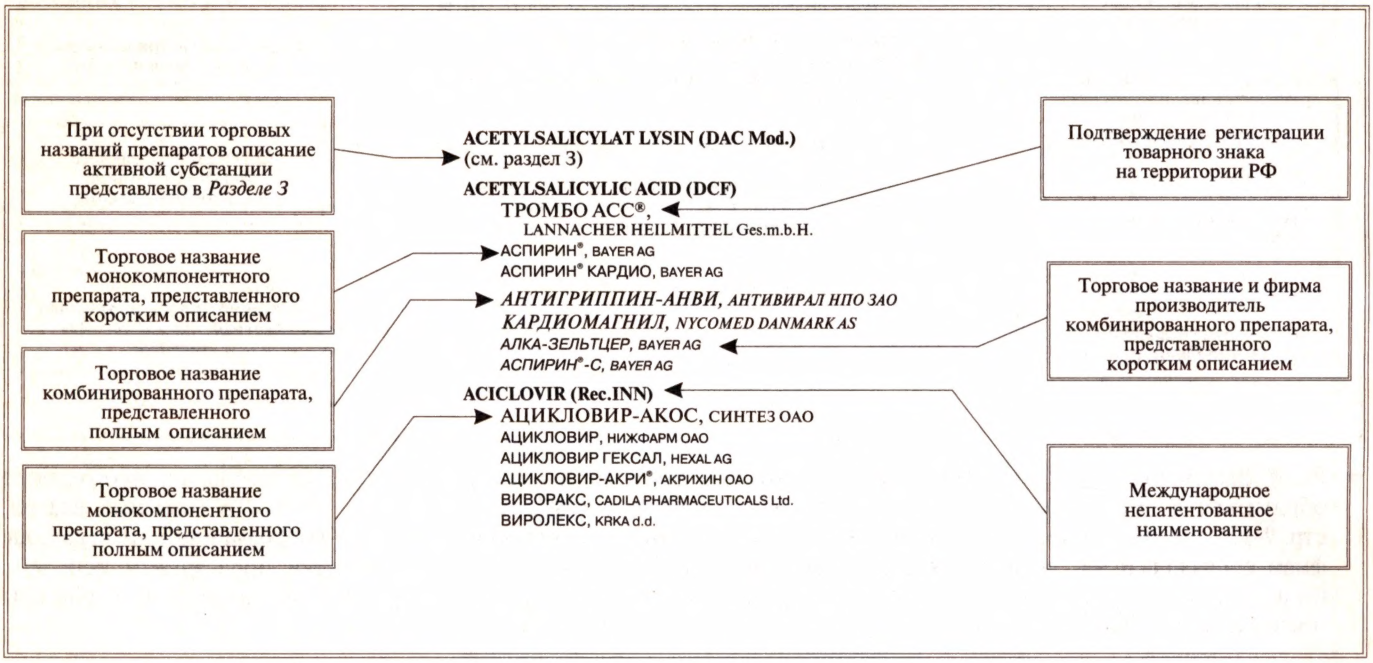
Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АКВАДЕТРИМ®/AQUADETRIM ✧ капли д/приема внутрь 15 тыс.МЕ/1 мл: фл. 10 мл с пробкой-капельницей	colecalciferol	A11CC05	Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	П N014088/01 06.10.08	117
АКРИДЕРМ®/AKRIDERM ✧ крем д/наружн. прим. 0.05%: тубы 15 г, 30 г или 50 г ✧ мазь д/наружн. прим. 0.05%: тубы 15 г или 30 г	betamethasone	D07AC01	ГКС для наружного применения	Р N000663/01 11.09.12 ЛС-002317 11.09.12	129
		D07CC01	Препарат с антибактериальным	ЛС-000523 23.06.10	129
таб. 250 мг: 20 шт.					
ТРИХОПОЛ®/TRICHOPOL р-р д/инф. 500 мг/100 мл: фл. 1 шт.	metronidazole	J01XD01	Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью	П N014710/02 20.08.09	947
ТРОМБОПОЛ®/TROMBOPOL ✧ таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 75 мг, 150 мг: 30 или 50 шт.	acetylsalicylic acid	B01AC06	НПВС. Антиагрегант	ЛСР-006548/09 17.08.09	949
УНИДЕРМ®/UNIDERM крем д/наружн. прим. 0.1%: тубы [illegible] или 30 г	mometasone	D07AC13	ГКС для наружного применения	ЛСР-004198/08 30.05.08	951
ФЕБРОФИД®/FEBROFID ✧ гель д/наружн. прим. 2.5%: тубы 30 г или 50 г	ketoprofen	M02AA10	НПВС для наружного применения	П N015477/01 08.04.09	953
ФИТОЛИЗИН®/PHYTOLYSIN ✧ паста д/пригот. суспензии д/приема внутрь: туба 100 г	comb. drug	G04BX	Фитопрепарат с диуретическим, спазмолитическим и литолитическим действием	П N014807/01 30.11.10	964

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

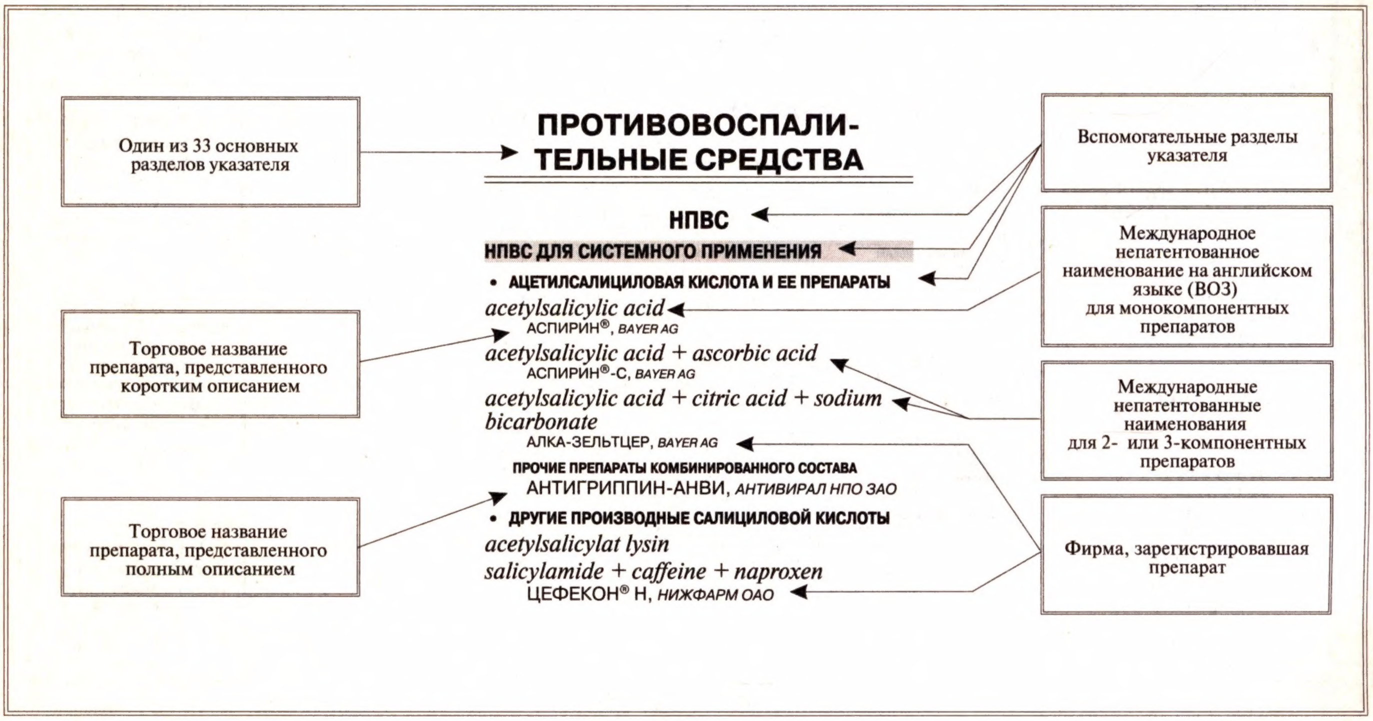
◆ Если Вы знаете только **международное непатентованное наименование** (например, acetylsalicylic acid, nifedipine или omeprazol), то **"Указатель международных наименований"** (***раздел Д* – синие страницы**) представит Вам торговые названия монокомпонентных лекарственных препаратов, а также комбинированных ***(выделены курсивом)*** лекарственных препаратов, в состав которых входит интересующее Вас активное вещество (структура указателя международных наименований представлена в *Приложении 4*).

Приложение 4


При отсутствии торговых названий препаратов описание активной субстанции представлено в *Разделе 3*
Торговое название монокомпонентного препарата, представленного коротким описанием
Торговое название комбинированного препарата, представленного полным описанием
Торговое название монокомпонентного препарата, представленного полным описанием
ACETYLSALICYLAT LYSIN (DAC Mod.)
(см. раздел 3)
ACETYLSALICYLIC ACID (DCF)
ТРОМБО АСС®,
LANNACHER HEILMITTEL Ges.m.b.H.
АСПИРИН®, BAYER AG
АСПИРИН® КАРДИО, BAYER AG
АНТИГРИППИН-АНВИ, АНТИВИРАЛ НПО ЗАО
КАРДИОМАГНИЛ, NYCOMED DANMARK AS
АЛКА-ЗЕЛЬТЦЕР, BAYER AG
АСПИРИН®-С, BAYER AG
ACICLOVIR (Rec.INN)
АЦИКЛОВИР-АКОС, СИНТЕЗ ОАО
АЦИКЛОВИР, НИЖФАРМ ОАО
АЦИКЛОВИР ГЕКСАЛ, HEXAL AG
АЦИКЛОВИР-АКРИ®, АКРИХИН ОАО
ВИВОРАКС, CADILA PHARMACEUTICALS Ltd.
ВИРОЛЕКС, KRKA d.d.
Подтверждение регистрации товарного знака на территории РФ
Торговое название и фирма производитель комбинированного препарата, представленного коротким описанием
Международное непатентованное наименование

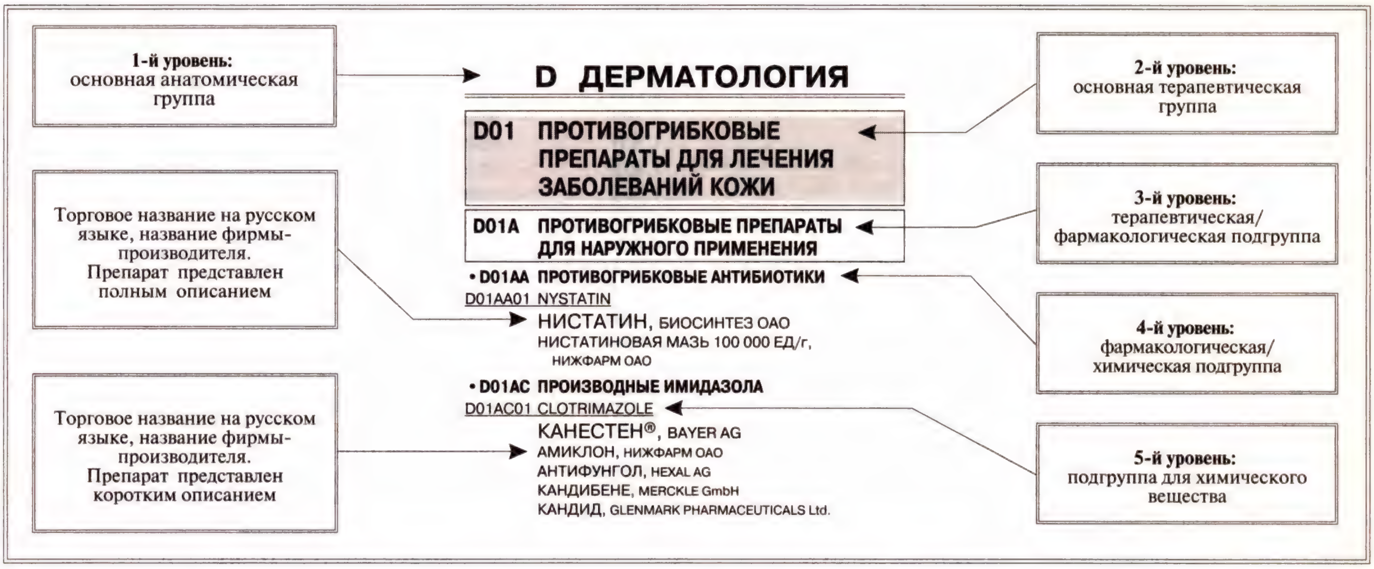
◆ Если Вас интересует **более широкий круг препаратов**, например, по фармакологической (бета-адреноблокирующие средства, блокаторы кальциевых каналов и т.п.) или клинической (антиангинальные средства, противовоспалительные средства и т.п.) принадлежности, необходимо обратиться к разделу **"Указатель клинико-фармакологических групп" (*раздел Г* – желтые страницы)**, где Вы найдете торговые названия и названия фирм-производителей всех препаратов данной группы (структура указателя представлена в *Приложении 5*).

Приложение 5


Один из 33 основных разделов указателя
Торговое название препарата, представленного коротким описанием
Торговое название препарата, представленного полным описанием
ПРОТИВОВОСПАЛИ-ТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА
НПВС
НПВС ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
• АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРЕПАРАТЫ
acetylsalicylic acid
АСПИРИН®, *BAYER AG*
acetylsalicylic acid + ascorbic acid
АСПИРИН®-С, *BAYER AG*
acetylsalicylic acid + citric acid + sodium bicarbonate
АЛКА-ЗЕЛЬТЦЕР, *BAYER AG*
ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА
АНТИГРИППИН-АНВИ, *АНТИВИРАЛ НПО ЗАО*
• ДРУГИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ
acetylsalicylat lysin
salicylamide + caffeine + naproxen
ЦЕФЕКОН® Н, *НИЖФАРМ ОАО*
Вспомогательные разделы указателя
Международное непатентованное наименование на английском языке (ВОЗ) для монокомпонентных препаратов
Международные непатентованные наименования для 2- или 3-компонентных препаратов
Фирма, зарегистрировавшая препарат

- *Раздел Ж* **(красные страницы)** включает **"Указатель международной анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) системы классификации"** (в английском написании ATC/anatomical-therapeutic-chemical/classification) – рекомендованную Всемирной Организацией Здравоохранения для проведения международных исследований использования лекарственных препаратов (структура АТХ системы классификации представлена в *Приложении 6*). Напоминаем Вам, что АТХ система классификации не является рекомендацией для клинического применения и не подразумевает каких-либо суждений об эффективности лекарственных препаратов.

Приложение 6

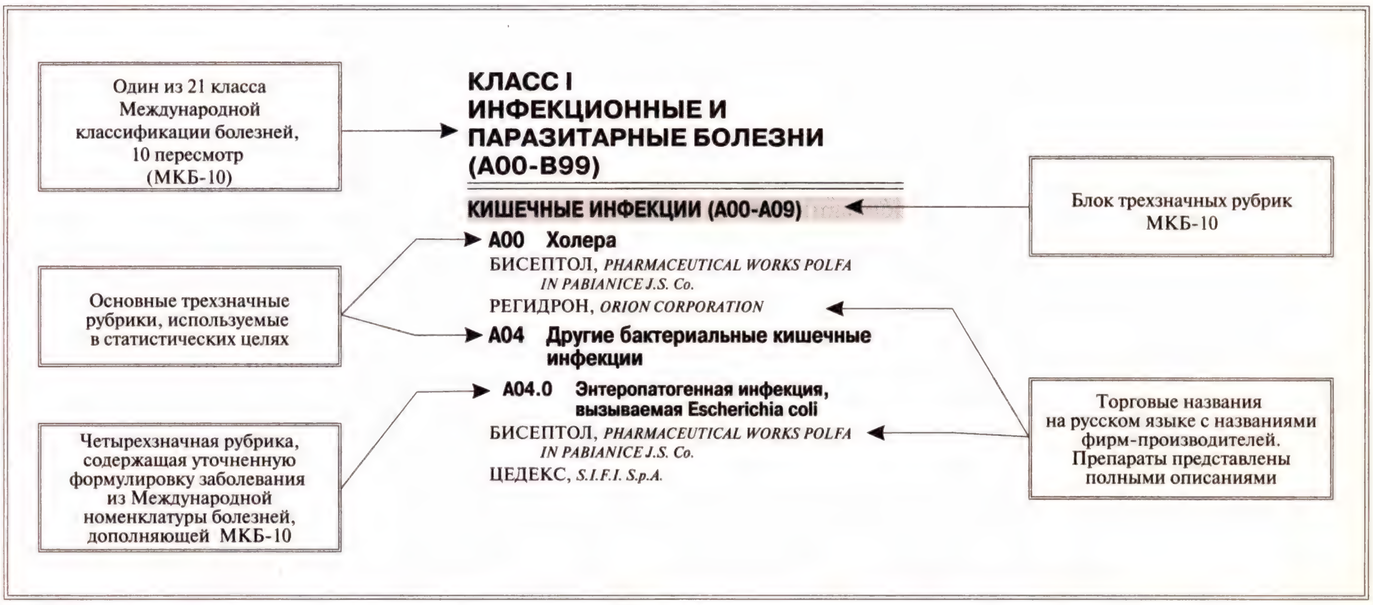

1-й уровень: основная анатомическая группа
D ДЕРМАТОЛОГИЯ
2-й уровень: основная терапевтическая группа
D01 ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ
Торговое название на русском языке, название фирмы-производителя. Препарат представлен полным описанием
D01A ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
3-й уровень: терапевтическая/фармакологическая подгруппа
• D01AA ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ
D01AA01 NYSTATIN
НИСТАТИН, БИОСИНТЕЗ ОАО
НИСТАТИНОВАЯ МАЗЬ 100 000 ЕД/г, НИЖФАРМ ОАО
4-й уровень: фармакологическая/химическая подгруппа
• D01AC ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА
D01AC01 CLOTRIMAZOLE
Торговое название на русском языке, название фирмы-производителя. Препарат представлен коротким описанием
КАНЕСТЕН®, BAYER AG
АМИКЛОН, НИЖФАРМ ОАО
АНТИФУНГОЛ, HEXAL AG
КАНДИБЕНЕ, MERCKLE GmbH
КАНДИД, GLENMARK PHARMACEUTICALS Ltd.
5-й уровень: подгруппа для химического вещества

- Если Вы знаете **торговое название препарата** на русском или английском языке, то номер страницы с его описанием можно найти по алфавитному указателю торговых названий, приведенному в конце Справочника (***раздел И***).

  Зная **торговое название препарата** на русском языке, Вы можете не обращаться к алфавитному указателю, а найти необходимую информацию непосредственно в разделе **"Описание лекарственных препаратов"** (***раздел Б***), где описания всех препаратов приводятся в алфавитном порядке в соответствии с зарегистрированными торговыми названиями.

- Поиск лекарственных препаратов, рекомендованных к применению при конкретных нозологических формах заболеваний, Вам поможет осуществить **"Нозологический указатель"** (***раздел Е* – оранжевые страницы**), составленный на основе "Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем" – 10 пересмотр (МКБ-10), принятой в РФ. (Структура указателя представлена в *Приложении 7*).

Приложение 7


Один из 21 класса Международной классификации болезней, 10 пересмотр (МКБ-10)
КЛАСС I
ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ
(A00-B99)
КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ (A00-A09)
Блок трехзначных рубрик МКБ-10
A00 Холера
БИСЕПТОЛ, PHARMACEUTICAL WORKS POLFA IN PABIANICE J.S. Co.
РЕГИДРОН, ORION CORPORATION
Основные трехзначные рубрики, используемые в статистических целях
A04 Другие бактериальные кишечные инфекции
A04.0 Энтеропатогенная инфекция, вызываемая Escherichia coli
БИСЕПТОЛ, PHARMACEUTICAL WORKS POLFA IN PABIANICE J.S. Co.
ЦЕДЕКС, S.I.F.I. S.p.A.
Торговые названия на русском языке с названиями фирм-производителей. Препараты представлены полными описаниями
Четырехзначная рубрика, содержащая уточненную формулировку заболевания из Международной номенклатуры болезней, дополняющей МКБ-10

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон
АЕ – антитоксические единицы
АКТГ – адренокортикотропный гормон
Анти-Ха активность – активность ингибирования активированного X фактора свертывания
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АЛТ – аланинтрансфераза
АМФ – аденозинмонофосфат
ц-АМФ – цикло-аденозинмонофосфат
АСТ – аспарагинтрансфераза
АТрЕ – антитрипсиновые единицы
АТФ – аденозинтрифосфат
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БАД – биологически активная добавка к пище
ВГН – верхняя граница нормы
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (система)
ГГТ – гамма-глутаминтрансфераза
ГКС – глюкокортикоидные средства
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМГ-Ко А – бета-гидрокси-бета-метил-глутарил коэнзим А
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон
ГЭБ – гемато-энцефалический барьер
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЦП – детский церебральный паралич
ЕД – единица(ы) действия
ЕД FIP – единица(ы) действия, установленная(ые) Международной Федерацией Фармации
ЕД Ph.Eur. – единица(ы) действия, установленная(ые) Европейской Фармакопеей
ЕС – единицы связывания анатоксина
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ЗНС – злокачественный нейролептический синдром
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИМТ – индекс массы тела
КИЕ – калликреин инактивирующая(ие) единица(ы)
КК – клиренс креатинина
КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
КЩР – кислотно-щелочное равновесие
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛППП – липопротеины промежуточной плотности
МАО – моноаминоксидаза
МАС синдром – синдром Морганьи-Адамса-Стокса
МЕ – международные единицы
МЕД – мышечные единицы действия
МИБП – медицинский иммунобиологический препарат
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
МНК – минимальная наркотическая концентрация
МНО – международное нормализованное отношение
МОТ – триглицериды с короткими и средними углеродными цепями
МПК – минимальная подавляющая концентрация
МРТ – магнитно-резонансная томография
НАДФ – никотинамиддинуклеотид фосфат
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
НЦД – нейроциркуляторная дистония
НЯК – неспецифический язвенный колит
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПАБК – парааминобензойная кислота
ПАВ – поверхностно-активные вещества
ПАСК – парааминосалициловая кислота
ПДК – предельно допустимая концентрация
ПСА – простатический специфический антиген
ПСВ – пиковая скорость выдоха
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК – рибонуклеиновая кислота
РЭС – ретикуло-эндотелиальная система
СКВ – системная красная волчанка
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СССУ – синдром слабости синусового узла
СТГ – соматотропный гормон
ТГ – триглицериды
ТТГ – тиреотропный гормон
ТТРГ – тиреотропинрилизинг гормон
ТПС – трансдермальная проводящая система
ТТС – трансдермальная терапевтическая система
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФДЭ – фосфодиэстераза
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО – фактор некроза опухоли
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХГ – хорионический гонадотропин
ХЕ – хлебные единицы
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЦПД – цитопатическая доза
ЧМН – черепно-мозговые нервы
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ – электрокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография
в/а – внутриартериально
в/в – внутривенно
в/к – внутрикожно
в/м – внутримышечно
м.м. – молекулярная масса
п/к – подкожно
станд. – стандартизированный
AV – атриовентрикулярная (блокада, проводимость)
ASA – Американское общество анестезиологов
AUC – площадь под кривой "концентрация-время"
C_{max} – максимальная концентрация
C_{ss} – равновесная концентрация
CYP – цитохром P450
$T_{1/2}$ – период полувыведения
V_d – объем распределения
GABA – гамма-аминобутировая кислота (=ГАМК)
Ig – иммуноглобулин(ы)
HBsAg – австралийский антиген
LGL синдром – синдром Лауна-Гейнонга-Левина
MedDRA – медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности
NMDA – N-метил-D-аспартат
NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов
PAF – фактор агрегации тромбоцитов
PUVA терапия – общая/локальная фотохимиотерапия
WPW синдром – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта
T_{max} – время достижения максимальной концентрации
QT_c – интервал QT скорригированный

СПИСОК ФИРМ-УЧАСТНИКОВ

A.NATTERMANN and Cie. GmbH * Германия (см. САНОФИ) 75

ABBOTT GmbH & Co. KG * Германия
(см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

ABBOTT SrL * Италия (см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

ABBOTT FRANCE * Франция (см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

ABBOTT HEALTHCARE SAS * Франция
(см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V. * Нидерланды
(см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

ABBOTT LABORATORIES Limited * Великобритания
(см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

ABBOTT PRODUCTS GmbH * Германия
(см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

ABBOTT SRL * Италия (см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

ACTAVIS GROUP hf. * Исландия (см. АКТАВИС ГРУПП АО) 19

ACTAVIS GROUP PTC ehf. * Исландия (см. АКТАВИС ГРУПП АО) 19

ACTAVIS hf. * Исландия (см. АКТАВИС ГРУПП АО) 19

ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd. * Швейцария
(см. АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Лтд.) 102

ALFA WASSERMANN S.p.A. * Италия
(см. АЛЬФА ВАССЕРМАНН ООО) 22

ALMIRALL S.A. * Испания (см. ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО) 37

ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd. * Индия
(см. ОКСФОРД ЛАБОРАТОРИЗ Пвт. Лтд.) 65

ASTRAZENECA AB * Швеция (см. АСТРАЗЕНЕКА) 23

ASTRAZENECA UK Ltd. * Великобритания (см. АСТРАЗЕНЕКА) 23

AVENTIS PHARMA Ltd. * Великобритания (см. САНОФИ) 75

AVENTIS PHARMA Ltd. * Индия (см. САНОФИ) 75

AVENTIS PHARMA HOLMES CHAPEL * Великобритания
(см. САНОФИ) 75

BALKANPHARMA-DUPNITSA AD * Болгария
(см. АКТАВИС ГРУПП АО) 19

BALKANPHARMA-RAZGRAD AD * Болгария
(см. АКТАВИС ГРУПП АО) 19

BALKANPHARMA-TROYAN AD * Болгария
(см. АКТАВИС ГРУПП АО) 19

BAYER OY * Финляндия (см. Байер ХелсКэр АГ) 24

BAYER CONSUMER CARE AG * Швейцария (см. Байер ХелсКэр АГ) 24

BAYER HealthCare AG * Германия (см. Байер ХелсКэр АГ) 24

BAYER PHARMA AG * Германия (см. Байер ХелсКэр АГ) 24

BAYER SCHERING PHARMA AG * Германия
(см. Байер ХелсКэр АГ) 24

BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d. * Хорватия
(см. БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.) 102

BIOKANOL PHARMA GmbH * Германия (см. СВИЧ ООО) 80

BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH * Германия
(см. БИОЛОГИШЕ ХАЙЛЬМИТТЕЛЬ ХЕЕЛЬ ГмбХ) 31

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH * Германия
(см. БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНЕШНЛ ГмбХ) 31

BRISTOL-MYERS SQUIBB * Франция (см. САНОФИ) 75

BRISTOL-MYERS SQUIBB Company * США (см. АКРИХИН ОАО) 17

BRISTOL-MYERS SQUIBB Company * США (см. Пфайзер) 69

CARINOPHARM GmbH * Германия (см. СВИЧ ООО) 80

CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd. * Венгрия
(см. САНОФИ) 75

CIPLA Ltd. * Индия (см. Д-Р РЕДДИ`С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.) 46

CIPLA Ltd. * Индия (см. Тева) 84

DESMA GmbH * Германия (см. ДЕСМА ГмбХ) 102

Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH * Германия
(см. ДОКТОР КАДЕ ГмбХ) 102

DR. REDDY`S LABORATORIES LTD. * Индия
(см. Д-Р РЕДДИ`С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.) 46

Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG * Германия
(см. Доктор Вильмар Швабе ГмбХ & Ко. КГ) 45

EGIS PHARMACEUTICALS Plc * Венгрия
(см. ЭГИС ЗАО фармацевтический завод) 95

ELI LILLY VOSTOK S.A. * Швейцария
(см. ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А.) 98

EVER Neuro Pharma GmbH * Австрия
(см. ЭВЕР НЕЙРО ФАРМА ГмбХ) 102

F.Hoffmann-La Roche Ltd. * Швейцария
(см. Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.) 86

FAMY CARE Limited * Индия (см. Д-Р РЕДДИ`С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.) 46

FATOL ARZNEIMITTEL GmbH * Германия (см. СВИЧ ООО) 80

FERRER INTERNACIONAL S.A. * Испания (см. ТАКЕДА) 81

GEDEON RICHTER Plc. * Венгрия (см. ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО) 37

GENZYME EUROPE B.V. * Нидерланды (см. САНОФИ) 75

GLOBOPHARM Pharmazeutische Produktions- und Handelsgesellschaft mbH *
Австрия (см. БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНЕШНЛ ГмбХ) 29

GRINDEX AO * Латвия (см. ФАРМСТАНДАРТ ОАО) 87

GRUNENTHAL GmbH * Германия (см. ШТАДА СНГ) 89

HAMELN PHARMA PLUS GmbH * Германия (см. СВИЧ ООО) 80

HANDOK Inc. * Республика Корея (см. САНОФИ) 75

HAUPT PHARMA WOLFRATSHAUSEN GmbH * Германия
(см. БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНЕШНЛ ГмбХ) 29

HEMOFARM A.D. * Сербия (см. ШТАДА СНГ) 89

HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o. * Польша (см. АКРИХИН ОАО) 17

HEXAL AG * Германия (см. САНДОЗ) 73

INTENDIS GmbH * Германия (см. Байер ХелсКэр АГ) 24

IPSEN PHARMA * Франция (см. ИПСЕН ФАРМА) 51

J.URIACH & CIA S.A. * Испания (см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

JADRAN Galenski Laboratorij d.d. * Хорватия (см. ШТАДА СНГ) 89

JADRAN Galenski Laboratorij d.d. * Хорватия
(см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

JADRAN Galenski Laboratorij d.d. * Хорватия
(см. ЯДРАН Галенский Лабораторий АО) 101

KRKA d.d. * Словения (см. КРКА) 52

L.Molteni & C. dei F.Lli Alitti Societa di Esercizio S.p.A. * Италия
(см. Д-Р РЕДДИ`С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.) 46

Laboratoires AVENTIS * Франция (см. САНОФИ) 75

Laboratoires FOURNIER S.A. * Франция
(см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) 93

Laboratoires MAYOLY-SPINDLER * Франция
(см. Лаборатории МАЙОЛИ СПИНДЛЕР) 55

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret * Франция (см. МСД) 59

Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA * Франция
(см. Лаборатории МАЙОЛИ СПИНДЛЕР) 55

Laboratoires THÉA * Франция
(см. САНТЭН АО) 79

Laboratories Servier * Франция (см. Лаборатории Сервье) 56

Laboratorios LICONSA S.A. * Испания (см. ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО) 37

Laboratorios NOVAG S.A. * Испания (см. ТАКЕДА) 81

LEK d.d. * Словения (см. САНДОЗ) 73

Les Laboratoires Servier * Франция (см. Лаборатории Сервье) 56

Les Laboratoires Servier * Франция
(см. ЭГИС ЗАО фармацевтический завод) 95

LYKA LABS Ltd. * Индия (см. ШТАДА СНГ) 89

MEDANA PHARMA S.A. * Польша (см. АКРИХИН ОАО) 17

MERCK KGaA * Германия (см. МЕРК СЕРОНО подразделение компании Мерк КГаА) ... 58

MERCK KGaA * Германия (см. ТАКЕДА) ... 81

MERCK SANTE s.a.s. * Франция (см. МЕРК СЕРОНО подразделение компании Мерк КГаА) ... 58

MERCK SANTE s.a.s. * Франция (см. ТАКЕДА) ... 81

MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH * Германия (см. ТАКЕДА) ... 81

MERCK SHARP & DOHME B.V. * Нидерланды (см. МСД) ... 59

MERCK SHARP & DOHME Corp. * США (см. МСД) ... 59

MSD CONSUMER CARE Inc. * США (см. МСД) ... 59

N.V. ORGANON * Нидерланды (см. МСД) ... 59

NORDIX PHARMA VERTRIEB GmbH * Германия (см. ШТАДА СНГ) ... 89

NORTON HEALTHCARE Ltd. * Великобритания (см. Тева) ... 84

NOVARTIS PHARMA AG * Швейцария (см. Д-Р РЕДДИ`С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.) ... 46

NOVARTIS PHARMA AG * Швейцария (см. НОВАРТИС ФАРМА ООО) ... 62

NOVARTIS PHARMA STEIN AG * Швейцария (см. НОВАРТИС ФАРМА ООО) ... 62

NOVO NORDISK A/S * Дания (см. НОВО НОРДИСК А/С) ... 64

NYCOMED GmbH * Германия (см. ТАКЕДА) ... 81

NYCOMED AUSTRIA GmbH * Австрия (см. ТАКЕДА) ... 81

NYCOMED DANMARK ApS * Дания (см. ТАКЕДА) ... 81

NYCOMED DEUTSCHLAND GmbH * Германия (см. ТАКЕДА) ... 81

NYCOMED PHARMA AS * Норвегия (см. ТАКЕДА) ... 81

OLAINFARM AS * Латвия (см. ОЛАЙНФАРМ АО) ... 66

OM PHARMA S.A. * Швейцария (см. ТАКЕДА) ... 81

ORGANON (Ireland) Ltd. * Ирландия (см. МСД) ... 59

OXFORD Laboratories Pvt. Ltd. * Индия (см. ОКСФОРД ЛАБОРАТОРИЗ Пвт. Лтд.) ... 65

PFIZER GmbH * Германия (см. Пфайзер) ... 69

PFIZER Inc. * США (см. Пфайзер) ... 69

PFIZER PGM * Франция (см. Пфайзер) ... 69

PFIZER ITALIA S.r.L. * Италия (см. Пфайзер) ... 69

PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH * Германия (см. Пфайзер) ... 69

PFIZER MFG. BELGIUM N.V. * Бельгия (см. Пфайзер) ... 69

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. * Польша (см. АКРИХИН ОАО) ... 17

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY * США (см. Пфайзер) ... 69

PLIVA HRVATSKA d.o.o. * Хорватия (см. Тева) ... 84

POLICHEM S.A. * Люксембург (см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) ... 93

PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd. * Индия (см. ОКСФОРД ЛАБОРАТОРИЗ Пвт. Лтд.) ... 65

PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES * Индонезия (см. СВИЧ ООО) ... 80

RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd. * Великобритания (см. ИПСЕН ФАРМА) ... 51

RIEMSER ARZNEIMITTEL AG * Германия (см. СВИЧ ООО) ... 51

ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd. * Великобритания (см. СВИЧ ООО) ... 51

ROTTENDORF PHARMA GmbH * Германия (см. Байер ХелсКэр АГ) ... 24

ROWA PHARMACEUTIKALS Ltd. * Ирландия (см. СВИЧ ООО) ... 80

S.C. BIOTEHNOS S.A. * Румыния (см. РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.) ... 71

S.C. ROMPHARM Company S.R.L. * Румыния (см. РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.) ... 71

SAGMEL, Inc. * США (см. Байер ХелсКэр АГ) ... 24

SANDOZ d.d. * Словения (см. САНДОЗ) ... 73

SANDOZ GmbH * Австрия (см. САНДОЗ) ... 73

SANOFI INDIA Limited * Индия (см. САНОФИ) ... 75

SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC * Франция (см. САНОФИ) ... 75

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE * Франция (см. САНОФИ) ... 75

SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH * Германия (см. САНОФИ) ... 75

SANOFI-AVENTIS France * Франция (см. ЗЕНТИВА) ... 49

SANOFI-AVENTIS France * Франция (см. САНОФИ) ... 75

SANOFI-AVENTIS France * Франция (см. ФармФирма СОТЕКС ЗАО) ... 88

SANTEN OY * Финляндия (см. САНТЭН АО) ... 79

SCHERING SAS * Франция (см. Байер ХелсКэр АГ) ... 24

SCHERING-PLOUGH * Франция (см. МСД) ... 59

SCHERING-PLOUGH LABO N.V. * Бельгия (см. МСД) ... 59

SPRING VAST INVESTMENTS Limited * Сингапур (см. ШТАДА СНГ) ... 89

STADA Arzneimittel AG * Германия (см. ШТАДА СНГ) ... 89

TAKEDA GmbH * Германия (см. ТАКЕДА) ... 81

TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTRE (EUROPE) Ltd. * Великобритания (см. ТАКЕДА) ... 81

TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. * Израиль (см. Тева) ... 84

TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. * Израиль (см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) ... 93

TORRENT PHARMACEUTICALS Ltd. * Индия (см. Д-Р РЕДДИ`С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.) ... 46

UNIPHARM, Inc. * США (см. ЮНИФАРМ, Инк.) ... 100

UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories * Индия (см. Джонсон & Джонсон ООО) ... 43

VIFOR (International) Inc. * Швейцария (см. ТАКЕДА) ... 81

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG * Германия (см. ВЁРВАГ ФАРМА ГмбХ и Ко.КГ) ... 36

WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A. * Польша (см. АКРИХИН ОАО) ... 17

ZENTIVA a.s. * Словацкая Республика (см. ЗЕНТИВА) ... 49

ZENTIVA a.s. * Словацкая Республика (см. САНОФИ) ... 75

ZENTIVA k.s. * Чешская Республика (см. ЗЕНТИВА) ... 49

ZENTIVA k.s. * Чешская Республика (см. САНОФИ) ... 75

ZENTIVA SAGLIK URUNLERI SANAYI VE TICARET A.S. * Турция (см. ЗЕНТИВА) ... 49

АВВА РУС ОАО * Россия (см. ОТИСИФАРМ ОАО) ... 67

АВЕНТИС ФАРМА ЗАО * Россия (см. САНОФИ) ... 75

АВЕНТИС ФАРМА ЗАО * Россия (см. ФармФирма СОТЕКС ЗАО) ... 88

АДИКОМ ООО * Россия ... 102

АКТАВИС ООО * Россия (см. АКТАВИС ГРУПП АО) ... 19

АнвиЛаб ООО * Россия ... 102

БАЙЕР ЗАО * Россия (см. Байер ХелсКэр АГ) ... 24

Байер ХелсКэр АГ * Германия ... 24

БИОФАРМАКС ООО * Россия (см. ФАРМАМЕД ООО) ... 102

ВЕРТЕКС ЗАО * Россия ... 35

ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО * Россия (см. ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО) ... 37

ГЕРОФАРМ ООО * Россия (см. ГРУППА КОМПАНИЙ ГЕРОФАРМ) ... 42

ГЕРОФАРМ-Био ОАО * Россия (см. ГРУППА КОМПАНИЙ ГЕРОФАРМ) ... 42

ГИКиМП ФГУ * Россия (см. ПОЛЛО ООО) ... 102

Граминэкс-фарма Группа компаний ООО * Россия ... 102

ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО * Россия ... 43

ЕВРОМЕД ООО * Россия (см. ФАРМАМЕД ООО) ... 102

ЗиО-Здоровье ЗАО * Россия (см. ФАРМАСОФТ НПК ООО) ... 102

Клиника РАНА ООО * Россия ... 102

КРКА-РУС ООО * Россия (см. КРКА) ... 52

МАКИЗ-ФАРМА ООО * Россия (см. ШТАДА СНГ) ... 89
МСД * США ... 59
МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО * Россия (см. МСД) ... 59
НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО * Россия ... 102
НИЖФАРМ ОАО * Россия (см. ШТАДА СНГ) ... 89
НПК БИОТЕХ ООО * Россия ... 102
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО * Россия ... 102
ОТИСИФАРМ ОАО * Россия ... 67
ПЕПТОС ФАРМА ООО * Россия (см. ФАРМА БИО ООО) ... 102
ПИК-ФАРМА ООО * Россия ... 102
ПОЛИСАН НТФФ ООО * Россия ... 68
ПОЛИСОРБ ЗАО * Россия ... 102
ПОЛЛО ООО * Россия ... 102
РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л. * Румыния ... 71
СВИЧ ООО * Россия ... 80
СЕРВЬЕ ЗАО * Россия (см. Лаборатории Сервье) ... 56
СИНТЕЗ ОАО * Россия (см. ПОЛЛО ООО) ... 102
СТРАТЕГИЯ ООО * Россия (см. НПК БИОТЕХ ООО) ... 102
Тева * Израиль ... 84
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО * Россия (см. ТАКЕДА) ... 81
ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ) * Россия (см. ФАРМАМЕД ООО) ... 102
ТНК СИЛМА ООО * Россия ... 102
ФАРМА БИО ЗАО * Россия ... 102
ФАРМА ВАМ ЗАО * Россия ... 102
ФАРМАМЕД ЗАО * Россия ... 102
ФАРМАПРИМ ООО * Республика Молдова (см. АКРИХИН ОАО) ... 17
ФАРМАСОФТ НПК ООО * Россия ... 102
Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО * Россия ... 102
Фармацевтическая фирма ЛЕККО ЗАО * Россия (см. ФАРМСТАНДАРТ ОАО) ... 87
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО * Россия (см. ОТИСИФАРМ ОАО) ... 67
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО * Россия (см. ФАРМСТАНДАРТ ОАО) ... 87
ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО * Россия (см. ФАРМСТАНДАРТ ОАО) ... 87
ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО * Россия (см. ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО) ... 93
ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО * Россия (см. ФАРМСТАНДАРТ ОАО) ... 87
ФармФирма СОТЕКС ЗАО * Россия (см. АнвиЛаб ООО1) ... 102
ФармФирма СОТЕКС ЗАО * Россия ... 88
ФАРМ-ХОЛДИНГ ЗАО * Россия (см. ГРУППА КОМПАНИЙ ГЕРОФАРМ) ... 42
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО * Россия (см. АКРИХИН ОАО) ... 17
ШТАДА СНГ * Россия ... 89
ЭббВи ООО * Россия ... 102
ЭкоФармИнвест ООО * Россия ... 102
ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО * Россия ... 99

* * * * *

Выписывается врачам

VIDAL
2015
СПРАВОЧНИК ВИДАЛЬ
Лекарственные препараты в России
Rx
Patient
Date
Видаль
Так часто как нужно...
Передозировки не бывает.
VIDAL RUSSIA

ПОКАЗАНИЯ
- Сведения о лекарствах
- Помощь в принятии решения
- Сравнение лекарств

ДОЗИРОВКА
- Максимальная доза не ограничена

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- Нет

www.vidal.ru

СПИСОК НОВЫХ И СУЩЕСТВЕННО ПЕРЕРАБОТАННЫХ ОПИСАНИЙ ПРЕПАРАТОВ

АВАСТИН®	105
АВЕЛОКС®	108
АЗЕЛИК®	114
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА	114
АКИНЕТОН®	118
АКИНЕТОН® таблетки	118
АККУЗИД®	119
АККУПРО®	123
АКРИДЕРМ® ГК	129
АКСАМОН®	130
АКТЕМРА®	131
АЛИМТА®	138
АЛЬГЕРИКА	144
АЛЬКА-ПРИМ®	146
АЛЬФА НОРМИКС®	148
АМАРИЛ®	150
АМАРИЛ® М	153
АМБРОГЕКСАЛ®	157
АМЕЛОТЕКС®	161
АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения	161
АМЕЛОТЕКС® таблетки	162
АНВИМАКС®	164
АНВИМАКС® капсулы	166
АНВИФЕН®	168
АНТИГРИППИН-АНВИ®	172
АПИДРА® СолоСтар®	174
АПРОВЕЛЬ®	177
АРБИДОЛ®	179
АРЛЕТ®	182
АЦИПОЛ®	193
АЦЦ®	195
АЭРТАЛ®	197
БЕЛАРА®	202
БЕНФОГАММА® 150	205
БЕПАНТЕН®	205
БЕПАНТЕН® мазь	206
БЕПАНТЕН® ПЛЮС	206
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120	219
БОНАДЭ®	223
БОНЕФОС®	226
БУСКОПАН®	233
ВАЛЬДОКСАН®	243
ВАЛЬСАКОР®	245
ВАМЛОСЕТ	251
ВЕРОШПИРОН	261
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф	263
ВИАГРА®	265
ВИЗАРСИН®	269
Виктоза®	272
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС	278
ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10	280
ГАБАГАММА®	283
ГАЛАЗОЛИН®	285
ГАЛВУС	286
ГАНАТОН	293
ГЕПТРАЛ®	298
ГЕПТРАЛ® таблетки	299
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА	301
ГЕСТАРЕЛЛА®	310
ГИОТРИФ®	313
ГЛУТОКСИМ®	317
ГЛЮКОВАНС®	320
ГЛЮКОФАЖ®	322
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 500 мг	323
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 750 мг	325
ГРИППОЛ® ПЛЮС	330
ГУТТАЛАКС®	332
ГУТТАЛАКС® таблетки	333
ДАЛАЦИН®	335
ДАЛАЦИН® гель для наружного применения	336
ДАЛАЦИН® крем вагинальный	337
ДАЛЬНЕВА®	337
ДЕЗАЛ	342
ДЕПАКИН®	344
ДЕПАКИН® ХРОНО	347
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™	350
ДЖЕС® ПЛЮС	359
ДИНАМИКО	375
ДИНОЛАК®	376
ДИФЛЮКАН®	382
ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА	386
ДОКТОР МОМ®	388
ДУЛЬКОЛАКС®	392
ДЮФАЛАК®	399
ЗАВЕСКА®	401
ЗАЛАИН®	403
ЗЕЛБОРАФ®	404
ЗИЛТ®	410
ЗИНФОРО®	412
ЗОЛИНЗА®	414
ЗОЛОФТ®	416
ИБУФЕН®	425
ИММУНАЛ®	432
ИМУНОРИКС	437
ИНВАНЗ®	438
ИНСПРА®	442
ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ	444
ИНСУМАН® РАПИД ГТ	447
ИНФЛЮНЕТ®	450
ЙОДБАЛАНС®	453
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ	458
КАТАДОЛОН®	464
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ	465
КЕТОНАЛ® гель	468
КЕТОНАЛ® крем	469
КЛАЦИД® для инфузий	474
КЛАЦИД® таблетки	478
КЛАЦИД® СР	481
КЛЕКСАН®	485
КО-ПЕРИНЕВА®	490
КОАПРОВЕЛЬ®	493
КОГИТУМ	497
КомплигамВ®	497
КОПЛАВИКС®	503
КОРАКСАН®	507
КОРДАРОН® таблетки	510
КСАЛАКОМ®	521
КСАЛАТАМАКС	523
КСАЛАТАН®	524
КСАРЕЛТО®	525
КСАРЕЛТО® 2.5 мг	529
КСЕФОКАМ	536
ЛАВЕНУМ®	539
ЛАЗОЛВАН®	540
ЛАЗОЛВАН® сироп	541
ЛАЗОЛВАН® РИНО	542
ЛАКТОФИЛЬТРУМ®	545
ЛАНТУС® СолоСтар®	545
Левемир® ФлексПен®	548
ЛЕДИБОН®	559
ЛИПРИМАР®	572
ЛИРИКА®	574
ЛОРИСТА® Н 100	591
ЛУЦЕНТИС	594
МАБТЕРА®	597
МАГНЕ В6®	603
МАГНЕ В6® ФОРТЕ	604
МАГНЕРОТ®	604
МЕМАНТИНОЛ®	613
МЕТАПРОТ®	619

МЕТЕОСПАЗМИЛ 620
МИКАРДИС® 626
МикардисПлюс® 627
МИКРАЗИМ® 632
МИЛДРОНАТ® 633
МИЛЬГАММА® 634
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ 635
МИРЕНА® 641
МОКСАРЕЛ® 653
МОНТЕЛАСТ 655
МУКОСАТ® 660
МЮСТОФОРАН® 660
НАЗОНЕКС® 663
НАЙЗ® 665
НЕЙРОМИДИН® 670
НЕЙРОМИДИН® таблетки 671
НЕКСАВАР 672
НЕКСИУМ® 675
НЕКСИУМ® лиофилизат 678
НЕО-ЗЕКСТ 680
НЕОСМЕКТИН® 683
НЕОТОН 684
НоваРинг® 695
НООДЖЕРОН 719
НООПЕПТ® 720
НОРВАСК® 722
НОФЛЮКС 724
ОВИПОЛ КЛИО® 725
ОКТРЕТЕКС® 727
ОМАКОР 729
ОМЕЗ® 730
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА 732
ОРСОТЕН 736
ОРСОТЕН® СЛИМ 737
ОСТЕРЕПАР® 740
ПАНОКСЕН 746
ПАНТОДЕРМ® 748
ПЕГАСИС® 751
ПЕРСЕН® 760
ПЕРЬЕТА™ 761
ПЛАВИКС® 764
ПРАДАКСА® 774
ПРЕВЕНАР® 13 780
ПРЕДУКТАЛ® МВ 785
ПРЕСТАРИУМ® А 790
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки
диспергируемые в полости рта 794
ПРОКТОСЕДИЛ® 798
ПРОКТОСЕДИЛ® М 799
ПРОНОРАН® 799
РЕАСАНЗ 802
РЕВАЦИО® 804
РЕЛПАКС® 809
РЕМИКЕЙД® 811
РЕННИ® 818
РИТМОНОРМ® 823
РОВАТИНЕКС 825
РОЗИСТАРК® 829
РОЗУКАРД® 833
РОЗУЛИП® 835
РОНКОЛЕЙКИН® 840
САБ® СИМПЛЕКС 842
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО 845
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС 846
СЕРМИОН® 846
СЕРМИОН® таблетки 847
СИБРИ® БРИЗХАЛЕР® 849
СМЕКТА® 868
СОЛИАН® 871
СОЛИАН® таблетки 869
СПИТОМИН® 878
СТЕМОКИН® 880
СТОПДИАР таблетки 881
СТРИВЕРДИ® РЕСПИМАТ® 882
СУМАМЕД® 884
СУМАМЕД® для инфузий 886
СУМАМЕД® ФОРТЕ 888
СУПРАСТИН® 893
ТАВАНИК® 895
ТАКСИЕР® 898
ТАНАКАН® 900
ТАФЛОТАН® 901
ТВИНСТА® 903
ТЕВЕТЕН® ПЛЮС 911
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС 917
ТИЗЕРЦИН® 919
ТИОГАММА® 923
ТИОГАММА® таблетки 924
ТИРОЗОЛ® 924
ТОРВАКАРД® 926
ТОРНЕТИС® 928
ТРАЖЕНТА® 930
Тресиба® ФлексТач® 939
ТРИХОПОЛ® 945
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО 948
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА 948
УНИДЕРМ® 951
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ 956
ФЕНКАРОЛ 958
ФЕРИНЖЕКТ® 960
ФИЗИОТЕНЗ® 961
ФИЛЬТРУМ®-СТИ 963
ФЛАМАКС® 965
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения 966
ФЛЮКСУМ® 967
ФОКУСИН® 969
ФОРЛАКС® 972
ФОРЛАКС® для детей 971
ФОРСТЕО® 973
ФОРТРАНС® 975
ХАРТИЛ® 979
ХОНДРОГАРД® 982
ХОФИТОЛ 983
ХУМИРА® 984
ЦЕДЕКС® 988
ЦЕЛЕБРЕКС® 990
ЦЕРАКСОН® 994
ЦЕРЕБРОЛИЗИН® 995
ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н 996
ЦИКЛОФЕРОН® 998
ЦИПРОЛЕТ® А 999
ЦИРКАДИН 1001
ЧАМПИКС® 1003
ЭГИЛОК® 1007
ЭГИПРЕС® 1012
ЭГИТРОМБ 1016
ЭДАРБИ® 1020
ЭКВАТОР® 1023
ЭЛАДОН® 1028
ЭЛИКВИС® 1031
ЭМЕНД® 1037
ЭМЕНД® В/В 1039
ЭНАНОРМ 1042
ЭНАП® 1045
ЭНИКСУМ® 1048
ЭНТЕРОСГЕЛЬ® 1052
ЭРЕСПАЛ® 1053
ЭРЕСПАЛ® сироп 1053
ЭРИВЕДЖ 1054
ЭРИКА-35 1056
ЭУТИРОКС® 1066
ЯКВИНУС 1069
ЯРИНА® ПЛЮС 1074

* * * * *

РАЗДЕЛ А

ИНФОРМАЦИОННЫЕ СТРАНИЦЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ФИРМ – ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВ

Издание **VIDAL® – Справочник ВИДАЛЬ "Лекарственные препараты в России"** содержит информацию о **196** фармацевтических фирмах из Австрии, Бельгии, Болгарии, Великобритании, Венгрии, Германии, Дании, Израиля, Индии, Индонезии, Ирландии, Исландии, Испании, Италии, Латвии, Люксембурга, Нидерландов, Норвегии, Польши, Республики Корея, Республики Молдова, России, Румынии, Сербии, Сингапура, Словацкой Республики, Словении, США, Турции, Финляндии, Франции, Хорватии, Чешской Республики, Швейцарии, Швеции.

Издательство **Видаль Рус** информирует своих читателей, что **"Информационные страницы фармацевтических фирм-производителей лекарств"** зарегистрированы в Государственном комитете РФ по делам изобретений и открытий (патент на промышленный образец №2000501496, дата приоритета – 01.09.2000 г). Все права охраняются законодательством об авторских правах. "Информационные страницы" не могут быть опубликованы либо использованы в информационно-поисковых системах без предварительного письменного разрешения издательства **Видаль Рус**.

АКРИХИН ОАО РОССИЯ

142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06 • Факс: (495) 702-95-03
E-mail: akrikhin@akrikhin.ru • http://www.akrikhin.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АЗЕЛИК®/AZELIC ✧ гель д/наружн. прим. 15%: тубы 5 г или 30 г	azelaic acid	D10AX03	Препарат с антипролиферативным и антибактериальным действием для лечения угрей, гиперпигментации	ЛП-001416 11.01.12	114
АКВАДЕТРИМ®/AQUADETRIM ✧ капли д/приема внутрь 15 тыс.МЕ/1 мл: фл. 10 мл с пробкой-капельницей	colecalciferol	A11CC05	Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	П N014088/01 06.10.08	117
АКРИДЕРМ®/AKRIDERM ✧ крем д/наружн. прим. 0.05%: тубы 15 г, 30 г или 50 г ✧ мазь д/наружн. прим. 0.05%: тубы 15 г или 30 г	betamethasone	D07AC01	ГКС для наружного применения	Р N000663/01 11.09.12 ЛС-002317 11.09.12	129
АКРИДЕРМ® ГЕНТА/AKRIDERM GENTA ✧ крем д/наружн. прим. 64 мг+100 мг/100 г: тубы 15 г или 30 г ✧ мазь д/наружн. прим. 64 мг+100 мг/100 г: тубы 15 г или 30 г	betamethasone dipropionate+ gentamicin	D07CC01	Препарат с антибактериальным и противовоспалительным действием для наружного применения	ЛС-000523 23.06.10 ЛСР-006433/08 11.08.08	129
АКРИДЕРМ® ГК/AKRIDERM GK ✧ крем д/наружн. прим. 64 мг+1 г+100 мг/100 г: тубы 15 г или 30 г ✧ мазь д/наружн. прим. 64 мг+1 г+100 мг/100 г: тубы 15 г или 30 г	betamethasone dipropionate+ clotrimazole+ gentamicin	D07XC01	Препарат с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием для наружного применения	Р N002179/01 05.02.09 ЛСР-001890/10 12.03.10	129
АКРИДЕРМ® СК/AKRIDERM SK ✧ мазь д/наружн. прим. 64 мг+3 г/100 г: тубы 15 г или 30 г	betamethasone dipropionate+ salicylic acid	D07XC01	Препарат с противовоспалительным и кератолитическим действием для наружного применения	Р N000683/01 09.07.07	130
АЛЬКА-ПРИМ®/ALKA-PRIM ✧ таб. шипучие 330 мг+100 мг: 2 или 10 шт.	acetylsalicylic acid+ glycine	N02BA51	НПВС комбинированного состава	П N013287/01 10.10.11	146
АЦИКЛОВИР-АКРИ®/ ACICLOVIR-AKRI® ✧ мазь д/наружн. прим. 5%: туба 5 г	aciclovir	D06BB03	Противовирусный препарат для наружного применения	Р N000241/02 24.04.08	193
БАКЛОСАН®/BACLOSAN таб. 10 мг, 25 мг: 50 шт.	baclofen	M03BX01	Миорелаксант центрального действия	П N014785/01 06.11.09	198
БИСЕПТОЛ/BISEPTOL сусп. д/приема внутрь 240 мг/5 мл: фл. 80 мл	co-trimoxazole	J01EE01	Антибактериальный сульфаниламидный препарат	П N014891/01 24.06.08	222
БОБОТИК®/BOBOTIK ✧ капли д/приема внутрь 66.66 мг/1 мл: фл. 30 мл с пробкой-капельницей	simeticone	A03AX13	Препарат, уменьшающий метеоризм	ЛСР-006455/09 13.08.09	222
БЫСТРУМГЕЛЬ®/BYSTRUMGEL ✧ гель д/наружн. прим. 2.5%: тубы 30 г, 50 г или 100 г	ketoprofen	M02AA10	НПВС для наружного применения	Р N002919/01 29.09.08	234
ВЕНОЛАЙФ®/VENOLIFE ✧ гель д/наружн. прим. 20 мг+50 мг+2.5 мг/1 г: тубы 40 г или 100 г	troxerutin+ dexpanthenol+ heparin sodium	C05BA53	Препарат с антитромботическим, ангиопротекторным, венотонизирующим и улучшающим регенерацию тканей действием для наружного применения	ЛС-001377 14.07.11	259
ВИНПОЦЕТИН-АКРИ®/ VINPOCETINE-AKRI® таб. 5 мг: 50 шт.	vinpocetine	N06BX18	Препарат, улучшающий кровообращение и метаболизм головного мозга	Р N002144/01 15.12.08	276
ГАЛАЗОЛИН®/GALAZOLIN® ✧ капли назальные 0.05%, 0.1%: фл. 10 мл с капельницей ✧ гель назальный 0.05%, 0.1%: фл. 10 г с дозирующим устройством	xylometazoline	R01AA07	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	П N014423/01 16.09.08 П N014423/02 18.11.09	285
ГЛИДИАБ®/GLYDIAB® таб. 80 мг: 60 шт.	gliclazide	A10BB09	Пероральный гипогликемический препарат	Р N000001/01 16.05.11	317
ГЛИДИАБ® МВ/GLYDIAB® MR таб. с модифиц. высвобождением 30 мг: 30 или 60 шт.	gliclazide	A10BB09	Пероральный гипогликемический препарат	ЛС-000002 25.02.10	317

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ГЛИМЕКОМБ®/GLIMEKOMB таб. 40 мг+500 мг: 60 шт.	gliclazide+ metformin	A10BD02	Пероральный гипогликемический препарат	ЛСР-009886/09 04.12.09	317
ДИАГЛИНИД®/DIAGLINIDE таб. 500 мкг, 1 мг, 2 мг: 30 или 60 шт.	repaglinide	A10BX02	Пероральный гипогликемический препарат	ЛП-001261 22.11.11	365
ДИАГЛИТАЗОН®/DIAGLITAZON таб. 15 мг, 30 мг, 45 мг: 30 шт.	pioglitazone	A10BG03	Пероральный гипогликемический препарат	ЛСР-006280/09 10.08.09	365
ДИАКАРБ®/DIACARB таб. 250 мг: 30 шт.	acetazolamide	S01EC01	Диуретик. Ингибитор карбоангидразы	П N014889/01-2003 12.12.08	366
ДИАМЕРИД®/DIAMERID таб. 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг: 30 шт.	glimepiride	A10BB12	Пероральный гипогликемический препарат	ЛП-000029 10.11.10	367
ДИКЛОФЕНАК-АКРИ®/ DICLOFENAC-AKRI® ✧ гель д/наружн. прим. 1%: тубы 40 г или 50 г	diclofenac	M02AA15	НПВС для наружного применения	ЛС-002395 12.12.12	368
ИБУФЕН®/IBUFEN ✧ сусп. д/приема внутрь (апельсиновая) 2 г/100 мл: фл. 100 г в компл. с ложкой-дозатором или шприцем-дозатором	ibuprofen	M01AE01	НПВС	П N011428/01 08.04.09	425
КАПОЗИД®/CAPOZIDE таб. 50 мг+25 мг: 28 шт.	captopril+ hydrochlorothiazide	C09BA01	Антигипертензивный препарат	П N014122/01 30.06.08	461
КАПОТЕН®/CAPOTEN таб. 25 мг: 28, 40 или 56 шт.	captopril	C09AA01	Ингибитор АПФ	П N013055/01 07.12.07	461
КЛАРОТАДИН®/CLAROTADINE ✧ таб. 10 мг: 7, 10 или 30 шт. ✧ сироп 100 мг/100 мл: фл. 100 мл в компл. с мерн. ложкой	loratadine	R06AX13	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	Р N003765/02 06.10.09 Р N003765/01 06.10.09	474
ЛОМЕКОМБ®/LOMECOMB® таб., покр. оболочкой: 500 шт.	comb. drug	J04AM	Противотуберкулезный препарат	Р N003651/01 14.07.09	585
МЕСИПОЛ®/MESIPOL р-р д/в/м введения 10 мг/1 мл: амп. 1.5 мл 3 или 5 шт.	meloxicam	M01AC06	НПВС	ЛП-000555 14.07.11	619
МЕТОЗОК®/METOZOC таб. пролонг. действия, покр. пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг: 30 шт.	metoprolol	C07AB02	Бета$_1$-адреноблокатор	ЛП-000570 19.07.11	620
ОВИПОЛ КЛИО®/OVIPOL KLIO ✧ суппозитории вагин. 500 мкг: 15 шт.	estriol	G03CA04	Противоклимактерический эстрогенный препарат	ЛП-001598 22.03.12	725
ОСТЕРЕПАР®/OSTEREPAR таб. 70 мг: 4 шт.	alendronic acid	M05BA04	Ингибитор костной резорбции при остеопорозе	ЛСР-007042/09 07.09.09	740
ПАНТОДЕРМ®/PANTHODERM ✧ мазь д/наружн. прим. 5%: туба 30 г	dexpanthenol	D03AX03	Препарат, улучшающий трофику и регенерацию тканей, для наружного применения	ЛС-000111 02.04.10	748
ПРОТИОКОМБ®/PROTIOCOMB® таб., покр. оболочкой: 50 или 500 шт.	comb. drug	J04AM	Противотуберкулезный препарат	Р N003650/01 15.07.09	801
СУМАМИГРЕН®/SUMAMIGREN таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг: 2 или 6 шт.	sumatriptan	N02CC01	Агонист серотониновых 5-HT$_1$-рецепторов. Препарат с противомигренозной активностью	ЛС-001522 15.09.11	890
ТРИГРИМ®/TRIGRIM таб. 2.5 мг, 5 мг, 10 мг: 30 шт.	torasemide	C03CA04	Диуретик	ЛСР-004423/09 04.06.09	943
ТРИХОПОЛ®/TRICHOPOL таб. 250 мг: 20 шт.	metronidazole	P01AB01	Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью	П N014703/01 18.08.09	945
ТРИХОПОЛ®/TRICHOPOL р-р д/инф. 500 мг/100 мл: фл. 1 шт.	metronidazole	J01XD01	Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью	П N014710/02 20.08.09	947
ТРИХОПОЛ®/TRICHOPOL таб. вагинальные 500 мг: 10 шт.	metronidazole	G01AF01	Препарат с противопротозойным и антибактериальным действием для местного применения в гинекологии	П N014703/02 18.08.09	947
ТРОМБОПОЛ®/TROMBOPOL ✧ таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 75 мг, 150 мг: 30 или 50 шт.	acetylsalicylic acid	B01AC06	НПВС. Антиагрегант	ЛСР-006548/09 17.08.09	949
УНИДЕРМ®/UNIDERM крем д/наружн. прим. 0.1%: тубы 15 г или 30 г	mometasone	D07AC13	ГКС для наружного применения	ЛСР-004198/08 30.05.08	951
ФЕБРОФИД®/FEBROFID ✧ гель д/наружн. прим. 2.5%: тубы 30 г или 50 г	ketoprofen	M02AA10	НПВС для наружного применения	П N015477/01 08.04.09	953
ФИТОЛИЗИН®/PHYTOLYSIN ✧ паста д/пригот. суспензии д/приема внутрь: туба 100 г	comb. drug	G04BX	Фитопрепарат с диуретическим, спазмолитическим и литолитическим действием	П N014807/01 30.11.10	964

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

АКТАВИС ГРУПП АО ИСЛАНДИЯ

Actavis

Actavis Group hf.
Rekjavikurvegur 76-78
220 Hafnarfjordur, Iceland
Tel.: (354) 535-2300
Fax: (354) 535-2301
E-mail: robs@actavis.com

Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14
Факс: (495) 644-44-24
E-mail: info@actavis.ru
http://www.actavis.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АЛМАГЕЛЬ®/ALMAGEL® ✧ сусп. д/приема внутрь 2.18 г+350 мг/5 мл: фл. 170 мл в компл. с дозир. ложкой	algeldrate+ magnesium hydroxide	A02AX	Антацидный препарат	П N012742/01 26.02.10	141
АЛМАГЕЛЬ® А/ALMAGEL® А ✧ сусп. д/приема внутрь 2.18 г+350 мг+109 мг/5 мл: фл. 170 мл в компл. с дозир. ложкой	algeldrate+ magnesium hydroxide+ benzocaine	A02AX	Антацидный препарат в комбинации с местным анестетиком	П N012741/01 26.02.10	141
АЛМАГЕЛЬ® НЕО/ALMAGEL® NEO ✧ сусп. д/приема внутрь 340 мг+395 мг+36 мг/5 мл: пак. 10 мл 10 или 20 шт., фл. 170 мл 1 шт. в компл. с мерн. ложкой	algeldrate+ magnesium hydroxide+ simeticone	A02AF02	Антацидный препарат с компонентом, уменьшающим метеоризм	П N013310/01 18.09.09	141
ВАЗОТЕНЗ/VASOTENZ® таб., покр. оболочкой, 12.5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг: 10, 14, 28 или 30 шт.	losartan	C09CA01	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛС-002340 21.11.11	235
ВАЗОТЕНЗ Н/VASOTENZ® Н таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг+12.5 мг, 100 мг+25 мг: 28 шт.	losartan+ hydrochlorothiazide	C09DA01	Антигипертензивный препарат	ЛСР-005199/08 03.07.08	235
ВАЛВИР/VALVIR таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 10 или 42 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 1000 мг: 7 или 28 шт.	valaciclovir	J05AB11	Противовирусный препарат	ЛП-001723 02.07.12 ЛП-001723 02.07.12	235
ВАЛЗ/VALZ таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 28 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 80 мг, 160 мг: 28 или 98 шт.	valsartan	C09CA03	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛСР-001773/09 10.03.09 ЛСР-001773/09 10.03.09	238
ВАЛЗ Н/VALZ Н таб., покр. пленочной оболочкой, 80 мг+12.5 мг, 160 мг+12.5 мг: 28 или 98 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 160 мг+25 мг: 28 шт.	valsartan+ hydrochlorothiazide	C09DA03	Антигипертензивный препарат	ЛСР-002882/09 13.04.09 ЛСР-002882/09 13.04.09	239
ВЕЛБИН/VELBIN концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 10 мг/1 мл: фл. 1 мл или 5 мл 1 шт.	vinorelbine	L01CA04	Противоопухолевый препарат	ЛС-002697 29.12.11	258
ВЕСТИБО/VESTIBO® таб. 8 мг, 16 мг: 30 шт. таб. 24 мг: 30 шт.	betahistine	N07CA01	Препарат, улучшающий микроциркуляцию лабиринта, применяемый при патологии вестибулярного аппарата	ЛС-001807 09.06.11 ЛСР-004481/07 06.12.07	264
ГЕМЦИТАБИН-АКТАВИС/ GEMCITABINE-ACTAVIS лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 200 мг, 1 г: фл. 1 шт.	gemcitabine	L01BC05	Противоопухолевый препарат. Антиметаболит	ЛП-001436 17.01.12	297
ГУДЛАК/GUDLAC ✧ сироп 667 мг/1 мл: пак. 15 мл 10 шт., фл. 200 мл 1 шт. в компл. с мерн. стаканчиком	lactulose	A06AD11	Слабительный препарат с осмотическими свойствами. Гипоаммониемическое средство	ЛСР-003485/10 27.04.10	332
ДЕЗАЛ/DESAL ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 10, 20 или 30 шт.	desloratadine	R06AX27	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	ЛП-002155 25.07.13	343
ДЕЗАЛ/DESAL ✧ р-р д/приема внутрь 0.5 мг/1 мл: фл. 50 мл, 60 мл, 100 мл, 120 мл, 150 мл или 300 мл в компл. с мерн. ложкой или шприцем-дозатором	desloratadine	R06AX27	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	ЛП-002258 01.10.13	342

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ИНДОВАЗИН®/INDOVASIN ✧ гель д/наружн. прим. 30 мг+20 мг/1 г: туба 45 г	indometacin+ troxerutin	C05CA54	Препарат с противовоспалительным и ангиопротекторным действием	П N012746/01 14.08.08	441
ИРИНОТЕКАН/IRINOTECAN концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 20 мг/1 мл: фл. 2 мл или 5 мл 1 шт.	irinotecan	L01XX19	Противоопухолевый препарат	ЛСР-007342/09 16.09.09	451
КЛОБИР/CLOBIR капс. 400 мг: 100 шт. концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 60 мг/1 мл: фл. 5 мл 1 шт.	clodronic acid	M05BA02	Ингибитор костной резорбции при метастазах в кости	ЛСР-005786/10 23.06.10 ЛП-000446 01.03.11	489
КОРДИ КОР®/CORDI COR® таб. 5 мг, 10 мг: 30 шт.	amlodipine	C08CA01	Блокатор кальциевых каналов. Антиангинальный и антигипертензивный препарат	ЛС-001653 13.09.11	516
КОРДИНОРМ/CORDINORM таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг: 30, 60, 90 или 100 шт.	bisoprolol	C07AB07	Бета$_1$-адреноблокатор	ЛСР-001043/08 26.02.08	517
ЛЕВОСТАР/LEVOSTAR таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг: 5, 7, 10 или 14 шт.	levofloxacin	J01MA12	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	ЛСР-006453/09 13.08.09	558
ЛЕОБЭГ/LEOBAG р-р д/инф. 5 мг/1 мл: пак. 50 мл или 100 мл 1, 5, 10 или 20 шт.	levofloxacin	J01MA12	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	ЛП-001478 06.02.12	563
ЛЕСТРОДЕКС/LESTRODEX таб., покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг: 30 или 100 шт.	letrozole	L02BG04	Противоопухолевый препарат. Ингибитор ароматазы	ЛП-001469 02.02.12	563
ЛОПИРЕЛ/LOPIREL таб., покр. пленочной оболочкой, 75 мг: 14, 28 или 90 шт.	clopidogrel	B01AC04	Антиагрегант	ЛСР-007008/08 02.09.08	588
МОНТЕЛАСТ/MONTELAST таб. жевательные 4 мг, 5 мг: 28, 30 или 98 шт.	montelukast	R03DC03	Антагонист лейкотриеновых рецепторов. Препарат для лечения бронхиальной астмы и аллергического ринита.	ЛП-002407 21.03.14	655
НЕВОТЕНЗ/NEVOTENS таб. 5 мг: 7, 10, 14, 28, 30, 50 или 56 шт.	nebivolol	C07AB12	Бета$_1$-адреноблокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами	ЛП-000016 25.10.10	670
НЕОТИГАЗОН®/NEOTIGASON капс. 10 мг, 25 мг: 30 шт.	acitretin	D05BB02	Препарат, применяемый при гиперкератозах. Ретиноид	П N016163/01 23.08.10	684
НИФЕДИПИН/NIFEDIPINE таб., покр. оболочкой, 10 мг: 50 шт.	nifedipine	C08CA05	Блокатор кальциевых каналов	П N015233/01 12.05.08	693
НОТИРОЛ/NOTIROL таб., покр. пленочной оболочкой, 1 мг, 2 мг: 10 шт.	granisetron	A04AA02	Антагонист серотониновых 5-HT$_3$-рецепторов. Противорвотный препарат центрального действия	ЛСР-005940/09 21.07.09	724
ОКТРЕОТИД-АКТАВИС/ OCTREOTIDE-ACTAVIS р-р д/инф. и п/к введения 50 мкг/1 мл, 100 мкг/1 мл, 500 мкг/1 мл: амп. 10 или 20 шт.	octreotide	H01CB02	Аналог соматостатина. Препарат для проведения интенсивной терапии в гастроэнтерологии	ЛП-001036 21.10.11	727
ПАРАКТ/PARACT концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 10 мг/1 мл: фл. 5 мл, 15 мл, 45 мл, 60 мл 1 шт.	carboplatin	L01XA02	Противоопухолевый препарат	ЛСР-004920/08 25.06.08	748
ПЛАКСАТ/PLAXAT лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 50 мг, 100 мг: фл. 1 шт.	oxaliplatin	L01XA03	Противоопухолевый препарат	ЛСР-000001 02.03.07	768
РАПИМЕД/RAPIMED таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг: 2, 3, 6, 12, 18 или 24 шт.	sumatriptan	N02CC01	Агонист серотониновых 5-HT$_1$-рецепторов. Препарат с противомигренозной активностью	ЛСР-001389/10 26.02.10	801
РОЗАРТ/ROZART таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг: 28, 30, 84 или 90 шт.	rosuvastatin	C10AA07	Гиполипидемический препарат	ЛП-002213 02.09.13	826
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС/ SEDALGIN PLUS ✧ таб. 500 мг+50 мг+38.75 мг: 10 или 20 шт.	metamizole sodium+ caffeine+ thiamine	N02BB72	Анальгетик-антипиретик комбинированного состава	П N012776/01 11.11.08	844
СИНДАКСЕЛ/SINDAXEL конц. д/пригот. р-ра д/инф. 6 мг/1 мл: фл. 5 мл, 16.67 мл, 43.33 мл 1 шт.	paclitaxel	L01CD01	Противоопухолевый препарат	ЛСР-000007 02.03.07	867
СИНДРОКСОЦИН/SINDROXOCIN лиофилизат д/пригот. р-ра д/внутрисосудистого и внутрипузырного введения 10 мг, 50 мг: фл. 1 шт.	doxorubicin	L01DB01	Противоопухолевый антибиотик	ЛС-002670 29.12.11	867

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
СПАЗМАЛГОН®/SPASMALGON® ✧ таб. 500 мг+5 мг+100 мкг: 20 или 50 шт.	metamizole sodium+ pitofenone+ fenpiverinium bromide	N02BB52	Спазмоанальгетик	П N013079/01 05.12.11	874
ТЕНЗОТРАН/TENZOTRAN таб, покр. пленочной оболочкой, 200 мкг, 400 мкг: 14, 28 или 42 шт.	moxonidine	C02AC05	Селективный агонист имидазолиновых рецепторов. Антигипертензивный препарат	ЛСР-000080/10 15.01.10	916
ТОПОТЕКАН-АКТАВИС/ TOPOTECAN-ACTAVIS лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 1 мг, 4 мг: фл. 1 шт.	topotecan	L01XX17	Противоопухолевый препарат	ЛП-001117 03.11.11	926
ТРОКСЕВАЗИН®/TROXEVASIN® ✧ капс. 300 мг: 50 или 100 шт.	troxerutin	C05CA04	Препарат, применяемый при нарушениях венозного кровообращения. Ангиопротектор	П N012713/01 25.03.08	947
ТРОКСЕВАЗИН®/TROXEVASIN® ✧ гель д/наружн. прим. 2%: туба 40 г	troxerutin	C05CA04	Венотонизирующий препарат для наружного применения	П N012713/02 15.08.08	947
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО/ TROXEVASIN® NEO ✧ гель д/наружн. прим. 1.7 мг+20 мг+50 мг/1 г: туба 40 г	heparin sodium+ troxerutin+ dexpanthenol	C05BA53	Препарат с антитромботическим, ангиопротекторным, венотонизирующим и улучшающим регенерацию тканей действием для наружного применения	ЛП-002139 12.07.13	948
ФЕЗАМ®/PHEZAM® капс. 400 мг+25 мг: 60 шт.	piracetam+ cinnarizine	N06BX	Препарат, улучшающий кровообращение и метаболизм головного мозга	П N012828/01 18.05.09	956
ФЛУДАРАБИН-АКТАВИС/ FLUDARABINE-ACTAVIS лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в введения 50 мг: фл. 1 шт.	fludarabine phosphate	L01BB05	Противоопухолевый препарат	ЛП-001990 30.01.13	967
ФЛУТАМИД/FLUTAMIDE таб. 250 мг: 90 шт.	flutamide	L02BB01	Антиандрогенный нестероидный препарат с противоопухолевой активностью	ЛСР-008383/08 22.10.08	967
ФОЗИКАРД/FOSICARD таб. 5 мг, 10 мг, 20 мг: 28 или 30 шт.	fosinopril	C09AA09	Ингибитор АПФ	ЛС-000839 31.08.10	969
ФОЗИКАРД Н/FOSICARD H таб. 20 мг+12.5 мг: 10, 14, 28 или 30 шт.	fosinopril+ hydrochloro-thiazide	C09BA09	Антигипертензивный препарат	ЛС-001573 17.06.11	969
ЭсКорди Кор/EsCordi Cor таб. 2.5 мг, 5 мг: 30 или 50 шт.	non appropriated[1]	C08CA01	Блокатор кальциевых каналов. Антигипертензивный препарат	ЛСР-003270/07 17.10.07	1061
ЭСТАРИЗОЛ/ESTARIZOL таб., покр. пленочной оболочкой, 1 мг: 28 или 30 шт.	anastrozole	L02BG03	Противоопухолевый препарат. Ингибитор ароматазы	ЛП-000138 12.01.11	1064

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

[1] – международное наименование не присвоено

АЛЬФА ВАССЕРМАНН ООО ИТАЛИЯ

115114 Москва, Дербеневская наб. 11,
корп. А, сектор 2, эт. 2
Тел.: (495) 913-68-39

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АЛЬФА НОРМИКС®/ALFA NORMIX® таб., покр. пленочной оболочкой, 200 мг: 12, 14, 28, 36, 42 или 60 шт. гранулы д/пригот. сусп. д/приема внутрь 100 мг/5 мл: фл. 60 мл в компл. с мерной чашечкой	rifaximin	A07AA11	Антибиотик группы рифамицина	ЛС-001993 31.08.10 ЛС-001994 31.08.10	148
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф/VESSEL® DUE F капс. 250 ЛЕ: 50 шт. р-р д/в/в и в/м введения 600 ЛЕ/2 мл: амп. 10 шт.	sulodexide	B01AB11	Антикоагулянт прямого действия	П N012490/01 04.04.08 П N012490/02 04.04.08	263
НЕОТОН/NEOTON® порошок д/пригот. р-ра д/инф. 1 г: фл. 1 или 4 шт.	non appropriated[1]	C01EB06	Метаболический препарат	П N014030/01-2002 24.11.08	684
ФЛЮКСУМ®/FLUXUM® р-р д/п/к введения 3200 анти-Ха МЕ/0.3 мл: шприцы в комплекте с иглами 6 шт. р-р д/п/к введения 4250 анти-Ха МЕ/0.4 мл: шприцы в комплекте с иглами 6 шт. р-р д/п/к введения 6400 анти-Ха МЕ/0.6 мл: шприцы в комплекте с иглами 6 шт.	parnaparin sodium	B01AB07	Антикоагулянт прямого действия	ЛП-002292 05.11.13 ЛП-002292 05.11.13 ЛП-002292 05.11.13	967

[1] – международное наименование не присвоено

* * * * *

Итальянская фармацевтическая компания **Alfa Wassermann** была основана в 1948 году и является производителем оригинальных лекарственных препаратов. Полный цикл – от разработки новой молекулы до производственного процесса – **Alfa Wassermann** проводит в своих лабораториях и заводах в Италии.

Сегодня более чем в 60 странах мира врачи лечат своих пациентов препаратами **Alfa Wassermann.** В мае 2008 года было открыто **ООО Альфа Вассерманн** в России.

Alfa Wassermann всегда следует корпоративной философии и морально-этическим принципам – применять открытия и достижения медицинской науки и биологии для блага людей. Именно забота о здоровье людей является основной целью деятельности компании с момента ее основания.

АСТРАЗЕНЕКА

АстраЗенека Фармасьютикалз ООО
125284 Москва, Беговая ул. 3, стр. 1
Тел.: (495) 799-56-99
Факс: (495) 799-56-98

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ЗИНФОРО®/ZINFORO® порошок д/пригот. концентрата д/пригот. р-ра д/инфузий 600 мг: фл. 1 или 10 шт.	ceftaroline fosamil	J01DI02	Цефалоспорин V поколения	ЛП-001912 20.11.12	412
КРЕСТОР®/CRESTOR® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 28 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 7, 28 или 98 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 28 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 28 шт.	rosuvastatin	C10AA07	Гиполипидемический препарат	ЛП-000226 16.02.11 П N015644/01 24.03.09 П N015644/01 24.03.09 П N015644/01 24.03.09	521
ЛОСЕК® МАПС®/LOSEC MUPS® таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 14 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 14 или 28 шт.	omeprazole	A02BC01	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	П N013848/01 29.09.11 П N013848/01 29.09.11	594
НАРОПИН®/NAROPIN® р-р д/инъекций 2 мг/1 мл: амп. 20 мл 5 шт. р-р д/инъекций 7.5 мг/1 мл: амп. 10 мл 5 шт. р-р д/инъекций 10 мг/1 мл: амп. 10 мл 5 шт.	ropivacaine	N01BB09	Местный анестетик	П N014458/01 27.01.10 П N014458/01 27.01.10 П N014458/01 27.01.10	670
НАРОПИН®/NAROPIN® р-р д/инъекций 2 мг/1 мл: контейнеры 100 мл или 200 мл 5 шт.	ropivacaine	N01BB09	Местный анестетик	П N014458/01 27.01.10	670
НЕКСИУМ®/NEXIUM® таб., покр. оболочкой, 20 мг: 7, 14 или 28 шт. таб., покр. оболочкой, 40 мг: 7, 14 или 28 шт.	esomeprazole	A02BC05	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы	П N013775/01 31.05.07 П N013775/01 31.05.07	675
НЕКСИУМ®/NEXIUM® лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в введения 40 мг: фл. 10 шт.	esomeprazole	A02BC05	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы	ЛС-000920 01.04.11	678
СЕРОКВЕЛЬ® ПРОЛОНГ/ SEROQUEL® PROLONG таб. пролонгированного действия, покр. пленочной оболочкой, 50 мг: 60 шт. таб. пролонгированного действия, покр. пленочной оболочкой, 150 мг: 60 шт. таб. пролонгированного действия, покр. пленочной оболочкой, 200 мг: 60 шт. таб. пролонгированного действия, покр. пленочной оболочкой, 300 мг: 60 шт. таб. пролонгированного действия, покр. пленочной оболочкой, 400 мг: 60 шт.	quetiapine	N05AH04	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛСР-006700/10 15.07.10 ЛСР-006700/10 15.07.10 ЛСР-006700/10 15.07.10 ЛСР-006700/10 15.07.10 ЛСР-006700/10 15.07.10	848

Байер ХелсКэр АГ ГЕРМАНИЯ

Bayer HealthCare

Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00
Факс: (495) 231-12-02

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АВЕЛОКС®/AVELOX® таб., покр. пленочной оболочкой, 400 мг: 5, 7 или 10 шт. р-р д/инф. 400 мг/250 мл: фл. 1 шт., контейнеры 12 шт.	moxifloxacin	J01MA14	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N012034/01 17.05.10 П N012034/02 06.05.10	108
АДАЛАТ®/ADALAT® р-р д/инф. 100 мкг/1 мл: фл. 50 мл 1 шт. в компл. с шприцем и соединительн. трубкой	nifedipine	C08CA05	Блокатор кальциевых каналов	П N013727/01 14.03.08	112
АДВАНТАН/ADVANTAN ✧ крем д/наружн. прим. 0.1%: тубы 5 г, 10 г, 15 г, 20 г, 25 г, 30 г или 50 г ✧ мазь д/наружн. прим. 0.1%: тубы 5 г, 15 г, 20 г, 25 г, 30 г или 50 г ✧ мазь д/наружн. прим. (жирная) 0.1%: тубы 5 г, 10 г, 15 г, 20 г, 25 г, 30 г или 50 г ✧ эмульсия д/наружн. прим. 0.1%: тубы 20 г или 50 г	methylprednisolone aceponate	D07AC14	ГКС для наружного применения	П N013563/01 07.07.11 П N013563/03 06.07.11 П N013563/04 12.08.11 П N013563/02 18.08.11	112
АНДРОКУР®/ANDROCUR® таб. 10 мг: 15 шт. таб. 50 мг: 20 или 50 шт.	cyproterone	G03HA01	Антиандрогенный препарат	П N016225/01 19.02.10 П N008697 17.05.10	169
АНДРОКУР®/ANDROCUR® таб. 100 мг: 60 шт.	cyproterone	G03HA01	Антиандрогенный препарат	П N015349/01 07.10.08	169
АНДРОКУР® ДЕПО/ ANDROCUR® DEPOT р-р д/в/м введения масляный 100 мг/1 мл: амп. 3 мл 3 шт.	cyproterone	G03HA01	Антиандрогенный препарат	П N012238/01 23.07.10	169
АНЖЕЛИК®/ANGELIQ® таб., покр. пленочной оболочкой, 1 мг+2 мг: 28 или 84 шт.	estradiol+ drospirenone	G03FA17	Противоклимактерический препарат	П N016029/01 30.11.09	169
АНТИФЛУ/ANTIFLU ✧ таб., покр. оболочкой, 325 мг+5 мг+2 мг: 12 шт. ✧ порошок д/пригот. р-ра д/приема внутрь 650 мг+10 мг+4 мг/1 пак.: пак. 17 г 5 шт.	paracetamol+ phenylephrine+ chlorphenamine	N02BE51	Препарат для симптоматической терапии острых респираторных заболеваний	П N012271/02 06.08.10 П N012271/01 06.08.10	173
АНТИФЛУ® КИДС/ANTIFLU KIDS ✧ порошок д/пригот. р-ра д/приема внутрь 160 мг+50 мг+1 мг/1 пак.: пак. 12 г 5 или 8 шт.	paracetamol+ ascorbic acid+ chlorphenamine	N02BE51	Препарат для симптоматической терапии острых респираторных заболеваний	ЛС-000415 05.04.10	174
АСПИРИН® КАРДИО/ ASPIRIN® CARDIO ✧ таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг, 300 мг: 20, 28 или 56 шт.	acetylsalicylic acid	B01AC06	НПВС. Антиагрегант	П N015400/01 24.11.09	186
АСПИРИН® КОМПЛЕКС/ ASPIRIN® COMPLEX ✧ порошок шипучий д/пригот. р-ра д/приема внутрь 500 мг+15.58 мг+2 мг/1 пак.: пак. 3.5475 г 10 шт.	acetylsalicylic acid+ phenylephrine+ chlorphenamine	R05X	Препарат для симптоматической терапии острых респираторных заболеваний	ЛС-000478 21.06.10	188
АСПИРИН®-С/ASPIRIN®-С ✧ таб. шипучие 400 мг+240 мг: 10 шт.	acetylsalicylic acid+ ascorbic acid	N02BA51	НПВС комбинированного состава	П N013665/01 09.11.07	188
БЕПАНТЕН®/BEPANTHEN ✧ крем д/наружн. прим. 5%: тубы 3.5 г, 30 г или 100 г	dexpanthenol	D03AX03	Препарат, улучшающий трофику и регенерацию тканей, для наружного применения	П N013984/02 20.06.08	205
БЕПАНТЕН®/BEPANTHEN ✧ мазь д/наружн. прим. 5%: тубы 3.5 г, 30 г или 100 г	dexpanthenol	D03AX03	Препарат, улучшающий трофику и регенерацию тканей, для наружного применения	П N013984/01 19.05.08	206

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС/ BEPANTHEN PLUS ✧ крем д/наружн. прим. 50 мг+5 мг/1 г: тубы 3.5 г, 30 г или 100 г	dexpanthenol+ chlorhexidine	D08AC52	Препарат с противомикробным, противовоспалительным и улучшающим регенерацию тканей действием для наружного применения	П N015461/01 12.12.08	206
БЕРОККА® ПЛЮС/BEROCCA® PLUS ✧ таб. шипучие: 10, 15, 20, 30 или 45 шт.	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами	ЛС-001948 27.08.10	210
БЕРОККА® ПЛЮС/BEROCCA® PLUS ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 30, 60 или 100 шт.	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами	ЛС-001921 24.08.10	210
БЕТАФЕРОН/BETAFERON лиофилизат д/пригот. р-ра д/п/к введения 9.6 млн.МЕ: фл. 5 или 15 шт. в компл. с растворителем или растворителем, адаптером с иглой д/флакона и спиртовыми салфетками	interferon beta-1b	L03AB08	Интерферон. Препарат, применяемый при рассеянном склерозе	П N012097/01 10.06.10	216
БИЛЬТРИЦИД®/BILTRICIDE® таб., покр. пленочной оболочкой, 600 мг: 6 шт.	praziquantel	P02BA01	Противогельминтный препарат	П N013666/01 17.04.08	220
БОНЕФОС®/BONEFOS® капс. 400 мг: 30, 60 или 100 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 800 мг: 60 шт. концентрат д/пригот. р-ра д/в/в введения 60 мг/1 мл: амп. 5 мл 5 шт.	clodronic acid	M05BA02	Ингибитор костной резорбции при метастазах в кости	П N014659/02 14.05.09 П N014659/01 26.05.09 П N014659/03 14.05.09	226
ВЕНТАВИС/VENTAVIS р-р д/ингаляций 10 мкг/1 мл: амп. 2 мл 30 или 90 шт.	iloprost	B01AC11	Антиагрегант. Синтетический аналог простациклина	ЛСР-005775/10 23.06.10	259
ВИЗАННА/VISANNE® таб. 2 мг: 28, 84 или 168 шт.	dienogest	G03D	Гестаген	ЛП-000455 01.03.11	267
ГАДОВИСТ®/GADOVIST® р-р д/в/в введения 1 ммоль/мл: шприцы 5 мл или 7.5 мл 5 шт., фл. 15 мл 5 шт. или 30 мл 1 шт., картриджи 15 мл или 30 мл 5 шт.	gadobutrol	V08CA09	Контрастный диагностический препарат для магнитной резонансной томографии	П N014546/01 29.01.09	285
ГЛЮКОБАЙ®/GLUCOBAY таб. 50 мг, 100 мг: 30 или 120 шт.	acarbose	A10BF01	Пероральный гипогликемический препарат	П N012033/01 31.05.10	319
ДЖЕС®/YAZ® таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мкг+3 мг: 28 или 84 шт.	ethinylestradiol+ drospirenone	G03AA12	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами	ЛСР-008842/08 10.11.08	356
ДЖЕС® ПЛЮС/YAZ® PLUS таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мкг+3 мг+451 мкг: 28 или 84 шт. в компл. с блоком наклеек д/оформления календаря приема	ethinylestradiol+ drospirenone+ levomefolate calcium	G03AA12	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами и активным метаболитом фолиевой кислоты	ЛП-001189 11.11.11	359
ДИАНЕ-35®/DIANE-35 драже 35 мкг+2 мг: 21 шт.	ethinylestradiol+ cyproterone	G03HB01	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами	П N012240/01 02.06.10	367
ЖАНИН®/JEANINE® драже 30 мкг+2 мг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ dienogest	G03AA16	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами	П N013757/01 04.04.08	401
ИЛОМЕДИН/ILOMEDIN® концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 20 мкг/1 мл, 50 мкг/2.5 мл: амп. 1, 5 или 20 шт.	iloprost	B01AC11	Антиагрегант. Синтетический аналог простациклина	П N015572/01 24.11.09	430
КАЛЬЦЕМИН/CALCEMIN ✧ таб., покр. оболочкой: 30, 60 или 120 шт.	comb. drug	A12AX	Препарат, влияющий на фосфорно-кальциевый обмен	П N015890/01 30.06.09	457
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС/ CALCEMIN ADVANCE ✧ таб., покр. оболочкой: 30, 60 или 120 шт.	comb. drug	A12AX	Препарат, влияющий на фосфорно-кальциевый обмен	П N015747/01 26.05.09	457
КЛАЙРА®/QLAIRA таб., покр. пленочной оболочкой, пяти видов: 28 или 84 шт., в т.ч.: таб. темно-желтого цвета 3 мг: 2 шт., таб. розового цвета 2 мг+2 мг: 5 шт., таб. бледно-желтого цвета 2 мг+2 мг: 17 шт., таб. красного цвета 1 мг: 2 шт., таб. (плацебо) белого цвета: 2 шт.	estradiol valerate+ dienogest	G03AB	Комбинированный пероральный контрацептив	ЛП-000010 21.10.10	470
КЛИМАРА®/CLIMARA трансдермальная терапевтическая система 3.8 мг/12.5 см^2, 7.6 мг/25 см^2: 4 шт.	estradiol	G03CA03	Противоклимактерический эстрогенный препарат	П N015577/01 26.05.09	489

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
КЛИМЕН®/CLIMEN драже двух видов: 21 шт. в блистере, 1 блистер в пачке, в т.ч.: драже белого цвета 2 мг: 11 шт., драже розового цвета 2 мг+1 мг: 10 шт.	estradiol valerate+ cyproterone	G03HB01	Противоклимактерический препарат с антиандрогенными свойствами	П N013533/01 16.07.09	489
КЛИМОНОРМ®/KLIMONORM® драже двух видов: 21 шт. в блистере, 1 или 3 блистера в пачке, в т.ч.: драже желтого цвета 2 мг: 9 шт., драже коричневого цвета 2 мг+150 мкг: 12 шт.	estradiol valerate+ levonorgestrel	G03FB09	Противоклимактерический препарат	П N016299/01 09.04.10	489
КСАРЕЛТО®/XARELTO таб., покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг: 14, 28, 56, 98, 100, 168 или 196 шт.	rivaroxaban	B01AX06	Антикоагулянт прямого действия	ЛП-002318 02.12.13	529
КСАРЕЛТО®/XARELTO таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 5, 10, 30 или 100 шт.	rivaroxaban	B01AX06	Антикоагулянт прямого действия	ЛСР-009820/09 03.12.09	533
КСАРЕЛТО®/XARELTO таб., покр. пленочной оболочкой, 15 мг: 14, 28, 42 или 100 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 14, 28 или 100 шт.	rivaroxaban	B01AX06	Антикоагулянт прямого действия	ЛП-001457 25.01.12 ЛП-001457 25.01.12	525
ЛЕВИТРА®/LEVITRA® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 1, 4 или 20 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг: 1 или 4 шт.	vardenafil	G04BE09	Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5	П N015037/01 07.07.08 П N015037/01 07.07.08	554
ЛЕВИТРА® ОДТ/LEVITRA® ODT таб., диспергируемые в полости рта, 10 мг: 1, 2 или 4 шт.	vardenafil	G04BE09	Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5	ЛП-001328 06.12.11	555
ЛОГЕСТ®/LOGEST® таб., покрытые оболочкой, 20 мкг+75 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ gestodene	G03AA10	Монофазный пероральный контрацептив	П N013534/01 14.01.13	577
МАГНЕВИСТ®/MAGNEVIST р-р д/в/в введения 469.01 мг/1 мл: фл. 15 мл или 20 мл; шприцы 10 мл, 15 мл или 20 мл	gadopentetate dimeglumine	V08CA01	Контрастный диагностический препарат для магнитной резонансной томографии	П N015832/01 30.06.09	604
МИКОСПОР®/MYCOSPOR® ✧ крем д/наружн. прим. 10 мг/1 г: туба 15 г	bifonazole	D01AC10	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N013923/03 17.06.08	632
МИКОСПОР®/MYCOSPOR® ✧ р-р д/наружн. прим. 10 мг/1 мл: фл. 15 мл с капельницей	bifonazole	D01AC10	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N013923/02 17.06.08	632
МИКОСПОР® НАБОР/ MYCOSPOR® ONYCHOSET ✧ мазь д/наружн. прим. 10 мг+400 мг/1 г: туба 10 г в компл. с упаковкой водостойкого пластыря, скребком и дозатором	bifonazole+ urea	D01AC60	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N013923/01 17.06.08	632
МИКРОГИНОН®/MICROGYNON® таб., покр. оболочкой, 30 мкг+150 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ levonorgestrel	G03AA07	Монофазный пероральный контрацептив	П N015604/01 27.04.09	633
МИНИЗИСТОН® 20 ФЕМ/ MINIZISTONE 20 FEM таб., покр. оболочкой, 20 мкг+100 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ levonorgestrel	G03AA07	Монофазный пероральный контрацептив	П N015426/01 07.04.09	636
МИРЕНА®/MIRENA внутриматочная терапевтическая система 20 мкг/24 ч: 1 шт.	levonorgestrel	G02BA03	Внутриматочный контрацептив	П N014834/01 03.03.09	641
НАЗОЛ®/NAZOL ✧ спрей назальный 0.05%: фл. 15 мл, 30 мл с распыляющим устройством	oxymetazoline	R01AA05	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	П N013208/01 13.08.10	663
НАЗОЛ® АДВАНС/NAZOL ADVANCE ✧ спрей назальный 0.05%: фл. 15 мл, 30 мл с распыляющим устройством	oxymetazoline	R01AA05	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	П N014631/01 27.12.07	663
НАЗОЛ® АКВА/NAZOL AQUA ✧ спрей назальный 0.65%: фл. 30 мл с распыляющим устройством	sodium chloride	R01AX10	Препарат для увлажнения слизистой оболочки носа	П N015560/01 25.03.09	663
НАЗОЛ® БЭБИ/NAZOL BABY ✧ капли назальные 0.125%: фл. 5 мл, 10 мл, 15 мл, 30 мл	phenylephrine	R01AA04	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	П N016016/01 18.09.09	663
НАЗОЛ® КИДС/NAZOL KIDS ✧ спрей назальный (д/детей) 0.25%: фл. 15 мл, 30 мл с распыляющим устройством	phenylephrine	R01AA04	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	ЛС-000541 05.04.10	663

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
НЕБИДО®/NEBIDO® р-р д/в/м введения 250 мг/1 мл: амп. 1 шт., фл. 1 шт.	testosterone	G03BA03	Андрогенный препарат – депо-форма	ЛС-001028 23.06.10	670
НЕКСАВАР/NEXAVAR таб., покр. пленочной оболочкой, 200 мг: 112 шт.	sorafenib	L01XE05	Противоопухолевый препарат. Ингибитор тирозинкиназы	ЛСР-000093 31.05.07	672
НИМОТОП®/NIMOTOP® таб., покр. пленочной оболочкой, 30 мг: 30 или 100 шт. р-р д/инф. 10 мг/50 мл: фл. 1 или 5 шт.	nimodipine	C08CA06	Блокатор кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга	П N013667/01 27.03.08 П N013667/02 14.03.08	690
ОСМО-АДАЛАТ®/OSMO-ADALAT® таб. с контролируемым высвобождением, покр.пленочной оболочкой, 30 мг, 60 мг: 28 шт.	nifedipine	C08CA05	Блокатор кальциевых каналов	П N014946/01 16.05.08	739
ПРИМОВИСТ®/PRIMOVIST® р-р д/в/в введения 0.25 ммоль/мл: фл. 5 мл, 7.5 мл или 10 мл; шприцы 5 мл, 7.5 мл или 10 мл	gadoxetic acid	V08CA10	Контрастный диагностический препарат для магнитной резонансной томографии	ЛСР-003252/07 17.10.07	798
ПРОГИНОВА®/PROGYNOVA драже 2 мг: 21 шт.	estradiol valerate	G03CA03	Противоклимактерический эстрогенный препарат	П N013529/01 15.07.09	798
РЕЛИФ®/RELIEF ✧ суппозитории ректальные 5 мг: 12 шт.	phenylephrine	C05AX03	Препарат с сосудосуживающим действием для местного применения в проктологии	П N013560/02 06.11.07	809
РЕЛИФ®/RELIEF ✧ мазь д/ректального и наружн. прим.: туба 28.4 г в компл. с аппликатором	comb. drug	C05AX03	Препарат с противовоспалительным, ранозаживляющим и сосудосуживающим действием для местного применения в проктологии	П N013560/01 27.04.07	809
РЕЛИФ® АДВАНС/RELIEF ADVANCE ✧ суппозитории ректальные: 12 шт.	comb. drug	C05AX03	Препарат с противовоспалительным и местноанестезирующим действием для местного применения в проктологии	П N014500/01 01.10.07	809
РЕЛИФ® АДВАНС/RELIEF ADVANCE ✧ мазь д/ректального и наружн. прим. 200 мг: туба 28.4 г в компл. с аппликатором	benzocaine	D04AB04	Препарат с местноанестезирующим действием для местного применения в проктологии	ЛС-001101 31.05.10	809
РЕЛИФ® УЛЬТРА/RELIEF ULTRA ✧ суппозитории ректальные 10 мг+11 мг: 12 шт.	hydrocortisone+ zinc sulfate	C05AX03	Препарат с противовоспалительным, вяжущим, подсушивающим и ранозаживляющим действием для местного применения в проктологии	ЛС-001500 06.08.10	809
РЕННИ®/RENNIE® ✧ таб. жевательные 680 мг+80 мг: 12, 24, 36, 48 или 96 шт. ✧ таб. жевательные (апельсиновые) 680 мг+80 мг: 12, 24, 36, 48 или 96 шт. ✧ таб. жевательные без сахара (мятные) 680 мг+80 мг: 12, 24, 36, 48 или 96 шт.	calcium carbonate+ magnesium carbonate	A02AX	Антацидный препарат	П N012507/01 03.08.10 ЛСР-005201/08 03.07.08 П N012507/02 03.08.10	818
СКИНОРЕН/SKINOREN ✧ гель д/наружн. прим. 15%: тубы 5 г, 15 г, 30 г или 50 г ✧ крем д/наружн. прим. 20%: туба 30 г	azelaic acid	D10AX03	Препарат с антипролиферативным и антибактериальным действием для лечения угрей, гиперпигментации и розацеа	П N014589/02 08.12.08 П N014589/01 01.11.08	867
СУПРАДИН®/SUPRADYN® ✧ таб. шипучие: 10 или 20 шт.	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами	П N015220/01 24.04.08	892
ТЕРАФЛЕКС®/THERAFLEX ✧ капс. 500 мг+400 мг: 30, 60 или 100 шт.	glucosamine+ chondroitine sulfate	M01BX	Препарат, регулирующий обмен веществ в хрящевой ткани	П N015287/01 08.08.08	917
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС/ THERAFLEX ADVANCE ✧ капс. 250 мг+200 мг+100 мг: 30, 60 или 120 шт.	glucosamine+ chondroitine sulfate+ ibuprofen	M01AE51	Препарат, стимулирующий процесс регенерации хрящевой ткани, с противовоспалительным действием	ЛС-002678 13.08.10	917
ТРИКВИЛАР®/TRIQUILAR таб., покр. оболочкой, трех видов: 21 или 63 шт., в т.ч.: таб. белого цвета 40 мкг+75 мкг: 5 шт., таб. светло-коричневого цвета 30 мкг+50 мкг: 6 шт., таб. желтого цвета 30 мкг+125 мкг: 10 шт. в компл. с календарем приема	ethinylestradiol+ levonorgestrel	G03AB03	Трехфазный пероральный контрацептив	П N015641/01 18.05.09	944

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
УЛЬТРАВИСТ®/ULTRAVIST® р-р д/инъекций 499 мг/1 мл (240 мг йода/1 мл): фл. 10 мл, 50 мл 10 шт. р-р д/инъекций 623 мг/1 мл (300 мг йода/1 мл): фл. 10 мл, 20 мл, 50 мл, 100 мл, 200 мл 10 шт., фл. 500 мл 8 шт., картриджи 100 мл или 150 мл 10 шт. р-р д/инъекций 769 мг/1 мл (370 мг йода/1 мл): фл. 30 мл, 50 мл, 100 мл, 200 мл 10 шт., фл. 500 мл 8 шт., картриджи 100 мл или 150 мл 10 шт.	iopromide	V08AB05	Рентгеноконтрастный неионный диагностический препарат для внутрисосудистого, внутриполостного и субарахноидального введения	П N002600 09.07.10 П N002600 09.07.10 П N002600 09.07.10	951
ФЕМОДЕН®/FEMODEN® таб., покр. оболочкой, 30 мкг+75 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ gestodene	G03AA10	Монофазный пероральный контрацептив	П N011455/01 24.06.10	956
ЦИКЛО-ПРОГИНОВА/ CYCLO-PROGYNOVA драже двух видов: 21 шт., в т.ч.: драже белого цвета 2 мг: 11 шт., драже светло-коричневого цвета 2 мг+500 мкг: 10 шт.	estradiol valerate+ norgestrel	G03AA06	Противоклимактерический препарат	П N016035/01 24.03.10	998
ЦИПРОБАЙ®/CIPROBAY® таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг: 10 шт.	ciprofloxacin	J01MA02	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N013670/01 27.02.08	999
ЦИПРОБАЙ®/CIPROBAY® р-р д/инф. 2 мг/1 мл: фл. 50 мл или 100 мл 1 шт.	ciprofloxacin	J01MA02	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N013670/02 12.02.08	999
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ/ ELEVIT® PRONATAL ✧ таб., покр. оболочкой: 30 или 100 шт.	comb. drug	A11AA	Поливитамины с макро- и микроэлементами	П N015935/01 14.07.09	1030
ЯРИНА®/YARINA таб., покр. пленочной оболочкой, 30 мкг+3 мг: 21 или 63 шт.	drospirenone+ ethinylestradiol	G03AA12	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами	П N013882/01 30.10.08	1071
ЯРИНА® ПЛЮС/YARINA PLUS таб., покр. пленочной оболочкой, 30 мкг+3 мг+451 мкг: 28 или 84 шт. в компл. с блоком наклеек д/оформления календаря приема	ethinylestradiol+ drospirenone+ levomefolate calcium	G03AA12	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами и активным метаболитом фолиевой кислоты	ЛП-001186 11.11.11	1074

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Bayer – международный концерн со специализацией в области здравоохранения, сельского хозяйства и высокотехнологичных материалов. Как инновационная компания, **Bayer** задает тенденции развития наукоемких областей. Продукты и услуги компании направлены на благо людей и улучшение качества жизни. Коммерческая деятельность группы построена на основе внедрения инноваций, экономического роста и высокой доходности. **Bayer** – социально ответственная компания, которая придерживается принципов устойчивого и этического ведения бизнеса.

Субконцерн **BayerHealthCare** – одна из наиболее прогрессивных инновационных компаний в сфере фармацевтики и производства продукции медицинского назначения в мире. Миссия субконцерна – создание и производство инновационных продуктов, улучшающих здоровье людей и животных во всем мире.

BayerHealthCare – активно развивающаяся компания, осуществляет коммерческие операции по всему миру.

В состав субконцерна входят четыре подразделения:

AnimalHealth нацелено на поддержание здоровья животных и лечение их заболеваний, в центре внимания – лечение инфекционных заболеваний и борьба с паразитами;

ConsumerCare является одной из ведущих компаний мира, производящих препараты безрецептурного отпуска;

MedicalCare объединяет компании по производству систем мониторинга уровня глюкозы в крови и устройств для введения препаратов диагностической визуализации;

Pharmaceuticals включает в свой продуктовый портфель такие рецептурные препараты, которые назначаются как терапевтами, так и врачами-специалистами. Подразделение на сегодняшний день занимает лидирующую позицию в сфере фармацевтики в Германии.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНЕШНЛ ГмбХ ГЕРМАНИЯ

Boehringer
Ingelheim

ООО "Берингер Ингельхайм"
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АНТИСТАКС®/ANTISTAX® ✧ капс. 180 мг: 20, 50 или 100 шт.	non appropriated[1]	C05CA	Ангиопротекторный препарат растительного происхождения	П N015635/01 23.03.09	173
АТРОВЕНТ®/ATROVENT® р-р д/ингаляций 250 мкг/1 мл: фл.-капельн. 20 мл	ipratropium bromide	R03BB01	Бронхолитический препарат – блокатор м-холинорецепторов	П N015913/01 30.06.09	191
АТРОВЕНТ® H/ATROVENT® N аэрозоль д/ингаляций дозированный 20 мкг/1 доза: баллон 10 мл (200 доз)	ipratropium bromide	R03BB01	Бронхолитический препарат – блокатор м-холинорецепторов	П N014363/01 14.03.08	192
БЕРОДУАЛ®/BERODUAL® р-р д/ингаляций 500 мкг+250 мкг/1 мл: фл.-капельн. 20 мл	fenoterol+ ipratropium bromide	R03AL01	Бронхолитический препарат	П N015914/01 24.07.09	207
БЕРОДУАЛ® H/BERODUAL® N аэрозоль д/ингаляций дозированный 50 мкг+20 мкг/1 доза: баллон 10 мл (200 доз)	fenoterol+ ipratropium bromide	R03AL01	Бронхолитический препарат	П N013312/01 01.10.07	208
БЕРОТЕК®/BEROTEC® р-р д/ингаляций 1 мг/1 мл: фл. 20 мл, 40 мл или 100 мл с капельн.	fenoterol	R03AC04	Бронхолитический препарат – бета$_2$-адреномиметик	П N015273/01 14.08.08	210
БЕРОТЕК® H/BEROTEC® N аэрозоль д/ингаляций дозированный 100 мкг/1 доза: баллончик 10 мл (200 доз)	fenoterol	R03AC04	Бронхолитический препарат – бета$_2$-адреномиметик	П N011310/01 06.10.09	212
БУСКОПАН®/BUSCOPAN® ✧ таб., покр. оболочкой, 10 мг: 20 шт.	hyoscine butylbromide	A03BB01	Блокатор м-холинорецепторов	П N014393/01 15.08.08	233
БУСКОПАН®/BUSCOPAN® ✧ суппозитории рект. 10 мг: 10 шт.	hyoscine butylbromide	A03BB01	Блокатор м-холинорецепторов	П N014739/01 14.04.09	233
ГИОТРИФ®/GIOTRIF® таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 30 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг: 30 шт.	afatinib	L01XE13	Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы	ЛП-002275 11.10.13 ЛП-002275 11.10.13 ЛП-002275 11.10.13 ЛП-002275 11.10.13	313
ГЛЮРЕНОРМ®/GLURENORM® таб. 30 мг: 30, 60 или 120 шт.	gliquidone	A10BB08	Пероральный гипогликемический препарат	П N014529/01 29.10.08	327
ГУТТАЛАКС®/GUTTALAX® ✧ таб. 5 мг: 20 или 50 шт.	sodium picosulfate	A06AB08	Слабительный препарат	ЛП-000834 10.10.11	333
ГУТТАЛАКС®/GUTTALAX® ✧ капли д/приема внутрь 7.5 мг/1 мл: фл.-капельн. 15 мл или 30 мл	sodium picosulfate	A06AB08	Слабительный препарат	П N015238/01 02.10.09	332
ДУЛЬКОЛАКС®/DULCOLAX® ✧ таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 5 мг: 30 шт.	bisacodyl	A06AB02	Слабительный препарат	П N015358/01 06.10.08	392
ДУЛЬКОЛАКС®/DULCOLAX® ✧ суппозитории рект. 10 мг: 6 шт.	bisacodyl	A06AB02	Слабительный препарат	П N014230/01 10.09.08	393
ЛАЗОЛВАН®/LASOLVAN® ✧ таб. 30 мг: 20 или 50 шт.	ambroxol	R05CB06	Муколитический и отхаркивающий препарат	П N014992/01 16.05.08	540
ЛАЗОЛВАН®/LASOLVAN® ✧ сироп 15 мг/5 мл: фл. 100 мл в компл. с мерн. стаканчиком ✧ сироп 30 мг/5 мл: фл. 100 мл в компл. с мерн. стаканчиком	ambroxol	R05CB06	Муколитический и отхаркивающий препарат	П N014992/03 07.08.08 П N014992/02 07.08.08	541
ЛАЗОЛВАН®/LASOLVAN® ✧ пастилки 15 мг: 20 шт.	ambroxol	R05CB06	Муколитический и отхаркивающий препарат	ЛП-001073 27.10.11	542
ЛАЗОЛВАН®/LASOLVAN® ✧ р-р д/приема внутрь и ингаляций 7.5 мг/1 мл: фл. 100 мл в компл. с мерн. стаканчиком	ambroxol	R05CB06	Муколитический и отхаркивающий препарат	П N016159/01 28.12.09	542

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ЛАЗОЛВАН® РИНО/ LASOLVAN® RHINO ✧ спрей назальный дозированный 82 мкг/1 доза: фл. 10 мл с дозир. устройством и назальн. адаптером	tramazoline	R01AA09	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	П N015956/01 24.08.11	542
МИКАРДИС®/MICARDIS® таб. 40 мг: 14 или 28 шт. таб. 80 мг: 14, 28 или 56 шт.	telmisartan	C09CA07	Антагонист рецепторов ангиотензина II	П N015387/01 22.10.08 П N015387/01 22.10.08	626
МикардисПлюс®/MicardisPlus таб. 40 мг+12.5 мг: 14, 28 или 56 шт. таб. 80 мг+12.5 мг: 14, 28 или 56 шт.	telmisartan+ hydrochloro-thiazide	C09DA07	Антигипертензивный препарат	П N015915/01 22.07.09 П N015915/01 22.07.09	627
МИРАПЕКС®/MIRAPEX® таб. 250 мкг: 30 шт. таб. 1 мг: 30 шт.	pramipexole	N04BC05	Противопаркинсонический препарат – стимулятор допаминергической передачи в ЦНС	П N015908/01 20.07.09 П N015908/01 20.07.09	636
МИРАПЕКС® ПД/MIRAPEX® ER таб. пролонгир. действия 0.375 мг: 10 или 30 шт. таб. пролонгир. действия 0.75 мг: 10 или 30 шт. таб. пролонгир. действия 1.5 мг: 10 или 30 шт. таб. пролонгир. действия 3 мг: 10 или 30 шт. таб. пролонгир. действия 4.5 мг: 10 или 30 шт.	pramipexole	N04BC05	Противопаркинсонический препарат – стимулятор допаминергической передачи в ЦНС	ЛП-000710 29.09.11 ЛП-000710 29.09.11 ЛП-000710 29.09.11 ЛП-000710 29.09.11 ЛП-000710 29.09.11	639
МОВАЛИС®/MOVALIS® таб. 7.5 мг: 10 или 20 шт. таб. 15 мг: 10 или 20 шт.	meloxicam	M01AC06	НПВС	П N012978/01 05.07.11 П N012978/01 05.07.11	646
МОВАЛИС®/MOVALIS® р-р д/в/м введения 15 мг/1.5 мл: амп. 3 или 5 шт.	meloxicam	M01AC06	НПВС	П N014482/01 07.09.11	651
МОВАЛИС®/MOVALIS® сусп. д/приема внутрь 7.5 мг/5 мл: фл. 100 мл в компл. с ложкой дозировочной	meloxicam	M01AC06	НПВС	ЛС-001185 14.12.11	648
ПРАДАКСА®/PRADAXA® капс. 75 мг: 10, 30 или 60 шт. капс. 110 мг: 10, 30, 60 или 180 шт. капс. 150 мг: 10, 30, 60 или 180 шт.	dabigatran etexilate	B01AE07	Антикоагулянт. Прямой ингибитор тромбина	ЛСР-007065/09 07.09.09 ЛСР-007065/09 07.09.09 ЛП-000872 18.10.11	774
СПИРИВА®/SPIRIVA® капс. с порошком д/ингаляций 18 мкг: 10, 30 или 60 шт. в компл. с ингалятором или без него	tiotropium bromide	R03BB04	Бронхолитический препарат – блокатор м-холинорецепторов	П N014410/01 19.11.07	875
СПИРИВА® РЕСПИМАТ®/ SPIRIVA® RESPIMAT® р-р д/ингаляций 2.5 мкг/1 доза: картридж 60 доз в компл. с ингалятором Респимат®	tiotropium bromide	R03BB04	Бронхолитический препарат – блокатор м-холинорецепторов	ЛП-000890 18.10.11	876
СТРИВЕРДИ® РЕСПИМАТ®/ STRIVERDI® RESPIMAT® р-р д/ингаляций дозированный 2.5 мкг/1 доза: картридж 60 доз в компл. с ингалятором Респимат®	olodaterol	R03BB04	Бронхолитический препарат – бета$_2$-адреномиметик	ЛП-002035 29.03.13	882
ТВИНСТА®/TWYNSTA® таб. 5 мг+40 мг: 14 или 28 шт. таб. 10 мг+40 мг: 14 или 28 шт. таб. 5 мг+80 мг: 14 или 28 шт. таб. 10 мг+80 мг: 14 или 28 шт.	amlodipine+ telmisartan	C09DB04	Антигипертензивный препарат	ЛП-002012 25.02.13 ЛП-002012 25.02.13 ЛП-002012 25.02.13 ЛП-002012 25.02.13	903
ТРАЖЕНТА®/TRAJENTA® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 14, 28, 30 или 56 шт.	linagliptin	A10BH05	Пероральный гипогликемический препарат	ЛП-001430 12.01.12	930
ФИНАЛГОН®/FINALGON® ✧ мазь д/наружн. прим. 4 мг+25 мг/1 г: туба 20 г в компл. с аппликатором	nonivamide+ nicoboxil	M02AX10	Местнораздражающий препарат	П N015513/01 27.01.09	963

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

[1] – международное наименование не присвоено

БИОЛОГИШЕ ХАЙЛЬМИТТЕЛЬ ХЕЕЛЬ ГмбХ ГЕРМАНИЯ

Эксклюзивный дистрибьютор в России ЗАО "АРНЕБИЯ"
115193 Москва, Южнопортовая ул. 6/28
Тел.: (495) 913-84-97
E-mail: info@arnebia.ru
www.arnebia.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АНГИН-ХЕЛЬ СД/ANGIN-HEEL SD ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	R02AX	Гомеопатический препарат, применяемый при тонзиллите	П N013859/01 27.03.08	169
БЕРБЕРИС-ГОМАККОРД/ BERBERIS-HOMACCORD ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат для лечения заболеваний желчевыводящих и мочевыводящих путей	П N014700/01 08.07.08	207
БРОНХАЛИС-ХЕЛЬ/ BRONCHALIS-HEEL ✧ таб. подъязычные гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	R03D	Гомеопатический препарат с отхаркивающим действием	П N013500/01 26.12.07	229
ВАЛЕРИАНАХЕЛЬ®/VALERIANAHEEL® ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	N05CM	Гомеопатический препарат с седативным действием	П N013341/01 08.02.08	238
ВЕРТИГОХЕЛЬ®/VERTIGOHEEL® ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	N07C	Гомеопатический препарат, применяемый при головокружениях различного происхождения	П N012400/01 30.06.10	263
ВЕРТИГОХЕЛЬ®/VERTIGOHEEL® ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	N07C	Гомеопатический препарат, применяемый при головокружениях различного происхождения	П N012400/02 01.10.10	263
ВИБУРКОЛ®/VIBURCOL® ✧ суппозитории ректальные гомеопатические: 12 шт.	homeopathic drug	R05X	Гомеопатический препарат, применяемый при респираторных заболеваниях у детей	П N012358/01 13.01.11	267
ГАЛИУМ-ХЕЛЬ/GALIUM-HEEL ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат с противоаллергическим действием	П N013311/01 09.02.09	293
ГАСТРИКУМЕЛЬ/GASTRICUMEEL ✧ таб. подъязычные гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	A16AX	Гомеопатический препарат, применяемый при заболеваниях желудка	П N013496/01 17.03.08	294
ГЕПАР КОМПОЗИТУМ®/ HEPAR COMPOSITUM® р-р д/в/м и п/к введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат, применяемый при заболеваниях печени и желчного пузыря	П N012917/01 09.02.09	297
ГИНЕКОХЕЛЬ®/GYNACOHEEL ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл. 30 мл с капельницей	homeopathic drug	G02CX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительных заболеваниях женских половых органов	П N012356/01 01.04.11	312
ГИРЕЛЬ/GIREEL ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	R05X	Гомеопатический препарат, применяемый при ОРВИ и гриппе	П N011702/01 25.06.09	315
ГОРМЕЛЬ СН/HORMEEL SN ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	G02CX	Гомеопатический препарат, применяемый при нарушениях менструального цикла	П N014136/01 06.11.09	328
ДИСКУС КОМПОЗИТУМ/ DISCUS COMPOSITUM р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	M09AX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы	П N014019/01 02.04.08	380
ДУОДЕНОХЕЛЬ®/DUODENOHEEL ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	A02X	Гомеопатический препарат, уменьшающий секрецию соляной кислоты	П N013498/01 25.02.11	393
КАЛЬКОХЕЛЬ/CALCOHEEL ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	A12AX	Гомеопатический препарат, восполняющий дефицит кальция в организме	П N015562/01 16.03.09	457
КЛИМАКТ-ХЕЛЬ/KLIMAKT-HEEL ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	G02CX	Гомеопатический препарат, применяемый при климактерическом синдроме	П N012838/01 01.12.10	489

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
КОЭНЗИМ КОМПОЗИТУМ/ COENZYME COMPOSITUM р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат, нормализующий обмен веществ в тканях	П N014024/01 17.03.08	519
КРАЛОНИН®/CRALONIN® ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	C01EX	Гомеопатический антиангинальный препарат	П N012357/01 24.01.11	519
КУТИС КОМПОЗИТУМ/ CUTIS COMPOSITUM р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	D10BX	Гомеопатический препарат для лечения угрей	П N012224/01 22.12.10	538
ЛЕПТАНДРА КОМПОЗИТУМ/ LEPTANDRA COMPOSITUM ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	A05AX	Гомеопатический препарат, применяемый при заболеваниях печени и желчного пузыря	П N014677/01 16.01.09	563
ЛИМФОМИОЗОТ®/LYMPHOMYOSOT ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	R07AX	Гомеопатический препарат, применяемый при заболеваниях лимфатической системы	П N012359/01 24.06.10	564
ЛИМФОМИОЗОТ®/LYMPHOMYOSOT р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 1.1 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	R07AX	Гомеопатический препарат, применяемый при заболеваниях лимфатической системы	П N012359/02 09.06.10	564
ЛЮФФЕЛЬ/LUFFEEL ✧ спрей назальный гомеопатический: фл. 20 мл 1 шт. с дозатором-распылителем	homeopathic drug	R01AX30	Гомеопатический препарат с противоаллергическим действием	П N013891/02 01.07.08	597
ЛЮФФЕЛЬ Н/LUFFEEL N ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	R01B	Гомеопатический препарат с противоаллергическим действием	П N013891/01 05.03.09	597
МОМОРДИКА КОМПОЗИТУМ/ MOMORDICA COMPOSITUM р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат, применяемый при заболеваниях поджелудочной железы	П N012223/01 01.04.11	655
МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®/ MUCOSA COMPOSITUM® р-р д/в/м и п/к введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалении слизистых оболочек различной локализации	П N012916/01 22.12.10	660
НЕРВОХЕЛЬ®/NERVOHEEL® таб. подъязычные гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	N07X	Гомеопатический препарат с седативным действием	П N012837/01 24.12.08	684
НУКС ВОМИКА-ГОМАККОРД/ NUX VOMICA-HOMACCORD ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл. 30 мл 1 шт. с капельницей	homeopathic drug	A03	Гомеопатический препарат со спазмолитическим действием	П N014022/01 16.01.09	725
ОВАРИУМ КОМПОЗИТУМ/ OVARIUM COMPOSITUM р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	G02CX	Гомеопатический препарат, применяемый при нарушениях менструального цикла	П N015840/01 05.06.09	725
ОКУЛОХЕЛЬ/OCULOHEEL ✧ капли глазные гомеопатические: тюбик-капельн. 0.45 мл 15 шт.	homeopathic drug	S01XA	Гомеопатический препарат, применяемый при патологии глаз	П N015957/01 02.10.09	729
ОСТЕОХЕЛЬ С/OSTEOHEEL S ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	M05BX	Гомеопатический препарат, регулирующий обмен веществ в костной ткани	П N015574/01 16.03.09	740
ПЛАЦЕНТА КОМПОЗИТУМ/ PLACENTA COMPOSITUM р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	N07XX	Гомеопатический препарат, улучшающий кровообращение головного мозга	П N012488/01 21.10.10	768
ПОПУЛЮС КОМПОЗИТУМ СР/ POPULUS COMPOSITUM SR ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл. 30 мл 1 шт. с капельницей	homeopathic drug	G04CX	Гомеопатический препарат, применяемый при заболеваниях предстательной железы и мочевыводящей системы	П N014676/01 27.04.10	773
ПСОРИНОХЕЛЬ Н/PSORINOHEEL N р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 1.1 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	D11A	Гомеопатический препарат, применяемый при экземе	П N014142/01 21.07.08	801
ПУЛЬСАТИЛЛА КОМПОЗИТУМ/ PULSATILLA COMPOSITUM р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат, применяемый при гипогалактии	П N012436/01 28.04.11	801
РЕНЕЛЬ®/RENEEL® ✧ таб. подъязычные гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	G04BX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительных заболеваниях мочевыводящей системы	П N013501/01 24.03.09	818

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
САБАЛЬ-ГОМАККОРД/ SABAL-HOMACCORD ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл. 30 мл 1 шт. с капельницей	homeopathic drug	G04CX	Гомеопатический препарат, применяемый при нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы	П N014678/01 06.05.08	843
СОЛИДАГО КОМПОЗИТУМ С/ SOLIDAGO COMPOSITUM S р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	G04BX	Гомеопатический препарат, применяемый при цистите	П N012225/01 01.04.11	873
СПАСКУПРЕЛЬ®/SPASCUPREEL ✧ таб. подъязычные гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат со спазмолитическим действием	П N013497/01 13.02.08	875
СПИГЕЛОН®/SPIGELON ✧ таб. подъязычные гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	N02BG	Гомеопатический препарат, применяемый при головной боли различного генеза	П N013499/01 27.02.08	875
СТРУМЕЛЬ® Т/STRUMEEL® T ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат, применяемый при заболеваниях щитовидной железы с гипотиреозом	П N013862/01 13.12.07	884
ТАРТЕФЕДРЕЛЬ Н/ TARTEPHEDREEL N ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	R07A	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей	П N014137/01 23.07.08	901
ТЕСТИС КОМПОЗИТУМ/ TESTIS COMPOSITUM р-р д/в/м и п/к введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	G04BX	Гомеопатический препарат, применяемый при сексуальной дисфункции у мужчин	П N015838/01 04.06.09	919
ТОНЗИЛЛА КОМПОЗИТУМ/ TONSILLA COMPOSITUM р-р д/в/м введения и приема внутрь гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	R02AX	Гомеопатический препарат, применяемый при хроническом тонзиллите	П N015835/01 29.05.09	926
ТРАУМЕЛЬ® С/TRAUMEEL® S ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	M09AX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы и травмах	П N011686/01 09.06.10	938
ТРАУМЕЛЬ® С/TRAUMEEL® S ✧ капли гомеопатические д/приема внутрь: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	M09AX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы и травмах	П N011686/03 29.05.09	938
ТРАУМЕЛЬ® С/TRAUMEEL® S ✧ мазь д/наружн. прим. гомеопатическая: тубы 50 г 1 шт.	homeopathic drug	M02AX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы и травмах	П N011686/02 26.05.09	938
ТРАУМЕЛЬ® С/TRAUMEEL® S р-р д/в/м и околосуставного введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	M09AX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы и травмах	П N011686/04 16.07.10	939
УБИХИНОН КОМПОЗИТУМ/ UBICHINON COMPOSITUM р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат с общеукрепляющим действием	П N014018/01 23.05.08	949
ХЕЛИДОНИУМ-ГОМАККОРД Н/ CHELIDONIUM-HOMACCORD N ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	A05AB	Гомеопатический препарат с желчегонным действием	П N014674/01 21.07.08	981
ХЕПЕЛЬ®/HEPEEL® ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	A05	Гомеопатический препарат, применяемый при нарушениях функций печени воспалительной и токсической этиологии	П N012423/01 24.08.10	981
ЦЕЛЬ® Т/ZEEL T ✧ таб. д/рассасывания гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	M09AX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы	П N011685/01 24.06.09	993

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ЦЕЛЬ® Т/ZEEL T ✧ мазь д/наружн. прим. гомеопатическая: тубы 50 г 1 шт.	homeopathic drug	M02AX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы	П N011685/02 26.06.09	993
ЦЕЛЬ® Т/ZEEL T р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	M09AX	Гомеопатический препарат, применяемый при воспалительных и воспалительно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательной системы	П N011685/03 27.07.10	993
ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н/ CEREBRUM COMPOSITUM® N р-р д/инъекций гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат с нейропротекторным, регенеративным и иммуностимулирующим действием	П N012126/01 13.01.11	996
ШВЕФ-ХЕЛЬ/SCHWEF-HEEL ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат, применяемый при дерматозах, с противозудным действием	ЛС-001009 25.12.09	1005
ЭНГИСТОЛ®/ENGYSTOL® ✧ таб. подъязычные гомеопатические: 50 шт.	homeopathic drug	L03AX	Гомеопатический препарат с иммуностимулирующим действием	П N013495/01 14.03.08	1048
ЭСКУЛЮС КОМПОЗИТУМ/ AESCULUS COMPOSITUM ✧ капли д/приема внутрь гомеопатические: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	homeopathic drug	V03AX	Гомеопатический препарат, применяемый при нарушениях периферического кровообращения	П N013342/01 30.06.08	1061
ЭУФОРБИУМ КОМПОЗИТУМ® НАЗЕНТРОПФЕН С/ EUPHORBIUM COMPOSITUM NASENTROPFEN S® ✧ спрей назальный гомеопатический: фл. 20 мл с дозатором-распылителем	homeopathic drug	R01AX30	Гомеопатический препарат, применяемый при заболеваниях ЛОР-органов	П N011684/01 04.06.09	1068
ЭХИНАЦЕЯ КОМПОЗИТУМ СН/ ECHINACEA COMPOSITUM SN р-р д/в/м введения гомеопатический: амп. 2.2 мл 5 или 100 шт.	homeopathic drug	L03AX	Гомеопатический препарат с иммуностимулирующим и противовоспалительным действием	П N014153/01 16.01.09	1069

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ – крупнейший в мире (по данным IMS Health) производитель комплексных гомеопатических препаратов. Компания была создана немецким врачом и ученым Х.-Х. Реккевегом (1905-1985) в 1936 году в Берлине для выпуска гомеопатических препаратов по собственной рецептуре. После Второй мировой войны выпуск препаратов был продолжен в г. Триберг, а с 1954 года – в знаменитом Баден-Бадене. До сих пор завод компании и ее штаб-квартира находятся в этом курортном городе.

Основу для создания препаратов представляет концепция гомотоксикологии, созданная Реккевегом в 40-50-х гг. XX века, а также современные научные данные о действии микродоз растительных и минеральных компонентов на иммунную систему организма человека. Ассортимент компании насчитывает около 1000 препаратов в различных формах выпуска (капли, ампулы, таблетки, ректальные свечи, спреи), часть из которых еще производится по оригинальной рецептуре Реккевега, а часть представляет собой современные разработки. Препараты используются во всех сферах медицины, от травматологии и педиатрии до хирургии и онкологии.

ВЕРТЕКС ЗАО РОССИЯ

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

199106 Санкт-Петербург,
24 линия В.О., 27, лит. А
Тел./Факс: (812) 322-76-38

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АЗИТРОМИЦИН/AZITHROMYCIN капс. 250 мг: 6 шт.	azithromycin	J01FA10	Антибиотик группы макролидов – азалид	Р N002599/01 07.08.08	114
ВАЛЦИКОН®/VALCYCON таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 10 или 42 шт.	valaciclovir	J05AB11	Противовирусный препарат	ЛП-002186 20.08.13	241
ГИНКГО БИЛОБА/GINKGO BILOBA капс. 40 мг, 80 мг: 30 шт.	Ginkgo biloba	N06DX02	Препарат, улучшающий мозговое и периферическое кровообращение	ЛП-002183 15.08.13	313
ДЕВИРС®/DEVIRS крем д/наружн. прим. 7.5%: туба 15 г	ribavirin	D06BB	Противовирусный препарат для наружного применения	ЛП-000237 16.02.11	341
ДЕЗЛОРАТАДИН/DESLORATADINE ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 10 шт.	desloratadine	R06AX27	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	ЛП-002473 22.05.14	343
ДИЛАПРЕЛ®/DILAPREL капс. 2.5 мг, 5 мг: 28 шт. капс. 10 мг: 28 шт.	ramipril	C09AA05	Ингибитор АПФ	ЛП-000169 13.01.11 ЛП-000892 18.10.11	368
ИТРАЗОЛ®/ITRAZOL капс. 100 мг: 6, 14 или 42 шт.	itraconazole	J02AC02	Противогрибковый препарат	Р N003034/01 25.05.09	452
КЛАРИТРОМИЦИН/ CLARITHROMYCIN капс. 250 мг: 14 шт.	clarithromycin	J01FA09	Антибиотик группы макролидов	Р N002496/01 21.07.09	474
ЛЕВОФЛОКСАЦИН/LEVOFLOXACIN таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг: 5 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 5 или 10 шт.	levofloxacin	J01MA12	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	ЛСР-001519/08 14.03.08 ЛСР-001519/08 14.03.08	559
ЛОЗАРТАН/LOSARTAN таб., покр. пленочной оболочкой, 12.5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг: 30 шт.	losartan	C09CA01	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛП-002443 29.04.14	581
МОКСАРЕЛ®/MOXAREL таб., покр. пленочной оболочкой, 200 мкг, 400 мкг: 14 или 30 шт.	moxonidine	C02AC05	Селективный агонист имидазолиновых рецепторов. Антигипертензивный препарат	ЛП-002550 31.07.14	653
ОРНИДАЗОЛ/ORNIDAZOL таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 10 шт.	ornidazole	P01AB03	Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью	ЛСР-005125/08 01.07.08	736
ПЕРИНДОПРИЛ/PERINDOPRIL таб. 4 мг: 30 шт.	perindopril	C09AA04	Ингибитор АПФ	ЛСР-002246/09 23.03.09	757
РЕДЕРМ®/REDERM ✧ мазь д/наружн. прим. 50 мг+3 г/100 г: тубы 15 г или 30 г	betamethasone dipropionate+ salicylic acid	D07XC01	Препарат с противовоспалительным и кератолитическим действием для наружного применения	ЛСР-000865/10 10.02.10	808
СИЛКАРЕН®/SILKAREN крем д/наружн. прим. 0.1%: туба 15 г	mometasone	D07AC13	ГКС для наружного применения	ЛП-000073 10.12.10	851
ТЕРБИНАФИН/TERBINAFINE ✧ крем д/наружн. прим. 1%: тубы 15 г или 30 г	terbinafine	D01AE15	Противогрибковый препарат для наружного применения	ЛСР-003723/07 09.11.07	919
ТРИМЕКТАЛ® MB/TRIMEKTAL MR таб. с модифицир. высвобождением, покр. пленочной оболочкой, 35 мг: 60 или 120 шт.	trimetazidine	C01EB15	Препарат, улучшающий метаболизм миокарда и нейросенсорных органов в условиях ишемии	ЛСР-004842/10 27.05.10	944
ЭЛАДОН®/ELADON таб. пролонгированного действия, покр. пленочной оболочкой, 80 мг: 30 или 60 шт.	fenspiride	R03DX03	Препарат с противовоспалительной и антибронхоконстрикторной активностью	ЛП-002521 04.07.14	1028

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

ВЁРВАГ ФАРМА ГмбХ и Ко.КГ ГЕРМАНИЯ

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG
Calwer Straβe 7, 71034 Böblingen, Deutschland
Tel.: (07031) 62-04-40
Fax: (07031) 62-04-30

117587 Москва, Варшавское ш. 125 Ж, корп. 6, эт. 11
Тел.: (495) 382-85-56 • Факс: (495) 382-28-01
E-mail: info@woerwagpharma.ru
http://www.woerwagpharma.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
БЕНФОГАММА® 150/ BENFOGAMMA 150 таб., покр. оболочкой, 150 мг: 30 или 60 шт.	benfotiamine	A11DA03	Жирорастворимая форма витамина B_1	П N012520/01 02.08.11	205
БИСОГАММА®/BISOGAMMA таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг: 30 или 50 шт.	bisoprolol	C07AB07	Бета$_1$-адреноблокатор	П N014191/01 29.07.08	222
ГАБАГАММА®/GABAGAMMA капс. 100 мг, 300 мг, 400 мг: 20, 50 или 100 шт.	gabapentin	N03AX12	Противосудорожный препарат	ЛСР-002222/07 17.12.07	283
ЛИЗИГАММА®/LISIGAMMA таб. 5 мг, 10 мг, 20 мг: 30 шт.	lisinopril	C09AA03	Ингибитор АПФ	ЛС-001739 19.07.11	564
МАГНЕРОТ®/MAGNEROT ✧ таб. 500 мг: 20 или 50 шт.	orotic acid, magnesium salt	A12CC09	Магний-содержащий препарат	П N012966/01 10.01.12	604
МЕТФОГАММА® 850/ METFOGAMMA 850 таб., покр. пленочной оболочкой, 850 мг: 30 или 120 шт.	metformin	A10BA02	Пероральный гипогликемический препарат	П N013816/01 07.12.07	621
МЕТФОГАММА® 1000/ METFOGAMMA 1000 таб., покр. пленочной оболочкой, 1000 мг: 30 или 120 шт.	metformin	A10BA02	Пероральный гипогликемический препарат	ЛС-002407 07.02.11	621
МИЛЬГАММА®/MILGAMMA р-р д/в/м введения 100 мг+100 мг+1 мг+20 мг/2 мл: амп. 5, 10 или 25 шт.	thiamine+ pyridoxine+ cyanocobalamin+ lidocaine	A11DB N07X	Комплекс витаминов группы В	П N012551/02 26.09.11	634
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ/ MILGAMMA COMPOSITUM ✧ драже 100 мг+100 мг: 30 или 60 шт.	benfotiamine+ pyridoxine	A11DB	Комплекс витаминов группы В	П N012551/01 30.12.11	635
МОКСОГАММА®/MOXOGAMMA таб, покр. пленочной оболочкой, 200 мкг, 300 мкг, 400 мкг: 30 шт.	moxonidine	C02AC05	Селективный агонист имидазолиновых рецепторов. Антигипертензивный препарат	ЛС-002568 31.05.07	654
НЕЙРОГАММА/NEUROGAMMA р-р д/в/в и в/м введения 100 мг+50 мг/1 мл: амп. 5 шт.	thiamine+ pyridoxine	A11DB	Комплекс витаминов группы В	ЛС-001325 02.08.11	670
ТИОГАММА®/THIOGAMMA р-р д/инф. 600 мг/50 мл: фл. 1 или 10 шт. концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 600 мг/20 мл: амп. 5, 10 или 20 шт.	thioctic acid	A16AX01	Препарат, регулирующий липидный и углеводный обмен	П N013424/01 29.02.12 П N011140/02 31.01.12	923
ТИОГАММА®/THIOGAMMA таб., покр. оболочкой, 600 мг: 30, 60 или 100 шт.	thioctic acid	A16AX01	Препарат, регулирующий липидный и углеводный обмен	П N011140/01 24.05.10	924
ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®/ FERRO-FOLGAMMA капс. 112.6 мг+10 мкг+5 мг: 20 или 50 шт.	ferrous sulfate+ cyanocobalamin+ folic acid	B03AE01	Антианемический препарат. Комплекс витаминов с микроэлементом	П N012666/01 19.08.11	961

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО ВЕНГРИЯ

Gedeon Richter Plc.
H-1103, Budapest,
Gyomroi ut. 19-21
Fax: (+361) 260-20-10

Представительство ОАО "Гедеон Рихтер" (Венгрия) г. Москва
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55 • Факс: (495) 987-15-56
E-mail: centr@g-richter.ru • http://www.g-richter.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АМДОАЛ®/AMDOAL® таб. 10 мг: 15 или 30 шт. таб. 15 мг: 15 или 30 шт. таб. 20 мг: 15 или 30 шт. таб. 30 мг: 15 или 30 шт.	aripiprazole	N05AX12	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛП-001756 02.07.12 ЛП-001756 02.07.12 ЛП-001756 02.07.12 ЛП-001756 02.07.12	158
АНДАНТЕ®/ANDANTE® капс. 5 мг: 7 или 14 шт. капс. 10 мг: 7 или 14 шт.	zaleplon	N05CF03	Снотворный препарат	ЛС-001400 11.08.11 ЛС-001400 11.08.11	169
АРДУАН/ARDUAN лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в введения 4 мг: фл. 25 шт. в компл. с растворителем	pipecuronium bromide	M03AC06	Миорелаксант периферического действия недеполяризующего типа	П N011430/01 24.03.09	180
АУРОБИН®/AUROBIN® мазь д/ректального и наружн. прим. 2 мг+20 мг+20 мг/1 г: туба 20 г	prednisolone+ lidocaine+ dexpanthenol	D07XA02	Препарат с противовоспалительным, антибактериальным и местноанестезирующим действием для местного применения в проктологии	П N014951/01 09.10.08	193
АЭРТАЛ®/AIRTAL® таб., покр. пленочной обол., 100 мг: 10, 20, 30, 40, 60 или 90 шт.	aceclofenac	M01AB16	НПВС	П N013504/01 19.11.07	197
АЭРТАЛ®/AIRTAL® порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 100 мг: пак. 3 г 20 шт.	aceclofenac	M01AB16	НПВС	ЛП-001886 24.10.12	198
АЭРТАЛ®/AIRTAL® крем д/наружн. прим. 1.5%: туба 60 г	aceclofenac	M01AB16	НПВС для наружного применения	ЛП-001289 28.11.11	196
БЕЛАРА®/BELARA® таб., покр. пленочной обол., 30 мкг+2 мг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ chlormadinone	G03AA	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами	П N014429/01 24.12.08	202
БИДОП®/BIDOP® таб., покр. оболочкой, 5 мг: 14, 28 или 56 шт. таб., покр. оболочкой, 10 мг: 14, 28 или 56 шт.	bisoprolol	C07AB07	Селективный бета$_1$-адреноблокатор	ЛС-000414 31.05.10 ЛС-000414 31.05.10	219
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР/ BROMOCRIPTIN-RICHTER таб. 2.5 мг: 30 шт.	bromocriptine	N04BC01	Агонист дофаминовых рецепторов	П N011972/01 02.04.11	229
ВЕРМОКС/VERMOX таб. 100 мг: 6 шт.	mebendazole	P02CA01	Противогельминтный препарат	П N013647/01 29.12.11	261
ВЕРОШПИРОН/VEROSPIRON таб. 25 мг: 20 шт. капс. 50 мг: 30 шт. капс. 100 мг: 30 шт.	spironolactone	C03DA01	Калийсберегающий диуретик	П N012681/01 15.03.10 П N011953/01 02.06.10 П N011953/01 02.06.10	261
ГАЛОПЕРИДОЛ ДЕКАНОАТ/ HALOPERIDOL DECANOATE р-р д/в/м введения (масляный) 50 мг/1 мл: амп. 5 шт.	haloperidol	N05AD01	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N015065/01 13.05.09	293
ГИНОФОРТ®/GYNOFORT® крем вагинальный 20 мг/1 г: аппликатор 5 г	butoconazole	G01AF15	Противогрибковый препарат	П N015895/01 18.09.09	313
ГОРДОКС®/GORDOX® р-р д/в/в введения 100 000 КИЕ/10 мл: амп. 25 шт. в компл. с двумя дополнительными поддонами	aprotinin	B02AB01	Ингибитор протеолиза	П N013656/01 14.10.11	328
ГРОПРИНОСИН/GROPRINOSIN таб. 500 мг: 20, 30 или 50 шт.	inosine pranobex	J05AX05	Иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью	П N005951/01 14.03.08	331
ДЕКАРИС/DECARIS таб. 50 мг: 2 шт. таб. 150 мг: 1 шт.	levamisole	P02CE01	Противогельминтный препарат	П N014042/01 23.09.08 П N014042/01 23.09.08	343

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ДИМИА®/DIMIA® таб., покр. пленочной обол., двух видов: 28 шт. в блистере, 1 или 3 блистера в пачке, в т.ч.: таб. белого цвета, 20 мкг+3 мг: 24 шт. в блистере; таб. плацебо зеленого цвета: 4 шт. в блистере	ethinylestradiol+ drospirenone	G03AA12	Монофазный пероральный контрацептив	ЛП-001179 11.11.11	371
ДИРОТОН®/DIROTON® таб. 2.5 мг: 14 или 28 шт. таб. 5 мг: 14, 28 или 56 шт. таб. 10 мг: 14, 28 или 56 шт. таб. 20 мг: 14, 28 или 56 шт.	lisinopril	C09AA03	Ингибитор АПФ	П N011426/01 04.06.09 П N011426/01 04.06.09 П N011426/01 04.06.09 П N011426/01 04.06.09	378
ДУПЛЕКОР®/DUPLECOR® таб., покр. пленочной обол., 5 мг+10 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 10 мг+10 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 5 мг+20 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 10 мг+20 мг: 30 шт.	amlodipine+ atorvastatin	C10BX03	Антигипертензивный препарат с гиполипидемической активностью	ЛП-001323 02.12.11 ЛП-001323 02.12.11 ЛП-001323 02.12.11 ЛП-001323 02.12.11	395
КАВИНТОН®/CAVINTON® концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 10 мг/2 мл: амп. 10 шт. концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 25 мг/5 мл: амп. 10 шт. концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 50 мг/10 мл: амп. 5 шт.	vinpocetine	N06BX18	Препарат, улучшающий мозговое кровообращение	П N014725/02 18.01.08 П N014725/02 18.01.08 П N014725/02 18.01.08	454
КАВИНТОН®/CAVINTON® таб. 5 мг: 50 шт.	vinpocetine	N06BX18	Препарат, улучшающий мозговое кровообращение	П N014725/01 04.04.08	455
КАВИНТОН® ФОРТЕ/ CAVINTON® FORTE таб. 10 мг: 30 или 90 шт.	vinpocetine	N06BX18	Препарат, улучшающий мозговое кровообращение	П N014556/01 15.08.07	455
КАЛУМИД®/CALUMID® таб., покр. пленочной обол., 50 мг: 30 или 90 шт. таб., покр. пленочной обол., 150 мг: 30 шт.	bicalutamide	L02BB03	Антиандрогенный нестероидный препарат с противоопухолевой активностью	ЛС-000199 11.03.10 ЛСР-006592/08 14.08.08	457
КВАМАТЕЛ®/QUAMATEL® таб., покр. пленочной обол., 20 мг: 28 шт. таб., покр. пленочной обол., 40 мг: 14 шт. лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в введения 20 мг: фл. 5 шт. в компл. с растворителем	famotidine	A02BA03	Блокатор гистаминовых H_2-рецепторов	П N012002/01 27.01.10 П N012002/01 27.01.10 П N012002/02 02.05.11	466
КВАМАТЕЛ® МИНИ/QUAMATEL® MINI ✧ таб., покр. пленочной обол., 10 мг: 14 шт.	famotidine	A02BA03	Блокатор гистаминовых H_2-рецепторов	П N014993/01 18.08.08	467
КЛИОН/KLION таб. 250 мг: 20 шт.	metronidazole	P01AB01	Противомикробный и противопротозойный препарат	P N002284/01 27.12.07	489
КЛИОН/KLION р-р д/инф. 5 мг/1 мл: фл. 100 мл 1 шт.	metronidazole	J01XD01	Противомикробный и противопротозойный препарат	П N015200/01 16.07.09	489
КЛИОН-Д 100/KLION-D 100 таб. вагинальные 100 мг+100 мг: 10 шт.	metronidazole+ miconazole	G01AF20	Препарат с антибактериальным, противопротозойным и противогрибковым действием для местного применения в гинекологии	П N011743/01 09.03.11	489
КО-ДИРОТОН/CO-DIROTON таб. 10 мг+12.5 мг: 10 или 30 шт. таб. 20 мг+12.5 мг: 10 или 30 шт.	lisinopril+ hydrochlorothiazide	C09BA03	Антигипертензивный препарат	ЛСР-003855/09 21.05.09 ЛСР-003855/09 21.05.09	489
КУРИОЗИН®/CURIOSIN® р-р д/наружн. прим. 2.05 мг/1 мл: фл.-капельн. 10 мл	non appropriated[1]	D03AX05	Препарат, улучшающий трофику и регенерацию тканей, с противомикробной активностью для наружного применения	П N011511/02 17.04.09	538
КУРИОЗИН®/CURIOSIN® ✧ гель д/наружн. прим. 1.03 мг/1 г: туба 15 г	non appropriated[1]	D10AX	Препарат для лечения угрей	П N011511/01 19.11.08	538
ЛАКТИНЕТ®/LACTINETTE таб., покр. пленочной обол., 75 мкг: 28 или 84 шт.	desogestrel	G03AC09	Гестаген для пероральной контрацепции	ЛСР-002481/10 26.03.10	543
ЛАМОЛЕП/LAMOLEP таб. 25 мг: 30 шт. таб. 50 мг: 30 шт. таб. 100 мг: 30 шт.	lamotrigine	N03AX09	Противосудорожный препарат	ЛС-000299 13.04.10 ЛС-000299 13.04.10 ЛС-000299 13.04.10	545

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ЛЕНУКСИН®/LENUXIN® таб., покр. пленочной обол., 5 мг: 14 или 28 шт. таб., покр. пленочной обол., 10 мг: 14 или 28 шт. таб., покр. пленочной обол., 20 мг: 14 или 28 шт.	escitalopram	N06AB10	Антидепрессант	ЛП-001456 25.01.12 ЛП-001456 25.01.12 ЛП-001456 25.01.12	561
ЛИНДИНЕТ 20/LINDYNETTE 20 таб., покр. оболочкой, 20 мкг+75 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ gestodene	G03AA10	Монофазный пероральный контрацептив	П N015122/01 31.10.08	565
ЛИНДИНЕТ 30/LINDYNETTE 30 таб., покр. оболочкой, 30 мкг+75 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ gestodene	G03AA10	Монофазный пероральный контрацептив	П N015123/01 31.10.08	567
ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР/ LOSARTAN-H RICHTER таб., покр. пленочной обол., 50 мг+12.5 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 100 мг+12.5 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 100 мг+25 мг: 30 шт.	losartan+ hydrochlorothiazide	C09DA01	Антигипертензивный препарат	ЛСР-007917/09 06.10.09 ЛП-000767 29.09.11 ЛСР-007917/09 06.10.09	581
ЛОЗАРТАН-РИХТЕР/ LOSARTAN-RICHTER таб., покр. пленочной обол., 50 мг: 10 или 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 100 мг: 10 или 30 шт.	losartan	C09CA01	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛСР-007394/09 18.09.09 ЛСР-007394/09 18.09.09	582
ЛОРДЕСТИН/LORDESTIN ✧ таб., покр. пленочной обол., 5 мг: 10 или 30 шт.	desloratadine	R06AX27	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	ЛСР-006570/10 09.07.10	589
МЕРТЕНИЛ®/MERTENIL® таб., покр. пленочной обол., 5 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 10 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 20 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 40 мг: 30 шт.	rosuvastatin	C10AA07	Гиполипидемический препарат	ЛСР-000278/10 25.01.10 ЛСР-000278/10 25.01.10 ЛСР-000278/10 25.01.10 ЛСР-000278/10 25.01.10	615
МИДИАНА®/MIDIANA® таб., покр. пленочной обол., 30 мкг+3 мг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ drospirenone	G03AA12	Монофазный пероральный контрацептив	ЛСР-008855/10 30.08.10	621
МИДОКАЛМ®/MYDOCALM® таб., покр. пленочной обол., 50 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 150 мг: 30 шт.	tolperisone	M03BX04	Миорелаксант центрального действия	Р N002409/01 09.10.08 Р N002409/01 09.10.08	624
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР/ MYDOCALM®-RICHTER р-р д/в/в и в/м введения 100 мг+2.5 мг/1 мл: амп. 5 шт.	tolperisone+ lidocaine	M03BX04	Миорелаксант центрального действия	П N014846/01 31.10.08	625
МИКОСИСТ®/MYCOSYST® ✧ капс. 50 мг: 7 шт. ✧ капс. 100 мг: 28 шт. ✧ капс. 150 мг: 1, 2 или 4 шт. р-р д/инф. 200 мг/100 мл: фл. 1 шт.	fluconazole	J02AC01	Противогрибковый препарат	П N012167/01 02.06.10 П N012167/01 02.06.10 П N012167/01 02.06.10 П N012167/02 02.06.10	630
НАНТАРИД®/NANTARID® таб., покр. пленочной обол., 25 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 100 мг: 30 или 60 шт. таб., покр. пленочной обол., 200 мг: 60 шт. таб., покр. пленочной обол., 300 мг: 60 шт.	quetiapine	N05AH04	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛСР-009347/09 19.11.09 ЛСР-009347/09 19.11.09 ЛСР-009347/09 19.11.09 ЛСР-009347/09 19.11.09	669
НОВИНЕТ®/NOVYNETTE® таб., покр. пленочной обол., 20 мкг+150 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ desogestrel	G03AA09	Монофазный пероральный контрацептив	П N014994/01 10.10.08	699
НОРМОДИПИН®/NORMODIPINE® таб. 5 мг: 30 шт. таб. 10 мг: 30 шт.	amlodipine	C08CA01	Блокатор кальциевых каналов	П N012274/01 15.03.10 П N012274/01 15.03.10	723
НОРТИВАН®/NORTIVAN® таб., покр. пленочной обол., 40 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 80 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 160 мг: 30 шт.	valsartan	C09CA03	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛСР-005569/10 17.06.10 ЛСР-005569/10 17.06.10 ЛСР-005569/10 17.06.10	724
ОКСИТОЦИН-РИХТЕР/ OXYTOCIN-RICHTER р-р д/в/в и в/м введения 5 МЕ/1 мл: амп. 5 шт.	oxytocin	H01BB02	Препарат, повышающий тонус и сократительную активность миометрия	П N013027/01 02.08.11	726
ОМЕПРАЗОЛ-РИХТЕР/ OMEPRAZOLE-RICHTER капс. 20 мг: 7, 14, 21 или 28 шт.	omeprazole	A02BC01	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	П N015181/01 09.09.09	734

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д/ OSTALON® CALCIUM-D набор таблеток: 32 или 96 шт., в т.ч.: таб., покр. пленочной обол., 70 мг: 4 шт. в блистере; таб., покр. пленочной обол., 400 МЕ+1.5 г: 14 шт. в блистере	alendronic acid+ colecalciferol+ calcium carbonate	M05BB03	Комбинированный препарат для лечения остеопороза	ЛСР-001387/10 25.02.10	739
ПАНАНГИН/PANANGIN ✧ таб., покр. пленочной обол., 158 мг+140 мг: 50 шт. р-р д/в/в введения 452 мг+400 мг/10 мл: амп. 5 шт.	potassium aspartate & magnesium aspartate	A12CX	Препарат, восполняющий дефицит калия и магния в организме	П N013093/02 13.08.07 П N013093/01 26.08.10	743
ПАРНАСАН®/PARNASAN® таб., покр. пленочной обол., 2.5 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 5 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 7.5 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 10 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 15 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 20 мг: 30 шт.	olanzapine	N05AH03	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛП-000609 21.09.11 ЛП-000609 21.09.11 ЛП-000609 21.09.11 ЛП-000609 21.09.11 ЛП-000609 21.09.11 ЛП-000609 21.09.11	748
ПОСТИНОР/POSTINOR таб. 750 мкг: 2 шт.	levonorgestrel	G03AC03	Посткоитальный контрацептив. Гестаген	П N011850/01 05.03.10	774
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР/ PREGABALIN-RICHTER капс. 25 мг: 14 или 56 шт. капс. 50 мг: 14 или 56 шт. капс. 75 мг: 14 или 56 шт. капс. 100 мг: 14 или 56 шт. капс. 150 мг: 14 или 56 шт. капс. 200 мг: 14 или 56 шт. капс. 300 мг: 14 или 56 шт.	pregabalin	N03AX16	Противосудорожный препарат	ЛП-001966 09.01.13 ЛП-001966 09.01.13 ЛП-001966 09.01.13 ЛП-001966 09.01.13 ЛП-001966 09.01.13 ЛП-001966 09.01.13 ЛП-001966 09.01.13	782
ПРЕДИЗИН®/PREDIZIN® таб. пролонгированного действия, покр. пленочной обол., 35 мг: 60 шт.	trimetazidine	C01EB15	Препарат, улучшающий метаболизм миокарда и нейросенсорных органов в условиях ишемии	ЛСР-006244/10 01.07.10	784
ПРОСТЕРИД®/PROSTERID® таб., покр. пленочной обол., 5 мг: 14 или 28 шт.	finasteride	G04CB01	Препарат для лечения ДГПЖ	П N014558/01 15.08.07	800
РЕГУЛОН/REGULON таб., покр. пленочной обол., 30 мкг+150 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ desogestrel	G03AA09	Монофазный пероральный контрацептив	П N015054/01 09.10.08	807
РЕКСЕТИН®/REXETIN® таб., покр. пленочной обол., 20 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной обол., 30 мг: 30 шт.	paroxetine	N06AB05	Антидепрессант	П N015052/01 01.10.08 П N015052/01 01.10.08	808
РИГЕВИДОН®/RIGEVIDON® таб., покр. оболочкой, 30 мкг+150 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ levonorgestrel	G03AA07	Монофазный пероральный контрацептив	П N012676/02 07.09.07	820
РИДОНЕКС®/RIDONEX® таб., покр. пленочной обол., 1 мг: 20 шт. таб., покр. пленочной обол., 2 мг: 20 шт. таб., покр. пленочной обол., 4 мг: 20 шт.	risperidone	N05AX08	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛСР-007744/09 02.10.09 ЛСР-007744/09 02.10.09 ЛСР-007744/09 02.10.09	820
СИЛУЕТ®/SILUET® таб., покр. пленочной обол., 30 мкг+2 мг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ dienogest	G03AA16	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами	ЛП-001145 11.11.11	851
СИМВАСТОЛ®/SIMVASTOL® таб., покр. пленочной обол., 10 мг: 14 или 28 шт. таб., покр. пленочной обол., 20 мг: 14 или 28 шт. таб., покр. пленочной обол., 40 мг: 14 или 28 шт.	simvastatin	C10AA01	Гиполипидемический препарат	П N015147/01 24.04.08 П N015147/01 24.04.08 ЛСР-006591/08 14.08.08	855
СИНГЛОН®/SINGLON® таб. жевательные 4 мг: 14, 28 или 56 шт. таб. жевательные 5 мг: 14, 28 или 56 шт.	montelukast	R03DC03	Антагонист лейкотриеновых рецепторов. Препарат для лечения бронхиальной астмы	ЛП-001840 14.09.12 ЛП-002100 13.06.13	861
СИНГЛОН®/SINGLON® таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 14, 28 или 56 шт.	montelukast	R03DC03	Антагонист лейкотриеновых рецепторов. Препарат для лечения бронхиальной астмы	ЛП-001490 08.02.12	863
СОНИЗИН®/SONIZIN® капс. с модифицированным высвобождением 400 мкг: 10 или 30 шт.	tamsulosin	G04CA02	Препарат, применяемый при нарушениях мочеиспускания, связанных с ДГПЖ. Альфа$_1$-адреноблокатор	ЛСР-002155/07 13.08.07	873
СОНИРИД ДУО/SONIRID DUO таблеток и капсул набор: капс. с модиф. высвобождением 400 мкг: 30 шт. в пачке таб., покр. пленочной обол., 5 мг: 30 шт. в пачке	finasteride+ tamsulosin	G04CA02 G04CB01	Препарат для лечения и контороля симптомов ДГПЖ. Комбинация ингибитора 5α-редуктазы с альфа$_1$-адреноблокатором	ЛП-001488 08.02.12	873

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
СТОПДИАР/STOPDIAR сусп. д/приема внутрь 220 мг/5 мл: фл. 90 мл в компл. с дозир. ложкой	nifuroxazide	A07AX03	Антибактериальный препарат, производное нитрофурана. Противодиарейный препарат	П N012440/01 10.10.08	881
СТОПДИАР/STOPDIAR ✧ таб., покр. пленочной обол., 100 мг: 24 шт.	nifuroxazide	A07AX03	Антибактериальный препарат, производное нитрофурана. Противодиарейный препарат	П N009992 03.03.09	881
ТЕБАНТИН®/TEBANTIN® капс. 100 мг: 50 или 100 шт. капс. 300 мг: 50 или 100 шт. капс. 400 мг: 50 или 100 шт.	gabapentin	N03AX12	Противосудорожный препарат	П N016052/01 25.11.09 П N016052/01 25.11.09 П N016052/01 25.11.09	906
ТЕРБИЗИЛ®/TERBISIL® таб. 250 мг: 14 или 28 шт.	terbinafine	D01BA02	Противогрибковый препарат	П N013952/01 22.12.11	919
ТЕРБИЗИЛ®/TERBISIL® ✧ крем д/наружн. прим. 1%: туба 15 г	terbinafine	D01AE15	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N013952/02 30.12.11	919
ТРИ-РЕГОЛ®/TRI-REGOL® таб., покр. оболочкой, трех видов: 21 шт. в блистере, 1 или 3 блистера в коробке, в т.ч.: таб. розового цвета 30 мкг+50 мкг: 6 шт. в блистере; таб. белого цвета 40 мкг+75 мкг: 5 шт. в блистере; таб. темно-желтого цвета 30 мкг+125 мкг: 10 шт. в блистере	ethinylestradiol+ levonorgestrel	G03AB03	Трехфазный пероральный контрацептив	П N015005/01 25.05.09	942
ТРИ-РЕГОЛ® 21+7/TRI-REGOL® 21+7 таб., покр. оболочкой, четырех видов: 28 шт. в блистере, 1 или 3 блистера в пачке, в т.ч.: таб. розового цвета 30 мкг+50 мкг: 6 шт. в блистере; таб. белого цвета 40 мкг+75 мкг: 5 шт. в блистере; таб. темно-желтого цвета 30 мкг+125 мкг: 10 шт. в блистере; таб. плацебо красновато-коричневого цвета 76.05 мг: 7 шт. в блистере	ethinylestradiol+ levonorgestrel+ ferrous fumarate	G03AB03	Трехфазный пероральный контрацептив	П N015002/01 25.05.09	942
ФТОРОКОРТ/FTOROCORT ✧ мазь д/наружн. прим. 0.1%: туба 15 г	triamcinolone acetonide	D07AB09	ГКС для наружного применения	П N011862/01 02.06.10	977
ЭДНИТ®/EDNYT® таб. 2.5 мг: 20 шт. таб. 5 мг: 20 шт. таб. 10 мг: 20 шт. таб. 20 мг: 20 шт.	enalapril	C09AA02	Ингибитор АПФ	П N012649/01 02.06.10 П N012649/01 02.06.10 П N012649/01 02.06.10 П N012649/01 02.06.10	1022
ЭКВАТОР®/EKVATOR® таб. 10 мг+5 мг: 10, 20, 30 или 60 шт. таб. 20 мг+5 мг: 10, 30 или 60 шт.	lisinopril+ amlodipine	C09BB03	Антигипертензивный препарат	ЛС-002321 08.12.11 ЛП-001645 12.04.12	1023
ЭКВАТОР®/EKVATOR® таб. 20 мг+10 мг: 10, 30 или 60 шт.	lisinopril+ amlodipine	C09BB03	Антигипертензивный препарат	ЛСР-006141/10 30.06.10	1026
ЭМЕТРОН®/EMETRON® таб., покр. пленочной обол., 8 мг: 10 шт. р-р д/в/в и в/м введения 8 мг/4 мл: амп. 5 шт.	ondansetron	A04AA01	Противорвотный препарат центрального действия, блокирующий серотониновые рецепторы	П N012102/01 02.06.10 П N012102/02 21.06.10	1042
ЭСКАПЕЛ®/ESCAPELLE® таб. 1.5 мг: 1 шт.	levonorgestrel	G03AC03	Посткоитальный контрацептив. Гестаген	П N015924/01 08.09.09	1060
ЭСМИЯ®/ESMYA® таб. 5 мг: 28 или 84 шт.	ulipristal	G03XB02	Селективный модулятор прогестероновых рецепторов, применяемый для лечения миомы матки	ЛП-002000 13.02.13	1061

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска
1 – международное наименование не присвоено

ГРУППА КОМПАНИЙ ГЕРОФАРМ РОССИЯ

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Центральный офис:
197022 Санкт-Петербург
Академика Павлова ул. 5
литер В, помещение 46-Н
Тел./Факс: (812) 703-79-75
Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)
E-mail: inform@geropharm.ru
www.geropharm.ru

ГЕРОФАРМ
инновационные биотехнологии

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
КОРТЕКСИН®/CORTEXIN лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/м введения 5 мг: фл. 10 шт.	non appropriated[1]	N06BX	Ноотропный препарат	ЛСР-003190/09 27.04.09	519
КОРТЕКСИН®/CORTEXIN лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/м введения 10 мг: фл. 10 шт.	non appropriated[1]	N06BX	Ноотропный препарат	P N003862/02 30.06.09	518
ЛЕВЕТИНОЛ®/LEVETINOL таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг: 30 или 60 шт.	levetiracetam	N03AX14	Противосудорожный препарат	ЛП-002021 05.03.13	552
МЕМАНТИНОЛ®/MEMANTINOL таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 30, 60, 90 или 120 шт.	memantine	N06DX01	Блокатор глутаматных NMDA-рецепторов. Препарат для лечения деменции	ЛП-002450 06.05.14	613
РЕТИНАЛАМИН®/RETINALAMIN лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/м и парабульбарного введения 5 мг: фл. 10 шт.	non appropriated[1]	S01XA	Препарат, улучшающий регенерацию тканей сетчатки, для системного применения в офтальмологии	ЛС-000684 07.07.10	819
РИНСУЛИН® НПХ/RINSULIN NPH сусп. д/п/к введения 100 ЕД/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт. сусп. д/п/к введения 100 ЕД/1 мл: картриджи 3 мл, вмонтированные в мультидозовые одноразовые шприц-ручки 5 шт.	human insulin isophane suspension	A10AC01	Инсулин человеческий средней продолжительности действия	ЛП-001560 02.03.12 ЛП-001560 02.03.12	821
РИНСУЛИН® Р/RINSULIN R р-р д/инъекций 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт. р-р д/инъекций 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл, вмонтированные в мультидозовые одноразовые шприц-ручки 5 шт.	insulin human	A10AB01	Инсулин человеческий короткого действия	ЛП-001511 16.02.12 ЛП-001511 16.02.12	822

---

[1] – международное наименование не присвоено

* * * * *

Группа компаний "ГЕРОФАРМ" входит в ТОП-20 ведущих российских фармацевтических производителей, является резидентом фармкластера Санкт-Петербурга и Московской области. По результатам рейтинга "ТехУспех" (2013) входит в ТОП-10 динамично развивающихся инновационных российских предприятий.

В группу входят:

ООО "ГЕРОФАРМ" – головная компания: определяет стратегию развития, осуществляет производство и дистрибуцию ЛС;

ОАО "ГЕРОФАРМ-Био" – первый в России промышленный производитель генно-инженерного инсулина человека по принципу полного цикла;

ЗАО "Фарм-Холдинг" – научно-исследовательский центр, занимающийся полным циклом разработки препаратов и внедрением технологий в промышленное производство.

"ГЕРОФАРМ" имеет сбалансированный портфель препаратов в сегментах неврология, офтальмология и эндокринология.

Экспорт продукции **"ГЕРОФАРМ"** осуществляется в 13 стран ближнего зарубежья. Компания имеет 5 представительств в странах СНГ.

Стратегические цели **"ГЕРОФАРМ"** – создание производственных комплексов по стандартам GMP (один из них – **"ГЕРОФАРМ-Био"** – был открыт в октябре 2013 г. в Московской области), разработка и производство препаратов для лечения социально значимых заболеваний – совпадают с основными задачами, стоящими перед отраслью в рамках стратегии "ФАРМА-2020".

Джонсон & Джонсон ООО РОССИЯ

Johnson & Johnson LLC

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson (США)
121614 Москва, Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ВИЗИН® АЛЕРДЖИ/VISINE® ALERGY ✧ капли глазные 0.05%: фл. 4 мл с капельн. устройством	levocabastine	S01GX02	Противоаллергический препарат для местного применения в офтальмологии	П N014198/01 22.07.11	272
ВИЗИН® КЛАССИЧЕСКИЙ/ VISINE® CLASSIC ✧ капли глазные 0.05%: амп. 0.5 мл 10 шт.	tetryzoline	S01GA02	Препарат с сосудосуживающим действием для местного применения в офтальмологии	ЛП-001570 06.03.12	272
ВИЗИН® КЛАССИЧЕСКИЙ/ VISINE® CLASSIC ✧ капли глазные 0.05%: фл. 15 мл с капельницей	tetryzoline	S01GA02	Препарат с сосудосуживающим действием для местного применения в офтальмологии	П N013621/01 02.04.08	272
ГЕКСОРАЛ®/HEXORAL® ✧ р-р д/местн. прим. 0.1%: фл. 200 мл	hexetidine	A01AB12	Антисептик для местного применения в ЛОР-практике и стоматологии	П N014010/02 06.08.10	295
ГЕКСОРАЛ®/HEXORAL® ✧ аэрозоль д/местн. прим. 0.2%: баллон 40 мл в компл. с насадкой-распылителем	hexetidine	A01AB12	Антисептик для местного применения в ЛОР-практике и стоматологии	П N014010/01 10.08.10	294
ГЕКСОРАЛ® ТАБС/HEXORAL® TABS ✧ таб. д/рассасывания 5 мг+1.5 мг: 20 шт.	chlorhexidine+ benzocaine	R02AA20	Препарат с противомикробным и местноанестезирующим действием для местного применения в ЛОР-практике и стоматологии	ЛСР-002626/07 14.03.08	296
ГЕКСОРАЛ® ТАБС КЛАССИК/ HEXORAL® TABS CLASSIC ✧ таб. д/рассасывания (апельсиновые): 8, 12, 16 или 24 шт. ✧ таб. д/рассасывания (лимонные): 8, 12, 16 или 24 шт. ✧ таб. д/рассасывания (медово-лимонные): 8, 12, 16 или 24 шт. ✧ таб. д/рассасывания (черносмородиновые): 8, 12, 16 или 24 шт.	comb. drug	R02AA20	Антисептик для местного применения в ЛОР-практике	П N015976/01 12.08.09 П N015976/01 12.08.09 П N015976/01 12.08.09 П N015976/01 12.08.09	297
ДОКТОР МОМ®/DOKTOR MOM® ✧ сироп: фл. 100 мл 1 шт. в компл. с мерным стаканчиком	comb. drug	R05CA10	Отхаркивающий препарат растительного происхождения	П N015983/01 30.11.09	388
ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ/ DOKTOR MOM® COLD RUB ✧ мазь д/наружн. прим.: банка 20 г	comb. drug	R05X	Препарат с местнораздражающим действием, применяемый при простудных заболеваниях, боли в спине, головной боли	П N016277/01 26.01.10	389
ДОКТОР МОМ® РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ ОТ КАШЛЯ/ DOKTOR MOM® HERBAL COUGH LOZENGES ✧ пастилки (ананасовые): 20 шт. ✧ пастилки (апельсиновые): 20 шт. ✧ пастилки (клубничные): 20 шт. ✧ пастилки (лимонные): 20 шт. ✧ пастилки (малиновые): 20 шт. ✧ пастилки (фруктовые): 20 шт. ✧ пастилки (ягодные): 20 шт.	comb. drug	R05X	Отхаркивающий препарат растительного происхождения	П N013064/01 10.05.07 П N013064/01 10.05.07 П N013064/01 10.05.07 П N013064/01 10.05.07 П N013064/01 10.05.07 П N013064/01 10.05.07 П N013064/01 10.05.07	389
ИМОДИУМ®/IMODIUM® ✧ таб. д/рассасывания 2 мг: 6, 10 или 20 шт.	loperamide	A07DA03	Противодиарейный симптоматический препарат	П N016140/01 03.12.09	433
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®/ METROGYL DENTA® ✧ гель стоматологический: туба 20 г	chlorhexidine+ metronidazole	A01AB11	Препарат с противомикробным действием для местного применения в стоматологии	П N015982/01 12.08.09	620
МИКРОЛАКС®/MICROLAX® ✧ р-р д/рект. введения: микроклизмы 5 мл 4 шт.	comb. drug	A06AG11	Слабительный препарат, способствующий размягчению каловых масс	П N011146/01 05.05.10	633

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
МОТИЛИУМ®/MOTILIUM® ✧ таб. д/рассасывания 10 мг: 10 или 30 шт.	domperidone	A03FA03	Противорвотный препарат центрального действия, блокирующий допаминовые рецепторы	П N011655/01 04.08.10	656
МОТИЛИУМ®/MOTILIUM® сусп. д/приема внутрь 1 мг/мл: фл. 100 мл в компл. с дозирующим шприцем	domperidone	A03FA03	Противорвотный препарат центрального действия, блокирующий допаминовые рецепторы	П N014062/01 19.11.08	658
НИЗОРАЛ®/NIZORAL® ✧ крем д/наружн. прим. 2%: туба 15 г	ketoconazole	D01AC08	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N011964/01 31.08.10	685
НИЗОРАЛ®/NIZORAL® ✧ шампунь 2%: фл. 25 мл или 60 мл	ketoconazole	D01AC08	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N011964/02 04.10.11	685
НИКОРЕТТЕ®/NICORETTE® ✧ таб. подъязычные 2 мг: 20, 30, 90 или 100 шт.	nicotine	N07BA01	Препарат для лечения никотиновой зависимости	ЛСР-009583/09 25.11.09	685
НИКОРЕТТЕ®/NICORETTE® ✧ пластырь трансдермальный 10 мг/16 ч: саше 7, 14 или 28 шт. ✧ пластырь трансдермальный 15 мг/16 ч: саше 7, 14 или 28 шт. ✧ пластырь трансдермальный 25 мг/16 ч: саше 7, 14 или 28 шт.	nicotine	N07BA01	Препарат для лечения никотиновой зависимости	ЛП-001122 03.11.11 ЛП-001122 03.11.11 ЛП-001122 03.11.11	687
НИКОРЕТТЕ®/NICORETTE® ✧ резинки жевательные Свежие фрукты 2 мг: 6, 15, 30 или 105 шт. ✧ резинки жевательные Свежие фрукты 4 мг: 6, 15, 30 или 105 шт.	nicotine	N07BA01	Препарат для лечения никотиновой зависимости	ЛСР-004064/09 25.05.09 ЛСР-004064/09 25.05.09	688
ТИЗИН® АЛЕРДЖИ/ TYZINE® ALERGY ✧ спрей назальный дозированный 50 мкг/доза: фл. 10 мл (100 доз) с распылителем	levocabastine	R01AC02	Противоаллергический препарат для местного применения в ЛОР-практике	П N014198/02 07.07.10	921
ТИЗИН® КСИЛО/TYZINE® XYLO ✧ спрей назальный дозированный 0.05%: фл. 10 мл с дозирующим устройством ✧ спрей назальный дозированный 0.1%: фл. 10 мл с дозирующим устройством	xylometazoline	R01AA07	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	П N014038/01 25.06.08 П N014038/01 25.06.08	922
ТИЗИН® КСИЛО БИО/ TYZINE® XYLO BIO ✧ спрей назальный дозированный 0.05%: фл. 10 мл (140 доз) с дозирующим устройством ✧ спрей назальный дозированный 0.1%: фл. 10 мл (140 доз) с дозирующим устройством	xylometazoline	R01AA07	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	ЛСР-009878/09 04.12.09 ЛСР-009878/09 04.12.09	922

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Основанная в 1886 году, корпорация **Johnson & Johnson** (группа компаний) является одной из крупнейших в мире многопрофильных корпораций в сфере здравоохранения. Корпорация производит медицинское оборудование и приборы для диагностики, лекарственные препараты и товары для гигиены и здоровья человека.

Ежедневно продукция группы компаний **Johnson & Johnson** возвращает радость активной жизни тысячам пациентов, помогает ухаживать за новорожденными, сохранять красоту, заботиться о близких. Создавая и совершенствуя различные продукты и технологии, направленные на улучшение качества жизни людей, **Johnson & Johnson** стремится быть полезной обществу.

Корпорация много инвестирует в разработки в сфере медицинских технологий и передовых методов лечения, поиск новейших лекарственных средств, в научные исследования, определяющие качество и безопасность препаратов и методик, а также в развитие сферы профессионального образования медицинских специалистов, социальные и благотворительные проекты.

Johnson & Johnson включает в себя 250 компаний, расположенных в 57 странах мира, в которых работают более 125 000 сотрудников. Эти компании формируют три подразделения: подразделение потребительских товаров, подразделение фармацевтической продукции и подразделение изделий медицинского назначения и оборудования.

На сегодняшний день в составе группы компаний **Johnson & Johnson** на территории Российской Федерации действует **ООО "Джонсон & Джонсон"**, компания со своими представительствами в странах СНГ.

Доктор Вильмар Швабе ГмбХ & Ко. КГ ГЕРМАНИЯ

SCHWABE

Представительство коммандитного товарищества в России
117513 Москва, Островитянова ул. 6, корп.1, этажи 1 и 2
Тел.: (495) 225-71-31 • Факс: (495) 225-71-35
http://www.schwabe.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ВЕНОПЛАНТ/VENOPLANT® ✧ таб. пролонгир. действия, покр. пленочной оболочкой, 263.2 мг: 20, 25, 40, 50, 80 или 100 шт.	Horse chestnut	C05CX	Фитопрепарат, применяемый при нарушениях венозного кровообращения	П N016082/01 24.11.09	259
ДОРМИПЛАНТ/DORMIPLANT® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 160 мг+80 мг: 50 или 100 шт.	Valerian root+ Melissa leaf	N05CM09	Фитопрепарат с седативным действием	П N010597 30.06.10	392
ДОРМИПЛАНТ-ВАЛЕРИАНА/ DORMIPLANT-VALERIANA® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 25 или 50 шт.	Valerian root	N05CM09	Фитопрепарат с седативным действием	ЛП-001429 12.01.12	392
МЕМОПЛАНТ/MEMOPLANT® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 75 или 100 шт. ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 80 мг: 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 75 или 100 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 120 мг: 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 75 или 100 шт.	Ginkgo leaf	N06DX02	Фитопрепарат, улучшающий мозговое и периферическое кровообращение	П N013513/01 17.01.08 ЛСР-007050/09 07.09.09 ЛСР-009338/09 19.11.09	615
НЕЙРОПЛАНТ/NEUROPLANT® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 300 мг: 20, 40 или 60 шт.	St. John's wort	N06AX	Фитопрепарат с антидепрессивной активностью	ЛП-001603 23.03.12	672
ПРОСТАГУТ ФОРТЕ/ PROSTAGUTT® FORTE ✧ капс. 160 мг+120 мг: 60 или 120 шт.	Saw Palmetto fruit+ Nettle leaf	G04CX	Фитопрепарат, применяемый при заболеваниях предстательной железы	П N014145/01 31.07.08	800
ПРОСТАПЛАНТ/PROSTAPLANT® ✧ капс. 320 мг: 30, 60 или 120 шт.	Saw Palmetto fruit	G04CX02	Фитопрепарат, применяемый при функциональных нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы	П N014621/01 18.09.08	800
УМКАЛОР/UMCKALOR® ✧ р-р д/приема внутрь 80 г/100 г: фл. 20 мл или 50 мл с капельницей	Pelargonium root	R05X	Фитопрепарат, применяемый при инфекционных заболеваниях ЛОР-органов	П N010150 01.09.11	951

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Компания **Dr. Willmar Schwabe** была основана в 1866 году. Основатель компании немецкий ученый, фармацевт Вильмар Швабе является разработчиком стандартов качества производства экстрактов из лекарственных растений, многие из которых используются до настоящего времени.

За многие годы **Schwabe** превратилась в глобальную фармацевтическую фирму. Сегодня **Dr. Willmar Schwabe Group** объединяет 6 компаний в Германии и более 20 дочерних компаний и совместных предприятий по всему миру, на которых трудятся 3000 сотрудников.

Более 140 лет деятельность компании посвящена созданию инновационных фитопрепаратов. Значительную часть своего оборота **Dr. Willmar Schwabe** ежегодно инвестирует в научные исследования и разработку инновационных фитопрепаратов. Особое внимание уделяется лекарственным средствам для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, а также разработкам препаратов для лечения респираторных и урологических заболеваний.

Благодаря сложной технологии производства экстрактов, в конечном итоге получается препарат, обогащенный полезными активными веществами и, в то же время, очищенный от вредных компонентов.

Эффективность и безопасность своих препаратов компания доказывает, проводя экспериментальные и клинические исследования, строго придерживаясь международных правил Надлежащей Клинической Практики (GCP). Высокое качество растительного сырья обеспечивается путем создания собственных плантаций, которые расположены в Германии, Франции и Соединенных Штатах Америки, где сырье выращивается в контролируемых условиях, в соответствии с принципами Надлежащей Сельскохозяйственной Практики (GAP). В области производства и контроля качества предприятие в полной мере придерживается современных принципов Надлежащей Производственной Практики (GMP) и Надлежащей Лабораторной Практики (GLP).

Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД. ИНДИЯ

DR.REDDY'S

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
7-1-27, Ameerpet
Hyderabad 500 016, India
Tel.: 91 40 373 1956
Fax: 91 40 373 1955
E-mail: drreddy@drreddys.com
http://www.drreddys.com

Представительство в России
115035 Москва
Овчинниковская наб. 20, стр. 1, эт. 6
Тел.: (495) 795-39-39, 783-29-01
Факс: (495) 795-39-08
E-mail: medicaldept@drreddys.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
БЛАЗТЕРА®/BLAZTERE лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 4 мг: фл. 1 шт.	zoledronic acid	M05BA08	Ингибитор костной резорбции при метастазах в кости	ЛСР-002101/10 16.03.10	222
ИБУКЛИН®/IBUCLIN ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 325 мг+400 мг: 10, 20 или 200 шт.	ibuprofen+ paracetamol	M01AE51	Анальгетик-антипиретик комбинированного состава	П N011252/01 07.07.11	424
ИБУКЛИН ЮНИОР®/IBUCLIN JUNIOR таб. диспергируемые [д/детей] 125 мг+100 мг: 10, 20 или 200 шт. в компл. с ложкой д/пригот. суспензии	ibuprofen+ paracetamol	M01AE51	Анальгетик-антипиретик комбинированного состава	П N011252/02 18.07.11	425
ИРНОКАМ®/IRNOCAM концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 20 мг/1 мл: фл. 2 мл или 5 мл 1 шт.	irinotecan	L01XX19	Противоопухолевый препарат	ЛС-001869 30.03.12	451
КЕТОРОЛ®/KETOROL таб. покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 20 шт. р-р д/в/в и в/м введения 30 мг/1 мл: амп. 10 шт.	ketorolac	M01AB15	НПВС с выраженным анальгезирующим действием	П N015823/02 03.06.09 ЛП-001365 16.12.11	470
КЕТОРОЛ®/KETOROL гель д/наружн. прим. 2%: туба 30 г	ketorolac	M01AB15	НПВС для наружного применения	ЛП-001080 02.11.11	470
ЛЕВОЛЕТ® Р/LEVOLET R таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг: 10 шт.	levofloxacin	J01MA12	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	ЛСР-005809/09 17.07.09	557
ЛЕВОЛЕТ® Р/LEVOLET R р-р д/инф. 5 мг/1 мл: фл. 100 мл 1 шт.	levofloxacin	J01MA12	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	ЛСР-006904/09 28.08.09	558
МИКОФЛЮКАН®/MYCOFLUCAN ✧ таб. 50 мг: 7 шт. ✧ таб. 150 мг: 1 шт. р-р д/инф. 2 мг/1 мл: фл. 100 мл 1 шт.	fluconazole	J02AC01	Противогрибковый препарат	П N014389/01 13.08.08 П N014389/01 13.08.08 П N014389/02 17.07.08	632
МИТОТАКС®/MITOTAX конц. д/пригот. р-ра д/инф. 30 мг/5 мл, 100 мг/16.7 мл, 250 мг/41.7 мл, 300 мг/50 мл: фл. 1 шт.	paclitaxel	L01CD01	Противоопухолевый препарат	П N013321/02 22.10.07	646
НАЙЗ®/NISE таб. 100 мг: 10, 20 или 100 шт.	nimesulide	M01AX17	НПВС. Селективный ингибитор ЦОГ-2	П N012824/03 26.05.09	665
НАЙЗ®/NISE ✧ гель д/наружн. прим. 1%: тубы 20 г или 50 г	nimesulide	M01AX17	НПВС для наружного применения	П N012824/02 20.06.08	666
НАЙЗИЛАТ/NISELAT таб., покр. пленочной оболочкой, 600 мг: 20 шт.	amtolmetin guacil	M01AB	НПВС	ЛП-001588 15.03.12	666
НОВИГАН®/NOVIGAN ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 400 мг+5 мг+100 мкг: 10 или 20 шт.	ibuprofen+ pitofenone+ fenpiverinium bromide	M01AE51	Анальгетик и спазмолитик	П N008846 22.09.11	699
НОРМАЗЕ®/NORMASE ✧ сироп 66.7 г/100 г: фл. 200 мл 1 шт. в компл. с мерн. стаканчиком	lactulose	A06AD11	Слабительный препарат с осмотическими свойствами. Гипоаммониемическое средство	П N016189/01 03.12.09	723
ОМЕЗ®/OMEZ® капс. 20 мг: 30 шт.	omeprazole	A02BC01	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	П N015479/01 26.09.08	730
ОМЕЗ®/OMEZ® капс. кишечнорастворимые 10 мг: 10 или 30 шт. капс. кишечнорастворимые 40 мг: 28 шт.	omeprazole	A02BC01	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	ЛП-000328 22.02.11 ЛП-000328 22.02.11	731

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ОМЕЗ®/OMEZ® лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 40 мг: фл. 1 шт.	omeprazole	A02BC01	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	ЛСР-004124/09 26.05.09	731
ОМЕЗ® Д/OMEZ® D капс. 10 мг+10 мг: 30 шт.	domperidone+ omeprazole	A02BX	Комбинированный препарат, регулирующий моторную функцию ЖКТ и ингибирующий секрецию соляной кислоты	ЛСР-001303/08 29.02.08	731
ОМЕЗ® ИНСТА/OMEZ® INSTA порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 20 мг: пакетики 5 шт.	omeprazole	A02BC01	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	ЛП-000014 25.10.10	732
ОРАЛКОН/ORALCON таб., покр. оболочкой, 30 мкг+150 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ levonorgestrel	G03AA07	Монофазный пероральный контрацептив	ЛСР-003705/10 04.05.10	736
ОСЕТРОН®/OSETRON таб., покр. пленочной оболочкой, 4 мг, 8 мг: 4 или 10 шт. р-р д/в/в и в/м введения 4 мг/2 мл, 8 мг/4 мл: амп. 2, 10 или 50 шт.	ondansetron	A04AA01	Противорвотный препарат центрального действия, блокирующий серотониновые рецепторы	П N009021/01 12.12.08 П N009021/02 12.12.08	739
ПЛАГРИЛ®/PLAGRIL таб., покр. пленочной оболочкой, 75 мг: 30 или 100 шт.	clopidogrel	B01AC04	Антиагрегант	ЛСР-005821/09 17.07.09	768
СЕНАДЕ®/SENADE ✧ таб. 13.5 мг: 40, 60 или 500 шт.	sennosides	A06AB06	Слабительный препарат, стимулирующий перистальтику кишечника	П N013745/01 19.05.08	845
СИРДАЛУД®/SIRDALUD® таб. 2 мг, 4 мг: 30 шт.	tizanidine	M03BX02	Миорелаксант центрального действия	П N012947/01 03.08.10	867
СИРДАЛУД® МР/SIRDALUD® MR капс. с модифицированным высвобождением 6 мг: 10, 20 или 30 шт.	tizanidine	M03BX02	Миорелаксант центрального действия	ЛС-002605 04.11.11	867
СПАРФЛО®/SPARFLO таб., покр. оболочкой, 200 мг: 6 шт.	sparfloxacin	J01MA09	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N011913/01 07.08.07	874
ТРИГЕСТРЕЛ/TRIGESTREL таб., покр. оболочкой: 21 шт. в блистере, 1 или 3 блистера в пачке, в т.ч.: таб. коричневого цвета 30 мкг+50 мкг: 6 шт. в блистере, таб. белого цвета 40 мкг+75 мкг: 5 шт. в блистере, таб. желтого цвета 30 мкг+125 мкг: 10 шт. в блистере	ethinylestradiol+ levonorgestrel	G03AB03	Трехфазный пероральный контрацептив	ЛСР-008559/10 23.08.10	943
ФИНАСТ®/FINAST таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 30 шт.	finasteride	G04CB01	Препарат для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Ингибитор 5α-редуктазы	П N014580/01 18.09.08	964
ЦЕТРИН®/CETRINE ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 20 или 30 шт.	cetirizine	R06AE07	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N013283/01 07.08.07	998
ЦИПРОЛЕТ®/CIPROLET таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг: 10 или 20 шт.	ciprofloxacin	J01MA02	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N016161/01 07.05.10	999
ЦИПРОЛЕТ®/CIPROLET капли глазные 3 мг/1 мл: фл.-капельница 5 мл	ciprofloxacin	S01AX13	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов для местного применения в офтальмологии	П N012765/01 14.07.08	999
ЦИПРОЛЕТ®/CIPROLET р-р д/инф. 2 мг/1 мл: фл. 100 мл 1 шт.	ciprofloxacin	J01MA02	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N008395 01.08.11	999
ЦИПРОЛЕТ® А/CIPROLET A таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг+600 мг: 10 шт.	ciprofloxacin+ tinidazole	J01R	Комбинированный препарат с противопротозойным и антибактериальным действием	ЛСР-002404/10 24.03.10	999
ЦИТОГЕМ®/CYTOGEM лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 200 мг: фл. 1 шт. лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 1000 мг: фл. 1 шт.	gemcitabine	L01BC05	Противоопухолевый препарат. Антиметаболит	ЛСР-005802/08 22.07.08 ЛСР-010478/09 22.12.09	1002
ЭКЗИФИН®/EXIFINE таб. 250 мг: 16, 20, 28 или 40 шт.	terbinafine	D01BA02	Противогрибковый препарат	П N011536/01 14.10.11	1026
ЭКЗИФИН®/EXIFINE ✧ крем д/наружн. прим. 1%: туба 10 г	terbinafine	D01AE15	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N011536/02 30.11.11	1026
ЭМЕСЕТ®/EMESET таб., покр. пленочной оболочкой, 4 мг, 8 мг: 6 шт. р-р д/в/в и в/м введения 2 мг/1 мл: амп. 2 мл или 4 мл 5 шт.	ondansetron	A04AA01	Противорвотный препарат центрального действия, блокирующий серотониновые рецепторы	П N013675/01 18.09.08 П N013675/02 01.11.08	1042

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ЭРИКА-35/ERIKA-35 таб., покр. оболочкой, 35 мкг+2 мг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ cyproterone	G03HB01	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами	ЛП-002237 19.09.13	1056
ЭСКИНОР-Ф/ESCINOR-F таб. 750 мкг: 2 шт.	levonorgestrel	G03AC03	Посткоитальный контрацептив для приема внутрь	ЛП-000078 10.12.10	1061

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Компания **Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.**, основанная в 1984 году доктором Анджи Редди, сегодня является одной из ведущих глобальных компаний по производству лекарственных средств. Деятельность **Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.** базируется на новаторском, инновационном подходе к рынку фармацевтических препаратов. Компания располагает собственными научно-исследовательскими центрами в Индии и США. Широкая линейка сбалансированных препаратов, включающая лекарственные средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, антибактериальные препараты, средства для лечения ревматических, сердечно-сосудистых, онкологических и иных заболеваний, позволяет компании продолжать активное развитие.

В 2012 году компания **Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.** отметила 20-летие своего присутствия на российском рынке. За эти годы компания достигла оборота в 250 миллионов долларов США и поднялась на 12 место по розничным продажам лекарственных средств в России. **Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.** является лидером в сегменте противоязвенных, противовоспалительных и противоревматических средств (по данным ADB Pharmexpert). На российском рынке представлено более 20-ти препаратов компании, среди которых 6 мега-брендов НАЙЗ®, ОМЕЗ®, КЕТОРОЛ®, ЦЕТРИН®, СЕНАДЕ® и ЦИПРОЛЕТ®, которые занимают лидирующие позиции в своих сегментах.

Следуя своей главной цели – помочь людям жить более здоровой жизнью, **Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.** поставляет на российский рынок современные и высокоэффективные препараты.

ЗЕНТИВА ЧЕШСКАЯ РЕСПУБЛИКА

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66, 721-16-67
Факс: (495) 721-16-69
E-mail: info@zentiva.ru
www.zentiva.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА/ AZITHROMYCIN ZENTIVA таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг: 3 или 6 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 3 шт.	azithromycin	J01FA10	Антибиотик группы макролидов — азалид	ЛС-002491 30.12.11 ЛС-002491 30.12.11	114
АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА/ ALPROSTAN® ZENTIVA конц. д/пригот. р-ра д/инф. 100 мкг/0.2 мл: амп. 10 шт.	alprostadil	C01EA01	Препарат простагландина E_1, улучшающий периферическое кровообращение	П N012232/01 14.10.11	141
АМЛОДИПИН ЗЕНТИВА/ AMLODIPINE ZENTIVA таб. 5 мг: 10, 30 или 90 шт. таб. 10 мг: 10, 30 или 90 шт.	amlodipine	C08CA01	Блокатор кальциевых каналов	П N015710/01 15.03.12 П N015710/01 15.03.12	164
БОНАДЭ®/BONADEA таб., покр. пленочной оболочкой, 30 мкг+2 мг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ dienogest	G03AA	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами	ЛП-002523 04.07.14	223
ВАЛСАРТАН ЗЕНТИВА/ VALSARTAN ZENTIVA таб., покр. пленочной оболочкой, 80 мг: 28, 30, 84 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 160 мг: 28, 30, 84 или 90 шт.	valsartan	C09CA03	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛП-001726 02.07.12 ЛП-001726 02.07.12	241
ГЕПАРОИД ЗЕНТИВА/ HEPAROID ZENTIVA ✧ мазь д/наружн. прим. 200 МЕ/1 г: туба 30 г	heparinoids	C05BA01	Препарат с антитромботическим действием для наружного применения	П N013766/01 25.08.11	297
ГЕСТАРЕЛЛА®/GESTARELLA таб., покрытые оболочкой, 20 мкг+75 мкг: 21 или 63 шт.	ethinylestradiol+ gestodene	G03AA10	Монофазный пероральный контрацептив	ЛП-002337 25.12.13	310
ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА/ DOXAZOSIN ZENTIVA таб. 1 мг: 15 или 30 шт. таб. 2 мг: 10, 30, 60 или 90 шт. таб. 4 мг: 30, 60, 90 или 100 шт.	doxazosin	C02CA04	Альфа$_1$-адреноблокатор. Антигипертензивный препарат. Препарат, применяемый при нарушениях мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы	П N014395/01 07.09.07 П N014395/01 07.09.07 П N014395/01 07.09.07	386
КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА/ CARVEDILOL ZENTIVA таб. 6.25 мг: 15 или 30 шт. таб. 12.5 мг: 15 или 30 шт. таб. 25 мг: 30 шт.	carvedilol	C07AG02	Бета$_1$-,бета$_2$-адреноблокатор. Альфа$_1$-адреноблокатор	ЛС-000134 14.03.12 ЛС-000134 14.03.12 ЛС-000134 14.03.12	462
КЛАРИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА/ CLARITHROMYCIN ZENTIVA таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг: 14 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 14 шт.	clarithromycin	J01FA09	Антибиотик группы макролидов	ЛС-000106 27.03.12 ЛС-000106 27.03.12	474
КОРОНАЛ/CORONAL таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 10, 30, 60 или 100 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 10, 30, 60 или 100 шт.	bisoprolol	C07AB07	Бета$_1$-адреноблокатор	ЛС-000943 04.04.11 ЛС-000943 04.04.11	517
ЛЕДИБОН®/LADYBON® таб. 2.5 мг: 28 или 84 шт.	tibolone	G03CX01	Противоклимактерический препарат	ЛСР-005344/09 01.07.09	559
ЛОЗАП®/LOZAP® таб., покр. пленочной оболочкой, 12.5 мг: 30, 60 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг: 30, 60 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг: 30, 60 или 90 шт.	losartan	C09CA01	Антагонист рецепторов ангиотензина II	П N015897/01 30.11.09 П N015897/01 30.11.09 ЛСР-004055/10 07.05.10	577

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ЛОЗАП® ПЛЮС/LOZAP® PLUS таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг+12.5 мг: 10, 28, 30 или 90 шт.	losartan+ hydrochlorothiazide	C09DA01	Антигипертензивный препарат	ЛСР-000084 29.05.07	579
ЛОКРЕН®/LOKREN® таб., покр. оболочкой, 20 мг: 28 шт.	betaxolol	C07AB05	Бета$_1$-адреноблокатор	П N012715/01 16.09.11	582
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА/ OMEPRAZOLE ZENTIVA ✧ капс. кишечнорастворимые 10 мг: 14 или 28 шт. капс. кишечнорастворимые 20 мг: 14, 28 или 90 шт.	omeprazole	A02BC01	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	П N011336/01 18.05.10 П N011336/01 18.05.10	732
ПЕНЕСТЕР®/PENESTER® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 30 или 90 шт.	finasteride	G04CB01	Препарат для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы	ЛС-000133 30.03.10	757
РИЗЕНДРОС®/RISENDROS® таб., покр. пленочной оболочкой, 35 мг: 2, 4, 8 или 12 шт.	risedronic acid	M05BA07	Ингибитор костной резорбции при остеопорозе	ЛСР-009819/09 03.12.09	820
РОЗУКАРД®/ROSUCARD® таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 30 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 30 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 30 или 90 шт.	rosuvastatin	C10AA07	Гиполипидемический препарат	ЛП-001704 18.05.12 ЛП-001704 18.05.12 ЛП-001704 18.05.12	833
СИМВАСТАТИН ЗЕНТИВА/ SIMVASTATIN ZENTIVA таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 28 или 84 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 28 или 84 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 28 или 84 шт.	simvastatin	C10AA01	Гиполипидемический препарат	П N013557/01 29.12.11 П N013557/01 29.12.11 П N013557/01 29.12.11	855
ТАКСИЕР®/TAXIER® таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг: 1, 4 или 8 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг: 1, 4 или 8 шт.	sildenafil	G04BE03	Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5	ЛП-001716 02.07.12 ЛП-001716 02.07.12	898
ТОРВАКАРД®/TORVACARD® таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 30 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 30 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 30 или 90 шт.	atorvastatin	C10AA05	Гиполипидемический препарат	ЛС-000438 29.06.10 ЛС-000438 29.06.10 ЛС-000438 29.06.10	926
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА/ TROXERUTIN ZENTIVA ✧ капс. 300 мг: 30, 60 или 90 шт.	troxerutin	C05CA04	Препарат, применяемый при нарушениях венозного кровообращения. Ангиопротектор	П N015161/01 13.08.08	948
УРОТОЛ/UROTOL таб., покр. пленочной оболочкой, 1 мг: 28 или 56 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 2 мг: 28 или 56 шт.	tolterodine	G04BD07	Препарат, снижающий тонус гладкой мускулатуры мочевыводящих путей	ЛСР-005815/09 17.07.09 ЛСР-005815/09 17.07.09	952
ФОКУСИН®/FOKUSIN® капс. с модиф. высвобождением 400 мкг: 30, 90 или 100 шт.	tamsulosin	G04CA02	Препарат, применяемый при нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Альфа$_1$-адреноблокатор	ЛС-001633 01.04.11	969
ХЛОЕ®/CHLOE® таб., покр. пленочной оболочкой, 35 мкг+2 мг: 28 или 84 шт.	ethinylestradiol+ cyproterone	G03HB01	Монофазный пероральный контрацептив с антиандрогенными свойствами	ЛСР-003132 25.04.08	982
ХЛОРПРОТИКСЕН ЗЕНТИВА/ CHLORPROTHIXEN ZENTIVA таб., покр. пленочной оболочкой, 15 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг: 30 шт.	chlorprothixene	N05AF03	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N012015/01 21.06.10 П N012015/01 21.06.10	982

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

ИПСЕН ФАРМА ФРАНЦИЯ

IPSEN
Innovation for patient care

Ipsen Corporate Headquarters
65 quai Georges Gorse,
92100 Boulogne-Billancourt, France
Tel.: +33 (0)1 58 33 50 00
Fax: +33 (0)1 58 33 50 01

Московское представительство компании
"Ипсен Фарма"
109147 Москва, Таганская ул. 19
Тел.: (495) 258-54-00 • Факс: (495) 258-54-01
E-mail: ipsen.moscow@ipsen.com
http://www.ipsen.ru • http://www.ipsen.com

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
СМЕКТА®/SMECTA® ✧ порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь (апельсиновый, ванильный) 3 г: пакетики 10 или 30 шт.	diosmectite	A07BC05	Противодиарейный препарат	П N015155/01 08.04.08	868
ТАНАКАН®/TANAKAN® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 30 или 90 шт. ✧ р-р д/приема внутрь 40 мг/1 мл: фл. 30 мл в компл. с пипеткой-дозатором	Ginkgo biloba	N06DX02	Фитопрепарат, улучшающий мозговое и периферическое кровообращение	П N011709/01 01.11.11 П N011709/02 15.08.11	900
ФОРЛАКС®/FORLAX® ✧ порошок д/пригот. р-ра д/приема внутрь (д/детей) 4 г: пакетики 20 шт.	macrogol	A06AD15	Слабительный препарат с осмотическими свойствами	ЛС-002549 23.08.10	971
ФОРЛАКС®/FORLAX® ✧ порошок д/пригот. р-ра д/приема внутрь 10 г: пакетики 10 или 20 шт.	macrogol	A06AD15	Слабительный препарат с осмотическими свойствами	П N014670/01 17.11.08	972
ФОРТРАНС®/FORTRANS® порошок д/пригот. р-ра д/приема внутрь 64 г: пакетики 4 шт.	macrogol	A06AD15	Слабительный препарат с осмотическими свойствами, применяемый для лаважа кишечника	П N014306/01 17.08.07	975
ЦИРКАДИН/CIRCADIN таб. пролонгир. действия 2 мг: 21 шт.	melatonin	N05CH01	Снотворный препарат	ЛСР-002400/10 24.03.10	1001

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Ипсен – международная группа фармацевтических компаний, объединяющая более 4600 сотрудников, представляющая на рынке более 20 лекарственных препаратов, более чем в 100 странах мира. Мы стремимся значительно улучшить заботу о пациентах и качество их жизни путем внедрения в медицину инноваций, которые позволяют эффективно справляться с терапевтическими задачами и соответствуют потребностям пациентов.

Ipsen вышла на российский рынок в 1993 году под названием Московское представительство компании "**Бофур Ипсен Интернациональ**". В 2009 году представительство переименовано в Московское представительство компании "**Ипсен Фарма**".

Ипсен активно работает в таких областях медицины как неврология, онкоурология, эндокринология, гематология, которые являются ее основными направлениями развития. Компания также реализует продукцию в других терапевтических областях, в которых она имеет многолетний опыт (гастроэнтерология, сердечно-сосудистые и когнитивные расстройства).

В настоящий момент компания представлена более чем в 35 городах Российской Федерации, с персоналом более 260 человек. На сегодняшний день в портфеле компании **Ипсен** в России представлены препараты, применяемые в общей терапевтической практике, и инновационные специализированные препараты.

Производственные предприятия **Ипсен** располагаются во Франции, Великобритании, Ирландии, Швейцарии, Китае и США; плантации, а также производственные площади для переработки растительного сырья – во Франции, Китае и США.

Являясь одним из самых инновационных фармацевтических подразделений, в 2010 году компания **Ипсен** инвестировала свыше 21% прибыли от продаж в исследования и новые разработки. В настоящее время исследовательская команда **Ипсен** активно занимается открытием и разработкой новых молекул, а также управляет жизненными циклами продуктов, уже представленных на рынке.

Цель департамента Исследований и разработок компании **Ипсен** – отвечать медицинским нуждам, предоставляя пациентам инновационные решения по эффективной терапии заболеваний.

KPKA СЛОВЕНИЯ

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва
2-я Звенигородская ул. 13, стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95 • Факс: (495) 981-10-91
E-mail: info@krka.ru • http://www.krka.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АМПРИЛАН®/AMPRILAN® таб. 1.25 мг, 2.5 мг, 5 мг, 10 мг: 30 шт.	ramipril	C09AA05	Ингибитор АПФ	ЛС-001621 23.12.10	164
АМПРИЛАН® НД/AMPRILAN® ND таб. 5 мг+25 мг: 30 шт.	ramipril+ hydrochlorothiazide	C09BA05	Антигипертензивный препарат	ЛСР-001356/08 29.02.08	164
АМПРИЛАН® НЛ/AMPRILAN® NL таб. 2.5 мг+12.5 мг: 30 шт.	ramipril+ hydrochlorothiazide	C09BA05	Антигипертензивный препарат	ЛСР-001110/08 27.02.08	164
АТОРИС®/ATORIS таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг: 30 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 30 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 30 шт.	atorvastatin	C10AA05	Гиполипидемический препарат	П N015398/01 05.03.09 ЛП-001644 12.04.12 ЛСР-002153/07 13.08.07	189
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120/ BILOBIL® INTENSE 120 капс. 120 мг: 20 или 60 шт.	Ginkgo biloba	N06DX02	Препарат, улучшающий мозговое и периферическое кровообращение	ЛП-002056 18.04.13	219
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ/BILOBIL® FORTE ✧ капс. 80 мг: 20 или 60 шт.	Ginkgo biloba	N06DX02	Препарат, улучшающий мозговое и периферическое кровообращение	П N015527/01 06.03.09	220
ВАЗИЛИП®/VASILIP таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг: 14 или 28 шт.	simvastatin	C10AA01	Гиполипидемический препарат	П N011803/01 17.06.09	234
ВАЛЬСАКОР®/VALSACOR® таб., покр. пленочной оболочкой, 80 мг, 160 мг: 28 или 98 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 320 мг: 28 шт.	valsartan	C09CA03	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛСР-004921/08 25.06.08 ЛП-002303 08.11.13	245
ВАЛЬСАКОР® Н80/VALSACOR H80 таб., покр. пленочной оболочкой, 80 мг+12.5 мг: 28 или 98 шт.	valsartan+ hydrochlorothiazide	C09DA03	Антигипертензивный препарат	ЛСР-001731/10 05.03.10	247
ВАЛЬСАКОР® Н160/VALSACOR H160 таб., покр. пленочной оболочкой, 160 мг+12.5 мг: 28 или 98 шт.	valsartan+ hydrochlorothiazide	C09DA03	Антигипертензивный препарат	ЛСР-001730/10 05.03.10	247
ВАЛЬСАКОР® НД160/ VALSACOR HD160 таб., покр. пленочной оболочкой, 160 мг+12.5 мг: 28 или 98 шт.	valsartan+ hydrochlorothiazide	C09DA03	Антигипертензивный препарат	ЛСР-001419/10 26.02.10	247
ВАМЛОСЕТ/VAMLOSET таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг+80 мг, 5 мг+160 мг, 10 мг+160 мг: 28 шт.	amlodipine+ valsartan	C09DB01	Антигипертензивный препарат	ЛП-002283 23.10.13	251
ВИЗАРСИН®/VIZARSIN® таб., покр. пленочной оболочкой, 25 мг: 1 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг: 1 или 4 шт.	sildenafil	G04BE03	Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5	ЛП-000475 01.03.11 ЛП-000475 01.03.11	269
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА/ HERBION® COWSLIP SYRUP ✧ сироп 1.03 г+2.06 г/5 мл: фл. 150 мл в компл. с дозир. ложкой	Primulae radix+ Thyme	R05CA10	Фитопрепарат с отхаркивающим действием	П N014840/01 25.12.08	301
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА/ HERBION PLANTAIN SYRUP ✧ сироп 1.25 г+1.25 г+65 мг/5 мл: фл. 150 мл в компл. с дозир. ложкой	Plantaginis lanceolatae herba+ Mallow flower+ ascorbic acid	R05CA10	Фитопрепарат с отхаркивающим и противовоспалительным действием	П N014534/01 18.11.08	301
ДАЛЬНЕВА®/DALNEVA® таб. 5 мг+4 мг, 5 мг+8 мг, 10 мг+4 мг, 10 мг+8 мг: 30 или 90 шт.	amlodipine+ perindopril	C09BB04	Комбинированный антигипертензивный и антиангинальный препарат	ЛП-001992 01.02.13	337

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ДУОВИТ®/DUOVIT ✧ драже: 40 шт., в т.ч.: драже красного цвета: 20 шт. в пачке, драже голубого цвета: 20 шт. в пачке	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами	П N013432/01 14.08.07	393
ЗАЛАСТА®/ZALASTA таб. 5 мг, 10 мг: 28 шт.	olanzapine	N05AH03	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛСР-005811/09 17.07.09	403
ЗИЛАКСЕРА®/ZYLAXERA® таб. 10 мг, 15 мг, 30 мг: 28 шт.	aripiprazole	N05AX12	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛСР-008556/10 23.08.10	409
ЗИЛТ®/ZYLLT® таб., покр. пленочной оболочкой, 75 мг: 14, 28 или 84 шт.	clopidogrel	B01AC04	Антиагрегант	ЛС-001229 31.12.10	410
ЗУЛЬБЕКС®/ZULBEX® таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг, 20 мг: 14 или 28 шт.	rabeprazole	A02BC04	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	ЛП-000944 18.10.11	422
КВЕНТИАКС®/KVENTIAX® таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг, 200 мг, 300 мг: 60 шт.	quetiapine	N05AH04	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛСР-005227/09 30.06.09	468
КО-ПЕРИНЕВА®/CO-PERINEVA® таб. 2 мг+625 мкг: 30 шт. таб. 4 мг+1.25 мг, 8 мг+2.5 мг: 30 или 90 шт.	perindopril+ indapamide	C09BA04	Гипотензивный комбинированный препарат	ЛСР-004327/10 17.05.10 ЛСР-004327/10 17.05.10	490
ЛОРИСТА®/LORISTA® таб., покр. пленочной оболочкой, 12.5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг: 30, 60 или 90 шт.	losartan	C09CA01	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛСР-003722/07 09.11.07	590
ЛОРИСТА® Н/LORISTA® H таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг+12.5 мг: 30, 60 или 90 шт.	losartan+ hydrochlorothiazide	C09DA01	Антигипертензивный препарат	ЛСР-001564/08 14.03.08	594
ЛОРИСТА® Н 100/LORISTA® H 100 таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг+12.5 мг: 30 или 90 шт.	losartan+ hydrochlorothiazide	C09DA01	Антигипертензивный препарат	ЛП-002022 05.03.13	591
ЛОРИСТА® НД/LORISTA® HD таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг+25 мг: 30, 60 или 90 шт.	losartan+ hydrochlorothiazide	C09DA01	Антигипертензивный препарат	ЛСР-002031/08 21.03.08	594
МАКРОПЕН®/MACROPEN таб., покр. пленочной оболочкой, 400 мг: 16 шт.	midecamycin	J01FA03	Антибиотик группы макролидов	П N015069/01 29.01.09	605
НАЛГЕЗИН/NALGESIN ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 275 мг: 10 или 20 шт.	naproxen	M01AE02	НПВС	П N014103/01 03.04.08	667
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ/ NALGESIN FORTE таб., покр. пленочной оболочкой, 550 мг: 10 шт.	naproxen	M01AE02	НПВС	П N014104/01 06.12.07	668
НИПЕРТЕН/NIPERTEN таб., покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг, 5 мг, 10 мг: 30 или 100 шт.	bisoprolol	C07AB07	Бета$_1$-адреноблокатор	ЛСР-008962/09 06.11.09	690
НОЛИЦИН®/NOLICIN таб., покр. пленочной оболочкой, 400 мг: 10 или 20 шт.	norfloxacin	J01MA06	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N013660/01 05.02.10	717
НОЛЬПАЗА/NOLPAZA® таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг, 40 мг: 14 или 28 шт.	pantoprazole	A02BC02	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	ЛСР-009049/08 19.11.08	718
ОРСОТЕН/ORSOTEN® капс. 120 мг: 21, 42 или 84 шт.	orlistat	A08AB01	Препарат для лечения ожирения – ингибитор желудочно-кишечных липаз	ЛСР-007799/08 03.10.08	736
ОРСОТЕН® СЛИМ/ORSOTEN® SLIM ✧ капс. 60 мг: 42 или 84 шт.	orlistat	A08AB01	Препарат для лечения ожирения – ингибитор желудочно-кишечных липаз	ЛП-000301 17.02.11	737
ПАНЗИНОРМ® 10 000/ PANZINORM 10 000 ✧ капс.: 21 или 84 шт.	pancreatin	A09AA02	Ферментный препарат	ЛСР-000101/09 14.01.09	744
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000/ PANZINORM FORTE 20 000 ✧ таб., покр. кишечнораств. оболочкой: 10, 30 или 100 шт.	pancreatin	A09AA02	Ферментный препарат	П N014602/01 07.08.08	745
ПЕКТРОЛ®/PEKTROL® таб. пролонгир. действия, покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 30 или 100 шт.	isosorbide mononitrate	C01DA14	Периферический вазодилататор. Антиангинальный препарат	П N011751/01 04.03.10	756
ПЕКТРОЛ®/PEKTROL® таб. пролонгир. действия, покр. пленочной оболочкой, 60 мг: 30 или 100 шт.	isosorbide mononitrate	C01DA14	Периферический вазодилататор. Антиангинальный препарат	П N011751/01 04.03.10	756

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ПЕРИНЕВА®/PERINEVA® таб. 4 мг, 8 мг: 30 или 90 шт.	perindopril	C09AA04	Ингибитор АПФ	ЛСР-008961/09 06.11.09	757
ПИКОВИТ®/PIKOVIT ✧ сироп д/детей: фл. 150 мл в компл. с дозир. ложкой	comb. drug	A11BA	Поливитамины	П N013559/02 31.08.07	763
ПИКОВИТ® ФОРТЕ/PIKOVIT FORTE ✧ таб., покр. оболочкой: 30 шт.	comb. drug	A11BA	Поливитамины	П N013746/01 26.11.07	763
РАВЕЛ® СР/RAWEL® SR таб., пролонгир. действия, покр. пленочной оболочкой, 1.5 мг: 20, 30 или 60 шт.	indapamide	C03BA11	Диуретик. Антигипертензивный препарат	ЛС-000406 21.04.10	801
РОКСЕРА®/ROXERA таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг: 30 или 90 шт.	rosuvastatin	C10AA07	Гиполипидемический препарат	ЛП-001450 24.01.12	837
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО/SEPTOLETE® NEO ✧ пастилки яблочные 1.2 мг: 18 шт. ✧ пастилки лимонные 1.2 мг: 18 шт. ✧ пастилки черешневые 1.2 мг: 18 шт.	cetylpyridinium chloride	R02AA06	Антисептик для местного применения в ЛОР-практике и стоматологии	ЛСР-000075 25.05.07 ЛСР-000075 25.05.07 ЛСР-000075 25.05.07	845
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС/ SEPTOLETE PLUS ✧ пастилки 5 мг+1 мг: 18 шт. ✧ пастилки медово-лаймовые 5 мг+1 мг: 18 шт.	benzocaine+ cetylpyridinium chloride	R02AA20	Препарат с противомикробным и местноанестезирующим действием для местного применения в ЛОР-практике и стоматологии	П N015445/01 16.11.09 ЛП-000969 18.10.11	846
ТАНИЗ®-К/TANYZ®-K капс. пролонгир. действия 400 мкг: 10, 20, 30, 60, 90 или 200 шт.	tamsulosin	G04CA02	Препарат, применяемый при нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Альфа$_1$-адреноблокатор	ЛСР-007250/08 10.09.08	901
ТЕНОКС/TENOX таб. 5 мг, 10 мг: 30 шт.	amlodipine	C08CA01	Блокатор кальциевых каналов. Антиангинальный и антигипертензивный препарат	П N015578/01 06.03.09	916
ТОРЕНДО® КУ-ТАБ/ TORENDO® Q-TAB таб. д/рассасывания 500 мкг, 1 мг, 2 мг: 30 шт.	risperidone	N05AX08	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛС-002602 21.11.11	928
УЛЬТОП®/ULTOP ✧ капс. 10 мг: 14 или 28 шт. капс. 20 мг: 14 или 28 шт. капс. 40 мг: 14 или 28 шт.	omeprazole	A02BC01	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	ЛС-000695 24.08.10 П N014514/01 22.10.08 ЛС-000695 24.08.07	950
ФРОМИЛИД®/FROMILID таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг: 14 шт.	clarithromycin	J01FA09	Антибиотик группы макролидов	П N014777/01 23.07.08	975
ФРОМИЛИД® УНО/FROMILID UNO таб. пролонгир. действия, покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 5, 7 или 14 шт.	clarithromycin	J01FA09	Антибиотик группы макролидов	ЛС-000609 31.05.10	976
ЭЛИЦЕЯ®/ELICEYA таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 28 или 56 шт.	escitalopram	N06AB10	Антидепрессант	ЛП-000615 21.09.11	1033
ЭМАНЕРА/EMANERA® капс. кишечнорастворимые 20 мг, 40 мг: 14 или 28 шт.	esomeprazole	A02BC05	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы	ЛП-002047 11.04.13	1034
ЭНАП®/ENAP® таб. 2.5 мг, 5 мг: 20 или 60 шт. таб. 10 мг, 20 мг: 20, 60, 500 или 1000 шт.	enalapril	C09AA02	Ингибитор АПФ	П N013165/02 12.10.11 П N013165/02 12.10.11	1045
ЭНАП® Р/ENAP R р-р д/в/в введения 1.25 мг/1 мл: амп. 5 шт.	enalaprilat	C09AA02	Ингибитор АПФ	П N015813/01 25.06.09	1048
ЭНАП®-Н/ENAP-H таб. 10 мг+25 мг: 20 шт.	enalapril+ hydrochlorothiazide	C09BA02	Антигипертензивный препарат	П N012098/01 27.07.10	1048
ЭНАП®-НЛ/ENAP-HL таб. 10 мг+12.5 мг: 20 шт.	enalapril+ hydrochlorothiazide	C09BA02	Антигипертензивный препарат	П N013029/01 23.12.10	1048
ЭНАП®-НЛ 20/ENAP-HL 20 таб. 20 мг+12.5 мг: 20 шт.	enalapril+ hydrochlorothiazide	C09BA02	Антигипертензивный препарат	ЛС-000966 23.11.10	1048

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

Лаборатории МАЙОЛИ СПИНДЛЕР ФРАНЦИЯ

Представительство в России
127051 Москва, Садовая-Самотечная ул. 24/27
Тел.: (495) 664-83-03
E-mail: vopros@mayoly-spindler.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
МЕТЕОСПАЗМИЛ/METEOSPASMYL ✧ капс. 60 мг+300 мг: 20, 30 или 40 шт.	alverine+ simeticone	A03AX58	Миотропный спазмолитик с компонентом, уменьшающим метеоризм	П N013069/01 13.12.07	620
ПЕПСАН-Р/PEPSANE-R капс. 300 мг+4 мг: 30 шт. гель д/приема внутрь 3 г+4 мг/10 г: саше 12, 14 или 30 шт.	dimeticone+ guaiazulene	A03AX A02AF	Антацидный препарат в комбинации с компонентом, уменьшающим метеоризм	ЛС-002631 14.10.11 ЛС-002632 29.12.11	757
ТРАНСУЛОЗА/TRANSULOSA гель д/приема внутрь 35 г+42.91 г+21.45 г/100 г: банки 150 г в компл. с мерн. ложкой	lactulose+ paraffin, liquid+ paraffin, white soft	A06AD61	Слабительный препарат	ЛП-000003 15.10.10	938
ХОФИТОЛ/CHOPHYTOL ✧ таб., покр. оболочкой, 200 мг: 60 или 180 шт. ✧ р-р д/приема внутрь 20 г/100 мл: фл. 120 мл	Cynara	A05AX A05BA	Фитопрепарат с желчегонным и диуретическим эффектом, уменьшающий азотемию. Гепатопротекторный препарат	П N013320/01 01.10.07 П N013320/02 11.12.07	983

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

ООО Майоли Спиндлер является представителем группы французских фармацевтических лабораторий Mayoly Spindler Laboratoires.

Лаборатория Майоли Спиндлер успешно работает с 1929 года и хорошо известна в медицинском мире как производитель оригинальных препаратов, сочетающий традиции и инновации в производстве качественных высокотехнологичных продуктов.

Деятельность **Майоли Спиндлер** охватывает несколько терапевтических областей, таких как гастроэнтерология, ревматология, ЛОР, общая медицина и лечебная косметика под маркой TOPICREM. В России в настоящее время компания продвигает гастроэнтерологические препараты и лечебную косметику.

Майоли Спиндлер интенсивно развивается, в ближайшее время планируется вывод на рынок новых продуктов и охват новых направлений.

Следуя своей главной цели – стремление к улучшению качества жизни и здоровья населения, **Майоли Спиндлер** поставляет на российский рынок современные гастроэнтерологические препараты.

Лаборатории Сервье ФРАНЦИЯ

Представительство АО "Лаборатории Сервье"
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00 • Факс: (495) 937-07-01

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АРИФОН® РЕТАРД/ARIFON® RETARD таб. с контролир. высвобождением, покр. пленочной оболочкой, 1.5 мг: 30 шт.	indapamide	C03BA11	Диуретик. Антигипертензивный препарат	П N015249/01 08.07.08	180
БИВАЛОС®/BIVALOS® порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 2 г: саше 7, 14, 28, 56, 84 или 100 шт.	strontium ranelate	M05BX03	Препарат, применяемый при остеопорозе у женщин в постменопаузе	ЛС-000092 29.10.09	216
БИОПАРОКС®/BIOPAROX® ✧ аэрозоль д/ингаляций дозированный 125 мкг/1 ингал.: баллон 10 мл (400 ингал.) в компл. с насадками-распылителями и колпачком-активатором	fusafungine	R02AB03	Антибактериальный препарат для местного применения в ЛОР-практике	П N015629/01 16.07.09	221
ВАЛЬДОКСАН®/VALDOXAN® таб., покр. пленочной оболочкой, 25 мг: 14, 28, 98 или 100 шт.	agomelatine	N06AX22	Антидепрессант	ЛСР-000540/08 11.02.08	243
ДЕТРАЛЕКС®/DETRALEX® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 450 мг+50 мг: 30 или 60 шт.	diosmin+ hesperidin	C05CA53	Препарат, применяемый при нарушениях венозного кровообращения	П N011469/01 26.06.09	355
ДИАБЕТОН® MB/DIABETON® MR таб. с модифицир. высвобождением 60 мг: 30 или 60 шт.	gliclazide	A10BB09	Пероральный гипогликемический препарат	ЛСР-006030/09 23.07.09	363
КОРАКСАН®/CORAXAN® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 7.5 мг: 14, 28 или 56 шт.	ivabradine	C01EB17	Селективный ингибитор If-каналов синусового узла	ЛС-000885 18.08.10	507
МЮСТОФОРАН®/MUSTOPHORAN® порошок д/пригот. р-ра д/инф. 208 мг: фл. 1 шт. в компл. с растворителем	fotemustine	L01AD05	Противоопухолевый препарат	П N014231/01 31.05.07	660
НОЛИПРЕЛ® А/NOLIPREL® A таб., покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг+625 мкг: 14 или 30 шт.	perindopril+ indapamide	C09BA04	Антигипертензивный препарат	ЛСР-010490/08 24.12.08	706
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ/ NOLIPREL® A BI-FORTE таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг+2.5 мг: 30 шт.	perindopril+ indapamide	C09BA04	Антигипертензивный препарат	ЛСР-008847/10 30.08.10	713
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ/ NOLIPREL® A BI-FORTE таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг+2.5 мг: 30 шт.	perindopril+ indapamide	C09BA04	Антигипертензивный препарат	ЛСР-008847/10 30.08.10	717
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ/ NOLIPREL® A FORTE таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг+1.25 мг: 14 или 30 шт.	perindopril+ indapamide	C09BA04	Антигипертензивный препарат	ЛСР-010489/08 24.12.08	709
ПРЕДУКТАЛ® MB/PREDUCTAL® MR таб. с модифицир. высвобождением, покр. пленочной оболочкой, 35 мг: 60 шт.	trimetazidine	C01EB15	Препарат, улучшающий метаболизм миокарда и нейросенсорных органов в условиях ишемии	П N013215/01 29.12.10	785
ПРЕСТАНС/PRESTANCE® таб. 5 мг+5 мг, 5 мг+10 мг, 10 мг+5 мг, 10 мг+10 мг: 30 шт.	perindopril+ amlodipine	C09BB04	Комбинированный антигипертензивный и антиангинальный препарат	ЛСР-000836/10 09.02.10	786
ПРЕСТАРИУМ® А/PRESTARIUM® A таб., покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 14 или 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 30 шт.	perindopril	C09AA04	Ингибитор АПФ	ЛСР-000257/08 29.01.08 ЛСР-000257/08 29.01.08 ЛСР-000257/08 29.01.08	790
ПРЕСТАРИУМ® А/PRESTARIUM® A таб. диспергируемые в полости рта 2.5 мг, 5 мг, 10 мг: 30 шт.	perindopril	C09AA04	Ингибитор АПФ	ЛП-001805 17.08.12	794

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ПРОНОРАН®/PRONORAN® таб. с контролир. высвобождением, покр. оболочкой, 50 мг: 30 шт.	piribedil	N04BC08	Противопаркинсонический препарат – стимулятор допаминергической передачи в ЦНС	П N015516/01 25.12.08	799
ЭРЕСПАЛ®/EURESPAL® таб., покр. пленочной оболочкой, 80 мг: 30 шт.	fenspiride	R03DX03	Препарат с противовоспалительной и антибронхоконстрикторной активностью	П N012547/01 07.04.10	1053
ЭРЕСПАЛ®/EURESPAL® сироп 200 мг/100 мл: фл. 150 мл	fenspiride	R03DX03	Препарат с противовоспалительной и антибронхоконстрикторной активностью	П N012547/02 28.06.10	1053

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Компания **Сервье**, основанная в 1954 году в Орлеане доктором Жаком Сервье, является лидирующей независимой фармацевтической компанией Франции.

Деятельность **Сервье** базируется на научных исследованиях и инновациях.

Компания представлена в 140 странах на 5 континентах и насчитывает более 21 000 сотрудников в мире, в том числе 3000 ученых, работающих в области R&D.

27% оборота компании инвестируется в научные исследования и разработки инновационных препаратов.

Сервье успешно работает в России более 22 лет. В портфеле компании представлены оригинальные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний вен, респираторных заболеваний, сахарного диабета, а также заболеваний в областях ревматологии, нейропсихиатрии и онкологии.

С 1997 г. компания начала привлекать российские центры к участию в международных клинических исследованиях. А в 2000 г. в Москве был открыт Центр клинических исследований **Сервье**, в работе которого приоритетное внимание уделяется безопасности пациентов и достоверности полученных данных.

Сервье – одна из первых международных фармацевтических компаний, локализовавших производство на собственном предприятии в России: в 2007 г. был открыт GMP завод "Сердикс" в Софьино.

С 2009 г. успешно осуществляется программа перевода российского портфеля препаратов компании на локальное производство.

МЕРК СЕРОНО ГЕРМАНИЯ

подразделение компании Мерк КГаА

ООО "Мерк"
125445 Москва, Смольная ул. 24 Д
Тел.: (495) 937-33-04 • Факс: (495) 937-33-05
E-mail: office@merck.de
http://www.merck.ru • http://www.merckserono.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ГЛЮКОВАНС®/GLUCOVANCE® таб., покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг+500 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг+500 мг: 30 шт.	glibenclamide+ metformin	A10BD02	Пероральный гипогликемический препарат	ЛС-000304 05.04.10 ЛС-000304 05.04.10	320
ГЛЮКОФАЖ®/GLUCOPHAGE® таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 30, 50, 60 или 100 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 850 мг: 30, 60 или 100 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 1000 мг: 30, 45, 50, 60 или 120 шт.	metformin	A10BA02	Пероральный гипогликемический препарат	П N014600/01 13.08.08 П N014600/01 13.08.08 П N014600/01 13.08.08	322
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ/ GLUCOPHAGE® LONG таб. пролонгир. действия 500 мг: 30 или 60 шт.	metformin	A10BA02	Пероральный гипогликемический препарат	ЛСР-002098/10 16.03.10	323
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ/ GLUCOPHAGE® LONG таб. пролонгир. действия 750 мг: 30 или 60 шт.	metformin	A10BA02	Пероральный гипогликемический препарат	ЛП-000509 01.03.11	325
ЙОДБАЛАНС®/JODBALANCE ✧ таб. 130.8 мкг: 50 или 100 шт. ✧ таб. 261.6 мкг: 50 или 100 шт.	potassium iodide	H03CA	Препарат йода для профилактики и лечения заболеваний щитовидной железы	П N012281/01 04.05.10 П N012281/01 04.05.10	453
ТИРОЗОЛ®/THYROZOL таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 20, 40, 50, 100, 125 или 250 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 20, 40, 50, 100, 125 или 250 шт.	thiamazole	H03BB02	Антитиреоидный препарат	П N014893/01 31.07.08 П N014893/01 31.07.08	924
ЭУТИРОКС®/EUTHYROX таб. 25 мкг: 50 или 100 шт. таб. 50 мкг: 50 или 100 шт. таб. 75 мкг: 50 или 100 шт. таб. 88 мкг: 50 или 100 шт. таб. 100 мкг: 50 или 100 шт. таб. 112 мкг: 50 или 100 шт. таб. 125 мкг: 50 или 100 шт. таб. 137 мкг: 50 или 100 шт. таб. 150 мкг: 50 или 100 шт.	levothyroxine sodium	H03AA01	Препарат гормонов щитовидной железы	П N015039/01 21.11.08 П N015039/01 21.11.08 П N015039/01 21.11.08 ЛП-000910 18.10.11 П N015039/01 21.11.08 ЛП-000910 18.10.11 П N015039/01 21.11.08 ЛП-000910 18.10.11 П N015039/01 21.11.08	1066

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Компания **Мерк** разрабатывает и производит инновационную, качественную высокотехнологичную продукцию в фармацевтическом и химическом секторе. Совместно со своими подразделениями – Merck Serono, Consumer Health, Performance Materials и Merck Millipore – компания **Мерк** достигла дохода в размере 11.1 миллиардов Евро в 2013 году. Около 38 000 сотрудников компании **Мерк** работают в 66 странах с целью улучшения качества жизни пациентов, удовлетворения потребностей наших клиентов и решения глобальных проблем.

Компания **Мерк** является старейшей в мире фармацевтической и химической компанией – с 1668 года компания является синонимом инноваций, успеха в бизнесе и ответственного предпринимательства. Владея примерно 70% акций, семья-основатель остается владельцем контрольного пакета акций компании и по сей день.

Компания **Мерк**, Дармштадт, Германия, обладает всемирными правами на название и бренд **Мерк**. Единственными исключениями являются Канада и Соединенные Штаты Америки, где компания известна как EMD.

МСД США

MSD

Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00, 916-71-01
Факс: (495) 916-70-94, 916-71-08

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР®/ ASMANEX TWISTHALER порошок д/ингаляций дозированный 200 мкг/1 доза: ингалятор "Твистхейлер" 240 мг (30 доз или 60 доз) порошок д/ингаляций дозированный 400 мкг/1 доза: ингалятор "Твистхейлер" 240 мг (30 доз или 60 доз)	mometasone	R03BA07	ГКС для ингаляций	ЛС-000594 31.08.10 ЛС-000594 31.08.10	185
АФРИН®/AFRIN® ✧ спрей назальный 0.05%: фл. 15 мл с дозир. устройством	oxymetazoline	R01AA05	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	ЛП-001819 30.08.12	193
АФРИН® УВЛАЖНЯЮЩИЙ/ AFRIN® MOISTURIZING ✧ спрей назальный 0.05%: фл. 15 мл с дозир. устройством	oxymetazoline	R01AA05	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	ЛП-001875 11.10.12	193
АФРИН® ЭКСТРО/AFRIN® EXTRO ✧ спрей назальный 0.05%: фл. 15 мл с дозир. устройством	oxymetazoline	R01AA05	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	ЛП-001589 16.03.12	193
ГАРДАСИЛ®/GARDASIL® сусп. д/в/м введения 120 мкг/0.5 мл (1 доза): фл. 1 или 10 шт., шприцы 1 или 10 шт., шприцы 1 или 10 шт. с устройством д/безопасного введения в компл. с иглами	human papillomavirus quadrivalent vaccine, recombinant	J07BM01	Вакцина для профилактики заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека	ЛС-002293 24.08.11	294
ДИПРОСАЛИК®/DIPROSALIC® ✧ мазь д/наружн. прим. 500 мкг+30 мг/1 г: туба 30 г	betamethasone dipropionate+ salicylic acid	D07XC01	Препарат с противовоспалительным и кератолитическим действием для наружного применения	П N011343/02 11.08.08	377
ДИПРОСАЛИК® ЛОСЬОН/ DIPROSALIC® LOTION ✧ р-р д/наружн. прим. 500 мкг+20 мг/1 г: фл.-капельн. 30 мл	betamethasone dipropionate+ salicylic acid	D07XC01	Препарат с противовоспалительным и кератолитическим действием для наружного применения	П N015953/01 08.07.08	378
ЗЕНХЕЙЛ®/ZENHALE аэрозоль д/ингаляций дозированный 50 мкг+5 мкг/1 доза: баллон 120 доз в компл. с актуатором аэрозоль д/ингаляций дозированный 100 мкг+5 мкг/1 доза: баллон 120 доз в компл. с актуатором аэрозоль д/ингаляций дозированный 200 мкг+5 мкг/1 доза: баллон 120 доз в компл. с актуатором	mometasone+ formoterol	R03AK09	Препарат с противовоспалительным и бронхолитическим действием	ЛП-001907 16.11.12 ЛП-001907 16.11.12 ЛП-001907 16.11.12	407
ЗОЛИНЗА®/ZOLINZA капс. 100 мг: 120 шт.	vorinostat	L01XX38	Противоопухолевый препарат	ЛП-001458 25.01.12	414
ЗОЭЛИ®/ZOELY таб., покр. пленочной оболочкой, 1.5 мг+2.5 мг: 28 или 84 шт. в компл. со стикером с днями недели	estradiol+ nomegestrol	G03AA14	Монофазный пероральный контрацептив	ЛП-001621 02.04.12	418
ИМПЛАНОН НКСТ®/IMPLANON NKST имплантат 68 мг: 1 шт. в компл. с карточкой пациента и 2 стикерами д/амбулаторной карты	etonogestrel	G03AC08	Гормональный контрацептив для трансдермального применения	ЛП-000317 22.02.11	433
ИНВАНЗ®/INVANZ лиофилизат д/пригот. р-ра д/инъекций 1 г: фл. 1 шт.	ertapenem	J01DH03	Антибиотик группы карбапенемов	П N014496/01 14.08.08	438

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ИНТРОН® A/INTRON® A р-р д/в/в и п/к введения 18 млн.МЕ/3 мл: фл. 6 доз р-р д/в/в и п/к введения 25 млн.МЕ/2.5 мл: фл. 5 доз р-р д/в/в и п/к введения 18 млн.МЕ/1.2 мл: шприц-ручки 6 доз в компл. с иглами и салфетками р-р д/в/в и п/к введения 30 млн.МЕ/1.2 мл: шприц-ручки 6 доз в компл. с иглами и салфетками	interferon alfa-2b	L03AB05	Интерферон. Противоопухолевый, противовирусный и иммуномодулирующий препарат	П N014632/01 15.01.09 П N014632/01 15.01.09 П N014632/01 15.01.09 П N014632/01 15.01.09	449
КЛАРИТИН®/CLARITINE® ✧ таб. 10 мг: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30 или 45 шт. ✧ сироп 1 мг/1 мл: фл. 60 мл или 120 мл в компл. с ложкой-дозатором или градуир. шприцем	loratadine	R06AX13	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N013494/01 12.12.07 П N013494/02 05.12.07	473
НАЗОНЕКС®/NASONEX® спрей назальный дозированный 50 мкг/1 доза: фл. 60 доз 1 шт. или 120 доз 1, 2, 3 шт. в компл. с дозир. устройством	mometasone	R01AD09	ГКС для интраназального применения	П N014744/01 17.03.09	663
НоваРинг®/NuvaRing® кольцо вагинальное 2.7 мг+11.7 мг: пак. 1 или 3 шт.	ethinylestradiol+ etonogestrel	G02BB01	Гормональный контрацептив для интравагинального введения	П N015411/01 27.01.10	695
РЕМИКЕЙД®/REMICADE® лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 100 мг: фл. 1 шт.	infliximab	L04AB02	Препарат с противовоспалительным действием. Ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)	П N012948/01 14.01.13	811
РОТАТЕК®/ROTATEQ р-р д/приема внутрь 1 доза: тубы 2 мл 1 или 10 шт.	rotavirus vaccine (live, oral)	J07BH02	Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции	ЛП-001865 01.10.12	841
СИМПОНИ®/SIMPONI р-р д/п/к введения 50 мг/0.5 мл: шприцы однодозовые 1 или 3 шт. в составе устройств д/доставки UltraSafe Passive® или шприц-ручек SmartJect®	golimumab	L04AB06	Препарат с противовоспалительным действием. Ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)	ЛП-001686 02.05.12	855
СИНГУЛЯР®/SINGULAIR® таб. жевательные 4 мг: 7, 14 или 28 шт.	montelukast	R03DC03	Антагонист лейкотриеновых рецепторов. Препарат для лечения бронхиальной астмы и аллергического ринита	ЛСР-005945/09 21.07.09	865
СИНГУЛЯР®/SINGULAIR® таб. жевательные 5 мг: 7, 14 или 28 шт. таб., покр. оболочкой, 10 мг: 7, 14 или 28 шт.	montelukast	R03DC03	Антагонист лейкотриеновых рецепторов. Препарат для лечения бронхиальной астмы и аллергического ринита	П N016104/02 30.03.10 П N016104/01 05.05.10	863
ТЕМОДАЛ®/TEMODAL® лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 100 мг: фл. 1 шт.	temozolomide	L01AX03	Противоопухолевый препарат	ЛП-000847 11.10.11	914
ТИЕНАМ®/TIENAM порошок д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг+500 мг: фл. 10 или 25 шт., комплект (фл. 5 шт. и соединительн. трубки 5 шт.) 1 шт.	imipenem+ cilastatin	J01DH51	Антибиотик группы карбапенемов	П N014066/02 31.03.08	919
ТРИДЕРМ®/TRIDERM® ✧ крем д/наружн. прим. 500 мкг+10 мг+1 мг/1 г: тубы 15 г или 30 г ✧ мазь д/наружн. прим. 500 мкг+10 мг+1 мг/1 г: тубы 15 г или 30 г	betamethasone+ clotrimazole+ gentamicin	D07XC01	Препарат с антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным действием для наружного применения	П N013502/01 29.07.08 П N013503/01 20.12.07	944
ЦЕДЕКС®/CEDAX® капс. 400 мг: 5 шт. порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 36 мг/1 мл: фл. 8.3 г (30 мл) в компл. с мерн. ложкой и мерн. стаканчиком	ceftibuten	J01DD14	Цефалоспорин III поколения	П N013725/01 23.01.09 П N013725/02 23.01.09	988
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В/ CELESTODERM®-V ✧ крем д/наружн. прим. 0.1%: тубы 15 г или 30 г ✧ мазь д/наружн. прим. 0.1%: тубы 15 г или 30 г	betamethasone	D07AC01	ГКС для наружного применения	П N012745/02 14.06.11 П N012745/01 14.06.11	992
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В с ГАРАМИЦИНОМ/ CELESTODERM®-V with GARAMYCIN крем д/наружн. прим. 1 мг+1 мг/1 г: тубы 15 г или 30 г мазь д/наружн. прим. 1 мг+1 мг/1 г: тубы 15 г или 30 г	betamethasone+ gentamicin	D07CC01	Препарат с антибактериальным и противовоспалительным действием для наружного применения	П N012747/02 30.06.11 П N012747/01 14.06.11	993

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ЭЛОКОМ®/ELOCOM® крем д/наружн. прим. 0.1%: тубы 15 г или 30 г	mometasone	D07AC13	ГКС для наружного применения	П N013256/02 18.01.08	1034
ЭМЕНД®/EMEND® капс. 80 мг: 1, 2, 4, 5 или 10 шт. капс. 125 мг: 1, 2, 4, 5 или 10 шт. дополнительная упаковка: капс. 80 мг: 2 шт. и капс. 125 мг: 1 шт.	aprepitant	A04AD12	Противорвотный препарат. Антагонист NK_1-рецепторов	ЛС-000587 09.06.10 ЛС-000587 09.06.10 ЛС-000587 09.06.10	1037
ЭМЕНД® В/В/EMEND IV лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 157.5 мг: фл. 1 шт.	fosaprepitant	A04AD12	Противорвотный препарат. Антагонист NK_1-рецепторов	ЛП-002076 24.05.13	1039
ЭРИУС®/AERIUS® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 7 или 10 шт. ✧ сироп 500 мкг/1 мл: фл. 60 мл или 120 мл в компл. с дозир. ложкой	desloratadine	R06AX27	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N014704/02 06.08.10 П N014704/01 10.08.10	1059

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

НОВАРТИС ФАРМА ООО

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

125315 Москва, Ленинградский пр-т 72/3
Тел.: (495) 967-12-70
Факс: (495) 967-12-68
http://www.novartis.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ВОЛЬТАРЕН®/VOLTAREN® таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 25 мг, 50 мг: 20 или 30 шт.	diclofenac	M01AB05	НПВС	П N015266/01 16.08.11	283
ВОЛЬТАРЕН®/VOLTAREN® таб. пролонгир. действия, покр. оболочкой, 100 мг: 10 или 30 шт.	diclofenac	M01AB05	НПВС	П N011889/03 10.05.11	283
ВОЛЬТАРЕН®/VOLTAREN® р-р д/в/м введения 25 мг/1 мл: амп. 5 шт.	diclofenac	M01AB05	НПВС	П N011889/04 12.03.10	283
ВОЛЬТАРЕН®/VOLTAREN® суппозитории рект. 25 мг, 50 мг, 100 мг: 5 шт.	diclofenac	M01AB05	НПВС	П N013066/01 28.09.11	283
ГАЛВУС/GALVUS® таб. 50 мг: 14, 28, 56, 84, 112 или 168 шт.	vildagliptin	A10BH02	Пероральный гипогликемический препарат	ЛСР-008119/08 14.10.08	286
ГАЛВУС МЕТ/GALVUS MET® таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг+500 мг, 50 мг+850 мг, 50 мг+1000 мг: 6, 10, 18, 30, 36, 60, 72, 108, 120, 180, 216 или 360 шт.	vildagliptin+ metformin	A10BD08	Пероральный гипогликемический препарат	ЛСР-001749/09 10.03.09	288
ГИЛЕНИА®/GILENIA капс. 500 мкг: 7, 28 или 98 шт.	fingolimod	L04AA27	Иммунодепрессивный препарат, применяемый при рассеянном склерозе	ЛСР-008272/10 17.08.10	312
ДЖАКАВИ/JAKAVI таб. 5 мг, 15 мг, 20 мг: 56 или 60 шт.	ruxolitinib	L01XE18	Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы	ЛП-002028 21.03.13	355
ИЛАРИС®/ILARIS лиофилизат д/пригот. р-ра д/п/к введения 150 мг: фл. 1 шт.; фл. 1 шт. в компл. с растворителем и устройством д/и	canakinumab	L04AC08	Иммунодепрессивный препарат. Моноклональные антитела к интерлейкину-1 бета	ЛП-001414 11.01.12	430
КСОЛАР/XOLAIR® лиофилизат д/пригот. р-ра д/п/к введения 150 мг: фл. 1 шт. в компл. с растворителем	omalizumab	R03DX05	Рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела (IgG$_1$). Препарат для лечения атопической бронхиальной астмы	ЛСР-000082 29.05.07	538
ЛУЦЕНТИС/LUCENTIS® р-р д/внутриглазного введения 10 мг/1 мл: фл. 0.23 мл 1 шт. в компл. с иглой, снабженной фильтром, шприцем и иглой д/и	ranibizumab	S01LA04	Препарат, применяемый при возрастной макулярной дегенерации. Моноклональные антитела к эндотелиальному фактору роста А (VEGF-A)	ЛСР-004567/08 16.06.08	594
ОНБРЕЗ® БРИЗХАЛЕР®/ ONBREZ BREEZHALER капс. с порошком д/ингаляций 150 мкг, 300 мкг: 10 или 30 шт. в компл. с устройством д/ингаляций (бризхалером)	indacaterol	R03AC18	Бронхолитический препарат – бета$_2$-адреномиметик	ЛП-000086 21.12.10	735
РЕАСАНЗ/REASANZ концентрат д/пригот. р-ра д/инфузий 3.5 мг/3.5 мл: фл. 1 шт.	serelaxin	C01DX21	Периферический вазодилататор	ЛП-002410 31.03.14	802
СИБРИ® БРИЗХАЛЕР®/ SIBRY BREATHHALER капс. с порошком д/ингаляций 50 мкг: 6, 12, 24, 30, 90, 96 или 150 шт. в компл. с устройством д/ингаляций	glycopyrronium bromide	R03BB06	Бронхолитический препарат – блокатор м-холинорецепторов	ЛП-002244 23.09.13	849
ТАСИГНА®/TASIGNA® капс. 150 мг: 28, 40, 112 или 120 шт. капс. 200 мг: 28, 40, 112 или 120 шт.	nilotinib	L01XE08	Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы	ЛП-000574 26.08.11 ЛСР-000830/08 18.02.08	901
ТРИЛЕПТАЛ®/TRILEPTAL® сусп. д/приема внутрь 60 мг/1 мл: фл. 100 мл или 250 мл в компл. с адаптером и шприцем дозир. (на 1 мл или 10 мл)	oxcarbazepine	N03AF02	Противосудорожный препарат	П N015745/01 18.06.09	944

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ТРИЛЕПТАЛ®/TRILEPTAL® таб., покр. пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг, 600 мг: 10, 20, 30 или 50 шт.	oxcarbazepine	N03AF02	Противосудорожный препарат	П N015199/01 18.06.09	944
ФОРАДИЛ/FORADIL капс. с порошком д/ингаляций 12 мкг: 30 или 60 шт. в компл. с устройством д/ингаляций	formoterol	R03AC13	Бронхолитический препарат – бета$_2$-адреномиметик	П N008952 02.04.10	971
ФОРАДИЛ КОМБИ/FORADIL® COMBI набор капс. с порошком д/ингаляций: 40, 60, 70, 90, 120, 150 или 180 шт. в пачке, в т.ч.: капс. 12 мкг формотерола: 30,60 шт., капс. 200 мкг будесонида: 10, 30, 60, 120 шт. в компл. с устройством д/ингаляций набор капс. с порошком д/ингаляций: 40, 60, 70, 90, 120, 150 или 180 шт. в пачке, в т.ч.: капс. 12 мкг формотерола: 30, 60 шт., капс. 400 мкг будесонида: 10, 30, 60, 120 шт. в компл. с устройством д/ингаляций	formoterol+ budesonide	R03AK07	Препарат с противовоспалительным и бронхолитическим действием	ЛСР-003336/09 30.04.09 ЛСР-003336/09 30.04.09	971
ЭКСЕЛОН®/EXELON® трансдермальная терапевтическая система (ТТС) 9 мг (4.6 мг/24 ч), 18 мг (9.5 мг/24 ч): пак. 3, 7 или 30 шт. трансдермальная терапевтическая система (ТТС) 27 мг (13.3 мг/24 ч): пак. 7 или 30 шт.	rivastigmine	N06DA03	Селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга. Препарат для лечения деменции	ЛСР-007020/08 02.09.08 ЛП-002416 03.04.14	1027
ЭКСИДЖАД/EXJADE® таб. диспергируемые 125 мг, 250 мг, 500 мг: 28 или 84 шт.	deferasirox	V03AC03	Комплексообразующее соединение	ЛСР-001925/07 03.08.07	1027

* * * * *

Новартис Фарма – один из признанных мировых лидеров в разработке оригинальных рецептурных лекарственных препаратов, решений и услуг для пациентов, врачей и организаций в сфере здравоохранения. Основные направления деятельности компании включают кардиологию, эндокринологию, ревматологию, онкологию, неврологию, офтальмологию, трансплантологию, иммунологию и респираторные заболевания. Текущий портфель компании включает более 50 препаратов для профилактики и лечения заболеваний, а также повышения качества жизни пациентов.

Входит в группу компаний **Новартис**. Штаб-квартира расположена в г.Базель, Швейцария. Общая численность сотрудников превышает 61 000 человек в 140 странах мира. В России подразделение **Новартис Фарма** существует с 1996 года. Число сотрудников превышает 800 человек. Офисы компании расположены в Москве, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Новосибирске, Казани и Ростове-на-Дону.

Новартис Фарма имеет мощный портфель эффективных инновационых препаратов с действующими патентами, а также молекул в развитии. В 2013 году компания инвестировала более 7 млрд. долларов США (22% общего объема продаж) в программу научных исследований и разработок, охватывающую проекты на различных стадиях клинического развития. В том числе, потенциальные новые продукты, новые показания и новые лекарственные формы существующих препаратов.

Миссия компании в России – быть надежным партнером государства в развитии фармацевтической промышленности и улучшении системы здравоохранения. Компания активно сотрудничает с ведущими академическими и исследовательскими учреждениями России, поддерживает развитие ключевых терапевтических направлений в медицинской науке и практике и занимает одно из лидирующих мест по количеству клинических исследований среди иностранных производителей.

Забота о пациентах лежит в основе всей деятельности группы компаний **Новартис**. **Новартис Фарма** активно поддерживает программы, направленные на помощь пациентам по различным терапевтическим направлениям, в том числе образовательные программы для врачей и пациентов в различных регионах России.

В 2013 году **Новартис Фарма** вошла в ТОП-5 лучших работодателей России по версии исследовательской компании Aon Hewitt.

НОВО НОРДИСК А/С ДАНИЯ

Novo Nordisk A/S
Novo Alle
2880 Bagsvaerd, Denmark
Tel.: +45 4444 8888
Fax: +45 4449 0555
http://www.novonordisk.com

Ново Нордиск ООО
119330 Москва, Ломоносовский пр-т 38, оф. 11
Тел.: (495) 956-11-32 • Факс: (495) 956-50-13
Горячая линия "Сахарный диабет":
8 800 333 706 (звонок по России бесплатный)
http://www.novonordisk.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
Актрапид® НМ Пенфилл®/ Actrapid® HM Penfill® р-р д/инъекций 100 МЕ/мл: картриджи 3 мл 5 шт.	insulin human	A10AB01	Инсулин человеческий короткого действия	П N014274/02 20.04.07	137
Виктоза®/Victoza® р-р д/п/к введения 6 мг/мл: шприц-ручки 3 мл 1, 2 или 3 шт.	liraglutide	A10BX07	Гипогликемический препарат. Агонист рецепторов глюкагоноподобного полипептида	ЛСР-004405/10 18.05.10	272
ГлюкаГен® 1 мг ГипоКит/ GlucaGen® 1 mg HypoKit лиофилизат д/пригот. р-ра д/инъекций 1 мг: фл. 1 шт. в компл. с растворителем	glucagon	H04AA01	Препарат, влияющий на углеводный обмен	П N015125/01 18.03.08	319
Левемир® ФлексПен®/ Levemir® FlexPen® р-р д/п/к введения 100 ЕД/мл: картриджи в мультидозовых одноразовых шприц-ручках д/многократных инъекций 3 мл 5 шт.	insulin detemir	A10AE05	Аналог человеческого инсулина длительного действия	ЛС-000596 11.01.10	548
НовоМикс® 30 Пенфилл®/ NovoMix® 30 Penfill® сусп. д/п/к введения 100 ЕД/мл: картриджи 3 мл 5 шт.	insulin aspart	A10AD05	Комбинация аналогов инсулина короткой и средней продолжительности действия	П N015291/01 08.10.08	699
НовоМикс® 30 ФлексПен®/ NovoMix® 30 FlexPen® сусп. д/п/к введения 100 ЕД/мл: шприц-ручки мультидозовые одноразовые 3 мл 5 шт.	insulin aspart	A10AD05	Комбинация аналогов инсулина короткой и средней продолжительности действия	П N015640/01 06.10.08	699
НовоРапид® Пенфилл®/ NovoRapid® Penfill® р-р д/п/к и в/в введения 100 ЕД/мл: картриджи 3 мл 5 шт.	insulin aspart	A10AB05	Аналог человеческого инсулина короткого действия	П N012703/01 02.12.09	702
НовоРапид® ФлексПен®/ NovoRapid® FlexPen® р-р д/п/к и в/в введения 100 ЕД/мл: шприц-ручки мультидозовые одноразовые 3 мл 5 шт.	insulin aspart	A10AB05	Аналог человеческого инсулина короткого действия	П N016171/01 01.12.09	703
НовоСэвен®/NovoSeven® лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в введения 1 мг (50 КЕД), 2 мг (100 КЕД), 5 мг (250 КЕД): фл. 1 шт. в компл. с растворителем	eptacog alfa (activated)	B02BD08	Препарат фактора свертывания крови VIIa	П N012454/01 07.12.10	705
Нордитропин® НордиЛет®/ Norditropin® NordiLet® р-р д/п/к введения 5 мг/1.5 мл, 10 мг/1.5 мл, 15 мг/1.5 мл: шприц-ручка 1.5 мл 1 шт.	somatropin	H01AC01	Аналог соматотропного гормона	П N015447/01 16.03.09	723
Протафан® НМ Пенфилл®/ Protaphane® HM Penfill® сусп. д/п/к введения 100 МЕ/мл: картриджи 3 мл 5 шт.	human insulin isophane suspension	A10AC01	Инсулин человеческий средней продолжительности действия	П N014271/02 24.04.07	800
Тресиба® ФлексТач®/ Tresiba® FlexTouch® р-р д/п/к введения 100 ЕД/мл: картриджи в мультидозовых одноразовых шприц-ручках д/многократных инъекций 3 мл 5 шт. р-р д/п/к введения 200 ЕД/мл: картриджи в мультидозовых одноразовых шприц-ручках д/многократных инъекций 3 мл 3 шт.	insulin degludec	A10AE06	Аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия	ЛП-002234 08.09.13 ЛП-002234 18.09.13	939

ОКСФОРД ЛАБОРАТОРИЗ Пвт. Лтд. ИНДИЯ

Oxford Laboratories Pvt. Ltd.
B 306 Crystal Plaza, New Link Road
Andheri (W), Mumbai 400 053, India
Tel: (91222) 673-36-40
Fax: (91222) 673-36-41
E-mail: contact@oxfordlab.com

Представительство в России
119571 Москва
26 Бакинских Комиссаров ул. 9, оф. 117
Тел./Факс: (495) 935-81-52
E-mail: moscow@oxfordlab.com
http://www.oxfordlab.com

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ГИСТАН-Н/GISTAN-H крем д/наружн. прим. 0.1%: тубы 5 г или 15 г	mometasone	D07AC13	ГКС для наружного применения	ЛСР-008698/10 25.08.10	316
ЛИЗИНОПРИЛ/LISINOPRIL таб. 2.5 мг: 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56 или 60 шт. таб. 5 мг: 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56 или 60 шт. таб. 10 мг: 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56 или 60 шт. таб. 20 мг: 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56 или 60 шт.	lisinopril	C09AA03	Ингибитор АПФ	П N015318/01 01.07.09 П N015318/01 01.07.09 П N015318/01 01.07.09 П N015318/01 01.07.09	564
ЛИПОФОРД/LIPOFORD таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 14, 20, 28, 30, 40 или 60 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 14, 20, 28, 30, 40 или 60 шт.	atorvastatin	C10AA05	Гиполипидемический препарат	ЛСР-009045/10 31.08.10 ЛСР-009045/10 31.08.10	570
МАКСАМИН ФОРТЕ/ MAXAMIN FORTE ✧ таб., покр. оболочкой: 100 шт.	comb. drug	A11AA03	Поливитамины с макро- и микроэлементами	П N014644/01-2002 29.01.09	605
ПАНОКСЕН/PANOXEN таб., покр. оболочкой, 50 мг+500 мг: 20 или 100 шт.	diclofenac+ paracetamol	M01AB55	НПВС в комбинации с анальгетиком-антипиретиком	П N009777 16.08.11	746
ПИРАНТЕЛ/PYRANTEL таб. 250 мг: 3 шт. сусп. д/приема внутрь 250 мг/5 мл: фл. 15 мл в компл. с мерн. колпачком	pyrantel	P02CC01	Противогельминтный препарат	П N013548/01 31.07.08 П N013548/02-2001 01.08.08	764
ПЛОГРЕЛЬ/PLOGREL таб., покр. пленочной оболочкой, 75 мг: 14, 28, 30, 56, 84 или 90 шт.	clopidogrel	B01AC04	Антиагрегант	ЛСР-009043/10 31.08.10	768
САНОКСАЛ/SANOXAL таб. жевательные 400 мг: 1, 2 или 3 шт.	albendazole	P02CA03	Противогельминтный препарат	ЛСР-008052/08 10.10.08	843
СУМАМОКС/SUMAMOX капс. 250 мг: 6 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 3 шт.	azithromycin	J01FA10	Антибиотик группы макролидов – азалид	П N014489/01-2002 30.10.08 П N014489/02-2002 11.11.08	891
ТЕНОРОКС/TENOROX таб., покр. оболочкой, 50 мг+12.5 мг: 10 или 28 шт. таб., покр. оболочкой форте 100 мг+25 мг: 10 или 28 шт.	atenolol+ chlortalidone	C07BB03	Антигипертензивный препарат	П N014664/01 08.05.09 П N014664/01 08.05.09	917

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Компания **Oxford Laboratories Ltd.** была образована в Великобритании в 1997 году. В 2000 году дополнительно была создана производственная база в Мумбае (Индия) и открыто представительство в Москве.

В 2003 году было открыто еще одно производственное подразделение – **Oxford LifeSciences Pvt. Ltd.**, осуществляющее выпуск аюрведической продукции, косметических средств и биологически активных добавок.

Вся продукция компании производится под строгим контролем качества от исходных материалов до готового продукта.

На настоящее время группа компаний **Оксфорд** представляет широкий ассортимент своих препаратов на рынках Российской Федерации, Беларуси, Украины, стран Балтии, Казахстана, Туркменистана, Узбекистана, Киргизстана, Таджикистана, стран Юго-Восточной Азии и Африки.

ОЛАЙНФАРМ АО ЛАТВИЯ

Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83
http://www.olainfarm.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АДАПТОЛ/ADAPTOL таб. 500 мг: 20 шт.	non appropriated[1]	N05BX	Транквилизатор (анксиолитик)	ЛС-001756 07.07.11	112
ГИСТАФЕН®/HISTAFEN таб. 50 мг: 10, 20, 30, 40 или 50 шт.	sequifenadine	R06AX32	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов с антисеротониновой активностью	П N016064/01 17.11.09	316
НЕЙРОМИДИН®/NEUROMIDIN р-р д/в/м и п/к введения 5 мг/1 мл: амп. 10 шт. р-р д/в/м и п/к введения 15 мг/1 мл: амп. 10 шт.	ipidacrine	N07AA	Ингибитор холинэстеразы	П N014238/02 26.11.07 П N014238/02 26.11.07	670
НЕЙРОМИДИН®/NEUROMIDIN таб. 20 мг: 50 шт.	ipidacrine	N07AA	Ингибитор холинэстеразы	П N014238/01 16.03.11	671
НООФЕН®/NOOPHEN капс. 250 мг: 20 шт.	non appropriated[1]	N05BX	Ноотропный препарат с анксиолитической активностью	ЛП-001983 25.01.13	721
ФЕНКАРОЛ/PHENCAROL р-р д/в/м введения 10 мг/1 мл: амп. 1 мл или 2 мл 10 шт.	quifenadine	R06AX31	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	ЛП-002387 27.02.14	958
ФЕНКАРОЛ/PHENCAROL ✧ таб. 10 мг: 20 шт. ✧ таб. 25 мг: 20 шт.	quifenadine	R06AX31	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N015541/01 16.03.09 П N015541/01 16.03.09	959
ФУРАМАГ®/FURAMAG капс. 25 мг: 20, 30, 40 или 50 шт. капс. 50 мг: 20, 30, 40 или 50 шт.	furazidin	J01XE	Антибактериальный препарат, производное нитрофурана	ЛСР-002179/08 28.03.08 П N014425/01 18.03.08	978
ФУРАСОЛ/FURASOL порошок д/пригот. р-ра д/местн. и наружн. прим. 100 мг/1 г: пак. 15 шт.	furazidin	D06BX	Антибактериальный и противопротозойный препарат, производное нитрофурана, для наружного и местного применения	ЛСР-001976/07 07.08.07	979
ЭТАЦИЗИН/ETHACYZIN таб., покр. оболочкой, 50 мг: 50 шт.	non appropriated[1]	C01BC	Антиаритмический препарат. Класс I C	П N015386/01 07.10.08	1065

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

[1] – международное наименование не присвоено

* * * * *

АО OlainFarm – одно из крупнейших предприятий стран Балтии с более чем 40-летним опытом производства лекарственных препаратов, активных химических субстанций и других химических веществ.

АО OlainFarm – это стабильность, четкая стратегия развития, современные технологии, что подтверждается международной сертификацией соответствия производства лекарств GMP, сертификатом экологического соответствия ISO 14001:2004, а также сертификатом инспекции США (FDA).

АО OlainFarm экспортирует продукцию более чем в 30 стран мира, в том числе США, Россию, страны Прибалтики, СНГ, Скандинавии, Западной Европы и Азии. Активнее всего продукция предприятия экспортируется в Россию и СНГ. В настоящее время увеличивается экспорт продукции в такие страны, как Великобритания, Тайвань и Нидерланды.

Стратегия **АО OlainFarm** – разработка и производство продуктов высокого качества, а также укрепление позиций на существующих и новых рынках. Продукты **АО OlainFarm** зарегистрированы в глобальной системе снабжения лекарствами Всемирной организации здравоохранения.

За время своей работы **АО OlainFarm** не имело ни одной рекламации на производимые лекарственные препараты.

ОТИСИФАРМ ОАО РОССИЯ

123317 Москва, Тестовская ул. 10
Тел.: (495) 221-77-15, 221-18-00
www.otcpharm.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АРБИДОЛ®/ARBIDOL ✧ капс. 50 мг: 5, 10, 20 или 40 шт. ✧ капс. 100 мг: 5, 10, 20 или 40 шт.	umifenovir	J05AX13	Противовирусный препарат	P N003610/01 10.05.07 P N003610/01 10.05.07	179
АЦИПОЛ®/ACIPOL ✧ капс.: 10, 20 или 30 шт.	comb. drug	A07FA01	Препарат, регулирующий равновесие кишечной микрофлоры	ЛС-001915 17.08.11	193
ДИНОЛАК®/DINOLAK ✧ эмульсия д/приема внутрь 66 г+0.8 г/100 мл: фл. 100 мл, 200 мл, 500 мл или 1000 мл в компл. с мерн. стаканчиком	lactulose+ simeticone	A06AD61	Слабительный препарат	ЛП-002009 20.02.13	376
ЛАКТОФИЛЬТРУМ®/LACTOFILTRUM ✧ таб.: 10, 20, 30 или 60 шт.	comb. drug	A07BC	Энтеросорбент, регулирующий равновесие кишечной микрофлоры	ЛСР-008904/08 11.11.08	545
МИКРАЗИМ®/MIKRAZYM ✧ капс. 10 000 ЕД: 20 или 50 шт. ✧ капс. 25 000 ЕД: 20 или 50 шт.	pancreatin	A09AA02	Пищеварительный ферментный препарат	ЛС-000995 18.10.11 ЛС-000995 18.10.11	632
НЕОСМЕКТИН®/NEOSMECTIN ✧ порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь (ванильный) 3 г: пак. 10 или 30 шт. ✧ порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь (апельсиновый) 3 г: пак. 10 шт. ✧ порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь (малиновый) 3 г: пак. 10 шт.	diosmectite	A07BC05	Противодиарейный препарат с адсорбирующим действием	ЛС-000472 18.05.10 ЛС-000472 18.05.10 ЛС-000472 18.05.10	683
НООПЕПТ®/NOOPEPT ✧ таб. 10 мг: 50 шт.	non appropriated[1]	N06BX	Ноотропный препарат	ЛС-001577 18.07.11	720
ФИЛЬТРУМ®-СТИ/FILTRUM-STI ✧ таб. 400 мг: 10 или 50 шт.	non appropriated[1]	A07BC	Энтеросорбент	P N001189/01 18.05.12	963

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска
[1] – международное наименование не присвоено

ПОЛИСАН НТФФ ООО РОССИЯ

ПОЛИСАН

192102 Санкт-Петербург
Салова ул. 72, корп. 2, лит. А
Тел./Факс: (812) 710-82-25

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
РЕАМБЕРИН®/REAMBERIN® р-р д/инф. 1.5%: бут. 100 мл, 200 мл или 400 мл 1 шт., контейнеры полимерные 250 мл 32 шт. или 500 мл 20 шт.	non appropriated[1]	B05BB	Препарат с дезинтоксикационным действием для парентерального применения	Р N001048/01 06.09.07	802
РЕМАКСОЛ®/REMAXOL® р-р д/инф.: бут. 200 мл или 400 мл 1 шт.	comb. drug	A05BA	Гепатопротектор	ЛСР-009341/09 19.11.09	811
ЦИКЛОФЕРОН®/CYCLOFERON® ✧ таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг: 10, 20 или 50 шт.	non appropriated[1]	L03AX	Противовирусный и иммуномодулирующий препарат. Индуктор синтеза интерферона	Р N001049/02 12.12.07	998
ЦИКЛОФЕРОН®/CYCLOFERON® р-р д/в/в и в/м введения 250 мг/2 мл: амп. 5 шт.	non appropriated[1]	L03AX	Противовирусный и иммуномодулирующий препарат. Индуктор синтеза интерферона	Р N001049/03 28.08.07	999
ЦИКЛОФЕРОН®/CYCLOFERON® ✧ линимент 5%: тубы 5 мл или 30 мл 1 шт., тубы 30 мл 1 шт. в компл. с аппликаторами вагинальными (5 шт.)	non appropriated[1]	L03AX	Противовирусный и иммуномодулирующий препарат. Индуктор синтеза интерферона	Р N001049/01 14.03.08	998
ЦИТОФЛАВИН®/CYTOFLAVIN® таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой: 50 или 100 шт.	comb. drug	N07XX	Метаболический препарат	ЛС-001767 13.09.11	1002
ЦИТОФЛАВИН®/CYTOFLAVIN® р-р д/в/в введения: амп. темного стекла 10 мл 5 или 10 шт.	comb. drug	N07XX	Метаболический препарат	Р N003135/01 21.11.08	1002

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска
[1] – международное наименование не присвоено

* * * * *

ООО "НТФФ "ПОЛИСАН" создано в 1992 году в Санкт-Петербурге. Стратегия компании с самого начала была ориентирована на разработку и производство оригинальных эффективных качественных лекарственных препаратов. Продукция компании хорошо известна не только в России, но и в странах СНГ, на фармацевтических рынках Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Камбоджа, Лаос, Мьянма), Северо-Восточной Азии (Монголия) и Латинской Америки (Венесуэла).

В 2005 году была введена в эксплуатацию первая очередь современного фармацевтического завода, соответствующего международным стандартам качества GMP, позволяющая выпускать препараты в различных формах: ампулы, таблетки, растворы для инфузий в стеклянных флаконах и полимерных пакетах, мази и суппозитории. Завод оснащен современным инженерным и технологическим оборудованием, имеет автономное энергоснабжение.

В 2007 году был проведен международный аудит фармацевтического завода, по результатам которого **ООО "НТФФ "ПОЛИСАН"** получило международный сертификат, подтверждающий соответствие организации производства и контроля качества лекарственных средств требованиям GMP ЕС.

В 2012 году открыта вторая очередь фармацевтического завода, которая позволит увеличить производство инфузионных растворов препаратов в пять раз. Вторая очередь включила в себя второй производственный корпус, большой лабораторный корпус и логистический центр.

ООО "НТФФ "ПОЛИСАН" успешно занимается научно-исследовательской деятельностью, в которой принимает участие большой коллектив ученых, врачей, химиков. Среди них: 2 член-корреспондента РАМН, 2 академика, более 15 докторов наук, более 30 кандидатов наук. Ведется работа над 10 новыми оригинальными препаратами.

ООО "НТФФ "ПОЛИСАН" является победителем конкурса Торгово-промышленной палаты РФ в области предпринимательской деятельности "Золотой Меркурий" за 2008 год, а в 2009 и 2011 годах дважды было удостоено высшей награды по итогам конкурса "Лучший экспортер Санкт-Петербурга" за успехи в сфере экспорта продукции среди малых и средних предприятий.

За достижения по разработке технологии, организации промышленного выпуска и внедрения в медицинскую практику оригинального лекарственного препарата ЦИКЛОФЕРОН® группа специалистов **ООО "НТФФ "ПОЛИСАН"** была удостоена Премии Правительства России в области науки и техники за 2003 год. В 2010 году присуждена Премия Правительства РФ в области науки и техники за разработку, организацию промышленного производства и внедрение в практику здравоохранения РФ, государств-участников СНГ и государств Юго-Восточной Азии российского оригинального лекарственного препарата ЦИТОФЛАВИН®.

Пфайзер США

ООО "Пфайзер"
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00
Факс: (495) 287-53-00

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АККУЗИД®/ACCUZIDE® таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг+12.5 мг, 20 мг+12.5 мг, 20 мг+25 мг: 30 шт.	quinapril+ hydrochloro-thiazide	C09BA06	Антигипертензивный препарат	ЛС-000752 07.06.10	119
АККУПРО®/ACCUPRO® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг: 30 шт.	quinapril	C09AA06	Ингибитор АПФ	П N014329/01 01.04.11	123
ВИАГРА®/VIAGRA® таб., покр. пленочной оболочкой, 25 мг: 1 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг: 1, 2, 4 или 12 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг: 1, 2 или 4 шт.	sildenafil	G04BE03	Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5	П N015875/01 12.08.09 П N015875/01 12.08.09 П N015875/01 12.08.09	265
ДАЛАЦИН®/DALACIN® ✧ гель д/наружн. прим. 1%: туба 30 г	clindamycin	D10AF01	Антибиотик для наружного применения	П N011553/03 12.02.10	336
ДАЛАЦИН®/DALACIN® крем вагинальный 2%: туба 20 г в компл. с 3 аппликаторами, туба 40 г в компл. с 7 аппликаторами	clindamycin	G01AA10	Антибиотик для местного применения в гинекологии	П N011553/01 12.02.10	337
ДАЛАЦИН®/DALACIN® супп. вагинальные 100 мг: 3 шт. в компл. с аппликатором	clindamycin	G01AA10	Антибиотик для местного применения в гинекологии	П N011553/02 12.02.10	335
ДИФЛЮКАН®/DIFLUCAN® капс. 50 мг: 7 шт. ✧ капс. 150 мг: 1, 4 или 12 шт. порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 10 мг/1 мл: фл. 50 мг в компл. с мерн. ложкой р-р д/в/в введен. 2 мг/1 мл: фл. 50 мл, 100 мл или 200 мл	fluconazole	J02AC01	Противогрибковый препарат	П N013546/02 06.11.07 П N013546/02 06.11.07 П N013546/01 23.11.07 П N013546/03 06.11.07	382
ДОСТИНЕКС®/DOSTINEX® таб. 500 мкг: 2 или 8 шт.	cabergoline	G02CB03	Ингибитор секреции пролактина	П N013905/01 19.11.07	392
ЗЕЛДОКС®/ZELDOX® капс. 40 мг, 60 мг: 30 шт.	ziprasidone	N05AE04	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N015391/01 08.04.09	406
ЗОЛОФТ®/ZOLOFT® таб, покр. оболочкой, 50 мг: 14 или 28 шт. таб, покр. оболочкой, 100 мг: 28 шт.	sertraline	N06AB06	Антидепрессант	П N013622/01-2002 18.07.08 П N013622/01-2002 18.07.08	416
ИНСПРА®/INSPRA таб., покр. пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг: 30 шт.	eplerenone	C03DA04	Калийсберегающий диуретик	ЛСР-004052/10 07.05.10	442
КСАЛАКОМ®/XALACOM® капли глазные 50 мкг+5 мг/1 мл: фл.-капельн. 2.5 мл 1 шт.	latanoprost+ timolol	S01ED51	Противоглаукомный препарат	П N013924/01 04.04.08	521
КСАЛАТАН®/XALATAN® капли глазные 0.005%: фл.-капельн. 2.5 мл 1 или 3 шт.	latanoprost	S01EE01	Противоглаукомный препарат	П N012867/01 19.12.08	524
ЛИПРИМАР®/LIPRIMAR® таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг: 30 или 100 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг, 80 мг: 30 шт.	atorvastatin	C10AA05	Гиполипидемический препарат	П N014014/01 02.06.09 П N014014/01 02.06.09	572
ЛИРИКА®/LYRICA® капс. 25 мг: 14 шт. капс. 75 мг, 150 мг, 300 мг: 14 или 56 шт.	pregabalin	N03AX16	Противосудорожный препарат	ЛС-001752 20.07.11 ЛС-001752 20.07.11	574
НЕЙРОНТИН®/NEURONTIN капс. 300 мг: 50 или 100 шт.	gabapentin	N03AX12	Противосудорожный препарат	П N013567/01 06.10.08	672
НОРВАСК®/NORVASC® таб. 5 мг, 10 мг: 14 или 30 шт.	amlodipine	C08CA01	Блокатор кальциевых каналов	П N015567/01 13.05.09	722

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ПРЕВЕНАР® 13/PREVENAR 13 сусп. д/в/м введения 0.5 мл/доза: шприцы 0.5 мл 1 или 10 шт. в компл. с иглами	pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (absorbed)	J07AL02	Вакцина для профилактики заболеваний, вызванных Streptococcus pneumoniae	ЛП-000798 03.10.11	780
РЕВАЦИО®/REVATIO™ таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 90 шт.	sildenafil	C02KX01	Ингибитор фосфодиэстераз. Кардиотоник	ЛП-000197 09.02.11	804
РЕЛПАКС®/RELPAX® таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 2 шт.	eletriptan	N02CC06	Агонист 5-HT$_1$-рецепторов. Препарат с противомигренозной активностью	П N014827/01 24.04.09	809
САБ® СИМПЛЕКС/SAB® SIMPLEX ✧ сусп. д/приема внутрь 69.19 мг/1 мл: фл.-капельн. 30 мл 1 шт.	simeticone	A03AX	Препарат, уменьшающий метеоризм	П N014203/01 21.05.09	842
СЕРМИОН®/SERMION® лиофилизат д/пригот. р-ра д/инъекц. 4 мг: фл. 4 шт. в компл. с растворителем	nicergoline	C04AE02	Альфа-адреноблокатор. Препарат, улучшающий мозговое и периферическое кровообращение	П N011253/02 26.08.10	846
СЕРМИОН®/SERMION® таб., покр. оболочкой, 5 мг: 30 шт. таб., покр. оболочкой, 10 мг: 50 шт. таб., покр. оболочкой, 30 мг: 30 шт.	nicergoline	C04AE02	Альфа-адреноблокатор. Препарат, улучшающий мозговое и периферическое кровообращение	П N011253/01 13.08.10 П N011253/01 13.08.10 П N012181/01 04.10.11	847
ЦЕЛЕБРЕКС®/CELEBREX® капс. 100 мг: 10 шт. капс. 200 мг: 10 или 30 шт.	celecoxib	M01AH01	НПВС. Высокоселективный ингибитор ЦОГ-2	П N015986/01 20.02.09 П N015986/01 20.02.09	990
ЦЕЛЕБРЕКС®/CELEBREX® комбинированная упаковка: капс. 200 мг 5 шт. и капс. 400 мг 1 шт.	celecoxib	M01AH01	НПВС. Высокоселективный ингибитор ЦОГ-2	ЛП-002118 02.07.13	992
ЧАМПИКС®/CHAMPIX® таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мкг или 1 мг первичная упаковка: 500 мкг 11 шт. и 1 мг 14 шт.; 1 мг 28 шт. вторичная упаковка: 500 мкг 11 шт. и 1 мг 14 шт. упаковка для поддерживающей терапии: 500 мкг 11 шт. и 1 мг 14 шт., и 1 мг 28 шт.; 1 мг 28 или 112 шт. третичная упаковка для полного курса в течение 12 недель: 500 мкг 11 шт. и 1 мг 14 шт., и 1 мг 112 шт.	varenicline	N07BA03	Препарат для лечения никотиновой зависимости	ЛСР-006439/08 11.08.08	1003
ЭЛИКВИС®/ELIQUIS таб., покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг, 5 мг: 20 или 60 шт.	apixaban	B01AF02	Антикоагулянт прямого действия – селективный ингибитор фактора Xa	ЛП-001475 03.02.12	1031
ЯКВИНУС/JAQUINUS таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 56 шт.	tofacitinib	L04AA	Иммунодепрессивный препарат	ЛП-002026 16.03.13	1069

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Применяя инновации и используя глобальные ресурсы, **Pfizer** работает для улучшения здоровья и самочувствия людей на каждом этапе жизни. Мы стремимся устанавливать высокие стандарты качества и безопасности проводимых исследований, разработки и производства лекарств. Диверсифицированный портфель продуктов компании включает лекарственные препараты и вакцины, а также продукцию для здорового питания и ряд хорошо известных во всем мире безрецептурных препаратов.

Ежедневно сотрудники **Pfizer** работают в развитых и развивающихся странах над улучшением профилактики и лечения наиболее серьезных заболеваний современности. Следуя своим обязательствам как ведущей биофармацевтической компании мира, **Pfizer** сотрудничает со специалистами здравоохранения, государственными органами и местными сообществами с целью обеспечения и расширения доступности надежной, качественной медицинской помощи по всему миру.

Вот уже более 160 лет **Pfizer** старается улучшить жизнь тех, кто рассчитывает на нас.

В России **Pfizer** работает с 1992 года.

Доступ к информации о рецептурных препаратах компании **Pfizer**: www.pfizermedinfo.ru.

Более подробная информация о компании: www.pfizer.com и www.pfizer.ru.

РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л. РУМЫНИЯ

Представительство в России
121596 Москва
Горбунова ул. 2, стр. 204, оф. 612
Тел.: (495) 269-00-39
E-mail: rompharm@mcn.ru
http://www.rompharma.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АЛФЛУТОП/ALFLUTOP р-р д/инъекц. 100 мкл/1 мл: амп. 1 мл 10 шт. или 2 мл 5 шт., шприцы 2 мл 5 шт. с иглами одноразовыми	non appropriated[1]	M09AX	Препарат, улучшающий обмен веществ в хрящевой ткани (хондропротектор)	П N012210/01 09.07.07	141
АРКЕТАЛ РОМФАРМ/ ARKETAL ROMPHARM раствор д/инф. и в/м введения 50 мг/1 мл: амп. 2 мл 10 шт.	ketoprofen	M01AE03	НПВС	ЛП-000888 18.10.11	182
БЕТОФТАН/BETOFTAN капли глазные 0.5%: фл-капельн. 5 мл 1 шт.	betaxolol	S01ED02	Противоглаукомный препарат – бета-адреноблокатор	ЛСР-008604/09 28.10.09	216
ВИЗОПТИК/VIZOPTIK ✧ капли глазные 0.05%: фл.-капельн. 15 мл 1 шт.	tetryzoline	S01GA02	Препарат с сосудосуживающим действием для местного применения в офтальмологии	ЛСР-007079/08 04.09.08	272
ГЛАУПРОСТ/GLAUPROST капли глазные 0.005%: фл.-капельн. 2.5 мл или 5 мл 1 или 3 шт.	latanoprost	S01EE01	Противоглаукомный препарат	ЛП-000006 19.10.10	316
ДЕКСАТОБРОПТ/DEXATOBROPT капли глазные 1 мг+3 мг/1 мл: фл.-капельн. 5 мл 1 шт.	dexamethasone+ tobramycin	S01CA01	Препарат с антибактериальным и противовоспалительным действием для местного применения в офтальмологии	ЛП-001174 11.11.11	344
ДИАФЛЕКС РОМФАРМ/ DIAFLEX ROMPHARM капс. 50 мг: 30 шт.	diacerein	M01AX21	НПВС	ЛП-000788 03.10.11	367
ДОРЗОПТ/DORZOPT капли глазные 2%: фл.-капельн. 5 мл 1 шт.	dorzolamide	S01EC03	Противоглаукомный препарат – местный ингибитор карбоангидразы	ЛСР-006483/08 13.08.08	390
ДОРЗОПТ ПЛЮС/DORZOPT PLUS капли глазные 20 мг+5 мг/1 мл: фл.-капельн. 5 мл 1 шт.	dorzolamide+ timolol	S01EX	Противоглаукомный препарат	ЛП-000580 08.09.11	391
ДУОПРОСТ/DUOPROST капли глазные 50 мкг+5 мг/1 мл: фл.-капельн. 2.5 мл 1 шт.	latanoprost+ timolol	S01ED51	Противоглаукомный препарат	ЛП-002006 19.02.13	394
КЕТОРОЛАК РОМФАРМ/ KETOROLAC ROMPHARM р-р д/в/в и в/м введения 30 мг/1 мл: амп. 5 или 10 шт.	ketorolac	M01AB15	НПВС с выраженным анальгезирующим действием	ЛП-000936 18.10.11	470
КРОМ-АЛЛЕРГ/CROM-ALLERG капли глазные 2%: фл.-капельн. 10 мл 1 шт.	cromoglicic acid	S01GX01	Противоаллергический препарат для местного применения в офтальмологии	ЛСР-002321/10 22.03.10	521
Л-ОПТИК РОМФАРМ/ L-OPTIC ROMPHARM капли глазные 0.5%: фл.-капельн. 5 мл 1 шт.	levofloxacin	S01AX19	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов для местного применения в офтальмологии	ЛП-001604 23.03.12	538
МЕЛОФЛЕКС РОМФАРМ/ MELOFLEX ROMPHARM р-р д/в/м введения 10 мг/1 мл: амп. 1.5 мл 3 или 5 шт.	meloxicam	M01AC06	НПВС	ЛП-000630 23.09.11	613
НООХОЛИН РОМФАРМ/ NOOCHOLIN ROMPHARM р-р д/в/в и в/м введения 250 мг/1 мл: амп. 4 мл 3 или 5 шт.	choline alfoscerate	N07AX02	Ноотропный препарат. Холиномиметик центрального действия	ЛП-000715 29.09.11	721
ОТИРЕЛАКС/OTIRELAX капли ушные 40 мг+10 мг/1 г: фл.-капельн. 15 мл 1 шт.	phenazone+ lidocaine	S02DA30	Препарат с противовоспалительным и местноанестезирующим действием для местного применения в ЛОР-практике	ЛСР-003131/08 25.04.08	741

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
СЛЕЗИН/SLEZIN ✧ капли глазные 3 мг+1 мг/1 мл: фл.-капельн. 15 мл 1 шт.	hypromellose+ dextran 70	S01XA20	Препарат для увлажнения и защиты роговицы	ЛП-000947 18.10.11	868
ТОБРОПТ/TOBROPT капли глазные 0.3%: фл-капельн. 5 мл 1 шт.	tobramycin	S01AA12	Антибиотик для местного применения в офтальмологии	ЛСР-003814/08 19.05.08	926
ЭЛАФРА/EHLAFRA таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг: 30 шт.	leflunomide	L04AA13	Базисный противоревматический препарат	ЛП-000804 03.10.11	1028

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска
1 – международное наименование не присвоено

* * * * *

"Rompharm Company" – динамично развивающаяся компания на российском фармацевтическом рынке. В портфель **"Rompharm Company"** входит широкий спектр лекарственных препаратов, используемых врачами различных специальностей.

В 2004 году открылся первый завод **"Rompharm Company"** с двумя производственными линиями: первая – для стерильных растворов/суспензий (глазные капли), вторая линия – для нестерильных растворов/суспензий (пероральные капли, назальные капли/спрей, раствор/спрей для местного применения). Производственные мощности этих двух линий позволяют выпускать 30 миллионов единиц в год. В сентябре 2006 года мы открыли наш второй завод для производства твердых форм. Наше современное оборудование позволяет выпускать порошок, гранулы или пелеты в капсулах, саше или полиэтиленовых бутылках (сухие сиропы).

В 2012 году введена в эксплуатацию новая современная технологическая линия для производства преднаполненных шприцов и растворов для инфузий. Линия преднаполненных шприцов, с производительностью более 100 миллионов единиц в год предназначена для широкого спектра объемов наполнения от 0.3 мл до 20 мл. Линия растворов для инфузий в стеклянных флаконах с производительностью более 20 миллионов единиц в год предусмотрена для объемов наполнения от 2 мл до 250 мл. Линия сдана в эксплуатацию при соблюдении действующих стандартов для асептических растворов, обеспечивая высокое качество и безопасность наших препаратов. Линия оснащена централизованными системами мониторинга и контроля для производственных помещений, обеспечения условий "чистых помещений", а также для мониторинга и контроля критических этапов основных процессов: взвешивание, приготовление, наполнение и закрытие, стерилизация, маркировка и так далее. Помимо этого, SCADA и компьютерная система управления технологическим процессом предоставляет подробные отчеты серий в соответствии с требованиями 21 CFR часть 11. Все выше перечисленное, а также опытные и квалифицированные специалисты, обеспечивают постоянное совершенствование системы менеджмента качества, предоставляя гарантии качества и безопасности наших препаратов.

Производство лекарственных препаратов **"Rompharm Company"** соответствует европейскому стандарту GMP (Good Manufacturing Practice), что предусматривает высокие требования к контролю качества, как исходного сырья, так и готовой продукции. Современные технологии производства лекарственных препаратов и высококвалифицированные специалисты обеспечивают постоянное совершенствование системы менеджмента качества, предоставляя гарантии качества и безопасности наших препаратов.

САНДОЗ ШВЕЙЦАРИЯ

SANDOZ
a Novartis company

Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09 • Факс: (495) 660-75-10
E-mail: Sandoz.Russia@sandoz.com

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АМБРОГЕКСАЛ®/AMBROHEXAL ✧ таб. 30 мг: 20, 30, 50 или 100 шт. ✧ капс. пролонгированного действия 75 мг: 10, 20, 50 или 100 шт. ✧ р-р д/приема внутрь и ингаляций 7.5 мг/1 мл: фл.-капельн. 50 мл или 100 мл в компл. с мерн. стаканчиком ✧ сироп 3 мг/1 мл: фл. 100 мл или 250 мл в компл. с мерн. ложкой	ambroxol	R05CB06	Муколитический и отхаркивающий препарат	П N012596/01 26.11.07 П N012596/04 26.11.07 П N012596/02 14.03.08 П N012596/03 26.11.07	157
АМБРОГЕКСАЛ®/AMBROHEXAL ✧ сироп 6 мг/1 мл: фл. 100 мл или 250 мл в компл. с мерн. ложкой	ambroxol	R05CB06	Муколитический и отхаркивающий препарат	ЛСР-007783/09 05.10.09	158
АЦИКЛОВИР САНДОЗ®/ ACICLOVIR SANDOZ ✧ крем д/наружн. прим. 5%: тубы 2 г 1 шт., тубы 5 г 1 или 4 шт.	aciclovir	D06BB03	Противовирусный препарат для наружного применения	П N013198/01 07.12.07	193
АЦЦ®/ACC® ✧ гранулы д/пригот. р-ра д/приема внутрь (апельсиновые) 100 мг, 200 мг: пак. 20 или 50 шт. ✧ гранулы д/пригот. р-ра д/приема внутрь 200 мг: пак. 6, 10 или 20 шт. ✧ гранулы д/пригот. р-ра д/приема внутрь 600 мг: пак. 6, 10 или 20 шт. ✧ гранулы д/пригот. сиропа (апельсиновые)100 мг/5 мл: фл. 30 г или 60 г в компл. с мерн. ложкой	acetylcysteine	R05CB01	Муколитический препарат	П N015474/01 16.11.09 П N015474/01 16.11.09 П N015474/01 16.11.09 ЛСР-008982/08 17.11.08	195
АЦЦ® 100/ACC® 100 ✧ таб. шипучие 100 мг: 20, 50, 60 или 100 шт.	acetylcysteine	R05CB01	Муколитический препарат	П N015472/01 29.12.08	194
АЦЦ® 200/ACC® 200 ✧ таб. шипучие 200 мг: 20, 50, 60 или 100 шт.	acetylcysteine	R05CB01	Муколитический препарат	П N015473/01 11.01.09	194
АЦЦ® ЛОНГ/ACC® LONG ✧ таб. шипучие 600 мг: 6, 10 или 20 шт.	acetylcysteine	R05CB01	Муколитический препарат	П N008857 31.08.10	196
БАНЕОЦИН®/BANEOCIN ✧ порошок д/наружн. прим. 250 МЕ+5000 МЕ/1 г: банки 10 г с дозатором	bacitracin+ neomycin	D06AX	Препарат с антибактериальным действием для наружного применения	П N011271/02 12.05.11	199
БАНЕОЦИН®/BANEOCIN ✧ мазь д/наружн. прим. 250 МЕ+5000 МЕ/1 г: тубы 20 г	bacitracin+ neomycin	D06AX	Препарат с антибактериальным действием для наружного применения	Р N011271/01 04.04.11	200
ВЕНИТАН®/VENITAN® ✧ гель д/наружн. прим. 1%: тубы 50 г	aescine	C05CX	Венотонизирующий препарат для наружного применения	П N013948/02 29.02.08	258
ВЕНИТАН® Н/VENITAN® N ✧ крем д/наружн. прим. 5%: тубы 50 г	aescine	C05CX	Венотонизирующий препарат для наружного применения	П N013948/01 19.11.09	258
ВЕНИТАН® ФОРТЕ/VENITAN® FORTE ✧ гель д/наружн. прим. 10 мг+100 МЕ: тубы 50 г	aescine+ heparin sodium	C05BA53	Препарат с антитромботическим и венотонизирующим действием для наружного применения	ЛСР-003833/08 19.05.08	258
ДЕПРИМ®/DEPRIM® ✧ таб., покр. оболочкой, 60 мг: 30, 40, 50 или 60 шт.	Hyperici herba	N07XX	Фитопрепарат с антидепрессивной активностью	П N016054/01 22.12.09	355
ДЕПРИМ® ФОРТЕ/DEPRIM® FORTE ✧ капс. 425 мг: 20, 40 или 60 шт.	Hyperici herba	N07XX	Фитопрепарат с антидепрессивной активностью	П N015903/01 19.11.09	355
ИММУНАЛ®/IMMUNAL ✧ таб.: 20, 30, 40 или 60 шт. ✧ р-р д/приема внутрь: фл. 50 мл в компл. с дозир. пипеткой	Echinacea	L03AX	Иммуностимулирующий препарат	П N013458/02 07.12.07 П N013458/01 26.11.07	432

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ИММУНАЛ® плюс С/ IMMUNAL® plus C ✧ р-р д/приема внутрь: фл. 50 мл в компл. с дозир. шприцем	Echinacea+ ascorbic acid	L03AX	Иммуностимулирующий препарат	ЛП-000549 12.05.11	433
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ/ CALCIUM SANDOZ FORTE ✧ таб. шипучие 500 мг, 1000 мг: 10 или 20 шт.	calcium lactate gluconate+ calcium carbonate	A12AA20	Препарат, восполняющий дефицит кальция в организме	ЛП-000343 22.02.11	458
КЕТОНАЛ®/KETONAL® ✧ гель д/наружн. прим. 2.5%: тубы 50 г или 100 г	ketoprofen	M02AA10	НПВС для наружного применения	ЛСР-010502/08 24.12.08	468
КЕТОНАЛ®/KETONAL® ✧ крем д/наружн. прим. 5%: тубы 30 г или 50 г	ketoprofen	M02AA10	НПВС для наружного применения	П N013942/04 19.11.07	468
КРОМОГЕКСАЛ®/CROMOHEXAL ✧ спрей назальный дозированный 2.8 мг/1 доза: фл. 85 доз или 170 доз с дозир. устройством	cromoglicic acid	R01AC01	Противоаллергический препарат для местного применения в ЛОР-практике. Стабилизатор мембран тучных клеток	П N012390/02 11.08.08	521
КРОМОГЕКСАЛ®/CROMOHEXAL ✧ капли глазные 2%: фл.-капельн. 10 мл	cromoglicic acid	S01GX01	Противоаллергический препарат для местного применения в офтальмологии. Стабилизатор мембран тучных клеток	П N012390/01 30.06.10	521
КРОМОГЕКСАЛ®/CROMOHEXAL р-р д/ингаляций 20 мг/2 мл: амп. 50 или 100 шт.	cromoglicic acid	R03BC01	Противоаллергический препарат. Стабилизатор мембран тучных клеток.	П N014056/01 14.08.08	521
ЛИНЕКС®/LINEX® ✧ капс.: 16, 24, 32, 40, 48, 56 или 64 шт.	comb. drug	A07FA51	Препарат, регулирующий равновесие кишечной микрофлоры	П N012084/01 06.08.07	569
ЛОМИЛАН®/LOMILAN® ✧ таб. 10 мг: 7, 10, 20 или 30 шт. ✧ сусп. д/приема внутрь 5 мг/5 мл: фл. 120 мл с дозир. ложкой	loratadine	R06AX13	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N016160/02 30.12.09 П N016160/01 28.12.09	585
ЛОРАГЕКСАЛ®/LORAHEXAL ✧ таб. 10 мг: 7, 10, 14, 20, 21, 30, 35 или 50 шт.	loratadine	R06AX13	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N014516/01 17.11.08	589
НЕГРУСТИН®/NEGRUSTIN ✧ капс. 425 мг: 30, 40, 60 или 100 шт.	Hyperici herba	N06AX25	Фитопрепарат с антидепрессивной активностью	П N014366/02 09.12.11	670
НЕО-ЗЕКСТ/NEO-ZEXT таб. кишечнорастворимые, покр. пленочной оболочкой, 20 мг, 40 мг: 14 или 28 шт.	esomeprazole	A02BC05	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы	ЛП-001513 16.02.12	680
ПЕРСЕН®/PERSEN® ✧ таб., покр. оболочкой, 50 мг+25 мг+25 мг: 20 или 40 шт.	Valerian+ Melissa+ Peppermint	N05CM	Фитопрепарат с седативным действием	П N016317/01 06.05.10	760
ТОРНЕТИС®/TORNETIS таб. 25 мг, 50 мг, 100 мг: 1 или 4 шт.	sildenafil	G04BE03	Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5	ЛП-001856 27.09.12	928
ТУЛИП®/TULIP® таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг: 30, 60 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 40 мг: 30, 60 или 90 шт.	atorvastatin	C10AA05	Гиполипидемический препарат	П N015755/01 02.06.09 ЛП-000126 11.01.11	949
ФЛУКОНАЗОЛ САНДОЗ®/ FLUCONAZOLE SANDOZ ✧ капс. 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг: 1, 2, 5, 7, 10, 14, 20, 35 или 50 шт.	fluconazole	J02AC01	Противогрибковый препарат	ЛСР-010614/09 25.12.09	967
ЦЕТИРИЗИН ГЕКСАЛ/ CETIRIZINE HEXAL ✧ таб., покр. оболочкой, 10 мг: 7, 10, 14, 20, 21, 30, 35 или 50 шт. ✧ капли д/приема внутрь 10 мг/1 мл: фл.-капельн. 10 мл или 20 мл	cetirizine	R06AE07	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	ЛС-000065 24.03.10 ЛС-001055 03.02.12	997
ЭКЗОДЕРИЛ®/EXODERIL® ✧ р-р д/наружн. прим. 1%: фл. 10 мл	naftifine	D01AE22	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N011273/02 21.09.11	1026
ЭКЗОДЕРИЛ®/EXODERIL® ✧ крем д/наружн. прим. 10 мг/1 г: тубы 15 г или 30 г	naftifine	D01AE22	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N011273/01 07.09.11	1027

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

САНОФИ

Представительство АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00
Факс: (495) 721-14-11

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АЛЛЕГРА®/ALLEGRA ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 120 мг, 180 мг: 10 шт.	fexofenadine	R06AX26	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N016292/01 13.04.10	140
АМАРИЛ®/AMARYL® таб. 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг: 30, 60, 90 или 120 шт.	glimepiride	A10BB12	Пероральный гипогликемический препарат	П N015530/01 23.03.09	150
АМАРИЛ® М/AMARYL® M таб., покр. пленочной оболочкой, 1 мг+250 мг, 2 мг+500 мг: 30 шт.	glimepiride+ metformin	A10BD02	Пероральный гипогликемический препарат	ЛП-000130 11.01.11	153
АПИДРА® СолоСтар®/ APIDRA® SoloStar® р-р д/п/к введения 100 ЕД/1 мл: картриджи 3 мл в шприц-ручках СолоСтар® 5 шт.	insulin glulisine	A10AB06	Гипогликемический препарат – инсулина короткого действия аналог	ЛСР-007048/09 07.09.09	174
АПРОВЕЛЬ®/APROVEL® таб., покрытые пленочной оболочкой, 150 мг, 300 мг: 14, 28 или 56 шт.	irbesartan	C09CA04	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛП-001260 22.11.11	177
БАКТИСУБТИЛ®/BACTISUBTIL® капс.: 20 шт.	non appropriated[1]	A07FA	Препарат, регулирующий равновесие кишечной микрофлоры (пробиотик)	П N012671/01 18.02.08	199
БАТРАФЕН®/BATRAFEN® ✧ крем д/наружн. прим. 1%: туба 15 г	ciclopirox	D01AE14	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N014812/01 12.12.07	200
БАТРАФЕН®/BATRAFEN® ✧ лак д/ногтей 8%: фл. 3 г или 6 г 1 шт. с крышкой-кисточкой	ciclopirox	D01AE14	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N014937/02 24.03.09	200
БРОНХИКУМ® ТП/ BRONCHICUM® TP ✧ эликсир 5 г+2.5 г/100 г: фл. 130 г в компл. со стаканчиком-дозатором	comb. drug	R05CA10	Фитопрепарат с отхаркивающим действием	ЛСР-005678/08 21.07.08	229
ДЕПАКИН®/DEPAKINE® лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в введения 400 мг: фл. 4 шт. в компл. с растворителем	valproic acid	N03AG01	Противосудорожный препарат	ЛП-001530 24.02.12	344
ДЕПАКИН® ХРОНО/ DEPAKINE® CHRONO таб. пролонгир. действия, покр. оболочкой, 199.8 мг+87 мг: 100 шт. таб. пролонгир. действия, покр. оболочкой, 333 мг+145 мг: 30 шт.	valproic acid	N03AG01	Противосудорожный препарат	П N013004/01 29.03.12 П N013004/01 29.03.12	347
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™/ DEPAKINE® CHRONOSPERE™ гранулы пролонгир. действия 100 мг, 250 мг, 500 мг, 750 мг, 1000 мг: пакетики 30 или 50 шт.	valproic acid	N03AG01	Противосудорожный препарат	ЛСР-005197/08 03.07.08	350
ДОНОРМИЛ®/DONORMYL® таб., покр. пленочной оболочкой, 15 мг: 30 шт.	doxylamine	R06AA09	Снотворный препарат	П N008683/01 06.07.10	389
ЗОДАК®/ZODAC® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 7, 10, 30, 60, 90 или 100 шт. ✧ капли д/приема внутрь 10 мг/1 мл: фл. 20 мл с крышкой-капельницей	cetirizine	R06AE07	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N013867/01 09.12.11 ЛС-000433 07.06.10	414
ЗОДАК® ЭКСПРЕСС/ ZODAC® EXPRESS ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 7, 20 или 28 шт.	cetirizine	R06AE07	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	ЛП-002216 03.09.13	414
ИМОВАН®/IMOVANE® таб., покр. пленочной оболочкой, 7.5 мг: 20 шт.	zopiclone	N05CF01	Снотворный препарат	П N015904/01 11.08.09	433

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ/ INSUMAN® BASAL GT сусп. д/п/к введения 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт., картриджи в шприц-ручках СолоСтар® 3 мл 5 шт. сусп. д/п/к введения 100 МЕ/1 мл: фл. 5 мл 5 шт.	human insulin isophane suspension	A10AC01	Инсулин человеческий средней продолжительности действия	П N011994/01 15.02.11 П N011994/01 15.02.11	444
ИНСУМАН® РАПИД ГТ/ INSUMAN® RAPID GT р-р д/инъекц. 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт., картриджи в шприц-ручках СолоСтар® 3 мл 5 шт. р-р д/инъекц. 100 МЕ/1 мл: фл. 5 мл 5 шт.	insulin human	A10AB01	Инсулин человеческий короткого действия	П N011995/01 03.03.11 П N011995/01 03.03.11	447
ИНТАЛ®/INTAL® аэрозоль д/ингал. дозированный 5 мг/1 доза: фл. 112 доз	cromoglicic acid	R03BC01	Стабилизатор мембран тучных клеток. Противоаллергический препарат	П N013684/01 17.03.08	449
КЛАФОРАН®/CLAFORAN® порошок д/пригот. р-ра д/в/в и в/м введения 1 г: фл. 1 шт.	cefotaxime	J01DD01	Цефалоспорин III поколения	П N008945 05.09.11	474
КЛЕКСАН®/CLEXANE® р-р д/инъекц. 2000 анти-Ха МЕ/0.2 мл, 4000 анти-Ха МЕ/0.4 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0.6 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0.8 мл, 10 000 анти-Ха МЕ/1 мл: шприцы 2 или 10 шт. с защитной системой иглы или без нее	enoxaparin sodium	B01AB05	Антикоагулянт прямого действия – гепарин низкомолекулярный	П N014462/01 18.09.08	485
КОАПРОВЕЛЬ®/COAPROVEL® таб. покр. пленочной оболочкой, 150 мг+12.5 мг, 300 мг+12.5 мг: 14, 28, 56 или 98 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 300 мг+25 мг: 14, 28, 56, 84 или 98 шт.	irbesartan+ hydrochlorothiazide	C09DA04	Антигипертензивный препарат	ЛП-001027 18.10.11 ЛСР-008754/09 02.11.09	493
КОПЛАВИКС®/COPLAVIX таб., покр. пленочной оболочкой, 75 мг+100 мг: 7, 14, 28 или 100 шт.	clopidogrel+ acetylsalicylic acid	B01AC30	Антиагрегант	ЛП-000163 13.01.11	503
КОРДАРОН®/CORDARONE® р-р д/в/в введения 150 мг/3 мл: амп. 6 шт.	amiodarone	C01BD01	Антиаритмический препарат	П N014833/01 27.01.09	513
КОРДАРОН®/CORDARONE® таб. 200 мг: 30 шт.	amiodarone	C01BD01	Антиаритмический препарат	П N014833/02 27.01.09	510
ЛАЗИКС®/LASIX® таб. 40 мг: 45 или 50 шт. р-р д/в/в и в/м введения 20 мг/2 мл: амп. 10 шт.	furosemide	C03CA01	Диуретик	П N014865/01 01.11.08 П N014865/02 16.05.08	540
ЛАНТУС® СолоСтар®/ LANTUS® SoloStar® р-р д/п/к введения 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл в шприц-ручках СолоСтар® 5 шт.	insulin glargine	A10AE04	Гипогликемический препарат – инсулина длительного действия аналог	ЛСР-007047/09 07.09.09	545
МААЛОКС®/MAALOX® ✧ таб. жевательные 400 мг+400 мг: 20 шт. ✧ таб. жевательные (без сахара) 400 мг+400 мг: 20 шт. ✧ сусп. д/приема внутрь 3.5 г+4 г/100 мл: фл. 250 мл 1 шт.	algeldrate+ magnesium hydroxide	A02AX	Антацидный препарат	П N014986/01 15.12.08 П N014986/01 15.12.08 П N014986/02 29.06.09	597
МААЛОКС®/MAALOX® ✧ сусп. д/приема внутрь 525 мг+600 мг/15 мл: пак. 30 шт.	algeldrate+ magnesium hydroxide	A02AX	Антацидный препарат	П N016126/01 04.03.10	597
МААЛОКС® МИНИ/MAALOX® MINI ✧ сусп. д/приема внутрь 460 мг+400 мг/4.3 мл: мини-пак. 6 шт.	algeldrate+ magnesium hydroxide	A02AX	Антацидный препарат	ЛСР-009034/10 31.08.10	597
МАГНЕ В6®/MAGNE B6® ✧ таб., покр. оболочкой: 50 шт. ✧ р-р д/приема внутрь: амп. 10 мл 10 шт.	comb. drug	A11JB	Препарат, восполняющий дефицит магния в организме	П N013203/01 13.03.07 П N013203/02 13.03.07	603
МАГНЕ В6® ФОРТЕ/ MAGNE B6® FORTE ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 30 или 60 шт.	comb. drug	A11JB	Препарат, восполняющий дефицит магния в организме	ЛСР-007053/09 07.09.09	604
НЕВИГРАМОН®/NEVIGRAMON® капс. 500 мг: 56 шт.	nalidixic acid	J01MB02	Антибактериальный препарат группы хинолонов. Уроантисептик	П N012374/01 27.09.11	670

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
НЕУЛЕПТИЛ®/NEULEPTIL® р-р д/приема внутрь 4 г/100 мл: фл. 30 мл с капельницей, фл. 125 мл в компл. с шприцем-дозатором	periciazine	N05AC01	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N014705/01 02.12.09	685
НЕУЛЕПТИЛ®/NEULEPTIL® капс. 10 мг: 50 шт.	periciazine	N05AC01	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N014803/01 09.04.08	685
НО-ШПА®/NO-SPA® ✧ таб. 40 мг: 6, 20, 24, 60 или 100 шт. р-р д/в/в и в/м введения 20 мг/1 мл: амп. 2 мл 5 шт.	drotaverine	A03AD02	Миотропный спазмолитик	П N011854/02 23.07.10 П N011854/01 27.07.10	694
НО-ШПА® ФОРТЕ/NO-SPA® FORTE ✧ таб. 80 мг: 24 шт.	drotaverine	A03AD02	Миотропный спазмолитик	П N015632/01 18.03.09	695
ПИНОСОЛ®/PINOSOL ✧ спрей назальный: фл. 10 мл с насосом-дозатором и адаптером	comb. drug	R01A	Препарат с противомикробным и противовоспалительным действием для местного применения в ЛОР-практике	ЛСР-005405/08 14.07.08	763
ПИНОСОЛ®/PINOSOL ✧ капли назальные: фл. 10 мл с пипеткой ✧ мазь назальная: туба 10 г	comb. drug	R01A	Препарат с противомикробным и противовоспалительным действием для местного применения в ЛОР-практике	П N015768/03 11.01.10 П N015768/02 15.07.09	764
ПЛАВИКС®/PLAVIX® таб., покр. пленочной оболочкой, 75 мг: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30 или 42 шт.	clopidogrel	B01AC04	Антиагрегант	П N015542/01 05.03.09	764
ПРОКТОСЕДИЛ®/PROCTOSEDYL® ✧ мазь д/местн. прим.: туба 10 г в компл. с насадкой	comb. drug	C05AX03	Препарат с противовоспалительным, антибактериальным, антитромботическим и местноанестезирующим действием для местного применения в проктологии	П N011778/01 11.12.08	798
ПРОКТОСЕДИЛ® М/ PROCTOSEDIL® M ✧ капс. ректальные: 20 шт.	comb. drug	C05AX03	Препарат с противовоспалительным, антибактериальным и местноанестезирующим действием для местного применения в проктологии	П N012168/01 13.04.09	799
РЕНАГЕЛЬ®/RENAGEL таб., покр. пленочной оболочкой, 800 мг: 180 шт.	sevelamer	V03AE02	Препарат для лечения гиперфосфатемии	ЛСР-001457/08 14.03.08	818
РОВАМИЦИН®/ROVAMYCINE таб., покр. пленочной оболочкой, 1.5 млн.МЕ: 16 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 3 млн.МЕ: 10 шт.	spiramycin	J01FA02	Антибиотик группы макролидов	П N013418/01 02.06.11 П N013418/01 02.06.11	825
РУЛИД®/RULID® таб., покр. пленочной оболочкой, 150 мг: 10 шт.	roxithromycin	J01FA06	Антибиотик группы макролидов	П N011775/01 19.09.11	841
СОФРАДЕКС®/SOFRADEX® капли глазные и ушные 5 мг+50 мкг+500 мкг/1 мл: фл. 5 мл в компл. с капельницей	framycetin+ gramicidin+ dexamethasone	S01CA01	Препарат с антибактериальным и противовоспалительным действием для местного применения в офтальмологии и ЛОР-практике	П N013871/01 29.10.08	874
ТАВАНИК®/TAVANIC® таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг: 3, 5, 7 или 10 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 5, 7 или 10 шт.	levofloxacin	J01MA12	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N012242/01 11.08.11 П N012242/01 11.08.11	895
ТАВАНИК®/TAVANIC® р-р д/инф. 5 мг/1 мл: фл. 100 мл 1 шт.	levofloxacin	J01MA12	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N012242/02 03.08.11	898
ТАЙЛЕД® МИНТ/TILADE® MINT аэрозоль д/ингал. дозир. 2 мг/1 доза: баллон 112 доз с синхронером или без него	nedocromil	R03BC03	Стабилизатор мембран тучных клеток. Противоаллергический препарат	П N015676/01 27.04.09	898
ТАРИВИД®/TARIVID® таб., покр. пленочной оболочкой, 200 мг: 10 шт.	ofloxacin	J01MA01	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов	П N014520/01 02.04.08	901
ТИАПРИДАЛ®/TIAPRIDAL® таб. 100 мг: 20 шт. р-р д/в/в и в/м введения 100 мг/2 мл: амп. 12 шт.	tiapride	N05AL03	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N015978/01 30.09.09 П N015978/02 30.09.09	919
ФЕСТАЛ®/FESTAL ✧ драже: 20, 40 или 100 шт.	comb. drug	A09AA02	Ферментный препарат	П N014796/01 22.07.08	961
ФЛАГИЛ®/FLAGYL® таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг: 20 шт.	metronidazole	J01XD01	Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью	П N008782 31.05.07	964

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ФЛАГИЛ®/FLAGYL® суппозитории вагин. 500 мг: 10 шт.	metronidazole	G01AF01	Препарат с противопротозойным и антибактериальным действием для местного применения в гинекологии	П N014269/01 11.12.08	964
ЭГЛОНИЛ®/EGLONYL® капс. 50 мг: 30 шт. таб. 200 мг: 12 или 60 шт. р-р д/в/м введения 50 мг/1 мл: амп. 2 мл 6 шт.	sulpiride	N05AL01	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N012589/02 02.04.11 П N012589/01 14.10.11 П N012589/03 30.03.11	1018
ЭНЗАПРОСТ®-Ф/ENZAPROST®-F р-р д/интраамниального введения 5 мг/1 мл: амп. 5 шт.	dinoprost	G02AD01	Препарат, повышающий тонус и сократительную активность миометрия	П N014872/01 13.10.08	1048
ЭРСЕФУРИЛ®/ERSEFURYL ✧ капс. 200 мг: 14 или 28 шт.	nifuroxazide	A07AX03	Кишечный антисептик. Противодиарейный препарат	П N012447/01 12.08.11	1060
ЭСПЕРАЛЬ®/ESPERAL® таб. 500 мг: 20 шт.	disulfiram	N07BB01	Препарат для лечения алкогольной зависимости	П N016145/01 30.11.09	1063
ЭССЕНЦИАЛЕ® Н/ESSENTIALE® N р-р д/в/в введения 250 мг/5 мл: амп. 5 шт.	non appropriated[1]	A05C	Гепатопротектор	П N016326/01 27.04.10	1063
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н/ESSENTIALE® FORTE N ✧ капс. 300 мг: 30 или 100 шт.	non appropriated[1]	A05C	Гепатопротектор	П N011496/01 10.08.10	1063

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

[1] – международное наименование не присвоено

САНТЭН АО ФИНЛЯНДИЯ

Niittyhaankatu 20
P.O. Box 33
FIN – 33721 Tampere
Tel.: +358-3-284 8111
Fax: +358-3-318 1900

Представительство в России
119049 Москва
Мытная ул. 1, под. 1, эт. 6
Тел.: (499) 230-02-88
Факс: (499) 230-10-75

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ЗИРГАН®/ZYRGAN гель глазной 1.5 мг/1 г: туба 5 г	ganciclovir	S01AD09	Противовирусный препарат для местного применения в офтальмологии	ЛП-000988 18.10.11	414
ЛЕКРОЛИН®/LECROLYN® капли глазные 20 мг/1 мл: фл.-капельница 10 мл капли глазные 20 мг/1 мл: тюбик-капельницы 0.25 мл 20 шт.	cromoglicic acid	S01GX01	Противоаллергический препарат для местного применения в офтальмологии	П N015317/01 29.09.08 П N015317/01 29.09.08	561
ОФТАГЕЛЬ®/OFTAGEL® ✧ гель глазной 2.5 мг/1 г: фл. 10 г с пипеткой	carbomer	S01XA20	Препарат для увлажнения роговицы	П N012493/01 28.09.11	741
ОФТАКВИКС/OFTAQUIX капли глазные 5 мг/1 мл: фл. 5 мл с наконечником-капельницей	levofloxacin	S01AX19	Антибактериальный препарат группы фторхинолонов для местного применения в офтальмологии	ЛСР-001101/08 27.02.08	741
ОФТАН® ДЕКСАМЕТАЗОН/ OFTAN® DEXAMETHASON капли глазные 1 мг/1 мл: фл.-капельница 5 мл	dexamethasone	S01BA01	ГКС для местного применения в офтальмологии	П N015347/01 15.12.08	742
ОФТАН® КАТАХРОМ/ OFTAN® CATACHROM ✧ капли глазные 675 мкг+2 мг+20 мг/1 мл: фл. 10 мл с крышкой-капельницей	cytochrom C+ adenosine+ nicotinamide	S01XA	Препарат, применяемый при катаракте	П N015553/01 28.05.09	742
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ/ OFTAN® TIMOGEL гель глазной 1 мг/1 г: фл. 5 г с капельницей	timolol	S01ED01	Противоглаукомный препарат – бета-адреноблокатор	ЛСР-006665/08 15.08.08	742
ОФТАН® ТИМОЛОЛ/ OFTAN® TIMOLOL капли глазные 2.5 мг/1 мл: фл. 5 мл с пробкой-капельницей капли глазные 5 мг/1 мл: фл. 5 мл с пробкой-капельницей	timolol	S01ED01	Противоглаукомный препарат – бета-адреноблокатор	П N015280/01 15.12.08 П N015280/01 15.12.08	743
ТАФЛОТАН®/TAFLOTAN капли глазные 0.0015%: тюбик-капельницы 0.3 мл 30 шт.	tafluprost	S01EE05	Противоглаукомный препарат	ЛП-002287 28.10.13	901
ФОТИЛ®/FOTIL® капли глазные 5 мг+20 мг/1 мл: фл.-капельница 5 мл	timolol+ pilocarpine	S01EB51	Противоглаукомный препарат	П N015324/01 11.12.08	975
ФОТИЛ® ФОРТЕ/FOTIL® FORTE капли глазные 5 мг+40 мг/1 мл: фл.-капельница 5 мл	timolol+ pilocarpine	S01EB51	Противоглаукомный препарат	П N015333/01 11.12.08	975

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Компания **Сантэн АО**, Финляндия, образована в марте 1997 года как независимое подразделение японской фармацевтической компании **Сантэн** на базе завода по производству глазных капель в г.Тампере (Финляндия), который вторым в Европе получил официальное признание Американского Комитета по контролю за качеством пищевых продуктов, лекарственных средств и косметики.

Глазные капли группы "ОФТАН®", а также ФОТИЛ®, ЛЕКРОЛИН® и ОФТАКВИКС® производятся в Финляндии в городе Тампере с помощью новейших технологий и удовлетворяют требованиям GMP (Good Manufacturing Practice) и FDA (Food and Drug Administration), что обеспечивает самое высокое качество препаратов, производимых фирмой **Сантэн АО**.

Сантэн – вторая в мире компания по производству офтальмологических препаратов, в ней занято более 2500 сотрудников. **Сантэн** существует в Японии более 100 лет, и открытие офтальмологического завода в Тампере – один из крупнейших шагов на пути выхода компании **Сантэн** на мировой рынок.

СВИЧ ООО РОССИЯ

SWITCH
Import - Export

ООО «СВИЧ»
Import – Export

Switch Co. GmbH
Admiralitätstraβe 10 20459 Hamburg
E-mail: switchco@hotmail.com

191040 Санкт-Петербург, Пушкинская ул. 12/2 – 21
Тел./Факс: (812) 572-22-76
E-mail: switch95@mail.ru • http://www.switch-pharm.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АКИНЕТОН®/AKINETON® таб. 2 мг: 20, 40, 50 или 100 шт.	biperiden	N04AA02	Противопаркинсонический препарат – ингибитор холинергической передачи в ЦНС	П N015243/01 15.08.07	118
АКИНЕТОН®/AKINETON® р-р д/в/м и в/в введения 5 мг/1 мл: амп. 5 шт.	biperiden	N04AA02	Противопаркинсонический препарат – ингибитор холинергической передачи в ЦНС	П N015243/02 15.08.07	118
ГАЛОПЕРИДОЛ/HALOPERIDOL р-р д/в/в и в/м введения 5 мг/1 мл: амп. 20 шт.	haloperidol	N05AD01	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N014639/01 13.08.10	293
ДАПСОН-ФАТОЛ/DAPSON-FATOL таб. 50 мг: 50 или 100 шт.	dapsone	J04BA02	Противолепрозный препарат группы сульфонов	ЛСР-004694/08 20.06.08	341
ДИПИРИДАМОЛ/DIPYRIDAMOL сусп. д/приема внутрь 50 мг/5 мл: фл. 150 мл	dipyridamole	B01AC07	Антиагрегант. Вазодилататор миотропного действия	ЛП-000204 11.02.11	377
ЕМБ-ФАТОЛ 400/EMB-FATOL 400 таб., покр. оболочкой, 400 мг: 100 шт.	ethambutol	J04AK02	Противотуберкулезный препарат	П N014969/01 13.05.09	401
ИЗО-ЭРЕМФАТ/ISO-EREMFAT таб., покр. оболочкой, 100 мг+150 мг, 150 мг+300 мг: 100 шт.	isoniazid+ rifampicin	J04AM02	Противотуберкулезный препарат	П N015081/01 21.05.09	429
ИЗОЗИД КОМП./ISOZID COMP. таб., покр. оболочкой, 300 мг+60 мг: 100 шт.	isoniazid+ pyridoxine	J04AC51	Противотуберкулезный препарат	П N009789 23.09.11	429
МИДАЗОЛАМ-ХАМЕЛЬН/ MIDAZOLAM-HAMELN р-р д/в/в и в/м введения 5 мг/1 мл: амп. 1 мл или 3 мл 5 или 10 шт.	midazolam	N05CD08	Снотворный и седативный препарат для премедикации и вводного наркоза	ЛП-002437 22.04.14	621
НОТРИКСУМ/NOTRIXUM р-р д/в/в введения 10 мг/1 мл: амп. 2.5 мл или 5 мл 5 шт.	atracurium besilate	M03AC04	Миорелаксант периферического действия недеполяризующего конкурентного типа	ЛП-001800 14.08.12	724
ПАС-ФАТОЛ Н/PAS-FATOL N лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 13.49 г: фл. 10 шт.	aminosalicylic acid	J04AA01	Противотуберкулезный препарат	ЛС-000157 25.02.10	751
ПЕТЕХА/PETEHA таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг: 100 шт.	protionamide	J04AD01	Противотуберкулезный препарат	П N014968/01 15.05.09	762
ПИРАФАТ/PYRAFAT таб., покр. оболочкой, 500 мг: 100 шт.	pyrazinamide	J04AK01	Противотуберкулезный препарат	П N014965/01 08.05.09	764
РОВАТИНЕКС/ROWATINEX капс. кишечнорастворимые: 50 или 100 шт.	comb. drug	G04BX	Фитопрепарат с литолитическим, спазмолитическим и диуретическим действием	ЛСР-006862/08 22.08.08	825
СУЛЬПИРИД/SULPIRID р-р д/приема внутрь 200 мг/5 мл: фл. 150 мл	sulpiride	N05AL01	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛП-000913 18.10.11	884
ТЕРИЗИДОН/TERIZIDON капс. 250 мг: 50 или 500 шт.	terizidone	J04AK03	Противотуберкулезный препарат	ЛСР-009584/09 25.11.09	919
УРАПИДИЛ КАРИНО/ URAPIDIL CARINO р-р д/в/в введения 5 мг/1 мл: амп. 5 шт.	urapidil	C02CA06	Альфа$_1$-адреноблокатор. Антигипертензивный препарат	ЛП-002382 26.02.14	952
ЭРЕМФАТ/EREMFAT таб., покр. пленочной оболочкой, 150 мг, 600 мг: 100 шт.	rifampicin	J04AB02	Антибиотик группы рифамицина	П N015082/01 14.05.09	1053
ЭРЕМФАТ/EREMFAT лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 600 мг: фл. 10 шт.	rifampicin	J04AB02	Антибиотик группы рифамицина	П N009790 29.12.11	1053

ТАКЕДА ЯПОНИЯ

ООО "Такеда Фармасьютикалс"
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 502-16-25

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АКТОВЕГИН®/ACTOVEGIN таб., покр. оболочкой, 200 мг: 50 шт.	non appropriated[1]	B06AB	Препарат, активизирующий обмен веществ в тканях, улучшающий трофику и стимулирующий процесс регенерации	П N014635/03 19.12.07	136
АКТОВЕГИН®/ACTOVEGIN таб., покр. оболочкой, 200 мг: 10, 30 или 50 шт.	non appropriated[1]	B06AB	Препарат, активизирующий обмен веществ в тканях, улучшающий трофику и стимулирующий процесс регенерации	П N014635/03 19.12.07	137
АКТОВЕГИН®/ACTOVEGIN р-р д/инъекц. 40 мг/1 мл: амп. 2 мл 5, 10 или 25 шт. р-р д/инъекц. 40 мг/1 мл: амп. 5 мл 5, 10 или 25 шт. р-р д/инъекц. 40 мг/1 мл: амп. 10 мл 5, 10 или 25 шт.	non appropriated[1]	B06AB	Препарат, активизирующий обмен веществ в тканях, улучшающий трофику и стимулирующий процесс регенерации	ЛС-001323 26.02.06 ЛС-001323 26.02.06 ЛС-001323 26.02.06	137
АЛЬВЕСКО®/ALVESCO® аэрозоль д/ингаляций дозированный 40 мкг/1 распыление: баллончики 5 мл (60 распылений) или 8 мл (120 распылений) с дозир. клапаном и мундштуком аэрозоль д/ингаляций дозированный 80 мкг/1 распыление: баллончики 5 мл (60 распылений) или 8 мл (120 распылений) с дозир. клапаном и мундштуком аэрозоль д/ингаляций дозированный 160 мкг/1 распыление: баллончики 5 мл (60 распылений) или 8 мл (120 распылений) с дозир. клапаном и мундштуком	ciclesonide	R03BA08	ГКС для местного применения	ЛП-000823 07.10.11 ЛП-000823 07.10.11 ЛП-000823 07.10.11	142
БРИТОМАР/BRITOMAR таб. пролонгированного действия 5 мг: 15 или 30 шт. таб. пролонгированного действия 10 мг: 15 или 30 шт.	torasemide	C03CA04	Диуретик	ЛП-000318 22.02.11 ЛП-000318 22.02.11	228
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ/ BRONCHO-VAXOM ADULTS капс. 7 мг: 10 или 30 шт.	comb. drug	L03A	Иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения	П N011540/01 26.12.11	230
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ/ BRONCHO-VAXOM CHILDREN капс. 3.5 мг: 10 или 30 шт.	comb. drug	L03A	Иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения	П N011539/01 23.12.11	231
ВАРФАРИН НИКОМЕД/ WARFARIN NYCOMED таб. 2.5 мг: 50 или 100 шт.	warfarin	B01AA03	Антикоагулянтный препарат непрямого действия	П N013469/01 25.12.07	254
ДАКСАС/DAXAS® таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мкг: 10, 30 или 90 шт.	roflumilast	R03DX07	Противовоспалительный препарат – ингибитор ФДЭ4	ЛП-000573 22.08.11	333
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД/ CALCIUM-D$_3$ NYCOMED ✧ таб. жевательные (апельсиновые) 1250 мг+5 мкг: 20, 50 или 100 шт. ✧ таб. жевательные (мятные) 1250 мг+5 мкг: 30 или 100 шт.	calcium carbonate+ colecalciferol	A12AX	Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	П N013478/01 16.09.11 П N013478/01 16.09.11	459
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД ФОРТЕ/ CALCIUM-D$_3$ NYCOMED FORTE ✧ таб. жевательные (лимонные) 1250 мг+10 мкг: 30, 60 или 120 шт.	calcium carbonate+ colecalciferol	A12AX	Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	П N013355/01 19.09.11	459

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
КАРДИОМАГНИЛ/CARDIOMAGNYL ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 75 мг+15.2 мг: 30 или 100 шт. ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 150 мг+30.39 мг: 30 или 100 шт.	acetylsalicylic acid+ magnesium hydroxide	B01AC30	Антиагрегантный препарат	П N013875/01 25.12.07 П N013875/01 25.12.07	462
КОНКОР®/CONCOR® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 30, 50 или 90 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 30 или 50 шт.	bisoprolol	C07AB07	Селективный бета$_1$-адреноблокатор	П N012963/01 19.11.07 П N012963/01 19.11.07	498
КОНКОР® AM/CONCOR® AM таб. 5 мг+5 мг: 30 шт. таб. 5 мг+10 мг: 30 шт. таб. 10 мг+5 мг: 30 шт. таб. 10 мг+10 мг: 30 шт.	bisoprolol+ amlodipine	C07FB	Комбинированный антигипертензивный препарат	ЛП-001137 03.11.11 ЛП-001137 03.11.11 ЛП-001137 03.11.11 ЛП-001137 03.11.11	500
КСЕФОКАМ/XEFOCAM таб., покр. пленочной оболочкой, 4 мг: 10, 20, 30, 50 или 100 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 8 мг: 10, 20, 30, 50 или 100 шт.	lornoxicam	M01AC05	НПВС	П N014845/01 16.10.09 П N014845/01 16.10.09	536
КСЕФОКАМ/XEFOCAM лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в и в/м введения 8 мг: фл. 1 шт. в компл. с растворителем, фл. 5 или 10 шт.	lornoxicam	M01AC05	НПВС	П N011189 12.09.11	538
КСЕФОКАМ РАПИД/ XEFOCAM RAPID таб., покр. оболочкой, 8 мг: 6, 10, 12, 20, 30, 50, 100 или 250 шт.	lornoxicam	M01AC05	НПВС	ЛС-000323 05.05.10	538
ЛОДОЗ/LODOZ таб., покр. оболочкой, 2.5 мг+6.25 мг: 30, 50 или 100 шт. таб., покр. оболочкой, 5 мг+6.25 мг: 30, 50 или 100 шт. таб., покр. оболочкой, 10 мг+6.25 мг: 30, 50 или 100 шт.	bisoprolol+ hydrochlorothiazide	C07BB07	Комбинированный антигипертензивный препарат	ЛС-001912 29.09.11 ЛС-001912 29.09.11 ЛС-001912 29.09.11	577
МАЛЬТОФЕР®/MALTOFER капли д/приема внутрь 50 мг/1 мл: фл. 30 мл с дозатором сироп 10 мг/1 мл: фл. 150 мл в компл. с мерн. колпачком таб. жевательные 100 мг: 30 шт.	non appropriated[1]	B03AB05	Антианемический препарат	П N011981/01 11.10.11 П N011981/04 11.10.11 П N011981/03 11.10.11	605
МАЛЬТОФЕР®/MALTOFER р-р д/приема внутрь 20 мг/1 мл: фл. 5 мл 10 шт.	non appropriated[1]	B03AB05	Антианемический препарат	П N011981/05 05.10.11	608
МАЛЬТОФЕР®/MALTOFER р-р д/инъекц. 50 мг/1 мл: амп. 2 мл 5 шт.	non appropriated[1]	B03AC	Антианемический препарат для парентерального применения	П N011981/02-2001 21.07.08	606
МАЛЬТОФЕР® ФОЛ/MALTOFER FOL таб. жевательные: 30 шт.	comb. drug	B03AD04	Антианемический препарат	П N011982/01 11.10.11	608
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ/ NASIVIN® SENSITIVE ✧ спрей назальный дозированный 11.25 мкг/1 доза: фл. 10 мл (220 доз) с дозир. устройством ✧ спрей назальный дозированный 22.5 мкг/1 доза: фл. 10 мл (220 доз) с дозир. устройством ✧ капли назальные 0.01%: фл. 5 мл с дозирующим устройством	oxymetazoline	R01AA05	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	ЛП-000511 01.03.11 ЛП-000511 01.03.11 ЛП-001156 11.11.11	662
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ/ NASIVIN® SENSITIVE ✧ спрей назальный дозированный 11.25 мкг/1 доза: фл. 10 мл (220 доз) с дозир. устройством ✧ спрей назальный дозированный 22.5 мкг/1 доза: фл. 10 мл (220 доз) с дозир. устройством	oxymetazoline	R01AA05	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	ЛП-000511 01.03.11 ЛП-000511 01.03.11	663
ФЕРИНЖЕКТ®/FERINJECT® р-р д/в/в введения 50 мг/1 мл: фл. 2 мл 1 или 5 шт., фл. 10 мл 1, 2 или 5 шт.	ferric carboxymaltose	B03AC	Антианемический препарат для парентерального применения	ЛСР-008848/10 30.08.10	960

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ЦЕРАКСОН®/CERAXON®	citicoline	N06BX06	Ноотропный препарат		994
р-р д/приема внутрь 100 мг/1 мл: фл. 30 мл в компл. со шприцем дозировочным				ЛСР-000089 31.05.07	
р-р д/приема внутрь 1000 мг/10 мл: пак. 6 или 10 шт.				ЛСР-000089 31.05.07	
р-р д/в/в и в/м введения 500 мг/4 мл: амп. 3, 5 или 10 шт.				ЛСР-002287/07 17.08.07	
р-р д/в/в и в/м введения 1000 мг/4 мл: амп. 3, 5 или 10 шт.				ЛСР-002287/07 17.08.07	
ЭБРАНТИЛ®/EBRANTIL®	urapidil	C02CA06	Альфа$_1$-адреноблокатор		1006
р-р д/в/в введения 25 мг/5 мл: амп. 5 шт.				ЛСР-001751/09 10.03.09	
р-р д/в/в введения 50 мг/10 мл: амп. 5 шт.				ЛСР-001751/09 10.03.09	
ЭБРАНТИЛ®/EBRANTIL®	urapidil	C02CA06	Альфа$_1$-адреноблокатор		1005
капс. пролонгированного действия 30 мг: 30, 50 или 100 шт.				ЛП-000466 01.03.11	
капс. пролонгированного действия 60 мг: 30, 50 или 100 шт.				ЛП-000466 01.03.11	
ЭДАРБИ®/EDARBI	azilsartan medoxomil	C09CA09	Антагонист рецепторов ангиотензина II		1020
таб. 20 мг: 14, 28, 42, 56 или 98 шт.				ЛП-002359 03.02.14	
таб. 40 мг: 14, 28, 42, 56 или 98 шт.				ЛП-002359 03.02.14	
таб. 80 мг: 14, 28, 42, 56 или 98 шт.				ЛП-002359 03.02.14	
ЭНАНОРМ/ENANORM	enalapril+ nitrendipine	C09BB	Антигипертензивный препарат		1042
таб. 10 мг+20 мг: 30, 60 или 100 шт.				ЛП-000880 18.10.11	

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

1 – международное наименование не присвоено

Тева ИЗРАИЛЬ

Teva Pharmaceutical Industries Ltd.
5 Basel Street, Petach Tikva, Israel
Tel.: (972 3) 9267267
Fax: (972 3) 9234050, 9267423

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АКТИФЕРРИН/AKTIFERRIN капс. 113.85 мг+129 мг: 20 или 50 шт. сироп 3.42 г+2.58 г/100 мл: фл. 1 шт. капли д/приема внутрь 4.72 г+3.56 г/100 мл: фл. 30 мл с пробкой-капельницей	ferrous sulfate+ serine	B03AE10	Антианемический препарат	П N015041/02-2003 15.12.08 П N015041/01-2003 13.10.08 П N015041/03-2003 10.10.08	136
АКТИФЕРРИН КОМПОЗИТУМ/ AKTIFERRIN COMPOSITUM капс. 113.85 мг+129 мг+500 мкг: 30 шт.	ferrous sulfate+ serine+ folic acid	B03AD03	Антианемический препарат	П N014776/01-2003 08.12.08	136
АЛЬГЕРИКА/ALGERIKA капс. 25 мг, 50 мг, 75 мг, 150 мг, 300 мг: 14 или 56 шт.	pregabalin	N03AX16	Противосудорожный препарат	ЛП-002029 21.03.13	144
АЛЬФА Д3-ТЕВА®/ALPHA D3®-TEVA капс. 0.25 мкг: 10, 30 или 60 шт. капс. 0.5 мкг: 10, 30 или 60 шт. капс. 1 мкг: 10 или 30 шт.	alfacalcidol	A11CC03	Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора	П N012070/01 29.12.11 ЛСР-007813/10 10.08.10 П N012070/01 29.12.11	147
БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ/ BUDENIT STERI-NEB сусп. д/ингаляций дозированная 250 мкг/1 мл, 500 мкг/1 мл: амп. 2 мл 20 или 60 шт.	budesonide	R03BA02	ГКС для ингаляций	ЛСР-004200/10 13.05.10	231
ДИНАМИКО/DYNAMICO таб., покр. пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг: 1 или 4 шт.	sildenafil	G04BE03	Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5	ЛП-000129 11.01.11	375
ДИУВЕР/DIUVER таб. 5 мг, 10 мг: 20 или 60 шт.	torasemide	C03CA04	Диуретик	ЛС-001027 31.08.10	380
ИЗОПРИНОЗИН/ISOPRINOSINE таб. 500 мг: 20, 30 или 50 шт.	inosine pranobex	J05AX05	Иммуностимулирующий препарат	П N015167/01 18.09.08	429
ИРИНОТЕКАН-ТЕВА/ IRINOTECAN-TEVA концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 20 мг/1 мл: фл. 5 мл 1 шт. в компл. №2 с "Тевадаптор"	irinotecan	L01XX19	Противоопухолевый препарат	ЛСР-000972/10 15.02.10	451
КАТАДОЛОН®/KATADOLON капс. 100 мг: 10, 30 или 50 шт.	flupirtine	N02BG07	Неопиоидный анальгетик центрального действия	П N015611/01 27.04.09	464
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ/ KATADOLON FORTE таб. пролонгированного действия 400 мг: 7, 14, 20, 42 или 84 шт.	flupirtine	N02BG07	Неопиоидный анальгетик центрального действия	ЛП-001320 02.12.11	465
НАЗАРЕЛ/NAZAREL спрей назальный дозир. 50 мкг/1 доза: фл. 120 доз с дозир. устройством	fluticasone propionate	R01AD08	ГКС для интраназального применения	ЛСР-005468/08 15.07.08	662
НООДЖЕРОН/NOOJERONE таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 30, 60 или 90 шт.	memantine	N06DX01	Блокатор глутаматных NMDA-рецепторов. Препарат для лечения деменции	ЛСР-000973/10 14.01.13	719
ПАКЛИТАКСЕЛ-ТЕВА/ PACLITAXEL-TEVA конц. д/пригот. р-ра д/инф. 6 мг/1 мл: фл. 16.7 мл или 50 мл 1 шт. в компл. №2 с "Тевадаптор"	paclitaxel	L01CD01	Противоопухолевый препарат	ЛСР-003654/09 15.05.09	743
СУМАМЕД®/SUMAMED® таб., покр. пленочной оболочкой, 125 мг: 6 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 3 шт. капс. 250 мг: 6 шт. порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 100 мг/5 мл: фл. 50 мл 1 шт. в компл. мерн. ложкой и/или дозир. шприцем	azithromycin	J01FA10	Антибиотик группы макролидов – азалид	П N015662/04 15.07.09 П N015662/04 15.07.09 П N015662/02 18.05.09 П N015662/03 15.07.09	884

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
СУМАМЕД®/SUMAMED® лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг: фл. 5 шт.	azithromycin	J01FA10	Антибиотик группы макролидов – азалид	П N015662/01 18.05.09	886
СУМАМЕД® ФОРТЕ/ SUMAMED® FORTE порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 200 мг/5 мл: фл. 16.74 г (15 мл), 29.295 г (30 мл), 35.573 г (37.5 мл) в компл. с мерн. ложкой и/или дозир. шприцем	azithromycin	J01FA10	Антибиотик группы макролидов – азалид	П N011923/01 19.08.11	888
ТЕВАКОМБ/TEVACOMB аэрозоль д/ингал. дозированный 25 мкг+50 мкг/1 доза, 25 мкг+125 мкг/1 доза, 25 мкг+250 мкг/1 доза: баллон 120 доз	salmeterol+ fluticasone propionate	R03AK06	Препарат с противовоспалительным и бронхолитическим действием	ЛСР-008795/10 26.08.10	906
ТЕВАСТОР®/TEVASTOR таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг: 30 или 90 шт.	rosuvastatin	C10AA07	Гиполипидемический препарат	ЛП-001357 15.12.11	907
ФЕЛОДИП/FELODIP таб. пролонгир. действия, покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг, 5 мг, 10 мг: 30 или 100 шт.	felodipine	C08CA02	Блокатор кальциевых каналов	П N013365/01 26.08.10	956
ФЛУДАРАБИН-ТЕВА/ FLUDARABIN-TEVA концентрат д/пригот. р-ра д/в/в введения 25 мг/1 мл: фл. 2 мл 1 шт. в компл. №2 с "Тевадаптор"	fludarabine phosphate	L01BB05	Противоопухолевый препарат. Антиметаболит	ЛСР-007033/09 04.09.09	967

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. ШВЕЙЦАРИЯ

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99
Факс: (495) 229-79-99
http://www.roche.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АВАСТИН®/AVASTIN® концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 100 мг/4 мл, 400 мг/16 мл: фл. 1 шт.	bevacizumab	L01XC07	Противоопухолевый препарат. Моноклональные антитела	ЛС-000533 17.03.09	105
АКТЕМРА®/ACTEMRA® концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 80 мг/4 мл, 200 мг/10 мл, 400 мг/20 мл: фл. 1 или 4 шт.	tocilizumab	L04AC07	Специфический иммунодепрессивный препарат. Антагонист рецепторов интерлейкина-6	ЛСР-003012/09 16.04.09	131
ВАЛЬЦИТ®/VALCYTE таб., покр. пленочной оболочкой, 450 мг: 60 шт.	valganciclovir	J05AB14	Противовирусный препарат	П N015446/01 18.11.09	247
ГЕРЦЕПТИН®/HERCEPTIN лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 150 мг: фл. 1 шт.	trastuzumab	L01XC03	Противоопухолевый препарат. Моноклональные антитела	П N015932/01 14.07.09	302
ГЕРЦЕПТИН®/HERCEPTIN лиофилизат д/пригот. концентрата д/пригот. р-ра д/инф. 440 мг: фл. 1 шт. в компл. с растворителем	trastuzumab	L01XC03	Противоопухолевый препарат. Моноклональные антитела	П N012038/01 09.07.10	306
ЗЕЛБОРАФ®/ZELBORAF таб., покр. пленочной оболочкой, 240 мг: 56 шт.	vemurafenib	L01XE15	Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы	ЛП-002271 04.10.13	404
МАБТЕРА®/MABTHERA® концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 100 мг/10 мл: фл. 2 шт. концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг/50 мл: фл. 1 шт.	rituximab	L01XC02	Противоопухолевый иммуномодулирующий препарат. Моноклональные антитела	П N013127/01 09.07.10 П N013127/01 09.07.10	597
МИРЦЕРА®/MIRCERA® р-р д/в/в и п/к введения 50 мкг/0.3 мл, 75 мкг/0.3 мл, 100 мкг/0.3 мл: шприц-тюбик в компл. с иглой д/и	methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	B03XA03	Стимулятор эритропоэза	ЛСР-002182/08 28.03.08	644
ПЕГАСИС®/PEGASYS® р-р д/п/к введения 135 мкг/0.5 мл, 180 мкг/0.5 мл: шприц-тюбик в компл. с иглой д/и или автоинжектор ПроКлик™	peginterferon alfa-2a	L03AB11	Интерферон. Иммуномодулирующий препарат с противовирусным действием	П N013704/01 25.12.07	751
ПЕРЬЕТА™/PERJETA концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 420 мг/14 мл: фл. 1 шт.	pertuzumab	L01XC13	Противоопухолевый препарат. Моноклональные антитела	ЛП-002034 22.03.13	761
РЕКОРМОН®/RECORMON® р-р д/в/в и п/к введения 2000 МЕ/0.3 мл: шприц-тюбики 6 шт. в компл. с иглами д/и	epoetin beta	B03XA01	Стимулятор эритропоэза	П N014262/02 29.07.08	808
ЭРИВЕДЖ/ERIVEDGE® капс. 150 мг: 28 шт.	vismodegib	L01XX43	Противоопухолевый препарат	ЛП-002252 26.09.13	1054

ФАРМСТАНДАРТ ОАО РОССИЯ

141700 Московская обл.
г. Долгопрудный
Лихачевский пр-д 5Б
Тел./Факс: (495) 970-00-30

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АКОРТА/AKORTA таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 10, 20 или 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 10, 20 или 30 шт.	rosuvastatin	C10AA07	Гиполипидемический препарат	ЛП-000819 07.10.11 ЛП-000819 07.10.11	129
АРТРОЗАН®/ARTROZAN р-р д/в/м введения 6 мг/1 мл: амп. 2.5 мл 3, 5 или 10 шт.	meloxicam	M01AC06	НПВС. Селективный ингибитор ЦОГ-2	ЛСР-004856/10 28.05.10	185
АРТРОЗАН®/ARTROZAN таб. 7.5 мг: 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 75 или 100 шт. таб. 15 мг: 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 75 или 100 шт.	meloxicam	M01AC06	НПВС. Селективный ингибитор ЦОГ-2	ЛС-001013 31.05.10 ЛС-001013 31.05.10	185
БЛОКТРАН®/BLOCTRAN таб., покр. оболочкой, 50 мг: 10, 20, 30, 50 или 60 шт.	losartan	C09CA01	Антагонист рецепторов ангиотензина II	ЛСР-000027 02.04.07	222
БЛОКТРАН® ГТ/BLOCTRAN HT таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг+12.5 мг: 10, 20, 30, 50 или 60 шт.	losartan+ hydrochloro-thiazide	C09DA01	Антигипертензивный препарат	ЛП-002099 13.06.13	222
КОМБИЛИПЕН®/COMBILIPEN р-р д/в/м введения 100 мг+100 мг+1 мг+20 мг/2 мл: амп. 5, 10 или 20 шт.	tiamine+ pyridoxine+ cyanocobalamin+ lidocaine	N07XX	Комплекс витаминов группы В	ЛС-001680 02.08.10	497
КОМБИЛИПЕН® ТАБС/ COMBILIPEN TABS таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг+100 мг+2 мкг: 15, 30, 45 или 60 шт.	benfotiamine+ pyridoxine+ cyanocobalamin	A11DB	Комплекс витаминов группы В	ЛС-002530 05.07.10	497
КОНВАЛИС/CONVALIS капс. 300 мг: 30 или 50 шт.	gabapentin	N03AX12	Противосудорожный препарат	ЛС-001576 13.05.11	498
МИЛДРОНАТ®/MILDRONATE капс. 250 мг: 40 шт. капс. 500 мг: 60 шт.	meldonium	C01EB	Препарат, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей	П N016028/01 30.09.09 ЛС-001115 12.05.11	633
МИЛДРОНАТ®/MILDRONATE р-р д/в/м, в/в и парабульбарного введения 100 мг/1 мл: амп. 5 мл 10 шт.	meldonium	C01EB	Препарат, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей	П N016028/02 20.05.09	634
НИТРОСПРЕЙ/NITROSPRAY ✧ спрей подъязычный дозированный 400 мкг/1 доза: фл. 10 мл (200 доз)	nitroglycerin	C01DA02	Периферический вазодилататор. Антиангинальный препарат	ЛСР-001698/07 24.07.07	693
ОКТОЛИПЕН®/OCTOLIPEN концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 300 мг/10 мл: амп. 5 или 10 шт.	thioctic acid	A16AX01	Препарат с антиоксидантным действием, регулирующий углеводный и липидный обмен	ЛСР-001808/08 17.03.08	726
ОКТОЛИПЕН®/OCTOLIPEN капс. 300 мг: 30 или 60 шт.	thioctic acid	A16AX01	Препарат с антиоксидантным действием, регулирующий углеводный и липидный обмен	ЛСР-002211/07 15.08.07	727
ОКТОЛИПЕН®/OCTOLIPEN таб., покр. пленочной оболочкой, 600 мг: 30, 60 или 100 шт.	thioctic acid	A16AX01	Препарат с антиоксидантным действием, регулирующий углеводный и липидный обмен	ЛП-001863 28.09.12	727

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

ФармФирма СОТЕКС ЗАО РОССИЯ

115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09
http://www.sotex.ru
E-mail: info@sotex.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АМЕЛОТЕКС®/AMELOTEX ✧ гель д/наружн. применения 1%: тубы 30 г или 50 г	meloxicam	M02AA	НПВС для наружного применения	ЛП-002479 26.05.14	161
АМЕЛОТЕКС®/AMELOTEX р-р д/в/м введения 15 мг/1.5 мл: амп. 3, 5, 6, 10 или 20 шт.	meloxicam	M01AC06	НПВС	ЛСР-004199/08 30.05.08	161
АМЕЛОТЕКС®/AMELOTEX таб. 7.5 мг, 15 мг: 10 или 20 шт.	meloxicam	M01AC06	НПВС	ЛСР-007059/09 07.09.09	162
АНВИФЕН®/ANVIFEN капс. 25 мг, 50 мг, 125 мг, 250 мг: 10, 20, 30 или 50 шт.	non appropriated[1]	N06B	Ноотропный препарат	ЛСР-006779/09 25.08.09	168
КОГИТУМ/COGITUM® ✧ р-р д/приема внутрь 25 мг/1 мл: амп. 10 мл 30 шт.	non appropriated[1]	N06BX	Препарат общетонизирующего действия	П N011377/01 02.08.11	497
КомплигамВ®/CompligamB р-р д/в/м введения: амп. 5 или 10 шт.	comb. drug	A11EX	Комплекс витаминов группы В	ЛСР-001758/09 10.03.09	497
МЕТАПРОТ®/METAPROT капс. 50 мг, 125 мг, 250 мг: 20, 50 или 100 шт.	non appropriated[1]	A13A	Препарат с адаптогенным и общеукрепляющим действием	ЛСР-006795/09 26.08.09	619
ОКТРЕТЕКС®/OCTRETEX р-р д/инф. и п/к введения 0.1 мг/1 мл: амп. 5 или 10 шт.	octreotide	H01CB02	Аналог соматостатина. Препарат для проведения интенсивной терапии в гастроэнтерологии	ЛП-001885 24.10.12	727
СОЛИАН®/SOLIAN® р-р д/приема внутрь 10 г/100 мл: фл. 60 мл 1 шт.	amisulpride	N05AL05	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛП-001630 06.04.12	871
СОЛИАН®/SOLIAN® таб. 100 мг, 200 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 400 мг: 30 шт.	amisulpride	N05AL05	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N015518/01 26.12.08 П N015518/02 25.12.08	869
ФЛАМАКС®/FLAMAX р-р д/в/в и в/м введения 100 мг/2 мл: амп. 5 или 10 шт.	ketoprofen	M01AE03	НПВС	ЛС-000429 06.05.10	966
ФЛАМАКС®/FLAMAX капс. 50 мг: 25 шт.	ketoprofen	M01AE03	НПВС	ЛСР-000013 21.03.07	965
ФЛАМАКС ФОРТЕ®/FLAMAX FORTE таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг: 20 шт.	ketoprofen	M01AE03	НПВС	ЛСР-000012 21.03.07	965
ХОНДРОГАРД®/CHONDROGARD р-р д/в/м введения 100 мг/1 мл: амп. 5 или 10 шт. р-р д/в/м введения 200 мг/2 мл: амп. 5, 10 или 25 шт.	chondroitine sulfate sodium	M01AX25	Препарат, регулирующий обмен веществ в хрящевой ткани	ЛСР-005817/09 17.07.09 ЛСР-005817/09 17.07.09	982
ЭНИКСУМ®/ENIXUM р-р д/инъекций 2000 анти-Ха МЕ (20 мг)/0.2 мл, 3000 анти-Ха МЕ (30 мг)/0.3 мл, 4000 анти-Ха МЕ (40 мг)/0.4 мл, 6000 анти-Ха МЕ (60 мг)/0.6 мл, 8000 анти-Ха МЕ (80 мг)/0.8 мл, 10000 анти-Ха МЕ (100 мг)/1 мл: шприцы 1, 2, 5 или 10 шт.	enoxaparin sodium	B01AB05	Антикоагулянт прямого действия – гепарин низкомолекулярный	ЛП-002330 13.12.13	1048

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

[1] – международное наименование не присвоено

ШТАДА СНГ РОССИЯ

603950 Нижний Новгород, Салганская ул. 7
Тел.: (831) 278-80-88 • Факс: (831) 430-72-28
E-mail: med@stada.ru • http://www.stada.ru

Представительство в Москве
119017 Москва, Б.Ордынка ул. 44, стр. 4
Тел.: (495) 797-31-10 • Факс: (495) 797-31-11
E-mail: moscow@stada.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АЗАРАН/AZARAN порошок д/пригот. р-ра д/в/в и в/м введения 1 г: фл. 1, 10 или 50 шт.	ceftriaxone	J01DD04	Цефалоспорин III поколения	П N015049/01 31.10.08	113
АЗАФЕН®/AZAPHEN таб. 25 мг: 14, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 100, 200, 250 или 300 шт.	pipofezine	N06AX	Антидепрессант	ЛС-000325 12.04.10	113
АЗАФЕН® МВ/AZAPHEN MR таб. с модифицированным высвобождением 150 мг: 28 или 30 шт.	pipofezine	N06AX	Антидепрессант	ЛСР-000002 06.05.10	113
АМИНОСОЛ-НЕО/AMINOSOL-NEO р-р д/инф. 10%, 15%: фл. 500 мл в компл. с держателем	comb. drug	B05BA01	Препарат для парентерального питания – раствор аминокислот	ЛС-001691 16.09.11	164
АМЛОТОП/AMLOTOP таб. 5 мг, 10 мг: 20 или 30 шт.	amlodipine	C08CA01	Блокатор кальциевых каналов	Р N003030/01 22.07.09	164
АТОМАКС®/ATOMAX таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг: 30, 40 или 50 шт.	atorvastatin	C10AA05	Препарат, корригирующий липидный обмен	ЛС-001346 28.09.11	188
БЕНАТЕКС®/BENATEX ✧ таб. вагинальные 20 мг: 5, 6, 7, 10, 12, 14, 15, 18, 20, 21, 24, 30 или 36 шт.	benzalkonium chloride	G02BB	Вагинальный контрацептив со спермицидным действием	ЛСР-001896/10 12.03.10	205
БИПРОЛ/BIPROL таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг: 30, 50 или 100 шт.	bisoprolol	C07AB07	Бета$_1$-адреноблокатор	ЛС-001581 15.09.11	221
ВЕРСАТИС/VERSATIS пластырь 700 мг: 5, 10 или 30 шт.	lidocaine	N01BB02	Местный анестетик	ЛС-001775 23.09.11	263
ВИТАПРОСТ®/VITAPROST ✧ таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг: 10, 20 или 30 шт. ✧ суппозитории рект. 50 мг: 5 или 10 шт.	non appropriated[1]	G04BX	Препарат животного происхождения, применяемый при заболеваниях предстательной железы	ЛС-002487 18.05.12 Р N001136/01 10.05.07	276
ВИТАПРОСТ® ПЛЮС/ VITAPROST PLUS ✧ суппозитории рект.: 5 или 10 шт.	comb. drug	G04BX	Препарат с антибактериальным и противовоспалительным действием, применяемый при заболеваниях предстательной железы	ЛСР-002821/07 20.09.07	276
ВИТАПРОСТ® ФОРТЕ/ VITAPROST FORTE ✧ суппозитории рект. 100 мг: 5 или 10 шт.	non appropriated[1]	G04BX	Препарат животного происхождения, применяемый при заболеваниях предстательной железы и мочевого пузыря	ЛС-002488 16.03.12	276
ГЕКСИКОН®/HEXICON ✧ суппозитории вагин. 16 мг: 1 или 10 шт.	chlorhexidine	G01AX	Антисептик для местного применения в гинекологии	Р N001901/01 26.09.08	294
ГЕПАСОЛ-НЕО/HEPASOL-NEO р-р д/инф. 8%: фл. 500 мл 1 или 10 шт. в компл. с держателями	comb. drug	B05BA01	Препарат для парентерального питания (раствор аминокислот), применяемый при печеночной недостаточности	ЛС-001527 11.05.11	298
ГЕПАТРОМБИН/HEPATROMBIN ✧ гель д/наружн. прим. 300 МЕ+2.5 мг+2.5 мг/1 г: туба 40 г ✧ гель д/наружн. прим. 500 МЕ+2.5 мг+2.5 мг/1 г: туба 40 г ✧ мазь д/наружн. прим. 300 МЕ+3 мг+4 мг/1 г: туба 40 г ✧ мазь д/наружн. прим. 500 МЕ+3 мг+4 мг/1 г: туба 40 г	heparin sodium+ allantoin+ dexpanthenol	C05BA53	Препарат с антитромботическим и улучшающим регенерацию тканей действием для наружного применения	П N013949/02 13.12.07 П N011078/02 18.08.10 П N013949/01 13.12.07 П N011078/01 06.10.11	298
ГЕПАТРОМБИН Г/HEPATROMBIN H ✧ мазь д/рект. и наружн. прим.: туба 20 г в компл. с наконечником д/рект. введения ✧ суппозитории рект.: 10 шт.	comb. drug	C05AX03	Препарат с антитромботическим, противовоспалительным и веносклерозирующим действием для местного применения в проктологии	П N015945/01 05.10.09 П N015945/02 05.10.09	298

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ГИНЕПРИСТОН®/GYNEPRISTON таб. 10 мг: 1 или 2 шт.	mifepristone	G03XB01	Антигестагенный препарат. Посткоитальный контрацептив для приема внутрь	ЛС-000604 21.06.10	313
ГИНЕСТРИЛ®/GYNESTRIL таб. 50 мг: 10, 20, 30, 40 или 60 шт.	mifepristone	G03XB01	Антигестагенный препарат, применяемый для лечения лейомиомы матки	Р N002340/02 14.03.08	313
Д-ПАНТЕНОЛ/D-PANTHENOL ✧ крем д/наружн. прим. 5% (50 мг/1 г): туба 25 г или 50 г ✧ мазь д/наружн. прим. 5% (50 мг/1 г): туба 25 г или 50 г.	dexpanthenol	D03AX03	Препарат, улучшающий трофику и регенерацию тканей, для наружного применения	ЛС-001251 02.07.10 П N011108 29.06.10	333
ДЕПАНТОЛ®/DEPANTHOL ✧ суппозитории вагин. 100 мг+16 мг: 10 шт.	dexpanthenol+ chlorhexidine	G01AX	Препарат, улучшающий регенерацию тканей, с противомикробным действием для местного применения в гинекологии	ЛСР-003902/07 19.11.07	354
ДЕПАНТОЛ®/DEPANTHOL ✧ крем д/наружн. прим. 52 мг+8.02 мг/1 г: тубы 25, 30 или 50 г	dexpanthenol+ chlorhexidine	D08AC52	Препарат, улучшающий трофику и регенерацию тканей, с противомикробной активностью для наружного применения	ЛСР-001794/08 17.03.08	354
ДИКЛОВИТ®/DICLOVIT суппозитории рект. 50 мг: 10 шт.	diclofenac	M01AB05	НПВС	Р N000635/01 21.05.07	368
ДИКЛОВИТ®/DICLOVIT ✧ гель 10 мг/1 мл: тубы 20 г или 30 г	diclofenac	M02AA15	НПВС для наружного применения	Р N000635/02-2003 10.10.08	368
ДОКСИ-ХЕМ®/DOXI-HEM капс. 500 мг: 30 шт.	calcium dobesilate	C05BX01	Препарат, улучшающий микроциркуляцию. Ангиопротектор	П N012627/01 28.03.12	388
ЗАЛДИАР®/ZALDIAR таб., покр. оболочкой, 37.5 мг+325 мг: 10, 20, 30 или 50 шт.	tramadol+ paracetamol	N02AX52	Комбинированный препарат с анальгезирующим действием	П N015588/01 25.03.09	404
ИНДАПАМИД МВ ШТАДА/ INDAPAMID MV STADA таб. с модифицир. высвобождением, покр. оболочкой, 1.5 мг: 30 шт.	indapamide	C03BA11	Диуретик. Антигипертензивный препарат	ЛС-000610 09.06.10	441
ИСМИГЕН®/ISMIGEN таб. подъязычные 7 мг: 10 или 30 шт.	non appropriated[1]	L03AX	Иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения	ЛП-002210 30.08.13	452
КАМИСТАД®/KAMISTAD ✧ гель д/местного прим. 20 мг+185 мг/1 г: туба 10 г	lidocaine+ Matricaria flowers	A01AD11	Препарат с местноанестезирующим, противомикробным и противовоспалительным действием для местного применения в стоматологии	П N015756/01 26.05.09	460
КАРДИОНАТ®/CARDIONATE капс. 250 мг: 20, 40 или 100 шт.	meldonium	C01EB	Препарат, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей	ЛС-000612 21.06.10	463
КАРДИОНАТ®/CARDIONATE р-р д/инъекц. 500 мг/5 мл: амп. 5 или 10 шт.	meldonium	C01EB	Препарат, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей	ЛС-001951 20.07.10	463
ЛАВОМАКС®/LAVOMAX ✧ таб., покр. оболочкой, 125 мг: 3, 4, 6, 8, 10, 12 или 20 шт.	tilorone	J05AX	Противовирусный и иммуномодулирующий препарат. Индуктор синтеза интерферона	Р N003749/01 28.09.09	540
ЛИВАРОЛ®/LIVAROLE ✧ суппозитории вагин. 400 мг: 5 или 10 шт.	ketoconazole	G01AF11	Противогрибковый препарат для местного применения	Р N002290/01 10.10.08	563
МАТАРЕН® ПЛЮС/MATAREN PLUS крем д/наружн. прим. 30 мг+100 мг/1 г: тубы 20 г, 30 г, 40 г, 50 г или 100 г	meloxicam+ Capsicum	M02AX	Препарат с противовоспалительным, анальгезирующим и местным раздражающим действием	ЛСР-009016/10 31.08.10	608
МЕКСИПРИМ®/MEXIPRIM таб., покр. пленочной оболочкой, 125 мг: 10, 20, 30, 40 или 60 шт.	non appropriated[1]	N07XX	Антиоксидантный препарат	Р N001916/02 10.09.08	613
МЕМОРЕЛЬ®/MEMOREL таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 30, 60 или 90 шт.	memantine	N06DX01	Блокатор глутаматных NMDA-рецепторов. Препарат для лечения деменции	ЛП-000758 29.09.11	615
МИРОЛЮТ®/MIROLUT таб. 200 мкг: 4, 8, 10, 12, 16, 20, 30, 40 или 100 шт.	misoprostol	G02AD06	Препарат простагландина E_1, повышающий тонус и сократительную активность миометрия	ЛС-001766 03.08.11	644
МИРОПРИСТОН®/MIROPRISTONE таб. 200 мг: 2, 3 или 6 шт.	mifepristone	G03XB01	Антигестагенный препарат. Препарат, повышающий тонус и сократительную активность миометрия	Р N002340/01 21.07.08	644

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
МОНТЕВИЗИН/MONTEVIZIN ✧ капли глазные 0.05%: фл. 10 мл в компл. с дозирующей насадкой	tetryzoline	S01GA02	Препарат с сосудосуживающим действием для местного применения в офтальмологии	ЛС-001813 16.09.11	655
НАТАЛЬСИД®/NATALSIDUM ✧ суппозитории рект. 250 мг: 10 шт.	sodium alginate	B02BC	Препарат с гемостатическим, противовоспалительным и ранозаживляющим действием для местного применения в проктологии	Р N001115/01 07.08.07	670
НИГЕПАН®/NIGEPAN суппозитории рект. 8.3 мг+50 мг: 10 шт.	heparin sodium+ benzocaine	C05AX03	Препарат с антитромботическим и местноанестезирующим действием для местного применения в проктологии	Р N001763/01 01.10.07	685
ОМАРОН®/OMARON таб. 400 мг+25 мг: 30, 60 или 90 шт.	piracetam+ cinnarizine	N06BX	Препарат, улучшающий мозговое кровообращение и мозговой метаболизм	ЛС-001014 30.05.11	730
ОМНИТУС/OMNITUS ✧ таб. с модиф. высвобождением, покр. пленочной оболочкой, 20 мг, 50 мг: 10 шт. ✧ сироп 800 мкг/1 мл: фл. 200 мл в компл. с мерн. ложкой	butamirate	R05DB13	Противокашлевой препарат	ЛСР-008118/08 14.10.08 П N00959 11.09.08	734
ПАНКЛАВ/PANKLAV таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг+125 мг, 500 мг+125 мг: 15 или 20 шт.	amoxicillin+ clavulanic acid	J01CR02	Антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз	П N014651/01 08.02.08	746
ПАНКЛАВ 2Х/PANKLAV 2X таб., покр. пленочной оболочкой, 875 мг+125 мг: 14 шт. порошок д/приг. сусп. д/приема внутрь 400 мг+57 мг/5 мл: 15 г или 30 г в компл. с мерной ложкой	amoxicillin+ clavulanic acid	J01CR02	Антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз	ЛП-001474 03.02.12 ЛП-001491 08.02.12	746
ПРОКТОЗАН®/PROCTOSAN ✧ мазь д/рект. и наружн. прим.: туба 20 г в компл. с аппликатором ✧ суппозитории рект.: 10 шт.	comb. drug	C05AX02	Препарат с противовоспалительным, вяжущим, подсушивающим и местноанестезирующим действием для местного применения в проктологии	П N014392/01 09.02.09 П N014392/02 06.02.09	798
ПСИЛО-БАЛЬЗАМ®/PSILO-BALSAM ✧ гель д/наружн. прим. 1%: тубы 20 г или 50 г	diphenhydramine	D04AA32	Препарат с противоаллергическим действием для наружного применения	П N015442/01 15.12.08	801
РИМЕКОР/RIMECOR таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 10, 20, 30 или 60 шт.	trimetazidine	C01EB15	Препарат, улучшающий метаболизм миокарда и нейросенсорных органов в условиях ишемии	ЛС-000611 10.06.10	820
РИМЕКОР МВ/RIMECOR MV таб. пролонгированного действия, покр. пленочной оболочкой, 35 мг: 30 или 60 шт.	trimetazidine	C01EB15	Препарат, улучшающий метаболизм миокарда и нейросенсорных органов в условиях ишемии	ЛП-000826 07.10.11	821
САФОЦИД/SAFOCID набор таблеток трех видов: 4 или 12 шт. в пачке, в т.ч.: таб. флуконазола 150 мг: 1 шт. в блистере; таб. азитромицина, покр. оболочкой, 1000 мг: 1 шт. в блистере; таб. секнидазола, покр. оболочкой, 1000 мг: 2 шт. в блистере	fluconazole+ azithromycin+ secnidazole	J01RA J02AC01 J01FA10 P01AB07	Комбинированный препарат с противопротозойным, противогрибковым и антибактериальным действием	ЛС-002448 11.09.12	844
СНУП®/SNUP ✧ спрей назальный 0.05%, 0.1%: фл. 15 мл с распылительным клапаном	xylometazoline	R01AA07	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	ЛСР-002522/07 31.08.07	869
ТАГИСТА®/TAGISTA таб. 8 мг, 16 мг, 24 мг: 30, 50, 60 или 90 шт.	betahistine	N07CA01	Препарат, улучшающий микроциркуляцию лабиринта, применяемый при патологии вестибулярного аппарата	ЛСР-006480/08 13.08.08	898
ТРАНЕКСАМ®/TRANEXAM р-р д/в/в введения 250 мг/5 мл: амп. 5 или 10 шт.	tranexamic acid	B02AA02	Гемостатический препарат. Ингибитор фибринолиза – ингибитор перехода плазминогена в плазмин	ЛСР-001709/07 26.07.07	938
ТРАНЕКСАМ®/TRANEXAM таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг: 10, 20, 30 или 50 шт. ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 10, 20, 30 или 50 шт.	tranexamic acid	B02AA02	Гемостатический препарат. Ингибитор фибринолиза – ингибитор перехода плазминогена в плазмин	ЛС-001070 15.02.10 ЛСР-003389/10 23.04.10	937
ТРОМБЛЕСС®/TROMBLESS ✧ гель д/наружн. прим. 1000 ЕД/1 г: тубы 10 г, 20 г, 30 г, 40 г или 50 г	heparin sodium	C05BA03	Препарат с антитромботическим действием для наружного применения	ЛС-000112 19.02.10	949
ФЕМИЛЕКС®/FEMILEX ✧ супп. вагинальные 100 мг: 5 или 10 шт.	lactic acid	G01AD01	Препарат, регулирующий равновесие микрофлоры влагалища	ЛП-001689 03.05.12	956

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ФУНГОТЕРБИН®/FUNGOTERBINE таб. 250 мг: 7 или 10 шт.	terbinafine	D01BA02	Противогрибковый препарат	Р N002270/01-2003 12.09.08	977
ФУНГОТЕРБИН® НЕО/ FUNGOTERBINE NEO ✧ гель д/наружн. прим. 10 мг+100 мг/1 г: тубы 10 г, 15 г, 20 г, 25 г, 30 г, 40 г, 50 г, 100 г ✧ крем д/наружн. прим. 10 мг+100 мг/1 г: тубы 10 г, 15 г, 20 г, 25 г, 30 г, 40 г, 50 г, 100 г	terbinafine+ urea	D01AE20	Противогрибковый препарат для наружного применения	ЛСР-004799/10 27.05.10 ЛСР-004847/10 27.05.10	977
ХЕМОМИЦИН/HEMOMYCIN капс. 250 мг: 6 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 3 шт. порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 100 мг/5 мл: фл. 1 шт. в компл. с мерн. ложкой порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 200 мг/5 мл: фл. 1 шт. в компл. с мерн. ложкой	azithromycin	J01FA10	Антибиотик группы макролидов – азалид	П N013856/01 15.10.07 ЛСР-001834/07 01.08.07 ЛСР-002215/07 15.08.07 П N013856/02 30.07.07	981
ХОНДРОКСИД®/CHONDROXIDE ✧ гель д/наружн. прим. 50 мг/1 г: тубы 20 г, 25 г, 30 г, 35 г или 40 г ✧ мазь д/наружн. прим. 50 мг/1 г: тубы 30 г или 50 г	chondroitine sulfate sodium	M02AX10	Препарат с улучшающим регенерацию хрящевой ткани и противовоспалительным действием для наружного применения	Р N003908/01 09.12.09 ЛС-000640 05.07.10	982
ХОНДРОКСИД®/CHONDROXIDE ✧ таб. 250 мг: 30, 50, 60, 90 или 100 шт.	chondroitine sulfate sodium	M01AX25	Препарат, регулирующий обмен веществ в хрящевой ткани	ЛС-002295 15.03.12	982
ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ/ CHONDROXIDE MAXIMUM ✧ крем д/наружн. прим. 8%: тубы 50 г, 100 г или 250 г 1 или 12 шт.	glucosamine	M09AX	Препарат с улучшающим регенерацию хрящевой ткани и противовоспалительным действием для наружного применения	ЛСР-005117/08 01.07.08	983
ХОНДРОКСИД® ФОРТЕ/ CHONDROXIDE FORTE ✧ крем д/наружн. прим. 50 мг+10 мг/1 г: тубы 10 г, 20 г, 25 г, 30 г, 50 г или 100 г	chondroitine sulfate sodium+ meloxicam	M02AX10	Препарат, стимулирующий процесс регенерации хрящевой ткани, с противовоспалительным действием	ЛП-000276 17.02.11	983
ЭНЗИКС/ENZIX таблеток набор: 10 шт. в блистере, 3 блистера в пачке, в т.ч.: таб. индапамида, покр. оболочкой, 2.5 мг: 5 шт.; таб. эналаприла 10 мг: 5 шт.	indapamide+ enalapril	C09BA02	Антигипертензивный препарат	П N016087/01 29.10.08	1048
ЭНЗИКС ДУО/ENZIX DUO таблеток набор: 15 шт. в блистере, 3 блистера в пачке, в т.ч.: таб. индапамида, покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг: 5 шт. таб. эналаприла 10 мг: 10 шт.	indapamide+ enalapril	C09BA02	Антигипертензивный препарат	П N016091/01 16.09.08	1048
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ/ ENZIX DUO FORTE таблеток набор: 15 шт. в блистере, 3 блистера в пачке, в т.ч.: таб. индапамида, покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг: 5 шт. таб. эналаприла 20 мг: 10 шт.	indapamide+ enalapril	C09BA02	Антигипертензивный препарат	П N016102/01 06.10.08	1048
ЭРМИТАЛЬ®/ERMYTAL ✧ капс. 10 000 ЕД, 25 000 ЕД, 36 000 ЕД: 20 или 50 шт.	pancreatin	A09AA02	Ферментный препарат	ЛСР-002032/08 21.03.08	1059
ЭСЛИДИН®/ESLIDINE ✧ капс.: 20, 30, 40, 45, 50, 60, 75, 90, 100, 135 или 150 шт.	comb. drug	A05C	Гепатопротектор. Препарат, регулирующий липидный и углеводный обмен	ЛСР-001048/08 26.02.08	1061
ЭСПОЛ®/ESPOL ✧ мазь д/наружн. прим.: тубы 15 г, 20 г, 25 г, 30 г, 35 г или 40 г	comb. drug	M02AB	Препарат с местным раздражающим и анальгезирующим действием	Р N002479/01 04.04.08	1063
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ®/ ESSLIVER FORTE ✧ капс.: 30 или 50 шт.	comb. drug	A05C	Гепатопротектор	П N016187/01 11.03.10	1064

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска
1 – международное наименование не присвоено

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО РОССИЯ

Abbott
A Promise for Life

125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80
Факс: (495) 258-42-81

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
БЕТАСЕРК®/BETASERC® таб. 8 мг: 30 шт. таб. 16 мг: 30 шт. таб. 24 мг: 20 или 60 шт.	betahistine	N07CA01	Препарат гистамина	П N013149/01 15.02.08 П N013149/01 15.02.08 ЛС-000268 27.02.08	215
ВАГИНОРМ-С®/VAGINORM-C® ✧ таб. вагинальные 250 мг: 6 шт.	ascorbic acid	G01AD03	Препарат, регулирующий равновесие микрофлоры влагалища	ЛСР-005889/08 23.07.08	234
ГАНАТОН/GANATON таб., покр. оболочкой, 50 мг: 10, 40 или 70 шт.	itopride	A03FA	Препарат, повышающий тонус и моторику ЖКТ. Стимулятор высвобождения ацетилхолина	ЛС-002513 09.09.11	293
ГЕПТРАЛ®/HEPTRAL® лиофилизат д/пригот. р-ра д/в/в и в/м введения 400 мг: фл. 5 шт. в компл. с растворителем (амп. 5 мл 5 шт.)	ademetionine	A16AA02	Гепатопротектор с антидепрессивной активностью	П N011968/02 28.02.11	298
ГЕПТРАЛ®/HEPTRAL® таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 400 мг: 20 шт.	ademetionine	A16AA02	Гепатопротектор с антидепрессивной активностью	П N011968/01 11.08.11	299
ДИЦЕТЕЛ®/DICETEL® таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг: 20 шт.	pinaverium bromide	A03AX04	Спазмолитик с миотропным действием	П N014873/01 13.08.08	386
ДЮСПАТАЛИН®/DUSPATALIN® капс. пролонгир. действия 200 мг: 30 шт.	mebeverine	A03AA04	Миотропный спазмолитик	П N011303/01 18.11.09	398
ДЮФАЛАК®/DUPHALAC® ✧ сироп 66.7 г/100 мл: пак. 15 мл 10 шт.; фл. 200 мл, 500 мл или 1 л в компл. с мерн. стаканчиком	lactulose	A06AD11	Слабительный препарат с осмотическими свойствами. Гипоаммониемическое средство	П N011717/02 04.02.10	399
ДЮФАСТОН®/DUPHASTON® таб., покр. оболочкой, 10 мг: 20 шт.	dydrogesterone	G03DB01	Гестаген	П N011987/01 02.03.10	400
ИЗОПТИН® СР 240/ISOPTIN SR 240 таб. пролонгир. действия, покр. пленочной оболочкой, 240 мг: 30 шт.	verapamil	C08DA01	Блокатор "медленных" кальциевых каналов	П N015230/01 29.07.08	430
ИМУДОН®/IMUDON® ✧ таб. для рассасывания: 24 или 40 шт.	comb. drug	L03AX	Иммуностимулирующий препарат для местного применения в стоматологии и в ЛОР-практике	П N014990/01 08.05.09	437
ИМУНОРИКС/IMUNORIX р-р д/приема внутрь 400 мг/7 мл: фл. 10 шт.	pidotimod	L03AX05	Иммуностимулирующий препарат	ЛСР-005105/07 24.12.07	437
ИРС® 19/IRS® 19 ✧ спрей назальный: баллон 20 мл с клапаном и насадкой	comb. drug	R07AX	Иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения	П N012103/01 21.06.10	451
КЛАЦИД®/KLACID лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг: фл. 1 шт.	clarithromycin	J01FA09	Антибиотик группы макролидов	П N012673/01 03.10.11	474
КЛАЦИД®/KLACID таб., покр. пленочной оболочкой, 250 мг: 10 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 14 шт.	clarithromycin	J01FA09	Антибиотик группы макролидов	П N012722/02 22.12.11 ЛС-000679 24.05.10	478
КЛАЦИД®/KLACID порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 125 мг/5 мл: фл. 42.3 г в компл. с дозир. ложкой или шприцем порошок д/пригот. сусп. д/приема внутрь 250 мг/5 мл: фл. 70.7 г в компл. с дозир. ложкой или шприцем	clarithromycin	J01FA09	Антибиотик группы макролидов	П N012722/01 20.03.08 ЛС-000681 24.05.10	481
КЛАЦИД® СР/KLACID® SR таб. пролонгир. действия, покр. пленочной оболочкой, 500 мг: 5, 7 или 14 шт.	clarithromycin	J01FA09	Антибиотик группы макролидов	П N015763/01 04.06.09	481

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
КРЕОН® 10 000/KREON® 10 000 ✧ капс. кишечнорастворимые 150 мг: 20 шт.	pancreatin	A09AA02	Ферментный препарат	П N015581/01 14.05.09	519
КРЕОН® 25 000/KREON® 25 000 ✧ капс. кишечнорастворимые 300 мг: 20 шт.	pancreatin	A09AA02	Ферментный препарат	П N015582/01 13.05.09	520
КРЕОН® 40 000/KREON® 40 000 капс. кишечнорастворимые 400 мг: 50 шт.	pancreatin	A09AA02	Ферментный препарат	ЛСР-000832/08 18.02.08	520
КСАЛАТАМАКС/XALATAMAX капли глазные 0.005%: фл. 2.5 мл 1 или 3 шт. с пипеткой-дозатором	latanoprost	S01EE01	Противоглаукомный препарат	ЛП-000193 04.02.11	523
ОМАКОР/OMACOR® капс. 1000 мг: 28 шт.	omega-3 acid ethyl esters	C10AX06	Гиполипидемический препарат	ЛС-000559 02.06.10	729
ОНТАЙМ/ONTIME таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг: 10 или 20 шт. таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 20 мг: 10, 20 или 30 шт.	rabeprazole	A02BC04	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	ЛП-000831 07.10.11 ЛП-000831 07.10.11	735
РИТМОНОРМ®/RYTMONORM таб., покр. пленочной оболочкой, 150 мг: 50 шт.	propafenone	C01BC03	Антиаритмический препарат. Класс I C	П N015229/01 13.08.08	823
РУПАФИН®/RUPAFIN ✧ таб. 10 мг: 7 или 14 шт.	rupatadine	R06AX28	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	ЛП-000960 18.10.11	841
ТЕВЕТЕН®/TEVETEN® таб., покр. пленочной оболочкой, 600 мг: 14 шт.	eprosartan	C09CA02	Антагонист рецепторов ангиотензина II	П N012018/01 11.03.10	910
ТЕВЕТЕН® ПЛЮС/TEVETEN® PLUS таб., покр. пленочной оболочкой, 600 мг+12.5 мг: 14 или 28 шт.	eprosartan+ hydrochlorothiazide	C09DA02	Комбинированный гипотензивный препарат	ЛС-000319 21.02.11	911
ТРАЙКОР/TRICOR таб., покр. пленочной оболочкой, 145 мг: 30 шт.	fenofibrate	C10AB05	Гиполипидемический препарат	ЛСР-002450/08 03.04.08	932
ФЕВАРИН®/FEVARIN® таб., покр. пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг: 15 шт.	fluvoxamine	N06AB08	Антидепрессант	П N013262/01 04.10.11	953
ФЕМОСТОН® 1/10/FEMOSTON® 1/10 таб., покр. пленочной оболочкой, двух видов: 28 шт. в блистере; 1 блистер в пачке, в т.ч.: таб. белого цвета 1 мг: 14 шт., таб. серого цвета 1 мг+10 мг: 14 шт.	estradiol estradiol+ dydrogesterone	G03FB08	Противоклимактерический препарат	П N011361/01 02.11.09	958
ФЕМОСТОН® 2/10/FEMOSTON® 2/10 таб., покр. пленочной оболочкой, двух видов: 28 шт. в блистере; 1 блистер в пачке, в т.ч.: таб. розового цвета 2 мг: 14 шт., таб. светло-желтого цвета 2 мг+10 мг: 14 шт.	estradiol estradiol+ dydrogesterone	G03FB08	Противоклимактерический препарат	П N011361/01 02.11.09	958
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ/ FEMOSTON® 1/5 CONTI таб., покр. пленочной оболочкой, 1 мг+5 мг: 28 шт.	estradiol+ dydrogesterone	G03FA14	Противоклимактерический препарат	П N014320/01 13.04.09	956
ФИЗИОТЕНЗ®/PHYSIOTENS® таб, покр. пленочной оболочкой, 200 мкг, 400 мкг: 14 шт.	moxonidine	C02AC05	Селективный агонист имидазолиновых рецепторов. Антигипертензивный препарат	П N015691/01 16.01.09	961

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

ЭГИС ЗАО фармацевтический завод ВЕНГРИЯ

1106 Budapest
Kereszturi ut 30-38
Tel.: (361) 803-55-55
Fax: (361) 803-55-29

Представительство Закрытого акционерного общества "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66 • Факс: (495) 789-66-31
E-mail: moscow@egis.ru • http://www.egis.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АЛЗЕПИЛ®/ALZEPIL® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг: 28 или 56 шт.	donepezil	N06DA02	Селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга. Препарат для лечения болезни Альцгеймера	ЛП-000228 16.02.11	137
АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС/ ALLOPURINOL-EGIS таб. 100 мг: 50 шт. таб. 300 мг: 30 шт.	allopurinol	M04AA01	Препарат, влияющий на обмен мочевой кислоты. Противоподагрический препарат	П N012684/01 31.08.10 П N012684/01 31.08.10	141
АЛЬБАРЕЛ®/ALBAREL® таб. 1 мг: 10, 20 или 30 шт.	rilmenidine	C02AC06	Селективный агонист имидазолиновых рецепторов. Антигипертензивный препарат	П N013071/01 23.12.11	142
БЕТАДИН®/BETADINE® ✧ мазь д/наружн. прим. 10%: туба 20 г	povidone-iodine	D08AG02	Антисептик для наружного применения	П N015282/02 18.09.08	213
БЕТАДИН®/BETADINE® ✧ р-р д/местн. и наружн. прим. 10%: фл.-капельн. 30 мл, 120 мл или 1 л	povidone-iodine	D08AG02	Антисептик для наружного и местного применения	П N015282/03 18.09.08	214
БЕТАДИН®/BETADINE® ✧ суппозитории вагинальные 200 мг: 7 или 14 шт.	povidone-iodine	G01AX11	Антисептик для местного применения в гинекологии	П N015282/01 10.10.08	214
ВЕЛАКСИН®/VELAXIN® таб. 37.5 мг, 75 мг: 28 шт.	venlafaxine	N06AX16	Антидепрессант	ЛС-000318 15.03.10	256
ВЕЛАКСИН®/VELAXIN® капс. пролонгир. действия 75 мг, 150 мг: 28 шт.	venlafaxine	N06AX16	Антидепрессант	ЛСР-000030 31.05.07	258
ГАЛИДОР®/HALIDOR® таб. 100 мг: 50 шт. р-р д/в/в и в/м введения 50 мг/2 мл: амп. 10 или 50 шт.	bencyclane	C04AX11	Миотропный спазмолитик	П N014344/01 24.12.08 П N012430/01 31.08.10	292
ГЕССЕДИЛ/GESSEDIL® лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 50 мг, 100 мг: фл. 1 шт.	oxaliplatin	L01XA03	Противоопухолевый препарат	ЛП-001435 16.01.12	310
ГРАНДАКСИН®/GRANDAXIN® таб. 50 мг: 20 или 60 шт.	tofisopam	N05BA23	Транквилизатор (анксиолитик)	П N013243/01 16.09.11	328
ДОПЕГИТ®/DOPEGYT® таб. 250 мг: 50 шт.	methyldopa	C02AB02	Стимулятор центральных альфа$_2$-адренорецепторов. Антигипертензивный препарат	П N012744/01 30.11.11	390
ЗАЛАИН®/ZALAIN® ✧ суппозитории вагинальные 300 мг: 1 шт.	sertaconazole	G01AF	Препарат с противогрибковым действием для местного применения в гинекологии	ЛС-000021 18.01.10	403
ЗАЛАИН®/ZALAIN® ✧ крем д/наружн. прим. 2% (20 мг/1 г): туба 20 г	sertaconazole	D01AC14	Противогрибковый препарат для наружного применения	П N015678/01 20.03.09	403
КАРДИЛОПИН®/CARDILOPIN® таб. 2.5 мг, 5 мг, 10 мг: 10, 20 или 30 шт.	amlodipine	C08CA01	Блокатор кальциевых каналов	П N014354/01 08.07.08	462
КЕТИЛЕПТ®/KETILEPT® таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 300 мг: 60 шт.	quetiapine	N05AH04	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛСР-001052/08 26.02.08	468
КЛОСТИЛБЕГИТ®/CLOSTILBEGYT® таб. 50 мг: 10 шт.	clomifene	G03GB02	Стимулятор продукции гонадотропинов	П N014432/01 18.09.08	489
КОРДАФЛЕКС®/CORDAFLEX® таб., покр. оболочкой, 10 мг: 100 шт. таб. пролонгир. действия, покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 30 или 60 шт.	nifedipine	C08CA05	Блокатор кальциевых каналов	П N012475/01 18.08.10 П N012475/02 13.10.08	516
КОРДАФЛЕКС® РД/ CORDAFLEX® RD таб. с контролир. высвобождением, покр. оболочкой, 40 мг: 10 или 30 шт.	nifedipine	C08CA05	Блокатор кальциевых каналов	ЛС-001219 23.07.10	516

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
ЛИДОКАИН/LIDOCAIN спрей д/местн. прим. дозированный 10% (4.8 мг/1 доза): фл. 650 доз с дозир. насосом в компл. с распылительн. насадкой	lidocaine	D04AB01	Местный анестетик для поверхностной анестезии	П N014235/02 01.11.08	564
ЛИДОКАИН/LIDOCAIN р-р д/инъекц. 40 мг/2 мл: амп. 100 шт.	lidocaine	N01BB02	Местный анестетик	П N014235/01 12.05.08	564
ЛУЦЕТАМ®/LUCETAM таб., покр. пленочной оболочкой, 400 мг: 60 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 800 мг: 30 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 1.2 г: 20 или 60 шт. р-р д/в/в и в/м введения 200 мг/1 мл: амп. 5 мл 10 шт., 15 мл 4 или 20 шт.	piracetam	N06BX03	Ноотропный препарат	П N013160/02 24.11.09 П N013160/02 24.11.09 П N013160/02 24.11.09 П N013160/01 18.11.09	596
МЕЛИПРАМИН®/MELIPRAMIN® таб., покр. пленочной оболочкой, 25 мг: 50 шт.	imipramine	N06AA02	Антидепрессант	ЛП-001750 02.07.12	613
НИТРОМИНТ®/NITROMINT® ✧ аэрозоль подъязычный дозированный 400 мкг/1 доза: баллон 10 г (180 доз) с дозир. насосом и распылительной головкой	nitroglycerin	C01DA02	Периферический вазодилататор. Антиангинальный препарат	П N016276/01 24.02.10	692
НОФЛЮКС/NOFLUX таб., покр. кишечнорастворимой оболочкой, 10 мг, 20 мг: 14 или 28 шт.	rabeprazole	A02BC04	Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Противоязвенный препарат	ЛП-001461 26.01.12	724
ПАРЛАЗИН®/PARLAZIN® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 10 мг: 5, 10 или 30 шт. ✧ капли д/приема внутрь 10 мг/1 мл: фл.-капельн. 20 мл 1 шт.	cetirizine	R06AE07	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N015607/01 20.03.09 П N015607/02 20.03.09	748
ПИПОЛЬФЕН®/PIPOLPHEN® р-р д/в/в и в/м введения 50 мг/2 мл: амп. 10 шт.	promethazine	R06AD02	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N012682/02 25.10.11	764
РИЛЕПТИД®/RILEPTID® таб., покр. оболочкой, 2 мг, 4 мг: 20 шт.	risperidone	N05AX08	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛС-001392 23.08.10	820
РОЗУЛИП®/ROSULIP таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг: 14, 28 или 56 шт.	rosuvastatin	C10AA07	Гиполипидемический препарат	ЛП-000799 03.10.11	835
СЕТЕГИС®/SETEGIS® таб. 1 мг, 2 мг, 5 мг, 10 мг: 30 шт.	terazosin	C02CA G04CA03	Альфа$_1$-адреноблокатор. Антигипертензивный препарат. Препарат, применяемый при нарушениях мочеиспускания при доброкачественной гиперплазии предстательной железы	П N012256/01 23.08.10	848
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС/ SORBIFER® DURULES® таб., покр. оболочкой, 320 мг+60 мг: 30 или 50 шт.	ferrous sulfate+ ascorbic acid	B03AA07	Антианемический препарат	П N011414/01 07.05.10	874
СПИТОМИН®/SPITOMIN таб. 5 мг, 10 мг: 60 шт.	buspirone	N05BE01	Транквилизатор (анксиолитик)	П N013159/01 27.12.07	878
СТИМУЛОТОН®/STIMULOTON® таб, покр. пленочной оболочкой, 50 мг: 10 или 30 шт. таб, покр. пленочной оболочкой, 100 мг: 14 или 28 шт.	sertraline	N06AB06	Антидепрессант	П N013940/01 08.04.09 П N013940/01 08.04.09	880
СУПРАСТИН®/SUPRASTIN® ✧ таб. 25 мг: 20 шт. р-р д/в/в и в/м введения 20 мг/1 мл: амп. 5 или 10 шт.	chloropyramine	R06AC03	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	П N012426/01 23.08.10 П N012426/02 31.08.10	893
СУПРАСТИНЕКС®/SUPRASTINEX® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 7, 10, 14, 20 или 30 шт. ✧ капли д/приема внутрь 5 мг/1 мл: фл. 20 мл 1 шт. с капельницей	levocetirizine	R06AE09	Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Противоаллергический препарат	ЛСР-008568/10 23.08.10 ЛП-000225 16.02.11	894
ТИЗЕРЦИН®/TISERCIN® таб., покр. оболочкой, 25 мг: 50 шт. р-р д/инф. и в/м введения 25 мг/1 мл: амп. 10 шт.	levomepromazine	N05AA02	Антипсихотический препарат (нейролептик)	П N011307/01 25.02.10 П N012432/01 20.09.11	919
ТУЛОЗИН®/TULOSIN® капс. с модифицированным высвобождением 400 мкг: 10 или 30 шт.	tamsulosin	G04CA02	Препарат, применяемый при нарушениях мочеиспускания, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Альфа$_1$-адреноблокатор	ЛСР-001934/07 06.08.07	949

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
ХАЛИКСОЛ®/HALIXOL® ✧ таб. 30 мг: 20 шт. ✧ сироп 30 мг/10 мл: фл. 100 мл 1 шт. в компл. с мерн. стаканчиком	ambroxol	R05CB06	Муколитический и отхаркивающий препарат	П N016005/01 26.08.09 П N016005/02 10.08.09	979
ХАРТИЛ®/HARTIL® таб. 5 мг, 10 мг: 28 шт.	ramipril	C09AA05	Ингибитор АПФ	ЛС-000346 02.04.10	979
ХАРТИЛ®-Д/HARTIL®-D таб. 2.5 мг+12.5 мг, 5 мг+25 мг: 28 шт.	ramipril+ hydrochlorothiazide	C09BA05	Антигипертензивный препарат	ЛСР-005317/08 07.07.08	981
ЭГИЛОК®/EGILOK® таб. 25 мг, 50 мг: 60 шт. таб. 100 мг: 30 или 60 шт.	metoprolol	C07AB02	Бета$_1$-адреноблокатор	П N015639/01 17.03.09 П N015639/01 17.03.09	1007
ЭГИЛОК® РЕТАРД/EGILOK® RETARD таб. пролонгированного действия, покр. пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг: 10, 20 или 30 шт.	metoprolol	C07AB02	Бета$_1$-адреноблокатор	П N015121/01 17.06.08	1009
ЭГИЛОК® С/EGILOK® S таб. пролонгированного действия, покр. пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг: 30 или 100 шт.	metoprolol succinate	C07AB02	Бета$_1$-адреноблокатор	ЛП-001351 13.12.11	1009
ЭГИПРЕС®/EGIPRES капс. 5 мг+5 мг, 5 мг+10 мг, 10 мг+5 мг, 10 мг+10 мг: 28, 30, 56 или 90 шт.	amlodipine+ ramipril	C09BB07	Антигипертензивный препарат	ЛП-002402 18.03.14	1012
ЭГИСТРАЗОЛ/EGISTRAZOL таб., покр. пленочной оболочкой, 1 мг: 28, 30 или 90 шт.	anastrozole	L02BG03	Противоопухолевый препарат. Ингибитор ароматазы	ЛСР-009050/10 31.08.10	1016
ЭГИТРОМБ/EGITROMB® таб., покр. пленочной оболочкой, 75 мг: 14 или 28 шт.	clopidogrel	B01AC04	Антиагрегант	ЛСР-001128/09 16.02.09	1016
ЭГОЛАНЗА/EGOLANZA® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг, 7.5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг: 28 или 56 шт.	olanzapine	N05AH03	Антипсихотический препарат (нейролептик)	ЛП-000897 18.10.11	1018
ЭНЕРИОН®/ENERION® таб., покр. оболочкой, 200 мг: 20, 30 или 60 шт.	sulbutiamine	A11DA02	Препарат, применяемый при астенических состояниях	П N011812/01 18.11.09	1048
ЭРЕКСЕЗИЛ®/EREXESIL таб., покр. пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг: 1, 4 или 8 шт.	sildenafil	G04BE03	Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5	ЛП-002461 13.05.14	1052
ЭТРУЗИЛ®/ETRUZIL® таб., покр. пленочной оболочкой, 2.5 мг: 30 или 90 шт.	letrozole	L02BG04	Противоопухолевый препарат. Ингибитор ароматазы	ЛП-000733 29.09.11	1066

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС (Венгрия) – это признанный на международном уровне производитель лекарственных средств самых разных фармакологических групп, который использует в своей работе передовые научно-исследовательские технологии, высоко инновационные подходы в области разработок генерических препаратов.

Деятельность компании **ЭГИС** охватывает все сферы производственно-сбытовой цепочки в фармацевтической промышленности: от исследований и разработок, производства активных фармацевтических ингредиентов и готовой продукции до продажи и маркетинга.

Цель компании заключается в постоянном расширении продуктового портфеля лекарственных препаратов, которые обеспечивают современное лечение и способствуют улучшению качества жизни пациентов.

В настоящий момент ассортимент компании насчитывает 560 препаратов (различных форм и дозировок), которые относятся к 144 лекарственным группам и содержат 128 видов активных ингредиентов.

ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А. ШВЕЙЦАРИЯ

Московское представительство
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Тел.: (495) 258-50-01
Факс: (495) 258-50-05

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АЛИМТА®/ALIMTA® лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 100 мг: фл. 1 шт.	pemetrexed	L01BA04	Противоопухолевый препарат. Антиметаболит	ЛП-000307 17.02.11	140
АЛИМТА®/ALIMTA® лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг: фл. 1 шт.	pemetrexed	L01BA04	Противоопухолевый препарат. Антиметаболит	ЛС-000355 07.05.10	138
ГЕМЗАР®/GEMZAR® лиофилизат д/пригот. р-ра д/инф. 200 мг, 1 г: фл. 1 шт.	gemcitabine	L01BC05	Противоопухолевый препарат. Антиметаболит	П N013405/01 19.01.12	297
СИАЛИС®/CIALIS® таб., покр. пленочной оболочкой, 5 мг: 14 или 28 шт. таб., покр. пленочной оболочкой, 20 мг: 1, 2, 4 или 8 шт.	tadalafil	G04BE08	Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5	ЛП-000133 11.01.11 П N014761/01 05.03.09	848
СИМБАЛТА®/CYMBALTA® капс. кишечнорастворимые 30 мг, 60 мг: 14, 28 или 84 шт.	duloxetine	N06AX21	Антидепрессант	П N016058/01 19.11.09	855
ФОРСТЕО®/FORSTEO® р-р д/п/к введения 250 мкг/1 мл: шприц-ручка 2.4 мл	teriparatide	H05AA02	Аналог паратиреоидного гормона	П N015927/01 12.05.11	973
ХУМАЛОГ®/HUMALOG® р-р д/в/в и п/к введения 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт.; картридж 3 мл, встроенный в шприц-ручки КвикПен™ 5 шт.	insulin lispro	A10AB04	Гипогликемическое средство, аналог человеческого инсулина короткого действия	П N015490/01 09.02.09	983
ХУМАЛОГ® МИКС 25/ HUMALOG® MIX 25 сусп. д/п/к введения 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт.; картридж 3 мл, встроенный в шприц-ручки КвикПен™ 5 шт.	insulin lispro	A10AD04	Гипогликемическое средство – комбинация аналогов инсулинов короткой и средней продолжительности действия	П N011947/01 28.04.11	984
ХУМАЛОГ® МИКС 50/ HUMALOG® MIX 50 сусп. д/п/к введения 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт.; картридж 3 мл, встроенный в шприц-ручки КвикПен™ 5 шт.	insulin lispro	A10AD04	Гипогликемическое средство – комбинация аналогов инсулинов короткой и средней продолжительности действия	ЛП-001045 21.10.11	984
ХУМУЛИН® М3/HUMULIN® M3 сусп. д/п/к введения 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт.; картридж 3 мл, встроенный в шприц-ручки КвикПен™ 5 шт.	insulin human	A10AD01	Гипогликемическое средство – комбинация человеческих инсулинов короткой и средней продолжительности действия	П N013713/01 25.05.11	988
ХУМУЛИН® НПХ/HUMULIN® NPH сусп. д/п/к введения 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт.; картридж 3 мл, встроенный в шприц-ручки КвикПен™ 5 шт.	insulin human	A10AC01	Гипогликемическое средство – инсулин человеческий средней продолжительности действия	П N013711/01 24.06.11	988
ХУМУЛИН® РЕГУЛЯР/ HUMULIN® REGULAR р-р д/инъекц. 100 МЕ/1 мл: картриджи 3 мл 5 шт.; картридж 3 мл, встроенный в шприц-ручки КвикПен™ 5 шт.	insulin human	A10AB01	Гипогликемическое средство – инсулин человеческий короткого действия	П N013712/01 30.05.11	988

ЭНДО-ФАРМ-А ЗАО РОССИЯ
производственное предприятие

141100 Московская обл.
г. Щелково, ул. Талсинская 1а
Тел.: 8 (496) 566-16-43, 562-13-15
Тел./Факс: 8 (496) 526-96-61
E-mail: mail@endofarma.ru
http://www.endofarma.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АДГЕЛОН®/ADGELON р-р д/внутрисуставного введения: амп. 2 мл 10 шт., фл. 5 мл или 10 мл 10 шт.	non appropriated[1]	M09AX	Препарат, стимулирующий процесс регенерации хрящевой ткани	P N000070/03 12.12.08	112
АДГЕЛОН®/ADGELON капли глазные: тюбик-капельн. 1.5 мл или 5 мл 1 шт., фл. 5 мл 1 шт.	non appropriated[1]	S01XA	Препарат, стимулирующий процессы регенерации для местного применения в офтальмологии	P N000070/02 25.06.07	113

[1] – международное наименование не присвоено

* * * * *

Фармацевтическая компания **"Эндо-Фарм-А"**, входящая в состав холдинга "Щелковский", занимается изучением, разработкой и производством новейших отечественных лекарственных средств на основе недавно открытого класса межклеточных гликопротеинов, физиологически активных в сверхмалых дозах, содержащихся в крови, а также тканях органов человека и животных.

ЗАО ПП "Эндо-Фарм-А" является разработчиком и патентообладателем на препараты серии "АДГЕЛОН®" – "АДГЕЛОН® – глазные капли" и "АДГЕЛОН® – раствор для внутрисуставных инъекций", созданных на базе гликопротеина, выделенного из сыворотки крови крупного рогатого скота.

Одним из акционеров **ЗАО ПП "Эндо-Фарм-А"** является Русская православная церковь. Фирма также осуществляет широкую благотворительную деятельность, принимала самое активное участие в реализации Указа Святейшего Патриарха Московского и Всея Руси Алексия II о строительстве храма в Москве в честь Митрополита Киевского и Галицкого Владимира и всех новомучеников и исповедников Российских.

Изображение построенного компанией храма отпечатано на упаковке препарата АДГЕЛОН® в качестве зарегистрированного товарного знака.

Цель фармацевтической компании **"Эндо-Фарм-А"** – проводить многопрофильные исследования по разработке современных и эффективных отечественных фармпрепаратов на основе межклеточных гликопротеинов, которые были бы доступны по цене всем категориям граждан России.

ЮНИФАРМ, Инк. США

UNIPHARM

Представительство в России
115998 Москва, Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67
E-mail: info@unipharm.ru • http://www.unipharm.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ	КОДЫ АТХ	КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА	НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ	СТР.
АРТРА®/ARTRA® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой, 500 мг+500 мг: 30, 60, 100 или 120 шт.	chondroitine sulfate sodium+ glucosamine	M09AX	Препарат, стимулирующий процесс регенерации хрящевой ткани	П N014829/01 20.12.07	184
ВИТРУМ®/VITRUM® ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 30, 60, 100, 120 или 130 шт.	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами	П N012720/01 27.04.10	277
ВИТРУМ® БЬЮТИ/VITRUM® BEAUTY ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 30, 60, 75, 90 или 100 шт.	comb. drug	A11AB	Поливитамины с макро- и микроэлементами, аминокислотами и растительными компонентами	П N013938/01 13.08.07	277
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС/ VITRUM® BEAUTY LUXE ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 30 или 60 шт.	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами и растительными компонентами	ЛСР-003496/09 08.05.09	278
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ/ VITRUM® BEAUTY ELITE ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 30, 60, 90 или 100 шт.	comb. drug	A11AB	Поливитамины с макро- и микроэлементами, аминокислотами и растительными компонентами	ЛС-000183 24.02.10	279
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ/ VITRUM® VISION FORTE ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 15, 30, 60, 90, 100 или 120 шт.	comb. drug	A11AB	Комплекс витаминов с микроэлементами и растительными каротиноидами, применяемый при повышенных нагрузках на глаза	ЛС-001798 14.06.11	279
ВИТРУМ® КИДС/VITRUM KIDS ✧ таб. жевательные: 30 или 60 шт.	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами	П N015157/01 24.03.09	280
ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10/ VITRUM® LIFT-SKIN Q10 ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 30, 60, 100 или 120 шт.	comb. drug	A11BA	Антиоксидантный препарат	ЛСР-001551/08 14.03.08	280
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ/ VITRUM® PRENATAL FORTE ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 30, 60, 100 или 120 шт.	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами	П N012053/01 06.05.10	281
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ/ VITRUM® CENTURY ✧ таб., покр. пленочной оболочкой: 30, 60, 100, 120 или 130 шт.	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами	П N013531/01 29.03.11	282
ВИТРУМ® ЮНИОР/VITRUM® JUNIOR ✧ таб. жевательные: 30, 60 или 90 шт.	comb. drug	A11AA04	Поливитамины с макро- и микроэлементами	П N015160/01 21.11.08	282
ГРИППЕКС®/GRIPPEX ✧ таб. 325 мг+30 мг+10 мг: 12 или 24 шт.	paracetamol+ pseudoephedrine+ dextromethorphan	R05X	Препарат для симптоматической терапии острых респираторных заболеваний	ЛС-000891 23.09.11	329
МЕЛАКСЕН/MELAXEN ✧ таб., покр. оболочкой, 3 мг: 12 или 24 шт.	melatonin	N05CH01	Препарат, применяемый при нарушениях временной адаптации	П N015325/01 29.08.08	613

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

ЯДРАН Галенский Лабораторий АО ХОРВАТИЯ

Jadran Galenski Laboratorij d.d.
Pulac b.b., 51000 Rijeka, Croatia
Tel.: (385-51) 546-124

Представительство в России
119330 Москва
Ломоносовский пр-т 38, оф. 3, 30
Тел./Факс: (495) 970-18-82, 970-18-83
E-mail: jadran@jgl.ru
http://www.jadran.ru

Лекарственные препараты

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ. ФОРМЫ ВЫПУСКА	*МЕЖДУНАРОДНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ*	*КОДЫ АТХ*	*КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА*	*НОМЕР И ДАТА РЕГИСТРАЦИИ*	*СТР.*
АКВА МАРИС/AQUA MARIS ✧ спрей д/местного прим.: фл. 30 мл 1 шт. с распылит. устройством	comb. drug	R02AA20	Препарат для лечения и профилактики воспалительных заболеваний глотки и гортани	ЛС-002319 09.07.10	116
АКВА МАРИС/AQUA MARIS ✧ капли назальные д/детей: фл.-капельн. 10 мл ✧ спрей назальный дозированный: фл. 30 мл с дозир. устройством	comb. drug	R01AX10	Препарат для увлажнения слизистой оболочки носа	П N013831/02 15.08.07 П N013831/01 15.08.07	116
АКВА МАРИС ПЛЮС/ AQUA MARIS PLUS ✧ спрей назальный: фл. 30 мл 1 шт. с распылит. устройством	comb. drug	R01AX10	Препарат для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа	ЛП-001359 15.12.11	116
АКВА МАРИС Стронг/ AQUA MARIS Strong ✧ спрей назальный: фл. 30 мл 1 шт. с распылит. устройством	comb. drug	R01AX10	Препарат для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа	ЛП-000810 03.10.11	117
АКНЕКУТАН/ACNECUTAN капс. 8 мг, 16 мг: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 10, 90, 98 или 100 шт.	isotretinoin	D10BA01	Препарат для лечения угрей. Ретиноид	ЛСР-004782/09 16.06.09	125
БЕТЛИБЕН/BETLIBEN ✧ крем д/наружн. прим. 0.05%: туба 25 г ✧ мазь д/наружн. прим. 0.05%: туба 25 г	betamethasone	D07AC01	ГКС для наружного применения	ЛП-001659 17.04.12 ЛП-001654 16.04.12	216
ДРАМИНА/DRAMINA ✧ таб. 50 мг: 5 или 10 шт.	dimenhydrinate	R06AX	Препарат, применяемый при кинетозах	П N016084/01 17.11.09	392
ЗЕРКАЛИН/ZERKALIN ✧ р-р д/наружн. прим. 10 мг/1 мл: фл. 30 мл 1 шт. с капельницей	clindamycin	D10AF01	Препарат с антибактериальным действием для лечения угрей	ЛП-000534 12.05.11	409
РИНОМАРИС/RHINOMARIS ✧ спрей назальный 0.05%, 0.1%: фл. 10 мл 1 шт. с дозир. устройством и распылит. головкой	xylometazoline	R01AA07	Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике	ЛП-001909 19.11.12	821
РОЗАМЕТ/ROZAMET ✧ крем д/наружн. прим. 1%: туба 25 г	metronidazole	D06BX01	Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью для наружного и местного применения	П N012373/01 23.07.10	826
ФОЛАЦИН/FOLACIN ✧ таб. 5 мг: 10, 20 или 30 шт.	folic acid	B03BB01	Витаминный препарат	ЛС-001513 10.08.10	970

✧ – препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска

* * * * *

Jadran Galenski Labaratotij d.d. (JGL) – это международная фармацевтическая компания, основаннаая в 1991 году в Хорватии. Основным фокусом деятельности является разработка и производства лекарственных средств для лечения заболеваний органов чувств. За 20 лет активного развития, компания прошла путь от новаторства до лидерства* в использовании полезных свойств морской воды в оздоровительных целях на мировом рынке. Портфель препаратов является, в основном, результатом собственных разработок, а также партнерства с крупнейшими фармацевтическим компаниями.

JGL имеет собственные производственные мощности, расположенное в Хорватии. На всех этапах производства лекарственных средств внедрены самые современные принципы управления качеством (GMP, ISO 9001, 22000).

---

* по данным розничного аудита, Николас Холл, 2014.

СПИСОК ФИРМ-УЧАСТНИКОВ, НЕ ИМЕЮЩИХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СТРАНИЦ

АДИКОМ ООО * Россия

АКНОМИД Д®	127

АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Лтд. * Швейцария

ЗАВЕСКА®	401
ТРАКЛИР®	933

АнвиЛаб ООО * Россия

АНВИМАКС®	164
АНВИМАКС® капсулы	166
АНТИГРИППИН-АНВИ®	172
ИНФЛЮНЕТ®	450

БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д. * Хорватия

РОЗИСТАРК®	829

Граминэкс-фарма группа компаний ООО * Россия

ЦЕРНИЛТОН®	997
ЦЕРНИЛТОН® ФОРТЕ	997

ДЕСМА ГмбХ * Германия

АКИНЕТОН®	118
АКИНЕТОН® таблетки	118

ДОКТОР КАДЕ ГмбХ * Германия

ПОСТЕРИЗАН®	773
ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ	774
ЭСТРОКАД®	1064

Клиника РАНА ООО * Россия

ЛАЕННЕК	540

НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО * Россия

КАГОЦЕЛ®	456

НПК БИОТЕХ ООО * Россия

РОНКОЛЕЙКИН®	840

НПО Петровакс Фарм ООО * Россия

ГРИППОЛ® ПЛЮС	330
ЛОНГИДАЗА®	586
ЛОНГИДАЗА® суппозитории	587
ПОЛИОКСИДОНИЙ®	769
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории	771
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки	772

ПИК-ФАРМА ООО * Россия

АКСАМОН®	130

ПОЛИСОРБ ЗАО * Россия

ПОЛИСОРБ МП	772

ПОЛЛО ООО * Россия

АРЛЕТ®	182
ЛАВЕНУМ®	539
МУКОСАТ®	660

ТНК СИЛМА ООО * Россия

ЭНТЕРОСГЕЛЬ®	1052

ФАРМА БИО ООО * Россия

СТЕМОКИН®	880

ФАРМА ВАМ ЗАО * Россия

ГЛУТОКСИМ®	317
МОЛИКСАН®	654

ФАРМАМЕД ООО * Россия

ВАЛЕМИДИН®	237
ДИМЕКСИД	371
ИЗАКАРДИН®	427
ИЗАКАРДИН® спрей	428
НИТРОСПРИНТ	693

ФАРМАСОФТ НПК ООО * Россия

ВАЛЕОКОР-Q10®	237
МЕКСИДОЛ®	609
МЕКСИДОЛ® таблетки	610

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА Санкт-Петербурга ОАО * Россия

БЕКЛОСПИР®	200

ЭббВи ООО * Россия

ХУМИРА®	984

ЭВЕР НЕЙРО ФАРМА ГмбХ * Австрия

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®	995

ЭкоФармИнвест ООО * Россия

МЕКСИКОР® капсулы	611
МЕКСИКОР®	612

Новое издание ВИДАЛЬ «Справочник международных наименований»

VIDAL
2014
Справочник международных наименований
Rx
Patient
Date
Видаль
Так часто как нужно...
Передозировки не бывает.

«Справочник международных наименований» отражает соответствие между торговыми названиями и международными наименованиями лекарственных препаратов.

Удобное компактное издание поможет врачу выписать рецепт, а фармацевту – быстро подобрать нужный препарат.

Книга содержит разделы:

1. Указатель МНН с торговыми названиями, формами выпуска, дозировками и отметкой ЖНВЛП.
2. Указатель торговых названий с МНН.
3. Описания активных веществ по МНН.
4. Приказ МЗ РФ № 1175н с приложениями.

VIDAL RUSSIA

www.vidal.ru

РАЗДЕЛ Б

ОПИСАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Тексты описаний **1185** лекарственных препаратов, производимых **196** фармацевтическими предприятиями и фирмами, представлены в алфавитном порядке в соответствии с зарегистрированными торговыми названиями.

По своей структуре описания лекарственных препаратов в данном разделе делятся на два вида:

- **Полные описания,** согласованы с фирмами-производителями, составлены на основе инструкций по медицинскому применению, утвержденных МЗ РФ, с учетом единого стиля размещения информации в справочнике ВИДАЛЬ и содержат сведения о международном наименовании, составе, лекарственной форме и упаковке (с включением фотографий упаковок), фирме-зарегистрировавшей и производящей препарат, фармакологическом действии, фармакокинетических параметрах, показаниях к применению, режиме дозирования у пациентов различных групп, побочных эффектах, противопоказаниях к применению, возможности использования при беременности и в период лактации, лекарственном взаимодействии, симптомах передозировки и тактике их купирования, особых указаниях по применению, условиях хранения и отпуска из аптек, а также адрес представительства фирмы.
  Обращаем Ваше внимание, что описания лекарственных препаратов, торговые названия которых отмечены "☆", являются новыми, опубликованными в 2015 году.
  Полный перечень этих препаратов представлен на стр. 13-14 (зеленые страницы)
- **Краткие описания,** согласованы с фирмами-производителями, составлены на основе официальных инструкций по применению, содержат информацию о международном наименовании, составе, форме выпуска и упаковке, а также фирме, зарегистрировавшей и производящей препарат.
  Издатели обращают внимание читателей, что за более подробной информацией о лекарственных препаратах, имеющих краткие описания, следует обращаться к фармацевтическим компаниям, представившим данный препарат в справочник, либо использовать информацию, представленную в разделе **"Описание активных веществ"** (*раздел 3*).

А

☆АВАСТИН® (AVASTIN®)

BEVACIZUMAB

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
или Genentech Inc. (США)
или Roche Diagnostics GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, прозрачная или опалесцирующая жидкость, бесцветная или светло-коричневого цвета.

	1 фл. (4 мл)
бевацизумаб	100 мг

Вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат – 240 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 23.2 мг, натрия гидрофосфат безводный – 4.8 мг, полисорбат 20 – 1.6 мг, вода д/и – до 4 мл.

4 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, прозрачная или опалесцирующая жидкость, бесцветная или светло-коричневого цвета.

	1 фл. (16 мл)
бевацизумаб	400 мг

Вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат – 960 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 92.8 мг, натрия гидрофосфат безводный – 19.2 мг, полисорбат 20 – 6.4 мг, вода д/и – 16 мл.

16 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

Авастин®
концентрат для приготовления раствора для инфузий
бевацизумаб
100 мг/4 мл
1 флакон
Roche
Авастин®
концентрат для приготовления раствора для инфузий
бевацизумаб
100 мг/4 мл

Авастин®
концентрат для приготовления раствора для инфузий
бевацизумаб
400 мг/16 мл
1 флакон
Roche
Авастин®
концентрат для приготовления раствора для инфузий
бевацизумаб
400 мг/16 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат. Авастин® (бевацизумаб) – гуманизированное рекомбинантное гиперхимерное моноклональное антитело, которое селективно связывается с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF) и нейтрализует его. Препарат Авастин® ингибирует связывание фактора роста эндотелия сосудов с его рецепторами 1 и 2 типа (Flt-1, KDR) на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации и угнетению роста опухоли.

Бевацизумаб содержит полностью человеческие каркасные участки с определяющими комплементарность участками гиперхимерного антитела мыши, которые связываются с VEGF. Бевацизумаб получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка. Бевацизумаб состоит из 214 аминокислот и имеет молекулярный вес около 149 000 дальтон.

Введение бевацизумаба приводит к подавлению метастатического прогрессирования заболевания и снижению микрососудистой проницаемости при различных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы.

Доклинические данные по безопасности

Канцерогенный и мутагенный потенциал препарата Авастин® не изучался.

При введении животным препарата Авастин® наблюдалось эмбриотоксическое и тератогенное действие.

У активно растущих животных с открытыми зонами роста применение препарата Авастин® ассоциировалось с дисплазией хрящевой пластины.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Изучалась фармакокинетика препарата Авастин® после в/в введения в различных дозах (0.1-10 мг/кг каждую неделю; 3-20 мг/кг каждые 2 или 3 недели; 5 мг/кг каждые 2 недели или 15 мг/кг каждые 3 недели) у пациентов с различными солидными опухолями.

Фармакокинетика бевацизумаба, как и других антител, описывается двухкамерной моделью.

Распределение препарата Авастин® характеризуется низким клиренсом, низким объемом распределения в центральной камере (V_c) и длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$), что позволяет добиться поддержания необходимой терапевтической концентрации препарата в плазме при введении 1 раз в 2-3 недели.

Клиренс бевацизумаба не зависит от возраста пациента. Клиренс бевацизумаба на 30% выше у пациентов с низким уровнем альбумина и на 7% выше у пациентов с большой опухолевой массой по сравнению с пациентами со средними значениями альбумина и опухолевой массы.

Распределение

V_c составляет 2.73 л и 3.28 л у женщин и мужчин, соответственно, что соответствует объему распределения IgG и других моноклональных антител. Объем распределения в периферической камере (V_p) составляет 1.69 л и 2.35 л у женщин и мужчин, соответственно, при назначении бевацизумаба с другими противоопухолевыми препаратами. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин V_c на 20% больше, чем у женщин.

Метаболизм

После однократного в/в введения ^{125}I-бевацизумаба его метаболические характеристики аналогичны характеристикам природной IgG молекулы, которая не связывается с VEGF. Метаболизм и выведение бевацизумаба соответствует метаболизму и выведению эндогенного IgG, т.е. в основном осуществляется путем протеолитического катаболизма во всех клетках организма, включая эндотелиальные клетки, а не через почки и печень. Связывание IgG с неонатальными рецепторами к кристаллизирующему фрагменту IgG (FcRn-рецепторами) защищает его от клеточного метаболизма и обеспечивает длительный $T_{1/2}$.

Выведение

Фармакокинетика бевацизумаба в диапазоне доз от 1.5 до 10 мг/кг в неделю имеет линейный характер.

Клиренс бевацизумаба составляет 0.188 л/сут у женщин и 0.220 л/сут у мужчин. После коррекции дозы с учетом массы тела у мужчин клиренс бевацизумаба на 17% больше, чем у женщин. Согласно двухкамерной модели $T_{1/2}$ для женщин составляет 18 дней, для мужчин – 20 дней.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Не выявлено значимого различия фармакокинетики бевацизумаба в зависимости от возраста.

Дети и подростки

Имеются ограниченные данные фармакокинетики бевацизумаба у детей и подростков. Имеющиеся данные свидетельствуют об отсутствии разницы между V_d и клиренсом бевацизумаба у детей, подростков и взрослых пациентов с солидными опухолями.

Пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Безопасность и эффективность бевацизумаба у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не изучалась, т.к. почки и печень не являются основными органами метаболизма и выведения бевацизумаба.

ПОКАЗАНИЯ

Метастатический колоректальный рак:
- в комбинации с химиотерапией на основе производных фторпиримидина.

Местно-рецидивирующий или метастатический рак молочной железы:
- в качестве первой линии терапии в комбинации с паклитакселом.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого:
- в качестве первой линии терапии дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак:
- в качестве первой линии терапии в комбинации с интерфероном альфа-2а.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ):
- в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой;
- в монотерапии или в комбинации с иринотеканом у больных при рецидиве глиобластомы или прогрессировании заболевания.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины:
- в качестве первой линии терапии в комбинации с карбоплатином и паклитакселом при распространенном (IIIB, IIIC и IV стадии по классификации FIGO) эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины;
- в комбинации с карбоплатином и гемцитабином при рецидивирующем чувствительном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, ранее не получавших терапию бевацизумабом или другими ингибиторами VEGF;
- в комбинации с паклитакселом, или топотеканом, или пегилированным липосомальным доксорубицином при рецидивирующем, резистентном к препаратам платины эпителиальном раке яичника, маточной трубы и первичном раке брюшины у пациентов, получивших ранее не более двух режимов химиотерапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Авастин® вводят только в/в капельно; вводить препарат в/в струйно нельзя!

Препарат Авастин® не предназначен для интравитреального введения.

Препарат Авастин® фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

Необходимое количество препарата Авастин® разводят до требуемого объема 0.9% раствором натрия хлорида с соблюдением правил асептики. Концентрация бевацизумаба в приготовленном растворе должна находиться в пределах 1.4-16.5 мг/мл.

Начальную дозу препарата вводят в/в в виде инфузии в течение 90 мин. Если первая инфузия хорошо переносится, то вторую инфузию можно проводить в течение 60 мин. Если инфузия в течение 60 мин хорошо переносится, то все последующие инфузии можно проводить в течение 30 мин.

Не рекомендуется снижать дозу бевацизумаба из-за нежелательных явлений. В случае необходимости лечение препаратом Авастин® следует полностью или временно прекратить.

Стандартный режим дозирования

Метастатический колоректальный рак

В качестве первой линии терапии: 5 мг/кг 1 раз в 2 недели или 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии, длительно.

Рекомендуется проводить терапию препаратом Авастин® до появления признаков прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

В качестве второй линии терапии: пациенты, ранее получавшие терапию препаратом Авастин®, после первого прогрессирования заболевания могут продолжить лечение препаратом Авастин® при условии изменения режима химиотерапии:
- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, включавшей препарат Авастин®: 5 мг/кг 1 раз в 2 недели или 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии, длительно;
- при прогрессировании заболевания после терапии первой линии, не включавшей препарат Авастин®: 10 мг/кг 1 раз в 2 недели или 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии, длительно.

Местно-рецидивирующий или метастатический рак молочной железы

Препарат назначают в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

Распространенный неоперабельный, метастатический или рецидивирующий неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

Препарат Авастин® назначают дополнительно к химиотерапии на основе препаратов платины (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата Авастин® продолжается в виде монотерапии. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

Рекомендуемые дозы:

- 7.5 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии дополнительно к химиотерапии на основе цисплатина;
- 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии дополнительно к химиотерапии на основе карбоплатина.

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак

Препарат назначают в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии, длительно.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

Глиобластома (глиома IV степени злокачественности по классификации ВОЗ)

При впервые диагностированном заболевании: 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии в комбинации с лучевой терапией и темозоломидом, в течение 6 недель. После 4-недельного перерыва введение препарата Авастин® возобновляют в дозе 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в комбинации с темозоломидом. Темозоломид назначают 4-недельными циклами, продолжительность терапии темозоломидом – до 6 циклов. Далее введение препарата Авастин продолжают в виде монотерапии в дозе 15 мг/кг 1 раз в 3 недели. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

При рецидивирующем заболевании: 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии, длительно. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

Эпителиальный рак яичника, маточной трубы и первичный рак брюшины

В качестве первой линии терапии: 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии дополнительно к карбоплатину и паклитакселу (максимальная продолжительность химиотерапии 6 циклов), далее введение препарата Авастин® продолжается в виде монотерапии. Общая продолжительность терапии препаратом Авастин® – 15 месяцев. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

При рецидивирующем заболевании:

-чувствительном к препаратам платины - 15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии в комбинации с карбоплатином и гемцитабином (6-10 циклов), далее введение препарата Авастин® продолжается в виде монотерапии. При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

-резистентном к препаратам платины – 10 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде в/в инфузии в комбинации с одним из следующих препаратов: паклитакселом, топотеканом (при еженедельном режиме введения топотекана – т.е. в 1, 8 и 15-й дни каждые 4 недели) или пегилированным липосомальным доксорубицином

или

15 мг/кг 1 раз в 3 недели в виде в/в инфузии в комбинации с топотеканом, применяемым ежедневно в течение 5 последовательных дней каждые 3 недели.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности терапию препаратом Авастин® следует прекратить.

Режим дозирования у особых групп пациентов

У **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** коррекция дозы не требуется.

Безопасность и эффективность применения бевацизумаба у **пациентов с почечной недостаточностью** не изучалась.

Безопасность и эффективность применения бевацизумаба у **пациентов с печеночной недостаточностью** не изучалась.

Безопасность и эффективность бевацизумаба у **детей и подростков** не установлены.

Инструкции по применению, обращению и уничтожению препарата

Перед применением раствор необходимо осмотреть на предмет механических включений и изменения цвета.

Препарат Авастин® не содержит противомикробного консерванта, поэтому необходимо обеспечивать стерильность приготовленного раствора и использовать его немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя.

Хранить приготовленный раствор можно не более 24 ч при температуре от +2° до +8°C, если разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Химическая и физическая стабильность приготовленного раствора (в 0.9% растворе натрия хлорида) сохраняются в течение 48 ч при температуре от +2° до +30°C. Неиспользованный препарат, оставшийся во флаконе, уничтожают, т.к. он не содержит консервантов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее серьезные побочные реакции: перфорации ЖКТ, кровоизлияния, включая легочные кровотечения/кровохарканье (чаще встречаются у пациентов с немелкоклеточным раком легкого), артериальная тромбоэмболия.

У пациентов, получавших препарат Авастин®, *наиболее часто* наблюдались: повышение АД, слабость или астения, диарея и боль в животе.

Повышение АД и развитие протеинурии, вероятно, имеет дозозависимый характер.

Ниже представлены побочные реакции всех степеней тяжести по классификации Национального института рака (NCI-CTC), встречавшиеся у пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами по всем показаниям. Для описания частоты побочных реакций используются следующие критерии: очень часто (≥10%), часто (≥1%-<10%), нечасто (≥0.1%-<1%), редко (≥0.01%-<0.1%), очень редко (<0.01%).

Нежелательные реакции отнесены к определенной категории в соответствии с наибольшей частотой возникновения. В рамках одной категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности. Некоторые из перечисленных нежелательных реакций часто наблюдаются при химиотерапии (например, ладонно-подошвенный синдром при терапии капецитабином и периферическая сенсорная невропатия при терапии паклитакселом или оксалиплатином); однако нельзя исключить утяжеление состояния при терапии препаратом Авастин®. При применении препарата Авастин® в комбинации с пегилированным липосомальным доксорубицином возможно повышение риска развития ладонно-подошвенного синдрома.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; часто – анемия.

Со стороны нервной системы: очень часто – периферическая сенсорная невропатия, дисгевзия, головная боль, дизартрия; часто – инсульт, синкопе, сонливость.

Со стороны органа зрения: очень часто – нарушение зрения, повышенное слезотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – повышение АД; часто – хроническая сердечная недостаточность, суправентрикулярная тахикардия, артериальная тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен, кровотечение (в т.ч. легочное, внутричерепное, со стороны слизистой оболочки и кожи, ЖКТ и опухоли).

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка, носовое кровотечение, ринит; часто – тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), гипоксия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – анорексия, диарея, тошнота, рвота, запор, стоматит, ректальное кровотечение; часто – перфорация ЖКТ, непроходимость кишечника (в т.ч. обтурационная), боль в животе, гастроинтестинальные расстройства.

Со стороны репродуктивной системы: очень часто – недостаточность функции яичников (аменорея продолжительностью 3 мес и более (концентрация ФСГ≥30 мМЕ/мл при отрицательном тесте на беременность с определением бета хорионического гонадотропина человека в сыворотке)).

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – эксфолиативный дерматит, сухость кожи, изменение цвета кожи; часто – ладонно-подошвенный синдром.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – артралгия; часто – мышечная слабость, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто – протеинурия; часто – инфекция мочевыводящих путей.

Местные реакции: очень часто – боли, в т.ч. в месте введения препарата.

Прочие: очень часто – астения, повышенная усталость, пирексия, воспаление слизистых оболочек различной локализации; часто – летаргия, заторможенность, сепсис, абсцесс, присоединение вторичных инфекций, дегидратация.

Со стороны лабораторных показателей: гипергликемия, гипокалиемия, гипонатриемия, увеличение протромбинового времени, увеличение МНО.

Постмаркетинговое наблюдение

Со стороны нервной системы: редко – синдром задней обратимой энцефалопатии; очень редко – гипертензивная энцефалопатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота возникновения неизвестна – тромботическая микроангиопатия почек, клинически проявляющаяся протеинурией.

Со стороны органов дыхания: часто – дисфония; частота возникновения неизвестна – перфорация носовой перегородки, легочная гипертензия.

Со стороны ЖКТ: частота возникновения неизвестна – гастроинтестинальная язва.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота возникновения неизвестна – перфорация желчного пузыря.

Аллергические и инфузионные реакции: частота возникновения неизвестна – реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции со следующими возможными одновременными проявлениями: одышка/затруднение дыхания, приливы/покраснение/сыпь, снижение или повышение АД, снижение насыщения кислородом, боль в груди, озноб и тошнота/рвота.

Со стороны костно-мышечной системы: остеонекроз челюсти (в основном у пациентов, получавших сопутствующую терапию бисфосфонатами или получавших терапию бисфосфонатами ранее).

Прочие: редко – некротизирующий фасциит, как правило, на фоне нарушения заживления ран, перфорации желудочно-кишечного тракта или образования фистулы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к бевацизумабу или любому другому компоненту препарата, препаратам на основе клеток яичников китайского хомячка или к другим рекомбинантным человеческим или приближенным к человеческим антителам;
- почечная и печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены);
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С *осторожностью* следует назначать препарат при артериальной тромбоэмболии в анамнезе; сахарном диабете; пациентам в возрасте старше 65 лет; при врожденном геморрагическом диатезе и приобретенной коагулопатии; приеме антикоагулянтов для лечения тромбоэмболии до начала терапии препаратом Авастин®; клинически значимом сердечно-сосудистом заболевании (ИБС или хроническая сердечная недостаточность в анамнезе); артериальной гипертензии; венозной тромбоэмболии; заживлении ран; кровотечении/кровохарканьи; желудочно-кишечной перфорации в анамнезе; синдроме задней обратимой энцефалопатии; нейтропении; протеинурии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период кормления грудью.

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Авастин® и, как минимум, в течение 6 мес после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Авастин® может нарушать фертильность у женщин. У большинства пациенток фертильность восстанавливалась после прекращения терапии препаратом Авастин®. Отдаленные эффекты терапии препаратом Авастин® на фертильность неизвестны.

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения препаратом Авастин® и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Авастин®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Авастин®). Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данном описании, относится только к препарату Авастин®.

Лечение препаратом Авастин® можно проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

У пациентов, получающих препарат Авастин®, существует повышенный риск развития *перфорации ЖКТ и желчного пузыря*. Наблюдались тяжелые случаи перфорации ЖКТ, в т.ч. и фатальные (у 0.2-1% всех пациентов, получавших препарат Авастин®). Клиническая картина перфораций ЖКТ отличалась по тяжести и варьировала в зависимости от признаков свободного газа при рентгенографии брюшной полости, которые исчезали без лечения, до перфораций с абсцессом брюшной полости и летальным исходом. В некоторых случаях имело место исходное внутрибрюшинное воспаление в результате язвенной болезни желудка, некроза опухоли, дивертикулита или колита, ассоциированного с химиотерапией. Связь между развитием внутрибрюшинного воспаления и перфораций ЖКТ и терапией препаратом Авастин® не установлена. При развитии перфорации ЖКТ лечение препаратом Авастин® следует прекратить.

При терапии препаратом Авастин® зарегистрированы серьезные случаи образования *свищей*, включая случаи с летальным исходом. Свищи ЖКТ чаще всего возникали у пациентов с метастатическим колоректальным раком и раком яичника (до 2% пациентов), реже при других локализациях опухоли. Нечасто (≥0.1-<1%) регистрировались случаи образования свищей других локализаций (бронхоплевральные, урогенитальные, билиарные). Образование свищей чаще наблюдается в первые 6 месяцев терапии препаратом Авастин®, но может возникать как через 1 неделю, так и через 1 год и позже после начала терапии.

При возникновении трахео-эзофагеального свища или свища любой локализации 4 степени тяжести терапию препаратом Авастин® следует отменить. Существуют ограниченные сведения о продолжении использования препарата Авастин® у пациентов со свищами других локализаций. При возникновении внутреннего свища, не проникающего в ЖКТ, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Авастин®.

У пациентов, получающих препарат Авастин®, повышен риск возникновения *кровотечений*, особенно кровотечений из опухоли. Препарат Авастин® следует отменить при возникновении кровотечения 3 или 4 степени тяжести по классификации NCI-CTC. Общая частота возникновения кровотечений 3-5 степени тяжести при применении препарата Авастин® по всем показаниям составляет 0.4-6.5%. Чаще всего наблюдались кровотечения из опухоли или небольшие кровотечения со стороны слизистой оболочки и кожи (например, носовое кровотечение).

Чаще всего наблюдались носовые кровотечения 1 степени тяжести по классификации NCI-CTC, длившиеся менее 5 мин, разрешившиеся без медицинского вмешательства и не требовавшие изменения режима дозирования препарата Авастин®. Частота небольших кровотечений со стороны слизистой оболочки и кожи зависит от дозы препарата. Реже возникали небольшая кровоточивость десен или вагинальные кровотечения.

Обильные или массивные легочные кровотечения/кровохарканье наблюдались в основном при немелкоклеточном раке легкого. Прием противоревматических/ противовоспалительных препаратов, антикоагулянтов, предшествующая лучевая терапия, атеросклероз, центральное расположение опухоли, образование каверны до или во время лечения являются возможными факторами риска развития легочных кровотечений/кровохарканья, при этом только для плоскоклеточного рака легкого установлена статистически достоверная связь с развитием кровотечений.

Пациенты, недавно имевшие кровотечение/кровохарканье (более 2.5 мл крови), не должны получать препарат Авастин®.

У пациентов с колоректальным раком возможны кровотечения ЖКТ, связанные с опухолью, в т.ч. ректальное кровотечение и мелена.

Редко наблюдались кровотечения, в т.ч. внутричерепные кровоизлияния, у пациентов с метастатическим поражением ЦНС или с глиобластомой.

Необходимо проводить мониторинг симптомов внутричерепных кровоизлияний, в случае их возникновения отменить терапию препаратом Авастин®.

У пациентов с врожденным геморрагическим диатезом, приобретенной коагулопатией или получавших полную дозу антикоагулянтов по поводу тромбоэмболии, перед назначением препарата Авастин® следует соблюдать осторожность ввиду отсутствия информации о профиле безопасности препарата у таких пациентов. Не наблюдалось повышения частоты развития кровотечения 3 степени тяжести и выше у пациентов, получавших препарат Авастин® и варфарин.

Сообщались отдельные случаи, а также серии случаев серьезных нежелательных явлений со *стороны органа зрения* (включая инфекционный эндофтальмит и другие воспалительные заболевания) после незарегистрированного интравитреального введения препарата Авастин®. Некоторые из этих явлений привели к потере остроты зрения различной степени тяжести, включая стойкую слепоту. Препарат Авастин® не предназначен для интравитреального введения.

У пациентов, получавших Авастин®, наблюдалась повышенная частота возникновения *артериальной гипертензии* всех степеней тяжести (до 42.1%). По всем показаниям частота артериальной гипертензии 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTC составила 0.4%-17.9%; 4 степени тяжести (гипертонический криз) наблюдалась у 1% пациентов.

Клинические данные по безопасности позволяют предположить, что частота случаев повышения АД, вероятно, зависит от дозы бевацизумаба.

Препарат Авастин® может быть назначен только больным с предварительно компенсированной артериальной гипертензией с дальнейшим контролем АД. Информация о влиянии препарата Авастин® у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией на момент начала терапии отсутствует. У пациентов с артериальной гипертензией, требующей лекарственной терапии, рекомендуется временно прекратить терапию препаратом Авастин® до достижения нормализации АД.

В большинстве случаев нормализация АД достигается с помощью стандартных антигипертензивных средств (ингибиторов АПФ, диуретиков и блокаторов медленных кальциевых каналов), подобранных индивидуально для каждого больного. Отмена терапии препаратом Авастин® или госпитализация требовались редко.

Очень редко наблюдались случаи гипертензивной энцефалопатии, некоторые с летальным исходом. Риск возникновения артериальной гипертензии, ассоциированной с терапией препаратом Авастин®, не коррелирует с исходными характеристиками больного, сопутствующим заболеванием или сопутствующей терапией.

Терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить при отсутствии нормализации АД, развитии гипертонического криза или гипертензивной энцефалопатии.

При терапии препаратом Авастин® зарегистрированы единичные случаи синдрома *задней обратимой энцефалопатии*, проявляющегося эпилептическим припадком, головной болью, психическими нарушениями, нарушением зрения, поражением зрительных центров коры головного мозга, с или без артериальной гипертензии и другими симптомами. Диагноз можно подтвердить с помощью методов визуализации головного мозга (предпочтительно с помощью МРТ). В случае развития синдрома задней обратимой энцефалопатии следует назначить симптоматическую терапию, тщательно контролировать АД и отменить препарат Авастин®. Обычно разрешение или улучшение симптоматики наступает через несколько дней, однако у некоторых пациентов наблюдались неврологические осложнения. Безопасность повторного назначения препарата Авастин® у таких пациентов не установлена.

При терапии препаратом Авастин® в комбинации с химиотерапией частота *артериальной тромбоэмболии*, включая инсульт, транзиторную ишемическую атаку и инфаркт миокарда и другие явления артериальной тромбоэмболии была выше, чем при назначении только химиотерапии. Общая частота возникновения случаев артериальной тромбоэмболии составила 3.8%. При возникновении артериальной тромбоэмболии терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить. Артериальная тромбоэмболия в анамнезе или возраст старше 65 лет ассоциируются с повышенным риском возникновения артериальной тромбоэмболии во время лечения препаратом Авастин®. При лечении таких пациентов необходимо проявлять осторожность.

Во время лечения препаратом Авастин® имеется повышенный риск развития *венозной тромбоэмболии* (ТЭЛА, тромбоз глубоких вен, тромбофлебит). Общая частота возникновения венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен и ТЭЛА) варьирует от 2.8% до 17.3%.

Терапию препаратом Авастин® необходимо прекратить при возникновении жизнеугрожающего явления (4 степень тяжести) венозной тромбоэмболии, включая ТЭЛА, а при степени тяжести венозной тромбоэмболии ≤3 следует проводить тщательный мониторинг за состоянием пациента.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) возникала при применении препарата Авастин® по всем показаниям, но в основном при метастатическом раке молочной железы. Наблюдались как бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка, так и ХСН, потребовавшая терапии или госпитализации.

ХСН 3 степени тяжести и выше наблюдалась у 3.5% пациентов, получавших препарат Авастин®. У пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с препаратами антрациклинового ряда, частота ХСН 3 степени тяжести и выше не отличалась от имеющихся данных при терапии метастатического рака молочной железы. У большинства пациентов наблюдалось улучшение симптомов и/или фракции выброса левого желудочка при соответствующем лечении.

Данные о риске развития ХСН у пациентов с ХСН II-IV класса по классификации NYHA в анамнезе отсутствуют.

В большинстве случаев ХСН возникала у пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших терапию антрациклинами, лучевую терапию на область грудной клетки в анамнезе или с другими факторами риска развития ХСН.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата Авастин® пациентам с клинически значимым сердечно-сосудистым заболеванием в анамнезе, таким как ишемическая болезнь сердца или ХСН.

У пациентов, которые не получали терапию препаратами антрациклинового ряда ранее, при применении препарата Авастин® и препаратов антрациклинового ряда не наблюдалось увеличения частоты ХСН любой степени тяжести по сравнению с монотерапией препаратами антрациклинового ряда. ХСН 3 степени тяжести и выше возникала несколько чаще в группе терапии препаратом Авастин® в комбинации с химиотерапией по сравнению с только химиотерапией, что соответствует и другим данным, полученным у пациентов с метастатическим раком молочной железы и не получающих сопутствующую терапию антрациклинами.

У пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой при терапии бевацизумабом и доксорубицином в кумулятивной дозе более 300 мг/м^2 наблюдалось повышение числа новых случаев ХСН. При сравнении терапии ритуксимаб/циклофосфамид/доксорубицин/ винкристин/преднизолон (R-CHOP) + бевацизумаб и R-CHOP число новых случаев не отличалось, но было выше, чем наблюдавшееся ранее при терапии доксорубицином. Частота ХСН была выше в группе R-CHOP+ бевацизумаб.

Препарат Авастин® может отрицательно влиять на заживление ран. Лечение бевацизумабом следует начинать не менее чем через 28 дней после обширного хирургического вмешательства или при полном заживлении хирургической раны. При развитии во время лечения осложнений, связанных с заживлением раны, препарат Авастин® необходимо временно отменить до полного заживления раны. Введение препарата Авастин® также необходимо временно прекратить в случае проведения планового хирургического вмешательства.

Зарегистрированы редкие случаи *некротизирующего фасциита* (в т.ч. с летальным исходом) у пациентов, получавших лечение препаратом Авастин®. Данное осложнение, как правило, развивалось на фоне нарушения заживления ран, перфорации ЖКТ или образования фистул. В случае выявления некротизирующего фасциита препарат Авастин® должен быть отменен и незамедлительно начато соответствующее лечение.

Протеинурия наблюдалась у 0.7-38% пациентов, получавших препарат Авастин®. По степени тяжести протеинурия варьировала от транзиторного бессимптомного выявления следов белка в моче и у 1.4% пациентов до нефротического синдрома (протеинурия 4 степени тяжести). Протеинурия 3 степени тяжести зарегистрирована у 8.1% пациентов, получавших препарат Авастин® по различным показаниям. Протеинурия не ассоциировалась с нарушением функции почек и редко требовала отмены терапии препаратом Авастин®. Риск развития протеинурии повышен у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе. Возможно, протеинурия 1 степени зависит от дозы препарата Авастин®. При развитии протеинурии 4 степени препарат Авастин® необходимо отменить. До начала и во время терапии препаратом Авастин® рекомендуется проводить анализ мочи на протеинурию.

В большинстве случаев при протеинурии ≥2 г/сут терапия препаратом Авастин® временно приостанавливалась до снижения протеинурии <2 г/сут.

При терапии препаратом Авастин® в комбинации с миелотоксичными режимами химиотерапии наблюдалось повышение частоты развития тяжелой *нейтропении, фебрильной нейтропении или инфекций с тяжелой нейтропенией* (включая случаи с летальным исходом).

У пациентов может наблюдаться повышенный риск развития *инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности.* Существуют данные о более частом развитии анафилактических реакций и реакций анафилактоидного типа у пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию.

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом во время и после введения препарата Авастин®. При возникновении инфузионной реакции необходимо прервать инфузию и провести соответствующие медицинские мероприятия. Систематическая премедикация не может являться гарантией отсутствия инфузионных реакций/реакций гиперчувствительности.

Сообщалось о случаях *остеонекроза челюсти* у онкологических пациентов, получавших Авастин®. Большинство из этих пациентов получали бисфосфонаты в/в ранее или в качестве сопутствующей терапии; остеонекроз челюсти является идентифицированным риском для бисфосфонатов. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном или последовательном применении препарата Авастин® и бисфосфонатов в/в. Инвазивные стоматологические процедуры также являются идентифицированным фактором риска. До начала лечения препаратом Авастин® следует провести стоматологическое обследование и соответствующие профилактические стоматологические мероприятия. По возможности следует избегать проведения инвазивных стоматологических процедур у пациентов, ранее получавших или получающих в настоящее время бисфосфонаты в/в.

Пациенты старше 65 лет: при назначении препарата Авастин® пациентам старше 65 лет существует повышенный риск возникновения артериальной тромбоэмболии (включая развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки, инфаркта миокарда), лейкопении 3-4 степени тяжести и тромбоцитопении, а также нейтропении (всех степеней тяжести), диареи, тошноты, головной боли и утомляемости по сравнению с пациентами ≤65 лет. Повышения частоты развития других побочных реакций, связанных с применением препарата Авастин® (перфорации ЖКТ, осложнения, связанные с заживлением ран, артериальная гипертензия, протеинурия, ХСН и кровотечения), у пациентов старше 65 лет по сравнению с пациентами ≤65 лет не отмечено.

Утилизация неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности должна проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводились. Пациентам, у которых возникли такие нежелательные явления как синкопе, сонливость или нарушение зрения, следует воздержаться от управления транспортными средствами, механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При назначении бевацизумаба в максимальной дозе 20 мг/кг каждые 2 недели в/в у нескольких пациентов отмечена головная боль (мигрень) тяжелой степени тяжести. При передозировке возможно усиление перечисленных дозозависимых побочных явлений.

Специфического антидота нет. Лечение симптоматическое.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику препарата Авастин®

Не было зарегистрировано клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Авастин® при совместном с химиотерапией применении. Не обнаружено статистически или клинически значимых различий клиренса препарата Авастин® у пациентов, получавших монотерапию, и у пациентов, получавших препарат Авастин® в комбинации с интерфероном альфа-2а или другими химиотерапевтическими препаратами (ИФЛ, ФУ/ЛВ, карбоплатин/паклитаксел, капецитабин, доксорубицин или цисплатин/гемцитабин).

Влияние препарата Авастин® на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

Препарат Авастин® не оказывает значительного влияния на фармакокинетику иринотекана и его активного метаболита (SN38), капецитабина и его метаболитов, а также оксалиплатина (определялось по свободному и общему уровню платины), интерферона альфа-2а, цисплатина.

Достоверных данных о влиянии препарата Авастин® на фармакокинетику гемцитабина нет.

Комбинация препарата Авастин® и сунитиниба

При применении препарата Авастин® (10 мг/кг 1 раз в 2 недели) в комбинации с сунитинибом (50 мг ежедневно) у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком зарегистрированы случаи развития микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА). МАГА относится к подгруппе гемолитических анемий, которая может проявляться фрагментацией эритроцитов, анемией и тромбоцитопенией. У некоторых пациентов дополнительно отмечаются неврологические нарушения, повышение концентрации креатинина, артериальная гипертензия, включая гипертонический криз. Эти симптомы были обратимы после прекращения терапии бевацизумабом и сунитинибом.

Лучевая терапия

При применении препарата Авастин® в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией (темозоломидом) у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой профиль безопасности препарата остается неизменным.

Безопасность и эффективность препарата Авастин® в комбинации с лучевой терапией при других показаниях не установлена.

Фармацевтическое взаимодействие

Препарат Авастин® фармацевтически несовместим с растворами декстрозы.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

⋆АВЕЛОКС® (AVELOX®)

MOXIFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, матовые, продолговатые, двояковыпуклые, с фаской, с гравировкой "BAYER" на одной стороне и "M400" – на другой.

	1 таб.
моксифлоксацина гидрохлорид	436.8 мг,
что соответствует содержанию моксифлоксацина	400 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 136 мг, кроскармеллоза натрия – 32 мг, лактозы моногидрат – 68 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 9-12.6 мг, краситель железа оксид красный – 300-420 мкг, макрогол 4000 – 3-4.2 мг, титана диоксид – 2.7-3.78 мг.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Раствор для инфузий прозрачный, желтого или желтого с зеленоватым цвета.

	250 мл
моксифлоксацина гидрохлорид	436 мг,
что соответствует содержанию моксифлоксацина	400 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 2 г, натрия гидроксида раствор 2N – 0-50 мг, хлористоводородная кислота 1N – 0-20 мг, вода д/и – 248.659-248.664 г.

250 мл – флаконы бесцветного стекла вместимостью 300 мл (1) – пачки картонные.

250 мл – контейнеры полимерные, запечатанные в защитные пакеты (12) – коробки картонные.

BAYER
Авелокс
Моксифлоксацин 400 мг
Для приема внутрь
5 таблеток покрытых пленочной оболочкой

1 флакон
250 мл
Стерильно
Авелокс
Моксифлоксацин
BAYER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальный бактерицидный препарат широкого спектра действия, 8-метоксифторхинолон. Бактерицидное действие моксифлоксацина обусловлено ингибированием бактериальных топоизомераз II и IV, что приводит к нарушению процессов репликации, репарации и транскрипции биосинтеза ДНК микробной клетки и, как следствие, к гибели микробных клеток.

Минимальные бактерицидные концентрации препарата в целом сопоставимы с его МИК.

Механизмы резистентности

Механизмы, приводящие к развитию устойчивости к пенициллинам, цефалоспоринам, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам, не влияют на антибактериальную активность моксифлоксацина. Перекрестной устойчивости между этими группами антибактериальных препаратов и моксифлоксацином не отмечается. До сих пор также не наблюдалось случаев плазмидной устойчивости. Общая частота развития устойчивости очень незначительна (10^{-7}-10^{-10}). Резистентность к моксифлоксацину развивается медленно путем множественных мутаций. Многократное воздействие моксифлоксацина на микроорганизмы в концентрациях ниже МИК сопровождается лишь ее незначительным увеличением. Отмечаются случаи перекрестной устойчивости к хинолонам. Тем не менее, некоторые устойчивые к другим хинолонам грамположительные и анаэробные микроорганизмы сохраняют чувствительность к моксифлоксацину.

Установлено, что добавление в структуру молекулы моксифлоксацина метоксигруппы в положении С8 увеличивает активность моксифлоксацина и снижает образование резистентных мутантных штаммов грамположительных бактерий. Присоединение бициклоаминовой группы в положении С7 предупреждает развитие активного эффлюкса, механизма резистентности к фторхинолонам.

Моксифлоксацин in vitro активен в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий, таких как Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Legionella spp., а также бактерий, резистентных к бета-лактамным и макролидным антибиотикам.

Влияние на кишечную микрофлору человека

В двух исследованиях, проведенных на добровольцах, отмечались следующие изменения кишечной микрофлоры после перорального приема моксифлоксацина: снижение концентраций Escherichia coli, Bacillus spp., Bacteroides vulgatus, Enterococcus spp., Klebsiella spp., а также анаэробов Bifidobacterium spp., Eubacterium spp., Peptostreptococcus spp. Эти изменения были обратимыми в течение двух недель. Токсинов Clostridium difficile не обнаружено.

Тестирование чувствительности in vitro

Спектр антибактериальной активности моксифлоксацина включает следующие микроорганизмы:

Чувствительные	Умеренно-чувствительные	Резистентные
	Грамположительные	
Gardnerella vaginalis		
Streptococcus pneumoniae (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и штаммы с множественной резистентностью к антибиотикам), а также штаммы, устойчивые к двум или более антибиотикам, таким как пенициллин (МИК≥2 мкг/мл), цефалоспорины II поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол		
Streptococcus pyogenes (группа А)*		
Группа Streptococcus milleri (S. anginosus*, S. constellatus* и S. intermedius)		
Группа Streptococcus viridans (S. viridans, S. mutans, S. mitis, S. sanguinis, S. salivarius, S. thermophilus, S. constellatus)		
Streptococcus agalactiae		
Streptococcus dysagalactiae		
Staphylococcus aureus (чувствительные к метициллину штаммы)*		Staphylococcus aureus (резистентные к метициллину/офлоксацину штаммы)**
Коагулаза-негативные Staphylococcus spp. (S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans), чувствительные к метициллину штаммы		Коагулаза-негативные Staphylococcus spp. (S. cohnii, S. epidermidis, S. haemolyticus, S. hominis, S. saprophyticus, S. simulans), резистентные к метициллину штаммы
	Enterococcus faecalis* (только штаммы, чувствительные к ванкомицину и гентамицину)	
	Enterococcus avium*	
	Enterococcus faecicum*	
	Грамотрицательные	
Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
Haemophillus parainfluenzae*		
Moraxella catarrhalis (включая штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазы)*		
Bordetella pertussis		
Legionella pneumophila	Escherichia coli*ª	
Acinetobacter baumanii	Klebsiella pneumoniae*ª	
	Klebsiella oxytoca	
	Citrobacter freundii*	
	Enterobacter spp. (E. aerogenes, E. intermedius, E. sakazaki)	
	Enterobacter cloacae*	
	Pantoea agglomerans	
		Pseudomonas aeruginosa
	Pseudomonas fluorescens	
	Burkholderia cepacia	
	Stenotrophomonas maltophilia	
	Proteus mirabilis*	
Proteus vulgaris		
	Morganella morganii	
	Neisseria gonorrhoeae*	
	Providencia spp. (P. rettgeri, P. stuartii)	
	Анаэробы	
	Bacteroides spp. (B. fragilis*, B. distasoni*, B. thetaiotaomicron*, B. ovatus*, B. uniformis*, B. vulgaris*)	
Fusobacterium spp.		
	Peptostreptococcus spp.*	
Porphyromonas spp.		
Prevotella spp.		
Propionibacterium spp.		
	Clostridium spp.*	
	Атипичные	
Chlamydia pneumoniae*		
Chlamydia trachomatis*		
Mycoplasma pneumoniae*		
Mycoplasma hominis		
Mycoplasma genitalium		
Legionella pneumophila*		
Coxiella burnettii		

* – чувствительность к моксифлоксацину подтверждена клиническими данными.

** – применение препарата Авелокс® не рекомендуется для лечения инфекций, вызванных штаммами Staphylococcus aureus, резистентными к метициллину (MRSA). В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами.

ª – возможно развитие приобретенной резистентности.

Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим при тестировании чувствительности штамма желательно иметь местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

Если у пациентов, проходящих лечение в стационаре, значение AUC/МИК$_{90}$, превышает 125, а C_{max}/МИК$_{90}$ находится в пределах 8-10, то это предполагает клиническое улучшение. У амбулаторных пациентов значения этих суррогатных параметров обычно меньше: AUC/МИК$_{90}$ >30-40.

Параметр (среднее значение)	AUIC* (ч) при приеме внутрь	AUC (ч) при инфузии	C_{max}/МИК$_{90}$ при приеме внутрь	C_{max}/МИК$_{90}$ (инфузии в течение 1 ч)
МИК$_{90}$ 0.125 мг/л	279	313	23.6	32.5
МИК$_{90}$ 0.25 мг/л	140	156	11.8	16.2
МИК$_{90}$ 0.5 мг/л	70	78	5.9	8.1

* AUIC – площадь под ингибирующей кривой (соотношение AUC/МИК$_{90}$)

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь моксифлоксацин абсорбируется быстро и почти полностью.

Абсолютная биодоступность при приеме внутрь и в/в инфузии составляет около 91%.

Фармакокинетика моксифлоксацина при приеме в дозе от 50 до 1200 мг однократно, а также по 600 мг/сут в течение 10 дней является линейной.

После однократного приема моксифлоксацина в дозе 400 мг C_{max} в крови достигается в течение 0.5-4 ч и составляет 3.1 мг/л. После приема внутрь 400 мг моксифлоксацина 1 раз/сут C_{ss}^{max} и C_{ss}^{min} составляют 3.2 мг/л и 0.6 мг/л, соответственно.

При приеме моксифлоксацина вместе с пищей отмечается незначительное увеличение времени достижения C_{max} (на 2 ч) и незначительное снижение C_{max} (приблизительно на 16%), при этом длительность абсорбции не изменяется. Однако эти данные не имеют клинического значения, и препарат можно применять независимо от приема пищи.

После однократной инфузии Авелокса в дозе 400 мг в течение 1 ч C_{max} достигается в конце инфузии и составляет 4.1 мг/л, что соответствует ее увеличению приблизительно на 26% по сравнению с величиной этого показателя при приеме внутрь. Экспозиция препарата, определяемая по показателю AUC, незначительно превышает таковую при приеме препарата внутрь.

При многократных в/в инфузиях в дозе 400 мг продолжительностью 1 ч C_{ss}^{max} и C_{ss}^{min} варьируют в пределах от 4.1 мг/л до 5.9 мг/л и от 0.43 мг/л до 0.84 мг/л, соответственно. Средние C_{ss}, равные 4.4 мг/л, достигаются в конце инфузии.

Распределение

Равновесное состояние достигается в течение 3 дней. Связывание с белками крови (главным образом с альбуминами) составляет около 45%.

Моксифлоксацин быстро распределяется в органах и тканях. V_d составляет приблизительно 2 л/кг.

Высокие концентрации моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме, создаются в легочной ткани (в т.ч. в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах), в носовых пазухах (верхнечелюстная и этмоидальная пазухи), в носовых полипах, очагах воспаления (в содержимом пузырей при поражении кожи). В интерстициальной жидкости и в слюне моксифлоксацин определяется в свободном, не связанном с белками виде, в концентрации выше, чем в плазме. Кроме того, высокие концентрации моксифлоксацина определяются в тканях органов брюшной полости, перитонеальной жидкости, а также в тканях женских половых органов.

Метаболизм

Моксифлоксацин подвергается биотрансформации 2-ой фазы и выводится из организма почками, а также через кишечник, как в неизмененном виде, так и в виде неактивных сульфосоединений (M1) и глюкуронидов (M2). Моксифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальной системой цитохрома P450. Метаболиты M1 и M2 присутствуют в плазме крови в концентрациях ниже, чем исходное соединение. По результатам доклинических исследований было доказано, что указанные метаболиты не имеют негативного воздействия на организм с точки зрения безопасности и переносимости.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет примерно 12 ч. Средний общий клиренс после приема препарата внутрь и после в/в введения в дозе 400 мг составляет 179-246 мл/мин.

Почечный клиренс составляет 24-53 мл/мин. Это свидетельствует о частичной канальцевой реабсорбции препарата.

Баланс масс исходного соединения и метаболитов 2-й фазы составляет приблизительно 96-98%, что указывает на отсутствие окислительного метаболизма. Около 22% однократной дозы (400 мг) выводится в неизмененном виде почками, около 26% – через кишечник.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При исследовании фармакокинетики моксифлоксацина у мужчин и женщин были выявлены различия в 33% по показателям AUC и C_{max}. Всасывание моксифлоксацина не зависело от пола. Различия в показателях AUC и C_{max} были обусловлены скорее разницей в массе тела, чем полом и не считаются клинически значимыми.

Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике моксифлоксацина у пациентов различных этнических групп и разного возраста.

Исследования фармакокинетики моксифлоксацина у детей не проводились.

Не выявлено существенных изменений фармакокинетики моксифлоксацина у пациентов с нарушением функции почек (в т.ч. при КК<30 мл/мин/1.73 м²) и у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе.

Не было существенных различий в концентрации моксифлоксацина у пациентов с нарушениями функции печени (классы A и B по шкале Чайлд-Пью) по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с нормальной функцией печени.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания у взрослых, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония (в т.ч. вызванная штаммами микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам*);
- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу);
- осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в т.ч. внутрибрюшинные абсцессы;
- неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. сальпингиты и эндометриты).

* – Streptococcus pneumoniae с множественной резистентностью к антибиотикам включают штаммы, резистентные к пенициллину, и штаммы, резистентные к двум или более антибиотикам из таких групп как пенициллины (при МИК ≥2 мг/мл), цефалоспорины II поколения (цефуроксим), макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь и в/в по 400 мг 1 раз/сут.

Продолжительность лечения Авелоксом при приеме внутрь и в/в введении определяется тяжестью инфекции и клиническим эффектом и составляет: при *обострении хронического бронхита* – 5-10 дней; при *внебольничной пневмонии* общая продолжительность ступенчатой терапии (в/в введение с последующим приемом внутрь) – 7-14 дней сначала в/в, затем внутрь, или 10 дней внутрь; при *остром синусите и неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей* – 7 дней; при *осложненных инфекциях кожи и подкожных тканей* общая продолжительность ступенчатой терапии (в/в введение с последующим приемом внутрь) составляет 7-21 день; при *осложненных интраабдоминальных инфекциях* общая продолжительность ступенчатой терапии (в/в введение препарата с последующим приемом внутрь) составляет 5-14 дней; при *неосложненных воспалительных заболеваниях органов малого таза* – 14 дней.

Продолжительность лечения Авелоксом может достигать 21 дня.

Изменения режима дозирования у **пожилых пациентов** не требуется.

Эффективность и безопасность применения моксифлоксацина у **детей и подростков** не установлена.

Пациентам с нарушениями функции печени изменения режима дозирования не требуется.

У пациентов с нарушением функции почек (в т.ч. при тяжелой степени почечной недостаточности с КК ≤ 30 мл/мин/1.73 м^2), а также у пациентов, находящихся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, изменения режима дозирования не требуется.

У пациентов различных этнических групп изменения режима дозирования не требуется.

Таблетки следует принимать, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи. Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Раствор для инфузий следует вводить в/в в течение 60 мин. Препарат можно вводить как в разбавленном, так и в неразбавленном виде с использованием Т-образного переходника). Раствор Авелокса совместим со следующими растворами: вода для инъекций, раствор натрия хлорида 0.9%, раствор натрия хлорида 1М, раствор декстрозы 5%, раствор декстрозы 10%, раствор декстрозы 40%, раствор ксилита 20%, раствор Рингера, раствор Рингера-лактата.

Следует использовать только прозрачный раствор.

После разведения совместимыми растворителями раствор Авелокса остается стабильным в течение 24 ч при комнатной температуре. Поскольку раствор нельзя замораживать или охлаждать, его нельзя хранить в холодильнике. При охлаждении раствор может преципитировать, однако при комнатной температуре преципитат обычно растворяется. Раствор следует хранить в производственной упаковке.

Если раствор для инфузий назначают совместно с другими препаратами, то каждый препарат следует вводить отдельно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные о неблагоприятных реакциях, зарегистрированных при применении моксифлоксацина 400 мг (внутрь, при ступенчатой терапии [в/в введение препарата с последующим его приемом внутрь] и только в/в), получены из клинических исследований и постмаркетинговых сообщений (выделены ***курсивом***). Неблагоприятные реакции, перечисленные в группе "часто", встречались с частотой ниже 3%, за исключением тошноты и диареи.

В каждой частотной группе нежелательные лекарственные реакции перечислены в порядке убывания значимости. Определение частоты побочных реакций: часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Инфекции: грибковые инфекции.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитемия, удлинение протромбинового времени и увеличение МНО; редко – изменение концентрации тромбопластина; очень редко – повышение концентрации протромбина и уменьшение МНО.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, крапивница, зуд, сыпь, эозинофилия; редко – анафилактические/анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани (потенциально угрожающий жизни); очень редко – анафилактический/анафилактоидный шок (в т.ч. потенциально угрожающий жизни).

Со стороны обмена веществ: нечасто – гиперлипидемия; редко – гипергликемия, гиперурикемия.

Психические расстройства: нечасто – тревожность, психомоторная гиперреактивность, ажитация; редко – эмоциональная лабильность, депрессия (***в очень редких случаях возможно поведение с тенденцией к самоповреждению, такое как суицидальные мысли или суицидальные попытки***), галлюцинации; очень редко – деперсонализация, психотические реакции (***потенциально проявляющиеся в поведении с тенденцией к самоповреждению, таком как суицидальные мысли или суицидальные попытки***).

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – парестезии, дизестезии, нарушения вкусовой чувствительности (включая в очень редких случаях агевзию), спутанность сознания, дезориентация, нарушения сна, тремор, вертиго, сонливость; редко – гипестезия, нарушения обоняния (включая аносмию), атипичные сновидения, нарушение координации (включая нарушения походки вследствие головокружения или вертиго, ***в очень редких случаях ведущие к травмам в результате падения, особенно у пожилых пациентов***), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. "grand mal" припадки), нарушения внимания, нарушения речи, амнезия, периферическая невропатия, полиневропатия; очень редко – гиперестезия.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушения зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС); очень редко – преходящая потеря зрения (особенно при реакциях со стороны ЦНС).

Со стороны органа слуха: редко – шум в ушах, ухудшение слуха, включая глухоту (обычно обратимое).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – удлинение интервала QT у пациентов с сопутствующей гипокалиемией; нечасто – удлинение интервала QT, ощущение сердцебиения, тахикардия, вазодилатация; редко – повышение АД, снижение АД, обмороки, желудочковые тахиаритмии; очень редко – неспецифические аритмии, ***полиморфная желудочковая тахикардия (типа "пируэт"), остановка сердца (преимущественно у лиц с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда).***

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, включая астматическое состояние.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, боли в животе, диарея; нечасто – сниженный аппетит и сниженное потребление пищи, запор, диспепсия, метеоризм, гастроэнтерит (кроме эрозивного гастроэнтерита), повышение активности амилазы; редко – дисфагия, стоматит, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто – нарушения функции печени (включая повышение активности ЛДГ), повышение концентрации билирубина, повышение активности ГГТ и ЩФ; редко – желтуха, гепатит (преимущественно холестатический); очень редко – ***фульминантный гепатит, потенциально приводящий к жизнеугрожающей печеночной недостаточности (включая фатальные случаи).***

Со стороны кожных покровов: очень редко - ***буллезные кожные реакции, например, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз (потенциально опасный для жизни).***

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, миалгия; редко – тендинит, повышение мышечного тонуса и судороги, мышечная слабость; очень редко – артрит, ***разрывы сухожилий, нарушение походки вследствие повреждения опорно-двигательного аппарата, усиление симптомов миастении.***

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – ***дегидратация (вызванная диареей или уменьшением приема жидкости);*** редко – нарушение функции почек, почечная недостаточность в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пациентов пожилого возраста с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

Со стороны организма в целом: нечасто – ***общее недомогание, неспецифическая боль, потливость.***

Местные реакции: часто – реакции в месте инъекции/инфузии; нечасто – ***флебит/тромбофлебит в месте инфузии.***

Частота развития следующих нежелательных реакций была выше в группе, получавшей ступенчатую терапию: часто – повышение активности ГГТ; нечасто – желудочковые тахиаритмии, артериальная гипотензия, отеки, псевдомембранозный колит (в очень редких случаях ассоциированный с угрожающими жизни осложнениями), судороги с различными клиническими проявлениями (в т.ч. "grand mal" припадки), галлюцинации, нарушение функции почек, почечная недостаточность (в результате дегидратации, что может привести к повреждению почек, особенно у пожилых пациентов с ранее существовавшими нарушениями функции почек).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда;
- в доклинических и клинических исследованиях после введения моксифлоксацина наблюдалось изменение электрофизиологических параметров сердца, выражавшихся в удлинении интервала QT. В связи с этим, применение моксифлоксацина противопоказано у пациентов следующих категорий: врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорригированная гипокалиемия; клинически значимая брадикардия; клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка; наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой;
- моксифлоксацин нельзя применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT;
- в связи с наличием в составе препарата лактозы, его прием противопоказан при врожденной непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблеток);
- в связи с ограниченным количеством клинических данным применение моксифлоксацина противопоказано пациентам с нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) и пациентам с повышением трансаминаз более, чем в 5 раз выше ВГН;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* применять при заболеваниях ЦНС (в т.ч. при заболеваниях, подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорожных припадков и снижающих порог судорожной готовности; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими как острая ишемия миокарда, особенно у женщин и пациентов пожилого возраста; при myasthenia gravis; при циррозе печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения моксифлоксацина при беременности не установлена и его применение противопоказано. Описаны случаи обратимых повреждений суставов у детей, получающих некоторые хинолоны, однако не сообщалось о проявлении этого эффекта у плода (при применении матерью во время беременности).

В *исследованиях на животных* была показана репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Как и другие хинолоны, моксифлоксацин вызывает повреждения хрящей крупных суставов у недоношенных животных. В доклинических исследованиях установлено, что небольшое количество моксифлоксацина выделяется в грудное молоко. Данные о его применении у женщин во время лактации отсутствуют. Поэтому назначение моксифлоксацина в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В некоторых случаях уже после первого применения препарата может развиться гиперчувствительность и аллергические реакции, о чем следует немедленно информировать врача. Очень редко даже после первого применения препарата анафилактические реакции могут прогрессировать до угрожающего жизни анафилактического шока. В этих случаях лечение препаратом Авелокс® следует прекратить и немедленно начать проводить необходимые лечебные мероприятия (в т.ч. противошоковые).

При применении препарата Авелокс® у некоторых пациентов может отмечаться удлинение интервала QT.

Авелокс® следует применять с осторожностью у женщин и пациентов пожилого возраста. Поскольку женщины по сравнению с мужчинами имеют более длинный интервал QT, они могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим интервал QT. Пожилые пациенты также более подвержены действию препаратов, оказывающих влияние на интервал QT.

Степень удлинения интервала QT может нарастать с повышением концентрации препарата, поэтому не следует превышать рекомендованную дозу. Удлинение интервала QT сопряжено с повышенным риском желудочковых аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию. Однако у пациентов с пневмонией корреляции между концентрацией моксифлоксацина в плазме крови и удлинением интервала QT отмечено было. Ни у одного из 9000 пациентов, получавших Авелокс®, не отмечалось сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев, связанных с удлинением интервала QT.

При применении препарата Авелокс® может увеличиваться риск развития желудочковых аритмий у пациентов с предрасполагающими к аритмиям состояниями.

В связи с этим Авелокс® противопоказан:

- пациентам с установленным удлинением интервала QT;
- пациентам с некорректированной гипокалиемией;
- пациентам с предрасполагающими к аритмиям состояниями, такими как клинически значимая брадикардия.

Авелокс® следует применять с осторожностью:

- у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями, такими как острая ишемия миокарда;
- у пациентов с циррозом печени (т.к. у данной категории пациентов нельзя исключить риск развития удлинения интервала QT).

При приеме препарата Авелокс® сообщалось о случаях фульминантного гепатита, потенциально приводящего к развитию печеночной недостаточности (включая фатальные случаи). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов печеночной недостаточности необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение препаратом Авелокс®.

При приеме препарата Авелокс® сообщалось о случаях развития буллезных поражений кожи (таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз). Пациента следует информировать о том, что в случае появления симптомов поражений кожи или слизистых оболочек необходимо обратиться к врачу, прежде чем продолжать лечение препаратом Авелокс®.

Применение препаратов хинолонового ряда сопряжено с возможным риском развития судорог. Авелокс® следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями ЦНС и нарушениями со стороны ЦНС, предрасполагающими к возникновению судорог или снижающими порог судорожной активности.

Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия, включая Авелокс®, сопряжено с риском развития псевдомембранозного колита, ассоциированного с приемом антибиотиков. Этот диагноз следует иметь в виду у пациентов, у которых на фоне лечения препаратом Авелокс® развилась тяжелая диарея. В этом случае немедленно должна быть назначена соответствующая терапия. Препараты, угнетающие перистальтику кишечника, противопоказаны при развитии тяжелой диареи.

Авелокс® следует применять с осторожностью у пациентов с миастенией в связи с возможным обострением заболевания.

На фоне терапии хинолонами, в т.ч. моксифлоксацином, возможно развитие тендинита и разрыва сухожилия, особенно у пожилых и пациентов, получающих ГКС. Описаны случаи, которые возникли в течение нескольких месяцев после завершения лечения. При первых симптомах боли или воспаления в месте повреждения прием препарата следует прекратить и разгрузить пораженную конечность.

При применении хинолонов отмечаются реакции фоточувствительности. Однако при проведении доклинических и клинических исследований, а также при применении препарата Авелокс® в практике не отмечалось реакций фоточувствительности. Тем не менее, пациенты, получающие Авелокс®, должны избегать воздействия прямых солнечных лучей и ультрафиолетового света.

Применение препарата в форме таблеток для приема внутрь не рекомендуется у пациенток с осложненными воспалительными заболеваниями органов малого таза (например, связанными с тубоовариальными или тазовыми абсцессами).

Не рекомендуется использовать моксифлоксацин для лечения инфекций, вызванных штаммами Staphylococcus aureus резистентными к метициллину. В случае предполагаемых или подтвержденных инфекций, вызванных MRSA, следует назначить лечение соответствующими антибактериальными препаратами.

Способность препарата Авелокс® подавлять рост микобактерий может стать причиной взаимодействия in vitro моксифлоксацина с тестом на Mycobacterium spp., приводящего к ложноотрицательным результатам при анализе образцов пациентов, которым в этот период проводится лечение препаратом Авелокс®. У пациентов, которым проводилось лечение хинолонами, включая препарат Авелокс®, описаны случаи сенсорной или сенсомоторной полиневропатии, приводящей к парестезиям, гипестезиям, дизестезиям или слабости. Пациентов, которым проводится лечение препаратом Авелокс®, следует предупредить о необходимости немедленного обращения к врачу перед продолжением лечения в случае возникновения симптомов невропатии, включающих боль, жжение, покалывание, онемение или слабость.

Реакции со стороны психики могут возникнуть даже после первого назначения фторхинолонов, включая моксифлоксацин. В очень редких случаях депрессия или психотические реакции прогрессируют до возникновения суицидальных мыслей и поведения с тенденцией к самоповреждению, включая суицидальные попытки. В случае развития у пациентов таких реакций следует отменить препарат Авелокс® и принять необходимые меры. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Авелокс® больным психозами и больным с психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Из-за широкого распространения и растущей заболеваемости инфекциями, вызванными резистентной к фторхинолонам Neisseria gonorrhoeae при лечении больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза не следует проводить монотерапию моксифлоксацином, за исключением случаев, когда присутствие резистентной к фторхинолонам N. gonorrhoeae исключено. Если нет возможности исключить присутствие резистентной к фторхинолонам N. gonorrhoeae, необходимо решить вопрос о дополнении эмпирической терапии моксифлоксацином соответствующим антибиотиком, который активен в отношении N. gonorrhoeae (например, цефалоспорин).

Пациенты, соблюдающие диету с пониженным содержанием соли (при сердечной недостаточности, почечной недостаточности, при нефротическом синдроме), должны учитывать, что в растворе для инфузий содержится натрия хлорид.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Фторхинолоны, включая моксифлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС и нарушения зрения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются ограниченные данные о передозировке моксифлоксацина. Не отмечено каких-либо побочных эффектов при применении Авелокса в дозе до 1200 мг однократно и по 600 мг в течение 10 дней и более.

Лечение: в случае передозировки в соответствии с клинической ситуацией проводят симптоматическую и поддерживающую терапию с ЭКГ-мониторингом.

Применение активированного угля сразу после перорального приема препарата может помочь предотвратить чрезмерное системное воздействие моксифлоксацина в случаях передозировки.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не требуется коррекция дозы при совместном применении препарата Авелокс® с атенололом, ранитидином, кальцийсодержащими добавками, с теофиллином, пероральными контрацептивными средствами, глибенкламидом, итраконазолом, дигоксином, морфином, пробенецидом (подтверждено отсутствие клинически значимого взаимодействия с моксифлоксацином).

Следует учитывать возможный аддитивный эффект удлинения интервала QT моксифлоксацина и других препаратов, которые влияют на удлинение интервала QT. Вследствие совместного применения моксифлоксацина и препаратов, влияющих на удлинение интервала QT, увеличивается риск развития желудочковой аритмии, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт". Противопоказано совместное применение моксифлоксацина со следующими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT: антиаритмические препараты класса IA (в т.ч. хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); антиаритмические препараты класса III (в т.ч. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид); нейролептики (в т.ч. фенотиазин, пимозид, сертиндол, галоперидол, сультоприд); трициклические антидепрессанты; противомикробные препараты (спарфлоксацин, эритромицин в/в, пентамидин, противомалярийные препараты, особенно галофантрин); антигистаминные препараты (терфенадин, астемизол, мизоластин); другие (цизаприд, винкамин в/в), бепридил, дифеманил.

Прием внутрь препарата Авелокс® и антацидов, поливитаминов и минералов может нарушить всасывание моксифлоксацина вследствие образования хелатных комплексов с поливалентными катионами, содержащимися в этих препаратах. В результате концентрация моксифлоксацина в плазме крови может быть значительно ниже терапевтической. В связи с этим антацидные, антиретровирусные (например, диданозин) и другие препараты, содержащие кальций, магний, алюминий, железо, сукральфат, цинк следует принимать как минимум за 4 ч до или через 4 ч после приема внутрь Авелокса.

При сочетанном применении Авелокса с варфарином протромбиновое время и другие параметры свертывания крови не изменяются.

У пациентов, получавших антикоагулянты в сочетании с антибиотиками, в т.ч. с моксифлоксацином, отмечаются случаи повышения антикоагулянтной активности противосвертывающих препаратов. Факторами риска являются наличие инфекционного заболевания (и сопутствующий воспалительный процесс), возраст и общее состояние пациента. Несмотря на то, что взаимодействия между моксифлоксацином и варфарином не выявляется, у пациентов, получающих сочетанное лечение этими препаратами, необходимо проводить мониторирование МНО и при необходимости корректировать дозу непрямых антикоагулянтов.

Моксифлоксацин и дигоксин не оказывают существенного влияния на фармакокинетические параметры друг друга. При повторном назначении моксифлоксацина C_{max} дигоксина увеличивалась приблизительно на 30%. При этом соотношение AUC и C_{min} дигоксина не изменяются.

При одновременном применении активированного угля и моксифлоксацина внутрь в дозе 400 мг системная биодоступность препарата снижается более чем на 80% в результате замедления его абсорбции. В случае передозировки применение активированного угля на ранней стадии всасывания препятствует дальнейшему повышению системного воздействия.

При в/в введении с одновременным пероральным приемом активированного угля системная биодоступность препарата незначительно снижается (приблизительно на 20%) вследствие адсорбции моксифлоксацина в просвете ЖКТ в процессе энтерогепатической циркуляции.

Всасывание моксифлоксацина не изменяется при одновременном приеме пищи (включая молочные продукты). Моксифлоксацин можно принимать независимо от приема пищи.

Несовместимость

Инфузионный раствор моксифлоксацина нельзя вводить одновременно со следующими препаратами: раствор натрия хлорида 10%, раствор натрия хлорида 20%, раствор натрия гидрокарбоната 4.2%, раствор натрия гидрокарбоната 8.4%.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Таблетки следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

Раствор для инфузий следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности препарата во флаконах – 5 лет, в контейнерах полимерных – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

АДАЛАТ® (ADALAT®)

NIFEDIPINE

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий прозрачный, желтоватого цвета.

	1 мл	1 фл.
нифедипин	100 мкг	5 мг

Вспомогательные вещества: этанол 96% – 7.5 г, макрогол 400 – 7.5 г, натрия гидроксид 0.1N (до pH 4.5-7.5), вода д/и – 34.995 г.

50 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные в комплекте с одноразовым шприцем и соединительной трубкой для инфузий – коробки картонные.

АДАПТОЛ (ADAPTOL)

зарегистрировано и произведено
OLAINFARM AS (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

	1 таб.
тетраметилтетраазабициклооктандион	500 мг

Вспомогательные вещества: метилцеллюлоза – 3.3 мг, кальция стеарат – 1.7 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

АДАПТОЛ
Тетраметилтетраазабициклооктандион&
20 таблеток по 500 мг
OlainFarm

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анксиолитик (транквилизатор). Адаптол является близким по химической структуре к естественным метаболитам организма – его молекула состоит из двух метилированных фрагментов мочевины, входящих в состав бициклической структуры.

Адаптол действует на активность структур, входящих в лимбико-ретикулярный комплекс, в частности, на эмоциогенные зоны гипоталамуса, а также оказывает действие на все 4 основные нейромедиаторные системы: GABA-, холин-, серотонин- и адренергическую, способствуя их сбалансированности и интеграции, но не оказывает периферического адреноблокирующего действия.

Устраняет или ослабляет беспокойство, тревогу, страх, внутреннее эмоциональное напряжение и раздражительность. Успокаивающий эффект не сопровождается миорелаксацией и нарушением координации движений.

Не снижает умственную и двигательную активность, поэтому Адаптол можно применять в течение рабочего дня или учебы. Не создает приподнятого настроения, ощущения эйфории.

Снотворным эффектом не обладает, но усиливает действие снотворных средств и улучшает течение сна при его нарушениях.

Адаптол облегчает или снимает никотиновую абстиненцию.

Кроме успокаивающего оказывает ноотропное действие. Адаптол улучшает когнитивные функции, внимание и умственную работоспособность, не стимулируя симптомы продуктивных психопатологических расстройств – бред, патологическую эмоциональную активность.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь Адаптол хорошо всасывается из ЖКТ (77-80%). C_{max} активного вещества в плазме крови достигается через 0.5 ч после приема препарата. Высокая концентрация активного вещества сохраняется в течение 3-4 ч, затем постепенно убывает.

Распределение

До 40% принятой дозы связывается с эритроцитами. Остальная часть не связывается с белками плазмы и находится в плазме крови в свободном виде, поэтому активное вещество беспрепятственно распределяется по организму и свободно преодолевает клеточные мембраны.

Метаболизм

Активное вещество не метаболизируется и не накапливается в организме.

Выведение

Около 55-70% принятой дозы выводится из организма с мочой, остальная часть – с калом в неизмененном виде в течение суток.

ПОКАЗАНИЯ

- неврозы и неврозоподобные состояния (раздражительность, эмоциональная неустойчивость, тревога и страх);
- для улучшения переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими соматовегетативных и неврологических побочных эффектов;
- кардиалгия различного генеза (не связанная с ИБС);
- никотиновая абстиненция (в составе комплексной терапии в качестве средства, снижающего влечение к курению табака).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь независимо от приема пищи по 500 мг 2-3 раза/сут. Максимальная разовая доза составляет 3 г, суточная – 10 г. Длительность курса лечения – от нескольких дней до 2-3 мес.

В комплексной терапии в качестве *средства, снижающего влечение к курению табака*, назначают по 500-1000 мг 3 раза/сут в течение 5-6 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: головокружение, понижение АД, диспептические расстройства, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд).

При применении в высоких дозах: бронхоспазм, понижение температуры тела, слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При понижении АД и/или температуры тела (возможно на 1-1.5°C) прием препарата прекращать не требуется. АД и температура тела нормализуются самостоятельно.

При возникновении аллергических реакций применение препарата следует прекратить.

Привыкание, зависимость (психическая и физическая) и синдром отмены к Адаптолу не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат способен вызывать понижение АД и слабость, что может отрицательно повлиять на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Препарат малотоксичен. Типичная клиническая картина передозировки отсутствует. Проявления тяжелых отравлений не зарегистрированы.

Симптомы: возможны слабость, артериальная гипотензия, головокружение.

Лечение: при подозрении на передозировку следует провести промывание желудка, симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно одновременное применение Адаптола с нейролептиками, транквилизаторами (в т.ч. бензодиазепинами), снотворными средствами, антидепрессантами и психостимуляторами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

АДВАНТАН (ADVANTAN)

METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE

зарегистрировано
INTENDIS GmbH (Германия)
произведено
INTENDIS MANUFACTURING S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 0.1%*** белого или желтоватого цвета, непрозрачный.

	1 г
метилпреднизолона ацепонат	1 мг

Вспомогательные вещества: децилолеат – 100 мг, глицерил моностеарат 40-55% – 85 мг, цетостеариловый спирт (цетиловый спирт 60%, стеариловый спирт 40%) – 25 мг, жир твердый – 25 мг, софтизан 378 – 75 мг, макрогола стеарат – 30 мг, глицерол 85% – 50 мг, динатрия эдетат – 1 мг, бензиловый спирт – 10 мг, бутилгидрокситолуол – 60 мкг, вода очищенная – 597.94 мг.

5 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения 0.1%*** белого или слегка желтоватого цвета, гомогенная, непрозрачная.

	1 г
метилпреднизолона ацепонат	1 мг

Вспомогательные вещества: парафин белый мягкий – 350 мг, парафин жидкий – 239 мг, воск пчелиный белый – 40 мг, эмульгатор Дехимулс Е – 70 мг, вода очищенная – 300 мг.

5 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения (жирная) 0.1%*** белого или слегка желтоватого цвета, полупрозрачная.

	1 г
метилпреднизолона ацепонат	1 мг

Вспомогательные вещества: парафин белый мягкий – 425 мг, парафин жидкий – 394 мг, воск микрокристаллический – 150 мг, масло касторовое гидрогенизированное – 30 мг.

5 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Эмульсия для наружного применения 0.1%*** белого цвета, непрозрачная.

	1 г
метилпреднизолона ацепонат	1 мг

Вспомогательные вещества: триглицериды среднецепочные – 150 мг, софтизан 378 – 50 мг, полиоксиэтилен-2-стериловый спирт – 40 мг, полиоксиэтилен-21-стериловый спирт – 40 мг, глицерол 85% – 30 мг, динатрия эдетат – 10 мг, бензиловый спирт – 12.5 мг, вода очищенная – 675.5 мг.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

АДГЕЛОН® (ADGELON)

зарегистрировано и произведено
ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для внутрисуставного введения в виде прозрачной, бесцветной жидкости, без запаха.

	1 мл
адгелон (0.01% раствор гликопротеина в воде для инъекций)	10^{-9} мл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, кальция хлорид, вода д/и.

2 мл – ампулы (10) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 мл – флаконы (10) – пачки картонные.
10 мл – флаконы (10) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, стимулирующий процесс регенерации хрящевой ткани. Активное вещество препарата представляет собой гликопротеин, выделенный из сыворотки крови крупного рогатого скота.

Препарат тормозит процесс дегенерации и стимулирует регенерацию хрящевой ткани при повреждении. Стимулирует рост культур фибробластов, пролиферативную активность лимфоцитов, препятствует развитию воспалительного процесса, обладает антиоксидантными свойствами, предупреждает повреждение мембранных структур клеток при

АДГЕЛОН® 2 мл
ГЛИКОПРОТЕИН СЫВОРОТОЧНЫЙ
РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ
СТЕРИЛЬНО
10 ампул

различных патологических состояниях. Усиливает адгезивные взаимодействия клеток мезенхимного происхождения. При повреждении суставного хряща стимулирует накопление хондробластов, их дифференцировку в хондроциты, заполнение хондроцитами области повреждения, восстановление суставной поверхности и подвижности сустава. Усиливает выработку хондроцитами хрящевого матрикса, коллагена II типа, протеогликанов. Способствует упорядочиванию структуры матрикса. Устраняет или уменьшает болевой синдром.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Адгелон® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

– остеоартроз крупных суставов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят внутрисуставно по 2 мл 2 раза в неделю или через день в асептических условиях процедурного кабинета. Одновременно можно вводить в несколько суставов.

Курс – 5-10 инъекций в зависимости от тяжести заболевания. Интервал между курсами не менее 4 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Системные реакции: аллергические реакции.

Местные реакции: боль, покраснение, отек тканей в области введения препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- инфекционные поражения кожи и тканей в области сустава;
- выраженный синовит;
- детский возраст (нет данных по эффективности и безопасности);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о применении препарата Адгелон® при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) в настоящее время нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При комплексной терапии рекомендуется соблюдать временной интервал (несколько часов) между инъекциями Адгелона и других препаратов.

При выраженном синовите введение препарата рекомендовано после купирования процесса или пункции сустава и удаления экссудата.

Перед ведением раствор необходимо нагреть до комнатной температуры. После введения пациенту рекомендуется соблюдать щадящий режим и избегать излишней нагрузки на сустав в течение 1-2 дней.

При появлении нежелательных реакций в месте введения препарата показано наложение холодного компресса (льда) на сустав в течение 10-15 мин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Адгелон® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственного взаимодействия препарата Адгелон® с антибиотиками, ГКС, НПВС не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 4° до 20°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭНДО-ФАРМ-А ЗАО
производственное предприятие
141100 Московская обл.
г. Щелково, ул. Талсинская 1а
Тел.: 8 (496) 566-16-43
Тел./Факс: 8 (496) 526-96-61

АДГЕЛОН® (ADGELON) капли

зарегистрировано и произведено
ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачной, бесцветной жидкости.

	1 мл
адгелон (0.01% раствор гликопротеина в воде для инъекций)	10^{-9} мл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, кальция хлорид, вода д/и.

1.5 мл – тюбик-капельницы (1) – пачки картонные.
5 мл – тюбик-капельницы (1) – пачки картонные.
5 мл – флаконы (1) – пачки картонные.

АДГЕЛОН®
КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
5 мл
СТЕРИЛЬНО
Св. №238200
АДГЕ
КАПЛИ Г
СТЕРИЛЬНО
Годен до
ЗАО ПП "ЭНДО-ФАР

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, стимулирующий процессы регенерации, для местного применения в офтальмологии. Активное вещество препарата представляет собой гликопротеин, выделенный из сыворотки крови крупного рогатого скота.

Адгелон® стимулирует репаративные процессы в роговице глаза, способствуя активации фибробластических элементов, препятствует развитию воспалительного процесса, разрастанию рубцовой ткани, врастанию сосудов в роговицу.

Фармакологическое действие препарата Адгелон® обусловлено его способностью модулировать адгезионные взаимодействия клеток мезенхимного происхождения, а также его свойством ингибировать процессы перекисного окисления липидов, которое можно рассматривать как универсальный механизм повреждения мембранных структур клеток при различных патологических состояниях, действии экстремальных факторов, а также старении.

В случае ожогового поражения глаз лечебный эффект Адгелона отмечается к 14-м суткам и сопровождается значительной пролиферацией фибробластических элементов, инфильтрующих травмированную роговичную ткань, при этом векторная направленность пролиферирующих клеток имитирует исходную морфологическую структуру роговицы.

Препарат нетоксичен, не оказывает неблагоприятного воздействия на ткани глаза и организм в целом, не вызывает аллергической реакции ткани при длительном применении.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Адгелон® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- кератопатии;
- эрозии роговицы;
- кератиты (в т.ч. герпетический и аденовирусный);
- ожоги глаз;
- проникающие ранения роговицы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Капли закапывают в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза по 1-2 капли 3-6 раз/сут в течение не менее 14 дней. В *тяжелых случаях* в течение первых 3-7 дней препарат закапывают каждые 2 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о применении препарата Адгелон® при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Возможно одновременное применение Адгелона с другими офтальмологическими препаратами, дезинфицирующими каплями и растворами антибиотиков. При комплексной терапии рекомендуется соблюдение временного интервала (15-30 мин) между инстилляциями препаратов.

Перед применением препарата Адгелон® необходимо снять контактные линзы и вновь установить их через 15 мин после закапывания препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Ввиду низкой концентрации препарата и его незначительной абсорбции возможность передозировки маловероятна.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Адгелон® с другими лекарственными препаратами не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 4° до 20°С. Срок годности – 2 года. После вскрытия флакона препарат может храниться при температуре от 4° до 10°С не более 2 суток.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭНДО-ФАРМ-А ЗАО
производственное предприятие
141100 Московская обл.
г. Щелково, ул. Талсинская 1а
Тел.: 8 (496) 566-16-43
Тел./Факс: 8 (496) 526-96-61

АЗАРАН (AZARAN)

CEFTRIAXONE

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 фл.
цефтриаксон (в форме натриевой соли)	1 г

Флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.
Флаконы бесцветного стекла (10) – пачки картонные.
Флаконы бесцветного стекла (50) – пачки картонные.

АЗАФЕН® (AZAPHEN)

PIPOFEZINE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки желтовато-зеленоватого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской; допускается наличие мраморности.

	1 таб.
пипофезин	25 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 4 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1.75 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 45 мг, лактозы моногидрат – 22 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) – 1.25 мг, магния стеарат – 1 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3, 4, 5) – пачки картонные.
14 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3, 4) – пачки картонные.
100 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
200 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
250 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
300 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

АЗАФЕН® МВ (AZAPHEN MR)

PIPOFEZINE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки с модифицированным высвобождением желтовато-зеленоватого цвета, круглые, двояковыпуклые; допускается наличие мраморности.

	1 таб.
пипофезин	150 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза (метоцел K4M Premium) – 90.7 мг, повидон (коллидон 25) – 5.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 102.0-98.7 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 5.5 мг, магния гидросиликат (тальк) – 7.1 мг, магния стеарат – 3.7 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
14 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

☆АЗЕЛИК® (AZELIC)

AZELAIC ACID

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 15%*** белого или почти белого цвета, допускается наличие слабого специфического запаха.

	100 г
азелаиновая кислота	15 г

Вспомогательные вещества: бензойная кислота – 0.1 г, метилпирролидон – 4 г, сквалан – 1 г, пропиленгликоль – 8 г, динатрия эдетат – 0.1 г, натрия гидроксид – 0.25 г, диметикон – 1 г, макрогола цетостеарат – 1.4 г, карбомер интерполимер – 1.4 г, вода очищенная – до 100 г.

5 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

АЗЕЛИК®
30 г
гель для наружного применения 15%
акрихин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для наружного применения. Обладает бактериостатической активностью в отношении Propionibacterium acne и Staphylococcus epidermidis, снижает выработку жирных кислот, способствующих возникновению акне. Уменьшает образование комедонов. Влияя на процесс ороговения клеток эпидермиса, подавляет рост и активность аномальных меланоцитов, вызывающих гиперпигментацию типа мелазмы. Оказывает противоугревое, депигментирующее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После нанесения на кожу проникает в эпидермис и дерму, 3.6% общей дозы абсорбируется в системный кровоток.

Метаболизм и выведение

Часть всосавшейся кислоты выводится почками в неизмененном виде, часть – в виде дикарбоновых кислот (С7, С5), образующихся в результате бета-окисления.

ПОКАЗАНИЯ

– угревая сыпь (acne vulgaris);
– розацеа.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно.

Гель следует наносить на предварительно тщательно вымытую (водой или очищенную мягким очищающим косметическим средством) и высушенную кожу лица. Гель наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 2 раза/сут (утром и вечером) и слегка втирают. Приблизительно 2.5 см геля достаточно для всей поверхности лица.

У пациентов с угрями обыкновенными (acne vulgaris) выраженное улучшение обычно наблюдается через 4 недели. Для получения наилучших результатов применение препарата следует продолжать в течение нескольких месяцев.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: в начале лечения возможно местнораздражающее действие, гиперемия и шелушение кожи, жжение, эритема, зуд, обычно прекращающиеся в процессе лечения; возможно – кожные аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период грудного вскармливания применяют только в случае, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случаях сильного выраженного раздражения кожи в первые недели лечения гель можно применять 1 раз/сут; также возможна кратковременная отмена препарата. После исчезновения симптомов раздражения кожи следует возобновить регулярное применение препарата в рекомендованной дозе.

Следует избегать попадания препарата в глаза, а также на слизистые оболочки носа, губ и рта, в случае нечаянного контакта – немедленно промыть водой.

Во время лечения необходимо защищать кожу от всего спектра солнечного излучения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время случаев передозировки препарата не описано.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Можно применять в сочетании с другими лекарственными средствами для терапии угревой сыпи.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

АЗИТРОМИЦИН (AZITHROMYCIN)

AZITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, белого цвета; содержимое капсул – порошок белого или белого со светло-желтым оттенком цвета; допускается наличие конгломератов, которые при надавливании стеклянной палочкой легко превращаются в сыпучий порошок.

	1 капс.
азитромицин (в форме дигидрата)	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский), магния стеарат, натрия лаурилсульфат, лактоза.

Состав капсул твердых желатиновых: желатин, титана диоксид.

6 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

☆АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА (AZITHROMYCIN ZENTIVA)

AZITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
азитромицина дигидрат	262.026 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный – 42.5 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, кальция гидрофосфат – 115.625 мг, магния стеарат – 6.375 мг, натрия лаурилсульфат – 1.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 7.3 мг, титана диоксид – 3.1 мг, макрогол 6000 – 700 мкг, тальк – 1.25 мг, эмульсия симетикона SE4 (вода – 67.4%, силоксаны и силиконы – 30%, целлюлоза метилированная – 2.5%, сорбиновая кислота – 0.1%) – 50 мкг, полисорбат 80 – 100 мкг.

3 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, продолговатые.

	1 таб.
азитромицина дигидрат	524.052 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	500 мг

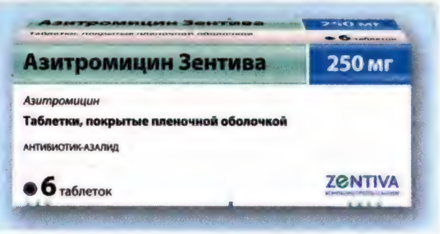
Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный – 85 мг, кроскармеллоза натрия – 18 мг, кальция гидрофосфат – 231.25 мг, магния стеарат – 12.75 мг, натрия лаурилсульфат – 3 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 14.6 мг, титана диоксид – 6.2 мг, макрогол 6000 – 1.4 мг, тальк – 2.5 мг, эмульсия симетикона SE4 (вода – 67.4%, силоксаны и силиконы – 30%, целлюлоза метилированная – 2.5%, сорбиновая кислота – 0.1%) – 100 мкг, полисорбат 80 – 200 мкг.

3 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов – азалидов. Обладает широким спектром противомикробного действия. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клетки. Связываясь с 50S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.



Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных, анаэробных, внутриклеточных и других микроорганизмов.

К азитромицину *чувствительны* грамположительные кокки: Streptococcus pneumoniae (пенициллин-чувствительные штаммы), Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные штаммы); аэробные грамотрицательные бактерии: Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Neisseria gonorrhoeae; некоторые анаэробные микроорганизмы: Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyriomonas spp.; а также Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Borrelia burgdorferi.

Микроорганизмы с *приобретенной резистентностью* к азитромицину: аэробные грамположительные микроорганизмы – Streptococcus pneumoniae (пенициллин-резистентные штаммы и штаммы со средней чувствительностью к пенициллину).

Микроорганизмы с *природной резистентностью:* аэробные грамположительные микроорганизмы – Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis (метициллин-резистентные штаммы), анаэробные микроорганизмы – Bacteroides fragilis.

Описаны случаи *перекрестной резистентности* между Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (бета-гемолитический стрептококк группы А), Enterococcus faecalis и Staphylococcus aureus (метициллин-резистентные штаммы) к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Азитромицин не применялся для лечения инфекционных заболеваний, вызванных Salmonella typhi (МИК < 16 мг/л) и Shigella spp.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) мг/л).

Микроорганизмы	**МИК, мг/л**	
	Чувствительные	**Устойчивые**
Staphylococcus spp.	≤ 1	> 2
Streptococcus spp. (группы А, В, С, G)	≤ 0.25	> 0.5
Streptococcus pneumoniae	≤ 0.25	> 0.5
Haemophilus influenzae	≤ 0.12	> 4
Moraxella catarrhalis	≤ 0.25	> 0.5
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0.25	> 0.5

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) азитромицина.

$МПК_{90}$ (мкг/мл)	**Микроорганизмы**
$МПК_{90}$≤0.01 мкг/мл	Haemophilus ducreyi, Mycoplasma pneumoniae
$МПК_{90}$ 0.01-0.1 мкг/мл	Actinomyces spp., Bordetella pertussis, Borrelia burgdorferi, Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., Moraxella catarrhalis, Propionibacterium acnes
$МПК_{90}$ 0.01-2 мкг/мл	Bacteriodes bivius, Bordetella parapertussis, Brucella melitensis, Campylobacter jejuni, Clostridium perfringens, Fusobacterium necrophorum, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida, Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Plesiomonas shigelloides, Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus группы С, F, G, Ureaplasma urealyticum, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus

МПК$_{90}$ 2-8 мкг/мл	Acinetobacter calcoaceticus, Aeromonas hydrophylia, Bacteroides fragilis, Bacteroides oralis, Clostridium difficile, Escherichia coli, Eubacterium lentum, Fusobacterium nucleatum, Salmonella enteritidis, Salmonella typhi, Shigella sonnei, Yersinia enterocolitica
МПК$_{90}$ >10 мкг/мл	Citrobacter spp., Corynebacterium spp., Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Eubacterium limosum, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Mycoplasma hominis, Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь азитромицин хорошо всасывается из ЖКТ, что обусловлено его устойчивостью в кислой среде и липофильностью.

После однократного приема внутрь 500 мг азитромицина C_{max} в плазме крови достигается через 2-3 ч и составляет 0.4 мг/л. Биодоступность составляет 37%.

Распределение

Азитромицин быстро распределяется в организме. Хорошо проникает в дыхательные пути, органы и ткани урогенитального тракта (в частности, в предстательную железу), в кожу и мягкие ткани. Высокая концентрация в тканях (в 10-50 раз выше, чем в плазме крови) и длительный $T_{1/2}$ обусловлены низким связыванием азитромицина с белками плазмы крови, а также его способностью проникать в эукариотические клетки и концентрироваться в среде с низким pH, окружающей лизосомы. Это, в свою очередь, определяет большой кажущийся V_d (31.1 л/кг) и высокий плазменный клиренс. Способность азитромицина накапливаться преимущественно в лизосомах особенно важна для эрадикации внутриклеточных возбудителей. Доказано, что фагоциты доставляют азитромицин в места локализации инфекции, где он высвобождается в процессе фагоцитоза.

Концентрация азитромицина в очагах инфекции достоверно выше, чем в здоровых тканях (в среднем на 24-34%). Несмотря на высокую концентрацию в фагоцитах, азитромицин не оказывает существенного влияния на их функцию.

Связывание с белками плазмы – 7-50% (обратно пропорционально концентрации в крови).

В печени деметилируется, образующиеся метаболиты не активны.

Выведение

У азитромицина длительный $T_{1/2}$ – 35-50 ч. Терапевтическая концентрация азитромицина сохраняется до 5-7 дней после приема последней дозы, что позволило разработать короткие (3-дневные и 5-дневные) курсы лечения. Азитромицин выводится в основном в неизмененном виде: 50% – через кишечник, 6% – почками.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к азитромицину микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (ангина, синусит, тонзиллит, фарингит, средний отит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмонии, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями);
- инфекции кожи и мягких тканей (угри обыкновенные средней степени тяжести, рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- неосложненные инфекции мочеполовых путей, вызванные Chlamydia trachomatis (уретрит и/или цервицит);
- начальная стадия болезни Лайма (боррелиоз) – мигрирующая эритема (erythema migrans).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут за 1 ч до или через 2 ч после еды, не разжевывая.

Взрослым и детям старше 12 лет и с массой тела более 45 кг

При *инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, ЛОР-органов, при инфекциях кожи и мягких тканей (за исключением хронической мигрирующей эритемы)* – 500 мг/сут за 1 прием в течение 3 дней (курсовая доза – 1.5 г).

При *угрях обыкновенных средней степени тяжести* – по 500 мг 1 раз/сут в течение 3 дней, затем по 500 мг 1 раз в неделю в течение 9 недель; курсовая доза – 6 г. Первую еженедельную таблетку следует принять через 7 дней после приема первой ежедневной таблетки (8-й день от начала лечения), последующие 8 еженедельных таблеток – с интервалом в 7 дней.

При *острых инфекциях мочеполовых органов (неосложненный уретрит или цервицит)* – 1 г (2 таб. по 500 мг) однократно.

При *болезни Лайма (боррелиоз) для лечения I стадии (erythema migrans)* – 1 г в 1-й день и со 2-го по 5-й день – по 500 мг ежедневно (курсовая доза – 3 г).

Для лечения **пациентов пожилого возраста старше 65 лет** используются те же дозы, что и для взрослых. Принимая во внимание, что среди пожилых пациентов могут быть люди с наличием аритмогенных факторов, необходимо обращать особое внимание на возможность развития у них сердечной аритмии и желудочковой тахикардии типа "пируэт".

При **нарушении функции почек (КК более 40 мл/мин)** коррекции дозы не требуется.

При **умеренном нарушении функции печени** коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота нежелательных реакций представлена по системам органов и в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA): очень частые (> 10%), частые (> 1% и < 10 %), нечастые (> 0.1% и < 1%), редкие (> 0.01% и <0.1%), очень редкие (< 0.01%), частота неизвестна (определить частоту встречаемости по имеющимся данным не представляется возможным).

Со стороны системы кроветворения: частые – эозинофилия, лимфоцитопения; нечастые – лейкопения, нейтропения; редкие тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы: частые – головная боль, головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений; нечастые – гипестезия, сонливость, бессонница; очень редкие – беспокойство, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния (или аносмия), извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения.

Со стороны психики: нечастые – повышенная возбудимость, бессонница; редкие – ажитация; частота неизвестна – агрессивность, тревожность, бред, галлюцинации.

Со стороны органа зрения: частые – нарушение четкости зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частые – обратимое нарушение слуха вплоть до глухоты (при длительном приеме высоких доз); нечастые – шум в ушах; редкие – вертиго.

Со стороны сердца: нечастые – ощущение сердцебиения; очень редкие – удлинение интервала QT, аритмия типа "пируэт", желудочковая тахикардия.

Со стороны сосудов: нечастые – "приливы" крови к лицу; частота неизвестна – снижение АД.

Со стороны ЖКТ: очень частые – тошнота, метеоризм, диарея; частые – боль в животе, рвота, диспепсия; нечастые – запор, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, язвы слизистой оболочки полости рта, повышение секреции слюнных желез; очень редкие – изменение цвета языка.

Со стороны эндокринной системы: очень редкие – панкреатит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечастые – повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови, дизурия, боль в области почек; очень редкие – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечастые – метроррагия, нарушение функции яичек.

Со стороны иммунной системы: нечастые – реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек; частота неизвестна – анафилактическая реакция.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частые – кожный зуд, кожная сыпь; нечастые – реакция фотосенсибилизации, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, сухость кожи, потливость; очень редкие – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны обмена веществ и питания: частые – анорексия, изменение концентрации калия.

Инфекционные заболевания: нечастые – кандидоз, в т.ч. слизистой оболочки полости рта и гениталий, вагинальные инфекции, пневмония, грибковые инфекции, бактериальные инфекции, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит; частота неизвестна – псевдомембранозный колит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечастые – гепатит; редкие – нарушение функции печени; очень редкие – холестатическая желтуха, печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом, в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени); некроз печени, фульминантный гепатит.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: нечастые – остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее; частота неизвестна – артралгия.

Со стороны дыхательной системы: нечастые – носовое кровотечение, одышка.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частые – слабость; нечастые – боль в груди, периферические отеки, астения, недомогание, отек лица, лихорадка.

Со стороны лабораторных показателей: частые – повышение количества базофилов, моноцитов, нейтрофилов, снижение или повышение концентрации бикарбонатов в плазме крови; нечастые – повышение активности печеночных трансаминаз, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение активности ЩФ, повышение содержания хлора в плазме крови, повышение концентрации глюкозы в плазме крови, увеличение количества тромбоцитов, повышение гематокрита, изменение содержания натрия в плазме крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушение функции печени тяжелой степени;
- нарушение функции почек тяжелой степени (КК < 40 мл/мин);
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 12 лет при массе тела менее 45 кг;
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином;
- повышенная чувствительность к азитромицину, эритромицину, другим макролидам, или кетолидам, или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при миастении; нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести; нарушениях функции почек легкой и средней степени тяжести (КК > 40 мл/мин); при аритмиях, наличии проаритмогенных факторов у пациентов с удлиненным интервалом QT (врожденным и приобретенным) или факторами риска удлинения интервала QT (получающие терапию антиаритмическими средствами классов IA, III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардии или тяжелой сердечной недостаточности); при одновременном применении антипсихотических препаратов (пимозид), антидепрессантов (циталопрам), фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин), циклоспорина, терфенадина, варфарина, дигоксина; а также пожилым пациентам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности возможно в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации следует приостановить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае пропуска очередного приема препарата Азитромицин Зентива пропущенную дозу следует принять как можно скорее, а последующие – с интервалом 24 ч.

Препарат Азитромицин Зентива следует применять по крайней мере, за 1 ч до и через 2 ч после приема антацидных препаратов.

После отмены лечения реакции повышенной чувствительности у некоторых пациентов могут сохраняться, что требует специфической терапии под наблюдением врача.

Препарат Азитромицин Зентива следует применять с осторожностью у пациентов с легкой и средней степенью нарушений функции печени из-за возможности развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности. При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия, прием препарата следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

При легких и средней степени нарушениях функции почек (КК >40 мл/мин) терапию препаратом Азитромицин Зентива следует проводить с осторожностью, под контролем состояния функции почек. При терминальной стадии почечной недостаточности (КК<10 мл/мин) отмечается увеличение концентрации азитромицина в плазме крови на 33%.

Азитромицин не является препаратом выбора для профилактики фарингита/тонзиллита, вызванного Streptococcus pyogenes, и профилактики острой ревматической лихорадки.

Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии препаратом Азитромицин Зентива следует регулярно обследовать пациентов на наличие резистентных микроорганизмов и признаки развития суперинфекций, в т.ч. грибковых.

Препарат Азитромицин Зентива не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции, т.к. фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий и удобный режим дозирования.

При длительном приеме препарата Азитромицин Зентива возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного Clostridium difficile, как в виде легкой диареи, так и в виде тяжелого колита. При развитии диареи на фоне приема азитромицина, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить клостридиальный псевдомембранозный колит.

Синдром замедленной реполяризации желудочков (синдром удлинения интервала QT) повышает риск развития аритмий (в т.ч. аритмии типа "пируэт") на фоне приема макролидов. Осторожность при применении азитромицина следует соблюдать у пациентов с удлинением интервала QT, получающих терапию антиаритмическими средствами классов IA, III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардии, аритмии или тяжелой сердечной недостаточности.

Применение макролидов может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При развитии нежелательных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения следует соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея, абдоминальная боль, нарушение функции печени.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия (прием активированного угля), контроль жизненно важных функций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антациды (алюминий- и магнийсодержащие) замедляют и снижают абсорбцию азитромицина (для пероральных форм), поэтому интервал между их приемом должен составлять 1 ч до или 2 ч после приема пищи и указанных лекарственных средств.

При совместном применении азитромицин не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови, однако существует риск развития рабдомиолиза.

При совместном применении варфарина и азитромицина (в обычных дозах) изменения протромбинового времени не выявлено, однако, учитывая, что при взаимодействии макролидов и варфарина возможно усиление антикоагулянтного действия, пациентам необходимо проводить тщательный контроль протромбинового времени.

При совместном приеме дигоксина и азитромицина необходимо контролировать концентрацию дигоксина в крови, т.к. многие макролиды повышают всасывание дигоксина в кишечнике, тем самым, увеличивая его концентрацию в плазме крови.

При условии совместного применения с циметидином за 2 ч до приема азитромицина, влияние на фармакокинетику азитромицина отсутствует.

При совместном применении азитромицина с рифабутином необходимо учитывать опасность развития нейтропении.

Нет данных о влиянии азитромицина на концентрацию в крови триазолама, мидазолама, циметидина, эфавиренза, флуконазола, индинавира, триметоприма/сульфаметоксазола при их совместном применении, однако не следует исключать возможности такого взаимодействия, т.к. известно взаимодействие макролидов с вышеперечисленными препаратами.

При совместном применении азитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможно усиление их токсического действия (вазоспазм, дизестезия). Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина и дигидроэрготамина, но из-за развития эрготизма при одновременном применении макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данные комбинации противопоказаны.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении терфенадина и азитромицина, поскольку было установлено, что одновременный прием терфенадина и различных видов антибиотиков вызывает аритмию и удлинение интервала QT. Исходя из этого, нельзя исключить вышеуказанных осложнений при совместном применении терфенадина и азитромицина.

При необходимости одновременного применения с циклоспорином рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови. Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (по 750 мг 3 раза/сут) вызывает повышение равновесной концентрации азитромицина в плазме крови. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не требуется.

При одновременном применении с зидовудином азитромицин не влияет на фармакокинетические параметры зидовудина в плазме крови или на выведение почками его и его метаболита глюкуронида, но в то же время увеличивается концентрация активного метаболита – фосфорилированного зидовудина – в моноядерных клетках периферических сосудов. Клиническое значение данного факта неясно.

Азитромицин слабо взаимодействует с изоферментами системы цитохрома P450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетических взаимодействиях аналогичных эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не является индуктором и ингибитором изоферментов системы цитохрома P450.

При совместном применении азитромицин не влияет на концентрацию в плазме крови лекарственных средств: карбамазепина, циметидина, диданозина, эфавиренза, флуконазола, индинавира, мидазолама, теофиллина, триазолама, цетиризина, триметоприма/сульфаметоксазола, силденафила, рифабутина и метилпреднизолона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Не требует специальных условий хранения. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

АКВА МАРИС (AQUA MARIS) назальный

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли назальные для детей*** бесцветные, прозрачные, без запаха.

	10 мл
вода морская с натуральными микроэлементами	3 мл,
в т.ч. Na^+	не менее 2500 мг/л
Ca^{2+}	не менее 80 мг/л
Mg^{2+}	не менее 350 мг/л
Cl^-	не менее 5500 мг/л
SO_4^{2-}	не менее 600 мг/л
HCO_3^-	не менее 30 мг/л

Вспомогательные вещества: вода очищенная.

10 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

✧ ***Спрей назальный дозированный*** в виде бесцветного прозрачного раствора без запаха.

	30 мл
вода морская с натуральными микроэлементами	9 мл,
в т.ч. Na^+	не менее 2500 мг/л
Ca^{2+}	не менее 80 мг/л
Mg^{2+}	не менее 350 мг/л
Cl^-	не менее 5500 мг/л
SO_4^{2-}	не менее 600 мг/л
HCO_3^-	не менее 30 мг/л

Вспомогательные вещества: вода очищенная.

30 мл (30.36 г) – флаконы темного стекла (1) с дозирующим устройством и распылительной головкой – пачки картонные.

Указатель фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

АКВА МАРИС (AQUA MARIS)

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей для местного применения*** в виде бесцветного прозрачного раствора со слабым характерным морским запахом.

	30 мл
стерильный гипертонический раствор воды Адриатического моря с натуральными солями и микроэлементами (100%) в т.ч.:	
Na^+	не менее 7500 мг/л
K^+	не менее 200 мг/л
Ca^{2+}	не менее 250 мг/л
Mg^{2+}	не менее 1000 мг/л
Cl^-	не менее 16500 мг/л
SO_4^{2-}	не менее 1800 мг/л
HCO_3^-	не менее 100 мг/л
Br^-	не менее 40 мг/л

30 мл – флаконы темного стекла (1) с распылительным устройством – пачки картонные.

СПРЕЙ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АКВА
МАРИС
ДЛЯ ГОРЛА
30 мл
АКВА
МАРИС
30 мл

АКВА МАРИС ПЛЮС (AQUA MARIS PLUS)

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный*** в виде бесцветного прозрачного раствора без запаха.

	100 г
вода Адриатического моря	25 г,
в т.ч. Na^+	мин. 1.9 мг/мл
Ca^{2+}	мин. 0.06 мг/мл
Mg^{2+}	мин. 0.25 мг/мл
Cl^-	мин. 4.1 мг/мл
SO_4^{2-}	мин. 0.45 мг/мл
HCO_3^-	мин. 0.025 мг/мл

Вспомогательные вещества: декспантенол 75L (не менее 75% декспантенола)* – 1.33 г, вода очищенная – 73.67 г. Не содержит консервантов.

30 мл – флаконы темного стекла (1) с распылительным устройством и защитной крышкой – пачки картонные.

* Декспантенол 75L – водный раствор, содержащий не менее 75% (R)-пантенола, стабилизированного приблизительно 1% D-пантолактона.

СПРЕЙ
АКВА
МАРИС
ПЛЮС
30 мл
АКВА
МАРИС
СПРЕЙ

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

АКВА МАРИС Стронг (AQUA MARIS Strong)

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный*** в виде бесцветного прозрачного раствора со слабым специфическим запахом.

30 мл

стерильный гипертонический раствор воды Адриатического моря (100%) в т.ч.:

Na^+	не менее 7.5 мг/мл
Ca^{2+}	не менее 250 мкг/мл
K^+	не менее 200 мкг/мл
Mg^{2+}	не менее 1 мг/мл
Cl^-	не менее 16.5 мг/мл
SO_4^{2-}	не менее 1.8 мг/мл
HCO_3^-	не менее 100 мкг/мл
Br^-	не менее 40 мкг/мл

Не содержит консервантов.

30 мл – флаконы темного стекла (1) с распылительным устройством – пачки картонные.

АКВАДЕТРИМ® (AQUADETRIM)

COLECALCIFEROL

зарегистрировано и произведено
MEDANA PHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь*** бесцветные, прозрачные или слегка опалесцирующие, с анисовым запахом.

1 мл (30 кап.)

колекальциферол (вит. D_3) .... 15 000 МЕ

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилрицинолеат, сахароза, натрия гидрофосфата додекагидрат, лимонной кислоты моногидрат, ароматизатор анисовый, бензиловый спирт, вода очищенная.

10 мл – флаконы темного стекла с пробкой-капельницей (1) – пачки картонные.

10 мл
АкваДетрим®
(Колекальциферол)
водный раствор витамина Д3
капли для приема внутрь 15 000 МЕ/мл
medana
АкваДетрим®
водный раствор витамина Д3
капли для приема внутрь 15 000 МЕ/мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора. Витамин D_3 является активным антирахитическим фактором. Самой важной функцией витамина D является регулирование метаболизма кальция и фосфатов, что способствует минерализации и росту скелета.

Витамин D_3 является естественной формой витамина D, которая образуется у человека в коже под действием солнечных лучей. По сравнению с витамином D_2 характеризуется на 25% более высокой активностью.

Колекальциферол играет существенную роль в абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике, в транспорте минеральных солей и в процессе кальцификации костей, регулирует также выведение кальция и фосфатов почками.

Присутствие в крови ионов кальция в физиологических концентрациях обеспечивает поддержание тонуса мышц скелетной мускулатуры, функцию миокарда, способствует проведению нервного возбуждения, регулирует процесс свертывания крови.

Витамин D необходим для нормального функционирования паращитовидных желез, также участвует в функционировании иммунной системы, влияя на продукцию лимфокинов.

Недостаток витамина D в пище, нарушение его всасывания, дефицит кальция, а также недостаточное пребывание на солнце в период быстрого роста ребенка приводит к рахиту, у взрослых – к остеомаляции, у беременных могут возникнуть симптомы тетании, нарушение процессов обызвествления костей новорожденных.

Повышенная потребность в витамине D возникает у женщин в период менопаузы, поскольку у них часто развивается остеопороз в связи с гормональными нарушениями.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Водный раствор колекальциферола всасывается лучше, чем масляный раствор (это имеет значение при применении у недоношенных детей, т.к. у данной категории пациентов наблюдается недостаточность продукции и поступления желчи в кишечник, что нарушает всасывание витаминов в виде масляных растворов).

После приема внутрь колекальциферол абсорбируется из тонкой кишки.

Распределение и метаболизм

Метаболизируется в печени и почках.

Проникает через плацентарный барьер. Выделяется с грудным молоком. Колекальциферол кумулирует в организме.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет несколько дней. Выводится почками в незначительном количестве, большая часть выводится с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности возможно увеличение $T_{1/2}$.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение:
- дефицита витамина D;
- рахита и рахитоподобных заболеваний;
- гипокальциемической тетании;
- остеомаляции;
- метаболических остеопатий (гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз).

Лечение остеопороза, в т.ч. постменопаузного (в составе комплексной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально, с учетом количества витамина D, которое получает пациент в составе пищевого рациона и в форме лекарственных препаратов.

Препарат принимают в 1 ложке жидкости (1 капля содержит 500 МЕ колекальциферола).

С целью *профилактики* **доношенным новорожденным с 4 недель жизни до 2-3 лет**, при правильном уходе и достаточном пребывании на свежем воздухе, препарат назначают в дозе 500-1000 МЕ (1-2 капли)/сут.

Недоношенным детям с 4 недель жизни, близнецам и детям, живущим в неблагоприятных условиях, назначают 1000-1500 МЕ (2-3 капли)/сут.

В летнее время года дозу можно уменьшить до 500 МЕ (1 капля)/сут.

Беременным ежедневно назначают 500 МЕ (1 капля)/сут в течение всей беременности, или 1000 МЕ/сут, начиная с 28 недели беременности.

В *постменопаузном периоде* назначают 500-1000 МЕ (1-2 капли)/сут.

С целью лечения при рахите препарат назначают ежедневно в дозе 2000-5000 МЕ (4-10 капель)/сут в течение 4-6 недель в зависимости от степени тяжести рахита (I, II или III) и варианта течения заболевания. При этом следует контролировать клиническое состояние пациента и биохимические показатели (уровень кальция, фосфора, активность ЩФ в крови и в моче). Начальная доза составляет 2000 МЕ/сут в течение 3-5 дней, затем при хорошей переносимости дозу повышают до индивидуальной лечебной (обычно до 3000 МЕ/сут). Доза 5000 МЕ/сут назначается только при выраженных костных изменениях. При необходимости после 1 недели перерыва курс лечения можно повторить. Лечение следует продолжать до получения четкого лечебного эффекта, с последующим переходом на профилактическую дозу 500-1500 МЕ/сут.

При *лечении рахитоподобных заболеваний* назначают 20 000-30 000 МЕ (40-60 капель)/сут в зависимости от возраста, массы тела и тяжести заболеваний, под контролем биохимических показателей крови и анализа мочи. Курс лечения – 4-6 недель.

При *лечении постменопаузного остеопороза (в составе комплексной терапии)* назначают 500-1000 МЕ (1-2 капли)/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Симптомы гипервитаминоза D: потеря аппетита, тошнота, рвота; головные, мышечные и суставные боли; запоры; сухость в полости рта; полиурия; слабость; нарушение психики, в т.ч. депрессия; потеря массы тела; нарушение сна; повышение температуры; в моче появляется белок, лейкоциты, гиалиновые цилиндры; повышение уровня кальция в крови и его выделение с мочой; возможен кальциноз почек, кровеносных сосудов, легких. При появлении признаков гипервитаминоза D необходимо отменить препарат, ограничить поступление кальция, назначить витамины А, С и В.

Прочие: возможны реакции повышенной чувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипервитаминоз D;
- гиперкальциемия;
- гиперкальциурия;
- мочекаменная болезнь (образование кальциевых оксалатных камней в почках);
- саркоидоз;
- острые и хронические заболевания почек;
- почечная недостаточность;
- активная форма туберкулеза легких;
- детский возраст до 4 недель;
- повышенная чувствительность к витамину D_3 и другим компонентам препарата (особенно к бензиловому спирту).

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов в состоянии иммобилизации; при приеме тиазидов, сердечных гликозидов; при беременности и в период лактации (грудного вскармливания); у грудных детей при предрасположенности к раннему зарастанию родничков (когда от рождения установлены малые размеры переднего темечка).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности не следует применять Аквадетрим® в высоких дозах из-за возможности проявления тератогенного действия в случае передозировки.

С осторожностью следует назначать Аквадетрим® в период лактации, т.к. при применении препарата в высоких дозах у кормящей матери возможно развитие симптомов передозировки у ребенка.

При беременности и в период грудного вскармливания доза витамина D_3 не должна превышать 600 МЕ/сут.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении препарата необходимо учитывать все возможные источники витамина D.

Применение препарата в лечебных целях у детей необходимо проводить под тщательным медицинским наблюдением и корректировать режим дозирования во время периодических обследований, особенно в первые месяцы жизни.

Продолжительное применение Аквадетрима в высоких дозах или применение препарата в ударных дозах может привести к хроническому гипервитаминозу D_3.

Не следует одновременно применять Аквадетрим® и кальций в высоких дозах.

Контроль лабораторных показателей

При применении препарата в лечебных целях необходимо контролировать уровень кальция в крови и моче.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, беспокойство, жажда, полиурия, диарея, кишечная колика. Частыми симптомами являются головная, мышечная и суставная боли, депрессии, нарушения психики, атаксия, ступор, прогрессирующая потеря массы тела. Развивается нарушение функции почек с альбуминурией, эритроцитурией и полиурией, повышенной потерей калия, гипостенурией, никтурией и повышением АД.

В тяжелых случаях возможно помутнение роговой оболочки, реже – отек сосочка зрительного нерва, воспаление радужной оболочки вплоть до развития катаракты. Возможно образование камней в почках, обызвествление мягких тканей, в т.ч. кровеносных сосудов, сердца, легких, кожи.

Редко развивается холестатическая желтуха.

Лечение: отмена препарата. Назначают прием большого количества жидкости. При необходимости может потребоваться госпитализация.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Аквадетрима с противоэпилептическими препаратами, рифампицином, колестирамином абсорбция колекальциферола снижается.

При одновременном применении Аквадетрима и тиазидных диуретиков повышается риск развития гиперкальциемии.

Одновременное применение Аквадетрима с сердечными гликозидами может усиливать их токсическое действие (повышается риск развития нарушений ритма сердца).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

☆АКИНЕТОН® (AKINETON®)

BIPERIDEN

зарегистрировано
DESMA GmbH (Германия)
произведено
SIRTON PHARMACEUTICALS S.p.A. (Италия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
бипериденa лактат	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия лактат – 14 мг, вода д/и – 989 мг.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – пленка глубокой вытяжки (1) – пачки картонные.

5 ампул по 1 мл
Соблюдать инструкцию по применению!
Акинетон®
Бипериден
раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл
Холиноблокатор центральный
Desma GmbH

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антихолинергический препарат центрального действия, снижает активность холинергических нейронов полосатого тела (структурного компонента экстрапирамидной системы). Периферическое антихолинергическое действие выражено в меньшей степени. Снижает тремор и ригидность. Биперiден вызывает психомоторное возбуждение, вегетативные нарушения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

Связывание с белками плазмы – 91-94%. Плазменный клиренс составляет 11.6±0.8 мл/мин/кг. Выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Биперiден полностью метаболизируется. Основные метаболиты – бициклогептан и пиперидин.

Выведение

Выводится в виде метаболитов с мочой и калом. Выведение осуществляется в две фазы. $T_{1/2}$ первой фазы составляет 1.5 ч, $T_{1/2}$ второй фазы – 24 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пожилых пациентов $T_{1/2}$ может увеличиваться.

ПОКАЗАНИЯ

- синдром паркинсонизма у взрослых;
- экстрапирамидные симптомы у детей и у взрослых, вызванные нейролептиками или аналогично действующими препаратами;
- отравление никотином или фосфоросодержащими органическими веществами у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При *синдроме паркинсонизма* у **взрослых** в тяжелых случаях препарат вводят в/м или в/в медленно в дозе 10-20 мг (2-4 мл), разделенной на 2-4 инъекции.

При *двигательных нарушениях, вызванных действием лекарственных средств*, для быстрого достижения терапевтического ответа **взрослым** препарат назначают в/м или в/в медленно в дозе 2.5-5 мг (0.5-1 мл) однократно. При необходимости эту же дозу можно повторно ввести через 30 мин. Максимальная суточная доза составляет 10-20 мг (2-4 мл).

Детям в возрасте до 1 года препарат назначают в/в медленно в дозе 1 мг (0.2 мл), в **возрасте до 6 лет** – 2 мг (0.4 мл) и в **возрасте до 10 лет** – 3 мг (0.6 мл). При необходимости эту дозу можно повторно ввести через 30 мин. Введение препарата следует прекратить, если во время введения развиваются побочные эффекты.

Опыт применения препарата Акинетон® при лекарственной дистонии у детей ограничен проведением коротких курсов лечения препаратом.

При *отравлении никотином* **взрослым** в дополнение к стандартной терапии препарат назначают в/м в дозе 5-10 мг (1-2 мл) и в/в в дозе 5 мг в тех случаях, когда жизнь пациента находится под угрозой.

В *случае отравления органической фосфорной смесью* проводят индивидуальное дозирование бипериdена, в зависимости от степени отравления. Препарат вводят в/в в дозе 5 мг с повторным введением до исчезновения признаков отравления.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головокружение, сонливость, слабость, повышенная утомляемость, тревога, спутанность сознания, эйфория, нарушение памяти и в отдельных случаях галлюцинации, делириозные расстройства; нервозность, головная боль, бессонница, дискинезия, атаксия, мышечные судороги и нарушение речи. При повышенном возбуждении нервной системы, особенно у пациентов с нарушениями церебральной функции, необходимо снизить дозу препарата.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, увеличение слюнных желез, запор, дискомфорт в эпигастрии, тошнота.

Со стороны органа зрения: парез аккомодации, мидриаз, сопровождаемый фотофобией, закрытоугольная глаукома (следует регулярно контролировать внутриглазное давление).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия и брадикардия, снижение АД.

Со стороны мочевыделительной системы: затрудненное мочеиспускание, особенно у пациентов с гиперплазией предстательной железы (в этом случае рекомендуется снизить дозу); более редко – задержка мочи.

Прочие: уменьшение потоотделения, аллергические реакции, лекарственная зависимость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- закрытоугольная глаукома;
- стеноз ЖКТ;
- мегаколон;
- обструкция ЖКТ;
- повышенная индивидуальная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при гиперплазии предстательной железы, задержке мочевыведения, нарушениях ритма сердца, пожилым больным (особенно при наличии органической мозговой симптоматики) и пациентам, предрасположенным к эпилептическим припадкам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Поскольку опыт применения препарата Акинетон® при беременности ограничен, то назначать его следует после тщательной оценки потенциальной пользы терапии для матери и возможного риска для плода, особенно в I триместре.

Биперiден выводится с грудным молоком, в котором его концентрации могут достигать концентраций, наблюдаемых в плазме крови, поэтому в период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Побочные эффекты наблюдаются, прежде всего, на ранних стадиях лечения и при слишком быстром повышении дозы.

За исключением случаев угрожающих жизни осложнений следует избегать резкой отмены препарата.

У пожилых больных, в особенности имеющих церебральные нарушения сосудистого или дегенеративного характера, часто может проявляться повышенная чувствительность к препарату.

Антихолинергические лекарственные средства центрального действия, аналогичные препарату Акинетон®, могут повышать предрасположенность к эпилептическим припадкам. Поэтому врачам следует принимать во внимание этот факт при лечении больных с такой предрасположенностью.

Поздняя дискинезия, вызванная нейролептиками, может усиливаться под действием препарата Акинетон®.

Паркинсонические симптомы в случае развившейся поздней дискинезии в отдельных случаях бывают настолько тяжелыми, что препятствуют продолжению лечения антихолинергическими лекарственными средствами.

Отмечено злоупотребление препаратом Акинетон®. Это явление возможно связано с улучшением настроения и временными эйфорическими эффектами этого лекарственного средства, которые изредка наблюдаются.

При проведении продолжительной терапии препаратом Акинетон® следует регулярно проверять внутриглазное давление.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Прием препарата Акинетон®, в особенности в сочетании с другими лекарственными средствами центрального действия, антихолинергическими средствами, может нарушить способность к управлению автомобилем и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: расширенные, медленно реагирующие на свет зрачки (мидриаз), сухость слизистых оболочек, покраснение кожи, учащенное сердцебиение, атония мочевого пузыря и кишечника, гипертермия, в особенности у детей и возбуждение, спутанность сознания, делирий, коллапс.

Лечение: антидот – ингибиторы ацетилхолинэстеразы и прежде всего физостигмин, при необходимости – катетеризация мочевого пузыря. Проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение препарата Акинетон® в сочетании с другими антихолинергическими психотропными лекарственными средствами, с антигистаминными, противопаркинсоническими и противоэпилептическими лекарственными средствами может способствовать усилению центральных и периферических побочных эффектов.

Одновременный прием хинидина может вызвать усиление антихолинергических сердечно-сосудистых эффектов (особенно нарушение AV-проводимости).

Одновременное назначение с леводопой может усиливать дискинезию.

Антихолинергические средства могут усиливать центральные побочные эффекты петидина.

При лечении препаратом усиливается угнетающее действие этанола на ЦНС.

Акинетон® ослабляет действие метоклопрамида и аналогично действующих средств на ЖКТ.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список А. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

СВИЧ ООО
191040 Санкт-Петербург
Пушкинская ул. 12/2 – 21
Тел./Факс: (812) 572-22-76

☆АКИНЕТОН® (AKINETON®) таблетки

BIPERIDEN

зарегистрировано
DESMA GmbH (Германия)
произведено
Laboratorio PHARMACEUTICO SIT s.r.l. (Италия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки почти белого цвета, плоскоцилиндрические, на одной стороне которых имеется крестообразная риска, с фасками.

	1 таб.
бипериденa гидрохлорид	2 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфата дигидрат, крахмал картофельный, коповидон, тальк, магния стеарат, вода очищенная.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

100 таблеток
Соблюдать инструкцию по применению!
Акинетон®
Бипериден
таблетки 2 мг
Холиноблокатор центральный
Desma GmbH

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антихолинергический препарат центрального действия, снижает активность холинергических нейронов полосатого тела (структурного компонента экстрапирамидной системы). Периферическое антихолинергическое действие выражено в меньшей степени. Снижает тремор и ригидность. Бипериден вызывает психомоторное возбуждение, вегетативные нарушения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема препарата внутрь C_{max} достигается через 0.5-2 ч и составляет 1.01-6.53 нг/мл. C_{ss} после приема препарата внутрь в дозе 2 мг 2 раза/сут достигается через 15.7-40.7 ч. Биодоступность после однократного приема внутрь составляет около 33±5%.

Связывание с белками плазмы после приема внутрь и парентерального введения – 91-94%. Плазменный клиренс составляет 11.6±0.8 мл/мин/кг. Выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Бипериден полностью метаболизируется. Основные метаболиты – бициклогептан и пиперидин.

Выведение

Выводится в виде метаболитов с мочой и калом.

Выведение осуществляется в две фазы. $T_{1/2}$ первой фазы составляет 1.5 ч, $T_{1/2}$ второй фазы – 24 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пожилых пациентов $T_{1/2}$ может увеличиваться до 38 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- синдром паркинсонизма у взрослых;
- экстрапирамидные симптомы у детей и у взрослых, вызванные нейролептиками или аналогично действующими препаратами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При назначении препарата внутрь лечение обычно начинают с небольших доз, постепенно их повышая, в зависимости от терапевтического действия и побочных эффектов.

При *паркинсонизме* **взрослым** назначают по 1 мг 1-2 раза/сут. Дозу можно увеличивать на 2 мг каждые сутки. Поддерживающая доза составляет 3-16 мг/сут (разделенная на 3-4 приема). Максимальная суточная доза составляет 16 мг. Общую суточную дозу следует равномерно распределить на дозы для приема в течение суток. После достижения оптимальной дозы пациентов следует переводить на прием препарата Акинетон® ретард.

При *двигательных нарушениях, вызванных действием лекарственных средств*, в зависимости от тяжести симптомов **взрослым** назначают по 1-4 мг 1-4 раза/сут в качестве корректора нейролептической терапии, **детям в возрасте 3-15 лет** – 1-2 мг 1-3 раза/сут.

Таблетки следует принимать во время или после приема пищи, запивая жидкостью.

Нежелательные побочные эффекты со стороны ЖКТ можно уменьшить, принимая таблетки сразу после еды. Продолжительность лечения зависит от вида заболевания. При отмене Акинетона, его дозу следует постепенно снижать.

Опыт применения препарата Акинетон® при лекарственной дистонии у детей ограничен проведением коротких курсов лечения препаратом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головокружение, сонливость, слабость, повышенная утомляемость, тревога, спутанность сознания, эйфория, нарушение памяти и в отдельных случаях галлюцинации, делириозные расстройства; нервозность, головная боль, бессонница, дискинезия, атаксия, мышечные судороги и нарушение речи. При повышенном возбуждении нервной системы, особенно у пациентов с нарушениями церебральной функции, необходимо снизить дозу препарата.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, увеличение слюнных желез, запор, дискомфорт в эпигастрии, тошнота.

Со стороны органа зрения: парез аккомодации, мидриаз, сопровождаемый фотофобией, закрытоугольная глаукома (следует регулярно контролировать внутриглазное давление).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия и брадикардия, снижение АД.

Со стороны мочевыделительной системы: затрудненное мочеиспускание, особенно у пациентов с гиперплазией предстательной железы (в этом случае рекомендуется снизить дозу); более редко – задержка мочи.

Прочие: уменьшение потоотделения, аллергические реакции, лекарственная зависимость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- закрытоугольная глаукома;
- стеноз ЖКТ;
- мегаколон;
- обструкция ЖКТ;
- детский возраст до 3 лет;
- повышенная индивидуальная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при гиперплазии предстательной железы, задержке мочевыведения, нарушениях ритма сердца, пожилым больным (особенно при наличии органической мозговой симптоматики) и пациентам, предрасположенным к эпилептическим припадкам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Поскольку опыт применения препарата Акинетон® при беременности ограничен, то назначать его следует после тщательной оценки потенциальной пользы терапии для матери и возможного риска для плода, особенно в I триместре.

Бипериден выводится с грудным молоком, в котором его концентрации могут достигать концентраций, наблюдаемых в плазме крови, поэтому в период лечения следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Побочные эффекты наблюдаются, прежде всего, на ранних стадиях лечения и при слишком быстром повышении дозы.

За исключением случаев угрожающих жизни осложнений следует избегать резкой отмены препарата.

У пожилых больных, в особенности имеющих церебральные нарушения сосудистого или дегенеративного характера, часто может проявляться повышенная чувствительность к препарату.

Антихолинергические лекарственные средства центрального действия, аналогичные препарату Акинетон®, могут повышать предрасположенность к эпилептическим припадкам. Поэтому врачам следует принимать во внимание этот факт при лечении больных с такой предрасположенностью.

Поздняя дискинезия, вызванная нейролептиками, может усиливаться под действием препарата Акинетон®.

Паркинсонические симптомы в случае развившейся поздней дискинезии в отдельных случаях бывают настолько тяжелыми, что препятствуют продолжению лечения антихолинергическими лекарственными средствами.

Отмечено злоупотребление препаратом Акинетон®. Это явление возможно связано с улучшением настроения и временными эйфорическими эффектами этого лекарственного средства, которые изредка наблюдаются.

При проведении продолжительной терапии препаратом Акинетон® следует регулярно проверять внутриглазное давление.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Прием препарата Акинетон®, в особенности в сочетании с другими лекарственными средствами центрального действия, антихолинергическими средствами, может нарушить способность к управлению автомобилем и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: расширенные, медленно реагирующие на свет зрачки (мидриаз), сухость слизистых оболочек, покраснение кожи, учащенное сердцебиение, атония мочевого пузыря и кишечника, гипертермия, в особенности у детей и возбуждение, спутанность сознания, делирий, коллапс.

Лечение: антидот – ингибиторы ацетилхолинэстеразы и прежде всего физостигмин, при необходимости – катетеризация мочевого пузыря. Проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение препарата Акинетон® в сочетании с другими антихолинергическими психотропными лекарственными средствами, с антигистаминными, противопаркинсоническими и противоэпилептическими лекарственными средствами может способствовать усилению центральных и периферических побочных эффектов.

Одновременный прием хинидина может вызвать усиление антихолинергических сердечно-сосудистых эффектов (особенно нарушение AV-проводимости).

Одновременное назначение с леводопой может усиливать дискинезию.

Антихолинергические средства могут усиливать центральные побочные эффекты петидина.

При лечении препаратом усиливается угнетающее действие этанола на ЦНС.

Акинетон® ослабляет действие метоклопрамида и аналогично действующих средств на ЖКТ.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список А. Препарат в форме таблеток следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

СВИЧ ООО
191040 Санкт-Петербург
Пушкинская ул. 12/2 – 21
Тел./Факс: (812) 572-22-76

☆АККУЗИД® (ACCUZIDE®)

QUINAPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах и маркировкой "PD 222" на одной стороне.

	1 таб.
хинаприла гидрохлорид	10.832 мг,
что соответствует содержанию хинаприла	10 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 32.348 мг, магния карбонат – 35.32 мг, повидон K25 – 4 мг, кросповидон – 4 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый OY-S-6937 (гипромеллоза, гипролоза, титана диоксид, макрогол 400, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный) – 3 мг, воск травяной – 0.05 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, треугольные, двояковыпуклые, с риской и маркировкой "PD 220" на одной стороне.

	1 таб.
хинаприла гидрохлорид	21.664 мг,
что соответствует содержанию хинаприла	20 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 77.196 мг, магния карбонат – 70.64 мг, повидон K25 – 8 мг, кросповидон – 8 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый OY-S-6937 (гипромеллоза, гипролоза, титана диоксид, макрогол 400, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный) – 6 мг, воск травяной – 0.1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "PD 223" на одной стороне.

	1 таб.
хинаприла гидрохлорид	21.664 мг,
что соответствует содержанию хинаприла	20 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 64.696 мг, магния карбонат – 70.64 мг, повидон K25 – 8 мг, кросповидон – 8 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый OY-S-6937 (гипромеллоза, гипролоза, титана диоксид, макрогол 400, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный) – 6 мг, воск травяной – 0.1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Pfizer
АККУЗИД®
12,5 мг
Гидрохлоротиазид
20 мг
Хинаприл
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток,
покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат, в состав которого входят ингибитор АПФ хинаприл и тиазидный диуретик гидрохлоротиазид.

АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который оказывает сосудосуживающее действие и контролирует тонус сосудов, в т.ч. за счет стимуляции секреции альдостерона корой надпочечников. Хинаприл конкурентно ингибирует циркулирующий в плазме крови и тканевой АПФ и вызывает снижение вазопрессорной активности и секреции альдостерона. Устранение отрицательного влияния ангиотензина II на секрецию ренина по механизму обратной связи приводит к увеличению активности ренина плазмы крови.

При этом снижение АД сопровождается уменьшением ОПСС и сопротивления почечных сосудов, в то время как изменения ЧСС, сердечного выброса, почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и фильтрационной фракции являются незначительными или отсутствуют. Хинаприл повышает толерантность к физической нагрузке. При длительном применении способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией; улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Усиливает коронарный и почечный кровоток. Снижает агрегацию тромбоцитов.

Кроме того, хинаприл несколько снижает потерю калия, вызываемую гидрохлоротиазидом, который за счет своего диуретического действия также повышает активность ренина плазмы крови, секрецию альдостерона, снижает содержание калия в сыворотке крови и увеличивает его экскрецию с мочой.

Гидрохлоротиазид – диуретик, оказывающий прямое действие на почки, повышая выведение ионов натрия, хлоридов, воды, а также калия и бикарбонатных ионов, и снижая выведение ионов кальция. При длительном применении отмечается снижение ОПСС. Таким образом, применение комбинации хинаприла и гидрохлоротиазида приводит к более выраженному снижению АД, чем терапия каждым препаратом в отдельности.

Антигипертензивное действие хинаприла развивается в течение 1 ч после приема внутрь, достигает максимума через 2-4 ч и продолжается в течение 24 ч при длительном лечении. В некоторых случаях для достижения максимального антигипертензивного эффекта терапии требуется не менее 2 недель.

Диуретическое действие гидрохлоротиазида развивается в течение 2 ч, достигает максимума примерно через 4 ч и продолжается около 6-12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хинаприл и гидрохлоротиазид не оказывают влияния на фармакокинетику друг друга.

Хинаприл

Всасывание и распределение

После приема внутрь C_{max} хинаприла достигается в течение 1 ч. Хинаприл быстро метаболизируется до хинаприлата, который является мощным ингибитором АПФ. Степень всасывания хинаприла составляет примерно 60%. C_{max} хинаприлата в плазме крови достигается примерно через 2 ч после приема внутрь хинаприла.

Около 38% от принятой дозы хинаприла циркулирует в виде хинаприлата. Примерно 97% хинаприла и хинаприлата циркулируют в плазме крови в связанном с белками виде. Хинаприл и его метаболиты не проникают через ГЭБ.

Метаболизм и выведение

Хинаприл метаболизируется до хинаприлата путем отщепления эфирной группы (главный метаболит – двухосновная кислота хинаприла).

$T_{1/2}$ хинаприла из плазмы крови составляет около 1 ч. Хинаприлат выводится в основном путем почечной экскреции, а его $T_{1/2}$ составляет около 3 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У больных с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ хинаприлата увеличивается по мере снижения КК.

Выведение хинаприлата снижается также у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) и тесно коррелирует с показателями функции почек, однако в целом различий эффективности и безопасности лечения пациентов пожилого и более молодого возраста не выявлено.

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

Гидрохлоротиазид абсорбируется несколько медленнее, C_{max} достигается через 1-2.5 ч. Степень всасывания составляет 50-80%.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком, но не проникает через ГЭБ.

Метаболизм и выведение

Гидрохлоротиазид не метаболизируется в печени и выводится с мочой в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет от 4 до 15 ч. Около 61% от принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (у пациентов, которым показана комбинированная терапия хинаприлом и гидрохлоротиазидом).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут, независимо от приема пищи.

Для пациентов, не получающих диуретик (независимо от того, проводилась монотерапия хинаприлом или нет), рекомендуемая начальная доза Аккузида составляет 10 мг+12.5 мг 1 раз/сут. В дальнейшем при необходимости доза может быть увеличена до максимальной дозы 20 мг+25 мг 1 раз/сут. Эффективный контроль АД обычно достигается при применении препарата Аккузид® в диапазоне доз от 10 мг+12.5 мг/сут до 20 мг+12.5 мг/сут.

У **пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (КК >60 мл/мин)** начальная доза препарата Аккузид® составляет 10 мг+12.5 мг.

Препарат Аккузид® не следует назначать в качестве начальной терапии у **пациентов с нарушением функции почек с КК <60 мл/мин**. У **пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 60-30 мл/мин)** следует применять хинаприл в начальной дозе 5 мг с дальнейшим титрованием.

У **пациентов пожилого возраста** не требуется коррекции дозы препарата Аккузид®. Начальная доза препарата составляет 10 мг+12.5 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, встречавшиеся у пациентов, получавших хинаприл в сочетании с гидрохлоротиазидом

Более 1% пациентов: головная боль, головокружение, кашель, непродуктивный стойкий кашель (проходил после прекращения терапии), повышенная утомляемость, миалгия, вирусные инфекции, ринит, тошнота, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, бессонница, бронхит, диспепсия, астения, фарингит, симптомы вазодилатации, вертиго, боль в грудной клетке, боль в животе, боль в спине.

В целом, побочные реакции были слабо выраженными и преходящими, не зависели от возраста, пола, расовой принадлежности и длительности терапии.

Лабораторные показатели: увеличение (более чем в 1.25 раза по сравнению с ВГН) концентрации креатинина и азота мочевины в крови, соответственно, у 3% и 4% пациентов, получавших хинаприл и гидрохлоротиазид.

Побочные реакции, встречавшиеся у 0.5-1% пациентов, получавших хинаприл в сочетании с гидрохлоротиазидом

Со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы: повышенная возбудимость, парестезия, депрессия, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, обморок, нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, периферические отеки (в т.ч. генерализованные), гипертонический криз, стенокардия, сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: одышка, синусит.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта и горла, запор или диарея, метеоризм, панкреатит, гепатит, желудочно-кишечное кровотечение, нарушение функциональных печеночных тестов.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, ангионевротический отек кишечника, фотосенсибилизация, многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, пузырчатка, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактические реакции.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в суставах.

Со стороны мочевыделительной системы: инфекции мочевых путей, нарушения функции почек, острая почечная недостаточность.

Со стороны половой системы: снижение потенции.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения.

Прочие: алопеция, гиперкалиемия, повышенное потоотделение.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат для в/в введения) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту, снижение АД и гриппоподобный синдром.

Побочные реакции, отмечавшиеся при применении гидрохлоротиазида

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия и гипохлоремический алкалоз, гипонатриемия (спутанность сознания, судороги, летаргия, замедление процесса мышления, повышенная утомляемость, возбудимость, мышечные судороги), гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия с развитием приступа подагры.

Гипохлоремический алкалоз (сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, нарушение ритма сердца, изменения в настроении или психике, судороги и боли в мышцах, тошнота, рвота, повышенная утомляемость или слабость) может вызывать печеночную энцефалопатию или печеночную кому.

Лечение тиазидами может снижать толерантность к глюкозе, и латентно протекающий сахарный диабет может манифестировать. При применении высоких доз могут повышаться концентрации липидов в плазме крови.

Со стороны пищеварительной системы: холецистит, сиаладенит, анорексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, ортостатическая гипотензия, васкулит.

Со стороны органов кроветворения: апластическая анемия.

Аллергические реакции: пурпура, некротический васкулит, респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легкого), фоточувствительность, анафилактические реакции вплоть до шока.

Со стороны органа зрения: преходящая нечеткость зрения, преходящая острая миопия и острая открытоугольная глаукома.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение почечной функции, интерстициальный нефрит.

Со стороны половой системы: снижение потенции.

Постмаркетинговые исследования

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, легочное сердце, васкулит, тромбоз глубоких вен.

Со стороны пищеварительной системы: опухоли ЖКТ, холестатическая желтуха, гепатит, эзофагит, рвота, диарея.

Со стороны системы кроветворения: анемия.

Со стороны обмена веществ: снижение массы тела.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миопатия, миозит, артрит.

Со стороны нервной системы: паралич, гемиплегия, нарушения речи, нарушение походки, явления менингизма, амнезия.

Со стороны дыхательной системы: пневмония, бронхиальная астма.

Со стороны кожных покровов: крапивница, макулопапулезная сыпь, петехии.

Со стороны мочевыделительной системы: альбуминурия, пиурия, гематурия, нефроз.

Прочие: шок, случайные травмы, воспаление подкожной жировой клетчатки, генерализованные отеки, грыжа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек в анамнезе в результате предшествующей терапии ингибиторами АПФ, идиопатический и наследственный ангионевротический отек;
- тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин);
- анурия;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- болезнь Аддисона;
- рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия и гипонатриемия;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка сердца;
- сахарный диабет с наличием хронической болезни почек с почечной недостаточностью средней степени тяжести (СКФ <60 мл/мин);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к активным веществам, вспомогательным компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к производным сульфонамида.
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1.73 м^2), у пациентов с гиперкалиемией (>5 ммоль/л), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с пониженным АД;
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II или другими ингибиторами АПФ у пациентов с сахарным диабетом и поражением органов-мишеней в терминальной стадии, у пациентов с нарушением функции почек от средней степени тяжести до тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин/1.73 м^2), у пациентов с гиперкалиемией (>5 ммоль/л), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с пониженным АД.

С *осторожностью* следует назначать препарат у пациентов, ранее принимавших диуретики и соблюдающих диету с ограниченным потреблением соли или находящихся на гемодиализе; при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов с или без сопутствующей почечной недостаточности; при состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в т.ч. рвота и диарея); угнетении костномозгового кроветворения; аортальном стенозе, цереброваскулярных заболеваниях (резкое снижение АД на фоне терапии ингибиторами АПФ может ухудшить течение данных заболеваний); состояниях после трансплантации почек, двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки; тяжелых аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермия); нарушении функции или прогрессирующих заболеваниях печени; сахарном диабете; обширных хирургических вмешательствах и общей анестезии; при одновременном применении других антигипертензивных средств, а также ингибиторов ферментов mTOR и ДПП-4; при одновременном применении сердечных гликозидов и других препаратов, способных привести к развитию желудочковой тахикардии по типу "пируэт"; при нарушении водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия); при подагре; симптоматической гиперурикемии; при закрытоугольной глаукоме; в пожилом возрасте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Аккузид® противопоказано при беременности, женщинам, планирующим беременность, а также женщинам репродуктивного возраста, не применяющим надежные методы контрацепции.

Женщинам репродуктивного возраста, принимающим препарат Аккузид®, следует применять надежные методы контрацепции.

При наступлении беременности во время лечения Аккузидом препарат следует отменить как можно быстрее.

Назначение ингибиторов АПФ при беременности сопровождается увеличением риска развития аномалий сердечно-сосудистой и нервной системы плода. Кроме того, на фоне применения ингибиторов АПФ при беременности описаны случаи маловодия, преждевременных родов, рождения детей с артериальной гипотензией, нарушением функции почек, включая острую почечную недостаточность, гипоплазией костей черепа, контрактурами конечностей, черепно-лицевыми аномалиями, гипоплазией легких, задержкой внутриутробного развития, открытым артериальным протоком, а также случаи внутриутробной гибели плода и смерти новорожденных. Часто маловодие диагностируется после того, как плод был необратимо поврежден.

Новорожденных, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, следует наблюдать с целью выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При появлении олигурии следует поддерживать АД и перфузию почек.

Тиазиды проникают через плацентарный барьер и обнаруживаются в крови пуповины. Нетератогенные эффекты тиазидов включают в себя желтуху и тромбоцитопению плода и/или новорожденного, также допускается возможность проявления других нежелательных явлений, наблюдающихся у взрослых.

Ингибиторы АПФ, включая хинаприл, в ограниченной степени проникают в грудное молоко. Тиазидные диуретики выводятся с грудным молоком. Учитывая возможность развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, не следует применять Аккузид® в период лактации, а при необходимости его применения следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ангионевротический отек

При лечении ингибиторами АПФ описаны случаи ангионевротического отека лица и шеи, в т.ч. у 0.1% больных, получавших хинаприл. При появлении гортанного свиста или ангионевротического отека лица, языка или голосовой щели, трудностей при проглатывании пищи или дыхании Аккузид® следует немедленно отменить. Пациенту необходимо назначить адекватное лечение и наблюдать его до исчезновения отека. Для уменьшения симптомов могут быть использованы антигистаминные препараты. Ангионевротический отек с поражением гортани может привести к летальному исходу. Если отек языка, голосовой щели или гортани угрожает развитием обструкции дыхательных путей, необходима адекватная неотложная терапия, включающая в себя п/к введение раствора эпинефрина (адреналина) 1:1000 (0.3-0.5 мл). При лечении ингибиторами АПФ описаны также случаи ангионевротического отека кишечника. У пациентов отмечали боль в области живота (с/без тошноты и рвоты); в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и нормальной активностью С1-эстеразы. Диагноз устанавливали с помощью компьютерной томографии брюшной области, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ.

У пациентов, которые перенесли ангионевротический отек, не связанный с ингибитором АПФ, риск его развития может быть повышен при лечении препаратами этой группы.

Пациенты, одновременно получающие терапию ингибиторами ферментов mTOR (например, темсиролимус) и ДПП-4 (например, вилдаглиптин) могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека.

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у европеоидной. Так же как при применении других ингибиторов АПФ, хинаприл может оказаться менее эффективным для снижения АД у пациентов негроидной расы.

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых (осы, пчелы), могут развиться стойкие анафилактоидные реакции, угрожающие жизни. Временное прекращение приема ингибитора АПФ способствует регрессии симптомов, однако они могут возникать вновь при возобновлении терапии ингибиторами АПФ.

Анафилактоидные реакции могут также развиваться при назначении ингибиторов АПФ пациентам, которым проводили аферез ЛПНП с применением декстран сульфата или пациентам, находящимся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, таких как полиакрилонитриловые. Необходимо применять альтернативную гиполипидемическую терапию или использовать другие мембраны для гемодиализа.

Артериальная гипотензия

Аккузид® может вызывать преходящую артериальную гипотензию, однако не чаще, чем при монотерапии обоими компонентами препарата. Симптоматическая гипотензия редко встречается при лечении хинаприлом больных с неосложненной артериальной гипертензией, однако она может развиться в результате терапии ингибиторами АПФ у больных со сниженным ОЦК, например, после лечения диуретиками, при соблюдении диеты с ограниченным потреблением натрия или при проведении гемодиализа. В случае появления симптоматической гипотензии пациенту следует придать горизонтальное положение и при необходимости провести ему в/в инфузию с использованием 0.9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата, однако в подобных случаях целесообразно снизить его дозу.

Хроническая сердечная недостаточность

У больных с хронической сердечной недостаточностью в сочетании или без почечной недостаточности терапия ингибитором АПФ по поводу артериальной гипертензии может привести к чрезмерному снижению АД, которое может сопровождаться олигурией, азотемией и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью и даже летальным исходом. Лечение таких больных препаратом Аккузид® следует начинать под тщательным медицинским контролем и наблюдением в течение первых 2 недель и при увеличении дозы препарата.

Агранулоцитоз

В редких случаях терапия ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием агранулоцитоза и подавлением костномозгового кроветворения у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, но чаще у пациентов с нарушенной функцией почек, особенно с заболеваниями соединительной ткани. В этих случаях следует контролировать число лейкоцитов в крови.

При появлении любых симптомов инфекции (например, боль в горле, лихорадка) больным следует немедленно обратиться к врачу, т.к. подобные симптомы могут быть проявлением нейтропении.

Системная красная волчанка

Тиазидные диуретики могут иногда вызывать обострение СКВ.

Нарушение функции почек

Аккузид® не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин), т.к. тиазидные диуретики способствуют прогрессированию азотемии и обладают кумулятивным эффектом при длительном применении у таких пациентов. Препаратами выбора у данной группы пациентов, получающих терапию хинаприлом, являются "петлевые" диуретики. По этой причине не следует применять фиксированную комбинацию гидрохлоротиазид/хинаприл у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

$T_{1/2}$ хинаприлата увеличивается при снижении КК. Пациентам с КК менее 60 мл/мин, но более 30 мл/мин хинаприл следует назначать в более низкой начальной дозе. У таких пациентов дозу препарата Аккузид® следует увеличивать с учетом клинического состояния пациента, при регулярном контроле функции почек, хотя в клинических исследованиях не было отмечено дальнейшего ухудшения функции почек при лечении препаратом Аккузид®.

У больных артериальной гипертензией без явных признаков исходного нарушения функции почек при применении хинаприла, особенно в сочетании с диуретиком, отмечено повышение концентрации азота мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, которое обычно выражено слабо и носит, как правило, преходящий характер. Подобные изменения наиболее вероятны у пациентов с исходными нарушениями функции почек. В таких случаях может потребоваться снижение дозы препарата Аккузид®. У всех больных артериальной гипертензией следует контролировать функцию почек. Не следует применять препарат Аккузид® в качестве начальной терапии у пациентов с КК менее 60 мл/мин.

Влияние РААС

У некоторых пациентов подавление активности РААС может привести к нарушению функции почек. У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью функция почек может зависеть от активности РААС, поэтому лечение ингибиторами АПФ, включая хинаприл, может привести к олигурии и/или прогрессирующей азотемии, а в редких случаях – к острой почечной недостаточности и/или летальному исходу.

Двойная блокада активности РААС

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена может приводить к двойной блокаде активности РААС. Данный эффект может проявляться снижением АД, гиперкалиемией и изменениями в функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией. Следует тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих препарат Аккузид® и другие препараты, влияющие на РААС. Следует избегать одновременного применения РААС-активных средств и хинаприла. Применение этой комбинации следует сузить до индивидуальных случаев с тщательным контролем функции почек и содержания калия в плазме крови.

Стеноз почечных артерий

В клинических исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки при лечении ингибиторами АПФ в некоторых случаях наблюдали повышение уровня азота мочевины крови и сывороточного креатинина. Эти изменения практически всегда были обратимыми и исчезали после отмены ингибитора АПФ и/или диуретика. В подобных случаях в течение первых нескольких недель лечения препаратом Аккузид® следует контролировать функцию почек.

Нарушение функции печени

Аккузид® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции или прогрессирующим заболеванием печени, т.к. небольшие изменения водно-электролитного баланса могут вызвать развитие печеночной комы.

Водно-электролитный баланс

С целью выявления возможных нарушений электролитного баланса следует регулярно контролировать сывороточные уровни электролитов. У больных, получающих монотерапию хинаприлом, как и другими ингибиторами АПФ, могут повыситься сывороточные уровни калия.

Гиперкалиемию (>5.8 ммоль/л) отмечали примерно у 2% пациентов, принимавших хинаприл, но в большинстве случаев это отклонение было единичным и проходило в ходе лечения. Факторы риска развития гиперкалиемии включают в себя нарушения функции почек, сахарный диабет и одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и/или заменителей соли, содержащих калий. Одновременный прием калийсберегающего диуретика с Аккузидом, в состав которого входит тиазидный диуретик, не рекомендуется. Лечение тиазидными диуретиками, наоборот, сопровождается гипокалиемией, гипонатриемией и гипохлоремическим алкалозом. Эти нарушения иногда проявляются такими симптомами как сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство, мышечная слабость, мышечные боли или спазмы, снижение АД, олигурия, тахикардия, тошнота, спутанность сознания, судороги и рвота.

Гипокалиемия может также усилить токсический эффект сердечных гликозидов. Риск гипокалиемии особенно высок при циррозе печени, форсированном диурезе, неадекватном потреблении препаратов, улучшающих метаболизм миокарда, сопутствующей терапии ГКС или АКТГ, одновременном применении с препаратами, повышающими риск развития гипокалиемии на фоне приема тиазидных диуретиков. Противоположные эффекты компонентов Аккузида на уровень калия в сыворотке приводят к тому, что у многих пациентов его значение не изменяется.

В отдельных случаях эффект одного компонента препарата Аккузид® может преобладать над другим. До начала и во время лечения следует периодически определять сывороточные уровни электролитов с целью выявления возможных нарушений электролитного обмена.

Дефицит хлоридов, связанный с терапией тиазидным диуретиком, обычно слабо выражен и лишь в исключительных случаях требует специального лечения (например, при заболеваниях печени или почек).

В жаркую погоду у больных с периферическими отеками может развиться гипонатриемия. В этом случае необходима адекватная заместительная терапия.

Тиазидные диуретики снижают выведение кальция.

В редких случаях у пациентов, получавших длительную терапию тиазидами, развивались патологические изменения паращитовидных желез, сопровождавшиеся гиперкальциемией и гипофосфатемией. Более серьезные осложнения гиперпаратиреоза (нефролитиаз, резорбция костной ткани и пептическая язва) не описаны. Перед проведением исследования функции паращитовидных желез тиазидные диуретики следует отменить.

Тиазидные диуретики повышают выведение магния с мочой и могут вызвать гипомагниемию.

Тиазидные диуретики могут повысить сывороточные уровни холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты. Эти эффекты обычно слабо выражены, однако у восприимчивых пациентов тиазидные диуретики могут спровоцировать развитие подагры или сахарного диабета.

Сахарный диабет

Гипергликемия, индуцированная высокими дозами тиазидных диуретиков (в т.ч. гидрохлоротиазида в дозе >100 мг/сут), может нарушить контроль концентрации глюкозы в плазме крови. Снижение содержания калия в плазме крови приводит к повышению толерантности к глюкозе. Следует контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови, по необходимости, назначать препараты калия с целью поддержания содержания калия в плазме крови и корректировать гипогликемическую терапию. Терапия ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием гипогликемии у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь. При лечении больных сахарным диабетом может потребоваться более тщательное наблюдение и коррекция дозы гипогликемических средств. Терапия ингибиторами АПФ может сопровождаться развитием гипогликемии у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или пероральные гипогликемические средства. При лечении больных сахарным диабетом может потребоваться более тщательное наблюдение.

Кашель

При лечении ингибиторами АПФ, включая хинаприл, отмечали развитие кашля. В типичном случае он является непродуктивным, стойким и проходит после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать его возможную связь с ингибиторами АПФ.

Хирургическое вмешательство

У больных, которым проводится хирургическое вмешательство или общий наркоз, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью, т.к. они блокируют образование ангиотензина II, вызванное компенсаторной секрецией ренина. Это может привести к артериальной гипотензии, которую устраняют путем увеличения ОЦК. Перед хирургическим вмешательством пациент должен предупредить врача-анестезиолога, о том, что он принимает ингибитор АПФ.

ОЦК

Пациентов необходимо предупреждать о том, что недостаточное потребление жидкости, повышенное потоотделение могут привести к чрезмерному снижению АД за счет уменьшения ОЦК. Другие причины дегидратации, такие как рвота или диарея, также могут привести к падению АД.

Острая миопия и закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид (производное сульфонамида) может приводить к развитию острой преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя резкое снижение зрения или боль в глазах и обычно возникают в течение первых часов-недель после начала терапии. Без соответствующего лечения закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Основным способом терапии данного состояния является немедленная отмена гидрохлоротиазида. Может понадобиться экстренное медицинское или хирургическое вмешательство в случае, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергические реакции на сульфонамиды и пенициллин в анамнезе.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, особенно в начале лечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сведений о передозировке препарата Аккузид® и специальных данных о ее лечении нет.

Симптомы: выраженное снижение АД, нарушения водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия), снижение ОЦК на фоне форсированного диуреза. При одновременном применении с сердечными гликозидами возрастает риск развития аритмии.

Лечение: применение препарата следует прекратить; показано промывание желудка, пероральное применение активированного угля, в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида, мероприятия по восстановлению водно-электролитного баланса, проведение стандартной симптоматической и поддерживающей терапии. Гемодиализ и перитонеальный диализ оказывают небольшое влияние на выведение хинаприла и хинаприлата.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тетрациклин и другие препараты, взаимодействующие с магнием

При одновременном применении препарата Аккузид® всасывание тетрациклина снижается примерно на 28-37% из-за наличия в составе препарата магния карбоната в качестве наполнителя. Следует принимать во внимание данное взаимодействие при одновременном применении препарата Аккузид® и тетрациклина или других препаратов, способных взаимодействовать с магнием.

Препараты лития

Препараты лития обычно не следует назначать в сочетании с диуретиками, т.к. последние снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития нежелательных эффектов. У пациентов, получавших препараты лития и ингибиторы АПФ, отмечали повышение сывороточных концентраций лития и симптомы литиевой интоксикации. Эти изменения связывают с потерей натрия под влиянием ингибиторов АПФ. При назначении препарата Аккузид® риск интоксикации литием может быть повышенным. При данной комбинации требуется осторожность.

Диуретики

При одновременном применении хинаприла с диуретиками отмечается усиление антигипертензивного действия.

Этанол, барбитураты или наркотические анальгетики

При одновременном применении с препаратом Аккузид® возможно усиление риска ортостатической гипотензии (из-за наличия в составе препарата гидрохлоротиазида).

Гипогликемические препараты

При одновременном применении с Аккузидом может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств. Гипергликемия, индуцированная тиазидными диуретиками, может нарушить контроль концентрации глюкозы в крови. Снижение содержания калия в плазме крови приводит к повышению толерантности к глюкозе. Следует контролировать концентрацию глюкозы в крови, при необходимости – назначать препараты калия с целью поддержания его концентрации в плазме крови, а также проводить коррекцию гипогликемической терапии.

Другие антигипертензивные средства

Тиазидный диуретик, входящий в состав препарата Аккузид®, может усилить действие других антигипертензивных средств, особенно ганглиоблокаторов или бета-адреноблокаторов. Антигипертензивное действие тиазидного диуретика, в свою очередь, может усилиться после симпатэктомии.

ГКС, АКТГ

При одновременном применении с препаратом Аккузид® происходит усиление потери электролитов, особенно калия.

Прессорные амины

При одновременном применении с препаратом Аккузид® возможно уменьшение действия адреномиметиков (например, норэпинефрина), однако этот эффект выражен незначительно.

Недеполяризующие миорелаксанты

Возможно усиление действия недеполяризующих миорелаксантов при одновременном применении с Аккузидом.

НПВС

У некоторых пациентов НПВС могут вызвать ослабление диуретического, натрийуретического и антигипертензивного действия "петлевых", калийсберегающих и тиазидных диуретиков. В связи с этим при их одновременном применении с Аккузидом следует контролировать эффективность терапии.

Кроме того, у пациентов пожилого возраста, у пациентов со сниженным ОЦК (включая пациентов, получающих терапию диуретиками) или у пациентов с нарушенной функцией почек одновременное применение НПВС (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) с ингибиторами АПФ, в т.ч. с хинаприлом, может приводить к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Следует регулярно контролировать состояние функции почек у пациентов, получающих одновременно НПВС и хинаприл.

Также может отмечаться ослабление антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ, в т.ч. хинаприла, при одновременном применении с НПВС.

Средства, повышающие содержание калия в крови

Хинаприл снижает концентрацию альдостерона, что в свою очередь может привести к гиперкалиемии. В связи с этим, при лечении Аккузидом препараты калия и заменители соли, содержащие калий, следует применять с осторожностью, контролируя содержание калия в сыворотке крови. Т.к. в состав препарата Аккузид® входит диуретик, добавление калийсберегающего диуретика не рекомендуется.

Дигоксин

Водно-электролитные нарушения, вызванные тиазидными диуретиками (т.е. гипокалиемия, гипомагниемия), повышают риск развития симптомов интоксикации дигоксином, которые могут приводить к фатальным нарушениям ритма.

Ионообменные смолы

Всасывание гидрохлоротиазида ухудшается в присутствии колестирамина и колестипола. При однократном применении эти препараты связывают гидрохлоротиазид и снижают его всасывание из ЖКТ на 85% и 43%, соответственно.

Лекарственные препараты для лечения подагры (аллопуринол, урикозурические препараты, ингибиторы ксантиноксидазы)

Гиперурикемия, индуцированная тиазидными диуретиками, может нарушать контроль состояния пациентов с подагрой, осуществляемый аллопуринолом и пробенецидом. Одновременное применение гидрохлоротиазида и аллопуринола может повысить частоту реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Другие препараты

Признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия хинаприла с пропранололом, гидрохлоротиазидом или циметидином не выявлено.

Применение хинаприла 2 раза/сут существенно не отражалось на антикоагулянтном эффекте варфарина при его однократном применении (оценивали на основании протромбинового времени).

Одновременное многократное применение аторвастатина в дозе 10 мг с хинаприлом в дозе 80 мг не приводило к значительным изменениям фармакокинетических параметров аторвастатина в равновесном состоянии.

Гипотензивные препараты, наркотические анальгетики, лекарственные средства для общей анестезии усиливают антигипертензивное действие хинаприла.

Хинаприл увеличивает риск развития лейкопении при одновременном применении с аллопуринолом, цитостатическими средствами, иммунодепрессантами, прокаинамидом.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат, в/в) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту, снижение АД и гриппоподобный синдром.

При одновременном применении сердечных гликозидов и других препаратов, способных привести к развитию желудочковой тахикардии по типу "пируэт" следует соблюдать осторожность в связи с возможностью развития гипокалиемии и, вследствие этого, усиления токсического эффекта этих препаратов.

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена может приводить к двойной блокаде активности РААС. Данный эффект может проявляться снижением АД, гиперкалиемией и изменениями в функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией.

Не следует применять хинаприл и гидрохлоротиазид одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов с нарушением функции почек от средней степени тяжести до тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин/1.73 м^2), у пациентов с гиперкалиемией (>5 ммоль/л), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с пониженным АД.

Не следует применять хинаприл и гидрохлоротиазид одновременно с антагонистами рецепторов ангиотензина II или другими ингибиторами АПФ у пациентов с сахарным диабетом и поражением органов-мишеней в терминальной стадии, у пациентов с нарушением функции почек от средней степени тяжести до тяжелой степени (СКФ <60 мл/мин/1.73 м^2), у пациентов с гиперкалиемией (>5 ммоль/л), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с пониженным АД.

Пациенты, одновременно получающие терапию ингибиторами ферментов mTOR (например, темсиролимус) и ДПП-4 (например, вилдаглиптин), могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов с препаратом Аккузид®.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

⭑АККУПРО® (ACCUPRO®)

QUINAPRIL

зарегистрировано и произведено
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской и цифрой "5" на обеих сторонах.

	1 таб.
хинаприла гидрохлорид	5.416 мг,
что соответствует содержанию хинаприла	5 мг

Вспомогательные вещества: магния карбонат – 46.584 мг, желатин – 5 мг, лактозы моногидрат – 38 мг, кросповидон – 4 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый OY-S-7331 (гипромеллоза – 1.2 мг, гипролоза – 0.9 мг, титана диоксид – 0.6 мг, макрогол 400 – 0.3 мг), воск травяной – 0.05 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, треугольные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах и цифрой "10" на одной стороне.

	1 таб.
хинаприла гидрохлорид	10.832 мг,
что соответствует содержанию хинаприла	10 мг

Вспомогательные вещества: магния карбонат – 93.168 мг, желатин – 10 мг, лактозы моногидрат – 76 мг, кросповидон – 8 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый OY-S-7331 (гипромеллоза – 2.4 мг, гипролоза – 1.8 мг, титана диоксид – 1.2 мг, макрогол 400 – 0.6 мг), воск травяной – 0.1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах и цифрой "20" на одной стороне.

	1 таб.
хинаприла гидрохлорид	21.664 мг,
что соответствует содержанию хинаприла	20 мг

Вспомогательные вещества: магния карбонат – 125 мг, желатин – 10 мг, лактозы моногидрат – 33.336 мг, кросповидон – 8 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый OY-S-7331 (гипромеллоза – 2.4 мг, гипролоза – 1.8 мг, титана диоксид – 1.2 мг, макрогол 400 – 0.6 мг), воск травяной – 0.1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, овальные, двояковыпуклые, с цифрой "40" на одной стороне и "PD 535" – на другой.

	1 таб.
хинаприла гидрохлорид	43.328 мг,
что соответствует содержанию хинаприла	40 мг

Вспомогательные вещества: магния карбонат – 250 мг, желатин – 20 мг, лактозы моногидрат – 66.672 мг, кросповидон – 16 мг, магния стеарат – 4 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай коричневый Y-5-9020G (гипромеллоза – 4.8 мг, гипролоза – 3.6 мг, титана диоксид – 1.368 мг, макрогол 400 – 1.2 мг, краситель железа оксид красный – 1.032 мг), воск травяной – 0.2 мг.

6 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Pfizer
Аккупро®
20 мг Хинаприл
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат, ингибитор АПФ. АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который обладает сосудосуживающим действием и повышает тонус сосудов, в т.ч. за счет стимуляции продукции альдостерона корой надпочечников. Хинаприл конкурентно ингибирует активность АПФ и снижает вазопрессорную активность и выработку альдостерона. Устранение отрицательного влияния ангиотензина II на секрецию ренина по механизму обратной связи приводит к увеличению активности ренина плазмы крови. При этом снижение АД сопровождается уменьшением ОПСС и сопротивления почечных сосудов, в то время как изменения ЧСС, сердечного выброса, почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и фильтрационной фракции незначительны или отсутствуют.

Хинаприл повышает толерантность к физической нагрузке. При длительном применении способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией; улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Усиливает коронарный и почечный кровоток. Снижает агрегацию тромбоцитов.

После приема однократной дозы антигипертензивное действие развивается через 1 ч, достигает максимума через 2-4 ч. Продолжительность действия зависит от величины принятой дозы (до 24 ч). Клинически выраженный эффект развивается через несколько недель после начала терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание, распределение, метаболизм

После приема внутрь C_{max} хинаприла в плазме крови достигается в течение 1 ч, хинаприлата – в течение 2 ч. Прием пищи не влияет на степень всасывания, но может увеличить время достижения максимальной концентрации (жирная пища может уменьшить всасывание препарата). С учетом выведения хинаприла и его метаболитов почками степень абсорбции препарата составляет около 60%.

Под действием печеночных ферментов хинаприл быстро метаболизируется путем отщепления эфирной группы до хинаприлата (основной метаболит – двухосновная кислота хинаприла), который является мощным ингибитором АПФ. Около 38% от принятой внутрь дозы хинаприла циркулирует в плазме крови в виде хинаприлата.

Примерно 97% хинаприла или хинаприлата циркулирует в плазме крови в связанном с белками виде. Хинаприл и его метаболиты не проникают через ГЭБ.

Выведение

Выводится главным образом с мочой – 61% (56% в виде хинаприла и хинаприлата), а также через кишечник – 37%. $T_{1/2}$ хинаприла из плазмы крови составляет около 1-2 ч, хинаприлата – 3 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ хинаприлата увеличивается по мере снижения КК. Выведение хинаприлата снижается также у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) и тесно коррелирует с нарушениями функции почек, однако в целом различий в эффективности и безопасности лечения пациентов пожилого и более молодого возраста не выявлено.

У пациентов с алкогольным циррозом печени концентрация хинаприлата снижается за счет нарушения деэтерификации хинаприла.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в виде монотерапии или в комбинации с тиазидными диуретиками и бета-адреноблокаторами);
- хроническая сердечная недостаточность (в комбинации с диуретиками и/или сердечными гликозидами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

При проведении монотерапии *артериальной гипертензии* рекомендуемая начальная доза Аккупро® у пациентов, не получающих диуретики, составляет 10 мг 1 раз/сут. В зависимости от клинического эффекта дозу можно повышать (увеличивая вдвое) до поддерживающей дозы 20 мг/сут или 40 мг/сут, которую обычно назначают в 1 или 2 приема. Как правило, менять дозу следует с интервалами в 4 недели. У большинства пациентов применение препарата Аккупро® 1 раз/сут позволяет добиться стойкого терапевтического ответа. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

При комбинации с диуретиками рекомендуемая начальная доза препарата Аккупро® у пациентов, продолжающих прием диуретиков, составляет 5 мг 1 раз/сут, в последующем ее повышают (как указано выше) до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект.

При *хронической сердечной недостаточности* рекомендуемая начальная доза Аккупро® составляет 5 мг 1 или 2 раза/сут. После приема препарата пациента следует наблюдать с целью выявления симптоматической артериальной гипотензии. Если переносимость начальной дозы Аккупро® хорошая, то ее можно повышать до 10-40 мг/сут, разделив на 2 приема.

С учетом клинических и фармакокинетических данных у **пациентов с нарушениями функции почек** начальную дозу рекомендуется подбирать следующим образом.

КК (мл/мин)	Рекомендуемая начальная доза (мг)
>60	10
30-60	5
10-30	2.5 (1/2 таб. 5 мг)

Рекомендуемая начальная доза Аккупро® у **пациентов пожилого возраста** составляет 10 мг 1 раз/сут; в последующем ее повышают до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции при применении Аккупро® являются обычно слабо выраженными и преходящими. *Чаще всего* отмечаются головная боль (7.2%), головокружение (5.5%), кашель (3.9%), повышенная утомляемость (3.5%), ринит (3.2%), тошнота и/или рвота (2.8%), миалгия (2.2%). Следует отметить, что в типичном случае кашель является непродуктивным, стойким и проходит после прекращения лечения.

Частота случаев отмены препарата Аккупро® в результате проявления побочных реакций наблюдалась в 5.3% случаев.

Побочные реакции распределены по системам органов и частоте возникновения (классификация ВОЗ): очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, бессонница, парестезии, повышенная утомляемость; нечасто – депрессия, повышенная возбудимость, сонливость, вертиго.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота и/или рвота, диарея, диспепсия, боли в животе; нечасто – сухость слизистой оболочки рта или горла, метеоризм, панкреатит*, ангионевротический отек кишечника, желудочно-кишечное кровотечение; редко – гепатит.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – гемолитическая анемия*, тромбоцитопения*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД; нечасто – стенокардия, ощущение сердцебиения, тахикардия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, повышение АД, кардиогенный шок, постуральная гипотензия*, обморок*, симптомы вазодилатации.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель, диспноэ, фарингит, боль в груди.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – алопеция*, эксфолиативный дерматит*, повышенное потоотделение, пузырчатка*, реакции фоточувствительности*, кожный зуд, сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в спине; нечасто – артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – инфекции мочевых путей, острая почечная недостаточность.

Со стороны половой системы: нечасто – снижение потенции.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения.

Аллергические реакции: нечасто – анафилактические реакции*; редко – ангионевротический отек.

Лабораторные показатели: очень редко отмечали агранулоцитоз и нейтропению, хотя причинно-следственная связь с применением препарата Аккупро® пока не установлена.

Креатинин и азот мочевины крови: повышение (более чем в 1.25 раза по сравнению с ВГН) концентрации креатинина в сыворотке крови и азота мочевины крови наблюдалось соответственно у 2% и 2% пациентов, получавших монотерапию препаратом Аккупро®. Вероятность увеличения этих показателей у пациентов, одновременно получающих диуретики, выше, чем на фоне применения одного препарата Аккупро®. При проведении дальнейшей терапии, показатели часто возвращаются к норме.

Общие реакции: нечасто – отеки (периферические или генерализованные), недомогание, вирусные инфекции.

Прочие: редко – эозинофильный пневмонит.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат, в/в) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

* – менее частые нежелательные явления или отмеченные во время постмаркетинговых исследований.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с лечением ингибиторами АПФ, наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами, с антагонистами рецепторов ангиотензина II или с другими препаратами, ингибирующими РААС (двойная блокада РААС), у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с сахарным диабетом с поражением органов-мишеней (диабетическая нефропатия), с нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1.73 м^2), с гиперкалиемией (более 5 ммоль/л), с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией;
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с симптоматической артериальной гипотензией, ранее принимавшим диуретики и соблюдающим диету с ограничением потребления соли; при тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с высоким риском выраженной артериальной гипотензии; при снижении объема ОЦК (в т.ч. при рвоте или диарее); при гиперкалиемии; угнетении костномозгового кроветворения; при аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, митральном стенозе; при недостаточности мозгового кровообращения, ИБС, коронарной недостаточности (резкое снижение АД на фоне терапии ингибиторами АПФ может ухудшить течение данных заболеваний); состоянии после трансплантации почек, при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки; при нарушении функции почек; у пациентов, находящихся на гемодиализе (КК менее 10 мл/мин), т.к. данных о применении Аккупро® у таких пациентов недостаточно; при тяжелых аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермия); при нарушении функции печени (особенно при одновременном применении с диуретиком); при комбинированной терапии с калийсберегающим диуретиком; при сахарном диабете; обширных хирургических вмешательствах и проведении общей анестезии; при одновременном приеме других гипотензивных средств, а также ингибиторов ферментов mTOR и ДПП-4.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Аккупро® противопоказано при беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежные методы контрацепции.

Женщины репродуктивного возраста, принимающие препарат Аккупро®, должны применять надежные методы контрацепции.

При наступлении беременности препарат Аккупро® следует отменить как можно раньше.

Применение ингибиторов АПФ при беременности сопровождается увеличением риска развития аномалий со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем плода. Кроме того, на фоне приема ингибиторов АПФ при беременности описаны случаи маловодия, преждевременных родов, рождения детей с артериальной гипотензией, патологией почек (включая острую почечную недостаточность), гипоплазией костей черепа, контрактурами конечностей, деформацией лицевой части черепа, гипоплазией легких, задержкой внутриутробного развития, открытым артериальным протоком, а также случаи внутриутробной гибели плода и смерти новорожденного.

Новорожденных, подвергавшихся внутриутробно воздействию ингибиторов АПФ, следует наблюдать с целью выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При появлении олигурии следует поддерживать АД и перфузию почек.

Препарат Аккупро® не следует назначать в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении ингибиторами АПФ описаны случаи ангионевротического отека в области головы и шеи, в т.ч. и у 0.1% пациентов, получавших Аккупро®. При появлении гортанного свиста или ангионевротического отека лица, языка или голосовых складок необходимо немедленно прекратить лечение препаратом Аккупро®. Пациенту необходимо назначить адекватное лечение и наблюдать его до купирования отека. Для уменьшения симптомов могут быть применены антигистаминные препараты. Ангионевротический отек с вовлечением гортани может привести к летальному исходу. Если отек языка, голосовых складок или гортани угрожает развитием обструкции дыхательных путей, необходима неотложная терапия, включающая в себя п/к введение раствора эпинефрина (адреналина) 1:1000 (0.3-0.5 мл).

При лечении ингибиторами АПФ описаны также случаи ангионевротического отека кишечника. У пациентов отмечали боль в животе (с/без тошноты и рвоты); в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и нормальным уровнем С1-эстеразы. Диагноз устанавливали с помощью компьютерной томографии брюшной области, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

У пациентов, у которых в анамнезе отмечался ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибитора АПФ, может быть повышен риск его развития при лечении препаратом этой группы.

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых, могут развиться анафилактические реакции, угрожающие жизни. У таких пациентов удавалось избежать указанных реакций путем временной отмены ингибиторов АПФ, однако они развивались вновь после случайного приема препаратов.

Анафилактические реакции при лечении ингибиторами АПФ могут также развиться у пациентов, которым одновременно проводился аферез ЛПНП с помощью декстран сульфата или у пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, таких как полиакрилнитриловые. Поэтому подобных комбинаций следует избегать, применяя либо другие антигипертензивные препараты, либо альтернативные мембраны для гемодиализа.

Симптоматическая артериальная гипотензия редко встречается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, получающих Аккупро®, однако она является возможным осложнением терапии ингибиторами АПФ у пациентов со сниженным ОЦК, например, при соблюдении диеты с ограниченным потреблением поваренной соли, проведении гемодиализа. При появлении симптоматической артериальной гипотензии следует уложить пациента, и при необходимости начать в/в инфузию 0.9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата, однако в подобных случаях следует снизить дозу или оценить целесообразность одновременной терапии с диуретиками.

Другие причины снижения ОЦК, такие как рвота или диарея, также могут привести к выраженному снижению АД. В подобных случаях пациентам следует обратиться к врачу.

У пациентов, получающих диуретики, назначение Аккупро® может привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии. Таким пациентам целесообразно временно прекратить прием диуретика за 2-3 дня до начала лечения препаратом Аккупро® (кроме пациентов со злокачественной или трудно поддающейся лечению артериальной гипертензией). Если монотерапия хинаприлом не дает достаточного антигипертензивного эффекта, то лечение диуретиком следует возобновить. Если отменить диуретик невозможно, то Аккупро® назначают в низкой начальной дозе.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых повышен риск выраженной артериальной гипотензии, лечение препаратом Аккупро® следует начинать с рекомендуемой дозы под тщательным контролем врача; пациентов необходимо наблюдать в течение первых 2 недель лечения, а также во всех случаях, когда повышается доза Аккупро®.

Лечение ингибиторами АПФ у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией в редких случаях сопровождалось агранулоцитозом, который чаще встречался у пациентов с нарушениями функции почек и заболеваниями соединительной ткани. При лечении препаратом Аккупро® агранулоцитоз развивался редко. При использовании этого препарата (как и других ингибиторов АПФ) у пациентов с заболеваниями соединительной ткани и/или заболеванием почек следует контролировать число лейкоцитов в крови.

У восприимчивых пациентов подавление РААС может привести к нарушению функции почек. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, у которых функция почек может зависеть от активности РААС, лечение ингибиторами АПФ, включая хинаприл, может сопровождаться олигурией и/или нарастающей азотемией и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом.

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена может приводить к двойной блокаде активности РААС. Данный эффект может проявляться снижением АД, гиперкалиемией и изменениями в функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией. Следует тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих препарат Аккупро® и другие препараты, влияющие на РААС. Следует избегать одновременного применения РААС-активных средств и хинаприла. При необходимости применения этой комбинации следует в каждом индивидуальном случае оценивать отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения комбинации и регулярно контролировать функцию почек и содержание калия.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью или артериальной гипертензией, имеющих односторонний или двусторонний стеноз почечной артерии, при лечении ингибиторами АПФ в некоторых случаях наблюдали повышение содержания азота мочевины в крови и сывороточного креатинина. Эти изменения практически всегда были обратимыми и исчезали после отмены ингибитора АПФ и/или диуретика. В подобных случаях в течение первых нескольких недель лечения следует контролировать функцию почек.

$T_{1/2}$ хинаприла увеличивается по мере снижения КК. Пациентам с КК <60 мл/мин хинаприл следует назначать в более низкой начальной дозе. У таких пациентов дозу препарата следует постепенно увеличивать с учетом терапевтического эффекта под контролем функции почек, хотя в клинических исследованиях не было отмечено дальнейшего ухудшения функции почек при лечении препаратом.

Аккупро® в комбинации с диуретиком следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции или прогрессирующим заболеванием печени, т.к. небольшие изменения водно-электролитного баланса могут вызвать развитие печеночной комы.

Ингибиторы АПФ, включая хинаприл, могут повышать содержание калия в сыворотке крови.

Аккупро® может уменьшить гипокалиемию, вызываемую тиазидными диуретиками при одновременном применении. Применение препарата Аккупро® в составе комбинированной терапии с калийсберегающим диуретиком не изучалось. Учитывая риск дальнейшего увеличения содержания калия в сыворотке крови, комбинированную терапию с калийсберегающим диуретиком следует проводить с осторожностью, под контролем содержания калия в сыворотке крови.

Пациентам с сахарным диабетом может потребоваться более тщательное наблюдение и коррекции дозы гипогликемических препаратов для приема внутрь и инсулина, особенно во время первого месяца терапии ингибитором АПФ, включая хинаприл.

При лечении ингибиторами АПФ, включая хинаприл, отмечали развитие кашля. В типичном случае он является непродуктивным, стойким и проходит после прекращения терапии. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать его возможную связь с применением ингибиторов АПФ.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическое) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

При появлении любых симптомов инфекции (например, острого тонзиллита, лихорадки) пациенту следует немедленно обратиться к врачу, т.к. они могут быть проявлением нейтропении.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата Аккупро® следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, особенно в начале лечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, головокружение, слабость, нарушения зрения.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Пациента следует перевести в горизонтальное положение; целесообразно в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида (с целью увеличения ОЦК). Гемодиализ и перитонеальный диализ не эффективны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тетрациклин и другие препараты, взаимодействующие с магнием

Одновременное применение тетрациклина с хинаприлом сопровождалось снижением всасывания тетрациклина примерно на 28-37% за счет наличия магния карбоната в качестве вспомогательного компонента препарата. При одновременном назначении хинаприла и тетрациклина следует учитывать возможность подобного взаимодействия.

Препараты лития

У пациентов, одновременно получавших препараты лития и ингибиторы АПФ, наблюдали повышение концентрации лития в сыворотке крови и признаки интоксикации литием за счет усиления выведения натрия. Назначать указанные препараты одновременно следует осторожно; при лечении показано регулярное определение содержания лития в сыворотке крови. Одновременный прием диуретика может усилить риск интоксикации литием.

Диуретики

При одновременном применении хинаприла с диуретиками отмечается усиление антигипертензивного действия.

Препараты, повышающие содержание калия в сыворотке крови

Если пациенту, получающему хинаприл, показаны калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), препараты калия и заменители соли, содержащие калий, то применять их следует осторожно под контролем содержания калия в сыворотке крови.

Гипогликемические препараты для приема внутрь и инсулин

Терапия ингибиторами АПФ иногда сопровождается развитием гипогликемии у пациентов, страдающих сахарным диабетом, получающих инсулин или гипогликемические препараты для приема внутрь. Хинаприл усиливает эффект гипогликемических препаратов для приема внутрь и инсулина.

Другие препараты

Признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия хинаприла с пропранололом, гидрохлоротиазидом, дигоксином или циметидином не выявлено. Применение хинаприла 2 раза/сут существенно не отражалось на антикоагулянтном эффекте варфарина при однократном его применении (оценивали на основании протромбинового времени).

При одновременном многократном применении аторвастатина в дозе 10 мг с хинаприлом в дозе 80 мг не отмечалось значительных изменений в равновесных фармакокинетичсских параметрах аторвастатина.

Хинаприл увеличивает риск развития лейкопении при одновременном применении с аллопуринолом, цитостатическими препаратами, иммунодепрессантами, прокаинамидом.

Гипотензивные препараты, наркотические анальгетики, лекарственные средства для общей анестезии усиливают антигипертензивное действие хинаприла.

Эстрогены, НПВС (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2) ослабляют антигипертензивный эффект хинаприла вследствие задержки жидкости.

Кроме того, у пожилых пациентов, у пациентов со сниженным ОЦК (включая пациентов, получающих терапию диуретиками) или у пациентов с нарушенной функцией почек, одновременное применение НПВС (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) с ингибиторами АПФ, в т.ч. с хинаприлом, может приводить к нарушению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Следует регулярно контролировать состояние функции почек у пациентов, получающих одновременно НПВС и хинаприл.

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена может приводить к двойной блокаде активности РААС. Данный эффект может проявляться снижением АД, гиперкалиемией и изменениями в функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией.

Не следует одновременно применять хинаприл с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами, с антагонистами рецепторов ангиотензина II или с другими препаратами, ингибирующими РААС (двойная блокада РААС) у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с сахарным диабетом с поражением органов-мишеней (диабетическая нефропатия), у пациентов с нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1.73 м^2), у пациентов с гиперкалиемией (более 5 ммоль/л), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией.

Лекарственные препараты, вызывающие угнетение функции костного мозга, повышают риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат, в/в) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Пациенты, одновременно получающие терапию ингибиторами ферментов mTOR (например, темсиролимус) или ингибиторами ДПП-4 (глиптины) или эстрамустином могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов с препаратом Аккупро®.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь)

Этанол усиливает антигипертензивное действие хинаприла.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

АКНЕКУТАН (ACNECUTAN)

ISOTRETINOIN

зарегистрировано
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)
произведено
SMB TECHNOLOGY S.A. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, коричневого цвета; содержимое капсул – воскообразная паста желто-оранжевого цвета.

	1 капс.
изотретиноин	8 мг

Вспомогательные вещества: Гелюцир® 50/13 (смесь эфиров стеариновой кислоты полиэтиленоксида и глицерола), масло соевое очищенное, Спан 80® (сорбитан олеат – смешанные эфиры олеиновой кислоты и сорбита).

Состав корпуса и крышечки капсулы: желатин, краситель железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, корпус белого цвета, крышечка зеленого цвета; содержимое капсул – воскообразная паста желто-оранжевого цвета.

	1 капс.
изотретиноин	16 мг

Вспомогательные вещества: Гелюцир® 50/13 (смесь эфиров стеариновой кислоты полиэтиленоксида и глицерола), масло соевое очищенное, Спан 80® (сорбитан олеат – смешанные эфиры олеиновой кислоты и сорбита).

Состав корпуса капсулы: желатин, титана диоксид (E171).

Состав крышечки капсулы: желатин, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), индигокармин (E132).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Акнекутан | 16 мг
Капсулы
Изотретиноин 16 мг
Для приема внутрь
Для лечения угревой болезни
30 капсул
JADRAN

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения угрей. Изотретиноин – стереоизомер полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина).

Точный механизм действия изотретиноина еще не выявлен, однако установлено, что улучшение клинической картины тяжелых форм акне связано с подавлением активности сальных желез и гистологически подтвержденным уменьшением их размеров.

Кожное сало – основной субстрат для роста Propionibacterium acnes, поэтому уменьшение образования кожного сала подавляет бактериальную колонизацию протока. Акнекутан подавляет пролиферацию себоцитов и действует на акне, восстанавливая нормальный процесс дифференцировки клеток, стимулирует регенерационные процессы. Кроме того, доказано противовоспалительное действие изотретиноина на кожу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Поскольку кинетика изотретиноина и его метаболитов носит линейный характер, его концентрации в плазме в ходе терапии можно предсказать на основании данных, полученных после однократного приема. Это свойство препарата также говорит о том, что он не влияет на активность микросомальных ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарственных средств.

Высокая биодоступность Акнекутана обусловлена большой долей растворенного изотретиноина в препарате, и может увеличиваться при условии приема препарата с пищей. У больных с акне C_{max} в равновесном состоянии после приема изотретиноина в дозе 80 мг натощак составляли 310 нг/мл (диапазон 188-473 нг/мл) и достигались через 2-4 ч. Концентрация изотретиноина в плазме в 1.7 раз выше, чем в крови, вследствие плохого проникновения изотретиноина в эритроциты.

Распределение

Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) – 99.9%.

C_{ss} изотретиноина в крови у больных с тяжелыми формами акне, принимавших препарат по 40 мг 2 раза/сут, колебались от 120 нг/мл до 200 нг/мл. Концентрации 4-оксо-изотретиноина (основного метаболита) у этих больных в 2.5 раза превышали таковые. Концентрация изотретиноина в эпидермисе в 2 раза ниже, чем в сыворотке.

Метаболизм

Метаболизируется с образованием 3 основных биологически активных метаболитов – 4-оксо-изотретиноина (главный метаболит), третиноина (полностью транс-ретиноевая кислота) и 4-оксо-ретиноина, а также менее значимых метаболитов, включающих также глюкурониды. Поскольку in vivo изотретиноин и третиноин обратимо превращаются друг в друга, метаболизм третиноина связан с метаболизмом изотретиноина. 20-30% дозы изотретиноина метаболизируется путем изомеризации. В фармакокинетике изотретиноина у человека существенную роль может играть энтерогепатическая циркуляция.

Исследования in vitro показали, что в превращении изотретиноина в 4-оксо-изотретиноин и третиноин участвуют несколько ферментов цитохрома P450. При этом ни одна из изоформ, по всей видимости, не играет доминирующей роли. Изотретиноин и его метаболиты не оказывают существенного влияния на активность ферментов цитохрома P450.

Выведение

$T_{1/2}$ терминальной фазы для изотретиноина в среднем – 19 ч. $T_{1/2}$ терминальной фазы для 4-оксо-изотретиноина в среднем – 29 ч.

Изотретиноин выводится почками и с желчью примерно в равных количествах. Относится к природным (физиологическим) ретиноидам. Эндогенные концентрации ретиноидов восстанавливаются примерно через 2 недели после окончания приема препарата.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Поскольку данные о фармакокинетике препарата у больных с нарушением функции печени ограничены, изотретиноин противопоказан у этой группы больных.

Почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести не влияет на фармакокинетику изотретиноина.

ПОКАЗАНИЯ

- тяжелые формы акне (узелково-кистозные, конглобатные, акне с риском образования рубцов);
- акне, не поддающиеся другим видам терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, желательно во время еды, 1-2 раза/сут.

Терапевтическая эффективность Акнекутана и его побочные действия зависят от дозы и варьируют у разных больных. Это делает необходимым индивидуальный подбор дозы в ходе лечения.

Начальная доза Акнекутана – 400 мкг/кг/сут, в некоторых случаях до 800 мкг/кг/сут. При *тяжелых формах заболевания или с акне туловища* может потребоваться доза до 2 мг/кг/сут.

Оптимальная курсовая кумулятивная доза – 100-120 мг/кг. Полная ремиссия достигается обычно за 16-24 недель. При плохой переносимости рекомендованной дозы лечение можно продолжить в меньшей дозе, но более длительно. У большинства больных акне полностью исчезают после однократного курса лечения.

При рецидиве возможно проведение повторного курса лечения в той же суточной и кумулятивной дозе. Повторный курс назначают не ранее 8 недель после первого, т.к. улучшение может носить отсроченный характер.

При **хронической почечной недостаточности тяжелой степени** начальная доза должна быть уменьшена до 8 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Большинство побочных эффектов зависят от дозы. Обычно побочные действия носят обратимый характер после коррекции дозы или отмены препарата, но некоторые могут сохраняться после прекращения лечения.

Симптомы, связанные с гипервитаминозом А: сухость кожи, слизистых оболочек, в т.ч. губ (хейлит), носовой полости (кровотечения), гортани и глотки (охриплость голоса), глаз (конъюнктивит, обратимое помутнение роговицы и непереносимость контактных линз).

Дерматологические реакции: шелушение кожи ладоней и подошв, сыпь, зуд, эритема лица/дерматит, потливость, пиогенная гранулема, паронихии, ониходистрофии, усиленное разрастание грануляционной ткани, стойкое истончение волос, обратимое выпадение волос, фульминантные формы акне, гирсутизм, гиперпигментация, фотосенсибилизация, легкая травмируемость кожи. В начале лечения может происходить обострение акне, сохраняющееся несколько недель.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в мышцах с повышением уровня КФК в сыворотке или без него, боли в суставах, гиперостоз, артрит, обызвествление связок и сухожилий, тендиниты.

Со стороны ЦНС: чрезмерная утомляемость, головная боль, повышение внутричерепного давления (псевдоопухоль головного мозга: головная боль, тошнота, рвота, нарушение зрения, отек зрительного нерва), судорожные припадки; редко – депрессия, психоз, суицидальные мысли.

Со стороны органов чувств: ксерофтальмия, отдельные случаи нарушения остроты зрения, светобоязнь, нарушение темновой адаптации (снижение остроты сумеречного зрения); редко – нарушение цветовосприятия (проходящее после отмены препарата), лентикулярная катаракта, кератит, блефарит, конъюнктивит, раздражение глаз, неврит зрительного нерва, отек зрительного нерва (как проявление внутричерепной гипертензии); нарушение слуха на определенных звуковых частотах, затруднения при ношении контактных линз.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, кровотечение из десен, воспаление десен, тошнота, диарея, воспалительные заболевания кишечника (колит, илеит), кровотечения; панкреатит (особенно при сопутствующей гипертриглицеридемии выше 800 мг/дл). Описаны редкие случаи панкреатита с летальным исходом. Отмечалось транзиторное и обратимое повышение активности печеночных трансаминаз, отдельные случаи гепатита. Во многих этих случаях изменения не выходили за границы нормы и возвращались к исходным показателям в процессе лечения, однако в некоторых ситуациях возникала необходимость уменьшить дозу или отменить Акнекутан.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм (чаще у больных с бронхиальной астмой в анамнезе).

Со стороны системы кроветворения: анемия, снижение гематокрита, лейкопения, нейтропения, увеличение или уменьшение числа тромбоцитов, ускорение СОЭ.

Лабораторные показатели: гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, снижение уровня ЛПВП; редко – гипергликемия. В ходе приема Акнекутана были зарегистрированы случаи впервые выявленного сахарного диабета. У некоторых больных, особенно занимающихся интенсивной физической нагрузкой, описаны отдельные случаи повышения активности КФК в сыворотке.

Инфекции: местные или системные инфекции, вызванные грамположительными возбудителями (Staphylococcus aureus).

Прочие: лимфаденопатия, гематурия, протеинурия, васкулит (гранулематоз Вегенера, аллергический васкулит), системные реакции гиперчувствительности, гломерулонефрит.

Тератогенный и эмбриотоксический эффекты: врожденные уродства – гидро- и микроцефалия, недоразвитие черепно-мозговых нервов, микрофтальмия, пороки развития сердечно-сосудистой системы, паращитовидных желез, нарушения формирования скелета (недоразвитие пальцевых фаланг, черепа, шейных позвонков, бедренной кости, лодыжек, костей предплечья, лицевого черепа, волчья пасть), низкое расположение ушных раковин, недоразвитие ушных раковин, недоразвитие или полное отсутствие наружного слухового прохода, грыжа головного и спинного мозга, костные сращения, сращение пальцев рук и ног, нарушения развития вилочковой железы; гибель плода в перинатальный период, преждевременные роды, выкидыши, преждевременное закрытие эпифизарных зон роста; в эксперименте на животных – феохромоцитома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность, установленная и планируемая (возможно тератогенное и эмбриотоксическое действие);
- период грудного вскармливания;
- печеночная недостаточность;
- гипервитаминоз А;
- выраженная гиперлипидемия;
- сопутствующая терапия тетрациклинами;
- повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

Акнекутан не рекомендуется к применению детям до 12 лет.

С *осторожностью* следует назначать препарат при сахарном диабете, депрессии в анамнезе, ожирении, нарушении липидного обмена, алкоголизме.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность – абсолютное противопоказание для терапии Акнекутаном.

Если беременность возникает, несмотря на предостережения, во время лечения или в течение месяца после окончания терапии, существует очень большая опасность рождения ребенка с тяжелыми пороками развития.

Изотретиноин – препарат с сильным тератогенным действием. Если беременность возникает в тот период, когда женщина перорально принимает изотретиноин (в любой дозе и даже непродолжительное время), существует очень большая опасность рождения ребенка с пороками развития.

Акнекутан противопоказан **женщинам детородного возраста**, если только состояние женщины не удовлетворяет всем нижеперечисленным критериям:

- тяжелая форма акне, устойчивая к обычным методам лечения;
- пациентка должна понимать и выполнять указания врача;
- пациентка должна быть информирована врачом об опасности наступления беременности в ходе лечения Акнекутаном, в течение одного месяца после него и срочной консультации при подозрении на наступление беременности;
- пациентка должна быть предупреждена о возможной неэффективности средств контрацепции;
- пациентка должна подтвердить, что понимает суть мер предосторожности;
- пациентка должна понимать необходимость и непрерывно использовать эффективные методы контрацепции в течение одного месяца до лечения Акнекутаном, во время лечения и в течение месяца после его окончания; желательно использовать одновременно 2 различных способа контрацепции, включая барьерный;
- у пациентки должен быть получен отрицательный результат достоверного теста на беременность в пределах 11 дней до начала приема препарата; тест на беременность настоятельно рекомендуется проводить ежемесячно во время лечения и через 5 недель после окончания терапии;
- пациентка должна начинать лечение Акнекутаном только на 2-3 день следующего нормального менструального цикла;
- пациентка должна понимать необходимость обязательного посещения врача каждый месяц;
- при лечении по поводу рецидива заболевания пациентка должна постоянно пользоваться теми же эффективными методами контрацепции в течение одного месяца до начала лечения Акнекутаном, во время лечения и в течение месяца после его завершения, а также проходить тот же достоверный тест на беременность;
- пациентка должна полностью понимать необходимость мер предосторожности и подтвердить свое понимание и желание применять надежные методы контрацепции, которые ей объяснил врач.

Использование противозачаточных средств по вышеприведенным указаниям во время лечения изотретиноином следует рекомендовать даже тем женщинам, которые обычно не применяют методов контрацепции из-за бесплодия (за исключением пациенток, перенесших гистерэктомию), аменореи или которые сообщают, что не ведут половую жизнь.

Врач должен быть уверен, что:

- пациентка страдает тяжелой формой акне (узелково-кистозные, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов); акне, не поддающиеся другим видам терапии;

- получен отрицательный результат достоверного теста на беременность до начала приема препарата, во время терапии и через 5 недель после окончания терапии; даты и результаты проведения теста на беременность необходимо документировать;
- пациентка использует не менее одного, предпочтительно два эффективных метода контрацепции, включая барьерный метод, в течение одного месяца до начала лечения Акнекутаном, во время лечения и в течение месяца после его окончания;
- пациентка способна понимать и выполнять все вышеперечисленные требования по предохранению от беременности;
- пациентка соответствует всем вышеперечисленным условиям.

Тест на беременность

В соответствие с существующей практикой, тест на беременность с минимальной чувствительностью 25 мМЕ/мл следует проводить в первые 3 дня менструального цикла:

До начала терапии

Для исключения возможной беременности до начала применения контрацепции результат и дата первоначального теста на беременность должны быть зарегистрированы врачом. У пациенток с нерегулярными менструациями время проведения теста на беременность зависит от сексуальной активности, его следует проводить через 3 недели после незащищенного полового акта. Врач должен проинформировать пациентку о методах контрацепции.

Тест на беременность проводят в день назначения Акнекутана или за 3 дня до визита пациентки к врачу. Специалисту следует регистрировать результаты тестирования. Препарат может быть назначен только пациенткам, получающим эффективную контрацепцию не менее 1 мес до начала терапии Акнекутаном.

Во время терапии

Пациентка должна посещать врача каждые 28 дней. Необходимость ежемесячного тестирования на беременность определяется в соответствии с местной практикой и с учетом сексуальной активности, предшествующих нарушений менструального цикла. При наличии показаний тест на беременность проводится в день визита или за 3 дня до визита к врачу, результаты теста должны быть зарегистрированы.

Окончание терапии

Через 5 недель после окончания терапии проводится тест для исключения беременности.

Рецепт на Акнекутан женщине, способной к деторождению, может быть выписан только на 30 дней лечения, продолжение терапии требует нового назначения препарата врачом. Рекомендуется тест на беременность, выписку рецепта и получение препарата проводить в один день.

Если, несмотря на принятые меры предосторожности, во время лечения Акнекутаном или в течение месяца после его окончания, беременность все же наступила, существует высокий риск очень тяжелых пороков развития плода.

При возникновении беременности терапию Акнекутаном прекращают. Следует обсудить целесообразность сохранения беременности с врачом, специализирующимся на тератологии.

Поскольку изотретиноин обладает высокой липофильностью, весьма вероятно, что он попадает в грудное молоко. Из-за возможных побочных действий Акнекутан нельзя назначать кормящим матерям.

Пациенты мужского пола

Существующие данные свидетельствуют о том, что у женщин экспозиция препарата, поступившего из семени и семенной жидкости мужчин, принимающих Акнекутан, не достаточна для появления тератогенных эффектов Акнекутана. Мужчинам следует исключать возможность приема препарата другими лицами, особенно женщинами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Рекомендуется контролировать функцию печени и печеночные ферменты до лечения, через 1 мес после его начала, а затем каждые 3 мес или по показаниям. Отмечено преходящее и обратимое увеличение печеночных трансаминаз, в большинстве случаев в пределах нормальных значений. Если уровень печеночных трансаминаз превышает норму, необходимо уменьшить дозу препарата или отменить его.

Следует определять также уровень липидов в сыворотке натощак до лечения, через 1 мес после начала, а затем каждые 3 мес или по показаниям. Обычно концентрации липидов нормализуются после уменьшения дозы или отмены препарата, а также при соблюдении диеты. Необходимо контролировать клинически значимое повышение уровня триглицеридов, поскольку их подъем свыше 800 мг/дл или 9 ммоль/л может сопровождаться развитием острого панкреатита, возможно с летальным исходом. При стойкой гипертриглицеридемии или симптомах панкреатита Акнекутан следует отменить.

В редких случаях у больных, получавших Акнекутан, описаны депрессия, психотическая симптоматика и очень редко – суицидальные попытки. Хотя их причинная связь с применением препарата не установлена, необходимо соблюдать особую осторожность у больных с депрессией в анамнезе и наблюдать всех пациентов на предмет возникновения депрессии в ходе лечения препаратом, при необходимости направляя их к соответствующему специалисту. Однако отмена Акнекутана может не приводить к исчезновению симптомов и может потребоваться дальнейшее наблюдение и лечение у специалиста.

В редких случаях в начале терапии отмечается обострение акне, которое проходит в течение 7-10 дней без коррекции дозы препарата.

При назначении препарата любому больному следует предварительно тщательно оценить соотношение возможной пользы и риска.

Пациентам, получающим Акнекутан, рекомендуется использовать увлажняющие мазь или крем для тела, бальзам для губ для уменьшения сухости кожи и слизистых в начале терапии.

На фоне приема Акнекутана возможны боли в мышцах и суставах, увеличение КФК сыворотки крови, которые могут сопровождаться снижением переносимости интенсивной физической нагрузки.

Следует избегать проведения глубокой химической дермоабразии и лечения лазером у больных, получающих Акнекутан, а также в течение 5-6 мес после окончания лечения из-за возможности усиленного рубцевания в атипичных местах и возникновения гипер- и гипопигментации. В ходе лечения Акнекутаном и в течение 6 мес после него нельзя проводить эпиляцию с помощью аппликаций воска из-за риска отслойки эпидермиса, развития рубцов и дерматита.

Поскольку у некоторых больных может наблюдаться снижение остроты ночного зрения, которое иногда сохраняется и после окончания терапии, больных следует информировать о возможности этого состояния, рекомендуя им соблюдать осторожность при вождении автомобиля в ночное время. Состояние остроты зрения нужно тщательно контролировать. Сухость конъюнктивы глаз, помутнения роговицы, ухудшение ночного зрения и кератит обычно проходят после отмены препарата. При сухости слизистой оболочки глаз можно использовать аппликации увлажняющей глазной мази или препарата искусственной слезы. Необходимо наблюдать больных с сухостью конъюнктивы на предмет возможного развития кератита. Больных, предъявляющих жалобы на зрение, следует направлять к офтальмологу и рассмотреть вопрос о целесообразности отмены Акнекутана. При непереносимости контактных линз на время терапии следует использовать очки.

Следует ограничивать воздействие солнечной инсоляции и УФ-терапии. При необходимости следует использовать солнцезащитный крем с высоким значением защитного фактора не менее 15 SPF.

Описаны редкие случаи развития доброкачественной внутричерепной гипертензии (псевдоопухоль головного мозга), в т.ч. при сочетанном применении с тетрациклинами. У таких пациентов следует немедленно отменить Акнекутан.

При терапии Акнекутаном возможно возникновение воспалительного заболевания кишечника. У больных с выраженной геморрагической диареей необходимо немедленно отменить Акнекутан.

Описаны редкие случаи анафилактических реакций, которые возникали только после предшествующего наружного применения ретиноидов. Тяжелые аллергические реакции диктуют необходимость отмены препарата и тщательного наблюдения за больным.

Больным из группы высокого риска (с сахарным диабетом, ожирением, хроническим алкоголизмом или нарушениями жирового обмена) при лечении Акнекутаном может потребоваться более частый лабораторный контроль уровня глюкозы и липидов. При наличии диабета или подозрении на него рекомендуется более частое определение гликемии. Больным сахарным диабетом рекомендуется проводить более частый контроль содержания глюкозы в крови.

В период лечения и в течение 30 дней после его окончания необходимо полностью исключить забор крови у потенциальных доноров для полного исключения возможности попадания этой крови беременным пациенткам (высокий риск развития тератогенного и эмбриотоксического действия).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (при приеме первой дозы).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае передозировки могут появиться признаки гипервитаминоза А.

В первые несколько часов после передозировки может понадобиться промывание желудка.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антибиотики тетрациклинового ряда, ГКС снижают эффективность Акнекутана.

Одновременное применение с препаратами, повышающими фоточувствительность (в т.ч. сульфонамидами, тетрациклинами, тиазидными диуретиками) увеличивает риск возникновения солнечных ожогов.

Одновременное применение с другими ретиноидами (в т.ч. ацитретином, третиноином, ретинолом, тазаротеном, адапаленом) увеличивает риск возникновения гипервитаминоза А.

Изотретиноин может ослабить эффективность препаратов прогестерона, поэтому не следует пользоваться контрацептивными средствами, содержащими малые дозы прогестерона.

Сочетанное применение с местными кератолитическими препаратами для лечения акне не рекомендуется из-за возможного усиления местного раздражения.

Поскольку тетрациклины увеличивают риск повышения внутричерепного давления, одновременное применение с изотретиноином противопоказано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЯДРАН Галенский Лабораторий АО
Представительство в России
119330 Москва
Ломоносовский пр-т 38, оф. 3, 30
Тел./Факс: (495) 970-18-82; 970-18-83

АКНОМИД Д® (AKNOMID D)

DACTINOMYCIN

зарегистрировано
АДИКОМ ООО (Россия)
произведено
БРЫНЦАЛОВ-А ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения и перфузии в виде прозрачной жидкости золотистого цвета.

	1 мл
дактиномицин	500 мкг

Вспомогательные вещества: 10% раствор декстрана с молекулярной массой от 3000 до 4000 в изотоническом растворе натрия хлорида – до 1 мл.

1 мл – ампулы темного стекла (5) – пеналы пластиковые (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы темного стекла (10) – пеналы пластиковые (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы темного стекла (5) в комплекте со скарификатором – пеналы пластиковые (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы темного стекла (10) в комплекте со скарификатором – пеналы пластиковые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый антибиотик. Фармакологическое действие дактиномицина преимущественно противоопухолевое, однако, кроме того, препарат обладает антибактериальным, противогрибковым эффектом.

В основе механизма противоопухолевого действия препарата лежит образование комплекса с ДНК и нарушение ее матричной активности. При этом дактиномицин интеркалирует между парами азотистых оснований гуанин-цитозин ДНК и препятствует движению РНК-полимеразы, нарушая, таким образом, транскрипцию. Имеются сведения об ингибирующем влиянии на топоизомеразу II. Противоопухолевый эффект не зависит от фазы клеточного цикла.

Акномид Д®
раствор для внутривенного введения и перфузии 0,5 мг/мл
5 ампул по 1 мл
ДАКТИНОМИЦИН
ФЕРЕИН

Препарат обладает антибактериальным эффектом в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и противогрибковым действием, однако, вследствие высокой токсичности (ЛД$_{50}$ - 0.791) в качестве противомикробного средства не применяется. Кроме того, дактиномицин обладает иммунодепрессивной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При болюсных в/в инфузиях дактиномицина у взрослых в дозах от 0.7 до 1.5 мг/м^2 C_{max} равная 25.1 нг/мл отмечается через 15 мин после введения. Средняя величина концентрации дактиномицина через 6 ч составляет 2.67 мг/л.

При в/в введении препарат накапливается в ядерных клетках, в незначительной степени проникает через ГЭБ (<10%); проникает через фетоплацентарный барьер. В значительной степени связывается с белками тканей.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется незначительно. $T_{1/2}$ составляет 36 ч. Выводится с желчью – 50% в неизмененном виде, почками – 10% в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

В предооперационном и послеоперационном периодах, в сочетании с радиотерапией:
- нефробластома (опухоль Вильмса);
- рабдомиосаркома;
- саркома Юинга;
- несеминомные злокачественные опухоли яичка;
- трофобластические опухоли;
- местно-рецидивирующие или местно-распространенные солидные опухоли.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводится в/в. Инфузионное введение препарата Акномид Д® должно проводиться только в условиях стационара.

Дозу препарата Акномид Д® подбирают индивидуально, в зависимости от переносимости препарата пациентом, а также от выбранной программы противоопухолевой терапии. Суточная доза как для взрослых, так и для детей не должна превышать 15 мкг/кг или 400-600 мкг/м^2 в течение 5-7 дней.

Обычно доза для **взрослых** составляет 500 мкг/сут в/в максимум в течение 5-7 дней. При расчете дозы у пациентов с ожирением или отеками следует учитывать площадь поверхности тела, чтобы доза соответствовала "сухой" массе тела.

Детям назначают 15 мкг/кг/сут в/в в течение 5 дней. Существует альтернативный курс – общая доза 2500 мкг/м^2 в/в в неделю. Как для взрослых, так и для детей, повторный курс лечения препаратом может быть проведен не ранее, чем через 3 недели (при условии исчезновения всех признаков токсических эффектов).

При *нефробластоме (опухоли Вильмса)* рекомендуемая доза составляет 15 мкг/кг/сут в течение 5 дней в/в в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения.

Также препарат назначается в/в струйно в течение 3-5 мин в первый день каждые 42 дня в дозе 45 мкг/кг при *опухоли Вильмса* и в дозе 1.25 мг/м^2 при *саркоме Юинга.*

При *несеминомных злокачественных опухолях яичка* рекомендуемая доза составляет 1000 мкг/м^2 в/в в первый день лечения в сочетании с циклофосфамидом, блеомицином, винбластином и цисплатином.

При *трофобластических опухолях* препарат назначают в/в в дозе 12 мкг/кг/сут в течение 5 дней в качестве монотерапии и в дозе 500 мкг в 1,2 дни, как компонент комбинированного режима с этопозидом, метотрексатом, кальция фолинатом, винкристином, циклофосфамидом и цисплатином. Возможно применение комбинированной терапии дактиномицином и винкристином вместе с хирургическим лечением и радиотерапией, при этом дактиномицин и винкристин применяют в течение 7 циклов, таким образом, продолжительность поддерживающей терапии составляет приблизительно 15 мес.

При *рабдомиосаркоме* используют следующие комбинации: винкристин и дактиномицин; винкристин, дактиномицин и циклофосфамид (VAC-терапия), а также все четыре препарата последовательно.

При *гроздевидной саркоме* дактиномицин назначают в средних дозах 500 мкг/сут в течение 5 дней в комбинации с лучевой терапией, что приводит к временному объективному улучшению и исчезновению болей и дискомфорта.

При *метастатической хориокарциноме* применяют последовательную терапию дактиномицином и метотрексатом. Последовательная терапия применяется, если имеется: стабильность титров гонадотропина после 2 успешных курсов какого-либо из препаратов; повышение титров гонадотропина во время лечения; токсичность, препятствующая адекватной терапии.

При *неметастатической хориокарциноме* дактиномицин и метотрексат назначают как вместе, так и раздельно в сочетании с хирургическим вмешательством, или без него.

При *метастатической несеминоматозной карциноме* тестикул дактиномицин используют в качестве монотерапии, назначая циклами по 500 мкг/сут 5 дней подряд, каждые 6-8 нед., в течение 4 мес и более.

При *неметастатической гестационной трофобластической неоплазии* дактиномицин в дозе 500 мкг/сут в течение 5-7 дней применяют в сочетании с метотрексатом по 30 мг/м^2 в/м 1 раз/нед до нормализации титра ХГТ. Прерывистые курсы терапии продолжают до трех отрицательных результатов теста на наличие ХГТ, проводимого 1 раз/нед.

При *метастатической гестационной трофобластической неоплазии* лечение проводят более длительно, теми же дозами дактиномицина и метотрексата. После получения отрицательных титров ХГТ назначают еще один дополнительный курс химиотерапии. Если возникает устойчивость к метотрексату (т.е. возникает подъем или сохранение постоянного уровня титра ХГТ) или после 5-го курса химиотерапии титры все еще положительны, переходят на монотерапию дактиномицином в дозе 500 мкг/сут в течение 7 дней.

При *местно-рецидивирующих или местно-распространенных солидных опухолях* в сочетании с радиотерапией, обычная курсовая доза дактиномицина для **взрослых** составляет 500 мкг/сут в/в максимум в течение 5-7 дней, для **детей** – 15 мкг/кг или 400 мкг/м^2/сут соответственно.

Препарат Акномид Д® вводится в/в в виде 0.05% раствора реополиглюкина. Он может быть добавлен в инфузионные растворы: 5% раствор декстрозы или 0.9% раствор натрия хлорида.

Препарат Акномид Д® можно также применять методом изолированной перфузии. Преимуществом метода является минимальное попадание препарата в другие регионы через системный кровоток и пролонгированное воздействие на опухоль. Доза препарата может быть существенно выше дозы, используемой при системном пути введения, при этом опасность возникновения токсических эффектов обычно меньше. Средние дозы составляют 50 мкг/кг для нижних конечностей и органов таза и 35 мкг/кг для верхних конечностей. Пациентам с ожирением, а также в случаях предварительного лечения химиотерапевтическими препаратами и облучением рекомендуется назначать меньшие дозы препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Токсические реакции на дактиномицин являются частыми и могут быть тяжелыми. Исключая тошноту и рвоту, они обычно не обнаруживаются ранее 2-4 дней после окончания курса терапии и могут не быть максимально выраженными в течение 1-2 недель.

Общие расстройства: недомогание, повышенная утомляемость, вялость, сонливость, лихорадка, мышечные боли, гипокальциемия.

Со стороны системы кроветворения: анемия (вплоть до апластической анемии), агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, ретикулоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: хейлит, эзофагит, язвенный стоматит, фарингит, анорексия, тошнота, рвота, дисфагия, боли в животе, диарея, желудочно-кишечные язвы, проктит.

Со стороны гепатобилиарной системы: токсическое поражение печени (с возможным развитием гепатита), желтуха, холестаз, повышение уровня печеночных ферментов (чаще всего ассоциированное с холестазом), печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: алопеция, сыпь, акне, рецидив эритемы или усиление пигментации участков кожи, которые ранее подвергались облучению; синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема. Имеются сообщения об эпидермолизе, эритеме и отеке, иногда, довольно выраженных, возникших при регионарной перфузии конечности.

Со стороны дыхательной системы: пневмония, интерстициальное заболевание легких, особенно при долгосрочном лечении.

Сосудистые расстройства: первичный тромбоз печеночных вен, облитерирующий эндофлебит печеночных вен.

Со стороны обмена веществ: задержка роста.

Со стороны иммунной системы: повышенный риск развития вторичных инфекционных заболеваний, сепсис (включая нейтропенический сепсис).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ветряная оспа, опоясывающий лишай, вызываемый Herpes zoster (может развиться тяжелое генерализованное заболевание, которое может закончиться смертельным исходом);
- угнетение функции костного мозга, выраженная цитопеническая реакция при лекарственной или радиационной терапии (в анамнезе);
- выраженные нарушения функции печени;
- печеночная недостаточность;
- гиперурикемия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 6 месяцев;
- индивидуальная непереносимость (в т.ч. гиперчувствительность в анамнезе) дактиномицина или компонентов препарата Акномид Д®.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата противопоказано при беременности и в период лактации.

Женщинам и мужчинам детородного возраста во время лечения и в течение 3-х месяцев после окончания терапии препаратом Акномид Д® следует использовать надежные способы контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Акномид Д® должен применяться только под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых химиотерапевтических препаратов.

Симптомы тошноты и рвоты, развивающиеся в течение первых часов после введения лекарственного препарата, можно купировать противорвотными лекарственными средствами.

На фоне применения препарата Акномид Д® возможно искажение результатов биологических проб, используемых для определения эффективности антибактериальных лекарственных средств.

При проведении совместной лучевой терапии увеличивается риск развития токсических реакций со стороны ЖКТ и угнетения костного мозга.

С особой осторожностью препарат назначают во время двухмесячной терапии правосторонней опухоли Вильмса, при этом отмечаются гепатомегалия и повышение активности печеночных трансаминаз.

Препарат Акномид Д® усиливает действие лучевой терапии.

Приготовление раствора, вследствие высокой токсичности, рекомендуется проводить в шкафу с биологической защитой класса 2 с ламинарным потоком; персонал, осуществляющий его приготовление, должен надевать хирургические перчатки и закрытый (хирургического типа) халат с завязанными манжетами.

При случайном попадании препарата в глаза следует немедленно промыть большим количеством воды, а затем обратиться за консультацией к офтальмологу; при попадании на кожу необходимо промыть загрязненную поверхность большим количеством воды в течение 15 минут.

При развитии выраженной миелосупрессии терапия препаратом Акномид Д®, особенно в тех случаях, когда он применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, должна быть прекращена до восстановления функции костного мозга, обычно это занимает около 3 недель.

Осложнения после применения методики перфузии в основном связаны с количеством лекарственного препарата, поступившего в системный кровоток, и могут характеризоваться угнетением кроветворной функции, абсорбцией токсических продуктов распада из участка массивной деструкции опухолевой ткани, повышенной восприимчивостью к инфекциям, ухудшением заживления ран и поверхностным изъязвлением слизистой желудка. Другие нежелательные эффекты могут включать отек вовлеченной конечности, повреждение мягких тканей в зоне перфузии и (возможно) венозные тромбозы. Имеются сообщения, свидетельствующие об учащении случаев возникновения вторичных злокачественных новообразований, включая лейкемию, после применения схем лечения, включающих дактиномицин, независимо от одновременного назначения лучевой терапии.

В процессе лечения препаратом Акномид Д® необходимо ежедневно проводить определение содержания тромбоцитов и лейкоцитов. При существенном уменьшении количества тромбоцитов или лейкоцитов следует прекратить введение препарата до восстановления функции костного мозга (обычно это занимает около 3 недель). Показано также систематическое определение активности печеночных ферментов, билирубина, проведение общего анализа мочи.

Тошнота и рвота, обусловленные применением препарата Акномид Д®, приводят к необходимости назначения препарата прерывистыми курсами.

При попадании препарата под кожу и в ткани следует прервать инфузию, но оставить иглу на месте. Попытаться извлечь через иглу излившийся препарат; при необходимости ввести антидот (1.6 мл 25% раствора тиосульфата натрия с 3 мл воды для инъекций, либо 4 мл 10% раствора тиосульфата натрия с 6 мл воды для инъекций + 1 мл (50 мг) аскорбиновой кислоты). После введения антидота иглу следует удалить. Конечности следует придать возвышенное положение и наложить холодный компресс на 45 мин.

Неиспользованный препарат следует выбрасывать, предварительно проведя обезвреживание 5% тринатрий фосфатом в течение 30 мин.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку препарат Акномид Д® способен оказывать влияние на ЦНС (ощущение усталости, головокружение), в период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспортных средств и от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, стоматит, язвы ЖКТ, выраженное угнетение гемопоэза, острая почечная недостаточность, возможен летальный исход.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия. Рекомендуется частый контроль за функцией почек, печени и костного мозга.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Другие противоопухолевые препараты и лучевая терапия потенцируют эффект дактиномицина.

При одновременном применении дактиномицина с препаратами, оказывающими миелотоксическое действие, возможно усиление токсического эффекта.

При одновременном применении дактиномицина с урикозурическими средствами повышается риск возникновения нефропатии.

При сочетании применении с доксорубицином возможно усиление кардиотоксического действия.

Дактиномицин ослабляет иммунный ответ на введение инактивированных вирусных вакцин; на фоне терапии с использованием этого препарата необходимо воздержаться от вакцинации живыми вирусными вакцинами. Кроме того, применение дактиномицина ослабляет эффект витамина К.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 10°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АДИКОМ ООО
117342 Москва
Севастопольский пр-т 56/40, стр. 1, комн. 23-24
Тел./Факс: (495) 961-36-25

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

АКОРТА (AKORTA)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на изломе от белого до кремового цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	10.4 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 89.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 29.82 мг, кальция гидрофосфат (E341) – 10.9 мг, кросповидон – 7.5 мг, магния стеарат – 1.88 мг.

Состав оболочки: опадрай II 30K240001 розовый (opadry II 30K240001 pink) (лактозы моногидрат (сахар молочный) – 2.4 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1.68 мг, титана диоксид – 1.413 мг, триацетин (глицерил триацетат) – 0.48 мг, краситель железа оксид красный – 0.027 мг) – 6 мг.

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на изломе от белого до кремового цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	20.8 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 179 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 59.64 мг, кальция гидрофосфат (E341) – 21.8 мг, кросповидон – 15 мг, магния стеарат – 3.76 мг.

Состав оболочки: опадрай II 30K240001 розовый (opadry II 30K240001 pink) (лактозы моногидрат (сахар молочный) – 4.8 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 3.36 мг, титана диоксид – 2.826 мг, триацетин (глицерил триацетат) – 0.96 мг, краситель железа оксид красный – 0.054 мг) – 12 мг.

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (3) – пачки картонные.

АКРИДЕРМ® (AKRIDERM)

BETAMETHASONE

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 0.05%*** белого или почти белого цвета.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64 мг,
что соответствует содержанию бетаметазона	50 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат – 0.2 г, парафин твердый – 9 г, вазелин – 3 г, пропиленгликоль – 5 г, парафин жидкий – 18 г, воск эмульсионный – 7 г, динатрия эдетат – 0.1 г, натрия сульфит – 0.05 г, вода очищенная – до 100 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения 0.05%*** от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, полупрозрачная.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64 мг,
что соответствует содержанию бетаметазона	50 мг

Вспомогательные вещества: пропилпарагидроксибензоат – 0.05 г, парафин жидкий (масло вазелиновое) – 4 г, изопропилмиристат – 1 г, вазелин – до 100 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Описание активных веществ
см. Раздел 3

АКРИДЕРМ® ГЕНТА (AKRIDERM GENTA)

BETAMETHASONE DIPROPIONATE, GENTAMICIN

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения*** белого или почти белого цвета.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64 мг,
что соответствует содержанию бетаметазона	50 мг
гентамицин (в форме сульфата)	100 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат – 0.2 г, пропиленгликоль – 21.7 г, парафин жидкий – 20 г, макрогола цетостеарат – 1.3 г, цетостеариловый спирт – 5.7 мг, динатрия эдетат – 0.5 г, натрия гидрофосфата додекагидрат – 0.1 г, калия дигидрофосфат – 0.9 г, вода очищенная – до 100 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения*** белого или почти белого цвета, полупрозрачная.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64 мг,
что соответствует содержанию бетаметазона	50 мг
гентамицин (в форме сульфата)	100 мг

Вспомогательные вещества: пропилпарагидроксибензоат (нипазол) – 50 мг, парафин жидкий (вазелиновое масло) – 5 г, изопропилпальмитат – 1 г, вазелин – до 100 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

☆АКРИДЕРМ® ГК (AKRIDERM GK)

BETAMETHASONE DIPROPIONATE, CLOTRIMAZOLE, GENTAMICIN

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения*** белого или почти белого цвета.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64 мг
клотримазол	1 г
гентамицин (в форме сульфата)	100 мг

Вспомогательные вещества: вазелин, пропиленгликоль, парафин жидкий (вазелиновое масло), цетостеариловый спирт (цетиловый спирт 60%, стеариловый спирт 40%), макрогола цетостеарат (макрогола-20 цетостеариловый эфир), динатрия эдетат (трилон Б), натрия дигидрофосфата дигидрат (натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный), вода очищенная.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения*** белого или почти белого цвета, полупрозрачная.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64 мг
клотримазол	1 г
гентамицин (в форме сульфата)	100 мг

Вспомогательные вещества: пропилпарагидроксибензоат (нипазол), парафин жидкий (вазелиновое масло), изопропилмиристат, вазелин.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

КРЕМ для наружного применения
АКРИДЕРМ ГК
15 г
Глюкокортикостероид для местного применения + антибиотик-аминогликозид + противогрибковое средство
АКРИХИН
КРЕМ для наружного применения
АКРИДЕРМ ГК

МАЗЬ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АКРИДЕРМ® ГК
15 г
Глюкокортикостероид для местного применения + антибиотик-аминогликозид + противогрибковое средство
АКРИХИН
МАЗЬ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АКРИДЕРМ® ГК

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для наружного применения с противовоспалительным, противоаллергическим, противогрибковым и антибактериальным действием.

Гентамицин – антибиотик широкого спектра бактерицидного действия из группы аминогликозидов, *высокоактивен в отношении грамотрицательных бактерий* Proteus spp. (индол-положительные и индол-отрицательные штаммы), Escherichia coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp., Campylobacter spp., Staphylococcus spp. (метициллинорезистентные). *Активен в отношении* Serratia spp., Pseudomonas spp., Acinetobacter spp., Citrobacter spp. К гентамицину *резистентны:* Neisseria meningitidis, Treponema pallidum, анаэробные микроорганизмы (Streptococcus spp. (кроме Strepnococcus pneumoniae), Providencia rettgeri).

Бетаметазон оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, антиэкссудативное действие.

Клотримазол – противогрибковое средство из группы производных имидазола. Оказывает действие за счет нарушения синтеза эргостерина, являющегося составной частью клеточной мембраны грибов. Обладает широким спектром действия. *Активен в отношении* патогенных дерматофитов (Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Epidermophyton floccosum, Microsporum canis), дрожжевых и плесневых грибов (Candida albicans, Turolopsis glabrata, Rhodotorula spp., Pityrosporum orbiculare).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При наружном применении препарата в терапевтических дозах трансдермальное всасывание действующих веществ в кровь очень незначительное. При аппликации на кожу интенсивность всасывания бетаметазона зависит от состояния эпидермального барьера (воспаление и кожные заболевания повышают всасывание).

Применение окклюзионных повязок повышает трансдермальное всасывание бетаметазона и гентамицина, что может приводить к повышению риска развития системных побочных эффектов.

ПОКАЗАНИЯ

- дерматит простой и аллергический (особенно осложненный вторичным инфицированием);
- диффузный нейродермит (в т.ч. атопический дерматит);
- ограниченный нейродермит (в т.ч. простой хронический лишай);
- экзема;
- дерматомикозы (дерматофитии, кандидоз, разноцветный лишай), особенно при локализации в паховой области и крупных складках кожи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют наружно.

Крем или мазь наносят на пораженные участки кожи в небольшом количестве, слегка втирая, 2 раза/сут. Продолжительность лечения определяется индивидуально и зависит от нозологической формы и тяжести заболевания. При *дерматомикозе стоп* средняя продолжительность лечения составляет 2-4 недели.

Если клиническое улучшение в ближайшее время не наступает, необходимо уточнить диагноз либо изменить схему лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: зуд, чувство жжения, раздражение, сухость кожи, фолликулит, гипертрихоз, стероидные угри, гипопигментация, аллергические реакции. При применении окклюзионных повязок – мацерация, инфицирование, атрофия кожи, стрии, потница.

Системные реакции: при продолжительном лечении или нанесении на обширные поверхности кожи – повышение массы тела, остеопороз, повышение АД, отеки, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, обострение скрытых очагов инфекции, гипергликемия, возбуждение, бессонница, дисменорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- туберкулез кожи;
- кожные проявления сифилиса;
- ветряная оспа;
- простой герпес;
- кожные поствакцинальные реакции;
- открытые раны;
- детский возраст до 2 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при беременности, особенно в I триместре, у детей в возрасте от 2 до 18 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности (особенно в I триместре) применение препарата допускается только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В таких случаях применение препарата должно быть непродолжительным и ограничиваться небольшими участками кожных покровов.

Неизвестно, выделяются ли компоненты препарата с грудным молоком. Поэтому при необходимости применения препарата Акридерм® ГК в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать попадания препарата в глаза.

При появлении устойчивой бактериальной или грибковой микрофлоры следует отменить препарат и назначить соответствующую терапию.

Использование в педиатрии

В связи с тем, что у детей площадь кожных покровов по отношению к массе тела больше, чем у взрослых, а также недостаточно развит эпидермис, при наружном применении препарата возможно всасывание пропорционально большего количества действующих веществ и, следовательно, существует больший риск развития системных побочных реакций. Применять препарат у детей следует максимально короткий срок и с соблюдением всех мер предосторожности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при чрезмерном или длительном применении препарата возможно развитие симптомов гиперкортицизма.

Лечение: постепенная отмена препарата, симптоматическая терапия, при необходимости – коррекция электролитных нарушений.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие Акридерма ГК с другими лекарственными препаратами не установлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

АКРИДЕРМ® СК (AKRIDERM SK)

BETAMETHASONE DIPROPIONATE, SALICYLIC ACID

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения*** от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, полупрозрачная; допускается наличие слабого специфического запаха.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64 мг
салициловая кислота	3 г

Вспомогательные вещества: вазелин, масло вазелиновое.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

☆АКСАМОН® (AXAMON)

IPIDACRINE

зарегистрировано
ПИК-ФАРМА ООО (Россия)
произведено
ЭЛЛАРА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м и п/к введения в виде прозрачной, бесцветной жидкости.

	1 мл
ипидакрина гидрохлорид (в форме моногидрата)	5 мг

Вспомогательные вещества: 0.1М раствор хлористоводородной кислоты – до рН 3.0, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные из пленки поливинилхлоридной (2) – пачки картонные.

Раствор для в/м и п/к введения в виде прозрачной, бесцветной жидкости.

	1 мл
ипидакрина гидрохлорид (в форме моногидрата)	15 мг

Вспомогательные вещества: 0.1М раствор хлористоводородной кислоты – до рН 3.0, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные из пленки поливинилхлоридной (2) – пачки картонные.

Аксамон®
Раствор для внутримышечного и подкожного введения 5 мг/мл
Ипидакрин
10 ампул по 1 мл
СТЕРИЛЬНО

Аксамон®
Раствор для внутримышечного и подкожного введения 15 мг/мл
Ипидакрин
10 ампул по 1 мл
СТЕРИЛЬНО

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обратимый ингибитор холинэстеразы, непосредственно стимулирует проведение импульса в нервно-мышечном синапсе и в ЦНС вследствие блокады калиевых каналов мембраны. Усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. Аксамон® обладает следующими фармакологическими эффектами:

- улучшает и стимулирует проведение импульса в нервной системе и нервно-мышечную передачу;
- улучшает проводимость в периферической нервной системе, нарушенную вследствие травм, воспалений, воздействия местных анестетиков, некоторых антибиотиков, калия хлорида и др.;
- усиливает сократимость гладкомышечных органов под влиянием агонистов ацетилхолиновых, адреналиновых, серотониновых, гистаминовых и окситоциновых рецепторов, за исключением калия хлорида;
- улучшает память, тормозит прогредиентное развитие деменции.

Не оказывает тератогенного, эмбриотоксического, мутагенного, канцерогенного и иммунотоксического действия. Не влияет на эндокринную систему.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При п/к и в/м введении быстро всасывается. C_{max} в крови достигается через 25-30 мин после введения.

Связывание с белками плазмы крови – 40-50%. Препарат быстро поступает в ткани.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени. Выведение препарата осуществляется через почки (главным образом путем канальцевой секреции и только 1/3 путем клубочковой фильтрации) и экстраренально (через ЖКТ). $T_{1/2}$ препарата Аксамон® при парентеральном введении составляет 2-3 ч. После парентерального введения 34.8% дозы препарата выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- заболевания периферической нервной системы: моно- и полиневропатия, полирадикулопатии, миастения и миастенический синдром различной этиологии;
- заболевания ЦНС: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными нарушениями;
- атония кишечника.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят п/к или в/м. Дозы и длительность лечения определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания.

Заболевания периферической нервной системы

Моно- и полиневропатии различного генеза, полирадикулопатии: п/к или в/м 5-15 мг 1-2 раза/сут, курс 10-15 дней (в тяжелых случаях – до 30 дней); далее лечение продолжают таблетированной формой препарата.

Миастения и миастенический синдром: п/к или в/м 15-30 мг 1-3 раза/сут с дальнейшим переходом на таблетированную форму. Общий курс лечения составляет 1-2 месяца. При необходимости лечение можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1-2 месяца.

Заболевания ЦНС

Бульбарные параличи и парезы: п/к или в/м 5-15 мг 1-2 раза/сут, курс 10-15 дней; далее, при возможности переходят на таблетированную форму.

Восстановительный период органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными нарушениями: в/м 10-15 мг 1-2 раза/сут, курс до 15 дней; далее, при возможности переходят на таблетированную форму.

Лечение и профилактика атонии кишечника

Начальная доза – 10-15 мг 1-2 раза/сут в течение 1-2 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота развития побочных реакций, которые могут возникнуть во время применения препарата, приведена в виде следующей классификации: очень частые (>1/10 назначений), частые (1/10-1/100 назначений), нечастые (1/100-1/1000 назначений), редкие (1/1000-1/10 000 назначений), очень редкие (<1/10 000 назначений) и неустановленной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны психики: нечастые – сонливость.

Со стороны нервной системы: нечастые – головокружение, головная боль, судороги; неустановленной частоты – тремор.

Со стороны органа зрения: неустановленной частоты – миоз.

Со стороны сердца: частые – сердцебиение, брадикардия; неустановленной частоты – боль за грудиной.

Со стороны дыхательной системы: нечастые – усиленное выделение секрета бронхов.

Со стороны ЖКТ: частые – слюнотечение, тошнота; нечастые – рвота; редкие – диарея, боль в эпигастрии.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: неустановленной частоты – желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые – зуд, сыпь.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частые – усиленное потоотделение; нечастые – общая слабость; неустановленной частоты – гипотермия.

Слюнотечение и брадикардию можно уменьшить м-холиноблокаторами (в т.ч. атропин, циклодол, метацин).

В случае возникновения зуда или сыпи следует прекратить прием препарата. В остальных случаях уменьшают дозу или кратковременно (на 1-2 дня) прерывают прием препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эпилепсия;
- экстрапирамидные нарушения с гиперкинезами;
- стенокардия;
- выраженная брадикардия;
- бронхиальная астма;
- механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей;
- вестибулярные расстройства;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- детский возраст до 18 лет (отсутствуют систематизированные данные о применении у детей);
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С *осторожностью* назначают при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, обструктивных заболеваниях дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата повышает тонус матки и может приводить к преждевременным родам, поэтому ипидакрин противопоказан при беременности.

Данные о применении препарата в период грудного вскармливания отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время лечения следует воздержаться от управления автомобилем, другими транспортными средствами и механизмами, а также от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики ЖКТ, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение АД, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость и общая слабость.

Лечение: использование м-холиноблокаторов (в т.ч. атропин, циклодол, метацин), симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Аксамон® усиливает седативный эффект в комбинации с препаратами, угнетающими ЦНС.

Действие и побочные эффекты усиливаются при совместном применении с другими ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами. У больных с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза, если применять Аксамон® одновременно с другими холинергическими средствами.

Возрастает риск развития брадикардии, если до начала лечения препаратом Аксамон® применялись бета-адреноблокаторы.

Ослабляет угнетающее действие местных анестетиков, аминогликозидов, калия хлорида на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам.

Аксамон® можно применять в комбинации с ноотропными препаратами.

Этанол усиливает побочные эффекты препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ПИК-ФАРМА ООО
125047 Москва, Оружейный пер. 25, стр.1
Тел./Факс: (495) 925-57-00

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

☆АКТЕМРА® (ACTEMRA®)

TOCILIZUMAB

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
Chugai Pharma Manufacturing Co.Ltd. (Япония)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной или опалесцирующей бесцветной или светло-желтого цвета жидкости.

	1 мл	**1 фл.**
тоцилизумаб	20 мг	80 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0.5 мг, сахароза – 50 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат – q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат – q.s., вода д/и – q.s.

4 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

4 мл – флаконы бесцветного стекла (4) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной или опалесцирующей бесцветной или светло-желтого цвета жидкости.

	1 мл	**1 фл.**
тоцилизумаб	20 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0.5 мг, сахароза – 50 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат – q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат – q.s., вода д/и – q.s.

10 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

10 мл – флаконы бесцветного стекла (4) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной или опалесцирующей бесцветной или светло-желтого цвета жидкости.

	1 мл	**1 фл.**
тоцилизумаб	20 мг	400 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0.5 мг, сахароза – 50 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат – q.s., натрия дигидрофосфата дигидрат – q.s., вода д/и – q.s.

20 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

20 мл – флаконы бесцветного стекла (4) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Актемра®
20 мг/мл
концентрат для приготовления раствора для инфузий
тоцилизумаб
80 мг / 4 мл
1 флакон
Roche
Актемра®
20 мг/мл
тоцилизумаб

Актемра®
20 мг/мл
концентрат для приготовления раствора для инфузий
тоцилизумаб
200 мг / 10 мл
1 флакон
Roche
Актемра®
20 мг/мл
тоцилизумаб
200 мг / 10 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Механизм действия

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG_1. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R).

ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в т.ч. воспалительных заболеваний, остеопороза и новообразований.

Нельзя исключить вероятность отрицательного воздействия тоцилизумаба на противоопухолевую и противоинфекционную защиту организма. Не известна роль ингибирования рецептора ИЛ-6 в развитии опухолей.

Клиническая эффективность при ревматоидном артрите (РА)

Эффективность препарата у пациентов, получавших тоцилизумаб как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (МТ) или базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), не зависела от наличия и отсутствия ревматоидного фактора, возраста, пола, расовой принадлежности, числа предшествующих курсов лечения или стадии заболевания. Ответ на терапию возникал быстро (уже на второй неделе), в дальнейшем усиливался и сохранялся более 3 лет в продолжающихся открытых расширенных исследованиях.

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, существенно снижался индекс активности заболевания по шкале DAS28 по сравнению с пациентами, получавшими плацебо+БПВП. Число пациентов, достигших клинической ремиссии (DAS28<2.6) на 24 неделе, было значительно больше в группе терапии тоцилизумабом (28-34%) по сравнению с контрольной группой (1-12%). К 52 неделе терапии число пациентов, достигших DAS28<2.6, увеличивается до 47% по сравнению с 33% на 24 неделе терапии.

Хороший или удовлетворительный ответ по критериям EULAR отмечался чаще у пациентов, получавших тоцилизумаб, чем получавших плацебо+БПВП.

Через 2 года терапии тоцилизумабом/МТ у 14% пациентов наблюдался значительный клинический ответ (АКР 70 сохранялся на протяжении 24 недель и более).

Рентгенологическая оценка

У 83% пациентов, получавших терапию тоцилизумабом/МТ в течение года, не зарегистрировано прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) по сравнению с 67% пациентов, получавших плацебо/МТ. Данный результат сохранялся на протяжении 2 лет терапии. У 93% пациентов отсутствовало прогрессирование деструкции суставов между 52 и 104 неделями терапии.

Показатели качества жизни

У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг (монотерапия или в сочетании с БПВП), по сравнению с теми, кто получал МТ/БПВП, наблюдалось клинически значимое улучшение функциональной активности (по индексу HAQ-DI), снижение утомляемости (по шкале функциональной оценки терапии хронических заболеваний по показателю утомляемости FACIT-Fatigue), а также улучшение как показателей физического, так и показателей психического здоровья по опроснику SF-36.

Лабораторные показатели

После введения тоцилизумаба происходит быстрое снижение средних значений острофазовых показателей, С-реактивного белка, СОЭ и сывороточного амилоида А, снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений, а также увеличение гемоглобина (Hb), которое в наибольшей степени наблюдалось у пациентов с хронической анемией, связанной с РА.

Клиническая эффективность у пациентов с ранним ревматоидным артритом (рРА), ранее не получавших терапию МТ

При применении тоцилизумаба в монотерапии в дозе 8 мг/кг и тоцилизумаба в дозе 4 или 8 мг/кг каждые 4 недели в комбинации с МТ индекс активности заболевания по шкале DAS28 существенно снижается в группах, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию МТ. Число пациентов, достигших клинической ремиссии (DAS28 <2.6) на 24 неделе, значительно больше в группах, получавших тоцилизумаб (38.7-44.8%), по сравнению с группой монотерапии МТ (15%). К 52 неделе число пациентов, достигших DAS28 <2.6 в группах терапии тоцилизумабом, увеличивается до 39.4-49% по сравнению с 19.5% в группе монотерапии МТ. Число пациентов, достигших ответа АКР 20, 50, 70, также существенно выше в группах терапии тоцилизумабом (70.2-74.5%; 47.6-56.9%; 30.1-38.6% на 24 неделе и 63-67.2%; 49.3-55.9%; 36-43.1% на 52 неделе, соответственно) по сравнению с группой монотерапии МТ (65.2%; 43.2%; 25.4% на 24 неделе и 57.1%; 40.8%; 28.9% на 52 неделе, соответственно).

Рентгенологическая оценка

Отсутствие прогрессирования деструкции суставов (изменение суммарного индекса Шарпа равно нулю или менее) наблюдается у 82-83% пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии или в комбинации с МТ, по сравнению с 73% пациентов в группе монотерапии МТ.

Показатели качества жизни

Клинически значимое улучшение функциональной активности по индексу HAQ-DI наблюдается у пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в качестве монотерапии или комбинации с МТ, по сравнению с теми, кто получал монотерапию МТ. При монотерапии тоцилизумабом (в дозе 8 мг/кг в/в каждые 4 недели у пациентов с РА, с непереносимостью МТ или при нецелесообразности продолжения терапии МТ (в т.ч. при неадекватном ответе на терапию МТ)) наблюдалось более выраженное статистически значимое снижение активности заболевания по шкале DAS28 по сравнению с монотерапией адалимумабом (в дозе 40 мг п/к каждые 2 недели). Количество пациентов, ответивших на терапию с показателями DAS28 <2.6 и DAS28 ≤3.2, было больше при терапии тоцилизумабом, чем при терапии адалимумабом (39.9% против 10.5% и 51.5% против 19.8%, соответственно). Ответы АКР 20, 50, 70 наблюдались у 65%, 47.2%, 32.5% пациентов, получавших тоцилизумаб, по сравнению с 49.4%, 27.8%, 17.9% пациентов, получавших адалимумаб.

Клиническая эффективность при полиартикулярном ювенильном идиопатическом артрите (пЮИА)

Ответы АКР 30, 50, 70, 90 были получены у 89.4%, 83.0%, 62.2% и 26.1% пациентов, соответственно. Доля пациентов с ответом АКР 30, 50, 70 на 40 неделе терапии относительно показателей на начало терапии составила 74.4%, 73.2% и 64.6% соответственно.

Клиническая эффективность при системном ювенильном идиопатическом артрите (сЮИА)

Эффективность тоцилизумаба для лечения активного сЮИА изучалась в 12-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом периоде исследования с 2 параллельными группами. На 12 неделе доля пациентов, достигших ответа АКР 30, 50, 70, 90 при ЮИА, также была больше в группе терапии тоцилизумабом, чем в группе плацебо: 90.7% против 24.3%, 85.3% против 10.8%, 70.7% против 8.1%, 37.3% против 5.4%, соответственно ($p<0.0001$). Ответ на терапию сохранялся и в открытом расширенном периоде исследования.

Системные эффекты

У 85% пациентов, имевших исходно лихорадку, через 12 недель терапии тоцилизумабом лихорадка отсутствовала по сравнению с 21% пациентов, получавших плацебо ($p<0.0001$). Кроме того, у 64% пациентов, имевших сыпь исходно, через 12 недель терапии тоцилизумабом сыпь отсутствовала по сравнению с 11% пациентов, получавших плацебо ($p=0.0008$). Наблюдалось значимое снижение интенсивности болевого синдрома в группе терапии тоцилизумабом по сравнению с плацебо на 12 неделе. Скорректированное среднее изменение оценки боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) после 12 недель терапии тоцилизумабом соответствовало 41 пункту (от 0 до 100 пунктов) по сравнению с 1 пунктом у пациентов, получавших плацебо ($p<0.0001$). Системные эффекты сохранялись и в продолжающемся открытом расширенном периоде исследования.

Снижение дозы ГКС

У 8 из 31 пациента в группе плацебо и у 48 из 70 пациентов в группе тоцилизумаба, получавших ГКС исходно, наблюдался ответ АКР 70 при ЮИА на 6 или 8 неделе, что позволило снизить дозу ГКС. При этом 24% пациентов в группе тоцилизумаба и 3% пациентов в группе плацебо смогли снизить дозу ГКС как минимум на 20% без последующего снижения частоты ответа по критериям АКР 30 при ЮИА (по критериям Американской Коллегии Ревматологов, АКР) или возникновения системных проявлений к 12 неделе ($p=0.028$). Снижение дозы ГКС продолжилось, при этом 44 пациента не получали ГКС на 44 неделе, и ответы АКР не изменялись.

Показатели качества жизни

На 12 неделе доля пациентов в группе тоцилизумаба, демонстрирующих минимальное клинически значимое улучшение показателя по опроснику CHAQ-DI (определенного как снижение индивидуального общего балла на ≥0.13), была значительно выше, чем доля пациентов в группе плацебо – 77% против 19%, соответственно ($p<0.0001$). Ответы сохранялись и в продолжающемся открытом расширенном периоде исследования.

Лабораторные показатели

Исходно у 67% пациентов из группы тоцилизумаба содержание Hb было ниже нормального диапазона. У 80% из этих пациентов на 12 неделе наблюдалось увеличение Hb в пределах нормального диапазона по сравнению с 7% пациентов в группе плацебо ($p<0.0001$). У 88% пациентов из группы тоцилизумаба, имевших исходно сниженное содержание Hb, его уровень увеличился на ≥10 г/л к 6 неделе, в группе плацебо частота повышения составила 3% ($p<0.0001$).

Доля пациентов, имевших исходно тромбоцитоз и у которых на 12 неделе наблюдалось нормальное число тромбоцитов, была выше в группе тоцилизумаба по сравнению с группой плацебо – 90% против 4% ($p<0.0001$).

После введения тоцилизумаба происходило быстрое снижение средних значений острофазовых показателей: С-реактивного белка, СОЭ и сывороточного амилоида А.

Доклинические данные безопасности

Канцерогенность: исследования по изучению канцерогенности тоцилизумаба не проводились. Имеющиеся доклинические данные демонстрируют вклад плейотропного ИЛ-6 в прогрессирование злокачественных новообразований и устойчивость к апоптозу при различных формах рака. Эти данные не предполагают, что лечение тоцилизумабом приводит к существенному риску развития и прогрессирования рака.

Мутагенность: стандартные генотоксические тесты как в прокариотических, так и в эукариотических клетках были отрицательными.

Влияние на фертильность: имеющиеся доклинические данные не предполагают влияния аналогов тоцилизумаба на фертильность. В исследованиях по изучению хронической токсичности у яванских макак и у самок или самцов мышей с недостаточностью ИЛ-6 отрицательного влияния тоцилизумаба на эндокринные или репродуктивные органы не обнаружено.

Тератогенность: не обнаружено прямого или опосредованного неблагоприятного влияния на беременность или внутриутробное развитие при в/в введении тоцилизумаба яванским макакам на ранних сроках гестационного периода.

Прочее: отмечалось незначительное увеличение случаев спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели плода при высоком уровне системного кумулятивного воздействия (более чем в 100 раз превышающего таковое у человека) при введении дозы 50 мг/кг/сут в сравнении с плацебо или меньшим уровнем вводимых доз. Частота выкидыша была в пределах исторического контроля для яванских макак, содержащихся в неволе; отдельные случаи выкидыша/внутриутробной гибели не демонстрировали какой-либо взаимосвязи между данными явлениями и дозой или продолжительностью введения тоцилизумаба. Несмотря на то, что ИЛ-6, по-видимому, не играет решающей роли в развитии плода или иммунологической регуляции системы мать-плод, взаимосвязь этих явлений с введением тоцилизумаба не может быть исключена.

Наблюдалась экскреция мышиного аналога тоцилизумаба в молоко лактирующих мышей. Применение мышиного аналога тоцилизумаба не оказывало токсичного действия на ювенильных мышей. В частности, не наблюдалось нарушения роста скелета, иммунной функции и полового развития.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ревматоидный артрит

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба не меняются с течением времени. Более чем дозозависимое увеличение AUC и C_{min} отмечается для доз 4 и 8 мг/кг каждые четыре недели. C_{max} увеличивается прямо пропорционально увеличению дозы. В равновесном состоянии расчетные AUC и C_{min} были в 2.7 и 6.5 раз выше при дозе 8 мг/кг по сравнению с дозой 4 мг/кг, соответственно.

Показатели AUC, C_{min} и C_{max} возрастают при увеличении массы тела. При массе тела ≥100 кг расчетная средняя (± стандартное отклонение) AUC в равновесном состоянии составила 55 500±14 100 мкг×ч/мл, C_{min} и C_{max} 19.0±12.0 мкг/мл и 269±57 мкг/мл, соответственно. Поскольку данные показатели превышают средние значения экспозиции в популяции пациентов, не рекомендуется увеличение дозы препарата выше 800 мг на одну инфузию у пациентов с массой тела ≥100 кг.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит (пЮИА)

Для пациентов с массой тела ≥30 кг, получающих тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели, характерны следующие показатели: расчетная средняя (± стандартное отклонение)

$AUC_{4нед}$, C_{max} и C_{min} тоцилизумаба составила 29 500±8 660 мкг×ч/мл, 182±37 мкг/мл и 7.49±8.2 мкг/мл, соответственно.

Для пациентов с массой тела <30 кг, получающих тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг каждые 4 недели, характерны следующие показатели: расчетная средняя (± стандартное отклонение) $AUC_{4нед}$, C_{max} и C_{min} тоцилизумаба составила 23 200±6 100 мкг×ч/мл, 175±32 мкг/мл и 2.35±3.59 мкг/мл, соответственно.

Коэффициент кумуляции составил 1.05 и 1.16 для $AUC_{4нед}$ и 1.43 и 2.22 для C_{min} в дозе 10 мг/кг (для пациентов с массой тела <30 кг) и 8 мг/кг (для пациентов с массой ≥30 кг), соответственно. Кумуляции для C_{max} не наблюдалось.

Системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА)

Характерны следующие показатели: расчетная средняя (± стандартное отклонение) $AUC_{2\ нед}$ – 32 200±9 960 мкг×ч/мл, C_{max} и C_{min} – 245±57.2 мкг/мл и 57.2±23.3 мкг/мл, соответственно. Коэффициент кумуляции для C_{min} (12 нед/2 нед) – 3.2±1.3. C_{min} тоцилизумаба стабилизировалась после 12 недели. Расчетные средние показатели экспозиции тоцилизумаба не отличались в группе пациентов с массой тела ≥30 кг и в группе пациентов с массой тела <30 кг.

Распределение

После в/в введения тоцилизумаб претерпевает двухфазное выведение из системного кровотока. У пациентов с РА V_d в центральной камере составляет 3.5 л, в периферической камере – 2.9 л, а V_d в равновесном состоянии составляет 6.4 л.

У детей с пЮИА V_d в центральной камере составляет 1.98 л, в периферической камере – 2.1 л, а V_d в равновесном состоянии составляет 4.08 л.

У детей с сЮИА V_d в центральной камере составляет 0.94 л, в периферической камере – 1.6 л, а V_d в равновесном состоянии составляет 2.54 л.

Выведение

Общий клиренс тоцилизумаба зависит от концентрации и представляет собой сумму линейного и нелинейного клиренса. Линейный клиренс составляет 12.5 мл/ч у пациентов с ревматоидным артритом, 5.8 мл/ч у детей с пЮИА и 7.1 мл/ч – у детей с сЮИА. Нелинейный клиренс, зависящий от концентрации, имеет наибольшее значение при низких концентрациях тоцилизумаба. При более высоких концентрациях тоцилизумаба преобладает линейный клиренс в связи с насыщением пути нелинейного клиренса.

$T_{1/2}$ зависит от концентрации при ревматоидном артрите. При ревматоидном артрите зависимый от концентрации кажущийся $T_{1/2}$ для тоцилизумаба в дозе 4 мг/кг 1 раз в 4 недели составляет до 11 дней, а для тоцилизумаба в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 недели – до 13 дней.

При пЮИА $T_{1/2}$ для тоцилизумаба (в дозе 8 мг/кг для детей с массой тела ≥30 кг и в дозе 10 мг/кг для детей с массой тела <30 кг в равновесном состоянии) составляет до 16 дней.

При сЮИА $T_{1/2}$ для тоцилизумаба (в дозе 8 мг/кг для детей с массой тела ≥30 кг и в дозе 12 мг/кг для детей с массой тела <30 кг) на 12 неделе составляет до 23 дней.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика тоцилизумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась.

Специальных исследований по изучению фармакокинетики тоцилизумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. У большинства пациентов с ревматоидным артритом, учтенных в популяционном фармакокинетическом анализе, была нормальная функция почек или нарушение функции почек легкой степени тяжести (КК по формуле Кокрофта-Голта <80 мл/мин и ≥50 мл/мин), которое не влияло на фармакокинетику тоцилизумаба. Коррекции дозы тоцилизумаба пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести не требуется.

Популяционный фармакокинетический анализ у взрослых пациентов с ревматоидным артритом показал, что возраст, пол и раса не влияют на фармакокинетику тоцилизумаба. Соответствующей коррекции дозы тоцилизумаба не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

- ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в т.ч. для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов;
- активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом;
- активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Стандартное дозирование

Препарат Актемра® должен разводиться врачом или медицинской сестрой стерильным 0.9% раствором натрия хлорида в асептических условиях. Рекомендуется вводить в/в капельно в течение, как минимум, 1 ч.

Ревматоидный артрит

Препарат вводят в/в капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 недели.

Препарат Актемра® может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или БПВП.

Не рекомендуется увеличение дозы более 800 мг на одну инфузию **пациентам с массой тела >100 кг**.

Приготовление раствора

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апирогенным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Перед введением необходимо осмотреть полученный раствор на предмет отсутствия посторонних частиц или изменения окраски.

Следует вводить только прозрачный или опалесцирующий бесцветный или светло-желтый раствор без видимых посторонних частиц.

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей

Повышение активности печеночных ферментов

Значение показателя	Коррекция лечения
Превышение ВГН в >1-3 раза	При необходимости провести коррекцию дозы одновременно назначенного БПВП. При устойчивом повышении активности трансаминаз в этом диапазоне снизить дозу препарата Актемра® до 4 мг/кг или прервать лечение препаратом до нормализации показателей АЛТ или АСТ. Возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг или 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
Превышение ВГН в >3-5 раз	Прервать лечение препаратом Актемра® до снижения показателя до уровня менее чем в 3 раза превышающего ВГН; далее следовать рекомендациям для превышения ВГН в >1-3 раза, как указано выше. Прекратить лечение препаратом Актемра® при устойчивом повышении показателя, превышающем ВГН более чем в 3 раза (подтвержденном при повторном исследовании).
Превышение ВГН более чем в 5 раз	Прекратить лечение препаратом Актемра®.

Низкое абсолютное число нейтрофилов (АЧН)

Значение показателя (число клеток×10^9/л)	Коррекция лечения
АЧН >1	Дозу не изменять.
АЧН 0.5-1	Прервать лечение препаратом Актемра®. При увеличении показателя до >1×10^9/л, возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
АЧН <0.5	Прекратить лечение препаратом Актемра®.

Низкое число тромбоцитов

Значение показателя (число клеток×10^3/мкл)	Коррекция лечения
50-100	Прервать лечение препаратом Актемра®. При увеличении показателя >100×10^3/мкл, возобновить лечение препаратом в дозе 4 мг/кг и увеличить дозу до 8 мг/кг в соответствии с клинической необходимостью.
<50	Прекратить лечение препаратом Актемра®.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

В/в капельно 1 раз в 4 недели в дозе:

- пациентам с массой тела <30 кг – 10 мг/кг;
- пациентам с массой тела ≥30 кг – 8 мг/кг.

Изменение дозы возможно исключительно в случае стойкого изменения массы тела пациента. Препарат Актемра® может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом.

Приготовление раствора

Пациенты с массой тела ≥30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апирогенным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с массой тела <30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.5 мл на 1 кг массы тела (0.5 мл/кг)).

2. В асептических условиях из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апирогенным), отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное количеству, рассчитанному для введения препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Системный ювенильный идиопатический артрит

В/в капельно 1 раз в 2 недели в дозе:

- пациентам с массой тела <30 кг – 12 мг/кг;
- пациентам с массой тела ≥30 кг – 8 мг/кг.

Изменение дозы возможно только в случае стойкого изменения массы тела пациента. Препарат Актемра® может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом.

Приготовление раствора

Пациенты с массой тела ≥30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.4 мл на 1 кг массы тела (0.4 мл/кг)).

2. Из инфузионного флакона (пакета), содержащего 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апирогенным), в асептических условиях отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 100 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Пациенты с массой тела <30 кг

1. Рассчитать количество препарата, необходимое для введения пациенту (из расчета 0.6 мл на 1 кг массы тела (0.6 мл/кг)).

2. Из инфузионного флакона (пакета), содержащего 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида (раствор должен быть стерильным и апирогенным), в асептических условиях отобрать одноразовым стерильным шприцем количество 0.9% раствора натрия хлорида, равное рассчитанному для введения количеству препарата Актемра®.

3. Другим одноразовым стерильным шприцем в асептических условиях из флакона с препаратом Актемра® отобрать рассчитанное количество препарата и ввести его в инфузионный флакон (пакет) с 0.9% раствором натрия хлорида; в результате объем приготовленного раствора должен быть равным 50 мл.

4. Для перемешивания аккуратно перевернуть флакон (пакет) во избежание пенообразования.

Перед введением необходимо осмотреть приготовленный раствор на предмет отсутствия посторонних частиц или изменения окраски.

Следует вводить только прозрачный или опалесцирующий бесцветный или светло-желтый раствор без видимых посторонних частиц.

Рекомендации по коррекции дозы при изменении лабораторных показателей у пациентов с пЮИА и сЮИА

Снижение дозы препарата Актемра® не изучалось у пациентов с пЮИА и сЮИА. Перерывы во введении препарата у пациентов с пЮИА или сЮИА в случае возникновения изменений лабораторных показателей рекомендуются в тех же ситуациях, которые перечислены для пациентов с РА выше. При необходимости следует изменить дозу одновременно принимаемого метотрексата и/или других сопутствующих препаратов или прекратить их прием, а также сделать перерыв во введении препарата Актемра® до разъяснения клинической ситуации. У пациентов с пЮИА или сЮИА решение о прекращении терапии препаратом Актемра® при возникновении изменений в лабораторных показателях должно быть принято в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.

Особые группы пациентов

Коррекции дозы у **пациентов пожилого возраста (≥65 лет)** не требуется.

Коррекции дозы у **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести** не требуется. Применение тоцилизумаба у **пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени** не изучалось.

Безопасность и эффективность тоцилизумаба у **пациентов с печеночной недостаточностью** не изучалась.

Правила хранения раствора

Приготовленный инфузионный раствор препарата Актемра® физически и химически стабилен в 0.9% растворе натрия хлорида в течение 24 ч при температуре 30°С.

С микробиологической точки зрения приготовленный раствор должен быть использован немедленно. Если препарат не используется сразу, то время и условия хранения приготовленного раствора являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 ч при температуре от 2° до 8°С и только в том случае, если приготовление раствора проводилось в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

Инструкция по уничтожению неиспользованного препарата, а также по истечении срока годности

Попадание лекарственных препаратов вместе с отходами в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ревматоидный артрит

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи).

Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости для пациента.

Таблица 1. Обобщенные данные о нежелательных реакциях, зарегистрированных у больных с ревматоидным артритом, получавших препарат Актемра® в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими БПВП*

Очень часто	Часто	Нечасто
	Инфекции	
инфекции верхних дыхательных путей	инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster	дивертикулит
	Со стороны пищеварительной системы	
	боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит	стоматит, язва желудка, перфорация ЖКТ
	Со стороны кожи и ее придатков	
	сыпь, зуд, крапивница, флегмона	
	Со стороны нервной системы	
	головная боль, головокружение	
	Лабораторные показатели и масса тела	
	повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение массы тела	повышение общего билирубина
	Со стороны сердечно-сосудистой системы	
	повышение АД	
	Со стороны системы кроветворения	
	лейкопения, нейтропения	
	Со стороны обмена веществ	
	гиперхолестеринемия	гипертриглицеридемия
	Со стороны организма в целом	
	периферические отеки	
	Со стороны дыхательной системы	
	кашель, одышка	
	Со стороны органа зрения	
	конъюнктивит	
	Со стороны мочевыделительной системы	
		нефролитиаз
	Со стороны эндокринной системы	
		гипотиреоз
	Со стороны иммунной системы	
	реакции гиперчувствительности	анафилактические реакции

* вся контролируемая популяция – все пациенты, принимавшие участие в двойном слепом периоде каждого базового исследования, с момента рандомизации до первого изменения режима лечения или при достижении 2 лет

Нежелательные явления у пациентов с пЮИА были аналогичны наблюдавшимся у пациентов с РА и сЮИА.

Профиль безопасности тоцилизумаба, исследованный у пациентов с рРА средней и высокой степени активности, которые не получали ранее терапию метотрексатом и терапию биологическими препаратами, сопоставим с известным профилем безопасности тоцилизумаба.

Ниже представлена дополнительная информация по отдельным нежелательным реакциям.

Инфекции: регистрировались следующие серьезные инфекционные заболевания: пневмония, флегмона, инфекции, вызванные Herpes zoster, гастроэнтерит, дивертикулит, сепсис, бактериальный артрит, некоторые из них сопровождались фатальным исходом. Сообщалось о случаях возникновения оппортунистических инфекций.

Перфорации ЖКТ: главным образом случаи перфорации ЖКТ регистрировались как осложнения дивертикулита и включали разлитой гнойный перитонит, перфорацию нижних отделов ЖКТ, свищ и абсцесс.

Инфузионные реакции: нежелательными реакциями, которые наиболее часто отмечались во время введения препарата, были эпизоды повышения АД. Нежелательными реакциями, которые отмечались в течение 24 ч после окончания введения препарата, являлись головная боль и реакции со стороны кожных покровов (сыпь, крапивница). Эти реакции не приводили к ограничению терапии.

Частота анафилаксии была в несколько раз выше у пациентов, получавших препарат в дозе 4 мг/кг, чем у пациентов, получавших препарат в дозе 8 мг/кг. Клинически значимые реакции гиперчувствительности, обусловленные введением препарата Актемра® и потребовавшие прекращения лечения, отмечались у 0.3% пациентов. Данные реакции наблюдались, как правило, в период между 2-й и 5-й инфузией препарата Актемра®.

Иммуногенность: антитела к тоцилизумабу были выявлены у 1.6% обследованных пациентов. У 5 из них были отмечены клинически значимые реакции гиперчувствительности, что привело к полной отмене лечения. У 1.1% пациентов выявлены нейтрализующие антитела.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

Инфекции: наиболее часто встречающимися инфекциями были назофарингит и инфекции верхних дыхательных путей. Частота тяжелых инфекций, а также инфекций, приводящих к временному прекращению использования тоцилизумаба, значительно выше у пациентов с массой тела <30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 10 мг/кг, по сравнению с пациентами, масса тела которых была ≥30 кг, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг.

Инфузионные реакции: реакции, связанные с инфузией, у пациентов с пЮИА определялись как любое явление, возникающее во время или в течение 24 ч после инфузии. У 5.9% пациентов, получавших тоцилизумаб, отмечались инфузионные реакции непосредственно во время инфузии, у 20.2% пациентов инфузионные реакции отмечались в течение 24 ч после инфузии. Нежелательные реакции у пациентов с пЮИА, отмечавшиеся во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии, по своему характеру не отличались от таковых, наблюдавшихся у пациентов с РА и сЮИА.

Иммуногенность: антитела к тоцилизумабу без развития реакции гиперчувствительности были выявлены у одного пациента с массой тела <30 кг, получавшего 10 мг/кг тоцилизумаба, и впоследствии прекратившего лечение.

Системный ювенильный идиопатический артрит

В основном, нежелательные реакции у пациентов с сЮИА по своему характеру не отличались от таковых, наблюдавшихся у пациентов с ревматоидным артритом.

Инфекции: зарегистрированные серьезные инфекции не отличались от таковых у пациентов с РА, за исключением ветряной оспы и среднего отита.

Инфузионные реакции: реакции, связанные с инфузией, у пациентов с сЮИА определялись как любое явление, возникающее во время или в течение 24 ч после инфузии. У пациентов, получавших тоцилизумаб, нежелательными явлениями были: сыпь, крапивница (серьезное явление), диарея, дискомфорт в эпигастрии, артралгия, головная боль и др. У <1% пациентов, получавших тоцилизумаб, зарегистрирована клинически значимая реакция гиперчувствительности, связанная с терапией и потребовавшая ее отмены.

Иммуногенность: антитела к тоцилизумабу были выявлены у 2 из 112 обследованных пациентов. У одного из них развилась реакция гиперчувствительности, что привело к отмене лечения.

Изменения со стороны лабораторных показателей (гематологические нарушения)

Нейтрофилы

Ревматоидный артрит

Снижение числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л было отмечено у 3.4% пациентов, которым препарат Актемра® вводили в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, по сравнению менее чем с 0.1% пациентов, получавших плацебо в комбинации с БПВП. Приблизительно в половине случаев снижение АЧН ниже 1×10^9/л возникало в пределах 8 недель после начала лечения. Снижение числа нейтрофилов ниже 0.5×10^9/л сообщалось у 0.3% пациентов, получавших препарат Актемра® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП.

Четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л и развитием серьезных инфекционных заболеваний не отмечалось.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей снижение числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л отмечалось у 3.7% пациентов, получавших препарат Актемра®. Не отмечалось связи между снижением числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л и развитием серьезных инфекционных заболеваний.

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в течение 12 недель терапии снижение числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л возникло у 7% пациентов, получавших препарат Актемра®, и отсутствовало у пациентов, получавших плацебо.

В последующем периоде наблюдения снижение числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л зарегистрировано у 15% пациентов, получающих препарат Актемра®. Четкой связи между снижением числа нейтрофилов ниже 1×10^9/л и развитием серьезных инфекционных заболеваний не отмечалось.

Тромбоциты

Ревматоидный артрит

Снижение числа тромбоцитов ниже 100×10^3/мкл было отмечено у 1.7% пациентов, получавших препарат Актемра® в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, и не сопровождалось развитием эпизодов кровотечения.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей снижение числа тромбоцитов $\leq 50 \times 10^3$/мкл возникло у 1% пациентов, получавших препарат

Актемра®. Данные изменения не сопровождались развитием эпизодов кровотечения.

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в течение 12 недель терапии снижение числа тромбоцитов ≤100×10^3/мкл возникло у 1% пациентов, в последующем периоде наблюдения снижение числа тромбоцитов ниже 100×10^3/мкл зарегистрировано у 3% пациентов, получающих препарат Актемра®. Данные изменения не сопровождались развитием эпизодов кровотечения.

Повышение активности печеночных трансаминаз

Ревматоидный артрит

Присоединение к монотерапии тоцилизумабом препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием (например, метотрексат), приводило к увеличению частоты случаев повышения активности трансаминаз. Повышение активности печеночных трансаминаз не сопровождалось клинически значимым увеличением уровня прямого билирубина, а также клиническими проявлениями гепатита или печеночной недостаточности. У пациентов, получавших тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг в комбинации с БПВП, частота превышения ВГН непрямого билирубина составила 6.2%. Транзиторное повышение активности АЛТ (более чем в 3 раза превышающее ВГН), наблюдавшееся у взрослых пациентов с рРА средней или высокой степени активности (средняя продолжительность заболевания ≥6 месяцев), которые ранее не получали терапию метотрексатом, имело более выраженную тенденцию возврата к нормальным значениям по сравнению с популяцией пациентов с ревматоидным артритом.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей повышение активности АЛТ или АСТ в ≥3 раза превышающее ВГН зарегистрировано у 3.7% и <1% пациентов, соответственно.

Системный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей в 12-недельном периоде лечения повышение активности АЛТ или АСТ в ≥3 раза превышающее ВГН зарегистрировано у 5% и 3% пациентов, получавших тоцилизумаб, соответственно. В последующем периоде наблюдения повышение активности АЛТ или АСТ, в ≥3 раза превышающее ВГН, зарегистрировано у 12% и 4% пациентов, получавших тоцилизумаб, соответственно.

Изменение показателей липидного обмена

Ревматоидный артрит

При терапии препаратом Актемра® наблюдалось повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП). Стойкое повышение показателя общего холестерина >6.2 ммоль/л (240 мг/дл) наблюдалось у 24% пациентов, а стойкое повышение показателя ЛПНП ≥4.1 ммоль/л (160 мг/дл) – у 15% пациентов. У большинства пациентов индекс атерогенности не повышался, а повышение уровня общего холестерина эффективно корригировалось гиполипидемическими препаратами.

Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит

При рутинном мониторинге лабораторных показателей повышение показателя общего холестерина >1.5×ВГН-2×ВГН отмечалось у одного пациента (0.5%), получавшего препарат Актемра®. Повышение показателя ЛПНП >1.5×ВГН-2×ВГН отмечалось лишь у одного пациента (0.5%) получавшего препарат Актемра®.

Системный ювенильный идиопатический артрит

Повышение показателя общего холестерина >1.5×ВГН-2×ВГН возникало у 1.5% пациентов, получавших препарат Актемра®. Повышение показателя ЛПНП >1.5×ВГН-2×ВГН возникало у 1.9% пациентов, получавших препарат Актемра®.

Постмаркетинговое наблюдение

Профиль безопасности препарата при постмаркетинговом применении согласуется с данными клинических исследований, за исключением случаев развития фатальной анафилаксии, зарегистрированных при применении препарата Актемра®.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе;
- активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез);
- детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом;
- возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом;
- комбинация с ингибиторами ФНО-α или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность и эффективность применения препарата Актемра® при беременности изучены недостаточно. Исследования у обезьян не обнаружили дисморфогенетического потенциала препарата Актемра®. Однако при введении препарата в высоких дозах обнаружен повышенный риск спонтанного выкидыша/внутриутробной гибели. Значение данной информации для людей не известно.

Не следует применять тоцилизумаб при беременности, за исключением тех случаев, когда имеется очевидная клиническая необходимость.

Неизвестно, выводится ли Актемра® с грудным молоком у человека. Несмотря на выделение эндогенных IgG с грудным молоком, системная абсорбция препарата при грудном вскармливании маловероятна в связи с быстрой протеолитической деградацией таких белков в системе пищеварения.

При принятии решения о продолжении/прерывании кормления грудью или продолжении/отмене терапии тоцилизумабом следует принимать во внимание пользу от грудного вскармливания для ребенка и пользу от продолжения терапии для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование препарата (Актемра®).

Для всех показаний

Инфекции: у пациентов, получающих иммуносупрессанты (в т.ч. и препарат Актемра®) наблюдались серьезные случаи возникновения инфекционных заболеваний (иногда с летальным исходом). Не следует начинать лечение препаратом Актемра® пациентам с активными инфекционными заболеваниями. При развитии серьезных инфекций терапия препаратом Актемра® должна быть прервана до устранения инфекции. Следует соблюдать осторожность при использовании препарата Актемра® у пациентов с рецидивирующими инфекционными заболеваниями в анамнезе, а также при сопутствующих заболеваниях, предрасполагающих к развитию инфекций (например, при дивертикулите, сахарном диабете).

Следует проявлять особую осторожность с целью раннего выявления серьезных инфекционных заболеваний у пациентов с ревматоидным артритом средней и высокой активности или у пациентов с пЮИА или сЮИА, получающих биологические препараты, поскольку признаки или симптомы острого воспаления могут быть стерты в связи с подавлением реакции острой фазы. Пациентов и родителей/опекунов детей с пЮИА или сЮИА необходимо проинструктировать о немедленном обращении к врачу при любых симптомах, свидетельствующих о появлении инфекции, с целью своевременной диагностики и назначения необходимого лечения.

Осложнения дивертикулита: у пациентов с ревматоидным артритом сообщались случаи перфорации дивертикула как осложнения дивертикулита. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Актемра® у пациентов с язвенным поражением органов ЖКТ или дивертикулитом в анамнезе. Пациенты с признаками, возможно указывающими на осложненный дивертикулит (боль в животе), должны быть немедленно обследованы с целью раннего выявления перфорации ЖКТ.

Туберкулез: до назначения препарата Актемра®, как и при назначении других биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита, пЮИА или сЮИА, следует провести предварительное обследование пациентов на наличие латентного туберкулеза. При выявлении латентного туберкулеза следует провести стандартный курс антимикобактериальной терапии перед началом лечения препаратом Актемра®.

Иммунизация: не следует проводить иммунизацию живыми и живыми ослабленными вакцинами одновременно с терапией препаратом Актемра®, поскольку безопасность подобного сочетания не установлена. Отсутствуют данные о вторичной передаче инфекции от пациентов, получающих живые вакцины, к пациентам, получающим тоцилизумаб. У пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию тоцилизумабом/метотрексатом, ответ на 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину и столбнячный анатоксин был сопоставим с таковым у пациентов, получающих монотерапию метотрексатом.

Рекомендуется, чтобы до начала лечения препаратом Актемра® все пациенты, особенно пациенты с пЮИА или сЮИА, прошли вакцинацию в соответствии с национальным календарем прививок. Следует соблюдать интервал (в соответствии с действующими рекомендациями по иммунизации) у пациентов, получающих терапию иммуносупрессивными препаратами, между иммунизацией живыми вакцинами и началом терапии препаратом Актемра®.

Реакции гиперчувствительности: при инфузии препарата Актемра® наблюдались серьезные реакции гиперчувствительности. При постмаркетинговом применении серьезные явления гиперчувствительности и анафилаксии возникали у пациентов, получавших различные дозы препарата Актемра® независимо от наличия сопутствующей терапии для лечения ревматоидного артрита, премедикации и/или реакций гиперчувствительности в анамнезе. При постмаркетинговом применении препарата Актемра® для в/в введения были зарегистрированы случаи со смертельным исходом. Данные явления возникали уже во время первой инфузии препарата. При в/в введении препарата Актемра® должен быть предусмотрен комплекс необходимых мероприятий для лечения возможной анафилактической реакции. При возникновении анафилактической реакции или другой серьезной реакции гиперчувствительности введение препарата Актемра® следует немедленно остановить и не возобновлять терапию препаратом в дальнейшем.

Активные заболевания печени и печеночная недостаточность: терапия препаратом Актемра®, особенно одновременно с метотрексатом, может быть ассоциирована с повышением активности печеночных трансаминаз, поэтому следует проявлять осторожность у пациентов с активным заболеванием печени или печеночной недостаточностью.

Реактивация вирусных инфекций: у пациентов с ревматоидным артритом, получавших терапию биологическими препаратами, наблюдались случаи реактивации вирусной инфекции (например, вирусного гепатита В). Пациенты, имевшие положительный результат при скрининговом обследовании на гепатит, не включались в клинические исследования препарата Актемра®.

Демиелинизирующие заболевания: следует проявлять особую осторожность с целью раннего выявления симптомов, возможно указывающих на развитие демиелинизирующих заболеваний ЦНС. В настоящее время способность тоцилизумаба вызывать демиелинизирующие заболевания ЦНС не известна.

Системный ювенильный идиопатический артрит

Синдром активации макрофагов является серьезным жизнеугрожающим состоянием, которое может развиться у пациентов с сЮИА. Эффективность и безопасность препарата Актемра® в период возникновения синдрома активации макрофагов не изучались.

Изменения лабораторных показателей

Для всех показаний

Нейтропения: терапия препаратом Актемра® ассоциировалась с более высокой частотой развития нейтропении. Следует проявлять осторожность при назначении препарата Актемра® пациентам с нейтропенией, т.е. при АЧН <2.0×10^9/л. При АЧН <0.5×10^9/л лечение препаратом Актемра® не рекомендуется.

При ревматоидном артрите следует мониторировать число нейтрофилов в день проведения 2-й или 3-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от АЧН представлены в разделе "Режим дозирования".

При пЮИА или сЮИА число нейтрофилов следует контролировать в день проведения 2-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой.

Тромбоцитопения: терапия препаратом Актемра® ассоциировалась со снижением числа тромбоцитов и не ассоциировалась с серьезными случаями кровотечений. Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии препаратом Актемра® при числе тромбоцитов ниже 100×10^3/мкл. Лечение не рекомендуется при числе тромбоцитов <50×10^3/мкл.

При ревматоидном артрите следует мониторировать число тромбоцитов в день проведения 2-й или 3-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от числа тромбоцитов представлены в разделе "Режим дозирования".

При пЮИА или сЮИА число тромбоцитов следует контролировать в день проведения 2-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой.

Повышение активности печеночных трансаминаз: наблюдалась легкое или умеренное повышение активности печеночных трансаминаз без признаков печеночной недостаточности. Частота возникновения подобных изменений возрастала при использовании препарата Актемра® совместно с препаратами, обладающими потенциальным гепатотоксическим действием (например, метотрексатом). Следует соблюдать осторожность при решении вопроса о начале терапии препаратом Актемра® у пациентов с показателем АЛТ или АСТ, превышающем ВГН более чем в 1.5 раза. Терапия препаратом Актемра® не рекомендуется при показателе АЛТ или АСТ, превышающем ВГН более чем в 5 раз.

При ревматоидном артрите следует мониторировать АЛТ и АСТ в день проведения 2-й или 3-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от активности печеночных трансаминаз представлены в разделе "Режим дозирования".

При пЮИА или сЮИА АЛТ и АСТ следует контролировать в день проведения 2-й инфузии, а в дальнейшем в соответствии с клинической практикой.

Изменение показателей липидного обмена: наблюдалось повышение показателей липидного обмена (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов).

При ревматоидном артрите следует оценивать показатели липидного обмена в день проведения 2-й или 3-й инфузии препаратом Актемра®, а при пЮИА или сЮИА – в день проведения 3-й, 4-й или 5-й инфузии. При ведении пациентов следует руководствоваться национальными рекомендациями по лечению гиперлипидемии.

Особенности действия препарата при первом приеме или при его отмене

Исследования по изучению возможности препарата Актемра® вызывать зависимость не проводились. Исходя из имеющихся данных, препарат Актемра® не обладает таким действием.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения тоцилизумаба у детей не установлены, за исключением системного ювенильного идиопатического артрита и полиартикулярного ювенильного идиопатического артрита (дети до 2 лет не исследовались).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Однако, учитывая тот факт, что при терапии препаратом Актемра® часто наблюдалось головокружение, пациентам, испытывающим данную нежелательную реакцию, следует рекомендовать отказаться от управления транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока головокружение не прекратится.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Доступные данные о передозировке препарата Актемра® ограничены. В одном случае непреднамеренной передозировки препарата в дозе 40 мг/кг у пациента с множественной миеломой нежелательных реакций не отмечено. Не отмечалось также серьезных нежелательных реакций у здоровых добровольцев, которые получали однократно препарат Актемра® в дозе до 28 мг/кг, хотя наблюдалась нейтропения, требующая снижения дозы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Популяционный фармакокинетический анализ клинических исследований не выявил какого-либо воздействия метотрексата, НПВП или ГКС на клиренс тоцилизумаба.

Фармакокинетические параметры тоцилизумаба остаются неизменными при одновременном применении других препаратов для лечения ревматоидного артрита (таких как противомалярийные препараты (хлорхинин и его производные), иммуносупрессанты (азатиоприн, лефлуномид), фолиевая кислота и ее производные, ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб) и анальгетики (парацетамол, трамадол, кодеин и их производные)).

Одновременное однократное введение тоцилизумаба в дозе 10 мг/кг и метотрексата в дозе 10-25 мг 1 раз в неделю не оказывало клинически значимого влияния на экспозицию метотрексата.

Исследования по изучению комбинированного применения тоцилизумаба с другими биологическими БПВП не проводились.

Поскольку экспрессия печеночных изоферментов CYP450 подавляется под действием цитокинов (например, ИЛ-6, который стимулирует хроническое воспаление), при проведении терапии средствами, ингибирующими действие цитокинов (например, тоцилизумаб), экспрессия изоферментов CYP450 может быть нарушена.

В исследованиях in vitro, проведенных на культуре гепатоцитов человека, было показано, что ИЛ-6 вызывает снижение экспрессии изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4. Применение тоцилизумаба нормализует экспрессию этих изоферментов.

Влияние препарата Актемра® на изоферменты CYP (кроме CYP2C19 и CYP2D6) имеет клиническое значение для препаратов, являющихся субстратами CYP450, с узким терапевтическим индексом и/или для которых дозы подбираются индивидуально.

У пациентов с ревматоидным артритом концентрация симвастатина (субстрат CYP3A4) через 1 неделю после однократного введения тоцилизумаба снижалась на 57%, т.е. была немного повышенной или аналогичной таковой у здоровых добровольцев.

В начале или при завершении курса терапии препаратом Актемра® следует тщательно наблюдать за пациентами, получающими лекарственные средства в индивидуально подобранных дозах, и которые метаболизируются посредством изоферментов CYP450 3A4, 1A2 или 2C9 (например, аторвастатин, блокаторы медленных кальциевых каналов, теофиллин, варфарин, фенитоин, циклоспорин или бензодиазепины). Для обеспечения терапевтического действия этих препаратов возможно потребуется увеличение их дозы. Учитывая длительный $T_{1/2}$ препарата Актемра®, его действие на активность изоферментов CYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C; не замораживать. Срок годности – 2 года 6 месяцев. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

АКТИФЕРРИН (AKTIFERRIN)

FERROUS SULFATE, SERINE

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
MERCKLE GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы желатиновые, размер №6, продолговатой формы, темно-коричневого цвета, непрозрачные; содержимое капсул – маслянистая паста светло-бежевого цвета.

	1 капс.
железа сульфат	113.85 мг,
соответствует железо (II)	34.5 мг
D,L-серин	129 мг

Вспомогательные вещества: лецитин (Е322) – 10 мг, масло рапсовое – 142.15 мг, соевых бобов масло гидрогенизированное – 7.5 мг, соевых бобов масло частично гидрогенизированное – 30 мг, воск пчелиный желтый – 7.5 мг.

Состав оболочки: желатин – 161.64 мг, глицерол 85% – 40.23 мг, сорбитол – 26.27 мг, краситель железа оксид черный (Е172) – 2.16 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.9 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Сироп прозрачный, от зеленоватого до желто-коричневатого цвета, с малиново-сливочным запахом.

	100 мл
железа сульфат гептагидрат	3.42 г,
соответствует железо (II)	0.687 г
D,L-серин	2.58 г

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота – 0.4 г, сахарный сироп инвертный (72.7% TS) – 86.6 г, этанол 96% – 0.3133 г, ароматизатор малиновый – 0.1 г, ароматизатор сливочный – 0.025 г, вода очищенная – 32.2 г.

100 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Капли для приема внутрь в виде прозрачного раствора, от зеленоватого до желто-коричневатого цвета, с малиново-сливочным запахом.

	100 мл
железа сульфат $(\times 7H_2O)$	4.72 г,
соответствует железо (II)	0.948 г
D,L-серин	3.56 г

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота – 0.8 г, калия сорбат – 0.1 г, сахарный инвертный сироп (72.7% TS) – 15.18 г, этанол 96% – 0.1563 г, сливочный ароматизатор – 0.0125 г, ароматизатор малиновый – 0.05 г, вода очищенная – 83.4 г.

30 мл – флаконы темного стекла с пробкой-капельницей (1) – пачки картонные.

АКТИФЕРРИН КОМПОЗИТУМ (AKTIFERRIN COMPOSITUM)

FERROUS SULFATE, SERINE, FOLIC ACID

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
MERCKLE GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы продольно окрашенные, одна половина светло-коричневого цвета, другая – темно-коричневого, размер №6, с надписью белого цвета "Aktiferrin F"; содержимое капсул – маслянистая паста серовато-желтого цвета.

	1 капс.
железа сульфата моногидрат	113.85 мг,
соответствует железо (II)	34.5 мг
D,L-серин	129 мг
фолиевая кислота	0.5 мг

Вспомогательные вещества: масло сурепное – 123.96 мг, воск пчелиный желтый – 10.33 мг, соевых бобов масло гидрогенизированное – 10.33 мг, соевых бобов масло частично гидрогенизированное – 41.32 мг, лецитин соевый – 10.635 мг.

Состав оболочки капсулы: сорбитол – 26.95 мг, глицерол 85% – 41.49 мг, желатин – 165.82 мг, краситель железа оксид черный (Е172) – 1.11 мг, титана диоксид (Е171) – 0.93 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.15 мг, краситель железа оксид коричневый (Е172) – 0.37 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.65 мг.

Состав чернил белых: титана диоксид – 37.96%, этилацетат – 1.03%, шеллак – 26.62%, бутанол – 14.75%, метанол – 19.64%.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN)

зарегистрировано
NYCOMED AUSTRIA GmbH (Австрия)
произведено
GLOBOPHARM Pharmazeutische Produktions- und Handelsgesellschaft mbH (Австрия)
или NYCOMED GmbH (Германия)
выпускающий контроль качества
NYCOMED AUSTRIA GmbH (Австрия)
или NYCOMED GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой зеленовато-желтого цвета, круглые, блестящие.

	1 таб.
компоненты крови – депротеинизированный гемодериват крови телят	200 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 2.0 мг, повидон K90 – 10.0 мг, тальк – 3.0 мг, целлюлоза – 135.0 мг.

Состав оболочки: акации камедь – 6.8 мг, воск горный гликолевый – 0.1 мг, гипромеллозы фталат – 29.45 мг, диэтилфталат – 11.8 мг, краситель хинолиновый желтый алюминий лак – 2.0 мг, макрогол 6000 – 2.95 мг, повидон K30 – 1.54 мг, сахароза – 52.3 мг, тальк – 42.2 мг, титана диоксид – 0.86 мг.

50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Актовегин®
200 мг
Таблетки покрытые оболочкой
50 таблеток
Для приема внутрь
1 таблетка покрытая оболочкой
содержит:
Ядро
Активное вещество:
Компоненты крови:
депротеинизированный гемодериват
крови телят 200,0 мг
Вспомогательные вещества:
Магния стеарат 2,0 мг
Повидон (K 90) 10,0 мг
Тальк 3,0 мг
Целлюлоза 135,0 мг
Takeda

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN)

зарегистрировано
NYCOMED AUSTRIA GmbH (Австрия)
произведено
GLOBOPHARM Pharmazeutische Produktions- und Handelsgesellschaft mbH (Австрия)
или NYCOMED GmbH (Германия)
расфасовка и упаковка
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой зеленовато-желтого цвета, круглые, блестящие.

	1 таб.
компоненты крови – депротеинизированный гемодериват крови телят	200 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 2.0 мг, повидон K90 – 10.0 мг, тальк – 3.0 мг, целлюлоза – 135.0 мг.

Состав оболочки: акации камедь – 6.8 мг, воск горный гликолевый – 0.1 мг, гипромеллозы фталат – 29.45 мг, диэтилфталат – 11.8 мг, краситель хинолиновый желтый алюминий лак – 2.0 мг, макрогол 6000 – 2.95 мг, повидон K30 – 1.54 мг, сахароза – 52.3 мг, тальк – 42.2 мг, титана диоксид – 0.86 мг.

10 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.
30 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.
50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

АКТОВЕГИН® (ACTOVEGIN) р-р д/инъекций

зарегистрировано
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО (Россия)
произведено
NYCOMED AUSTRIA GmbH (Австрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, желтоватый, практически свободный от частиц.

	1 мл	1 амп.
актовегина концентрат (в пересчете на сухой депротеинизированный гемодериват крови телят)	40 мг	80 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 53.6 мг, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.
2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (2) – пачки картонные.
2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, желтоватый, практически свободный от частиц.

	1 мл	1 амп.
актовегина концентрат (в пересчете на сухой депротеинизированный гемодериват крови телят)	40 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 134 мг, вода д/и – до 5 мл.

5 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.
5 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (2) – пачки картонные.
5 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, желтоватый, практически свободный от частиц.

	1 мл	1 амп.
актовегина концентрат (в пересчете на сухой депротеинизированный гемодериват крови телят)	40 мг	400 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 268 мг, вода д/и – до 10 мл.

10 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.
10 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (2) – пачки картонные.
10 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (5) – пачки картонные.

Актовегин
раствор для инъекций
5 ампул 5 мл
200 мг

Актрапид® НМ Пенфилл® (Actrapid® HM Penfill®)

INSULIN HUMAN

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл
инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)	100 МЕ*

Вспомогательные вещества: цинка хлорид, глицерол, метакрезол, хлористоводородная кислота и/или натрия гидроксид (для поддержания уровня pH), вода д/и.

* *1 МЕ соответствует 35 мкг безводного человеческого инсулина.*

3 мл – картриджи бесцветного стекла (5) – блистеры (1) – пачки картонные.

АЛЗЕПИЛ® (ALZEPIL®)

DONEPEZIL

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "E381" на одной стороне, без запаха или почти без запаха.

	1 таб.
донепезила гидрохлорида моногидрат	5.21 мг,
что соответствует содержанию донепезила гидрохлорида	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 96 мг, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная (L-HPC B1) – 24 мг, магния стеарат – 1 мг, опадрай Y-1-7000 белый – 3 мг, гипромеллоза – 1.875 мг, титана диоксид – 0.9375 мг, макрогол 400 – 0.1875 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "E382" на одной стороне, без запаха или почти без запаха.

	1 таб.
донепезила гидрохлорида моногидрат	10.42 мг,
что соответствует содержанию донепезила гидрохлорида	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 192 мг, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная (L-HPC B1) – 48 мг, магния стеарат – 2 мг, опадрай Y-1-7000 белый – 6 мг, гипромеллоза – 3.75 мг, титана диоксид – 1.875 мг, макрогол 400 – 0.375 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Алзепил®
5 мг
Донепезил
28 таблеток
покрытых пленочной оболочкой
5
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, которая является основным преобладающим типом холинэстеразы в головном мозге. Донепезил ингибирует этот фермент более чем в 1000 раз сильнее, чем бутирилхолинэстеразу – фермент, который находится в основном вне пределов ЦНС.

Однократный прием 5 мг или 10 мг в равновесном состоянии сопровождается угнетением активности холинэстеразы (оценивается в оболочках эритроцитов) на 63.6% и 77.3% соответственно.

Донепезил замедляет прогрессирование болезни Альцгеймера, уменьшает выраженность когнитивных симптомов, в ряде случаев восстанавливает дневную активность больных и облегчает уход за ними. Корректирует поведенческие нарушения, уменьшает апатию, галлюцинации и неосмысленные повторяющиеся движения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь C_{max} донепезила в плазме крови достигается примерно через 3-4 ч. Концентрация в плазме и AUC повышаются пропорционально дозе.

Прием пищи не влияет на всасывание донепезила.

Распределение

$T_{1/2}$ составляет примерно 70 ч, поэтому систематическое применение в разовой дозе приводит к достижению равновесного состояния в течение 2-3 недель после начала терапии. В равновесном состоянии концентрация донепезила в плазме и соответствующая фармакодинамическая активность незначительно меняются в течение дня.

Связывание с белками плазмы – 95%. О связывании с белками плазмы активного метаболита – 6-O-десметилдонепезила неизвестно. Распределение в органах и тканях не изучалось.

Донепезил и/или его метаболиты могут сохраняться в организме более 10 дней.

Метаболизм и выведение

Донепезил подвергается метаболизму в печени и выводится, также как и его метаболиты, образующиеся при участии изоферментов системы цитохрома P450, в основном почками в неизмененном виде: примерно 57% введенной дозы обнаружено в моче (17% в неизмененном виде) и 14.5% – в каловых массах.

После однократного приема в дозе 5 мг концентрация неизмененного донепезила в плазме составляет 30% от принятой дозы, 6-O-десметилдонепезила – 11% (единственный метаболит, обладающий сходной активностью с донепезила гидрохлоридом), донепезил-цис-N-оксида – 9%, 5-O-десметилдонепезила – 7% и глюкуронового конъюгата 5-O-десметилдонепезила – 3%.

$T_{1/2}$ донепезила составляет около 70 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол, раса и курение не оказывают существенного влияния на концентрацию донепезила в плазме.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени могут наблюдаться повышенные C_{ss} донепезила в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение деменции альцгеймеровского типа легкой, средней и тяжелой степени.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат рекомендуется принимать вечером перед сном.

Лечение начинают с приема препарата в дозе 5 мг 1 раз/сут и продолжают в течение не менее 4 недель, чтобы достичь C_{ss} донепезила и оценить ранний клинический эффект терапии.

Через 1 месяц дозу препарата Алзепил® можно повысить до 10 мг 1 раз/сут, что является максимальной рекомендуемой суточной дозой.

Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект, который следует регулярно оценивать.

Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести, а также **с нарушением функции почек** не нуждаются в изменении схемы лечения, т.к. эти состояния не влияют на клиренс донепезила.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, ≤1/100), редко (≥1/10 000, ≤1/1000), очень редко (≤1/10 000).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – брадикардия; редко – синоатриальная блокада, AV-блокада.

Со стороны нервной системы: часто – обморок*, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, мышечные судороги, бессонница, галлюцинации, возбуждение, агрессивное поведение; нечасто – судорожные припадки*; редко – экстрапирамидные симптомы.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, тошнота; часто – рвота, диспепсия, анорексия, желудочно-кишечные расстройства; нечасто – кровотечение из ЖКТ, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – недержание мочи; редко – нарушение функции печени, в т.ч. гепатит.

Дерматологические реакции: часто – сыпь, кожный зуд.

Лабораторные исследования: нечасто – незначительное повышение активности мышечной изоформы КФК в сыворотке крови.

Прочее: боль различной локализации, гриппоподобный синдром.

* При обследовании пациентов с обмороками или судорожными припадками следует учитывать возможность сердечной блокады.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия клинических данных);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к производным пиперидина.

С *осторожностью* следует применять препарат при ХОБЛ, бронхиальной астме, нарушениях ритма сердца, общей анестезии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, одновременно с приемом НПВС, холиноблокаторов или других ингибиторов холинэстеразы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Опыта применения препарата при беременности и в период лактации нет.

Применение препарата при беременности противопоказано.

Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. В случае необходимости приема препарата в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Поддерживающую терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется терапевтический эффект. В связи с этим следует регулярно оценивать эффект донепезила. Если препарат перестает действовать, его следует отменить.

После прекращения лечения наблюдается постепенное уменьшение действия Алзепила, сведений о синдроме отмены в случае резкого прекращения приема препарата нет.

Индивидуальную ответную реакцию на терапию донепезилом предсказать невозможно.

Донепезил может усилить выраженность нервно-мышечной блокады, вызываемой деполяризующими миорелаксантами во время общей анестезии.

Ингибиторы холинэстеразы могут оказывать ваготоническое действие на ЧСС (в частности, вызывать брадикардию). Потенциальная возможность такого действия может иметь важное значение для пациентов с СССУ или другими нарушениями наджелудочковой проводимости, такими как синоатриальная или AV-блокада.

В период лечения необходимо тщательно наблюдать пациентов, у которых имеется риск развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, например, пациентов с язвенной болезнью желудка в анамнезе или больных, получающих НПВС, т.к. холиномиметики способны усиливать секрецию соляной кислоты в желудке. В то же время в клинических исследованиях не было отмечено увеличения частоты развития пептической язвы или желудочно-кишечного кровотечения в сравнении с плацебо.

Ингибиторы холинэстеразы способны вызвать задержку мочи, хотя этот эффект не встречался в клинических исследованиях.

Полагают, что ингибиторы холинэстеразы в определенной степени способны вызвать генерализованные судороги, однако судорожная активность может быть также проявлением деменции альцгеймеровского типа.

Учитывая холиномиметическое действие ингибиторов холинэстеразы, их следует назначать с осторожностью пациентам с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями легких в анамнезе.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Деменция альцгеймеровского типа сама может сопровождаться нарушением способности к управлению автомобилем и использованию сложной техники. Кроме того, препарат, в основном в начале лечения или при повышении дозы, может вызывать утомляемость, головокружение и судороги мышц. Вопрос о способности пациента с деменцией альцгеймеровского типа во время приема донепезила управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой должен решить врач после оценки индивидуальной реакции пациента на лечение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: холинергический криз (выраженная тошнота, рвота, слюнотечение, повышенное потоотделение, брадикардия, снижение АД, угнетение дыхания, коллапс, судороги). Возможна нарастающая миастения, которая может привести к летальному исходу в случае поражения дыхательных мышц.

Лечение: симптоматическая терапия. В качестве антидота может быть использован атропин в/в в начальной дозе 1-2 мг, затем дозу подбирают в зависимости от эффекта. Неизвестно, выводятся ли донепезил и/или его метаболиты из организма при диализе (гемодиализ, перитонеальный диализ или гемофильтрация).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Донепезил и/или продукты его метаболизма не ингибируют метаболизм теофиллина, варфарина, циметидина, дигоксина, тиоридазина, рисперидона и сертралина. Одновременный прием дигоксина, циметидина, тиоридазина, рисперидона и сертралина не влияет на метаболизм донепезила.

Применение донепезила одновременно с леводопой/карбидопой в течение 21 дня не оказывало влияния на концентрации этих препаратов в крови.

В метаболизме донепезила участвует изофермент CYP3A4 и в меньшей степени – CYP2D6. Кетоконазол и хинидин, являющиеся ингибиторами CYP3A4 и CYP2D6 соответственно, подавляют метаболизм донепезила. Следовательно, эти и другие ингибиторы CYP3A4, такие как итраконазол и эритромицин, и ингибиторы CYP2D6, такие как флуоксетин, могут ингибировать метаболизм донепезила. У здоровых добровольцев кетоконазол повышал средние концентрации донепезила примерно на 30%. Одновременное применение донепезила не оказывает влияния на фармакокинетику кетоконазола. Индукторы изоферментов, такие как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и этанол могут вызвать снижение концентрации донепезила в плазме крови. Однако степень такого ингибирующего или индуцирующего действия неизвестна, поэтому применять подобные средства в сочетании с донепезилом следует с осторожностью.

Донепезил оказывает влияние на действие препаратов, обладающих антихолинергической активностью. Кроме того, при одновременном применении, донепезил может усиливать действие суксаметония бромида, других миорелаксантов или агонистов холинорецепторов и бета-адреноблокаторов, оказывающих влияние на проводимость сердца.

При одновременном применении донепезила и агонистов холинорецепторов, четвертичных антихолинергических препаратов, таких как гликопиррония бромид, описаны случаи атипичных изменений АД и ЧСС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

☆АЛИМТА® (ALIMTA®)

PEMETREXED

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
ELI LILLY & Company (США)
или LILLY FRANCE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета.

	1 фл.
пеметрексед (в форме пеметрекседа динатрия гептагидрата)	500 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 500 мг, хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% (добавляют в процессе производства для установления pH) – q.s.

Флаконы (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат, антиметаболит. Пеметрексед является антагонистом фолиевой кислоты, действующим на многие мишени ее метаболизма и ингибирующим in vitro тимидилатсинтазу (TS), дигидрофолатредуктазу (DHFR), глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу (GARFT), которые являются ключевыми фолат-зависимыми ферментами при биосинтезе тимидиновых и пуриновых нуклеотидов. Пеметрексед поступает в клетки с помощью переносчика восстановленных фолатов и белковых фолат-связывающих транспортных систем. Поступая в клетку, пеметрексед быстро и эффективно превращается в полиглутаматные формы с помощью фермента фолилполиглутаматсинтетазы.

1 флакон
VL7623
АЛИМТА®
500 мг
Лиофилизат
для приготовления раствора для инфузий
Стерильно
Пеметрексед
Lilly

Полиглутаматные формы задерживаются в клетках и являются более мощными ингибиторами TS и GARFT. Полиглутаминирование – это процесс, зависимый от времени и концентрации, который встречается в опухолевых клетках и в меньшей степени в нормальных тканях. У полиглутаминированных метаболитов увеличен период полувыведения, вследствие этого увеличивается действие препарата в опухолевых клетках.

При комбинированном применении пеметрекседа и цисплатина в исследованиях in vitro наблюдался синергизм противоопухолевого действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

В равновесном состоянии V_d пеметрекседа составляет 9 л/м^2. Связывание с белками плазмы – около 81%.

Метаболизм

Пеметрексед ограниченно подвергается метаболизму в печени.

Выведение

Общий плазменный клиренс пеметрекседа составляет 92 мл/мин, $T_{1/2}$ из плазмы составляет 3.5 ч у пациентов с нормальной функцией почек. В первые 24 ч после введения 70-90% препарата выводится почками в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При выраженной почечной недостаточности связывание пеметрекседа с белками плазмы не изменяется.

ПОКАЗАНИЯ

- местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого;
- злокачественная мезотелиома плевры.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят в/в капельно в течение 10 мин.

Местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого

Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином: рекомендованная доза препарата Алимта® – 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м^2 на фоне гидратации приблизительно через 30 мин после введения препарата Алимта® в первый день каждого 21-дневного цикла.

Поддерживающая химиотерапия у больных с отсутствием прогрессирования после первой линии терапии, основанной на производных платины. Монотерапия: рекомендованная доза препарата Алимта® – 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла.

Вторая линия терапии. Монотерапия: рекомендованная доза препарата Алимта® – 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла.

Злокачественная мезотелиома плевры

Комбинированное лечение с цисплатином: рекомендованная доза препарата Алимта® – 500 мг/м^2 в первый день каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводят в дозе 75 мг/м^2 на фоне гидратации приблизительно через 30 мин после введения препарата Алимта® в первый день каждого 21-дневного цикла.

Рекомендации перед началом применения препарата Алимта®

Назначение дексаметазона (или аналога) в дозе 4 мг 2 раза/сут за 1 день до начала лечения препаратом Алимта®, в день введения и последующий день после введения Алимты снижает частоту и выраженность кожных реакций.

Для уменьшения токсичности препарата пациентам, получающим Алимту, следует назначить препараты фолиевой кислоты или мультивитамины, содержащие фолиевую кислоту, обеспечивающие ее суточную потребность. Фолиевую кислоту в суточной дозе (от 350 мкг до 1000 мкг, в среднем 400 мкг) следует назначать как минимум 5 дней в течение 7 дней перед первым введением Алимты, во время всего цикла лечения и в течение 21 дня после последнего введения Алимты. Пациентам также необходимо однократно ввести витамин B_{12} в дозе 1000 мкг в/м в период 7 дней перед первым введением Алимты и затем через каждые 3 цикла после начала лечения. Последующие введения витамина B_{12} в той же дозе можно проводить в день введения Алимты.

Наблюдение

Для всех пациентов, получающих пеметрексед, рекомендуется проводить наблюдение перед введением каждой дозы по общему клиническому анализу крови, включая определение лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Для оценки функций почек и печени перед каждым введением пеметрекседа следует проводить биохимический анализ крови.

Перед началом каждого цикла химиотерапии абсолютное число нейтрофилов должно составлять ≥1500 клеток/мкл, число тромбоцитов – ≥100 000 клеток/мкл, концентрация общего билирубина – ≤1.5 раза от ВГН, уровень ЩФ, АСТ, АЛТ ≤3 раз от ВГН или ≤ 5 раз от ВГН при наличии метастазов в печени.

Рекомендации по снижению дозы

Коррекцию дозы перед повторными курсами следует проводить с учетом наиболее низкого порога гематологических показателей или максимально выраженной негематологической токсичности в течение предыдущего цикла лечения.

Лечение может быть отсрочено из-за проявлений токсичности. По мере восстановления лечение следует продолжать в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблицах 1-3, которые относятся к применению пеметрекседа в монотерапии или в комбинации с цисплатином.

В случае гематологической токсичности рекомендованная коррекция дозы Алимты и цисплатина представлена в таблице 1.

Режим дозирования препарата Алимта® (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина

Гематологическая токсичность	Коррекция дозы
Минимальное содержание нейтрофилов <500 клеток/мкл и минимальное содержание тромбоцитов ≥50 000 клеток/мкл	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50 000 клеток/мкл независимо от минимального содержания нейтрофилов	75% от предыдущей дозы (пеметрексед и цисплатин)
Минимальное содержание тромбоцитов < 50 000 клеток/мкл с кровотечением[a] независимо от минимального содержания нейтрофилов	50% от предыдущей дозы(пеметрексед и цисплатин)

[a] эти критерии соответствуют определению кровотечения ≥ степени 2 в соответствии с критериями общей токсичности Национального Института рака (NCI-CTC).

При развитии негематологической токсичности (исключая нейротоксичность) ≥3 степени терапию необходимо отложить до восстановления показателей, соответствующих уровню перед началом лечения. Далее терапию следует продолжать в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 2.

Режим дозирования препарата Алимта® (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина

Негематологическая токсичность [a,b]	Доза Алимты (мг/м²)	Доза цисплатина (мг/м²)
Любая токсичность 3 или 4 степени за исключением воспаления слизистой оболочки	75% от предыдущей дозы	75% от предыдущей дозы
Диарея, требующая госпитализации (независимо от степени) или диарея 3 или 4 степени	75% от предыдущей дозы	75% от предыдущей дозы
Воспаление слизистой оболочки 3 или 4 степени	50% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы

[a] Согласно критериям NCI-CTC

[b] исключая нейротоксичность

В случае нейротоксичности рекомендованная коррекция дозы Алимты и цисплатина представлена в таблице 3. При нейротоксичности 3 или 4 степени лечение необходимо отменить.

Режим дозирования препарата Алимта® (при монотерапии или при комбинированной терапии) и цисплатина

Степень нейротоксичности	Доза Алимты (мг/м²)	Доза цисплатина (мг/м²)
0-1	100% от предыдущей дозы	100% от предыдущей дозы
2	100% от предыдущей дозы	50% от предыдущей дозы

Лечение Алимтой следует отменить, если у пациента отмечается гематологическая и негематологическая токсичность 3 или 4 степени после двух снижений доз или немедленно отменить при наличии нейротоксичности 3 или 4 степени.

Данные о повышении риска побочных эффектов у **пациентов в возрасте 65 лет и старше** отсутствуют. Режим снижения доз соответствует общим рекомендациям.

У **пациентов с нарушением функции почек при КК не менее 45 мл/мин** коррекции дозы и режима введения препарата не требуется. При **КК менее 45 мл/мин** применение Алимты не рекомендуется (в связи с недостаточностью данных по применению препарата у этой категории пациентов).

Недостаточно данных по применению препарата у **пациентов с нарушением функции печени** с повышением содержания билирубина более чем в 1.5 раза от ВГН, или повышением активности трансаминаз более чем в 3 раза от ВГН (при отсутствии метастазов в печени), или более чем в 5 раз от ВГН (при наличии метастазов в печени).

Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

В качестве растворителя используется только 0.9% раствор натрия хлорида.

Для получения раствора для инфузий содержимое флакона (500 мг) растворяют в 20 мл 0.9% раствора натрия хлорида (без консервантов) до концентрации 25 мг/мл. Каждый флакон аккуратно взбалтывают до полного растворения лиофилизата. Полученный раствор должен быть прозрачным; допустимо изменение цвета раствора от бесцветного до желтоватого или зеленовато-желтого цвета.

Соответствующий объем полученного раствора пеметрекседа следует дополнительно развести до 100 мл 0.9% раствором натрия хлорида.

Перед введением раствор препарата необходимо осмотреть на наличие частиц и изменение цвета.

Полученный раствор для введения необходимо использовать немедленно или в течение 24 ч при условии хранения при температуре от 2 до 8°С, т.к. Алимта® и рекомендуемый растворитель не содержат противомикробных консервантов. Неиспользованный раствор подлежит уничтожению.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B_{12}, представлены в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥ 0.1% и < 1%), редко (< 0.1%).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения, нейтропения, анемия; часто – тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея; часто – повышение активности АЛТ и АСТ, запор, боли в животе.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – сыпь/шелушение; часто – кожный зуд, алопеция, многоформная эритема.

Со стороны периферической нервной системы: часто – сенсорная или моторная невропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – повышение концентрации сывороточного креатинина.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – суправентрикулярная аритмия.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – лихорадка, присоединение вторичных инфекций без нейтропении, фебрильная нейтропения, аллергические реакции.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B_{12}, представлены в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (< 0.1%).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор; часто – диспепсия, изжога, повышение активности АЛТ и АСТ; нечасто – повышение активности ГГТ.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – алопеция; часто – сыпь/шелушение.

Со стороны периферической нервной системы: часто – сенсорная невропатия, нарушение вкуса; нечасто – моторная невропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто – повышение концентрации сывороточного креатинина; часто – снижение КК, почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – аритмия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – боли в грудной клетке.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – присоединение вторичных инфекций, конъюнктивит, обезвоживание, фебрильная нейтропения, повышение температуры тела.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом в качестве поддерживающей терапии у пациентов с отсутствием прогрессирования после первой линии (местно-распространенный или метастатический неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B_{12}, представлены в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (<0.1%).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – анемия; часто – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, анорексия; часто – рвота, воспаление слизистых оболочек ЖКТ, стоматит, диарея, запор, повышение активности АЛТ и АСТ.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто – сыпь/шелушение, алопеция, кожный зуд; нечасто – многоформная эритема.

Со стороны периферической нервной системы: часто – сенсорная и моторная невропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение клубочковой фильтрации, почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – суправентрикулярная аритмия.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – отеки, болевой синдром, фебрильная нейтропения, присоединение вторичных инфекций, лихорадка без нейтропении, конъюнктивит, повышенное слезоотделение, головокружение; нечасто – аллергические реакции, тромбоэмболия легочной артерии.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении пеметрекседа в комбинации с цисплатином (злокачественная мезотелиома плевры) с добавлением фолиевой кислоты и витамина B_{12}, представлены в соответствии со следующей частотой: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и < 1%), редко (< 0.1%).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор; часто – диспепсия, повышение активности АЛТ, АСТ и ГГТ.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – сыпь, алопеция.

Со стороны периферической нервной системы: очень часто – сенсорная невропатия; часто – нарушение вкуса; нечасто – моторная невропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто – повышение концентрации сывороточного креатинина, снижение КК; часто – почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – аритмия.

Со стороны дыхательной системы: часто – боли в грудной клетке.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – конъюнктивит, обезвоживание, фебрильная нейтропения, присоединение вторичных инфекций, повышение температуры тела, крапивница.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении пеметрекседа в других клинических исследованиях

Серьезные сердечно-сосудистые и цереброваскулярные побочные явления, включая инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, наблюдались нечасто при применении пеметрекседа в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, при этом в основном у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых нарушений.

Также нечасто сообщалось о случаях панцитопении, эзофагита/лучевого эзофагита.

В редких случаях отмечалось развитие гепатита потенциально тяжелой степени. При применении пеметрекседа были зарегистрированы случаи колита (в т.ч. кишечное и ректальное кровотечение, иногда с летальным исходом; перфорация стенки кишки, некроз стенки кишки и воспаление слепой кишки) и интерстициального пневмонита с дыхательной недостаточностью, иногда с летальным исходом (нечасто).

По результатам клинических исследований приблизительно у 1% пациентов отмечалось развитие сепсиса, в некоторых случаях с летальным исходом.

Постмаркетинговые данные

Нечасто – отеки, ишемия конечностей в некоторых случаях с развитием некроза, острая почечная недостаточность, лучевой пневмонит; редко – у пациентов, ранее получавших лучевую терапию, отмечались случаи повторного развития кожных реакций, подобных лучевым (анамнестическая реакция на облучение) при последующем назначении пеметрекседа; также были зарегистрированы случаи буллезного дерматита, включающие синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, в некоторых случаях с летальным исходом; редко сообщалось о случаях развития гемолитической анемии, анафилактического шока.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- миелосупрессия (абсолютное количество нейтрофилов <1500/мкл, тромбоцитов <100 000/мкл);
- выраженная почечная недостаточность (КК <45 мл/мин);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст (отсутствие данных по безопасности и эффективности);
- одновременное применение с вакциной для профилактики желтой лихорадки;
- повышенная чувствительность к пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушении функции печени, при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в т.ч. инфаркте миокарда и нарушении мозгового кровообращения.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Алимта® следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Миелосупрессия является дозолимитирующей токсичностью пеметрекседа.

Перед каждым введением Алимты необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов.

Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови.

Перед началом применения препарата абсолютное количество нейтрофилов должно составлять ≥1500/мкл, тромбоцитов ≥100 000/мкл.

Назначение фолиевой кислоты и витамина B_{12} снижает токсичность пеметрекседа и необходимость редукции дозы при гематологической и негематологической токсичности 3-4 степени, таких как нейтропения, фебрильная нейтропения и инфекция с нейтропенией 3-4 степени.

Назначение дексаметазона (или его аналога) в дозе 4 мг 2 раза/сут за 1 день до начала лечения пеметрекседом, в день введения и последующий день после введения пеметрекседа снижает частоту и выраженность дерматологических реакций.

Влияние наличия выпота в серозных полостях (асцита или плеврита) на действие пеметрекседа окончательно не известно. У пациентов с выпотом в серозных полостях, находящихся в стабильном состоянии, не было отмечено различий в концентрациях пеметрекседа в плазме, вводимого в стандартной дозе, или его клиренса по сравнению с пациентами без такового выпота. Таким образом, следует рассмотреть возможность дренирования выпота перед началом лечения пеметрекседом, однако это не является обязательным условием.

Во время терапии пеметрекседом и как минимум в течение 6-ти месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние пеметрекседа на способность к управлению транспортными средствами не изучено. Однако пеметрексед может вызывать повышенную утомляемость, поэтому таким пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно угнетение костномозгового кроветворения, проявляющееся нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией; присоединение вторичных инфекций, диарея, воспаление слизистых оболочек, сыпь.

В случае подозрения на передозировку препарата следует регулярно контролировать общий анализ крови.

Лечение: симптоматическое, включая немедленное применение кальция фолината или фолиновой кислоты.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования in vitro продемонстрировали, что пеметрексед активно секретируется посредством OAT3 (переносчик органических анионов человека 3 типа).

Совместное применение с нефротоксичными препаратами (такими как аминогликозиды, "петлевые" диуретики, платиносодержащие препараты, циклоспорин) и/или веществами, выводящимися почками посредством канальцевой секреции (например, пробенецид) может привести к снижению клиренса пеметрекседа.

Результаты исследований in vitro свидетельствуют о том, что пеметрексед минимально взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются изоферментами CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2.

Фармакокинетика пеметрекседа не меняется при применении фолиевой кислоты внутрь, витамина B_{12} в/м и при комбинированном применении с цисплатином. Общий клиренс производных платины не нарушается при применении пеметрекседа.

Применение НПВС в высоких дозах (например, ибупрофена более 1600 мг/сут или ацетилсалициловой кислоты более 1300 мг/сут) одновременно с терапией пеметрекседом даже у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 80 мл/мин) может привести к снижению клиренса пеметрекседа и усилению его побочного действия.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 45-79 мл/мин) не рекомендуется применение НПВС с коротким $T_{1/2}$ в течение 2 дней перед применением Алимты, в день применения и в течение 2 дней после применения.

Ввиду отсутствия данных о возможном взаимодействии между Алимтой и НПВС с большим $T_{1/2}$ (пироксикам, рофекоксиб), пациенты с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести, получающие НПВС, должны прервать их применение минимум за 5 дней перед введением Алимты, в день введения и в течение 2 дней после введения. Если требуется совместное назначение НПВС, пациентам необходим строгий мониторинг токсичности, особенно миелосупрессии и токсичности со стороны ЖКТ.

При одновременном применении с живыми ослабленными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины.

При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами следует регулярно контролировать МНО.

Фармацевтическое взаимодействие

Пеметрексед несовместим с раствором Рингера-лактата и раствором Рингера.

Совместное назначение пеметрекседа с другими препаратами и растворами не исследовано и поэтому не рекомендуется (за исключением 0.9% раствора натрия хлорида).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 3 года.

Приготовленный раствор следует хранить при температуре от 2° до 8°C не более 24 ч.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А.
Московское представительство
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Тел.: (495) 258-50-01; Факс: (495) 258-50-05

АЛИМТА® (ALIMTA®)

PEMETREXED

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
ELI LILLY & Company (США)
упаковано
LILLY FRANCE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до желтоватого или желтовато-зеленого цвета.

	1 фл.
пеметрексед (в форме пеметрекседа динатрия гептагидрата)	100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 106.4 мг, хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% (добавляют в процессе производства для установления pH) – q.s.

Флаконы (1) – пачки картонные.

1 флакон
VL7640
АЛИМТА®
100 мг
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Стерильно
пеметрексед
Lilly

АЛЛЕГРА® (ALLEGRA)

FEXOFENADINE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
произведено
SANOFI-AVENTIS U.S. LLC (США)
или SANOFI-SYNTHELABO Ltd. (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** светло-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "012" на одной стороне и стилизованной "е" – на другой.

	1 таб.
фексофенадина гидрохлорид	120 мг

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 24 мг, крахмал прежелатинизированный – 120 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 133 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза Е-15 – 2.84 мг, гипромеллоза Е-5 – 1.89 мг, повидон – 0.51 мг титана диоксид (Е171) – 2.025 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.73 мг, макрогол 400 – 3.94 мг, розовая смесь красителя железа оксида (железа оксид красный (Е172), титана диоксид (Е171)) – 0.025 мг, желтая смесь красителя железа (железа оксид желтый (Е172), титана диоксид (Е171)) – 0.04 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** светло-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "018" на одной стороне и стилизованной "е" – на другой.

	1 таб.
фексофенадина гидрохлорид	180 мг

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 36 мг, крахмал прежелатинизированный – 180 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 199.5 мг, магния стеарат – 4.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза Е-15 – 4.26 мг, гипромеллоза Е-5 – 2.835 мг, повидон – 0.765 мг, титана диоксид (Е171) – 3.038 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.095 мг, макрогол 400 – 5.91 мг, розовая смесь красителя железа оксида (железа оксид красный (Е172), титана диоксид (Е171)) – 0.038 мг, желтая смесь красителя железа (железа оксид желтый (Е172), титана диоксид (Е171)) – 0.06 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Указатель клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС (ALLOPURINOL-EGIS)

ALLOPURINOL

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки круглые, плоские, белого или серовато-белого цвета, с фаской, с риской на одной стороне и с гравировкой "E351" – на другой, без или почти без запаха.

	1 таб.
аллопуринол	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 50 мг, крахмал картофельный – 32 мг, повидон K25 – 6.5 мг, тальк – 6 мг, магния стеарат – 3 мг, натрия карбоксиметилкрахмал (тип A) – 2.5 мг.

50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Таблетки круглые, плоские, белого или серовато-белого цвета, с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой "E352" – на другой, без или почти без запаха.

	1 таб.
аллопуринол	300 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 3 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 3 мг, желатин – 12 мг, натрия карбоксиметилкрахмал (тип A) – 20 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52 мг.

30 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

АЛМАГЕЛЬ® (ALMAGEL®)

ALGELDRATE, MAGNESIUM HYDROXIDE

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-TROYAN AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суспензия для приема внутрь*** белого или почти белого цвета, с характерным запахом лимона; при хранении на поверхности может образовываться слой прозрачной жидкости, при энергичном взбалтывании флакона гомогенность суспензии восстанавливается.

	5 мл (1 мерн.ложка)
алгелдрат (алюминия гидроксида гель)	2.18 г,
что соответствует содержанию алюминия оксида	218 мг
магния гидроксида паста	350 мг,
что соответствует содержанию магния оксида	75 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 801.15 мг, гиэтеллоза – 10.9 мг, метилпарагидроксибензоат – 10.9 мг, пропилпарагидроксибензоат – 1.363 мг, бутилпарагидроксибензоат – 1.363 мг, натрия сахарината дигидрат – 818 мкг, масло лимона – 1.635 мг, этанол 96% – 98.1 мг, вода очищенная – до 5 мл.

170 мл – флаконы (1) в комплекте с дозировочной ложкой – пачки картонные.

actavis
Алмагель®
Антацидное средство
170 мл
суспензия для приема внутрь

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

АЛМАГЕЛЬ® А (ALMAGEL® A)

ALGELDRATE, MAGNESIUM HYDROXIDE, BENZOCAINE

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-TROYAN AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суспензия для приема внутрь*** белого или почти белого цвета, с характерным запахом лимона; при хранении на поверхности может образоваться слой прозрачной жидкости, при энергичном взбалтывании флакона гомогенность суспензии восстанавливается.

	5 мл (1 мерн.ложка)
алгелдрат (алюминия гидроксида гель)	2.18 г,
что соответствует содержанию алюминия оксида	218 мг
магния гидроксида паста	350 мг,
что соответствует содержанию магния оксида	75 мг
бензокаин	109 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 801.15 мг, гиэтеллоза – 15.26 мг, метилпарагидроксибензоат – 10.9 мг, пропилпарагидроксибензоат – 1.363 мг, бутилпарагидроксибензоат – 1.363 мг, натрия сахарината дигидрат – 0.818 мг, масло лимона – 1.635 мг, этанол 96% – 98.1 мг, вода очищенная – до 5 мл.

170 мл – флаконы пластиковые (1) в комплекте с дозировочной ложкой – пачки картонные.

actavis
Алмагель® А
Антацидное средство +местноанестезирующее средство
170 мл
суспензия для приема внутрь

АЛМАГЕЛЬ® НЕО (ALMAGEL® NEO)

ALGELDRATE, MAGNESIUM HYDROXIDE, SIMETICONE

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-TROYAN AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суспензия для приема внутрь*** белого или почти белого цвета, с запахом апельсина.

	5 мл (1 мерн.л.)
алгелдрат (в форме алюминия гидроксида геля)	340 мг
магния гидроксид (в форме магния гидроксида пасты)	395 мг
симетикон (в форме симетикона эмульсии)	36 мг

Вспомогательные вещества: водорода пероксид (раствор 30%) – 0.495 мг, сорбитол – 474.6 мг, натрия сахаринат – 1.13 мг, гиэтеллоза – 5.65 мг, лимонной кислоты моногидрат – 5.65 мг, этилпарагидроксибензоат – 7.9 мг, пропилпарагидроксибензоат – 3.4 мг, пропиленгликоль – 113 мг, макрогол 4000 – 452 мг, ароматизатор апельсиновый – 2.26 мг, этанол 96% – 113 мг, вода очищенная – до 5 мл.

10 мл – пакетики (10) – пачки картонные.

10 мл – пакетики (20) – пачки картонные.

170 мл – флаконы стеклянные (1) в комплекте с мерной ложкой на 5 мл – пачки картонные.

170 мл – флаконы из полиэтилентерефталата (1) в комплекте с мерной ложкой на 5 мл – пачки картонные.

actavis
Алмагель® НЕО
в пакетиках
Антацидное средство + ветрогонное средство
10 пакетиков по 10 мл
Суспензия для приема внутрь

АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА (ALPROSTAN® ZENTIVA)

ALPROSTADIL

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного бесцветного раствора.

	1 амп.
алпростадил	100 мкг

Вспомогательные вещества: этанол – до 0.2 мл.

0.2 мл – ампулы (5) – контейнеры ПВХ (2) – пачки картонные.

АЛФЛУТОП (ALFLUTOP)

зарегистрировано
S.C. BIOTEHNOS S.A. (Румыния)
произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или слегка коричневато-желтого цвета, или слегка желтого цвета.

	1 мл
биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы (килька (Sprattus sprattus sprattus), мерланг черноморский (Odontogadus merlangus euxinus), пузанок черноморский (Alosa tanaica nordmanni), анчоус черноморский (Engraulis encrassicholus ponticus)), полученный путем экстракции с последующей депротеинизацией и делипидизацией	100 мкл

Вспомогательные вещества: фенол – макс. 5 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые полимерные (2) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые полимерные (1) – пачки картонные.

2 мл – шприцы предварительно наполненные вместимостью 2.25 мл из бесцветного стекла (1) – упаковки ячейковые полимерные (5) с иглами одноразовыми (5 шт.) – пачки картонные.

5 преднаполненных шприцов по 2мл
АЛФЛУТОП
ALFLUTOP®
Раствор для инъекций
АЛФЛУТОП

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, регулирующий метаболизм хрящевой ткани, хондропротектор. Представляет собой биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, содержащий мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка.

Алфлутоп предотвращает разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, что объясняет его анальгезирующее действие.

Противовоспалительное действие и регенерация тканей основаны на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты.

Оба эти эффекта синергичны и обусловливают активацию восстановительных процессов в тканях, в частности, восстановление структуры хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Действие экстракта морских организмов является совокупным действием его активных компонентов, поэтому изучение фармакокинетических характеристик не представляется возможным.

ПОКАЗАНИЯ

– первичный и вторичный остеоартроз различной локализации (коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов);

– спондилез;
– остеохондроз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают **взрослым**.

При *полиостеоартрозе и остеохондрозе* Алфлутоп вводят глубоко в/м по 1 мл/сут. Курс лечения – 20 инъекций (по 1 инъекции в сутки в течение 20 дней).

При *преимущественном поражении крупных суставов* препарат вводят внутрисуставно по 1-2 мл в каждый сустав с интервалом между инъекциями 3-4 дня. Курс лечения – 5-6 инъекций в каждый сустав.

Возможно сочетание в/м и внутрисуставного введения.

Курс лечения целесообразно повторить через 6 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: зудящий дерматит, покраснение кожи, ощущение жжения в месте введения препарата, кратковременные миалгии.

Очень редко: анафилактические реакции.

В отдельных случаях: преходящее усиление болевого синдрома (при внутрисуставном введении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– беременность;
– период лактации (грудного вскармливания);
– детский возраст;
– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Не рекомендуется назначение препарата в юношеском возрасте из-за отсутствия научных клинических данных у этой категории пациентов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае индивидуальной непереносимости морепродуктов (морская рыба) возрастает риск развития аллергических реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

У предрасположенных пациентов возможны аллергические реакции, иногда тяжелого течения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

До настоящего времени лекарственное взаимодействие препарата Алфлутоп не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.
Представительство в России
121596 Москва
Горбунова ул. 2, стр. 204, оф. 612
Тел.: (495) 269-00-39

АЛЬБАРЕЛ® (ALBAREL®)

RILMENIDINE

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
Les Laboratoires SERVIER (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой на обеих сторонах в виде знака "Н".

	1 таб.
рилменидина дигидрофосфат	1.544 мг,
что соответствует содержанию рилменидина	1 мг

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия – 4.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 33.646 мг, лактоза – 47 мг, парафин твердый – 155 мкг, кремния диоксид коллоидный безводный – 230 мкг, магния стеарат – 900 мкг, тальк – 2 мг, воск пчелиный белый – 25 мкг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

АЛЬВЕСКО® (ALVESCO®)

CICLESONIDE

зарегистрировано и произведено
NYCOMED GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде бесцветного прозрачного раствора.

	1 распыление
циклесонид	40 мкг

Вспомогательные вещества: норфлуран (HFA-134а) – 54.51 мг, этанол – 4.74 мг.

5 мл (60 распылений) – баллончики алюминиевые (1) с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой – пачки картонные.
8 мл (120 распылений) – баллончики алюминиевые (1) с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой – пачки картонные.

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде бесцветного прозрачного раствора.

	1 распыление
циклесонид	80 мкг

Вспомогательные вещества: норфлуран (HFA-134а) – 54.46 мг, этанол – 4.74 мг.

5 мл (60 распылений) – баллончики алюминиевые (1) с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой – пачки картонные.
8 мл (120 распылений) – баллончики алюминиевые (1) с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой – пачки картонные.

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде бесцветного прозрачного раствора.

	1 распыление
циклесонид	160 мкг

Вспомогательные вещества: норфлуран (HFA-134а) – 54.37 мг, этанол – 4.73 мг.

5 мл (60 распылений) – баллончики алюминиевые (1) с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой – пачки картонные.
8 мл (120 распылений) – баллончики алюминиевые (1) с дозирующим клапаном и мундштуком с защитной крышкой – пачки картонные.

Альвеско
80 мкг/распыление
Циклесонид
Аэрозоль для ингаляций дозированный
5 мл соответствуют 60 распылениям
NYCOMED
Альвеско

Альвеско
160 мкг/распыление
Циклесонид
Аэрозоль для ингаляций дозированный
5 мл соответствуют 60 распылениям
NYCOMED
Альвеско

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС для местного применения в виде ингаляций. Циклесонид проявляет низкое сродство к глюкокортикоидным рецепторам. После ингаляции при участии ферментов превращается в легких в основной метаболит (дезциклесонид, С21-дезметилпропионилциклесонид), который обладает выраженной противовоспалительной активностью и поэтому считается активным метаболитом. Циклесонид подавляет воспалительные реакции в дыхательных путях и, таким образом, ослабляет симптомы бронхиальной астмы, улучшает функцию легких.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Пероральное или в/в введение меченного радиоактивным изотопом циклесонида показало, что степень абсорбции составляет 24.5%. При приеме препарата внутрь биодоступность как циклесонида, так и активного метаболита незначительна (<0.5% для циклесонида, и <1% для метаболита) в связи со значительным влиянием пресистемного метаболизма.

Накопление циклесонида у здоровых пациентов в легких – свыше 50%. В соответствии с этой цифрой системная биодоступность для активного метаболита после ингаляционной дозы – свыше 50%. Т.к. биодоступность активного метаболита при приеме циклесонида внутрь менее 1%, препарат, принятый ингаляционно не оказывает системного воздействия.

Распределение

После в/в введения здоровым добровольцам циклесонид быстро распределяется вследствие его высокой липофильности. V_d составляет в среднем 2.9 л/кг для циклесонида и 12.1 л/кг для дезциклесонида.

Связывание циклесонида с белками плазмы составляет около 99%, активного метаболита – 98-99%.

Метаболизм

Циклесонид гидролизуется до биологически активного метаболита посредством фермента эстеразы в легких. Активный метаболит циклесонида, главным образом, метаболизируется до гидроксилированных неактивных метаболитов посредством катализа с участием изофермента CYP3A4. Клиренс циклесонида составляет около 152 л/ч и дезциклесонида – около 228 л/ч, что свидетельствует о высокой степени экстракции вещества печенью.

Выведение

Циклесонид выводится, главным образом, с калом, как после приема внутрь, так и после в/в введения, что говорит о преимущественном выделении его с желчью.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью, пожилые пациенты

Коррекция дозы у данной группы пациентов не требуется.

Т.к. активный метаболит не выводится почками, исследования у пациентов с ослабленной почечной функцией почек не проводились.

У пациентов с печеночной недостаточностью были отмечены удлиненный $T_{1/2}$ и небольшое увеличение времени удержания дезциклесонида (активного метаболита) в крови. Вследствие этого не исключается накопление данного вещества при приеме препарата в высоких дозах.

Дети

Фармакокинетические параметры дезциклесонида идентичны для детей и взрослых.

ПОКАЗАНИЯ

– бронхиальная астма.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Альвеско® применяют только для пероральной ингаляции. Препарат следует принимать ежедневно в течение длительного периода времени.

Альвеско® дозируют индивидуально. Начальную дозу следует подбирать в зависимости от тяжести состояния. При достижении желаемого клинического эффекта, дозу следует снизить до минимальной, необходимой для контролирования проявлений заболевания.

Взрослым и подросткам старше 12 лет, пациентам пожилого возраста при *бронхиальной астме от легкой до средней степени тяжести* рекомендованная ежедневная доза составляет от 160 мкг до 640 мкг; дозу 640 мкг следует делить на 2 приема в сут. При *бронхиальной астме тяжелой степени* доза может быть увеличена максимально до 640 мкг 2 раза/сут ежедневно.

Улучшение проявлений заболевания наступает в течение 24 ч после приема Альвеско®. Предполагается, что максимальный эффект от лечения – как и с другими ингаляционными ГКС – достигается после 2-3 месячного применения препарата.

Пациенты не должны прекращать лечение, даже при отсутствии симптомов бронхиальной астмы.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Детям старше 6 лет рекомендованная ежедневная доза составляет 80-160 мкг 1 раз/сут или по 80 мкг 2 раза/сут.

Альвеско® можно применять со спейсером или без него. Если использование спейсера необходимо, рекомендуется применять спейсер AeroChamberPlus.

Пациентам с почечной или печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

Взрослые и подростки, постоянно принимающие пероральные ГКС: у пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы, которые зависят от пероральной терапии ГКС (например, преднизолоном), доза Альвеско® составляет 640 мкг 2 раза/сут. Перевод пациентов с перорального ГКС на Альвеско® возможен в стадии ремиссии. Альвеско® в дозе 640 мкг 2 раза/сут следует применять в течение 10 дней в комбинации с пероральным ГКС. Дозу перорального ГКС следует затем постепенно снижать каждую неделю до минимальной эффективной дозы, с уменьшением ежедневной дозы не более, чем на 2.5 мг каждый раз.

Инструкция по использованию ингалятора

Пациенты должны быть проинструктированы о правильном обращении с ингалятором.

Если ингалятор новый или не использовался более одной недели, то первые три нажатия клапана должны быть выполнены в воздух. Нет никакой необходимости встряхивания баллона, т.к. это растворенный аэрозоль.

1. Следует снять защитный колпачок с пульверизатора и проверить мундштук внутри и снаружи. Убедиться, что он чистый и сухой.

2. Следует перевернуть ингалятор дном вверх (дном баллона вверх), расположить свой указательный палец на дне баллона, а большой палец – под мундштуком.

3. Сделать максимальный выдох настолько, насколько это возможно. Не следует выдыхать в ингалятор.

4. Поместить мундштук в рот и сомкнуть губы вокруг него.

5. Только после того, как начался вдох, нажать указательным пальцем на верхушку ингалятора для высвобождения лекарства во время медленного и глубокого вдоха. Следует позаботиться о том, чтобы лекарство не могло пройти через пространство между губами и мундштуком.

6. Задержать дыхание, удалить мундштук изо рта и снять палец с верхушки ингалятора. Нужно продолжать задерживать дыхание в течение приблизительно 10 сек или насколько возможно дольше. Медленно выдохнуть через рот. Следует избегать выдыхать через мундштук.

Важно не торопиться во время проведения пунктов 3-6.

7. Если необходимо сделать дополнительный вдох, нужно подождать 30 сек и повторить пункты 3-6.

8. После использования всегда нужно надевать защитный колпачок для предохранения от пыли. Плотно закрыть и зафиксировать на месте.

9. В целях гигиены:

- следует очищать регулярно мундштук снаружи и внутри сухой салфеткой;
- используя сухую сложенную салфетку, нужно протереть поверхность с маленьким отверстием, откуда выходит лекарство;
- не следует использовать воду или какую-либо другую жидкость.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота/ Система органов	Нечасто (>1/1000, < 1/100)	Редко (>1/10 000, < 1/1000)
Со стороны сердечно-сосудистой системы		Усиленное сердцебиение** Повышение АД
Со стороны пищеварительной системы	Тошнота, рвота* Неприятный вкус	Боль в животе* Диспепсия*
Местные реакции	Ощущение раздражения и першения в горле Сухость слизистой оболочки полости рта и глотки	
Аллергические реакции		Ангионевротический отек Гиперчувствительность
Инфекционные и паразитарные заболевания	Грибковые инфекции полости рта*	
Со стороны нервной системы	Головная боль*	
Со стороны дыхательной системы	Дисфония Кашель после ингаляции* Парадоксальный бронхоспазм*	
Со стороны кожных покровов	Экзема и кожная сыпь	

* идентичный или более низкий процент по сравнению с плацебо

** сердцебиение наблюдалось во время клинических исследований в случаях одновременного применения с препаратами, которые могут оказывать побочное действие на сердечный ритм (например, теофиллин или сальбутамол).

Парадоксальный бронхоспазм может встречаться непосредственно после ингаляции и являться неспецифической острой реакцией на любые ингаляционные медицинские препараты, которая может быть связана с активным веществом, вспомогательными веществами или охлаждением вследствие испарения пропеллента в случае применения дозируемых ингаляторов. В большинстве случаев это умеренно неблагоприятная реакция, которая не требует прекращения лечения Альвеско® и может пройти самостоятельно.

Ингаляционные ГКС могут вызывать системные эффекты, особенно при применении в высоких дозах в течение длительного времени. Возможные системные эффекты включают синдром Кушинга и кушингоподобные симптомы, такие как подавление надпочечников, замедление роста у детей и подростков, уменьшение плотности кости, катаракту и глаукому. Именно поэтому важно, чтобы доза ингаляционного ГКС снижалась до минимальной эффективной, которая позволяет удовлетворительно контролировать симптомы заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с легочным туберкулезом в активной или хронической форме; у пациентов с бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями дыхательных путей.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Тем не менее, после ингаляционного приема препарата концентрация циклесонида в сыворотке крови очень низкая, следовательно, воздействие на эмбрион и потенциальная токсичность для репродукции незначительны.

Выделение циклесонида или его метаболитов с грудным молоком не исследовалось.

Как и другие ингаляционные ГКС, Альвеско® можно применять при беременности и лактации по назначению врача, если ожидаемый лечебный эффект превышает риск развития возможных побочных эффектов. Новорожденные, матери которых при беременности получали ГКС, должны находиться под наблюдением врача для исключения гипофункции надпочечников.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Альвеско® не показан для лечения астматического статуса или других острых приступов бронхиальной астмы, требующих проведения интенсивных терапевтических мер.

Доза Альвеско® может быть уменьшена у пациентов, нуждающихся в пероральных ГКС.

Для пациентов, переведенных с пероральной терапии ГКС на ингаляционное лечение препаратом Альвеско®, может сохраняться снижение функции коры надпочечников в течение значительного периода времени после перевода. Возможность развития нежелательных эффектов от применения пероральных ГКС может сохраняться в течение некоторого времени после их отмены. В подобных случаях рекомендуется проводить контроль резервной функции коры надпочечников. Всегда следует принимать во внимание возможность остаточного ухудшения функции коры надпочечников в критической ситуации (терапевтической или хирургической) и в других индивидуальных случаях, которые могут быть вызваны стрессовой реакцией, вследствие этого следует начинать соответствующее лечение ГКС.

В случае недостаточности функции коры надпочечников или серьезных обострений дозу препарата Альвеско® следует увеличить; если необходимо, то следует применять пероральные ГКС.

В случае развития инфекции следует применять антибиотики.

Парадоксальный бронхоспазм с усилением хрипов и другие симптомы сужения бронхов, появившиеся непосредственно после ингаляции, следует лечить с помощью быстродействующего бронхорасширяющего средства, что обычно приводит к быстрому облегчению. Пациента необходимо осмотреть, и продолжать терапию препаратом Альвеско® только в том случае, если после взвешенного рассмотрения ожидаемый эффект выше, чем возможный риск. Следует принимать во внимание взаимосвязь между степенью тяжести астмы и общей предрасположенностью к острым бронхиальным реакциям.

Перевод пациентов, принимавших пероральные ГКС, на Альвеско®

При переводе на Альвеско® и последующем ведении пациентов, получавших лечение пероральными ГКС, требуется контроль врача, т.к. восстановление сниженной функции надпочечников, вызванной продолжительной систематической терапии ГКС, может занять некоторое время.

У пациентов, получавших системные ГКС в течение длительного времени или в высокой дозе, может наблюдаться подавление функции надпочечников. Функцию надпочечников этих пациентов необходимо контролировать регулярно, и дозу системных ГКС следует уменьшать постепенно.

После приблизительно одной недели может быть начато постепенное исключение системных ГКС с уменьшением их ежедневной дозы на 1 мг преднизолона, или его эквивалент. При поддерживающей дозе преднизолона более 10 мг ежедневно, может оказаться целесообразным более значительное снижение дозы в течение недельных интервалов, при этом необходима осторожность.

Некоторые пациенты могут плохо себя чувствовать во время отмены препарата, несмотря на сохранение или даже улучшение дыхательной функции. Их необходимо обследовать на наличие адренокортикальной недостаточности.

При переводе пациентов с приема системных ГКС на ингаляционную терапию могут проявляться аллергические реакции (например, аллергический ринит, экзема), которые раньше были подавлены системными препаратами. В таких случаях следует проводить симптоматическую терапию антигистаминными средствами, в т.ч. препаратами для наружного и местного применения, содержащими ГКС.

Использование в педиатрии

Применение препарата у **детей в возрасте до 6 лет** противопоказано.

Действие ингаляционных ГКС при длительном применении у детей до конца не выяснено. Врач должен постоянно наблюдать за развитием роста детей, принимающих ГКС в течение длительного периода. Если рост замедляется, то терапию следует пересмотреть с целью уменьшения дозы ингаляционного ГКС, по возможности, до минимальной эффективной, которая позволяет контролировать симптомы бронхиальной астмы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не имеется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Острая передозировка

Симптомы: ингаляционное применение однократной дозы 2880 мкг циклесонида у здоровых добровольцев переносилось хорошо. Возможность острых токсических эффектов вслед за передозировкой ингаляционного циклесонида низка. Возможно усиление сухости слизистой оболочки полости рта и глотки, ощущения раздражения или першения в горле, дисфонии.

Лечение: после острой передозировки необходимость специфического лечения отсутствует.

Хроническая передозировка

Симптомы: после продолжительного введения 1280 мкг циклесонида не наблюдалось клинических признаков подавления надпочечников. Однако если превышение рекомендованной дозы продолжается в течение сверхдлительного периода времени, некоторая степень подавления надпочечников не может быть исключена.

Лечение: рекомендуется контролировать функцию надпочечников. В случаях передозировки Альвеско® терапия может быть продолжена дозой, достаточной для поддержания терапевтического эффекта.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

По данным in vitro CYP3A4 является основным ферментом, вовлеченным в метаболизм активного метаболита циклесонида – M1 (дезциклесонида) у человека.

В исследованиях лекарственного взаимодействия между циклесонидом и кетоконазолом, в качестве сильного ингибитора CYP3A4, влияние на активный метаболит дезциклесонид увеличивалось примерно в 3.5 раза, тогда как влияния на циклесонид отмечено не было. Исходя из этого, следует избегать одновременного применения потенциальных ингибиторов CYP3A4 и циклесонида.

Исследование взаимодействия циклесонида и субстрата CYP3A4 эритромицина не показало никакого взаимодействия между ними.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Содержимое баллона находится под давлением. Баллон нельзя вскрывать и подвергать нагреванию выше 50°С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

☆АЛЬГЕРИКА (ALGERIKA)

PREGABALIN

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
PLIVA HRVATSKA d.o.o. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы №3, непрозрачные, светло-желтого цвета, с печатью черного цвета "TEVA" на крышечке и "7622" на корпусе; содержимое капсул – гранулированный и частично спрессованный порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
прегабалин	25 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 43 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 7 мг, тальк – 9 мг.

Состав оболочки капсулы: 48 мг (крышечка – титана диоксид – 2.0%, краситель железа оксид желтый – 0.1%, желатин – до 100%; корпус – титана диоксид – 2.0%, краситель железа оксид желтый – 0.1%, желатин – до 100%).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Капсулы №2, непрозрачные, светло-желтого цвета, с печатью черного цвета "TEVA" и радиальной черной полосой на крышечке и печатью черного цвета "7623" и радиальной черной полосой на корпусе; содержимое капсул – гранулированный и частично спрессованный порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
прегабалин	50 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 86 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 14 мг, тальк – 18 мг.

Состав оболочки капсулы: 61 мг (крышечка – титана диоксид – 2.0%, краситель железа оксид желтый – 0.1%, желатин – до 100%; корпус – титана диоксид – 2.0%, краситель железа оксид желтый – 0.1%, желатин – до 100%).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Капсулы №3, непрозрачные, розовая крышечка с печатью черного цвета "TEVA" и светло-желтый корпус с печатью черного цвета "7624"; содержимое капсул – гранулированный и частично спрессованный порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
прегабалин	75 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 10 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 7 мг, тальк – 8 мг.

Состав оболочки капсулы: 48 мг (крышечка – титана диоксид – 2.1747%, краситель железа оксид красный – 0.6996%, желатин – до 100%; корпус – титана диоксид – 2.0%, краситель железа оксид желтый – 0.1%, желатин – до 100%).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Капсулы №2, непрозрачные, светло-желтого цвета, с печатью черного цвета "TEVA" на крышечке и "7626" на корпусе; содержимое капсул – гранулированный и частично спрессованный порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
прегабалин	150 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 20 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 14 мг, тальк – 16 мг.

Состав оболочки капсулы: 61 мг (крышечка – титана диоксид – 2.0%, краситель железа оксид желтый – 0.1%, желатин – до 100%; корпус – титана диоксид – 2.0%, краситель железа оксид желтый – 0.1%, желатин – до 100%).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Капсулы №0, непрозрачные, розовая крышечка с печатью черного цвета "TEVA" и светло-желтый корпус с печатью черного цвета "7621"; содержимое капсул – гранулированный и частично спрессованный порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
прегабалин	300 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 40 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 28 мг, тальк – 32 мг.

Состав оболочки капсулы: 96 мг (крышечка – титана диоксид – 2.1747%, краситель железа оксид красный – 0.6996%, желатин – до 100%; корпус – титана диоксид – 2.0%, краситель железа оксид желтый – 0.1%, желатин – до 100%).

Состав чернил, используемых для нанесения надписей на капсулах: глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле) – 59.42%, краситель железа оксид черный – 24.65%, бутанол* – 9.75%, вода очищенная* – 3.249%, пропиленгликоль – 1.3%, изопропанол* – 0.55%, этанол* – 1.08%, аммиак водный* – 0.001%.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

* компоненты, удаляемые в процессе нанесения на капсулу.

150 мг
Альгерика
прегабалин
14 капсул
TEVA

150 мг
Альгерика
прегабалин
56 капсул
TEVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептический препарат. Прегабалин – алкилированный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – (S)-3(аминометил)-5-метилгексановая кислота – обладает противоэпилептической и противосудорожной активностью. Однако, несмотря на структурное сходство молекул, прегабалин не обладает активностью, свойственной ГАМК. Прегабалин не оказывает ни прямого, ни опосредованного ГАМК-ергического действия. Механизм действия прегабалина основан на его способности связываться с дополнительной субъединицей (альфа2-дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов нейронов (кальциевыми каналами N- и P/O-типа), вследствие этого отмечается снижение транспорта кальция в клетки нейронов в ответ на потенциал действия. Для прегабалина характерна высокая степень сродства к альфа2-дельта-протеину, находящемуся в тканях ЦНС. Применение прегабалина приводит к снижению высвобождения нейротрансмиттеров боли (в т.ч. глутамата, норадреналина и субстанции Р) в синаптическую щель при возбуждении нейронов. Вследствие таких изменений под действием прегабалина избирательно подавляется проведение импульса. Следует отметить, что прегабалин подавляет возбудимость сети нейронов только при патологических состояниях.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика прегабалина в диапазоне рекомендуемых суточных доз носит линейный характер. Межиндивидуальная вариабельность низкая (менее 20%). Фармакокинетика прегабалина после приема однократной дозы соответствует фармакокинетике прегабалина при повторном применении, поэтому нет необходимости в регулярном контроле концентрации прегабалина.

Всасывание

После приема внутрь натощак прегабалин хорошо абсорбируется из ЖКТ, C_{max} прегабалина в плазме крови отмечается через 1 ч при однократном приеме. При повторном приеме T_{max} прегабалина не изменяется. Биодоступность прегабалина не зависит от принятой дозы и составляет не менее 90%. При повторном приеме прегабалина C_{ss} достигаются в течение 24-48 ч. Прием пищи снижает скорость и степень абсорбции прегабалина. Так, при одновременном приеме прегабалина с пищей T_{max} увеличивается приблизительно на 2.5 ч, а C_{max} прегабалина снижается на 25-30% (в сравнении с данными, полученными после приема прегабалина натощак). Следует отметить, что прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на абсорбцию прегабалина.

Распределение

Кажущийся V_d прегабалина после приема внутрь составляет приблизительно 0.56 л/кг. Для прегабалина не характерно связывание с белками плазмы.

Прегабалин хорошо проникает через гематоэнцефалический и гематоплацентарный барьеры, а также выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Прегабалин практически не подвергается метаболизму. Незначительная часть прегабалина (менее 1% от дозы) метаболизируется с образованием N-метилированного соединения, которое является основным метаболитом и выводится почками. Признаков рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер не обнаружено.

Выведение

Прегабалин выводится в основном почками в неизмененном виде. Средний $T_{1/2}$ составляет 6.3 ч. Клиренс прегабалина из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны КК.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с нарушением функции почек снижение клиренса прегабалина прямо пропорционально снижению КК. У пациентов на гемодиализе спустя 4 ч из плазмы крови выводится около 50% от принятой дозы.

Нарушение функции печени не оказывает существенного влияния па фармакокинетику прегабалина.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) имеется тенденция к снижению КК, связанная с возрастом. Клиренс прегабалина снижается в соответствии с КК, поэтому возможна коррекция дозы.

ПОКАЗАНИЯ

- нейропатическая боль у взрослых;
- дополнительная терапия эпилепсии с парциальными судорожными припадками (сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией) у взрослых;
- генерализованные тревожные расстройства у взрослых;
- фибромиалгия у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2-3 приема.

Капсулу рекомендуется проглатывать целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая достаточным количеством воды.

Продолжительность лечения и дозу препарата Альгерика определяет лечащий врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от характера заболевания и индивидуальных особенностей пациента

При *нейропатической боли* начальная доза составляет 150 мг/сут в 2-3 приема. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение и индивидуальной переносимости через 3-7 дней доза может быть увеличена до 300 мг/сут, а в случае необходимости еще через 7 дней дозу можно увеличить до 600 мг/сут. Максимальная суточная доза – 600 мг.

При *дополнительной терапии эпилепсии с парциальными судорожными припадками (сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией)* начальная доза составляет 150 мг/сут в 2-3 приема. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение и индивидуальной переносимости через 7 дней доза может быть увеличена до 300 мг/сут, а в случае необходимости еще через 7 дней дозу можно увеличить до 600 мг/сут. Максимальная суточная доза – 600 мг.

При *генерализованных тревожных расстройствах* начальная доза составляет 150 мг/сут в 2-3 приема. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение и индивидуальной переносимости пациента через 7 дней доза может быть увеличена до 300 мг/сут. При отсутствии положительной динамики через 7 дней дозу увеличивают до 450 мг/сут, при необходимости еще через 7 дней – до 600 мг/сут. Максимальная суточная доза – 600 мг.

При *фибромиалгии* начальная доза составляет 150 мг/сут в 2-3 приема. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение и индивидуальной переносимости через 7 дней доза может быть увеличена до 300 мг/сут. При отсутствии положительной динамики через 7 дней дозу увеличивают до 450 мг/сут, а в случае необходимости еще через 7 дней дозу можно увеличить до 600 мг/сут. Максимальная суточная доза – 600 мг.

При необходимости прекращения лечения отмену препарата Альгерика рекомендуется проводить постепенно в течение минимум 1 недели.

У **пациентов с нарушением функции почек** дозу препарата Альгерика подбирают индивидуально с учетом КК (табл. 1). КК рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}},$$

Для женщин: результат вычисления следует умножить на 0.85.

У пациентов, находящихся на **гемодиализе**, суточную дозу прегабалина подбирают с учетом функции почек (см. раздел "Фармакокинетика"). Непосредственно после каждого 4-часового сеанса гемодиализа применяют дополнительную дозу (табл. 1).

Таблица 1. Подбор дозы препарата Альгерика с учетом функции почек

КК (мл/мин)	Суточная доза препарата Альгерика		Кратность приема в сутки
	Начальная доза (мг/сут)	Максимальная доза (мг/сут)	
Более 60	150	600	2-3 раза
От 30 до 60	75	300	2-3 раза
От 15 до 29	25-50	150	1-2 раза
Менее 15	25	75	1 раз
Дополнительная доза после диализа (мг)			
	25	100	Однократно

У **пациентов с нарушением функции печени** коррекции дозы не требуется.

Пациентам пожилого возраста (старше 65 лет) может потребоваться снижение дозы прегабалина в связи со снижением функции почек (см. раздел "Фармакокинетика").

В случае пропуска дозы препарата Альгерика необходимо принять следующую дозу как можно скорее, однако не следует принимать пропущенную дозу, если время приема следующей уже подходит.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥10%); часто (≥1%, но <10%); нечасто (≥0.1%, но <1%); редко (≥0.01%, но < 0.1%); очень редко (включая единичные случаи) – < 0.01%.

Инфекционные заболевания: нечасто – назофарингит.

Со стороны системы кроветворения: редко – нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – повышение аппетита, повышение массы тела; нечасто – анорексия, гипогликемия, гипергликемия; редко – снижение массы тела.

Со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, сонливость; часто – эйфория, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонница дезориентация, атаксия, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, парестезия, нарушение равновесия, амнезия, седативное действие, летаргия; нечасто – деперсонализация, аноргазмия, беспокойство, депрессия, ажитация, лабильность настроения, усиление бессонницы, подавленное настроение, трудности в подборе слов, галлюцинации, "кошмарные" сновидения, повышение либидо, панические атаки, апатия, когнитивные расстройства, гипестезия, нистагм, нарушение речи, миоклонические судороги, ослабление рефлексов, дискинезия, психомоторное возбуждение, постуральное головокружение, гиперестезия, потеря вкусовых ощущений, ощущение жжения на слизистых оболочках и коже, интенционный тремор, ступор, обморок; редко – растормаживание, приподнятое настроение, гипокинезия, паросмия, дисграфия.

Со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрительного восприятия, диплопия; нечасто – нарушение зрения, сужение полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астенопия, а также сухость в глазах, отечность глаз, повышенное слезотечение; редко – мелькание "искр" перед глазами, раздражение глаз, мидриаз, осциллопсия (субъективное ощущение колебания рассматриваемых предметов), нарушение восприятия глубины зрения, утрата периферического зрения, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; редко – гиперакузия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – приливы, гиперемия кожи, АД, повышение АД, тахикардия, AV-блокада I степени; редко – синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, синусовая аритмия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка, сухость слизистой оболочки полости носа; редко – заложенность носа, носовое кровотечение, ринит, храп, чувство "стеснения" в глотке.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость слизистой оболочки полости рта, вздутие живота, рвота, запор, метеоризм; нечасто – повышенное слюноотделение, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипестезия слизистой оболочки полости рта; редко – асцит, дисфагия, панкреатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – папулезная сыпь, потливость; редко – холодный пот, крапивница.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – дизурия, недержание мочи; редко – олигурия, почечная недостаточность.

Со стороны *костно-мышечной системы:* нечасто – подергивания мышц, отек суставов, скованность мышц, мышечные спазмы, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях; редко – спазм шейных мышц, боль в области шеи, рабдомиолиз.

Со стороны репродуктивной системы: часто – эректильная дисфункция; нечасто – сексуальная дисфункция, задержка эякуляции; редко – аменорея, боль в молочных железах, увеличение молочных желез в объеме, дисменорея, выделения из молочных желез.

Прочие: часто – утомляемость, отеки, в т.ч. периферические, чувство "опьянения", нарушение походки; нечасто – астения, падения, жажда, чувство "стеснения" в груди, генерализованные отеки, озноб, боль; редко – гипертермия.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности АЛТ, АСТ, КФК; редко – гиперкреатининемия, гипокалиемия.

Побочные эффекты при постмаркетинговом наблюдении

Следующие побочные реакции были выявлены в ходе практического применения прегабалина. Поскольку эти сообщения получены от пациентов, не всегда была возможность оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с приемом прегабалина.

Со стороны нервной системы: частота неизвестна – головная боль, потеря сознания, когнитивные нарушения.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – потеря зрения.

Со стороны пищеварительной системы: редко – отек языка, тошнота, диарея.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко – отек лица, кожный зуд.

Аллергические реакции: частота неизвестна – реакция гиперчувствительности, аллергическая реакция, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны сердечной сосудистой системы: частота неизвестна – хроническая сердечная недостаточность, удлинение интервала QT.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – задержка мочи.

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна – отек легких.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* нарушение функции почек; одновременное применение с лоразепамом, этанолом, оксикодоном; пациенты пожилого возраста (старше 65 лет); сердечная недостаточность; лекарственная зависимость в анамнезе, энцефалопатия в анамнезе; сахарный диабет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Достоверных данных по эффективности и безопасности применения прегабалина при беременности нет. В связи с этим применение препарата Альгерика противопоказано.

При применении препарата Альгерика **женщины репродуктивного возраста** должны пользоваться эффективными методами контрацепции.

Сведений о выделении прегабалина с грудным молоком у женщин нет. Однако в *экспериментальных исследованиях* установлено, что прегабалин выводится с грудным молоком у лактирующих крыс. Поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание рекомендуется приостановить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У части пациентов с сахарным диабетом в случае прибавки массы тела на фоне лечения препаратом Альгерика может потребоваться коррекция доз гипогликемических препаратов.

В ходе постмаркетинговых исследований отмечались случаи развития реакций гиперчувствительности, в т.ч. ангионевротического отека. В случае появления симптомов ангионевротического отека терапию препаратом Альгерика следует немедленно прекратить.

При терапии препаратом Альгерика могут проявиться нарушения со стороны органа зрения, такие как снижение остроты зрения, потеря зрения, которые в большинстве случаев проходят самостоятельно как при продолжении лечения, так и при отмене прегабалина.

Сообщалось о случаях развития почечной недостаточности, которая носила обратимый характер после отмены терапии прегабалином.

Перед началом терапии следует проинформировать пациента о возможном развитии синдрома отмены после прекращения лечения препаратом Альгерика. Данных о частоте появления и степени выраженности симптомов отмены в зависимости от дозы и длительности лечения прегабалином недостаточно.

Во время лечения препаратом Альгерика или сразу после его отмены возможно появление судорожных припадков по типу grand mal и развитие эпилептического статуса.

Лечение препаратом Альгерика может сопровождаться головокружением и сонливостью, которые могут повысить риск возникновения случайных травм (падений) у пациентов пожилого возраста. До тех пор, пока пациенты не оценят возможные эффекты препарата Альгерика, следует соблюдать осторожность.

Сведения о возможности отмены других противоэпилептических средств при подавлении судорог препаратом Альгерика и целесообразности монотерапии этим препаратом недостаточны.

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при лечении нейропатической боли прегабалином.

При лечении болевого синдрома у пациентов с травмами позвоночника повышается риск развития нежелательных реакций со стороны ЦНС, в частности, сонливости, что может быть обусловлено взаимодействием с другими лекарственными препаратами, в т.ч. спазмолитиками.

В случае появления суицидальных идей или попыток пациентам или лицам, осуществляющим уход за ними, следует немедленно обратиться к врачу.

Имеются сообщения о возникновении лекарственной зависимости от прегабалина, поэтому у пациентов, у которых в анамнезе есть сведения о развитии зависимости от каких-либо лекарственных препаратов, препарат Альгерика следует применять с осторожностью.

Сообщалось о случаях развития энцефалопатии при применении прегабалина, главным образом, у пациентов с сопутствующими состояниями, которые предрасполагают к развитию энцефалопатии.

В случае необходимости одновременного применения с опиоидными анальгетиками следует принять меры профилактики запоров и кишечной непроходимости, в частности у пациентов пожилого возраста (см. раздел "Лекарственное взаимодействие").

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом Альгерика необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с тем, что возможно развитие побочных реакций, таких как головокружение, сонливость и нарушение со стороны органа зрения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: данные о передозировке ограничены. Сообщалось о случайном применении дозы 8 г прегабалина во время клинического исследования, которое не сопровождалось какими-либо заметными клиническими проявлениями.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия, при необходимости следует применить гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Поскольку прегабалин преимущественно экскретируется в неизмененном виде почками и лишь незначительно метаболизируется в организме человека (менее 1% введенной дозы выделяется почками в виде метаболитов), не ингибирует in vitro метаболизм других препаратов и не связывается с белками крови, то маловероятно, что прегабалин может вступать в фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными средствами или быть объектом подобного взаимодействия.

При одновременном применении не отмечается значимого клинического фармакокинетического взаимодействия между прегабалином и фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном или этанолом.

Проведенный фармакокинетический анализ показал, что пероральные гипогликемические средства, диуретики и инсулин, а также фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Одновременное применение прегабалина и пероральных контрацептивов (норэтистерона и/или этинилэстрадиола) не влияет на фармакокинетику в равновесном состоянии каждого из препаратов.

Многократный пероральный прием прегабалина и оксикодона, лоразепама или этанола не оказывает клинически значимого влияния па дыхательную функцию. Прегабалин усиливал нарушение мнестической и основных двигательных функций, вызванное оксикодоном. Прегабалин может усиливать эффекты этанола и лоразепама.

При одновременном применении с опиоидными анальгетиками возможно ослабление функции нижних отделов ЖКТ, в т.ч. запор, кишечная непроходимость.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

⭑АЛЬКА-ПРИМ® (ALKA-PRIM)

ACETYLSALICYLIC ACID, GLYCINE

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки шипучие*** белого цвета, круглые, плоские с обеих сторон; растворяются в воде с сильным шипением.

	1 таб.
ацетилсалициловая кислота	330 мг
глицин	100 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота – 685 мг, натрия гидрокарбонат – 1685 мг.

2 шт. – стрипы (1) – пачки картонные.
2 шт. – стрипы (5) – пачки картонные.
10 шт. – стрипы (1) – пачки картонные.

Алька-Прим
Алька-Прим
ПРИ ПОХМЕЛЬНОМ СИНДРОМЕ
10

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС комбинированного состава, действие которого определяется компонентами, входящими в его состав.

Ацетилсалициловая кислота неизбирательно угнетает ЦОГ-1 и ЦОГ-2, изменяя метаболизм арахидоновой кислоты и снижая синтез простагландинов. Обладает выраженным анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным действием.

Аминоуксусная кислота (глицин) – заменимая аминокислота, центральный нейромедиатор тормозного типа действия. Улучшает метаболические процессы в тканях мозга, оказывая антидепрессивное и седативное действие. Обладает глицин- и ГАМК-ергическим, альфа$_1$-адреноблокирующим, антиоксидантным и антитоксическим действием. Регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов, за счет чего уменьшает психоэмоциональное напряжение, улучшает настроение, повышает умственную работоспособность, уменьшает выраженность вегетативно-сосудистых нарушений и токсическое действие этанола на ЦНС. Снижает кислотность желудочного сока до pH 6-7 и уменьшает раздражающее действие ацетилсалициловой кислоты на слизистую оболочку ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта.

Начинает действовать через 30 мин с момента приема, а максимальное действие проявляется спустя 1-4 ч и удерживается в течение 3-6 ч после применения одной дозы.

У больных с нормальной функцией почек 80-100% одноразовой дозы выводится с мочой в течение 24-72 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- алкогольный абстинентный синдром;
- умеренный или слабо выраженный болевой синдром различного происхождения: головные, мышечные, зубные, менструальные боли, мигрень, невралгия, артралгия;
- повышенная температура тела при простудных и других вирусно-инфекционных заболеваниях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Шипучие таблетки следует растворить в стакане воды и выпить.

Взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется по 1-2 таб. 2-4 раза/сут с интервалом не менее 4 ч.

Максимальная разовая доза – 1 г (3 таб.). Максимальная суточная доза для взрослых, которую не рекомендуется превышать, – 3 г (9 таб.).

Без врачебного наблюдения не следует применять препарат более 7 дней как болеутоляющее средство и более 3 дней – как жаропонижающее средство.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, бронхоспазм, отек Квинке. Формирование на основе гаптенового механизма "аспириновой триады" (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и препаратов пиразолонового ряда).

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, анемия, лейкопения, геморрагический синдром (носовое кровотечение, кровоточивость десен), удлинение времени свертываемости крови.

При длительном применении в больших дозах возможно появление эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, кровотечения, черного дегтеобразного стула, общей слабости, интерстициального нефрита, преренальной азотемии с повышением уровня креатинина крови и гиперкалиемией, бронхоспазма, папиллярного некроза, острой почечной недостаточности, нефротического синдрома, асептического менингита, усиления симптомов хронической сердечной недостаточности, отеков, повышения активности печеночных трансаминаз.

При появлении подобных симптомов рекомендуется прекратить прием препарата и немедленно обратиться к лечащему врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте, другим НПВС или любому из компонентов препарата;
- сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты;
- геморрагические диатезы (гемофилии, болезнь Виллебранда, телеангиэктазии, гипопротромбинемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура);
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения);
- выраженные нарушения функции печени и почек;
- одновременный прием метотрексата в дозе 15 мг/нед и более;
- беременность (I и III триместры);
- период лактации;
- препарат не назначают детям в возрасте до 15 лет с острыми респираторными заболеваниями, вызванными вирусными инфекциями, из-за опасности развития синдрома Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с развитием печеночной недостаточности).

С *осторожностью* препарат назначают при подагре, гиперурикемии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями (в анамнезе), бронхиальной астме, ХОБЛ, сенной лихорадке, полипозе носа, лекарственной аллергии, одновременном приеме метотрексата в дозе <15 мг/нед, во II триместре беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Алька-Прим® не следует применять при беременности и в период лактации.

Особенно не рекомендуется применять препарат во время последних трех месяцев беременности (III триместр) ввиду возможных пороков развития плода и осложнений во время родов.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применять препарат под врачебным контролем рекомендуется лицам, страдающим аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница, кожный зуд, отек слизистой оболочки носа).

При применении ацетилсалициловой кислоты больным, получающим противодиабетические препараты, следует регулярно контролировать уровень сахара в крови.

Тщательного наблюдения требует сочетанное применение препарата с глюкокортикоидами, антигипертензивными и мочегонными препаратами.

Антацидные препараты, содержащие гидрооксид магния или алюминия, следует принимать не ранее, чем через 2 ч после приема ацетилсалициловой кислоты.

При длительном применении препарата следует периодически делать общий анализ крови и проверять наличие крови в кале.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о негативном влиянии препарата Алька-прим® на способность управлять автомобилем и выполнять работу, требующую повышенного внимания, не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при передозировке средней степени тяжести отмечаются головокружение, нарушение слуха и зрения, тошнота, рвота, спутанность сознания, которые проходят после отмены препарата. Тяжелые симптомы интоксикации наблюдались при приеме свыше 200 мг/кг: лихорадка, гипервентиляция, кетоацидоз, респираторный алкалоз, метаболический ацидоз, угнетение сознания вплоть до комы, кардиогенный шок, дыхательная недостаточность, выраженная гипогликемия.

Лечение: следует проводить в условиях специализированного отделения. Необходимо вызвать рвоту или сделать промывание желудка, назначить активированный уголь. Рекомендуется мониторинг кислотно-щелочного равновесия, защелачивание мочи для того, чтобы получить pH мочи 7.5-8 (форсированное защелачивание мочи считается достигнутым, если концентрация салициловой кислоты в плазме крови составляет более 500 мг/л (3.6 ммоль/л) у взрослых или 300 мг/л (2.2 ммоль/л) у детей), гемодиализ, возмещение потери жидкости, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает действие пероральных антикоагулянтов и гипогликемических лекарственных препаратов, инсулина, метотрексата, других НПВС, ГКС, вальпроевой кислоты.

Ослабляет эффект сульфинпиразона, дифлунизала, фенопрофена, ибупрофена, индометацина, пироксикама, напроксена, сулиндака, а также лекарственных препаратов, блокирующих канальцевую секрецию.

Миелотоксические лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

АЛЬФА Д3-ТЕВА®
(ALPHA D3®-TEVA)

ALFACALCIDOL

зарегистрировано и произведено
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы мягкие желатиновые, красновато-коричневого цвета, овальные, с напечатанным "0.25" черной краской; содержимое капсул – масляный раствор бледно-желтого цвета.

	1 капс.
альфакальцидол	0.25 мкг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 0.015 мг, пропилгаллат – 0.02 мг, D,L-α-токоферол (вит. E) – 0.02 мг, этанол абсолютный – 1.145 мг, масло арахисовое – до 100 мг.

Состав мягкой желатиновой капсулы: желатин – 48.55 мг, глицерол 85% – 11.7 мг, анидрисорб 85/70 – 7.92 мг (сорбитол – 24-40%, сорбитан – 20-30%, маннитол – 0-6%, высшие полиолы – 12.5-19%, вода – 15-17%), железа оксид красный (E172) – 0.54 мг.

Состав чернил черных пищевых A10379: шеллак – 54%, железа оксид черный (E172) – 46%.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
30 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Капсулы мягкие желатиновые, овальной формы, бледно-розового цвета, с напечатанным "0.5" черной краской; содержимое капсул – масляный раствор бледно-желтого цвета.

	1 капс.
альфакальцидол	0.5 мкг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 0.015 мг, пропилгаллат – 0.02 мг, α-токоферол (вит. E) – 0.02 мг, этанол – 1.145 мг, масло арахисовое – до 100 мг.

Состав мягкой желатиновой капсулы: желатин – 48.35 мг, глицерол – 11.81 мг, анидрисорб 85/70 – 7.89 мг (сорбитол – 24-40%, сорбитан – 20-30%, маннитол – 0-6%, высшие полиолы – 12.5-19%, вода – 15-17%), краситель железа оксид красный (E172) – 0.043 мг, титана диоксид (E171) – 0.65 мг.

Состав чернил черных: шеллак – 54%, краситель железа оксид черный (E172) – 46%.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
30 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Капсулы мягкие желатиновые, от кремового цвета до цвета слоновой кости, с напечатанным "1.0" черной краской; содержимое капсул – масляный раствор бледно-желтого цвета.

	1 капс.
альфакальцидол	1 мкг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 0.015 мг, пропилгаллат – 0.02 мг, D,L-α-токоферол (вит. E) – 0.02 мг, этанол абсолютный – 1.144 мг, масло арахисовое – до 100 мг.

Состав мягкой желатиновой капсулы: желатин – 48.27 мг, глицерол 85% – 11.88%, анидрисорб 85/70 – 7.88 мг (сорбитол – 24-40%, сорбитан – 20-30%, маннитол – 0-6%, высшие полиолы – 15.5-19%, вода – 15-17%), железа оксид желтый (E172) – 0.05 мг, титана диоксид (E171) – 0.68 мг.

Состав чернил черных пищевых A10379: шеллак – 54%, железа оксид черный (E172) – 46%.

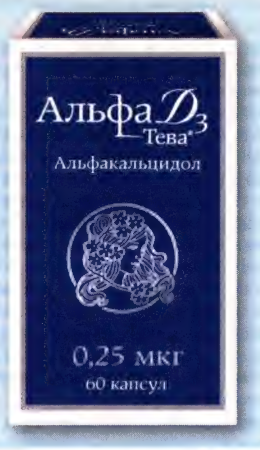
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.
30 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

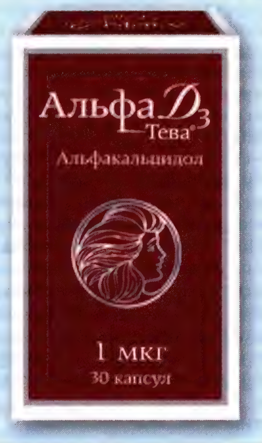
Витамин, регулятор кальциево-фосфорного обмена.

Альфакальцидол (1α-гидроксивитамин D_3) быстро превращается в печени в 1,25-дигидроксивитамин D_3, активный метаболит витамина D (кальцитриол), который действует как регулятор обмена кальция и фосфора.

Повышает абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике, увеличивает их реабсорбцию в почках, восстанавливает положительный кальциевый баланс при лечении синдрома кальциевой мальабсорбции и снижает концентрацию в крови паратиреоидного гормона.



Альфа D3
Тева
Альфакальцидол
0,5 мкг
60 капсул



Воздействуя на обе части процесса костного ремоделирования (резорбцию и синтез), альфакальцидол не только увеличивает минерализацию костной ткани, но и повышает ее упругость за счет стимулирования синтеза белков матрикса кости, костных морфогенетических белков, факторов роста кости, что способствует уменьшению частоты развития переломов.

У пациентов пожилого возраста на фоне эндокринно-иммунной дисфункции, в т.ч. дефицита продукции D-гормона (кальцитриола), происходит снижение общей мышечной массы (саркопения) и появление синдрома мышечной слабости (вследствие нарушения нормального функционирования нервно-мышечного аппарата), что сопровождается повышением риска падений и обусловленных этим травм и переломов. В ряде исследований было показано значительное снижение частоты падений пациентов пожилого возраста при применении альфакальцидола.

Альфакальцидол стимулирует регенерацию мышечных волокон, что восстанавливает утраченный мышечный тонус.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь альфакальцидол быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 8-12 ч после однократного приема альфакальцидола.

Метаболизм

Превращение альфакальцидола в кальцитриол (1,25-дигидроксиколекальциферол) происходит в печени путем гидроксилирования по 25 атому углерода, причем процесс гидроксилирования происходит очень быстро (носит субстрат-зависимый характер). В отличие от нативного витамина D альфакальцидол не нуждается в гидроксилировании в почках, поэтому эффективен даже у пациентов со сниженной активностью почечной 1-альфа-гидроксилазы (патология почек, пожилой возраст).

Выведение

Выводится почками и через кишечник с желчью примерно в равных долях.

ПОКАЗАНИЯ

- остеопороз (в т.ч. постменопаузный, сенильный, стероидный);
- остеодистрофия при хронической почечной недостаточности;
- гипопаратиреоз и псевдогипопаратиреоз;
- рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания;
- гипофосфатемический витамин D-резистентный рахит и остеомаляция;
- псевдодефицитный (витамин D-зависимый) рахит и остеомаляция;
- синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозогенитальной дистрофией);
- почечный ацидоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают внутрь. Рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за 1 прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапия может продолжаться от 2-3 месяцев до 1 года и более. Продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально.

Взрослые

При *остеомаляции, связанной с недостаточностью питания или всасывания:* от 1 до 3 мкг/сут в течение минимум 2-3 месяцев.

При *гипопаратиреозе:* от 1 до 4 мкг/сут.

При *остеодистрофии при хронической почечной недостаточности:* от 0.5 до 2 мкг/сут курсами в течение 2-3 месяцев 2-3 раза в год.

При *синдроме Фанкони и почечном ацидозе:* от 2 до 6 мкг/сут.

При *гипофосфатемической остеомаляции:* терапию начинают с дозы 4 мкг/сут.

Максимальная суточная доза может достигать 20 мкг.

При необходимости назначения альфакальцидола в высоких дозах следует рассмотреть вопрос о применении другой лекарственной формы препарата Альфа Д3-Тева® с более высокой дозировкой или другой лекарственной формы альфакальцидола.

При *остеопорозе (в т. ч. постменопаузном, сенильном, стероидном):* от 0.5 до 1 мкг/сут. Начинать лечение рекомендуется с минимальной дозы, контролируя 1 раз в неделю содержание кальция и фосфора в плазме крови. Дозу можно повышать на 0.5 мкг/сут до стабилизации биохимических показателей.

Дети старше 3 лет

При *рахите и остеомаляции, связанными с недостаточностью питания или всасывания:* от 1 до 3 мкг/сут в течение минимум 2-3 месяцев.

При *остеодистрофии при хронической почечной недостаточности:* от 0.5 до 1 мкг/сут курсами в течение 2-3 месяцев 2-3 раза в год.

При *синдроме Фанкони и почечном ацидозе:* от 2 до 6 мкг/сут.

При *гипофосфатемическом рахите и остеомаляции:* терапию начинают с дозы 1 мкг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, рвота, изжога, боль в животе, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, ощущение дискомфорта в области эпигастрия, запор, диарея; редко – незначительное повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны нервной системы: общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: умеренные боли в мышцах, костях, суставах.

Со стороны обмена веществ: гиперкальциемия, незначительное повышение концентрации ЛПВП, у пациентов с выраженным нарушением функции почек возможно развитие гиперфосфатемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперкальциемия;
- гиперфосфатемия (за исключением гиперфосфатемии при гиперпаратиреозе);
- гипермагниемия;

- гипервитаминоз D;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при нефролитиазе, атеросклерозе, хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, саркоидозе или других гранулематозах, туберкулезе легких (активная форма), пациентам с повышенным риском развития гиперкальциемии, особенно при наличии мочекаменной болезни, детям в возрасте старше 3 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в периоде грудного вскармливания.

Во II и III триместрах беременности альфакальцидол назначают только в случае если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода (только для дозировки 0.5 мкг).

Гиперкальциемия у матери при беременности, связанная с длительной передозировкой витамина D, может вызвать у плода повышение чувствительности к витамину D, подавление функции паращитовидной железы, синдром специфической эльфоподобной внешности, задержку умственного развития, аортальный стеноз.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время применения препарата Альфа Д3-Тева® у детей и у пациентов с хронической почечной недостаточностью необходимо регулярно контролировать содержание кальция и фосфатов (в начале лечения – 1 раз в неделю, при достижении C_{max} в плазме крови и в течение всего периода лечения – каждые 3-5 нед.), а также активность ЩФ (при хронической почечной недостаточности – еженедельный контроль) в плазме крови. При хронической почечной недостаточности требуется предварительная коррекция гиперфосфатемии.

При достижении нормальной активности ЩФ в плазме крови дозу Альфа Д3-Тева® необходимо уменьшить, что позволит избежать развития гиперкальциемии.

В начале лечения препаратом Альфа Д3-Тева® рекомендуется измерение содержания кальция особенно при состояниях без значительного поражения костей, например, при гипопаратиреозе и в случае, если содержание кальция в плазме крови уже повышено, а также на более поздних этапах лечения – при наличии признаков восстановления структуры костной ткани.

Риск развития гиперкальциемии определяется такими факторами, как степень деминерализации кости, функциональная способность почек и доза препарата.

Гиперкальциемию или гиперкальциурию корректируют снижением дозы препарата Альфа Д3-Тева® и снижением потребления кальция до нормализации его содержания в плазме крови. Как правило, этот период составляет 1 неделю. После нормализации терапию продолжают, применяя половину последней применяемой дозы.

При развитии гиперкальциемии или стойком повышении содержания кальциево-фосфатных соединений, выходящего за пределы клинической нормы, препарат следует немедленно отменить, по меньшей мере, до тех пор, пока данные показатели не нормализуются (обычно в течение недели), затем применение препарата можно возобновить в дозе, составляющей половину предыдущей.

Пациенты с выраженным поражением костной ткани (в отличие от пациентов с почечной недостаточностью) могут переносить более высокие дозы препарата без признаков гиперкальциемии. Отсутствие быстрого повышения содержания кальция в плазме крови у пациентов с остеомаляцией не всегда означает, что должна быть повышена доза препарата, т.к. кальций может проникать в деминерализованную кость за счет его возросшей абсорбции в кишечнике.

Следует предотвращать развитие длительной гиперкальциемии, особенно при хронической почечной недостаточности, ориентируясь на такие показатели, как содержание кальция в сыворотке крови и моче, активность ЩФ, концентрация паратгормона, рентгенологические и гистологические данные.

Для предотвращения развития гиперфосфатемии у пациентов с поражением костей почечного генеза альфакальцидол можно применять вместе с фосфатсвязывающими препаратами.

Необходимо принимать во внимание, что чувствительность к витамину D у разных пациентов индивидуальна, и иногда применение даже терапевтических доз может сопровождаться симптомами гипервитаминоза.

У детей, получающих витамин D в течение длительного времени, повышается риск возникновения задержки роста.

Для профилактики гиповитаминоза D наиболее предпочтительно сбалансированное питание. В пожилом возрасте потребность в витамине D может возрастать вследствие уменьшения абсорбции витамина D, снижения способности кожи синтезировать провитамин D_3, уменьшения времени инсоляции, возрастания частоты возникновения почечной недостаточности.

В состав вспомогательных веществ препарата входит масло арахиса. Пациентам с аллергической реакцией на масло арахиса и сою препарат противопоказан.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поскольку при применении препарата Альфа Д3-Тева® возможно развитие головокружения и сонливости.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Ранние симптомы гипервитаминоза D (обусловленные гиперкальциемией): диарея, запор, тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, металлический вкус во рту, гиперкальциурия, полиурия, полидипсия, поллакиурия/никтурия, головная боль, утомляемость, общая слабость, миалгия, боли в костях.

Поздние симптомы гипервитаминоза D: головокружение, спутанность сознания, сонливость, помутнение мочи, нарушение ритма сердца, кожный зуд, повышение АД, гиперемия конъюнктивы, нефролитиаз, снижение массы тела, светобоязнь, панкреатит, гастралгия, психотические расстройства.

Симптомы хронического гипервитаминоза D: кальциноз мягких тканей, кровеносных сосудов и внутренних органов (почек, легких), почечная и сердечно-сосудистая недостаточность вплоть до смертельного исхода, нарушение роста у детей.

Лечение: следует отменить препарат. В ранние сроки острой передозировки – промывание желудка, применение минерального масла (вазелиновое), способствующего уменьшению всасывания и увеличению выведения через кишечник. В тяжелых случаях может потребоваться проведение поддерживающих лечебных мероприятий – проводят гидратацию с введением инфузионных солевых растворов (форсированного диуреза), в некоторых случаях – применение ГКС, "петлевых" диуретиков, бисфосфонатов, кальцитонина, проведение гемодиализа с применением растворов с низким содержанием кальция. Рекомендуется контролировать содержание электролитов в крови, функцию почек и состояние сердца (по данным ЭКГ), особенно у пациентов, получающих дигоксин или другие сердечные гликозиды.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При лечении остеопороза альфакальцидол можно назначать в комбинации с эстрогенами и лекарственными препаратами, снижающими костную резорбцию.

При одновременном применении альфакальцидола с сердечными гликозидами повышается риск развития нарушений сердечного ритма.

Индукторы микросомальных ферментов печени (в т. ч. фенитоин и фенобарбитал) снижают, а ингибиторы – повышают концентрацию альфакальцидола в плазме крови (возможно изменение его эффективности).

Всасывание альфакальцидола уменьшается при его одновременном применении с минеральным маслом (в течение длительного времени), колестирамином, колестиполом, сукральфатом, антацидами, препаратами на основе альбумина. Для снижения вероятности взаимодействия альфакальцидол следует применять за 1 ч до или через 4-6 ч после приема вышеуказанных препаратов.

Одновременное применение магнийсодержащих антацидов и альфакальцидола может вызвать повышение содержания магния в плазме крови, а алюминийсодержащих антацидов – алюминия в плазме крови, особенно при хронической почечной недостаточности.

Альфакальцидол увеличивает абсорбцию фосфорсодержащих препаратов и риск возникновения гиперфосфатемии.

Одновременное применение альфакальцидола с препаратами кальция, тиазидными диуретиками может увеличить риск развития гиперкальциемии.

На фоне терапии альфакальцидолом не следует применять другие лекарственные препараты, содержащие витамин D и его производные, из-за возможного аддитивного взаимодействия и увеличения риска развития гиперкальциемии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

☆АЛЬФА НОРМИКС® (ALFA NORMIX®)

RIFAXIMIN

зарегистрировано и произведено
ALFA WASSERMANN S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
рифаксимин (с полиморфной структурой альфа)	200 мг

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия – 15 мг, глицерил пальмитостеарат – 18 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, тальк – 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 115 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 5.15 мг, титана диоксид (E171) – 1.5 мг, динатрия эдетат – 0.02 мг, пропиленгликоль – 0.5 мг, железа оксид красный (E172) – 0.15 мг.

12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь оранжевого цвета, с запахом и вкусом вишни (дикой черешни).

	5 мл готовой сусп.	**1 фл.**
рифаксимин (с полиморфной структурой альфа)	100 мг	1.2 г

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 70 мг, кармеллоза натрия – 710 мг, пектин – 780 мг, каолин – 4.002 г, натрия сахаринат – 60 мг, натрия бензоат – 36 мг, сахароза – 17.28 г, ароматизатор вишневый (дикой черешни) – 240 мг.

60 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной чашечкой – пачки картонные.

АЛЬФА НОРМИКС® 200 мг
Рифаксимин
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Для приема внутрь
12 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рифаксимин – антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина. Как и другие представители этой группы, необратимо связывает бета-субъединицы фермента бактерий ДНК-зависимой РНК-полимеразы и, следовательно, ингибирует синтез РНК и белков бактерий.

В результате необратимого связывания с ферментом, рифаксимин проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий.

Широкий антибактериальный спектр рифаксимина способствует снижению патогенной кишеч-

АЛЬФА НОРМИКС® 200 мг
Рифаксимин
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Для приема внутрь
36 таблеток

ной бактериальной нагрузки, которая обуславливает некоторые патологические состояния.

Препарат уменьшает:

- образование бактериями аммиака и других токсических соединений, которые в случае тяжелого заболевания печени, сопровождающегося нарушением процесса детоксикации, играют роль в патогенезе и клинических проявлениях печеночной энцефалопатии;
- повышенную пролиферацию бактерий при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике;
- присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий, которые могут участвовать в воспалении внутри и вокруг дивертикулярного мешка и возможно играют ключевую роль в развитии симптомов и осложнений дивертикулярной болезни;
- интенсивность антигенного стимула, который при наличии генетически обусловленных дефектов в иммунорегуляции слизистой и/или в защитной функции, может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника;
- риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

Механизм резистентности

Развитие резистентности к рифаксимину обусловлено обратимым повреждением гена гроВ, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Встречаемость резистентных субпопуляций среди бактерий, выделенных у пациентов с диареей путешественника, была низкой.

По данным клинических исследований, трехдневный курс терапии рифаксимином у пациентов с диареей путешественника не сопровождался появлением резистентных грамположительных (энтерококков) и грамотрицательных (кишечная палочка) бактерий. При повторном применении рифаксимина в высоких дозах у здоровых добровольцев и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника резистентные к рифаксимину штаммы появлялись, однако, они не колонизировали ЖКТ и не вытесняли рифаксимин-чувствительные штаммы.

При прекращении терапии резистентные штаммы быстро исчезали. Экспериментальные и клинические данные позволяют предполагать, что применение рифаксимина у пациентов с диареей путешественника и скрытой инфекцией Mycobacterium tuberculosis и Neisseria meningitidis не будет сопровождаться отбором рифампицин-резистентных штаммов.

Чувствительность

Тестирование чувствительности in vitro не может использоваться для определения чувствительности или резистентности бактерий к рифаксимину. В настоящее время клинических данных недостаточно, чтобы установить предельные значения для оценки тестов на чувствительность. Рифаксимин оценивали in vitro в отношении возбудителей диареи путешественника из четырех регионов мира: энтеротоксигенных и энтероагрегатиных штаммов Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., нехолерных вибрионов, Plesiomonas spp., Aeromonas spp., и Campylobacter spp. МПК90 для выделенных штаммов составила 32 мкг/мл, и этот уровень легко достижим в просвете кишечника в результате высокой концентрации рифаксимина в фекалиях. Поскольку рифаксимин в полиморфной форме альфа обладает низкой всасываемостью из ЖКТ и действует местно в просвете кишечника, то он может быть клинически неэффективен в отношении инвазивных бактерий, даже если эти бактерии чувствительны к нему in vitro.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Рифаксимин в полиморфной форме альфа практически не всасывается при приеме внутрь (менее 1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой оболочкой кишечника, при воспалительных заболеваниях кишечника концентрация в плазме очень низкая (менее 10 нг/мл). При применении препарата через 30 минут после приема жирной пищи отмечали не имеющее клинической значимости повышение системного всасывания рифаксимина.

Распределение

Рифаксимин умеренно связывается с белками плазмы. Связь с белками у здоровых добровольцев составляет 67.5%, а у пациентов с печеночной недостаточностью 62%.

Выведение

Выводится из организма в неизмененном виде кишечником (96.9% от принятой дозы), так как не подвергается деградации и метаболизму при прохождении через ЖКТ. Обнаруживаемый с помощью меченых изотопов в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Менее 0,01% от дозы выводится почками в виде 25-дезацетилрифаксимина, единственного метаболита рифаксимина, идентифицированного у человека. Выведение почками ^{14}C рифаксимина не превышает 0.4%.

Системная экспозиция нелинейная, дозозависимая, что сопоставимо с всасыванием рифаксимина, возможно, ограниченным скоростью растворения.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нет клинических данных о применении рифаксимина при почечной недостаточности.

Системная экспозиция у пациентов с печеночной недостаточностью превышает таковую у здоровых добровольцев. Повышение системной экспозиции у этих пациентов следует рассматривать в свете локального действия рифаксимина в кишечнике и его низкой системной биодоступности, а также имеющихся данных по безопасности рифаксимина у пациентов с циррозом печени.

Фармакокинетика рифаксимина у детей не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекций ЖКТ, вызываемых бактериями, чувствительными к рифаксимину, в т.ч.:

- острых желудочно-кишечных инфекции;
- диареи путешественников;
- синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике;
- при печеночной энцефалопатии;
- при симптоматическом неосложненном дивертикулезном заболевании ободочной кишки;
- при хроническом воспалении кишечника.

Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.

При *лечении диареи* **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 200 мг (1 таб. или 10 мл суспензии) каждые 6 ч. Лечение *диареи путешественника* не должно превышать 3 дней.

При *печеночной энцефалопатии* **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 400 мг (2 таб. или 20 мл суспензии) каждые 8 ч.

Для *профилактики послеоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах* ***взрослым и детям старше 12 лет*** назначают по 400 мг (2 таб. или 20 мл суспензии) каждые 12 ч. Профилактику проводят за 3 дня до операции.

При *синдроме избыточного бактериального роста* **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 400 мг (2 таб.) каждые 8-12 ч.

При *симптоматическом неосложненном дивертикулезе* **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 200-400 мг (1-2 таб. или от 10 до 20 мл суспензии) каждые 8-12 ч.

При *хронических воспалительных заболеваниях кишечника* взрослым и детям старше 12 лет назначают по 200-400 мг (1-2 таб. или от 10 до 20 мл суспензии) каждые 8-12 ч.

Продолжительность лечения препаратом Альфа Нормикс® не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20-40 дней. Общая продолжительность лечения определяется клиническим состоянием пациентов. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота приема.

Коррекция дозы у **пациентов пожилого возраста** и у **пациентов с печеночной и почечной недостаточностью** не требуется.

Правила приготовления суспензии

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь находятся в герметически закрытом флаконе. Для приготовления суспензии необходимо открыть флакон, добавить воду до метки и хорошо встряхнуть флакон. Добавить воду повторно до тех пор, пока уровень суспензии не достигнет указанной отметки 60 мл.

Концентрация рифаксимина в приготовленной суспензии составляет 100 мг в 5 мл. Перед употреблением суспензию хорошо взболтать. Отмеривать готовую суспензию следует мерной чашечкой, имеющейся в упаковке.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты классифицированы по частоте встречаемости следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100-<1/10), нечасто (≥1/1000-<1/100), редко (≥1/10000-<1/1000), очень редко (<1/100000), неизвестно (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, повышение АД.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения; неизвестно – тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: неизвестно - анафилактические реакции, гиперчувствительность, анафилактический шок, отек гортани.

Метаболические нарушения: нечасто - снижение аппетита, дегидратация.

Со стороны психики: нечасто - патологические сновидения, депрессивное настроение, бессонница, нервозность.

Со стороны ЦНС: часто – головокружение, головная боль; нечасто – гипестезия, мигрень, парестезия, сонливость, боль в области пазух носа; неизвестно - предобморочное состояние, возбуждение.

Со стороны органа зрения: нечасто – диплопия.

Со стороны внутреннего уха: нечасто – боль в ухе, системное головокружение.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ротоглотке, кашель, ринорея.

Со стороны пищеварительной системы: часто – вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, позывы на дефекацию; нечасто – боль в верхней половине живота, асцит, диспепсия, нарушение моторики ЖКТ, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, "твердый" стул, повышение активности АСТ, агевзия; неизвестно – изменение печеночных функциональных тестов, изжога.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – глюкозурия, полиурия, поллакиурия, гематурия, протеинурия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто – сыпь, солнечный ожог; неизвестно – ангионевротический отек, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – боль в спине, спазм мышц, мышечная слабость, миалгия., боль в шее.

Инфекции: нечасто – кандидоз, простой герпес, назофарингит, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей; неизвестно – клостридиальная инфекция.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – полименорея.

Общие реакции: часто – лихорадка; нечасто – астения, боль и неприятные ощущения неопределенной локализации, озноб, холодный пот, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, гипергидроз, отек лица, усталость.

Со стороны лабораторных показателей: изменение МНО.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом кровью;
- кишечная непроходимость (в т.ч. частичная);
- тяжелое язвенное поражение кишечника;
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы (для лекарственной формы гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь);

– повышенная чувствительность к рифаксимину или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата.

С осторожностью: почечная недостаточность, одновременное применение с пероральными контрацептивами.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении препарата Альфа Нормикс® при беременности весьма ограничены. Исследования на животных показали преходящее влияние рифаксимина на оссификацию и строение скелета у плода. Клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Применение препарата Альфа Нормикс® при беременности не рекомендуется.

Неизвестно, проникает ли рифаксимин в грудное молоко. Нельзя исключить риска для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Для решения вопроса о продолжении приема рифаксимина в период грудного вскармливания необходимо оценить соотношение риска для ребенка и пользы для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Клинические данные свидетельствуют, что препарат Альфа Нормикс® неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных Campylobacter jejuni, Salmonella spp., Shigella spp., которые вызывают частую диарею, лихорадку, выделение крови со стулом.

Препарат Альфа Нормикс® не рекомендуется применять, если у пациентов наблюдаются лихорадка и жидкий стул с кровью. Препарат Альфа Нормикс® следует отменить, если симптомы диареи усиливаются или сохраняются более 48 ч. Следует назначить другую антибактериальную терапию. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней.

Известно, что Clostridium difficile-ассоциированная диарея, может развиться при применении почти всех антибактериальных средств, включая препарат Альфа Нормикс®. Потенциальную взаимосвязь препарата Альфа Нормикс® с развитием Clostridium difficile-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита нельзя исключить. Опыт применения рифаксимина совместно с другими рифамицинами отсутствует.

Пациентов необходимо предупредить, что, несмотря на незначительное всасывание рифаксимина (менее 1%), он может вызвать окрашивание мочи в красноватый цвет: это обусловлено активным веществом рифаксимином, который, как и большинство антибиотиков этого ряда (рифамицины), имеет красновато-оранжевую окраску.

При развитии суперинфекции микроорганизмами, нечувствительными к рифаксимину, прием препарата Альфа Нормикс® следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

Вследствие влияния препарата Альфа Нормикс® на кишечную флору, эффективность пероральных контрацептивов, содержащих эстрогены, может снизиться после его приема. Рекомендуется применять дополнительные меры контрацепции при приеме препарата Альфа Нормикс®, особенно, если содержание эстрогенов в пероральных контрацептивах менее 50 мкг.

Прием препарата Альфа Нормикс® возможен не ранее, чем через 2 ч после приема активированного угля.

Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь содержат сахарозу, поэтому препарат Альфа Нормикс® в данной лекарственной форме нельзя применять при наследственной непереносимости фруктозы, нарушении всасывания глюкозы-галактозы, недостаточности сахаразы-изомальтазы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Хотя головокружение и сонливость наблюдаются при применении препарата Альфа Нормикс®, однако, он не оказывает существенного влияния на способность управлять автотранспортом и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций. В случае появления головокружения и сонливости при применении препарата, следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

По данным клинических исследований у пациентов с диареей путешественника дозы рифаксимина до 1800 мг/сут хорошо переносились. Даже у пациентов с нормальной бактериальной флорой кишечника рифаксимин в дозе до 2400 мг/сут в течение 7 дней не вызывал неблагоприятных симптомов.

При случайной передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования in vitro показывают, что рифаксимин не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4) и не индуцирует CYP1A2 и CYP2B6, но является слабым индуктором CYP3A4. Клинические исследования лекарственного взаимодействия свидетельствуют, что у здоровых добровольцев рифаксимин не оказывает значительного влияния на фармакокинетику лекарственных средств, метаболизирующихся с участием CYP3A4. У пациентов с нарушением функции печени нельзя исключить, что рифаксимин может снизить экспозицию лекарственных средств субстратов CYP3A4 (например, варфарин, противоаритмические, противосудорожные и.т.д.) при одновременном применении с ними, так как при печеночной недостаточности имеет более высокую системную экспозицию по сравнению со здоровыми добровольцами.

Исследования in vitro позволяют предполагать, что рифаксимин является умеренным субстратом Р-гликопротеина и метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4.

Неизвестно, повышают ли системную экспозицию рифаксимина лекарственные средства, которые ингибируют Р гликопротеин и/или CYP3A4 при одновременном применении с ним. Потенциальные взаимодействия рифаксимина с другими лекарственными средствами, которые подвергаются выведению из клетки с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

Срок годности приготовленной суспензии – 7 дней при комнатной температуре не выше 30°С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АЛЬФА ВАССЕРМАНН ООО
115114 Москва, Дербеневская наб. 11
корп. А, сектор 2, эт. 2
Тел.: (495) 913-68-39

☆АМАРИЛ® (AMARYL®)

GLIMEPIRIDE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
произведено
SANOFI-AVENTIS S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки розового цвета, продолговатые, плоские, с разделительной риской на обеих сторонах, с гравировкой "NMK" и стилизованной "*h*" на двух сторонах.

1 таб.

глимепирид .... 1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), повидон 25 000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид красный (Е172).

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки зеленого цвета, продолговатые, плоские, с разделительной риской на обеих сторонах, с гравировкой "NMM" и стилизованной "*h*" на двух сторонах.

1 таб.

глимепирид .... 2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), повидон 25 000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (Е172), индигокармин (Е132).

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки бледно-желтого цвета, продолговатые, плоские, с разделительной риской на обеих сторонах, с гравировкой "NMN" и стилизованной "*h*" на двух сторонах.

1 таб.

глимепирид .... 3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), повидон 25 000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (Е172).

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки голубого цвета, продолговатые, плоские, с разделительной риской на обеих сторонах, с гравировкой "NMO" и стилизованной "*h*" на двух сторонах.

1 таб.

глимепирид .... 4 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), повидон 25 000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, индигокармин (Е132).

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Амарил® 2 мг
глимепирид
30 таблеток
SANOFI

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральный гипогликемический препарат – производное сульфонилмочевины III поколения.

Глимепирид снижает концентрацию глюкозы в крови, главным образом за счет стимуляции высвобождения инсулина из β-клеток поджелудочной железы. Его эффект преимущественно связан с улучшением способности β-клеток поджелудочной железы реагировать на физиологическую стимуляцию глюкозой. По сравнению с глибенкламидом, глимепирид в низких дозах вызывает высвобождение меньшего количества инсулина при достижении приблизительно одинакового снижения концентрации глюкозы в крови. Этот факт свидетельствует в пользу наличия у глимепирида экстрапанкреатических гипогликемических эффектов (повышение чувствительности тканей к инсулину и инсулиномиметический эффект).

Секреция инсулина. Как и все другие производные сульфонилмочевины, глимепирид регулирует секрецию инсулина за счет взаимодействия с АТФ-чувствительными калиевыми каналами на мембранах β-клеток. В отличие от других производных сульфонилмочевины глимепирид избирательно связывается с белком с молекулярной массой 65 килодальтон, находящимся в мембранах β-клеток поджелудочной железы. Это взаимодействие глимепирида со связывающимся с ним белком регулирует открытие или закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Глимепирид закрывает калиевые каналы. Это вызывает деполяризацию β-клеток и приводит к открытию вольтаж-чувствительных кальциевых каналов и поступлению кальция внутрь клетки. В итоге, повышение внутриклеточной концентрации кальция активирует секрецию инсулина путем экзоцитоза.

Глимепирид гораздо быстрее и соответственно чаще вступает в связь и высвобождается из связи со связывающимся с ним белком, чем глибенкламид. Предполагается, что это свойство высокой скорости обмена глимепирида со связывающимся с ним белком обуславливает его выраженный эффект сенсибилизации β-клеток к глюкозе и их защиту от десенсибилизации и преждевременного истощения.

Эффект повышения чувствительности тканей к инсулину. Глимепирид усиливает эффекты инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями.

Инсулиномиметический эффект. Глимепирид обладает эффектами, подобными эффектам инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями и выход глюкозы из печени.

Поглощение глюкозы периферическими тканями осуществляется путем ее транспорта внутрь мышечных клеток и адипоцитов. Глимепирид непосредственно увеличивает количество транспортирующих глюкозу молекул в плазменных мембранах мышечных клеток и адипоцитах. Повышение поступления внутрь клеток глюкозы приводит к активации гликозилфосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы С. В результате этого внутриклеточная концентрация кальция снижается, вызывая уменьшение активности протеинкиназы А, что в свою очередь приводит к стимуляции метаболизма глюкозы.

Глимепирид ингибирует выход глюкозы из печени за счет увеличения концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата, который ингибирует глюконеогенез.

Влияние на агрегацию тромбоцитов. Глимепирид уменьшает агрегацию тромбоцитов in vitro и in vivo. Этот эффект, по-видимому, связан с селективным ингибированием ЦОГ, которая отвечает за образование тромбоксана А, важного эндогенного фактора агрегации тромбоцитов.

Антиатерогенное действие. Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает уровень малонового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов. У животных глимепирид приводит к значимому уменьшению образования атеросклеротических бляшек.

Снижение выраженности окислительного стресса, который постоянно присутствует у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Глимепирид повышает уровень эндогенного α-токоферола, активность каталазы, глютатионпероксидазы и супероксиддисмутазы.

Сердечно-сосудистые эффекты. Через АТФ-чувствительные калиевые каналы производные сульфонилмочевины также оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему. По сравнению с традиционными производными сульфонилмочевины, глимепирид оказывает достоверно меньший эффект на сердечно-сосудистую систему, что может объясняться специфической природой его взаимодействия со связывающимся с ним белком АТФ-чувствительных калиевых каналов.

У здоровых добровольцев минимальная эффективная доза глимепирида составляет 0.6 мг. Эффект глимепирида является дозозависимым и воспроизводимым. Физиологическая реакция на физическую нагрузку (снижение секреции инсулина) при приеме глимепирида сохраняется.

Отсутствуют достоверные различия в эффекте в зависимости от того, был принят препарат за 30 минут до еды или непосредственно перед едой.

У пациентов с сахарным диабетом можно достигать достаточного метаболического контроля в течение 24 ч при однократном приеме препарата. Более того, в клиническом исследовании у 12 из 16 пациентов с почечной недостаточностью (КК 4-79 мл/мин) также был достигнут достаточный метаболический контроль.

Комбинированная терапия с метформином. У пациентов с недостаточным метаболическим контролем при применении максимальной дозы глимепирида, может быть начата комбинированная терапия глимепиридом и метформином. В двух исследованиях при проведении комбинированной терапии было доказано улучшение метаболического контроля по сравнению с таковым при лечении каждым из этих препаратов в отдельности.

Комбинированная терапия с инсулином. У пациентов с недостаточным метаболическим контролем при приеме глимепирида в максимальных дозах может быть начата одновременная терапия инсулином. По результатам двух исследований при применении этой комбинации достигается такое же улучшение метаболического контроля, как и при применении только одного инсулина. Однако при комбинированной терапии требуется более низкая доза инсулина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При сравнении данных, полученных при однократном и многократном (1 раз/сут) приеме глимепирида, не выявлено достоверных различий фармакокинетических параметров, а их вариабельность между разными пациентами была очень низкой. Значимое накопление препарата отсутствует.

Всасывание

При многократном приеме препарата внутрь в суточной дозе 4 мг C_{max} в сыворотке крови достигается примерно через 2.5 ч и составляет 309 нг/мл. Существует линейное соотношение между дозой и C_{max} глимепирида в плазме крови, а также между дозой и AUC. При приеме внутрь биодоступность глимепирида составляет 100%. Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию, за исключением незначительного замедления ее скорости.

Распределение

Для глимепирида характерны очень низкий V_d (около 8.8 л), приблизительно равный V_d альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы (более 99%) и низкий клиренс (около 48 мл/мин).

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм

Глимепирид метаболизируется в печени (главным образом при участии изофермента CYP2C9) с образованием 2 метаболитов — гидроксилированного и карбоксилированного производных, которые обнаруживаются в моче и в кале.

Выведение

$T_{1/2}$ при плазменных концентрациях препарата в сыворотке, соответствующих многократному режиму дозирования, составляет приблизительно 5-8 ч. После приема глимепирида в высоких дозах $T_{1/2}$ несколько увеличивается.

После однократного приема внутрь 58% глимепирида выводится почками и 35% — через кишечник. Неизмененное активное вещество в моче не обнаруживается.

$T_{1/2}$ гидроксилированного и карбоксилированного метаболитов глимепирида составляли соответственно около 3-5 ч и 5-6 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп.

У пациентов с нарушениями функции почек (с низким КК) наблюдается тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что, по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белками. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции глимепирида.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 2 типа (в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Как правило, доза препарата Амарил® определяется целевой концентрацией глюкозы в крови. Препарат следует применять в минимальной дозе, достаточной для достижения необходимого метаболического контроля.

Во время лечения препаратом Амарил® необходимо регулярно определять уровень глюкозы в крови. Кроме этого рекомендуется регулярный контроль за уровнем гликозилированного гемоглобина.

Нарушение приема препарата, например, пропуск приема очередной дозы, не следует восполнять путем последующего приема препарата в более высокой дозе.

Врач должен заблаговременно проинструктировать пациента о действиях, которые следует предпринять при ошибках в приеме препарата Амарил® (в частности при пропуске приема очередной дозы или при пропуске приема пищи), или в ситуациях, когда нет возможности принять препарат.

Таблетки препарата Амарил® следует принимать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 1/2 стакана). При необходимости таблетки препарата Амарил® могут быть разделены вдоль риски на две равные части.

Начальная доза препарата Амарил® составляет 1 мг 1 раз/сут. При необходимости суточная доза может быть постепенно увеличена (с интервалами в 1-2 недели) под регулярным контролем содержания глюкозы в крови и в следующем порядке: 1 мг-2 мг-3 мг-4 мг-6 мг (-8 мг) в сут.

У пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом 2 типа ежедневная доза препарата составляет, как правило, 1-4 мг. Ежедневная доза более 6 мг является более эффективной только у небольшого количества пациентов.

Время приема препарата Амарил® и распределение доз в течение дня врач определяет с учетом образа жизни больного (время приема пищи, количество физических нагрузок). Суточную дозу назначают в 1 прием, как правило, непосредственно перед полноценным завтраком или, если суточная доза не была принята, непосредственно перед первым основным приемом пищи. Очень важно после приема таблеток препарата Амарил® не пропускать прием пищи.

Т.к. улучшение метаболического контроля ассоциируется с повышением чувствительности к инсулину, в ходе лечения возможно снижение потребности в глимепириде. Для того чтобы избежать развития гипогликемии необходимо своевременно уменьшить дозу или прекратить прием препарата Амарил®.

Состояния, при которых также может потребоваться коррекция дозы глимепирида:

- снижение массы тела;
- изменения образа жизни (изменение диеты, времени приема пищи, количества физических нагрузок);
- возникновение других факторов, которые приводят к предрасположенности к развитию гипогликемии или гипергликемии.

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

Перевод пациента с приема другого перорального гипогликемического препарата на прием препарата Амарил®

Не существует точного соотношения между дозами препарата Амарил® и других пероральных гипогликемических препаратов. При переводе с таких препаратов на Амарил® рекомендуемая начальная суточная доза последнего составляет 1 мг (даже в том случае, если пациента переводят на Амарил® с максимальной дозы другого перорального гипогликемического препарата). Любое повышение дозы следует проводить поэтапно с учетом реакции на глимепирид в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Необходимо учитывать интенсивность и длительность эффекта предшествующего гипогликемического средства. Может потребоваться прерывание лечения во избежание аддитивного эффекта, который повышает риск развития гипогликемии.

Применение в комбинации с метформином

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме глимепирида или метформина в максимальных суточных дозах может быть начато лечение комбинацией этих двух препаратов. При этом проводившееся ранее лечение или глимепиридом или метформином продолжается в тех же дозах, а дополнительный прием метформина или глимепирида начинают с низкой дозы, которая затем титруется в зависимости от целевого уровня метаболического контроля, вплоть до максимальной суточной дозы. Комбинированную терапию следует начинать под строгим медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

Пациентам с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме глимепирида в максимальной суточной дозе может быть одновременно назначен инсулин. В этом случае последняя, назначенная больному доза глимепирида, остается неизменной. При этом лечение инсулином начинается с низких доз, которые постепенно повышают под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированное лечение проводится под тщательным медицинским наблюдением.

Пациенты с нарушением функции почек могут быть более чувствительны к гипогликемическому эффекту глимепирида. Данные по применению препарата Амарил® у пациентов с почечной недостаточностью ограничены.

Данные по применению препарата Амарил® у **пациентов с печеночной недостаточностью** ограничены.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны обмена веществ: возможна гипогликемия, которая, как и при применении других производных сульфонилмочевины, может быть продолжительной. Симптомы гипогликемии — головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушения сна, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания, бдительности и скорости реакций, депрессия, спутанность сознания, речевые расстройства, афазия, зрительные расстройства, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружение, потеря самоконтроля, делирий, церебральные судороги, сонливость или потеря сознания вплоть до комы, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме этого могут возникать проявления адренергической контррегуляции в ответ на гипогликемию, такие как появление холодного липкого пота, беспокойство, тахикардия, артериальная гипертензия, стенокардия, сердцебиение и нарушения сердечного ритма. Клиническая картина тяжелой гипогликемии может напоминать инсульт. Симптомы гипогликемии почти всегда исчезают после ее устранения.

Со стороны органа зрения: возможны (особенно в начале лечения) транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови. Их причиной является временное изменение набухания хрусталиков, зависящее от концентрации глюкозы в крови, и за счет этого изменение показателя преломления хрусталиков.

Со стороны пищеварительной системы: редко — тошнота, рвота, ощущение тяжести или переполнения в эпигастрии, боли в животе, диарея; в отдельных случаях — гепатит, повышение активности печеночных ферментов и/или холестаз и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности, но могут подвергнуться обратному развитию при отмене препарата.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения; в отдельных случаях – лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения. При постмаркетинговом применении препарата сообщалось о случаях тяжелой тромбоцитопении с количеством тромбоцитов <10 000/мкл и тромбоцитопенической пурпуре (частота неизвестна).

Аллергические реакции: редко – аллергические и псевдоаллергические реакции, такие как зуд, крапивница, кожная сыпь. Такие реакции почти всегда носят легкую форму, однако могут перейти в тяжелые реакции с одышкой, резким снижением АД, которые иногда прогрессируют вплоть до анафилактического шока; в отдельных случаях – аллергический васкулит.

Прочие: в отдельных случаях – гипонатриемия, фотосенсибилизация.

При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– сахарный диабет 1 типа;
– диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
– тяжелые нарушения функции печени (отсутствие клинического опыта применения);
– тяжелые нарушения функции почек, в т.ч. пациенты, находящиеся на гемодиализе (отсутствие клинического опыта применения);
– беременность;
– лактация (грудное вскармливание);
– детский возраст (отсутствие клинического опыта применения);
– редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
– повышенная чувствительность к компонентам препарата;
– повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины и сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций гиперчувствительности).

С *осторожностью* следует применять препарат в первые недели лечения (повышенный риск развития гипогликемии); при наличии факторов риска для развития гипогликемии (может потребоваться коррекция дозы глимепирида или всей терапии); при интеркуррентных заболеваниях во время лечения или при изменении образа жизни пациентов (изменение диеты и времени приема пищи, увеличение или уменьшение физической активности); при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; при нарушениях всасывания пищи и лекарственных средств из ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Амарил® противопоказан к применению при беременности. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Установлено, что глимепирид выделяется с грудным молоком. В период лактации следует перевести женщину на инсулин или прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В особых клинических стрессовых состояниях, таких как травма, хирургические вмешательства, инфекции, протекающие с фебрильной температурой, возможно ухудшение метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом, поэтому для поддержания адекватного метаболического контроля может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию.

В первые недели лечения возможно повышение риска развития гипогликемии, что требует особенно тщательного контроля концентрации глюкозы в крови.

К факторам, способствующим риску развития гипогликемии относятся:

– нежелание или неспособность пациента (более часто наблюдающаяся у пациентов пожилого возраста) к сотрудничеству с врачом;
– недоедание, нерегулярный прием пищи или пропуски приема пищи;
– дисбаланс между физическими нагрузками и потреблением углеводов;
– изменение диеты;
– употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропусками приема пищи;
– тяжелые нарушения функции почек;
– тяжелые нарушения функции печени (у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени показан перевод на инсулинотерапию, по крайней мере, до достижения метаболического контроля);
– передозировка глимепирида;
– некоторые декомпенсированные эндокринные расстройства, нарушающие углеводный обмен или адренергическую контррегуляцию в ответ на гипогликемию (например, некоторые нарушения функции щитовидной железы и переднего отдела гипофиза, недостаточность коры надпочечников);
– одновременный прием некоторых лекарственных средств;
– прием глимепирида при отсутствии показаний к его приему.

Лечение производными сульфонилмочевины, к которым относится и глимепирид, может привести к развитию гемолитической анемии, поэтому у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы следует соблюдать особую осторожность при назначении глимепирида, предпочтительно применять гипогликемические средства, не являющиеся производными сульфонилмочевины.

В случае наличия вышеперечисленных факторов риска развития гипогликемии, а также при возникновении интеркуррентных заболеваний во время лечения или изменении образа жизни пациента может потребоваться коррекция дозы глимепирида или всей терапии.

Симптомы гипогликемии, возникающие вследствие адренергической контррегуляции организма в ответ на гипогликемию, могут быть слабо выраженными или отсутствовать при постепенном развитии гипогликемии, у пациентов пожилого возраста, у пациентов с нарушениями со стороны вегетативной нервной системы или у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и другие симпатолитические средства.

Гипогликемия может быть быстро устранена при немедленном приеме быстро усваивающихся углеводов (глюкозы или сахарозы). Как и при приеме других производных сульфонилмочевины, несмотря на первоначальное успешное купирование гипогликемии, гипогликемия может возобновиться. Поэтому пациенты должны оставаться под постоянным наблюдением. При тяжелой гипогликемии дополнительно требуется немедленное лечение и наблюдение врача, а в некоторых случаях – госпитализация пациента.

Во время лечения глимепиридом требуется проведение регулярного контроля функции печени и картины периферической крови (особенно количества лейкоцитов и тромбоцитов).

Такие побочные эффекты как тяжелая гипогликемия, серьезные изменения картины крови, тяжелые аллергические реакции, печеночная недостаточность могут представлять угрозу для жизни, поэтому в случае развития подобных реакций пациент должен сразу же информировать о них лечащего врача, прекратить прием препарата и не возобновлять прием без рекомендации врача.

Использование в педиатрии

Данные по долгосрочной эффективности и безопасности применения препарата у детей отсутствуют.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения, после изменения лечения или при нерегулярном приеме глимепирида может отмечаться обусловленное гипо- или гипергликемией снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. Это может отрицательно сказаться на способности к вождению автотранспорта или к управлению различными машинами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при острой передозировке, а также длительном лечении глимепиридом в чрезмерно высоких дозах возможно развитие тяжелой угрожающей жизни гипогликемии.

Лечение: гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов (глюкозы или кусочка сахара, сладкого фруктового сока или чая). В связи с этим пациент должен всегда иметь при себе не менее 20 г глюкозы (4 кусочка сахара). Сахарозаменители неэффективны при лечении гипогликемии.

До того момента, пока врач не решит, что пациент находится вне опасности, пациенту необходимо тщательное медицинское наблюдение. Следует иметь в виду, что гипогликемия может возобновиться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови.

Если больного, страдающего сахарным диабетом, лечат разные врачи (например, во время пребывания в больнице после несчастного случая, при заболевании в выходные дни), он должен обязательно сообщить им о своем заболевании и о предшествующем лечении.

Иногда может потребоваться госпитализация пациента, хотя бы даже в качестве меры предосторожности. Значительная передозировка и тяжелая реакция с такими проявлениями, как потеря сознания или другие серьезные неврологические нарушения являются неотложными медицинскими состояниями и требуют немедленного лечения и госпитализации.

При потере сознания необходимо в/в введение концентрированного раствора декстрозы (глюкозы) (для взрослых, начиная с 40 мл 20% раствора). В качестве альтернативы взрослым возможно ввести в/в, п/к или в/м глюкагон, например, в дозе 0.5-1 мг.

При лечении гипогликемии вследствие случайного приема препарата Амарил® младенцами или детьми младшего возраста следует тщательно корректировать дозу декстрозы во избежание возможности возникновения опасной гипергликемии; введение декстрозы следует проводить под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови.

При передозировке препарата Амарил® может потребоваться проведение промывания желудка и прием активированного угля.

После быстрого восстановления концентрации глюкозы в крови обязательно необходимо проведение в/в инфузии раствора декстрозы в более низкой концентрации для предотвращения возобновления гипогликемии. Концентрацию глюкозы в крови у таких пациентов следует постоянно контролировать в течение 24 ч. В тяжелых случаях с затяжным течением гипогликемии опасность снижения уровня глюкозы в крови может сохраняться в течение нескольких дней

Как только обнаружена передозировка, необходимо срочно сообщить об этом врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Глимепирид метаболизируется при участии изофермента CYP2C9, что следует учитывать при одновременном применении препарата с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9.

Потенцирование гипогликемического действия и в некоторых случаях связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при сочетании препарата Амарил® с одним из следующих препаратов: инсулин, другие гипогликемические средства для приема внутрь, ингибиторы АПФ, анаболические стероиды и мужские половые гормоны, хлорамфеникол, производные кумарина, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенирамидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы МАО, флуконазол, ПАСК, пентоксифиллин (высокие парентеральные дозы), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолоны, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид.

Уменьшение гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови возможно при сочетании с одним из следующих препаратов: ацетазоламид, барбитураты, ГКС, диазоксид, диуретики, симпатомиметические средства (в т.ч. эпинефрин), глюкагон, слабительные средства (при длительном применении), никотиновая кислота (в высоких дозах), эстрогены и прогестагены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, йодсодержащие гормоны щитовидной железы.

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов, бета-адреноблокаторы, клонидин и резерпин способны как усиливать, так и уменьшать гипогликемическое действие глимепирида.

Под влиянием симпатолитических средств, таких как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, признаки адренергической контррегуляции в ответ на гипогликемию могут уменьшаться или отсутствовать.

На фоне приема глимепирида возможно усиление или ослабление действия производных кумарина.

Однократное или хроническое употребление алкоголя может как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

Секвестранты желчных кислот: колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из ЖКТ. В случае применения глимепирида, по крайней мере, за 4 ч до приема внутрь колесевелама какого-либо взаимодействия не наблюдается. Поэтому глимепирид необходимо принимать, по крайней мере, за 4 ч до приема колесевелама.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

☆АМАРИЛ® М (AMARYL® M)

GLIMEPIRIDE, METFORMIN

зарегистрировано и произведено
HANDOK Inc. (Республика Корея)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "HD125" на одной стороне.

	1 таб.
глимепирид микронизированный	1 мг
метформина гидрохлорид	250 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон К30, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат.
Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е171), воск карнаубский.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "HD25" на одной стороне и риской – на другой.

	1 таб.
глимепирид микронизированный	2 мг
метформина гидрохлорид	500 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон К30, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат.
Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е171), воск карнаубский.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Амарил®М 2 мг + 500 мг
глимепирид/метформин
30 таблеток, покрытых плёночной оболочкой
SANOFI

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Амарил® М является комбинированным гипогликемическим препаратом, в состав которого входят глимепирид и метформин.

Фармакодинамика глимепирида

Глимепирид, одно из активных веществ препарата Амарил® М, представляет собой гипогликемический препарат для приема внутрь, производное сульфонилмочевины III поколения.

Глимепирид стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из β-клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие), улучшает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к действию эндогенного инсулина (экстрапанкреатическое действие).

Влияние на секрецию инсулина

Производные сульфонилмочевины повышают секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране β-клеток поджелудочной железы.

Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполяризацию β-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка β-клеток поджелудочной железы (мол. масса 65 кД/SURX), который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от места связывания обычных производных сульфонилмочевины (белок с мол. массой 140 кД/SUR1). Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом количество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии производных сульфонилмочевины II поколения (например, глибенкламида). Минимальное стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии.

Экстрапанкреатическая активность

Как и традиционные производные сульфонилмочевины, но в значительно большей степени, глимепирид обладает выраженными экстрапанкреатическими эффектами (уменьшение инсулинорезистентности, антиатерогенное, антиагрегантное и антиоксидантное действие). Утилизация глюкозы периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных белков (GLUT1 и GLUT4), расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при сахарном диабете 2 типа является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество и активность молекул, транспортирующих глюкозу (GLUT1 и GLUT4), способствуя увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями.

Глимепирид оказывает более слабое ингибирующее влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов. При приеме глимепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии.

Глимепирид увеличивает активность фосфолипазы С, в результате чего внутриклеточная концентрация кальция в мышечных и жировых клетках снижается, вызывая уменьшение активности протеинкиназы А, что в свою очередь приводит к стимуляции метаболизма глюкозы.

Глимепирид ингибирует выход глюкозы из печени путем увеличения внутриклеточных концентраций фруктозо-2,6-бисфосфата, который в свою очередь ингибирует глюконеогенез.

Глимепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан A_2, важный эндогенный фактор агрегации тромбоцитов.

Глимепирид способствует снижению содержания липидов, значительно уменьшает перекисное окисление липидов, с чем связано его антиатерогенное действие.

Глимепирид повышает содержание эндогенного α-токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует снижению выраженности окислительного стресса в организме пациента, который постоянно присутствует в организме пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Фармакодинамика метформина

Метформин является гипогликемическим препаратом из группы бигуанидов. Его гипогликемическое действие возможно только при условии сохранения секреции инсулина (хотя и сниженной). Метформин не оказывает воздействия на β-клетки поджелудочной железы и не увеличивает секрецию инсулина. Метформин в терапевтических дозах не вызывает гипогликемии у человека. Механизм действия метформина пока до конца не выяснен. Предполагается, что метформин может потенцировать эффекты инсулина или, что он может увеличивать эффекты инсулина в зонах периферических рецепторов. Метформин увеличивает чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения в количестве инсулиновых рецепторов на поверхности клеточных мембран. Помимо этого метформин тормозит глюконеогенез в печени, уменьшает образование свободных жирных кислот и окисление жиров, снижает концентрацию в крови триглицеридов (ТГ), ЛПНП и ЛНОНП. Метформин незначительно снижает аппетит и уменьшает абсорбцию углеводов в кишечнике. Он улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора тканевого активатора плазминогена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Глимепирид

Всасывание

При многократном приеме препарата внутрь в суточной дозе 4 мг C_{max} в сыворотке крови достигается примерно через 2.5 ч и составляет 309 нг/мл. Существует линейное соотношение между дозой и C_{max} глимепирида в плазме крови, а также между дозой и AUC. При приеме внутрь глимепирида его абсолютная биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления его скорости.

Распределение

Для глимепирида характерны очень низкий V_d (около 8.8 л), приблизительно равный V_d альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы (более 99%) и низкий клиренс (около 48 мл/мин).

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер. Глимепирид плохо проникает через ГЭБ.

Сравнение однократного и многократного (2 раза/сут) приема глимепирида не выявило достоверных различий в фармакокинетических показателях, а их вариабельность у разных пациентов была незначительной. Значимое накопление глимепирида отсутствовало.

Метаболизм

Глимепирид метаболизируется в печени с образованием двух метаболитов – гидроксилированного и карбоксилированного производных, которые обнаруживаются в моче и в кале.

Выведение

$T_{1/2}$ при плазменных концентрациях препарата в сыворотке, соответствующих многократному приему, составляет приблизительно 5-8 ч. После приема глимепирида в высоких дозах $T_{1/2}$ несколько увеличивается.

После однократного приема внутрь 58% глимепирида выводится почками (в виде метаболитов) и 35% – через кишечник. Неизмененное активное вещество в моче не обнаруживается.

Терминальный $T_{1/2}$ гидроксилированного и карбоксилированного метаболитов глимепирида составляет соответственно 3-5 ч и 5-6 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов разного пола и различных возрастных групп фармакокинетические показатели у глимепирида являются одинаковыми.

У пациентов с нарушениями функции почек (с низким КК) наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением глимепирида вследствие более низкого связывания его с белками плазмы крови. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции глимепирида.

Метформин

Всасывание

После приема внутрь метформин абсорбируется из ЖКТ достаточно полно. Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. C_{max} в плазме составляет примерно 2 мкг/мл и достигается через 2.5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и замедляется.

Распределение и метаболизм

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет приблизительно 6.5 ч. Выводится почками. Клиренс у здоровых добровольцев составляет 440 мл/мин (в 4 раза больше, чем КК), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции метформина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности появляется риск кумуляции препарата.

Фармакокинетика препарата Амарил® М с фиксированными дозами глимепирида и метформина

Значения C_{max} и AUC при приеме комбинированного препарата с фиксированными дозами (таблетка, содержащая глимепирид 2 мг + метформин 500 мг) соответствуют критериям биоэквивалентности при сравнении с этими же показателями при приеме той же комбинации в виде отдельных препаратов (таблетка глимепирида 2 мг и таблетка метформина 500 мг).

Кроме этого, было показано дозопропорциональное увеличение C_{max} и AUC глимепирида при увеличении его дозы в комбинированных препаратах с фиксированными дозами с 1 мг до 2 мг при постоянной дозе метформина (500 мг) в составе этих препаратов.

Кроме этого, не наблюдалось никаких значимых различий в отношении безопасности, включая профиль нежелательных эффектов, между пациентами, принимавшими препарат Амарил® М 1 мг+500 мг и пациентами, принимавшими препарат Амарил® М 2 мг+500 мг.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение сахарного диабета 2 типа (в дополнение к диете, физической нагрузке и снижению массы тела):

- когда гликемический контроль не может быть достигнут с помощью монотерапии глимепиридом или метформином;

– при замене комбинированной терапии глимепиридом и метформином на прием одного комбинированного препарата Амарил® М.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Как правило, доза препарата Амарил® М определяется целевой концентрацией глюкозы в крови пациента. Следует применять наименьшую дозу, достаточную для достижения необходимого метаболического контроля.

Во время лечения препаратом Амарил® М необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого, рекомендуется регулярный контроль процентного содержания гликозилированного гемоглобина в крови.

Неправильный прием препарата, например, пропуск приема очередной дозы, никогда не должен восполняться путем последующего приема более высокой дозы.

Действия пациента при ошибках при приеме препарата (в частности при пропуске приема очередной дозы или при пропуске приема пищи), или в ситуациях, когда нет возможности принять препарат, должны обговариваться пациентом и врачом заблаговременно.

Т.к. улучшение метаболического контроля ассоциируется с повышением чувствительности тканей к инсулину, то в ходе лечения препаратом Амарил® М может уменьшиться потребность в глимепириде. Для того чтобы избежать развития гипогликемии необходимо своевременно снижать дозы или прекращать прием препарата Амарил® М.

Амарил® М следует принимать 1 или 2 раза/сут во время приема пищи.

Максимальная доза метформина на один прием составляет 1000 мг. Максимальная суточная доза: для глимепирида – 8 мг, для метформина – 2000 мг. Только у небольшого количества пациентов более эффективна суточная доза глимепирида более 6 мг.

Для того чтобы избежать развития гипогликемии, начальная доза препарата Амарил® М не должна превышать суточные дозы глимепирида и метформина, которые уже принимает пациент. При переводе пациентов с приема комбинации отдельных препаратов глимепирида и метформина на Амарил® М его доза определяется на основании уже принимаемых доз глимепирида и метформина в виде отдельных препаратов. При необходимости увеличения дозы суточную дозу препарата Амарил® М следует титровать с шагом только в 1 таблетку препарата Амарил® М 1 мг+250 мг или 1/2 таблетки препарата Амарил® М 2 мг+500 мг.

Продолжительность лечения: обычно лечение препаратом Амарил® М проводится длительно.

Изучение безопасности и эффективности препарата у **детей** с сахарным диабетом 2 типа не проводилось.

Известно, что метформин выводится, главным образом, почками, а поскольку риск развития тяжелых нежелательных реакций на метформин у **пациентов с нарушением функции почек** выше, его можно применять только пациентам с нормальной функцией почек. В связи с тем, что с возрастом функция почек снижается, у **пациентов пожилого возраста** метформин следует применять с осторожностью. Следует тщательно подобрать дозу и обеспечить тщательный и регулярный мониторинг функции почек.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Глимепирид + метформин

Прием комбинации глимепирида и метформина, как в виде свободной комбинации, составленной из отдельных препаратов глимепирида и метформина, так и в виде комбинированного препарата с фиксированными дозами глимепирида и метформина, ассоциируется с такими же характеристиками безопасности, что и применение каждого из этих препаратов в отдельности.

Глимепирид

На основании клинического опыта применения глимепирида и известных данных о других производных сульфонилмочевины, возможно развитие перечисленных ниже неблагоприятных реакций.

Со стороны обмена веществ и питания: возможно развитие гипогликемии, которая может носить затяжной характер. Симптомы развивающейся гипогликемии – головная боль, острое чувство голода, тошнота, рвота, слабость, вялость, расстройства сна, беспокойство, агрессивность, снижение концентрации внимания, снижение бдительности и замедление психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, речевые расстройства, афазия, нарушения зрения, тремор, парез, нарушение чувствительности, головокружение, беспомощность, потеря самоконтроля, делирий, судороги, сонливость и потеря сознания вплоть до развития комы, поверхностное дыхание и брадикардия. Кроме этого, возможно развитие симптомов адренергической противогликемической регуляции в ответ на развивающуюся гипогликемию, таких как повышенное потоотделение, липкость кожных покровов, повышенная тревожность, тахикардия, повышение АД, чувство усиленного сердцебиения, стенокардия и нарушения сердечного ритма. Клиническая картина приступа тяжелой гипогликемии может напоминать острое нарушение мозгового кровообращения. Симптомы почти всегда разрешаются после устранения гипогликемии.

Со стороны органа зрения: временное ухудшение зрения, особенно в начале лечения, из-за колебания концентрации глюкозы в крови. Причиной ухудшения зрения является временное изменение набухаемости хрусталиков, зависящее от концентрации глюкозы в крови, и за счет этого изменение их показателя преломления.

Со стороны пищеварительной системы: развитие желудочно-кишечных симптомов, таких как тошнота, рвота, чувство переполнения желудка, боли в животе и диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, повышение активности печеночных ферментов и/или холестаз и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности, но могут подвергаться обратному развитию после отмены глимепирида.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, в отдельных случаях – лейкопения или гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз или панцитопения. После выхода препарата на рынок описаны случаи тяжелой тромбоцитопении (с количеством тромбоцитов менее, 10 000/мкл) и тромбоцитопенической пурпуры.

Со стороны иммунной системы: аллергические или псевдоаллергические реакции (например, зуд, крапивница или высыпания). Эти реакции почти всегда носят легкую форму, однако могут переходить в тяжелую форму с одышкой или снижением АД, вплоть до развития анафилактического шока. В случае развития крапивницы следует незамедлительно сообщить об этом врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами, или подобными им веществами. Аллергический васкулит.

Прочие: фотосенсибилизация, гипонатриемия.

Метформин

Со стороны обмена веществ: лактацидоз.

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота диарея, боли в животе, повышенное газообразование, метеоризм и анорексия) – самые частые реакции при монотерапии метформином – встречаются примерно на 30% чаще, чем при приеме плацебо, особенно, в начальном периоде лечения. Эти симптомы, преимущественно, временные, при продолжении лечения спонтанно разрешаются. В отдельных случаях может быть полезным временное снижение дозы. В связи с тем, что развитие желудочно-кишечных симптомов в начальном периоде лечения является дозозависимым, эти симптомы можно уменьшить за счет постепенного увеличения дозы и приема препарата во время еды. Поскольку сильная диарея и (или) рвота могут привести к дегидратации и преренальной азотемии, при их появлении следует временно прекратить прием препарата Амарил® М. Появление неспецифических желудочно-кишечных симптомов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, со стабилизированным состоянием на фоне приема препарата Амарил® М может быть связано не только с терапией, но и с интеркуррентными заболеваниями или развитием лактацидоза.

В начале лечения метформином примерно у 3% пациентов возможны появление неприятного или металлического вкуса во рту, который, обычно, спонтанно исчезает.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: отклонение от нормы показателей функциональных печеночных тестов или гепатит, которые подвергались обратному развитию при прекращении приема метформина. При развитии вышеуказанных или других нежелательных реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу. Так как некоторые нежелательные реакции, в т.ч. гипогликемия, лактацидоз, гематологические нарушения, тяжелые аллергические и псевдоаллергические реакции и печеночная недостаточность могут угрожать жизни пациента, в случае развития таких реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу и прекратить дальнейший прием препарата до получения инструкций от врача.

Со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, зуд, сыпь.

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения или тромбоцитопения. У пациентов, длительно принимающих метформин, имеет место, обычно бессимптомное, снижение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови за счет уменьшения его кишечной абсорбции. При наличии у пациента мегалобластной анемии следует учитывать возможность снижения абсорбции витамина B_{12}, связанного с приемом метформина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз (в т.ч. в анамнезе), диабетическая кома и прекома;
- острый или хронический метаболический ацидоз;
- тяжелое нарушение функции печени (отсутствие опыта применения; для обеспечения адекватного гликемического контроля необходимо лечение инсулином);
- пациенты, находящиеся на гемодиализе (отсутствие опыта применения);
- почечная недостаточность и нарушение функции почек (концентрация креатинина в плазме ≥1.5 мг/дл (135 мкмоль/л) у мужчин и ≥1.2 мг/дл (110 мкмоль/л) у женщин или снижение КК (повышенный риск развития лактацидоза и других побочных эффектов метформина);
- острые состояния, при которых возможно нарушение функции почек (дегидратация, тяжелые инфекции, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ);
- острые и хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (сердечная или дыхательная недостаточность, острый и подострый инфаркт миокарда, шок);
- склонность к развитию лактацидоза, лактацидоз в анамнезе;
- стрессовые ситуации (тяжелые травмы, ожоги, хирургические операции, тяжелые инфекции с лихорадочным состоянием, септицемия);
- истощение, голодание, соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут);
- нарушение всасывания пищи и лекарственных препаратов в ЖКТ (при кишечной непроходимости, парезе кишечника, диарее, рвоте);
- хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность, планирование беременности;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (недостаточный опыт клинического применения);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к производным сульфонилмочевины, сульфаниламидным препаратам или бигуанидам.

С осторожностью

В первые недели лечения препаратом Амарил® М увеличивается риск гипогликемии, что требует особенно тщательного контроля.

- При состояниях, при которых повышается риск развития гипогликемии (пациенты, не желающие или не способные сотрудничать с врачом, чаще всего пациенты пожилого возраста; плохо питающиеся, нерегулярно принимающие пищу, пропускающие приемы пищи пациенты; при несоответствие между физической нагрузкой и потреблением углеводов; при изменении диеты; при употреблении напитков, содержащих этанол, особенно в комбинации с пропуском приемов пищи; при нарушениях функции печени и почек; при некоторых некомпенсированных эндокринных расстройствах, таких как нарушения функции щитовидной железы, недостаточность гормонов передней доли гипофиза и коры надпочечников, оказывающих влияние на метаболизм углеводов или активацию механизмов, направленных на повышение концентрации глюкозы в крови при гипогликемии; при развитии интеркуррентных заболеваний во время лечения или при изменении образа жизни (у таких пациентов необходим более тщательный контроль концентрации глюкозы в крови и признаков гипогликемии, им может потребоваться коррекция дозы препарата Амарил® М).
- При одновременном применении некоторых других лекарственных препаратов.
- У пациентов пожилого возраста (у них часто имеется бессимптомное снижение функции почек).
- В ситуациях, когда может ухудшиться функция почек, таких как начало приема ими гипотензивных препаратов или диуретиков, а также НПВС

(повышенный риск развития лактацидоза и других побочных эффектов метформина).

- При выполнении тяжелой физической работы (возрастает опасность развития лактацидоза при приеме метформина).
- При стертости или отсутствии симптомов адренергической противогликемической регуляции в ответ на развивающуюся гипогликемию (у пациентов пожилого возраста, при вегетативной невропатии или при одновременно проводимой терапии бета-адреноблокаторами, клонидином, гуанетидином и другими симпатолитиками; у таких пациентов необходим более тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови).
- При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (у таких пациентов при приеме производных сульфонилмочевины, возможно развитие гемолитической анемии, поэтому следует рассмотреть вопрос о применении у таких пациентов альтернативных гипогликемических препаратов, не являющихся производными сульфонилмочевины).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данный препарат противопоказан при планировании беременности.

Препарат нельзя принимать во время беременности из-за возможного неблагоприятного воздействия на внутриутробное развитие плода. Беременные женщины и женщины, планирующие беременность, должны сообщать об этом лечащему врачу. Во время беременности женщины с нарушениями углеводного обмена, не корректирующимися одной диетой и физическими нагрузками, должны получать инсулинотерапию.

Во избежание попадания препарата с грудным молоком в организм ребенка женщинам, кормящим грудью, нельзя принимать данный препарат. В случае необходимости проведения гипогликемической терапии пациентка должна быть переведена на лечение инсулином, в противном случае ей следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лактацидоз

Лактацидоз является редким, но тяжелым (с высокой смертностью при отсутствии надлежащего лечения) метаболическим осложнением, которое развивается в результате накопления метформина во время лечения. Случаи лактацидоза при приеме метформина наблюдались, главным образом, у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Частота развития лактацидоза может и должна быть снижена за счет оценки наличия у пациентов других ассоциированных факторов риска развития лактацидоза, таких как плохо контролируемый сахарный диабет, кетоацидоз, длительное голодание, интенсивное употребление напитков, содержащих этанол, печеночная недостаточность и состояния, сопровождающиеся гипоксией тканей.

Лактацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болями в животе и гипотермией, с последующим развитием комы. Диагностическими лабораторными проявлениями являются повышение концентрации лактата в крови (>5 ммоль/л), снижение pH крови, нарушение водно-электролитного баланса с увеличением дефицита анионов и соотношения лактат/пируват. В случаях, когда причиной лактацидоза является метформин, плазменная концентрация метформина, как правило, составляет >5 мкг/мл. При подозрении на развитие лактацидоза прием метформина должен быть немедленно прекращен, и пациент должен быть немедленно госпитализирован.

Частота зарегистрированных случаев лактацидоза у пациентов, принимающих метформин, очень низкая (около 0.03 случаев/1000 пациенто-лет). Зарегистрированные случаи встречались, главным образом, у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью, в т.ч. с врожденными заболеваниями почек и гипоперфузией почек, часто при наличии многочисленных сопутствующих состояний, требующих медикаментозного и хирургического лечения.

Риск развития лактацидоза возрастает по мере выраженности нарушений функции почек и с возрастом. Вероятность лактацидоза при приеме метформина можно значительно снизить при регулярном контроле почечной функции и применении минимальных эффективных доз метформина. По этой же причине при состояниях, сопряженных с гипоксемией или дегидратацией, необходимо избегать приема препарата Амарил® М.

В связи с тем, что нарушение функции печени может значительно ограничить выведение лактата, следует избегать применения препарата Амарил® М у пациентов с клиническими или лабораторными признаками заболеваний печени.

Кроме того, прием препарата Амарил® М следует временно прекратить перед проведением рентгеновских исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ и перед хирургическими вмешательствами. Прием метформина следует прервать на период 48 ч до и 48 ч после оперативного вмешательства с применением общей анестезии.

Часто лактацидоз развивается постепенно и проявляется только неспецифическими симптомами, такими как плохое самочувствие, миалгия, нарушения дыхания, нарастающая сонливость и неспецифические нарушения со стороны ЖКТ. При более выраженном ацидозе возможно развитие гипотермии, снижения АД и резистентной брадиаритмии. Как пациент, так и лечащий врач должны знать, насколько важными могут оказаться эти симптомы. Следует проинструктировать пациента, чтобы он в случае возникновения таких симптомов немедленно поставил в известность врача. Для уточнения диагноза лактацидоза необходимо провести определение концентрации электролитов и кетонов в крови, концентрации глюкозы в крови, pH крови, концентрации лактата и метформина в крови. Плазменная концентрация лактата в венозной крови натощак, превышающая верхний предел нормы, но ниже 5 ммоль/л у пациентов, принимающих метформин, не обязательно указывает на лактацидоз; ее повышение может быть объяснено другими механизмами, такими как плохо контролируемый сахарный диабет или ожирение, интенсивная физическая нагрузка или технические погрешности при заборе крови на анализ.

Следует предположить наличие лактацидоза у пациента с сахарным диабетом с метаболическим ацидозом при отсутствии кетоацидоза (кетонурии и кетонемии).

Лактацидоз является критическим состоянием, требующим стационарного лечения. В случае лактацидоза следует немедленно отменить прием препарата Амарил® М и приступить к общим поддерживающим мерам. Метформин удаляется из крови с помощью гемодиализа с клиренсом до 170 мл/мин, поэтому рекомендуется, при условии отсутствия гемодинамических нарушений, немедленное проведение гемодиализа для выведения накопившегося метформина и лактата. Такие меры часто приводят к быстрому исчезновению симптомов и выздоровлению.

Контроль эффективности лечения

Эффективность любой гипогликемической терапии следует контролировать путем периодического контроля концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови. Целью лечения является нормализация этих показателей. Концентрация гликозилированного гемоглобина позволяет проводить оценку гликемического контроля.

Гипогликемия

На первой неделе лечения необходим тщательный мониторинг из-за риска развития гипогликемии, особенно при повышенном риске ее развития (пациенты, не нежелающие или неспособные следовать рекомендациям врача, чаще всего пациенты пожилого возраста; при плохом питании, нерегулярных приемах пищи, при пропусках приемов пищи; при несоответствии между физической нагрузкой и потреблением углеводов; при изменениях в диете, при потреблении этанола особенно в комбинации с пропуском приемов пищи; при нарушении функции почек; при тяжелых нарушениях функции печени; при некоторых некомпенсированных нарушениях эндокринной системы (например, некоторые нарушения функции щитовидной железы и недостаточность гормонов передней доли гипофиза или коры надпочечников; при одновременном применении некоторых других лекарственных препаратов, влияющих на углеводный обмен.

В таких случаях необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови. Пациент должен сообщать врачу об этих факторах риска и о симптомах гипогликемии, если таковые имеют место. При наличии факторов риска гипогликемии может потребоваться коррекция дозы данного препарата либо всей терапии. Такой подход используется всяких раз, когда во время терапии развивается какое-либо заболевание или происходит изменение образа жизни пациента. Симптомы гипогликемии, отражающие адренергическую противогипогликемическую регуляцию в ответ на развивающуюся гипогликемию, могут быть менее выраженными или вообще отсутствовать, если гипогликемия развивается постепенно, а также у пациентов пожилого возраста, при вегетативной невропатии или при одновременно проводимой терапии бета-адреноблокаторами, клонидином, гуанетидином и другими симпатолитиками.

Почти всегда гипогликемию можно быстро купировать с помощью немедленного приема углеводов (глюкозы или сахара, например, кусок сахара, фруктовый сок, содержащий сахар, чай с сахаром). С этой целью пациент должен носить при себе, по крайней мере, не менее 20 г сахара. Ему может потребоваться помощь окружающих во избежание осложнений. Заменители сахара неэффективны.

По опыту применения других препаратов сульфонилмочевины известно, что, несмотря на начальную действенность предпринятых контрмер, гипогликемия может повториться, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным наблюдением. Развитие тяжелой гипогликемии требует незамедлительного лечения и врачебного наблюдения, в некоторых случаях – стационарного лечения.

Общие указания

Необходимо поддерживать целевую гликемию с помощью комплексных мер: соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, снижения массы тела, а если необходимо, то и регулярного приема гипогликемических препаратов. Пациентов следует информировать о важности соблюдения диетических предписаний и проведения регулярных физических упражнений.

К клиническим симптомам неадекватно регулируемой гликемии в крови относятся олигурия, жажда, патологически сильная жажда, сухая кожа и другие.

Если лечение пациенту проводит не лечащий врач (например, госпитализация, несчастный случай, необходимость в визите к врачу в выходной день), пациент должен поставить его в известность о заболевании сахарным диабетом и о проводимом лечении.

В стрессовых ситуациях (например, травма, хирургическое вмешательство, инфекционное заболевание с лихорадкой) гликемический контроль может нарушиться, а для обеспечения необходимого метаболического контроля может потребоваться временный переход на инсулинотерапию.

Мониторинг функции почек

Известно, что метформин выводится, главным образом, почками. При нарушении функции почек увеличивается риск кумуляции метформина и развития лактацидоза. При концентрации креатинина в сыворотке крови, превышающей верхний возрастной предел нормы, принимать Амарил® М не рекомендуется. Для пациентов пожилого возраста необходимо тщательное титрование дозы метформина, чтобы подобрать минимальную эффективную дозу, так как с возрастом функция почек снижается. Функцию почек у пациентов пожилого возраста следует регулярно контролировать, и, как правило, не следует повышать дозу метформина до его максимальной суточной дозы.

Одновременный прием других лекарственных препаратов может влиять на функцию почек или на выведение метформина или вызвать значительные изменения гемодинамики.

Рентгенологические исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ (например, внутривенная урография, внутривенная холангиография, ангиография и КТ с применением контрастного вещества): контрастные в/в йодсодержащие вещества, предназначенные для проведения исследований, могут вызвать острое нарушение функции почек, их применение ассоциируется с развитием лактацидоза у пациентов, принимающих метформин. Если планируется проведение такого исследования, Амарил® М необходимо отменить до проведения процедуры и не возобновлять его прием в последующие после процедуры 48 ч. Возобновить лечение препаратом Амарил® можно только после контроля и получения нормальных показателей почечной функции.

Состояния, при которых возможно развитие гипоксии

Коллапс или шок любого происхождения, острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, характеризующиеся гипоксемией и гипоксией тканей, могут также вызывать преренальную почечную недостаточность и увеличивать риск развития лактацидоза. Если у пациентов, принимающих данный препарат, возникнут такие состояния, следует немедленно отменить препарат.

Хирургические вмешательства

При любом плановом хирургическом вмешательстве необходимо за 48 ч прекратить терапию данным препаратом (за исключением небольших процедур, не требующих ограничений в приеме пищи и жидкости), терапию нельзя возобновлять до тех пор, пока не восстановится пероральный прием пищи и почечная функция не будет признана нормальной.

Прием алкоголя (напитков, содержащих этанол)

Известно, что этанол усиливает действие метформина на метаболизм лактата. Следует предостерегать пациентов от потребления напитков, содержащих этанол, во время приема препарата Амарил® М.

Нарушение функции печени

Поскольку в некоторых случаях нарушению функции печени сопутствовал лактацидоз, пациентам с клиническими или лабораторными признаками поражения печени следует избегать применения данного препарата.

Изменение в клиническом состоянии пациента с ранее контролируемым сахарным диабетом

Пациент сахарным диабетом, ранее хорошо контролируемым приемом метформина, подлежит немедленному обследованию, особенно при нечетко и плохо распознанном заболевании, для исключения кетоацидоза и лактацидоза. В исследование должно включаться: определение электролитов и кетоновых тел сыворотки крови, концентрация глюкозы в крови и, если необходимо, pH крови, концентрации в крови лактата, пирувата и метформина. В случае наличия любой из форм ацидоза Амарил® М следует немедленно отменить и назначить другие препараты для поддержания гликемического контроля.

Информация для пациентов

Следует проинформировать пациентов о возможном риске и о пользе данного препарата, а также об альтернативных способах лечения. Необходимо также хорошо разъяснить всю важность соблюдения указаний по диете, выполнения регулярной физической нагрузки и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови, гликозилированного гемоглобина, функции почек и гематологических показателей, а также о риске развития гипогликемии, о ее симптомах и лечении, а также о состояниях, предрасполагающих к ее развитию.

Концентрация витамина B_{12} в крови

Снижение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови ниже нормы при отсутствии клинических проявлений наблюдалось, примерно, у 7% пациентов, принимавших Амарил® М, тем не менее, оно очень редко сопровождается анемией и при отмене данного препарата или при введении витамина B_{12} быстро было обратимо. Пациенты с недостаточным потреблением или усвоением витамина B_{12} предрасположены к снижению концентрации витамина B_{12}. Для таких пациентов может быть полезно регулярное, каждые 2-3 года определение в сыворотке крови концентрации витамина B_{12}.

Лабораторный контроль безопасности лечения

Следует периодически контролировать гематологические показатели (гемоглобин или гематокрит, количество эритроцитов) и показатели функции почек (концентрация креатинина сыворотке крови) не менее одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и как минимум 2-4 раза в год у пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови на ВГН и у пациентов пожилого возраста. При необходимости пациенту показано соответствующее обследование и лечение любых, явных патологических изменений. Несмотря на то, что при приеме метформина развитие мегалобластной анемии наблюдали редко, при подозрении на нее следует провести обследование для исключения дефицита витамина B_{12}.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Скорость реакций пациента могут ухудшаться в результате гипогликемии и гипергликемии, особенно в начале лечения или после изменений в лечении, или при нерегулярном приеме препарата. Это может повлиять на способности, необходимые для управления транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Следует предупреждать пациентов о необходимости соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, особенно в случае склонности к развитию гипогликемии и/или уменьшения выраженности ее предвестников.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка глимепирида

Симптомы: поскольку Амарил® М содержит глимепирид, передозировка (как острая, так и при длительном приеме препарата в высоких дозах) может вызвать тяжелую, угрожающую жизни гипогликемию.

Лечение: как только установлена передозировка глимепирида, необходимо немедленно сообщить об этом врачу.

Пациент до прибытия врача должен немедленно принять сахар, если возможно, то в виде декстрозы (глюкозы).

Пациентам, которые приняли угрожающее жизни количество глимепирида, необходимо провести промывание желудка и дать активированный уголь. Иногда, в качестве профилактической меры, необходима госпитализация. Легко выраженную гипогликемию без потери сознания и неврологических проявлений необходимо лечить с помощью перорального введения декстрозы (глюкозы) и корректирования дозы препарата Амарил® М и (или) диеты пациента. Интенсивный мониторинг следует продолжать до тех пор, пока врач не убедится, что пациент находится вне опасности (следует иметь в виду, что гипогликемия может возникнуть повторно после первоначального восстановления до нормы концентрации глюкозы в крови).

Значительная передозировка и серьезные гипогликемические реакции с такими симптомами как потеря сознания или другими серьезными неврологическими нарушениями, являются критическими состояниями, требующими незамедлительной госпитализации пациента. При бессознательном состоянии пациента показано введение концентрированного раствора глюкозы (декстрозы) в/в струйно, например, для взрослых начинают с 40 мл 20%-раствора глюкозы (декстрозы).

Альтернативным лечением у взрослых считается введение глюкагона, например, в дозе от 0.5 до 1 мг в/в, п/к или в/м.

Пациента тщательно наблюдают в течение не менее 24-48 ч, т.к. после видимого клинического выздоровления гипогликемия может повториться.

Опасность повторного возникновения гипогликемии в тяжелых случаях с затяжным течением может сохраняться несколько дней.

При лечении гипогликемии у детей при случайном приеме ими глимепирида следует очень тщательно корректировать дозу вводимой декстрозы под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови, из-за возможного развития опасной гипергликемии.

Передозировка метформина

Симптомы: при попадании метформина в желудок в количестве до 85 г гипогликемии не наблюдалось.

Значительная передозировка или имеющийся у пациента сопутствующий риск развития лактацидоза при применении метформина могут приводить к развитию лактацидоза.

Лечение: лактацидоз – это состояние, требующее оказания неотложной медицинской помощи в стационаре. Наиболее эффективным способом удаления лактата и метформина является гемодиализ. При хорошей гемодинамике метформин способен выводиться с помощью гемодиализа с клиренсом до 170 мл/мин.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие глимепирида с другими лекарственными препаратами

Когда пациенту, принимающему глимепирид, одновременно назначают или отменяют другие лекарственные препараты, возможны нежелательные реакции: усиление или ослабление гипогликемического действия глимепирида. Исходя из клинического опыта применения глимепирида и других препаратов сульфонилмочевины, следует учитывать перечисленное ниже лекарственное взаимодействие.

С лекарственными средствами, являющимися индукторами и ингибиторами изофермента CYP2C9: глимепирид метаболизируется при участии изофермента CYP2C9. На его метаболизм оказывает влияние одновременное применение индукторов изофермента CYP2C9, например, рифампицина (риск уменьшения гипогликемического эффекта глимепирида при одновременном применении с индукторами изофермента CYP2C9 и увеличение риска развития гипогликемии в случае их отмены без коррекции дозы глимепирида) и ингибиторов изофермента CYP2C9, например, флуконазола (повышение риска развития гипогликемии и побочных эффектов глимепирида при его одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP2C9 и риск уменьшения его гипогликемического эффекта при их отмене без коррекции дозы глимепирида).

С лекарственными средствами, усиливающими гипогликемическое действие глимепирида: инсулин и гипогликемические препараты для приема внутрь, ингибиторы АПФ, анаболические стероиды, мужские половые гормоны, хлорамфеникол, непрямые антикоагулянты производные кумарина, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенирамидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы МАО, миконазол, флуконазол, аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (высокие дозы парентерально), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, противомикробные препараты производные хинолона, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламидные противомикробные препараты, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид: повышение риска развития гипогликемии при одновременном применении данных препаратов с глимепиридом и риск ухудшения гликемического контроля при их отмене без коррекции дозы глимепирида.

С лекарственными препаратами, ослабляющими гипогликемическое действие: ацетазоламид, барбитураты, ГКС, диазоксид, диуретики, эпинефрин (адреналин) или другие симпатомиметики, глюкагон, слабительные (длительное применение), никотиновая кислота (высокие дозы), эстрогены, прогестагены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, гормоны щитовидной железы: риск ухудшения гликемического контроля при совместном применении с этими препаратами и повышение риска развития гипогликемии в случае их отмены без коррекции дозы глимепирида.

С блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов, бета-адреноблокаторами, клонидином, резерпином, гуанетидином: возможно как усиление, так и уменьшение гипогликемического эффекта глимепирида. Необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови. Бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин в результате блокирования реакций симпатической нервной системы в ответ на гипогликемию могут делать развитие гипогликемии более незаметным для пациента и врача и тем самым повышать риск ее возникновения.

С этанолом: острое и хроническое употребление этанола может непредсказуемо либо ослаблять, либо усиливать гипогликемический эффект глимепирида.

С непрямыми антикоагулянтами, производными кумарина: глимепирид может как усиливать, так и уменьшать эффекты непрямых антикоагулянтов, производных кумарина.

С секвестрантами желчных кислот: колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из ЖКТ. В случае применения глимепирида, по крайней мере, за 4 ч до приема внутрь колесевелама какого-либо взаимодействия не наблюдается. Поэтому глимепирид необходимо принимать, по крайней мере, за 4 ч до приема колесевелама.

Взаимодействие метформина с другими лекарственными препаратами

Нерекомендуемые комбинации

С этанолом: при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактацидоза, особенно в случае пропуска или недостаточного приема пищи, наличия печеночной недостаточности. Следует избегать приема алкоголя (этанола) и содержащих этанол препаратов.

С йодсодержащими контрастными веществами: внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных препаратов может приводить к развитию почечной недостаточности, что в свою очередь может привести к накоплению метформина и увеличению риска развития лактацидоза. Прием метформина следует прекратить до исследования или во время исследования и не возобновлять в течение 48 ч после него; возобновление приема метформина возможно только после исследования и получения нормальных показателей функции почек.

С антибиотиками, обладающими выраженным нефротоксическим эффектом (гентамицин): увеличение риска развития лактацидоза.

Сочетания препаратов с метформином, которые требуют соблюдения осторожности

С ГКС (системными и для местного применения), бета$_2$-адреностимуляторами и диуретиками, имеющими внутреннюю гипергликемическую активность: следует проинформировать пациента о необходимости проведения более частого мониторинга утренней концентрации глюкозы в крови, особенно в начале комбинированной терапии. Может потребоваться коррекция доз гипогликемической терапии во время применения или после отмены вышеуказанных препаратов.

С ингибиторами АПФ: ингибиторы АПФ могут уменьшать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция доз гипогликемической терапии во время применения или после отмены ингибиторов АПФ.

С препаратами, усиливающими гипогликемическое действие метформина: инсулин, препараты сульфонилмочевины, анаболические стероиды, гуанетидин, салицилаты (в т.ч. ацетилсалициловая кислота), бета-адреноблокаторы (в т.ч. пропранолол), ингибиторы МАО: в случае одновременного применения этих препаратов с метформином необходимы тщательное наблюдение за пациентом и контроль концентрации глюкозы в крови, так как возможно усиление гипогликемического действия метформина.

С препаратами, ослабляющими гипогликемическое действие метформина: эпинефрин, ГКС, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пиразинамид, изониазид, никотиновая кислота, фенотиазины, тиазидные диуретики и диуретики других групп, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, блокаторы медленных кальциевых каналов: в случае одновременного применения этих препаратов с метформином необходимы тщательное наблюдение за пациентом и контроль концентрации глюкозы в крови, т.к. возможно ослабление гипогликемического действия.

Взаимодействие, которое следует принимать во внимание

С фуросемидом: в клиническом исследовании по взаимодействию метформина и фуросемида при их однократном приеме у здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение этих препаратов влияет на их фармакокинетические показатели. Фуросемид увеличивал C_{max} метформина в плазме крови на 22%, а AUC на 15% без каких-либо существенных изменений почечного клиренса метформина. При применении с метформином C_{max} и AUC фуросемида снижались на 31% и 12%, соответственно, по сравнению с монотерапией фуросемидом, а терминальный $T_{1/2}$ уменьшился на 32% без каких-либо существенных изменений почечного клиренса фуросемида. Информация о взаимодействии метформина и фуросемида при длительном применении отсутствует.

С нифедипином: в клиническом исследовании взаимодействия метформина и нифедипина при их однократном приеме у здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение нифедипина повышает C_{max} и AUC метформина в плазме крови на 20% и 9%, соответственно, а также повышает количество метформина, выделяющееся почками. Метформин оказывал минимальный эффект на фармакокинетику нифедипина.

С катионными препаратами (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин): катионные препараты, выводящиеся с помощью канальцевой секреции в почках, теоретически способны взаимодействовать с метформином в результате конкуренции за общую канальцевую транспортную систему. Такое взаимодействие между метформином и пероральным циметидином наблюдали у здоровых добровольцев в клинических исследованиях взаимодействия метформина и циметидина при однократном и многократном применении, где отмечалось 60% увеличение C_{max} в плазме и общей концентрации метформина в крови и 40% увеличение плазменного и общего AUC метформина. При однократном приеме изменений $T_{1/2}$ не было. Метформин не влиял на фармакокинетику циметидина. Несмотря на то, что такое взаимодействие остается чисто теоретическими (за исключением циметидина), следует обеспечить тщательный мониторинг пациентов и проводить коррекцию дозы метформина и/или взаимодействующего с ним лекарственного препарата в случае одновременного приема катионных препаратов, выводящихся из организма секреторной системой проксимальных канальцев почек.

С пропранололом, ибупрофеном: у здоровых добровольцев в исследованиях по однократному приему метформина и пропранолола, а также метформина и ибупрофена не наблюдалось изменений их фармакокинетических показателей.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

☆АМБРОГЕКСАЛ® (AMBROHEXAL)

AMBROXOL

зарегистрировано
HEXAL AG (Германия)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями и насечкой на одной стороне.

	1 таб.
амброксола гидрохлорид	30 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кальция гидрофосфата дигидрат, крахмал кукурузный, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2, 3, 5, 10) – пачки картонные.

✧ ***Капсулы пролонгированного действия*** твердые желатиновые, с корпусом и крышечкой белого цвета; содержимое капсул – пеллеты белого и бледно-розового цвета.

	1 капс.
амброксола гидрохлорид	75 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, эудрагит RL30D (полиэтилакрилат:метилметакрилат:триметиламмониоэтилметакрилата хлорид [1:2:0.2]), эудрагит RS30D (полиэтилакрилат:метилметакрилат:триметиламмониоэтилметакрилата хлорид [1:2:0.1]), триэтилцитрат, магния стеарат, титана диоксид, краситель железа оксид красный.

Состав твердой желатиновой капсулы: желатин, титана диоксид.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 5, 10) – пачки картонные.

✧ ***Раствор для приема внутрь и ингаляций*** прозрачный, бесцветный.

	1 мл (20 капель)
амброксола гидрохлорид	7.5 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, натрия дисульфит, лимонная кислота, натрия гидроксид, вода.

50 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) в комплекте с мерным стаканчиком – пачки картонные.

✧ ***Сироп*** бесцветный или слегка желтоватый, прозрачный или почти прозрачный.

	1 мл
амброксола гидрохлорид	3 мг

Вспомогательные вещества: бензойная кислота, натрия дисульфит (натрия метабисульфит), лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид, повидон, сорбитола 70% раствор, глицерол 85%, натрия цикламат, ароматизатор малиновый, вода очищенная.

100 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой – пачки картонные.

АмброГЕКСАЛ®
Амброксол
Амброксола гидрохлорид 30 мг
Муколитическое, отхаркивающее средство
Для растворения слизи в дыхательных путях
20 таблеток
HEXAL

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Муколитический препарат с отхаркивающим действием. Обладает секретомоторным, секретолитическим и отхаркивающим действием.

Снижение вязкости мокроты происходит в результате деполимеризации мукополисахаридов, которая, в свою очередь, связана с разрывом дисульфидных связей в их молекулах. Амброксол повышает двигательную активность ресничек мерцательного эпителия, увеличивает мукоцилиарный транспорт, нормализует соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты.

Активируя гидролизующие ферменты и усиливая высвобождение лизосом из клеток Кларка, амброксол снижает вязкость мокроты, облегчая ее выведение из дыхательных путей.

HEXAL
АмброГЕКСАЛ®
Амброксол
Муколитическое, отхаркивающее средство
HEXAL
АмброГЕКСАЛ®
Амброксол
Муколитическое, отхаркивающее средство
сироп (3 мг/1 мл), 100 мл

В результате хронических заболеваний дыхательной системы изменяются свойства (из-за образования связей между поверхностно активными фосфолипидами и воспалительными белками) и снижается синтез сурфактанта. Амброксол стимулирует пренатальное развитие легких путем увеличения синтеза и секреции сурфактанта в альвеолах.

Действие Амброгексала начинается через 30 мин и продолжается 6-12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь амброксол быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. T_{max} составляет 0.5-3 ч. Биодоступность составляет около 80%.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – 80-90%. Амброксол проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Препарат метаболизируется в печени до неактивных метаболитов (дибромантраниловой кислоты, глюкуроновых конъюгатов).

Выведение

Выводится преимущественно с мочой – 90% в виде метаболитов, 10% в неизмененном виде. $T_{1/2}$ – от 7 до 12 ч. При применении Амброгексала в форме капсул пролонгированного действия $T_{1/2}$ амброксола и метаболитов из плазмы крови – около 22 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Вследствие высокого связывания с белками и большого V_d, а также медленного обратного проникновения из тканей в кровь, при проведении диализа или форсированного диуреза, существенного выведения амброксола не происходит.

Клиренс амброксола у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью снижается на 20-40%.

При тяжелой почечной недостаточности $T_{1/2}$ метаболитов амброксола увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

Острые и хронические заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся образованием вязкого секрета:
- острый и хронический бронхит;
- пневмония;
- ХОБЛ;
- бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты;
- бронхоэктатическая болезнь;
- лечение и профилактика респираторного дистресс-синдрома (для сиропа и раствора для приема внутрь и ингаляций).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет назначают по 1 таб. (30 мг) 3 раза/сут в течение первых 2-3 дней. Затем дозу препарата следует уменьшить до 1 таб. 2 раза/сут.

Детям в возрасте от 6 до 12 лет назначают по 1/2 таб. (15 мг) 2-3 раза/сут.

Капсулы пролонгированного действия

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет назначают по 1 капс. (75 мг) 1 раз/сут утром или вечером после еды, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Сироп 3 мг/1 мл

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет назначают по 2 мерные ложки (30 мг) 2-3 раза/сут в первые 2-3 дня. Затем по 2 мерные ложки 2 раза/сут. В тяжелых случаях заболевания дозу не уменьшают в течение всего курса лечения. Максимальная доза – по 4 мерных ложки (60 мг) 2 раз/сут.

Детям в возрасте от 5 до 12 лет назначают по 1 мерной ложке (15 мг) 2-3 раза/сут.

Детям в возрасте от 2 до 5 лет назначают по 1/2 мерной ложки (7.5 мг) 3 раза/сут.

Детям в возрасте до 2 лет назначают по 1/2 мерной ложки (7.5 мг) после еды 2 раза/сут. Препарат назначают только под контролем врача.

Раствор для приема внутрь и ингаляций

1 мл = 20 капель.

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет назначают по 4 мл (30 мг) 3 раза/сут в первые 2-3 дня. Затем дозу препарата следует уменьшить до 4 мл 2 раза/сут.

Детям в возрасте от 5 до 12 лет назначают по 2 мл (15 мг) 2-3 раза/сут.

Детям в возрасте от 2 до 5 лет назначают по 1 мл (7.5 мг) 3 раза/сут.

Детям в возрасте до 2 лет назначают по 1 мл (7.5 мг) 2 раза/сут.

Препарат следует принимать внутрь после еды в разбавленном виде с чаем, фруктовыми соками, молоком или водой.

Раствор для приема внутрь можно также применять в виде ингаляций.

Взрослым и детям в возрасте старше 5 лет рекомендуется проводить ингаляции 1-2 раза/сут по 2-3 мл (40-60 капель, что соответствует 15-22.5 мг амброксола).

Детям в возрасте младше 5 лет рекомендуется проводить ингаляции 1-2 раза/сут по 2 мл (40 капель, что соответствует 15 мг амброксола).

Для ингаляций следует использовать соответствующий прибор с соблюдением правил использования.

При тяжелом нарушении функции печени или почек следует использовать более низкие дозы препарата, либо увеличить интервал между приемами.

Амброгексал® следует принимать внутрь после еды, запивая достаточным количеством жидкости.

Во время лечения необходимо употреблять много жидкости (соки, чай, вода) для усиления муколитического эффекта препарата.

Длительность лечения определяется врачом индивидуально и зависит от тяжести заболевания. При необходимости применения препарата более 4-5 дней требуется контроль врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация нежелательных эффектов в соответствии с частотой их развития (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница; частота неизвестна – анафилактические реакции, включая анафилактический шок, ангионевротический отек, кожный зуд и другие реакции гиперчувствительности.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота; нечасто – рвота, диарея, диспепсия и боль в брюшной полости.

Со стороны нервной системы: часто – изменение вкусовых ощущений.

Прочие: часто – снижение чувствительности в полости рта или глотки; нечасто – сухость во рту; частота неизвестна – сухость слизистых оболочек дыхательных путей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- I триместр беременности;
- детский возраст до 6 лет (для таблеток);
- детский возраст до 12 лет (для капсул пролонгированного действия);
- повышенная чувствительность к амброксолу и другим компонентам лекарственных форм препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ввиду возможного обострения), почечной недостаточности, печеночной недостаточности, во II и III триместрах беременности, в период лактации (грудного вскармливания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат не рекомендуется применять в I триместре беременности.

Применение препарата во II и III триместрах беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

С осторожностью следует применять препарат в период грудного вскармливания, поскольку амброксол выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять амброксол у пациентов с ослабленным кашлевым рефлексом или нарушением мукоцилиарного транспорта из-за возможности скопления мокроты.

Пациентам, принимающим амброксол, не рекомендуется выполнение дыхательной гимнастики. У пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, следует выполнять аспирацию разжиженной мокроты.

У пациентов с бронхиальной астмой амброксол может усиливать кашель.

У пациентов с тяжелыми поражениями кожи – синдромом Стивенса-Джонсона или токсическим эпидермальным некролизом – в ранней фазе могут появляться температура, боли в теле, ринит, кашель, фарингит. При симптоматической терапии возможно ошибочное назначение муколитических средств, таких как амброксола гидрохлорид. Имеются единичные сообщения о выявлении синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, совпавшие по времени с назначением препарата. Однако причинно-следственная связь с приемом препарата отсутствует.

При развитии вышеперечисленных синдромов рекомендуется прекратить прием препарата; пациент должен немедленно обратиться к врачу.

Не следует принимать амброксол непосредственно перед сном.

При тяжелом нарушении функции печени и/или почек следует использовать более низкие концентрации, либо увеличить интервал между приемами препарата.

Пациентам с нарушением толерантности к фруктозе перед применением Амброгексала в форме раствора для приема внутрь и ингаляций следует проконсультироваться с врачом.

Пациентам с сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мерная ложка сиропа 3 мг/мл содержит 1.75 г сорбитола (менее 0.15 ХЕ).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не влияет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, гастралгия, диспепсия, снижение АД.

Лечение: отмена препарата. Следует вызвать искусственную рвоту, в течение первых 2 ч промыть желудок; показан прием жиросодержащих продуктов. Симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Аброгексала с антибиотиками (в т.ч. амоксициллином, цефуроксимом, доксициклином, эритромицином) в бронхиальном секрете увеличивается концентрация последних.

При одновременном применении Аброгексала с противокашлевыми средствами (в т.ч. кодеин) в связи с подавлением кашлевого рефлекса возможно затруднение отхождения мокроты из бронхиального дерева. Такие комбинации не рекомендуются.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат в форме таблеток следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

Препарат в форме капсул пролонгированного действия следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

Препарат в форме сиропа следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

Препарат в форме раствора для приема внутрь и ингаляций следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ

Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

АМБРОГЕКСАЛ® (AMBROHEXAL)

AMBROXOL

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
LICHTENHELDT GmbH Pharmazeutische Fabrik (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Сироп*** от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачный или почти прозрачный.

	1 мл
амброксола гидрохлорид	6 мг

Вспомогательные вещества: бензойная кислота – 2 мг, глицерол 85% – 127.5 мг, гиэтеллоза – 1 мг, сорбитол (70% раствор) – 250 мг, ароматизатор абрикосовый – 2.5 мг, пропиленгликоль – 30 мг, левоментол – 0.08 мг, вода очищенная – до 1 мл.

100 мл – флаконы темного стекла с дозирующим устройством (1) в комплекте с мерной ложкой – пачки картонные.

250 мл – флаконы темного стекла с дозирующим устройством (1) в комплекте с мерной ложкой – пачки картонные.

АмброГЕКСАЛ
HEXAL
Амброксол
Муколитическое, отхаркивающее средство
сироп 6 мг/мл
100 мл
1 флакон с мерной ложкой

АМДОАЛ® (AMDOAL®)

ARIPIPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне нанесена гравировка "N74".

	1 таб.
арипипразол	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 63.077 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10 мг, крахмал кукурузный – 6.983 мг, гипролоза – 3.8 мг, магния стеарат – 1.14 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне нанесена гравировка "N75".

	1 таб.
арипипразол	15 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 94.615 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, крахмал кукурузный – 10.475 мг, гипролоза – 5.7 мг, магния стеарат – 1.71 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне нанесена гравировка "N76".

	1 таб.
арипипразол	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 126.153 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, крахмал кукурузный – 13.967 мг, гипролоза – 7.6 мг, магния стеарат – 2.28 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне нанесена гравировка "N77".

1 таб.

арипипразол .... 30 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 189.23 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30 мг, крахмал кукурузный – 20.95 мг, гипролоза – 11.4 мг, магния стеарат – 3.42 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

AMDOAL
АМДОАЛ®
10 мг
арипипразол
30 таблеток
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотический препарат (нейролептик). Считается, что терапевтическое действие арипипразола при шизофрении обусловлено сочетанием частичной агонистической активности в отношении D2-допаминовых и 5HT1a-серотониновых рецепторов и антагонистической активностью в отношении 5HT2-серотониновых рецепторов.

Арипипразол обладает высоким сродством in vitro к D2- и D3-допаминовым рецепторам, 5HT1a- и 5HT2a-серотониновым рецепторам и умеренным сродством к D4-допаминовым, 5HT2c- и 5HT7-серотониновым, α_1-адренорецепторам и H_1-гистаминовым рецепторам. Арипипразол характеризуется также умеренным сродством к участкам обратного захвата серотонина и отсутствием аффинности к мускариновым рецепторам. В экспериментах на животных арипипразол проявлял антагонизм в отношении допаминергической гиперактивности и агонизм в отношении допаминергической гипоактивности. Взаимодействием не только с допаминовыми и серотониновыми рецепторами объясняются некоторые клинические эффекты арипипразола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Арипипразол быстро всасывается после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность арипипразола. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 87%. C_{max} арипипразола в плазме достигается через 3-5 ч. C_{ss} достигается через 14 дней.

Распределение

Арипипразол интенсивно распределяется в тканях, кажущийся V_d - 4.9 л/кг. Показатели фармакокинетики арипипразола в равновесном состоянии пропорциональны дозе. При терапевтической концентрации более 99% арипипразола связывается с белками плазмы, главным образом, с альбумином. Главный метаболит арипипразола – дегидроарипипразол, обладает такой же аффинностью к D2-допаминовым рецепторам, как и арипипразол. Не отмечено суточных колебаний распределения арипипразола и его метаболита дегидроарипипразола. AUC в равновесном состоянии дегидроарипипразола составляет 39% от AUC арипипразола в плазме крови.

Метаболизм

Незначительно подвергается пресистемному метаболизму. Арипипразол является основным компонентом препарата в плазме крови. Арипипразол метаболизируется в печени путем дегидрирования, гидроксилирования и N-дезалкилирования. In vitro дегидрирование и гидроксилирование арипипразола происходит с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, а N-дезалкилирование – с участием изофермента CYP3A4.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ составляет примерно 75 ч у быстрых метаболизаторов изофермента CYP2D6 и примерно 146 ч у медленных метаболизаторов. Общий клиренс арипипразола – 0.7 мл/мин/кг, главным образом, за счет выведения печенью. После однократного приема дозы меченого ^{14}C арипипразола, примерно 27% дозы было выделено почками и примерно 60% через кишечник. Менее 1% неизмененного арипипразола определяется в моче и примерно 18% принятой дозы в неизмененном виде выводится через кишечник.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

С учетом поправки на массу тела фармакокинетика арипипразола и дегидроарипипразола у подростков 13-17 лет соответствовала таковой у взрослых.

Не выявлено различий фармакокинетики арипипразола у пожилых и взрослых здоровых добровольцев. Также не выявлено влияния возраста на фармакокинетику у пациентов с шизофренией.

Отсутствуют различия фармакокинетики у здоровых мужчин и женщин. Также не выявлено влияния пола на фармакокинетику арипипразола у пациентов с шизофренией.

В исследованиях не было выявлено клинически значимого влияния расовых различий или влияния курения на фармакокинетику арипипразола.

Были выявлены одинаковые фармакокинетические показатели арипипразола и дигидроарипипразола у пациентов в тяжелыми заболеваниями почек и у молодых здоровых добровольцев.

У пациентов с циррозом печени различной степени (классы A, B и C по шкале Чайлд-Пью) после однократно приема арипипразола не выявлено существенного влияния нарушения функции печени на фармакокинетику арипипразола и дигидроарипипразола. В связи с недостаточностью данных у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс C по шкале Чайлд-Пью) невозможно сделать окончательные выводы о метаболической активности.

ПОКАЗАНИЯ

– лечение шизофрении у взрослых;
– лечение маниакальных эпизодов в рамках биполярного расстройства I типа и профилактика маниакальных эпизодов у пациентов, у которых в анамнезе были маниакальные эпизоды и был клинический ответ на лечение арипипразолом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, 1 раз/сут, независимо от приема пищи.

Шизофрения: рекомендуемая начальная доза 10-15 мг 1 раз/сут, поддерживающая доза – обычно 15 мг/сут. Препарат эффективен в дозах от 10 до 30 мг/сут. Увеличение эффективности доз выше 15 мг/сут не доказано, однако может потребоваться некоторым пациентам. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Маниакальные эпизоды при биполярном расстройстве: начальная доза 15 мг/сут в качестве монотерапии или в комбинации. Некоторым пациентам может потребоваться более высокая доза. Максимальная суточная доза не должна превышать 30 мг.

Профилактика маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве I типа: для профилактики маниакальных эпизодов у пациентов, которые ранее принимали арипипразол в качестве монотерапии или в комбинации, продолжают лечение в прежней дозе. Коррекция суточной дозы, включая ее снижение, производится в соответствии с состоянием пациента.

Коррекции дозы при назначении препарата **пациентам с почечной недостаточностью** не требуется.

Коррекции дозы при назначении препарата **пациентам с печеночной недостаточностью** не требуется. Однако **пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью** следует с осторожностью назначать суточную дозу 30 мг.

Коррекции дозы у **пациентов старше 65 лет** не требуется.

Режим дозирования препарата для пациентов обоего пола одинаков.

Дозировки при сопутствующей терапии

При одновременном применении препарата Амдоал® и мощных ингибиторов изоферментов CYP2D6 или CYP3A4 доза препарата Амдоал® должна быть снижена в 2 раза.

При отмене ингибиторов изоферментов CYP2D6 или CYP3A4, доза препарата Амдоал® должна быть увеличена.

Амдоал® следует применять без изменения дозирования, если он назначен в качестве дополнительной терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством.

При одновременном применении препарата Амдоал® и индукторов изофермента CYP3A4 доза препарата Амдоал® должна быть увеличена в 2 раза. Дополнительное увеличение дозы препарата Амдоал® должно производиться с учетом клинических показаний.

При отмене индукторов изофермента CYP3A4 доза препарата Амдоал® должна быть уменьшена.

При назначении нескольких препаратов, ингибирующих изоферменты CYP2D6 и CYP3A4, следует рассмотреть возможность уменьшения суточной дозы препарата Амдоал®.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто регистрируемые побочные эффекты в плацебо-контролируемых исследованиях были акатизия и тошнота, каждый из которых отмечался у более чем 3% пациентов, получавших арипипразол перорально.

Приведенные ниже побочные эффекты встречались чаще (≥1/100), чем в группе плацебо, или были определены как нежелательные реакции, возможно связанные с препаратом (*). Частота побочных эффектов приведена в соответствии со следующей шкалой: очень часто (>10%); часто (>1% и <10%); нечасто (>0.1% и <1%); редко (>0.01% и <0.1%); очень редко (<0.01%).

Нарушения психики: часто – тревога, бессонница, беспокойство; нечасто – депрессия*.

Со стороны нервной системы: часто – экстрапирамидные расстройства, акатизия, тремор, головокружение, сонливость, седативный эффект, головная боль.

Со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тахикардия*, ортостатическая гипотензия*.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия, рвота, тошнота, запор, слюнотечение.

Системные нарушения и осложнения в месте введения: часто – утомляемость.

Прочие наблюдения: при лечении арипипразолом шизофрении, маниакальных эпизодов и биполярного расстройства I типа отмечалась меньшая частота возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС), включая паркинсонизм, чем у пациентов, получавших лечение галоперидолом, и была такой же, как у пациентов, получавших оланзапин. Частота ЭПС у пациентов, получавших арипипразол по поводу маниакальных эпизодов и биполярного расстройства I типа, была выше в сравнении с группой лечения препаратами лития.

Постмаркетинговое применение:

Ниже приведены спонтанные сообщения о побочных реакциях. Исходя из имеющихся данных, невозможно определить частоту встречаемости этих эффектов.

Со стороны кроветворной системы: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции (анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая вздутие и отек языка, отечность лица, кожный зуд, крапивница).

Со стороны эндокринной системы: гиперкальциемия, сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, диабетическая кетоосмолярная кома.

Нарушения метаболизма и питания: увеличение массы тела, снижение массы тела, анорексия, гипонатриемия.

Нарушения психики: ажитация, нервозность; суицидальные попытки, суицидальные мысли, совершенный суицид.

Со стороны нервной системы: нарушение речи, злокачественный нейролептический синдром, эпилептический припадок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, внезапная смерть по неизвестной причине, приступ стенокардии, полиморфная желудочковая тахикардия типа "пируэт", брадикардия, обморок, повышение АД, тромбоэмболия вен (включая тромбоэмболию ветвей легочной артерии и тромбоз глубоких вен).

Со стороны дыхательной системы: ротоглоточный спазм, ларингоспазм, аспирационная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит, дисфагия, дискомфорт в животе, дискомфорт в желудке, диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы: желтуха, гепатит, увеличение активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, фотодерматоз, алопеция, гипергидроз.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: рабдомиолиз, миалгия, ригидность.

Со стороны мочевыделительной системы: недержание мочи, задержка мочеиспускания.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: приапизм.

Беременность, послеродовой период, перинатальные состояния: синдром отмены препарата у новорожденных.

Системные нарушения и осложнения в месте введения: расстройства температурной регуляции (гипотермия, пирексия), боль в груди, периферические отеки.

Исследования: увеличение активности КФК, увеличение концентрации глюкозы крови, колебания концентрации глюкозы крови, увеличение концентрации гликозилированного гемоглобина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 18 лет;
- период лактации;
- сенильная деменция;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата.

С *осторожностью*

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС, в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нарушение проводимости; состояния, предрасполагающие к снижению АД (дегидратация, гиповолемия, прием гипотензивных лекарственных средств), в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии; цереброваскулярные заболевания; эпилепсия; заболевания, при которых возможно развитие судорог; у пациентов с риском развития аспирационной пневмонии из-за риска нарушения моторной функции пищевода и аспирации; у пациентов с повышенным риском гипертермии, например, при интенсивных физических нагрузках, перегревании, приеме средств с м-холиноблокирующей активностью, при обезвоживании из-за способности нейролептиков нарушать терморегуляцию; у пациентов с ожирением; сахарный диабет в анамнезе; беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. В связи с недостаточностью данных по безопасности препарат может приниматься во время беременности только если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Пациенток следует предупредить о необходимости немедленно сообщить врачу о наступлении беременности на фоне лечения арипипразолом, а также о необходимости сообщить о планируемой беременности. У новорожденных, чьи матери принимали нейролептики в течение III триместра беременности, в послеродовом периоде существует риск развития экстрапирамидных расстройств и/или синдрома отмены. У новорожденных отмечались возбуждение, повышенное или пониженное АД, тремор, сонливость, респираторный дистресс-синдром, нарушения при кормлении. Такие новорожденные нуждаются в тщательном наблюдении.

В период лечения арипипразолом рекомендуется отменить грудное вскармливание. В исследованиях на животных получены данные о выделении препарата с молоком. Данных о проникновении арипипразола в грудное молоко нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Поскольку улучшение состояния пациента при лечении нейролептиками может потребовать нескольких дней, пациенты должны находиться под пристальным наблюдением.

Склонность к суицидальным мыслям и попыткам, характерная для психозов, может возникать в короткие сроки после начала лечения или смены препарата. Поэтому таких пациентов следует тщательно наблюдать.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Арипипразол следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердечнососудистой системы (инфаркт миокарда или ИБС в анамнезе, сердечная недостаточность, нарушения проводимости), цереброваскулярные нарушения, факторы риска развития артериальной гипотензии (дегидратация, гиповолемия, прием антигипертензивных препаратов), артериальная гипертензия, включая прогрессирующую и злокачественную. При применении нейролептиков могут развиваться тромбозы вен. Поскольку у пациентов, получающих нейролептики, могут быть предрасполагающие факторы к тромбоэмболиям вен, следует проводить тщательное обследование пациентов до начала лечения арипипразолом и принимать профилактические меры во время лечения.

Нарушения проводимости

Частота удлинения интервала QT при лечении арипипразолом соответствует таковой при приеме плацебо. Однако у пациентов с семейным анамнезом удлинения интервала QT следует соблюдать такую же осторожность при назначении арипипразола, как и применении других нейролептиков.

Поздняя дискинезия

Риск развития поздней дискинезии повышается с длительностью терапии нейролептиками, поэтому при появлении во время лечения симптомов поздней дискинезии следует уменьшить дозу или отменить препарат. После отмены терапии эти симптомы могут временно усилиться или даже впервые появиться.

Злокачественный нейролептический синдром

При лечении нейролептиками возможно развитие угрожающего жизни злокачественного нейролептического синдрома (гиперпирексия, мышечная ригидность, нарушения психики и нестабильность вегетативной нервной системы, в т.ч. нестабильность пульса и АД, тахикардия, потливость и аритмии). Кроме того, иногда возможно повышение активности креатинфосфокиназы, возникновение миоглобинурии (рабдомиолиз) и острой почечной недостаточности. В случае возникновения симптомов злокачественного нейролептического синдрома или необъяснимой лихорадки препарат должен быть отменен.

Судорожные припадки

При лечении арипипразолом были отмечены случаи развития судорожных припадков. Поэтому следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с судорожными припадками в анамнезе или страдающих расстройствами, при которых они могут развиться.

Пожилые пациенты, страдающие сенильной деменцией

Препарат не одобрен для лечения сенильных психозов, т.к. повышается риск смертности и развития цереброваскулярных осложнений.

Гипергликемия и сахарный диабет

Гипергликемия (в некоторых случаях выраженная, с кетоацидозом), которая может привести к гиперосмолярной коме и даже смерти, была отмечена у пациентов, принимавших атипичные нейролептики. Хотя связь между приемом атипичных нейролептиков и гипергликемией остается неясной, больным, у которых диагностирован сахарный диабет, должно регулярно проводиться определение концентрации глюкозы в крови при приеме атипичных нейролептиков. Пациентам с факторами риска сахарного диабета (ожирение, наличие сахарного диабета в семейном анамнезе) при приеме атипичных нейролептиков должно проводиться определение концентрации глюкозы в крови в начале курса и периодически в процессе приема препарата. У всех пациентов, принимающих атипичные нейролептики, необходим постоянный контроль симптомов гипергликемии, включая усиленную жажду, учащенное мочеиспускание, полифагию, слабость.

Гиперчувствительность

Как и другие лекарственные препараты, арипипразол может вызывать реакции гиперчувствительности.

Повышение массы тела

Не было выявлено влияния арипипразола на увеличение массы тела.

Дисфагия

Прием нейролептиков, включая арипипразол, вызывает нарушение моторики пищевода и аспирацию. У пациентов с риском аспирационной пневмонии арипипразол и другие антипсихотические средства должны применяться с осторожностью.

Непереносимость лактозы

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует принимать пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, недостаточностью лактазы lapp (лактазная недостаточность у некоторых народностей Севера) или с синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при занятии видами деятельности, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В ходе клинических исследований и постмаркетингового применения были выявлены случаи намеренного или ненамеренного применения препарата взрослыми пациентами в дозах до 1260 мг, не сопровождавшиеся летальным исходом.

Симптомы: вялость, повышение АД, тахикардия, тошнота, рвота, диарея, сонливость. Описаны случаи передозировки арипипразола у детей (до 195 мг), не сопровождавшиеся летальным исходом. Потенциально опасные симптомы передозировки включали сонливость, преходящую потерю сознания, экстрапирамидные нарушения.

Лечение: активированный уголь (50 г, введенные через 1 ч после приема арипипразола, уменьшали AUC и C_{max} арипипразола на 51% и 41%, соответственно), поддерживающая терапия, обеспечение адекватной проходимости дыхательных путей, оксигенация, эффективная вентиляция легких и симптоматическое лечение. Контроль показателей функции сердечно-сосудистой системы с регистрацией ЭКГ для выявления аритмий. Следует проводить тщательное медицинское наблюдение до исчезновения всех симптомов. Эффективность гемодиализа маловероятна (практически не выводится почками в неизмененном виде и в значительной степени связывается с белками плазмы).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В связи со свойственным арипипразолу антагонизмом к α_1-адренорецепторам существует вероятность усиления эффекта некоторых антигипертензивных средств.

Поскольку арипипразол оказывает влияние на ЦНС, следует опасаться одновременного приема алкоголя или других препаратов, влияющих на ЦНС, так как это может привести к усилению побочных эффектов, например, седации.

Не выявлено значимого влияния блокатора гистаминовых H_2-рецепторов фамотидина, вызывающего мощное угнетение секреции соляной кислоты в желудке, на фармакокинетику арипипразола.

Следует соблюдать осторожность при применении арипипразола с лекарственными препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QT.

Известны различные пути метаболизма арипипразола, в т.ч. с участием изоферментов CYP2D6 и CYP3A4. В исследованиях у здоровых людей мощные ингибиторы изоферментов CYP2D6 (хинидин) и изофермента CYP3A4 (кетоконазол) уменьшали клиренс арипипразола при приеме внутрь на 52% и 38%, соответственно. Поэтому следует уменьшать дозу арипипразола при применении его в сочетании с ингибиторами изоферментов CYP3A4 (итраконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ) и CYP2D6. После отмены ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 доза арипипразола должна быть возвращена к исходной.

При применении арипипразола со слабыми ингибиторами изоферментов CYP3A4 (дилтиазем, эсциталопрам) или CYP2D6, следует ожидать небольшого повышения концентрации арипипразола в сыворотке крови.

Прием 30 мг арипипразола вместе с карбамазепином, мощным индуктором изофермента CYP3A4, сопровождался снижением на 68% и 73% C_{max} и AUC арипипразола, соответственно, и снижением на 69% и 71% C_{max} и AUC его активного метаболита дегидроарипипразола, соответственно. При применении арипипразола совместно с карбамазепином следует удвоить дозу арипипразола. Можно ожидать аналогичного действия и других мощных индукторов изоферментов CYP3A4 (рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, эфавиренц, невирапин, зверобой продырявленный) и CYP2D6. После отмены мощных индукторов изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 дозу арипипразола следует снизить до рекомендованной. В метаболизме арипипразола in vitro не участвуют изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1, в связи с чем маловероятно его взаимодействие с препаратами и другими факторами (например, курение), способными ингибировать или активировать эти ферменты.

Одновременный прием лития или вальпроата с арипипразолом не оказал клинически значимого влияния на фармакокинетику арипипразола.

В клинических исследованиях арипипразол в дозах 10-30 мг/сут не оказывал значимого влияния на метаболизм субстратов изоферментов CYP2D6 (декстрометорфан), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол, варфарин) и CYP3A4 (декстрометорфан). Кроме того, арипипразол и его основной метаболит дегидроарипипразол не изменял метаболизм с участием изофермента CYP1A2 in vitro. Маловероятно клинически значимое влияние арипипразола на лекарственные препараты, метаболизируемые с участием этих изоферментов.

Одновременный прием лития, ламотриджина или вальпроата с арипипразолом не приводит к клинически значимому изменению концентраций лития, ламотриджина или вальпроата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

⭑АМЕЛОТЕКС® (AMELOTEX)

MELOXICAM

зарегистрировано
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)
произведено
ФАРМПРОЕКТ ЗАО (Россия)
или ОЗОН ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** прозрачный или почти прозрачный, желтого или желтого с зеленоватым оттенком цвета, со специфическим запахом.

	100 г
мелоксикам	1 г

Вспомогательные вещества: метилпирролидон – 15 г, этанол 95% – 25 г, карбомер – 0.9 г, трометамол – от 2 г до 3 г (до pH 7.5-8.9), масло цветков апельсина – 0.015 г, масло лаванды – 0.01 г, вода очищенная – до 100 г.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

50 г
АМЕЛОТЕКС®
МЕЛОКСИКАМ
гель для наружного применения 1 %
Обладает обезболивающим и противовоспалительным действием
сотекс

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС для наружного применения. Обладает обезболивающим, противовоспалительным действием.

Противовоспалительное действие связано с торможением ферментативной активности ЦОГ-2, участвующей в биосинтезе простагландинов в области воспаления. В меньшей степени мелоксикам действует на ЦОГ-1, участвующую в синтезе простагландина, защищающего слизистую оболочку ЖКТ и принимающего участие в регуляции кровотока в почках. Мелоксикам является хондронейтральным препаратом, не оказывает негативного влияния на хрящевую ткань, не влияет на синтез протеогликана хондроцитами суставного хряща.

При местном применении препарат уменьшает или устраняет боли в области нанесения геля, в т.ч. боли в суставах в покое и при движении. Способствует увеличению объема движений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В *экспериментальных исследованиях* на кроликах установлено, что мелоксикам при накожном нанесении в форме геля характеризуется продолжительным трансдермальным всасыванием, продолжительной циркуляцией в крови и постепенной элиминацией, значительно отличаясь по кинетическим характеристикам от в/м способа введения препарата. Данных, свидетельствующих о существенной абсорбции мелоксикама в системный кровоток, не получено.

В системном кровотоке мелоксикам прочно связывается с белками плазмы крови, главным образом, с альбумином (99%). Подвергается метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится, в основном, в виде метаболитов с мочой и калом примерно в равной пропорции.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическая терапия остеоартроза, сопровождающегося болевым синдромом.

Применяется для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления; на прогрессирование заболевания не влияет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Наружно. Не применять внутрь.

Полоску геля длиной около 4 см (2 г) наносят 2 раза/сут тонким слоем на чистую сухую кожу над очагом поражения и слегка втирают в течение 2-3 мин.

Длительность курса терапии определяется индивидуально, может варьировать в зависимости от места поражения и отмечаемого терапевтического эффекта и составляет не более 4 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для препаратов из группы НПВС для наружного применения описаны следующие побочные эффекты.

Со стороны кожных покровов: гиперемия, папулезно-везикулезные высыпания, шелушение, фотосенсибилизация.

Аллергические реакции: зуд и жжение кожи, многоформная эритема, крапивница, системные анафилактические реакции.

При возникновении побочных реакций, в т.ч. не указанных выше, пациенту следует прекратить применение геля и сообщить лечащему врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- нарушение целостности кожных покровов в местах предполагаемого нанесения;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- повышенная чувствительность к мелоксикаму и другим компонентам препарата (в т.ч. к другим НПВС).

С осторожностью следует применять препарат при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения); активном желудочно-кишечном кровотечении; прогрессирующих заболеваниях почек; печеночной недостаточности тяжелой степени или активном заболевании печени; подтвержденной гиперкалиемии; воспалительных заболеваниях кишечника; нарушении коагуляции; хронической сердечной недостаточности; у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходим контроль врача при назначении геля Амелотекс® пациентам пожилого возраста с нарушениями функции почек, печени, хронической сердечной недостаточностью, пациентам с гастродуоденальными кровотечениями, язвами в стадии обострения или тяжелыми нарушениями свертываемости крови.

Амелотекс® гель рекомендуется наносить только на неповрежденные участки кожи, избегая попадания на открытые раны. Следует избегать попадания геля в глаза и на слизистые оболочки.

Для снижения риска развития побочных реакций необходимо применять минимальную эффективную дозу с наименьшей продолжительностью курса лечения. Если состояние пациента не улучшается, ему следует обязательно обратиться к врачу.

Не следует применять препарат пациентам с гиперчувствительностью к НПВС в анамнезе. В случае развития реакций гиперчувствительности лечение следует прекратить.

В период лечения возможно развитие реакций фоточувствительности. Для уменьшения риска развития фотосенсибилизации пациентам следует избегать УФ-облучения и посещения солярия.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Амелотекс® гель не оказывает влияния на управление транспортом и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Ввиду низкой системной абсорбции при аппликации геля Амелотекс® передозировка при наружном применении маловероятна.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Амелотекс® гель не следует применять вместе с другими препаратами для наружного применения.

Не рекомендуется применять гель одновременно с другими НПВС.

При одновременном применении с другими лекарственными формами мелоксикама (таблетки, инъекции) суточная доза не должна превышать 15 мг.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

⭑АМЕЛОТЕКС® (AMELOTEX) р-р для в/м введения

MELOXICAM

зарегистрировано и произведено
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения в виде прозрачной или с легкой опалесценцией жидкости желтого с зеленоватым оттенком цвета.

	1 мл	**1 амп.**
мелоксикам	10 мг	15 мг

Вспомогательные вещества: меглюмин – 9.375 мг, гликофурфурол – 150 мг, полоксамер 188 – 75 мг, натрия хлорид – 4.5 мг, глицерол – 7.5 мг, натрия гидроксида раствор 1М – до pH 8.2-8.9, вода д/и – до 1.5 мл.

1.5 мл – ампулы бесцветного стекла (3) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
1.5 мл – ампулы бесцветного стекла (3) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
1.5 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
1.5 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
1.5 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

5 ампул по 1,5 мл
Амелотекс®
Мелоксикам
Раствор для внутримышечного введения
10 мг/мл
сотекс

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, относится к классу оксикамов; производное энолиевой кислоты. Обладает противовоспалительным, жаропонижающим, анальгезирующим действием.

Селективно ингибирует ферментативную активность ЦОГ-2. Подавляет синтез простагландинов в области воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках. Реже вызывает эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

Связывание с белками плазмы – 99%. Проходит через гистогематические барьеры, проникает в синовиальную жидкость. Концентрация в синовиальной жидкости достигает 50% от C_{max} в плазме. V_d низкий и составляет в среднем 11 л.

Метаболизм и выведение

Выводится в равной степени через кишечник и почки, преимущественно в виде метаболитов. Через кишечник в неизмененном виде выводится менее 5% от величины суточной дозы, в моче в неизмененном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах.

$T_{1/2}$ мелоксикама составляет 15-20 ч. Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста клиренс препарата снижается.

Печеночная или почечная недостаточность средней степени тяжести существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает.

ПОКАЗАНИЯ

- ревматоидный артрит;
- остеоартроз;
- анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева);
- воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болевым синдромом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/м, глубоко – по 7.5-15 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза – 15 мг.

Начальная доза у пациентов с повышенным риском побочных эффектов составляет 7.5 мг/сут.

Пациентам с **незначительным или умеренным снижением функции почек** (КК >25 мл/мин), а также при **циррозе печени** в стабильном клиническом состоянии коррекции дозы не требуется. Максимальная суточная доза у **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени**, находящихся на гемодиализе – 7.5 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, отрыжка, боль в животе, запоры или диарея, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, стоматит, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, эзофагит, гастрит, колит, перфорация органов ЖКТ, желудочно-кишечное кровотечение (скрытое или явное), гепатит.

Со стороны нервной системы: головокружение, вертиго, головная боль, шум в ушах, спутанность сознания, сонливость, дезориентация, эмоциональная лабильность.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм.

Со стороны органов кроветворения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: периферические отеки, повышение АД, приливы крови к коже лица и верхней части грудной клетки, ощущение сердцебиения.

Со стороны мочевыделительной системы: отеки, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови; в редких случаях – острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, альбуминурия, гематурия.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит, нарушение зрения в т.ч. нечеткость зрения.

Со стороны кожных покровов: зуд, кожная сыпь, крапивница, фотосенсибилизация, буллезные высыпания, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, анафилактоидные, анафилактические реакции.

Местные реакции: возможны жжение и боль в месте инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения;
- выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность у пациентов, не подвергающихся диализу (КК <30 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания почек, в т.ч. подтвержденная гиперкалиемия;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 15 лет;
- повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам.

С осторожностью: для снижения риска развития нежелательных явлений следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, курении, КК <60 мл/мин, указании в анамнезе на развитие язвенного поражения ЖКТ, при наличии инфекции Helicobacter pylori, при длительном использовании НПВС, тяжелых соматических заболеваниях, сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), ГКС для приема внутрь (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), при частом употреблении алкоголя; в пожилом возрасте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При возникновении пептических язв или желудочно-кишечного кровотечения, развитии побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек препарат следует отменить.

У пациентов с уменьшением ОЦК и сниженной клубочковой фильтрацией (дегидратация, хроническая сердечная недостаточность, хирургические операции) возможно появление клинически выраженной хронической почечной недостаточности, которая полностью обратима после отмены препарата (у таких пациентов в начале лечения следует контролировать суточный диурез и функцию почек).

При стойком и существенном повышении активности трансаминаз и изменении других показателей функции печени препарат следует отменить и провести контрольные тесты.

У пациентов с повышенным риском побочных эффектов лечение начинают с дозы 7.5 мг.

В терминальной стадии хронической почечной недостаточности у пациентов, находящихся на диализе, доза не должна превышать 7.5 мг/сут.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (при появлении головокружений и сонливости).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Специфических антидотов и антагонистов нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с другими НПВС повышается риск развития язвенных поражений ЖКТ и желудочно-кишечного кровотечения.

Мелоксикам увеличивает концентрацию лития в плазме крови.

Амелотекс снижает эффективность внутриматочных контрацептивов, антигипертензивных лекарственных препаратов.

Непрямые антикоагулянты, тиклопидин, гепарин, тромболитики при одновременном применении с мелоксикамом повышают риск кровотечений.

Метотрексат усиливает миелодепрессивное действие препарата.

При одновременном применении с мелоксикамом диуретики повышают риск развития нарушений функции почек.

Циклоспорин усиливает нефротоксическое действие препарата.

Колестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

Миелотоксические лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 8 до 25°C; не хранить в холодильнике. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

☆АМЕЛОТЕКС® (AMELOTEX) таблетки

MELOXICAM

зарегистрировано
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)
произведено
REPLEK PHARM Ltd. (Македония)
или ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки круглые, двояковыпуклые, бледно-желтого или бледно-желтого со слабым зеленоватым оттенком цвета, допускается наличие мраморности и легкой шероховатости.

	1 таб.
мелоксикам	7.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 76.92 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 57.6 мг, натрия цитрат – 18 мг, повидон – 5.4 мг, кросповидон – 10.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.44 мг, магния стеарат – 2.34 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Таблетки круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне, бледно-желтого или бледно-желтого со слабым зеленоватым оттенком цвета, допускается наличие мраморности и легкой шероховатости.

	1 таб.
мелоксикам	15 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 71.22 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 55.8 мг, натрия цитрат – 18 мг, повидон – 5.4 мг, кросповидон – 10.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.44 мг, магния стеарат – 2.34 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

20 таблеток
АМЕЛОТЕКС®
МЕЛОКСИКАМ
таблетки
15 мг
сотекс

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС. Обладает обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Противовоспалительное действие связано с торможением ферментативной активности ЦОГ-2, участвующей в биосинтезе простагландинов в области воспаления. В меньшей степени мелоксикам действует на ЦОГ-1, участвующую в синтезе простагландина, защищающего слизистую оболочку ЖКТ и принимающего участие в регуляции кровотока в почках.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Хорошо всасывается из ЖКТ, абсолютная биодоступность мелоксикама – 89%. Одновременный прием пищи не изменяет всасывание. При применении препарата внутрь в дозах 7.5 и 15 мг его концентрации пропорциональны дозам.

C_{ss} достигаются в течение 3-5 дней. При длительном применении препарата (более 1 года), концентрации сходны с таковыми, которые отмечаются после первого достижения C_{ss}.

Связывание с белками плазмы составляет более 99%. Диапазон различий между максимальными и базальными концентрациями препарата после его приема 1 раз/сут относительно невелик и составляет при применении в дозе 7.5 мг 0.4-1 мкг/мл, а при применении в дозе 15 мг – 0.8-2 мкг/мл, (приведены, соответственно, значения C_{min} и C_{max}). Мелоксикам проникает через гистогематические барьеры, концентрация в синовиальной жидкости достигает 50% максимальной концентрации препарата в плазме. V_d низкий и составляет в среднем 11 л.

Метаболизм и выведение

Почти полностью метаболизируется в печени с образованием четырех неактивных в фармакологическом отношении производных. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы), образуется путем окисления промежуточного метаболита, 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также экскретируется, но в меньшей степени (9% от величины дозы). Исследования in vitro показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет изофермент CYP2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих, соответственно, 16% и 4% от величины дозы препарата) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует.

Выводится в равной степени через кишечник и почки, преимущественно в виде метаболитов. Через кишечник в неизмененном виде выводится менее 5% от величины суточной дозы, в моче в неизмененном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. $T_{1/2}$ мелоксикама составляет 15-20 ч. Плазменный клиренс составляет в среднем 8 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У лиц пожилого возраста клиренс препарата снижается.

Печеночная или почечная недостаточность средней степени тяжести не оказывает существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама.

ПОКАЗАНИЯ

- остеоартроз;
- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева).

Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь во время еды 1 раз/сут.

Рекомендуемый режим дозирования при *ревматоидном артрите* – 15 мг/сут. В зависимости от лечебного эффекта доза может быть снижена до 7.5 мг/сут.

При *остеоартрозе* – 7.5 мг/сут. При неэффективности доза может быть увеличена до 15 мг/сут.

При *анкилозирующем спондилоартрите* – 15 мг/сут.

Максимальная суточная доза не должна превышать 15 мг.

У пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов, а также у **пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе**, доза не должна превышать 7.5 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЖКТ: более 1% – диспепсия, в т.ч. тошнота, рвота, абдоминальные боли, запор, метеоризм, диарея; 0.1-1% – преходящее повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, отрыжка, эзофагит, гастродуоденальная язва, кровотечение из ЖКТ (в т.ч. скрытое), стоматит; менее 0.1% – перфорация ЖКТ, колит, гепатит, гастрит.

Со стороны системы кроветворения: более 1% – анемия; 0.1-1% изменение формулы крови, в т.ч. лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны кожных покровов: более 1% – зуд, кожная сыпь; 0.1-1% – крапивница; менее 0.1% – фотосенсибилизация, буллезные высыпания, многоформная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны дыхательной системы: менее 0.1% – бронхоспазм.

Со стороны нервной системы: более 1% – головокружение, головная боль; 0.1 -1% – вертиго, шум в ушах, сонливость; менее 0.1% – спутанность сознания, дезориентация, эмоциональная лабильность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: более 1% – периферические отеки; 0.1-1% – повышение АД, сердцебиение, приливы крови к коже лица.

Со стороны мочевыделительной системы: 0.1-1% – гиперкреатининемия и/или повышение мочевины в сыворотке крови; менее 0.1% – острая почечная недостаточность; связь с приемом мелоксикама не установлена – интерстициальный нефрит, альбуминурия, гематурия.

Со стороны органов чувств: менее 0.1% – конъюнктивит, нарушение зрения, в т.ч. нечеткость зрения.

Аллергические реакции: менее 0.1% – ангионевротический отек, анафилактоидные/анафилактические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения;
- выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность у пациентов, не подвергающихся диализу (КК <30 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания почек в т.ч. подтвержденная гиперкалиемия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 15 лет;
- повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам.

В связи с наличием в составе препарата лактозы пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией принимать препарат не следует.

С осторожностью: для снижения риска развития нежелательных явлений следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, курении, КК <60 мл/мин, анамнестических данных о развитии язвенного поражения ЖКТ, при наличии инфекции Helicobacter pylori, при длительном использовании НПВС, тяжелых соматических заболеваниях, сопутствующей терапии антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), ГКС для приема внутрь (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), частом употреблении алкоголя, в пожилом возрасте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Применение мелоксикама, как и других препаратов, блокирующих синтез простагландинов, может влиять на *фертильность*, поэтому он не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов, в анамнезе у которых имеются указания на язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. У таких пациентов повышен риск возникновения язвенно-эрозивных заболеваний ЖКТ.

Следует соблюдать осторожность и контролировать показатели функции почек при применении препарата у пациентов пожилого возраста, пациентов с хронической сердечной недостаточностью с явлениями недостаточности кровообращения, у пациентов с циррозом печени, а также у пациентов с гиповолемией в результате хирургических вмешательств.

У пациентов с почечной недостаточностью, если КК >30 мл/мин, требуется коррекции режима дозирования.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, дозировка препарата не должна превышать 7.5 мг/сут.

При стойком и существенном повышении активности трансаминаз и изменении других показателей функции печени препарат следует отменить и провести контрольные тесты.

Пациенты, принимающие одновременно мочегонные средства и мелоксикам, должны принимать достаточное количество жидкости.

Если в процессе лечения возникли аллергические реакции (зуд, кожная сыпь, крапивница, фотосенсибилизация), необходимо прекратить прием препарата.

Мелоксикам, также как и другие НПВС, может маскировать симптомы инфекционных заболеваний.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата может вызывать возникновение нежелательных эффектов в виде головной боли, головокружения, сонливости. Следует отказаться от управления транспортными средствами и обслуживания машин и механизмов, требующих концентрации внимания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: нарушение сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, остановка дыхания, асистолия.

Лечение: специфического антидота нет; показано промывание желудка, применение активированного угля (в течение ближайшего часа), проведение симптоматической терапии. Колестирамин ускоряет выведение препарата из организма. Форсированный диурез и гемодиализ малоэффективны из-за высокой связывания препарата с белками крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с другими НПВС (а также с ацетилсалициловой кислотой) увеличивается риск возникновения эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ.

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами возможно снижение эффективности действия последних.

При одновременном применении с препаратами лития возможно развитие кумуляции лития и увеличения его токсического действия (рекомендуется контроль концентрации лития в крови).

При одновременном применении с метотрексатом усиливается побочное действие последнего на кроветворную систему (опасность возникновения анемии и лейкопении, показан периодический контроль общего анализа крови).

При одновременном применении с диуретиками и с циклоспорином возрастает риск развития почечной недостаточности.

При одновременном применении с внутриматочными контрацептивными средствами возможно снижение эффективности действия последних.

При одновременном применении с антикоагулянтами (гепарин, тиклопидин, варфарин), а также с тромболитическими препаратами (стрептокиназа, фибринолизин) увеличивается риск развития кровотечений (необходим периодический контроль показателей свертываемости крови).

При одновременном применении с колестирамином, в результате связывания мелоксикама, усиливается его выведение через ЖКТ.

При одновременном применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина возрастает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

VIDAL
VIDAL
VIDAL

АМИНОСОЛ-НЕО (AMINOSOL-NEO)

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий 10% бесцветный или светло-желый, или светло-коричневый, прозрачный.

	1 л
L-изолейцин	5 г
L-лейцин	7.4 г
L-валин	6.2 г
L-лизина моноацетат	9.31 г,
что соответствует содержанию L-лизина	6.6 г
L-метионин	4.3 г
L-треонин	4.4 г
L-фенилаланин	5.1 г
L-аланин	14 г
L-аргинин	12 г
глицин	11 г
L-гистидин	3 г
L-пролин	11.2 г
L-серин	6.5 г
L-тирозин	0.4 г
таурин	1 г
L-триптофан	2 г

энергетическая ценность 400 ккал/л (1680 кДж/л)
осмолярность 990 мосмоль/л
pH 5.5-6.5

Вспомогательные вещества: ледяная уксусная кислота – q.s., вода д/и – до 1 л.

500 мл – флаконы стеклянные (1) в комплекте с держателем – пачки картонные.

Раствор для инфузий 15% бесцветный или светло-желый, или светло-коричневый, прозрачный.

	1 л
L-изолейцин	5.2 г
L-лейцин	8.9 г
L-валин	5.5 г
L-лизина моноацетат	15.66 г,
что соответствует содержанию L-лизина	11.1 г
L-метионин	3.8 г
L-треонин	8.6 г
L-фенилаланин	5.5 г
L-аланин	25 г
L-аргинин	20 г
глицин	18.5 г
L-гистидин	7.3 г
L-пролин	17 г
L-серин	9.6 г
L-тирозин	0.4 г
таурин	2 г
L-триптофан	1.6 г

энергетическая ценность 600 ккал/л (2520 кДж/л)
осмолярность 1505 мосмоль/л
pH 5.5-6.5

Вспомогательные вещества: ледяная уксусная кислота – 4.2 г, L-яблочная кислота – q.s., вода д/и – до 1 л.

500 мл – флаконы стеклянные (1) в комплекте с держателем – пачки картонные.

АМЛОДИПИН ЗЕНТИВА (AMLODIPINE ZENTIVA)

AMLODIPINE

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, с риской на одной стороне и гравировкой "A" слева и "5" справа от риски.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.935 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 71.356 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 37.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 2.4 мг, магния стеарат – 1.8 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, с риской на одной стороне и гравировкой "A" слева и "10" справа от риски.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 142.73 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 4.8 мг, магния стеарат – 3.6 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

АМЛОТОП (AMLOTOP)

AMLODIPINE

зарегистрировано и произведено
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.93 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 77.67 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 11.6 мг, кальция стеарат – 1 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 1.8 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
30 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.86 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 111.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 17 мг, кальция стеарат – 1.4 мг, кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 2.7 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 3.34 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
30 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

АМПРИЛАН® (AMPRILAN®)

RAMIPRIL

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, овальные, плоские, с фаской.

	1 таб.
рамиприл	1.25 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный, натрия стеарилфумарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки светло-желтого цвета, овальные, плоские, с фаской.

	1 таб.
рамиприл	2.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный, натрия стеарилфумарат, смесь красителей PB22886 желтый (содержит лактозы моногидрат, краситель железа оксид желтый (E172)).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки розового цвета, овальные, плоские, с фаской, с видимыми вкраплениями.

	1 таб.
рамиприл	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный, натрия стеарилфумарат, смесь красителей PB24899 розовый (содержит лактозы моногидрат, краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172)).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, овальные, плоские, с фаской.

	1 таб.
рамиприл	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный, натрия стеарилфумарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

АМПРИЛАН® НД (AMPRILAN® ND)

RAMIPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоские, капсуловидные, с риской с одной стороны и маркировкой "25" с другой стороны.

	1 таб.
рамиприл	5 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500), натрия стеарилфумарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

АМПРИЛАН® НЛ (AMPRILAN® NL)

RAMIPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоские, капсуловидные, с риской с одной стороны и маркировкой "12.5" с другой стороны.

	1 таб.
рамиприл	2.5 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500), натрия стеарилфумарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

☆АНВИМАКС® (ANVIMAX)

зарегистрировано
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)
произведено
ФАРМПРОЕКТ ЗАО (Россия)
или НПО ФармВИЛАР ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Порошок для приготовления раствора для приема внутрь [клюквенный, лимонный, лимонный с медом, малиновый, черносмородиновый]*** в виде смеси порошка и гранул от почти белого до желтого с зеленоватым оттенком цвета, с характерным запахом (клюквы или лимона, или лимона с медом, или малины, или черной смородины), допускается наличие единичных гранул розового цвета; приготовленный раствор бесцветный или с желтоватым оттенком, слегка мутный, с характерным запахом (клюквы или лимона, или лимона с медом, или малины, или черной смородины), допускается наличие нерастворенных частиц желтого цвета.

	1 пак.
парацетамол	360 мг
аскорбиновая кислота	300 мг
кальция глюконата моногидрат	100 мг
римантадина гидрохлорид	50 мг
рутозид (в форме тригидрата)	20 мг
лоратадин	3 мг

Вспомогательные вещества: аспартам – 30 мг, гипромеллоза – 10 мг, кремния диоксид коллоидный – 20 мг, лактозы моногидрат – 4086 мг, ароматизатор пищевой (клюквенный или лимонный, или лимонный и медовый, или малиновый, или черносмородиновый) – 21 мг.

5 г – пакетики термосвариваемые (3) – пачки картонные.
5 г – пакетики термосвариваемые (6) – пачки картонные.
5 г – пакетики термосвариваемые (12) – пачки картонные.
5 г – пакетики термосвариваемые (24) – пачки картонные.

АнвиМакс
от простуды и гриппа
1 снимает симптомы
2 борется с вирусом
клюквенный
12 пакетиков

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, обладает противовирусным, интерфероногенным, жаропонижающим, обезболивающим, антигистаминным и ангиопротекторным действием.

Парацетамол обладает обезболивающим и жаропонижающим действием.

Аскорбиновая кислота участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, способствует нормальной проницаемости капилляров, свертываемости крови, регенерации тканей, играет положительную роль в развитии иммунных реакций организма, восполняет дефицит витамина C.

Кальция глюконат, как источник ионов кальция, предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обуславливающих геморра-

АнвиМакс
от простуды и гриппа
1 снимает симптомы
2 борется с вирусом
лимонный
12 пакетиков

АнвиМакс
от простуды и гриппа
1 снимает симптомы
2 борется с вирусом
лимонный с мёдом
12 пакетиков

АнвиМакс
от простуды и гриппа
1 снимает симптомы
2 борется с вирусом
малиновый
12 пакетиков

АнвиМакс
от простуды и гриппа
1 снимает симптомы
2 борется с вирусом
черносмородиновый
12 пакетиков

гические процессы при гриппе и ОРВИ, оказывает противоаллергическое действие (механизм неясен).

Римантадин обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А. Блокируя M_2-каналы вируса гриппа А, нарушает его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид, ингибируя тем самым важнейшую стадию репликации вирусов. Индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма. При гриппе, вызванном вирусом В, римантадин оказывает антитоксическое действие.

Рутозид является ангиопротектором. Уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку. Тормозит агрегацию и увеличивает степень деформации эритроцитов.

Лоратадин – блокатор гистаминовых H_1-рецепторов, предупреждает развитие отека тканей, связанного с высвобождением гистамина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Парацетамол

Всасывание и распределение

Абсорбция – высокая. По результатам проведенных клинических исследований установлены следующие фармакокинетические параметры парацетамола: C_{max} в плазме крови достигается при применении порошка через 0.7±0.39 ч и составляет 4.79±1.81 мкг/мл.

Связывание с белками плазмы – 15%. Проникает через ГЭБ.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени по трем основным путям: конъюгация с глюкуронидами, конъюгация с сульфатами, окисление микросомальными ферментами печени. В последнем случае образуются токсичные промежуточные метаболиты, которые впоследствии конъюгируют с глутатионом, а затем с цистеином и меркаптуровой кислотой. Основными изоферментами цитохрома P450 для данного пути метаболизма являются изофермент CYP2E1 (преимущественно), CYP1A2 и CYP3A4 (второстепенная роль). При дефиците глутатиона эти метаболиты могут вызывать повреждение и некроз гепатоцитов. Дополнительными путями метаболизма являются гидроксилирование до 3-гидроксипарацетамола и метоксилирование до 3-метоксипарацетамола, которые впоследствии конъюгируют с глюкуронидами или сульфатами. У взрослых преобладает глюкуронирование. Конъюгированные метаболиты парацетамола (глюкурониды, сульфаты и конъюгаты с глутатионом) обладают низкой фармакологической (в т.ч. токсической) активностью.

Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% в неизмененном виде. По результатам проведенных клинических исследований $T_{1/2}$ парацетамола равен 2.73±0.76 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пожилых пациентов снижается клиренс препарата и увеличивается $T_{1/2}$.

Аскорбиновая кислота

Всасывание и распределение

Абсорбируется в ЖКТ (преимущественно в тощей кишке). Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, запор или диарея, глистная инвазия, лямблиоз), употребление свежих фруктовых и овощных соков, щелочного питья уменьшают всасывание аскорбиновой кислоты в кишечнике. Концентрация аскорбиновой кислоты в плазме в норме составляет приблизительно 10-20 мкг/мл. Время достижения C_{max} в плазме крови после приема внутрь – 4 ч.

Связывание с белками плазмы – 25%. Легко проникает в лейкоциты, тромбоциты, а затем – во все ткани; наибольшая концентрация достигается в железистых органах, лейкоцитах, печени и хрусталике глаза; проникает через плацентарный барьер. Концентрация аскорбиновой кислоты в лейкоцитах и тромбоцитах выше, чем в эритроцитах и в плазме. При дефицитных состояниях концентрация в лейкоцитах снижается позднее и более медленно и рассматривается как лучший критерий оценки дефицита, чем концентрация в плазме.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется преимущественно в печени в дезоксиаскорбиновую и далее в щавелевоуксусную кислоту и аскорбат-2-сульфат.

Выводится почками, через кишечник, с потом в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Курение и употребление этанола ускоряют разрушение аскорбиновой кислоты (превращение в неактивные метаболиты), резко снижая запасы в организме.

Выводится при гемодиализе.

Кальция глюконат

Приблизительно 1/5-1/3 часть перорально введенного кальция глюконата всасывается в тонкой кишке; этот процесс зависит от присутствия эргокальциферола, pH, особенностей диеты и наличия факторов, способных связывать ионы кальция. Абсорбция ионов кальция возрастает при его дефиците и использовании диеты со сниженным содержанием ионов кальция.

Около 20% выводится почками, остальное количество (80%) – кишечником.

Римантадин

Всасывание и распределение

После приема внутрь почти полностью всасывается в кишечнике. Абсорбция – медленная. По результатам проведенных клинических исследований установлены следующие фармакокинетические параметры римантадина: C_{max} в плазме крови достигается при применении порошка через 5.28±2.54 ч и составляет 69.0±19.7 нг/мл.

Связывание с белками плазмы – около 40%. V_d – 17-25 л/кг. Концентрация в отделяемом из носа на 50% выше, чем в плазме.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени. Более 90% выводится почками в течение 72 ч, в основном в виде метаболитов, 15% – в неизмененном виде. По результатам проведенных клинических исследований $T_{1/2}$ римантадина составляет 33.26± 12.76 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается в 2 раза. У лиц с почечной недостаточностью и у лиц пожилого возраста римантадин может накапливаться в токсических концентрациях, если доза не корректируется пропорционально уменьшению клиренса креатинина. Гемодиализ оказывает незначительное действие на клиренс римантадина.

Рутозид

Время достижения C_{max} в плазме крови после приема внутрь – 1-9 ч.

Выводится преимущественно с желчью и в меньшей степени почками. $T_{1/2}$ – 10-25 ч.

Лоратадин

Всасывание и распределение

Быстро и полностью всасывается в ЖКТ. По результатам проведенных клинических исследований установлены следующие фармакокинетические параметры лоратадина: C_{max} в плазме крови достигается через 3.28±1.25 ч и составляет 1.85±0.95 нг/мл.

Связывание с белками плазмы – 97%. Не проникает через ГЭБ.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита дескарбоэтоксилоратадина при участии изоферментов цитохрома CYP3A4 и в меньшей степени CYP2D6.

Выводится почками и с желчью. По результатам проведенных клинических исследований $T_{1/2}$ лоратадина равен 11.29±5.52 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

C_{max} у пожилых людей возрастает на 50%.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью и при проведении гемодиализа фармакокинетика практически не меняется.

ПОКАЗАНИЯ

- этиотропное лечение гриппа типа А;
- симптоматическое лечение "простудных" заболеваний, гриппа и ОРВИ, сопровождающихся повышением температуры, болями в мышцах, головной болью, ознобом, у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым назначают внутрь по 1 пакетику 2-3 раза/сут после еды в течение 3-5 дней (не более 5 дней) до исчезновения симптомов болезни.

При отсутствии улучшения самочувствия прием препарата следует прекратить и обратиться к врачу.

Содержимое 1 пакетика следует растворить в половине стакана кипяченой теплой воды и выпить сразу после растворения. Перед употреблением раствор нужно размешать.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: повышенная возбудимость, сонливость, тремор, гиперкинезия, головокружение, головная боль, "приливы" крови к лицу.

Со стороны пищеварительной системы: поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, диспепсия, сухость слизистой оболочки во рту, отсутствие аппетита, метеоризм, диарея.

Со стороны мочевыделительной системы: умеренная поллакиурия.

Со стороны органов кроветворения: изменения показателей крови (необходим контроль).

Со стороны эндокринной системы: угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы (гипергликемия, глюкозурия).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, немедленно сообщите об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- гемофилия;

- геморрагический диатез;
- гипопротромбинемия;
- портальная гипертензия;
- авитаминоз K;
- почечная недостаточность;
- заболевания щитовидной железы;
- острые заболевания почек, печени (острый гломерулонефрит, острый пиелонефрит, острый гепатит), либо обострение хронических заболеваний данных органов;
- хронический алкоголизм;
- гиперкальциемия, выраженная гиперкальциурия;
- нефроуролитиаз;
- саркоидоз;
- одновременный прием сердечных гликозидов (риск возникновения аритмий);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- фенилкетонурия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к одному или нескольким компонентам, входящим в состав препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат и ограничить его применение при эпилепсии, церебральном атеросклерозе, сахарном диабете, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемохроматозе, сидеробластной анемии, талассемии, гипероксалурии, мочекаменной болезни, дегидратации, электролитных нарушениях (риск развития гиперкальциемии), диарее, синдроме мальабсорбции, кальциевом нефроуролитиазе (в анамнезе), гиперкальциурии; а также у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (повышается риск развития геморрагического инсульта, за счет входящего в состав препарата римантадина).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Длительность применения – не более 5 дней.

Не следует применять препарат при наличии метастазирующих опухолей.

Пациентам, злоупотребляющим алкоголем, следует до начала лечения препаратом проконсультироваться с врачом, поскольку парацетамол может оказать повреждающее действие на печень.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: в течение первых 24 ч после приема – бледность кожных покровов, тошнота, диарея, рвота, боль в эпигастральной области; нарушение метаболизма глюкозы, метаболический ацидоз, тахикардия, аритмия, головная боль, обострение сопутствующих хронических заболеваний. Симптомы нарушения функции печени могут появиться через 12-48 ч после передозировки. При тяжелой передозировке – печеночная недостаточность с прогрессирующей энцефалопатией, кома; острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом (в том числе при отсутствии тяжелого поражения печени).

Лечение: введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона-метионина в течение 8-9 ч после передозировки и ацетилцистеина – в течение 8 ч. Промывание желудка, симптоматическая терапия. Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Парацетамол снижает эффективность урикозурических лекарственных средств.

Сопутствующее применение парацетамола в высоких дозах повышает эффект антикоагулянтных лекарственных средств.

Индукторы микросомального окисления в печени (фенитоин, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты), этанол и гепатотоксичные лекарственные средства увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, что обусловливает возможность развития тяжелых интоксикаций даже при небольшой передозировке.

При одновременном применении с метоклопрамидом возможно увеличение скорости всасывания парацетамола.

Длительное использование барбитуратов снижает эффективность парацетамола.

Ингибиторы микросомального окисления снижают риск гепатотоксического действия.

Римантадин усиливает возбуждающий эффект кофеина.

Циметидин снижает клиренс римантадина на 18%.

Аскорбиновая кислота повышает концентрацию в крови бензилпенициллина.

Улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа (переводит трехвалентное железо в двухвалентное); может повышать выведение железа при одновременном применении с дефероксамином.

Увеличивает риск развития кристаллурии при лечении салицилатами и сульфаниламидами короткого действия, замедляет выведение почками кислот, увеличивает выведение лекарственных средств, имеющих щелочную реакцию (в т.ч. алкалоидов).

Снижает концентрацию в крови пероральных контрацептивов.

Повышает общий клиренс этанола, который в свою очередь снижает концентрацию аскорбиновой кислоты в организме.

При одновременном применении уменьшает хронотропное действие изопреналина.

Барбитураты и примидон повышают выведение аскорбиновой кислоты с мочой.

Уменьшает терапевтическое действие антипсихотических лекарственных средств (нейролептиков) – производных фенотиазина.

Уменьшает канальцевую реабсорбцию амфетамина и трициклических антидепрессантов.

Лоратадин

Ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6 увеличивают концентрацию лоратадина в крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
141345 Московская обл.
Сергиево-Посадский муниципальный р-н
сельское поселение Березняковское
пос. Беликово, д.11
Тел./Факс: (495) 956-29-30

☆АНВИМАКС® (ANVIMAX)
капсулы

зарегистрировано
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)
произведено
ФАРМПРОЕКТ ЗАО (Россия)
или НПО ФармВИЛАР ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** П твердые желатиновые, размер №0, синего цвета; содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или белого с кремоватым или розоватым оттенком цвета, допускается наличие комков.

	1 капс.
парацетамол	360 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный – 9 мг, кремния диоксид коллоидный – 3 мг, лактозы моногидрат – 1.2 мг, магния стеарат – 3.8 мг, полисорбат 80 – 3 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: желатин – 94.795 мг, краситель синий патентованный (E131) или краситель бриллиантовый голубой (E133) – 0.265 мг, титана диоксид (E171) – 1.94 мг.

✧ ***Капсулы*** Р твердые желатиновые, размер №0, красного цвета; содержимое капсул – смесь порошка и гранул от желтого до желтого с зеленоватым оттенком и белого цвета, допускается наличие комков.

	1 капс.
аскорбиновая кислота	300 мг
кальция глюконата моногидрат	100 мг
римантадина гидрохлорид	50 мг
рутозид (в форме тригидрата)	20 мг
лоратадин	3 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 2.2 мг, магния стеарат – 4.8 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: желатин – 94.064 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.97 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.485 мг, краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124) – 0.511 мг, титана диоксид (E171) – 0.97 мг.

10 шт.(капсулы П синего цвета) – упаковки ячейковые контурные (1) и 10 шт. (капсулы Р красного цвета) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

АнвиМакс
от простуды и гриппа
1 снимает симптомы
2 борется с вирусом
20 капсул

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, обладает противовирусным, интерфероногенным, жаропонижающим, обезболивающим, антигистаминным и ангиопротекторным действием.

Парацетамол обладает обезболивающим и жаропонижающим действием.

Аскорбиновая кислота участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, способствует нормальной проницаемости капилляров, свертываемости крови, регенерации тканей, играет положительную роль в развитии иммунных реакций организма, восполняет дефицит витамина C.

Кальция глюконат, как источник ионов кальция, предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обуславливающих геморрагические процессы при гриппе и ОРВИ, оказывает противоаллергическое действие (механизм неясен).

Римантадин обладает противовирусной активностью в отношении вируса гриппа A. Блокируя M_2-каналы вируса гриппа A, нарушает его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид, ингибируя тем самым важнейшую стадию репликации вирусов. Индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма. При гриппе, вызванном вирусом B, римантадин оказывает антитоксическое действие.

Рутозид является ангиопротектором. Уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку. Тормозит агрегацию и увеличивает степень деформации эритроцитов.

Лоратадин – блокатор гистаминовых H_1-рецепторов, предупреждает развитие отека тканей, связанного с высвобождением гистамина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Парацетамол

Всасывание и распределение

Абсорбция – высокая. По результатам проведенных клинических исследований установлены следующие фармакокинетические параметры парацетамола: C_{max} в плазме крови достигается при применении капсул через 1.20±0.72 ч и составляет 5.01±1.70 мкг/мл.

Связывание с белками плазмы – 15%. Проникает через ГЭБ.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени по трем основным путям: конъюгация с глюкуронидами, конъюгация с сульфатами, окисление микросомальными ферментами печени. В последнем случае образуются токсичные промежуточные метаболиты, которые впоследствии конъюгируют с глутатионом, а затем с цистеином и меркаптуровой кислотой. Основными изоферментами цитохрома P450 для данного пути метаболизма являются изофермент CYP2E1 (преимущественно), CYP1A2 и CYP3A4 (второстепенная роль). При дефиците глутатиона эти метаболиты могут вызывать повреждение и некроз гепатоцитов. Дополнительными путями метаболизма являются гидроксилирование до 3-гидроксипарацетамола и метоксилирование до 3-метоксипарацетамола, которые впоследствии конъюгируются с глюкуронидами или сульфатами. У взрослых преобладает глюкуронирование. Конъюгированные метаболиты парацетамола (глюкурониды, сульфаты и конъюгаты с глутатионом) обладают низкой фармакологической (в т.ч. токсической) активностью.

Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% в неизмененном виде. По результатам проведенных клинических исследований $T_{1/2}$ парацетамола равен 3.04±1.01 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пожилых пациентов снижается клиренс препарата и увеличивается $T_{1/2}$.

Аскорбиновая кислота

Всасывание и распределение

Абсорбируется в ЖКТ (преимущественно в тощей кишке). Заболевания ЖКТ (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, запор или диарея, глистная инвазия, лямблиоз), употребление свежих фруктовых и овощных соков, щелочного питья уменьшают всасывание аскорбиновой кислоты в кишечнике. Концентрация аскорбиновой кислоты в плазме в норме составляет приблизительно 10-20 мкг/мл. Время достижения C_{max} в плазме крови после приема внутрь – 4 ч.

Связывание с белками плазмы – 25%. Легко проникает в лейкоциты, тромбоциты, а затем – во все ткани; наибольшая концентрация достигается в железистых органах, лейкоцитах, печени и хрусталике глаза; проникает через плацентарный барьер. Концентрация аскорбиновой кислоты в лейкоцитах и тромбоцитах выше, чем в эритроцитах и в плазме. При дефицитных состояниях концентрация в лейкоцитах снижается позднее и более медленно и рассматривается как лучший критерий оценки дефицита, чем концентрация в плазме.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется преимущественно в печени в дезоксиаскорбиновую и далее в щавелевоуксусную кислоту и аскорбат-2-сульфат.

Выводится почками, через кишечник, с потом в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Курение и употребление этанола ускоряют разрушение аскорбиновой кислоты (превращение в неактивные метаболиты), резко снижая запасы в организме.

Выводится при гемодиализе.

Кальция глюконат

Приблизительно 1/5-1/3 часть перорально введенного кальция глюконата всасывается в тонкой кишке; этот процесс зависит от присутствия эргокальциферола, pH, особенностей диеты и наличия факторов, способных связывать ионы кальция. Абсорбция ионов кальция возрастает при его дефиците и использовании диеты со сниженным содержанием ионов кальция.

Около 20% выводится почками, остальное количество (80%) – кишечником.

Римантадин

Всасывание и распределение

После приема внутрь почти полностью всасывается в кишечнике. Абсорбция – медленная. По результатам проведенных клинических исследований установлены следующие фармакокинетические параметры римантадина: C_{max} в плазме крови достигается при применении капсул через 4.53±2.52 ч и составляет 68.2±26.6 нг/мл.

Связывание с белками плазмы – около 40%. V_d – 17-25 л/кг. Концентрация в отделяемом из носа на 50% выше, чем в плазме.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени. Более 90% выводится почками в течение 72 ч, в основном в виде метаболитов, 15% – в неизмененном виде. По результатам проведенных клинических исследований $T_{1/2}$ римантадина составляет 30.51±9.83 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается в 2 раза. У лиц с почечной недостаточностью и у лиц пожилого возраста римантадин может накапливаться в токсических концентрациях, если доза не корректируется пропорционально уменьшению клиренса креатинина. Гемодиализ оказывает незначительное действие на клиренс римантадина.

Рутозид

Время достижения C_{max} в плазме крови после приема внутрь – 1-9 ч.

Выводится преимущественно с желчью и в меньшей степени почками. $T_{1/2}$ – 10-25 ч.

Лоратадин

Всасывание и распределение

Быстро и полностью всасывается в ЖКТ. По результатам проведенных клинических исследований установлены следующие фармакокинетические параметры лоратадина: C_{max} в плазме крови достигается через 2.92±1.31 ч и составляет 2.36±1.53 нг/мл.

Связывание с белками плазмы – 97%. Не проникает через ГЭБ.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита дескарбоэтоксилоратадина при участии изоферментов цитохрома CYP3A4 и в меньшей степени CYP2D6.

Выводится почками и с желчью. По результатам проведенных клинических исследований $T_{1/2}$ лоратадина равен 12.36±6.84 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

C_{max} у пожилых людей возрастает на 50%.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью и при проведении гемодиализа фармакокинетика практически не меняется.

ПОКАЗАНИЯ

- этиотропное лечение гриппа типа А;
- симптоматическое лечение "простудных" заболеваний, гриппа и ОРВИ, сопровождающихся повышением температуры, болями в мышцах, головной болью, ознобом, у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым назначают внутрь по 1 капсуле П синего цвета и 1 капсуле Р красного цвета (разовая доза) 2-3 раза/сут после еды, запивая водой, в течение 3-5 дней до исчезновения симптомов болезни.

При отсутствии улучшения самочувствия прием препарата следует прекратить и обратиться к врачу.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: повышенная возбудимость, сонливость, тремор, гиперкинезия, головокружение, головная боль, "приливы" крови к лицу.

Со стороны пищеварительной системы: поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, диспепсия, сухость слизистой оболочки во рту, отсутствие аппетита, метеоризм, диарея.

Со стороны мочевыделительной системы: умеренная поллакиурия.

Со стороны органов кроветворения: изменения показателей крови (необходим контроль).

Со стороны эндокринной системы: угнетение функции инсулярного аппарата поджелудочной железы (гипергликемия, глюкозурия).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, немедленно сообщите об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- гемофилия;
- геморрагический диатез;
- гипопротромбинемия;
- портальная гипертензия;
- авитаминоз K;
- почечная недостаточность;
- заболевания щитовидной железы;
- острые заболевания почек, печени (острый гломерулонефрит, острый пиелонефрит, острый гепатит), либо обострение хронических заболеваний данных органов;
- хронический алкоголизм;
- гиперкальциемия, выраженная гиперкальциурия;
- нефроуролитиаз;
- саркоидоз;
- одновременный прием сердечных гликозидов (риск возникновения аритмий);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к одному или нескольким компонентам, входящим в состав препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат и ограничить его применение при эпилепсии, церебральном атеросклерозе, сахарном диабете, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемохроматозе, сидеробластной анемии, талассемии, гипероксалурии, мочекаменной болезни, дегидратации, электролитных нарушениях (риск развития гиперкальциемии), диарее, синдроме мальабсорбции, кальциевом нефроуролитиазе (в анамнезе), гиперкальциурии; а также у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (повышается риск развития геморрагического инсульта, за счет входящего в состав препарата римантадина).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Длительность применения – не более 5 дней.

Не следует применять препарат при наличии метастазирующих опухолей.

Пациентам, злоупотребляющим алкоголем, следует до начала лечения препаратом проконсультироваться с врачом, поскольку парацетамол может оказать повреждающее действие на печень.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: в течение первых 24 ч после приема – бледность кожных покровов, тошнота, диарея, рвота, боль в эпигастральной области; нарушение метаболизма глюкозы, метаболический ацидоз, тахикардия, аритмия, головная боль, обострение сопутствующих хронических заболеваний. Симптомы нарушения функции печени могут появиться через 12-48 ч после передозировки. При тяжелой передозировке – печеночная недостаточность с прогрессирующей энцефалопатией, кома; острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом (в т.ч.при отсутствии тяжелого поражения печени).

Лечение: введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона-метионина в течение 8-9 ч после передозировки и ацетилцистеина – в течение 8 ч. Промывание желудка, симптоматическая терапия. Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Парацетамол снижает эффективность урикозурических лекарственных средств.

Сопутствующее применение парацетамола в высоких дозах повышает эффект антикоагулянтных лекарственных средств.

Индукторы микросомального окисления в печени (фенитоин, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты), этанол и гепатотоксичные лекарственные средства увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, что обусловливает возможность развития тяжелых интоксикаций даже при небольшой передозировке.

При одновременном применении с метоклопрамидом возможно увеличение скорости всасывания парацетамола.

Длительное использование барбитуратов снижает эффективность парацетамола.

Ингибиторы микросомального окисления снижают риск гепатотоксического действия.

Римантадин усиливает возбуждающий эффект кофеина.

Циметидин снижает клиренс римантадина на 18%.

Аскорбиновая кислота повышает концентрацию в крови бензилпенициллина.

Улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа (переводит трехвалентное железо в двухвалентное); может повышать выведение железа при одновременном применении с дефероксамином.

Увеличивает риск развития кристаллурии при лечении салицилатами и сульфаниламидами короткого действия, замедляет выведение почками кислот, увеличивает выведение лекарственных средств, имеющих щелочную реакцию (в т.ч. алкалоидов).

Снижает концентрацию в крови пероральных контрацептивов.

Повышает общий клиренс этанола, который в свою очередь снижает концентрацию аскорбиновой кислоты в организме.

При одновременном применении уменьшает хронотропное действие изопреналина.

Барбитураты и примидон повышают выведение аскорбиновой кислоты с мочой.

Уменьшает терапевтическое действие антипсихотических лекарственных средств (нейролептиков) – производных фенотиазина.

Уменьшает канальцевую реабсорбцию амфетамина и трициклических антидепрессантов.

Лоратадин

Ингибиторы CYP3A4 и CYP2D6 увеличивают концентрацию лоратадина в крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
141345 Московская обл.
Сергиево-Посадский муниципальный р-н
сельское поселение Березняковское
пос. Беликово, д.11
Тел./Факс: (495) 956-29-30

☆АНВИФЕН® (ANVIFEN)

зарегистрировано
АнвиЛаб ООО (Россия)
произведено
ФАРМПРОЕКТ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, №3, белого цвета; содержимое капсул – смесь порошка и/или гранул белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 капс.
аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид	25 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза – 1.3 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.2 мг, лактоза – 109.1 мг, магния стеарат – 1.4 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (E171), вода.

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (5) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №3, корпус белого цвета, крышечка голубого цвета; содержимое капсул – смесь порошка и/или гранул белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 капс.
аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид	50 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза – 1.3 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.2 мг, лактоза – 84.1 мг, магния стеарат – 1.4 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, краситель азорубин (E122), краситель бриллиантовый голубой (E133), краситель хинолиновый желтый (E104), титана диоксид (E171), вода.

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (5) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №2, корпус белого цвета, крышечка синего цвета; содержимое капсул – смесь порошка и/или гранул белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 капс.
аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид	125 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза – 1.7 мг, кремния диоксид коллоидный – 4.0 мг, лактоза – 42.5 мг, магния стеарат – 1.8 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, краситель азорубин (E122), краситель бриллиантовый голубой (E133), титана диоксид (E171), вода.

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (5) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №0, корпус белого цвета, крышечка темно-синего цвета; содержимое капсул – смесь порошка и/или гранул белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 капс.
аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид	250 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза – 2.0 мг, кремния диоксид коллоидный – 8.0 мг, лактоза – 86.5 мг, магния стеарат – 3.5 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, краситель азорубин (E122), краситель бриллиантовый голубой (E133), титана диоксид (E171), вода.

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки контурные ячейковые (5) – пачки картонные.

АНВИФЕН®
аминофенилмасляная кислота
50 мг
20 капсул
ANVI LABORATOIRE

АНВИФЕН®
аминофенилмасляная кислота
250 мг
20 капсул
ANVI LABORATOIRE

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропный препарат, облегчает ГАМК-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС (прямое воздействие на ГАМК-ергические рецепторы). Транквилизирующее действие сочетается с активирующим эффектом. Также обладает антиагрегантным, антиоксидантным и некоторым противосудорожным действием.

Улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации его метаболизма и влияния на мозговой кровоток (увеличивает объемную и линейную скорость, уменьшает сопротивление сосудов, улучшает микроциркуляцию, оказывает антиагрегантное действие). Удлиняет латентный период и укорачивает продолжительность и выраженность нистагма.

Не влияет на холино- и адренорецепторы. Уменьшает вазовегетативные симптомы (в т.ч. головную боль, ощущение тяжести в голове, нарушения сна, раздражительность, эмоциональную лабильность). При курсовом приеме повышает физическую и умственную работоспособность (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций).

Уменьшает проявления астении (улучшает самочувствие, повышает интерес и инициативу (мотивация деятельности)) без седации или возбуждения. Способствует снижению чувства тревоги, напряженности и беспокойства, нормализует сон.

У людей пожилого возраста не вызывает угнетение ЦНС, мышечно-расслабляющее последействие чаще всего отсутствует.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция высокая, хорошо проникает во все ткани организма и через ГЭБ (в ткани мозга проникает около 0.1% введенной дозы препарата, причем у лиц молодого и пожилого возраста в значительно большей степени). Равномерно распределяется в печени и почках.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени – 80-95%, метаболиты фармакологически не активны. Не кумулирует. Через 3 ч начинает выводиться почками, при этом концентрация в ткани мозга не снижается и обнаруживается еще в течение 6 ч. Около 5% выводится почками в неизмененном виде, частично с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

- астенические и тревожно-невротические состояния;
- заикание, тики и энурез у детей;
- бессонница и ночная тревога у пациентов пожилого возраста;
- болезнь Меньера, головокружения, связанные с дисфункциями вестибулярного анализатора различного генеза;
- профилактика укачивания при кинетозах;
- в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома для купирования психопатологических и соматовегетативных расстройств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь после еды 2-3-недельными курсами.

Взрослым и детям с 14 лет по 250-500 мг 3 раза/сут (максимальная суточная доза 2500 мг). **Детям с 3 до 8 лет** по 50-100 мг 3 раза/сут; **от 8 до 14 лет** – по 250 мг 3 раза/сут.

Однократная максимальная доза у **взрослых и детей с 14 лет** составляет 750 мг, у **пациентов старше 60 лет** – 500 мг, у **детей до 8 лет** – 150 мг, **от 8 до 14 лет** – 250 мг.

При *алкогольном абстинентном синдроме* – по 250-500 мг 3 раза/день и на ночь – 750 мг, с постепенным понижением суточной дозы до обычной для взрослых.

Для *лечения головокружения при дисфункциях вестибулярного аппарата и болезни Меньера* – 250 мг 3 раза/сут на протяжении 14 дней.

Для *профилактики укачивания* – 250-500 мг однократно за 1 ч до предполагаемого начала качки или при появлении первых симптомов морской болезни. Противоукачивающее действие препарата Анвифен® усиливается при увеличении дозы препарата. При наступлении выраженных проявлений морской болезни (рвота и т.д.) назначение препарата Анвифен® малоэффективно даже в дозах 750-1000 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: сонливость, тошнота, усиление раздражительности, возбуждение, тревога, головокружение, головная боль (при первых приемах), аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- грудное вскармливание;
- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность.

С осторожностью следует применять препарат при эрозивно-язвенном поражении ЖКТ, печеночной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном применении необходимо периодически контролировать показатели функции печени и периферической крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженная сонливость, тошнота, рвота, жировая дистрофия печени (прием более 7 г), эозинофилия, снижение АД, нарушение функции почек.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля и проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Удлиняет и усиливает действие снотворных препаратов, наркотических анальгетиков, нейролептиков, противопаркинсонических и противоэпилептических средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

АНГИН-ХЕЛЬ СД (ANGIN-HEEL SD)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, иногда с отдельными желтоватыми или сероватыми вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, без запаха.

	1 таб.
Hydrargyrum bicyanatum (гидраргирум бицианатум) D8	30 мг
Phytolacca americana (фитолякка американа) D4	30 мг
Apis mellifica (апис меллифика) D4	30 мг
Arnica montana (арника монтана) D4	30 мг
Hepar sulfuris (гепар сульфурис) D6	60 мг
Atropa bella-donna (атропа белла-донна) D4	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.
50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

АНДАНТЕ® (ANDANTE®)

ZALEPLON

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №4, с голубой непрозрачной крышечкой и светло-голубым непрозрачным корпусом; содержимое капсул – порошок светло-голубого цвета с сероватым оттенком.

	1 капс.
залеплон	5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 550 мкг, натрия лаурилсульфат – 550 мкг, титана диоксид (C.I.77891, E171) – 550 мкг, индигокармин (C.I.73015, E132) – 1.1 мг, магния стеарат – 1.1 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 22.5 мг, старлак (лактозы моногидрат – 66.85 мг, крахмал кукурузный – 11.8 мг) – 78.65 мг.
Состав крышечки желатиновой капсулы: индигокармин (C.I.73015, E132) – 0.0471%, титана диоксид (C.I.77891, E171) – 1%, желатин – до 100%.
Состав корпуса желатиновой капсулы: индигокармин (C.I.73015, E132) – 0.0086%, титана диоксид (C.I.77891, E171) – 4%, желатин – до 100%.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №2, с голубой непрозрачной (L890) крышечкой и синим непрозрачным корпусом; содержимое капсул – порошок светло-голубого цвета с сероватым оттенком.

	1 капс.
залеплон	10 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 1.1 мг, натрия лаурилсульфат – 1.1 мг, титана диоксид (C.I.77891, E171) – 1.1 мг, индигокармин (C.I.73015, E132) – 2.2 мг, магния стеарат – 2.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 45 мг, старлак (лактозы моногидрат – 133.7 мг, крахмал кукурузный – 23.6 мг) – 157.3 мг.
Состав крышечки желатиновой капсулы: индигокармин (C.I.73015, E132) – 0.0471%, титана диоксид (C.I.77891, E171) – 1%, желатин – до 100%.
Состав корпуса желатиновой капсулы: индигокармин (C.I.73015, E132) – 0.2513%, титана диоксид (C.I.77891, E171) – 1.5%, желатин – до 100%.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

АНДРОКУР® (ANDROCUR®)

CYPROTERONE

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, круглые, с риской на одной стороне и гравировкой на другой стороне в виде шестиугольника, внутри которого буквы "BW".

	1 таб.
ципротерона ацетат, микро 20	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 63.4 мг, крахмал кукурузный – 44 мг, повидон 25 000 – 1.35 мг, кремния диоксид коллоидный микронизированный – 1 мг, магния стеарат – 0.25 мг.
15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, круглые, с риской на одной стороне и гравировкой на другой стороне в виде шестиугольника, внутри которого буквы "BV".

	1 таб.
ципротерона ацетат, микро 20	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 110.5 мг, крахмал кукурузный – 59.5 мг, поливидон 25 000 – 2.5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2 мг, магния стеарат – 0.5 мг.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

АНДРОКУР® (ANDROCUR®) таблетки 100 мг

CYPROTERONE

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
DELPHARM LILLE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от белого до светло-желтого цвета, капсуловидные, с риской на одной стороне, с обеих сторон риски выдавлено "LA"; на другой стороне таблетки выдавлен шестиугольник.

	1 таб.
ципротерона ацетат, микро 20	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 193 мг, крахмал кукурузный – 100 мг, повидон 25 000 – 4 мг, магния стеарат – 3 мг.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

АНДРОКУР® ДЕПО (ANDROCUR® DEPOT)

CYPROTERONE

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения масляный	1 мл
ципротерона ацетат	100 мг

Вспомогательные вещества: бензилбензоат – 618.6 мг, масло касторовое – 353.4 мг.
3 мл – ампулы темного стекла (3) в комплекте с ампульным ножом или скарификатором – пачки картонные.

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

ESTRADIOL, DROSPIRENONE

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой серовато-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с тиснением "DL" в правильном шестиугольнике на одной стороне.

	1 таб.
эстрадиол (в форме гемигидрата)	1 мг
дроспиренон	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48.2 мг, крахмал кукурузный – 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9.6 мг, повидон К25 – 4 мг, магния стеарат – 0.8 мг, гипромеллоза – 1.0112 мг, макрогол 6000 – 0.2024 мг, тальк – 0.2024 мг, титана диоксид – 0.5438 мг, краситель железа оксид красный – 0.0402 мг.
28 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
28 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Анжелик
BAYER
— 28 таблеток покрытых пленочной оболочкой
— Для приема внутрь

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоклимактерический препарат.

Препарат Анжелик® содержит эстроген – эстрадиол, который идентичен естественному 17β-эстрадиолу. Также в состав препарата Анжелик® входит производное спиронолактона – дроспиренон, обладающий гестагенным, антигонадотропным и антиандрогенным, а также антиминералокортикоидным действием.

Анжелик® представляет собой комбинированный препарат для заместительной гормональной терапии (ЗГТ) при климактерических расстройствах в постменопаузном периоде (естественная менопауза, гипогонадизм, кастрация или преждевременное истощение яичников), включая вазомоторные симптомы (такие как приливы жара, повышенное потоотделение), нарушения сна, снижение настроения, раздражительность, атрофические изменения мочеполового тракта у женщин с неудаленной маткой. Непрерывная заместительная гормональная терапия препаратом Анжелик® позволяет избежать регулярных кровотечений отмены, которые наблюдаются при циклической или фазовой ЗГТ.

Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и обеспечивает эффективное лечение психо-эмоциональных и вегетативных климактерических симптомов (таких как приливы, повышенное потоотделение, нарушения сна, повышенная нервная возбудимость, раздражительность, ощущение сердцебиения, кардиалгия, головокружение, головная боль, снижение либидо, мышечные и суставные боли); инволюции кожи и слизистых оболочек, особенно мочеполовой системы (недержание мочи, сухость и раздражение слизистой оболочки влагалища, болезненность при половом сношении).

Эстрадиол предупреждает потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогенов, что, главным образом, связано с подавлением функции остеокластов и сдвигом процесса костного ремоделирования в сторону образования кости. Было доказано, что длительное применение ЗГТ позволяет снизить риск переломов периферических костей у женщин после наступления менопаузы. При отмене ЗГТ темпы снижения костной массы сравнимы с показателями, характерными для периода непосредственно после менопаузы. Не доказано, что при проведении ЗГТ можно добиться восстановления костной массы до предклимактерического уровня.

ЗГТ также оказывает благотворное действие на содержание коллагена в коже, равно как и на ее плотность, и также может замедлить процесс образования морщин.

Кроме того, благодаря антиандрогенным свойствам дроспиренона, Анжелик® оказывает терапевтическое воздействие на андрогензависимые заболевания, такие как акне, себорея, андрогенная алопеция.

Дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, увеличивает выведение натрия и воды, что может предупреждать повышение АД, увеличение массы тела, появление отеков, болезненность молочных желез и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. После 12 недель применения препарата Анжелик® отмечалось небольшое снижение АД (систолического – в среднем на 2-4 мм рт.ст., диастолического – на 1-3 мм рт.ст.). Оказываемое влияние на АД было более выраженным у женщин с артериальной гипертензией. Через 12 мес применения препарата Анжелик® средний показатель массы тела оставался неизменным или снижался на 1.1-1.2 кг.

Дроспиренон лишен какой-либо андрогенной, эстрогенной, глюкокортикостероидной и антиглюкокортикостероидной активности, не влияет на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность. Это, в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием, обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

Прием препарата Анжелик® ведет к снижению уровня общего холестерина и холестерина-ЛПНП, а также незначительному повышению уровня триглицеридов. Дроспиренон уменьшает рост концентрации триглицеридов, вызываемый эстрадиолом.

Добавление дроспиренона предупреждает развитие гиперплазии и рака эндометрия.

Наблюдательные исследования дают основания полагать, что среди женщин в постменопаузе при использовании ЗГТ снижается показатель заболеваемости раком толстой кишки. Механизм действия до настоящего времени неясен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Эстрадиол

Всасывание

После приема препарата внутрь эстрадиол быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Подвергается эффекту "первого прохождения" с образованием эстрона, эстриола и эстрона сульфата. Биодоступность при приеме внутрь составляет около 5%

и не зависит от приема пищи. C_{max} эстрадиола в сыворотке составляет приблизительно 22 пг/мл и достигается через 6-8 ч. Прием пищи не влияет на биодоступность эстрадиола.

Распределение

Связывается с альбумином и глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС). Свободная фракция эстрадиола в сыворотке составляет примерно 1-12%, а связанная ГСПС 40-45%. Кажущийся V_d после однократного в/в введения составляет около 1 л/кг.

После многократного применения концентрация эстрадиола примерно в 2 раза выше, чем после однократного приема, при этом C_{ss} варьирует от 20 пг/мл до 43 пг/мл. После прекращения применения уровни эстрадиола и эстрона возвращаются к исходным значениям в течение приблизительно 5 сут.

Метаболизм

Эстрадиол метаболизируется преимущественно в печени, частично – в кишечнике, почках, скелетных мышцах и в органах-мишенях с образованием эстрона, эстриола, катехолэстрогенов, а также сульфатных и глюкуронидных конъюгатов этих соединений, которые обладают существенно меньшей эстрогенной активностью по сравнению с эстрадиолом или вообще неактивны.

Выведение

Клиренс эстрадиола из сыворотки – около 30 мл/мин/кг. Метаболиты эстрадиола выводятся с мочой и желчью. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 24 ч.

Дроспиренон

Всасывание

После приема внутрь дроспиренон быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 76-85% и не зависит от приема пищи. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

После однократного или многократного приема в дозе 2 мг C_{max} в сыворотке достигается через 1 ч и составляет около 22 нг/мл. После этого наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в сыворотке с конечным $T_{1/2}$ около 35-39 ч. Дроспиренон связывается с альбумином и не связывается с ГСПС и кортикоид-связывающим глобулином (КСГ); около 3-5% – свободная фракция.

Вследствие длительного $T_{1/2}$ C_{ss} достигается через 10 дней ежедневного приема препарата Анжелик® и превышает концентрацию после однократного приема в 2-3 раза.

Метаболизм

Основными метаболитами являются кислая форма дроспиренона и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат, которые образуются без участия изоферментов системы цитохрома P450.

Выведение

Клиренс дроспиренона из сыворотки составляет 1.2-1.5 мл/мин/кг. Некоторая часть полученной дозы выводится в неизменном виде. Большая часть дозы выводится почками и через кишечник в виде метаболитов в соотношении 1.2:1.4; $T_{1/2}$ – около 40 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- заместительная гормональная терапия при климактерических расстройствах в постменопаузе;
- профилактика постменопаузного остеопороза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Если женщина не принимает эстрогенов или переходит на Анжелик® с другого комбинированного препарата для непрерывного приема, то она может начинать лечение в любое время. Пациентки, которые переходят на Анжелик® с комбинированного препарата для циклической ЗГТ, должны начинать прием после окончания кровотечения отмены.

Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием.

Препарат следует принимать ежедневно по 1 таб. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки на следующий день начинают новую упаковку Анжелик®, принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки.

Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости.

Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше.

При пропуске приема пропущенную таблетку необходимо принять как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 ч, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто при применении препарата Анжелик® наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции как болезненность молочных желез, кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Эти реакции развиваются у ≥ 6% женщин, использующих препарат Анжелик®.

Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения.

Серьезные нежелательные реакции включают артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения и рак молочной железы.

Нежелательные лекарственные реакции, описанные в клинических исследованиях с применением препарата Анжелик®, представлены в порядке уменьшения тяжести. Частота возникновения нежелательных явлений классифицировалась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/10, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (<1/10 000).

Психические расстройства: часто – эмоциональная лабильность.

Со стороны ЦНС: часто – мигрень.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения (окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт/инфаркт миокарда/инфаркт головного мозга и инсульт, за исключением геморрагического).

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечные боли, боль в животе.

Со стороны половой системы: очень часто – боль в молочных железах (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечение из половых путей; часто – полип шейки матки; нечасто – рак молочной железы*.

* – Данные по взаимосвязи с применением препарата были получены по результатам постмаркетинговых наблюдений; данные по частоте получены из клинических исследований с применением препарата Анжелик®.

Дополнительно о венозных и артериальных тромбоэмболических осложнениях, раке молочной железы и мигрени см. "Противопоказания" и "Особые указания".

Нежелательные реакции, которые возникают в единичных случаях, или симптомы которых развиваются через очень длительное время после начала терапии и которые считаются связанными с применением препаратов из группы комбинированных средств для непрерывной ЗГТ: опухоли печени (доброкачественные и злокачественные); гормонозависимые злокачественные опухоли или гормонозависимые предраковые заболевания (если известно, что у пациентки имеются подобные состояния, это служит противопоказанием к применению препарата Анжелик®); желчнокаменная болезнь; деменция; рак эндометрия; артериальная гипертензия; нарушения функции печени; гипертриглицеридемия; изменения толерантности к глюкозе или влияние на резистентность периферических тканей к инсулину; увеличение размеров миомы матки; реактивация эндометриоза; пролактинома; хлоазма; желтуха и/или зуд, связанные с холестазом.

Возникновение или ухудшение состояний, для которых взаимосвязь с применением ЗГТ точно не доказана: эпилепсия; доброкачественные заболевания молочных желез; бронхиальная астма; порфирия; системная красная волчанка; отосклероз, малая хорея.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут способствовать обострению симптомов.

Также отмечались реакции гиперчувствительности (включая такие симптомы, как сыпь и крапивница).

Дополнительно о серьезных нежелательных явлениях, связанных с заместительной гормональной терапией, см. "Особые указания".

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Не рекомендуется начинать прием препарата Анжелик® при наличии любого из перечисленных ниже состояний; если какое-либо из данных состояний возникнет во время приема препарата Анжелик®, то следует немедленно прекратить применение препарата:

- влагалищное кровотечение неясной этиологии;
- подтвержденный или предполагаемый рак молочной железы или рак молочной железы в анамнезе;
- подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли;
- доброкачественные или злокачественные опухоли печени (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелые заболевания печени;
- тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции);
- острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (в т.ч. приводящие к инфаркту миокарда, инсульту);
- тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе;
- наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- выраженная гипертриглицеридемия;
- беременность;
- лактация;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®.

Анжелик® следует назначать с *осторожностью* при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет.

Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с *осторожностью* при следующих заболеваниях и состояниях: курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, порфирия, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием препаратов, вызывающих гиперкалиемию (калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

ЗГТ противопоказана при беременности и в период кормления грудью. Если беременность выявляется во время приема препарата Анжелик®, препарат следует сразу же отменить.

Небольшое количество половых гормонов может выделяться с материнским молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Анжелик® не применяется с целью контрацепции.

При необходимости контрацепции следует применять негормональные методы (за исключением календарного и температурного методов). При подозрении на беременность следует приостановить прием таблеток до тех пор, пока беременность не будет исключена.

При наличии или ухудшении какого-либо из указанных ниже состояний или факторов риска, прежде чем начать или продолжить прием препарата Анжелик®, следует оценить соотношение индивидуального риска и пользы лечения.

При назначении ЗГТ женщинам, имеющим несколько факторов риска развития тромбоза или высокую степень выраженности одного из факторов риска, следует учитывать возможность взаимного усиления действия факторов риска и назначенного лечения на развитие тромбоза. В подобных случаях суммарное значение имеющихся факторов риска повышается. При наличии высокого риска препарат Анжелик® противопоказан.

Венозная тромбоэмболия

В ряде контролируемых рандомизированных, а также эпидемиологических исследований выявлен повышенный относительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на фоне ЗГТ, т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Поэтому при назначении препарата Анжелик® женщинам с факторами риска ВТЭ соотношение риска и пользы от лечения должно быть тщательно взвешено и обсуждено с пациенткой.

Факторы риска развития ВТЭ включают индивидуальный и семейный анамнез (наличие ВТЭ у ближайших родственников в относительно молодом возрасте может указывать на генетическую предрасположенность) и тяжелое ожирение. Риск ВТЭ также повышается с возрастом. Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ остается спорным.

Риск ВТЭ может временно увеличиваться при продолжительной иммобилизации, "больших" плановых и травматологических операциях или массивной травме. В зависимости от причины или продолжительности иммобилизации следует решить вопрос о целесообразности временного прекращения приема препарата Анжелик®.

Следует немедленно прекратить лечение при появлении симптомов тромботических нарушений или при подозрении на их возникновение.

Артериальная тромбоэмболия

В ходе рандомизированных контролируемых исследований при длительном применении конъюгированных лошадиных эстрогенов (КЛЭ) и медроксипрогестерон ацетата (МПА) не было получено доказательств положительного влияния на сердечно-сосудистую систему. В широкомасштабных клинических испытаниях этого соединения было выявлено возможное возрастание риска ИБС в первый год применения с последующим отсутствием положительного эффекта. В одном крупном клиническом исследовании при использовании только КЛЭ обнаружилось потенциальное сокращение случаев ИБС среди женщин в возрасте 50-59 лет при отсутствии общего положительного эффекта среди совокупной популяции исследования. В качестве вторичного результата в двух крупномасштабных клинических исследованиях с использованием КЛЭ как монотерапии или в сочетании с МПА было выявлено 30-40% возрастание риска развития инсульта. Поэтому неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск на препараты для ЗГТ, содержащие другие виды эстрогенов и прогестагенов или на не пероральные способы применения.

Рак эндометрия

При длительной монотерапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или карциномы эндометрия. Исследования подтвердили, что добавление гестагенов снижает риск гиперплазии и рака эндометрия.

Рак молочной железы

По данным клинических испытаний и результатам наблюдательных исследований было обнаружено увеличение относительного риска развития рака молочной железы у женщин, использующих ЗГТ в течение нескольких лет. Это может быть связано с более ранней диагностикой, ускорением роста уже имеющейся опухоли на фоне ЗГТ или сочетанием обоих факторов.

Относительный риск возрастает с увеличением продолжительности терапии, но может отсутствовать или быть сниженным при лечении только эстрогенами. Это возрастание сопоставимо с увеличением риска возникновения рака молочных желез у женщин при более позднем наступлении естественной менопаузы, а также при ожирении и злоупотреблении алкоголем. Повышенный риск постепенно снижается до обычного уровня в течение нескольких (но большей части пяти) лет после прекращения ЗГТ.

Предположения в отношении увеличения риска развития рака молочной железы сделаны на основании результатов более чем 50 эпидемиологических исследований (риск варьирует от 1 до 2).

В двух широкомасштабных рандомизированных исследованиях с КЛЭ отдельно или при постоянном сочетании с МПА были получены расчетные показатели риска, равные 0.77 (95% доверительный интервал: 0.59-1.01) или 1.24 (95% доверительный интервал: 1.01-1.54) после приблизительно 6 лет применения ЗГТ. Неизвестно, распространяется ли этот повышенный риск также и на другие продукты для ЗГТ.

ЗГТ увеличивает маммографическую плотность молочных желез, что в некоторых случаях может оказывать негативное влияние на рентгенологическое выявление рака молочной железы.

Опухоль печени

На фоне применения половых стероидов, к которым относятся и средства для ЗГТ, в редких случаях наблюдались доброкачественные, и еще реже – злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. При болях в верхней части живота, увеличенной печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия опухоли печени.

Желчнокаменная болезнь

Известно, что эстрогены увеличивают литогенность желчи. Некоторые женщины предрасположены к развитию желчнокаменной болезни при лечении с использованием эстрогенов.

Деменция

Имеются ограниченные данные клинических исследований о возможном повышении риска развития деменции у женщин, начинающих прием препаратов, содержащих КЛЭ, в возрасте 65 лет и старше. Как наблюдалось в исследованиях, риск может быть снижен, если прием препаратов для ЗГТ, содержащих КЛЭ, начат в ранней менопаузе. Неизвестно, распространяется ли это на другие препараты для ЗГТ.

Другие состояния

Следует немедленно прекратить лечение, при появлении впервые мигренеподобных или частых и необычайно сильных головных болей, а также при появлении других симптомов – возможных предвестников тромботического инсульта головного мозга.

Взаимосвязь между ЗГТ и развитием клинически выраженной артериальной гипертензии не установлена. У женщин, принимающих ЗГТ, описано небольшое повышение АД, клинически значимое повышение отмечается редко. Однако в отдельных случаях, при развитии на фоне приема ЗГТ стойкой клинически значимой артериальной гипертензии, может быть рассмотрена отмена ЗГТ. У женщин с повышенным АД возможно некоторое снижение АД на фоне приема препарата Анжелик®. У женщин с нормальным АД значимых изменений АД не ожидается.

При почечной недостаточности может снижаться способность выведения калия. Прием дроспиренона не влияет на концентрацию калия в сыворотке у пациенток с легкой и умеренной формами почечной недостаточности. Риск развития гиперкалиемии теоретически нельзя исключить только в группе пациенток, у которых концентрация калия в сыворотке до лечения определялась на ВГН, и которые дополнительно принимают калийсберегающие препараты.

При нетяжелых нарушениях функции печени, в т.ч. различных формах гипербилирубинемии, таких как синдром Дубина-Джонсона или синдром Ротора, необходимы наблюдение врача, а также периодические исследования функции печени. При ухудшении показателей функции печени препарат Анжелик® следует отменить.

При рецидиве холестатической желтухи или холестатического зуда, наблюдавшихся в первый раз во время беременности или предшествующего лечения половыми стероидными гормонами, прием препарата Анжелик® необходимо немедленно прекратить.

Необходимо особое наблюдение за женщинами при повышении концентрации триглицеридов. В подобных случаях применение ЗГТ может вызвать дальнейшее возрастание концентрации триглицеридов в крови, что повышает риск острого панкреатита.

Хотя ЗГТ может влиять на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, необходимости изменять схему лечения больных сахарным диабетом при проведении ЗГТ, обычно не возникает. Тем не менее, женщины, страдающие сахарным диабетом, при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением.

У некоторых пациенток под действием ЗГТ могут развиться нежелательные проявления стимуляции эстрогенами, например, патологическое маточное кровотечение. Частые или персистирующие патологические маточные кровотечения на фоне лечения являются показанием для исследования эндометрия с целью исключения заболевания органического характера.

Под влиянием эстрогенов миомы матки могут увеличиться в размерах. В этом случае лечение должно быть прекращено.

Рекомендуется прекратить лечение при развитии рецидива эндометриоза на фоне ЗГТ.

При подозрении на наличие пролактиномы перед началом лечения следует исключить это заболевание. В случае выявления пролактиномы, пациентка должна находиться под пристальным медицинским наблюдением (включая периодическую оценку концентрации препарата).

В некоторых случаях может наблюдаться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Во время терапии препаратом Анжелик® женщины со склонностью к возникновению хлоазмы должны избегать длительного пребывания на солнце или ультрафиолетового излучения.

Следующие состояния могут возникать или усугубляться на фоне ЗГТ, и женщины с этими состояниями при проведении ЗГТ должны находиться под наблюдением врача: эпилепсия, доброкачественная опухоль молочной железы, бронхиальная астма, мигрень, порфирия, отосклероз, системная красная волчанка, малая хорея.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Дополнительная информация

Нет данных о необходимости коррекции дозы у женщин до 65 лет. При применении препарата Анжелик® у женщин старше 65 лет следует принимать во внимание информацию, представленную в подразделе "Деменция".

У женщин с легкой или умеренной печеночной недостаточностью дроспиренон переносится хорошо.

У женщин с легкими и умеренными нарушениями функции почек наблюдалось незначительное замедление выведения дроспиренона, что не носило клинически значимого характера.

Доклинические данные о безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований на предмет выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Медицинское обследование

Перед началом или возобновлением приема препарата Анжелик® следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести физикальное и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 6 месяцев) и должны включать измерение АД, оценку состояния молочных желез, органов брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

При наличии пролактиномы требуется периодическое определение концентрации пролактина.

Влияние на результаты лабораторных показателей

Прием половых стероидов может влиять на биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на содержание в плазме транспортных белков, таких как глобулин, связывающий половые гормоны и липидные/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Анжелик® не оказывает негативного влияния на толерантность к глюкозе.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Исследования острой токсичности не выявили риска острых побочных эффектов при случайном приеме препарата в количестве, многократно превышающем суточную терапевтическую дозу. В клинических исследованиях применение дроспиренона до 100 мг или комбинированных эстроген/гестагенных препаратов с содержанием 4 мг эстрадиола хорошо переносилось.

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, кровотечение из влагалища.

Лечение: специфического антидота нет, при необходимости проводят симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Длительное лечение препаратами, индуцирующими ферменты печени (например, некоторыми противосудорожными и противомикробными препаратами) может увеличивать клиренс половых гормонов и снижать их клиническую эффективность. Подобное свойство – индуцировать ферменты печени – было обнаружено у гидантоинов, барбитуратов, примидона, карбамазепина и рифампицина, наличие этой особенности также предполагается у окскарбазепина, топирамата, фелбамата и гризеофульвина. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается не раньше чем через 2-3 недели, но затем она может сохраняться еще, по крайней мере, в течение 4 недель после прекращения приема препарата.

В редких случаях на фоне сопутствующего приема некоторых антибиотиков (например, пенициллины и тетрациклины) наблюдалось снижение уровня эстрадиола.

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому маловероятно влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона. Тем не менее, ингибиторы CYP3A4 (например, циметидин, кетоконазол) могут ингибировать метаболизм эстрадиола.

На основании исследований взаимодействия in vitro, а также исследовании in vivo у женщин-добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных субстанций маловероятен.

Применение Анжелика у женщин, получающих антигипертензивную терапию (например, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, гидрохлоротиазид), может несколько увеличивать антигипертензивный эффект.

Увеличение уровня сывороточного калия при комбинированном приеме Анжелика и НПВС или антигипертензивных препаратов маловероятно. Совместное применение трех вышеуказанных типов препаратов может приводить к незначительному повышению уровня сывороточного калия, более выраженному у женщин, страдающих сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Чрезмерное потребление алкоголя во время ЗГТ может привести к увеличению уровня циркулирующего эстрадиола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

☆АНТИГРИППИН-АНВИ® (ANTIGRIPPIN-ANVI)

зарегистрировано
АнвиЛаб ООО (Россия)
произведено
ЗиО-ЗДОРОВЬЕ ЗАО (Россия)
или ФАРМПРОЕКТ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** двух видов.

Капсулы А твердые желатиновые, размер №0, зеленого цвета; содержимое капсул А – смесь кристаллического и аморфного порошка от светло-желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета, допускается наличие комков (10 шт. в упаковке ячейковой контурной).

	1 капс.
ацетилсалициловая кислота	250 мг
аскорбиновая кислота	300 мг
рутозид (в форме тригидрата)	20 мг

Вспомогательные вещества: кальция стеарат – 1 мг, крахмал картофельный – 9 мг.

Состав твердых желатиновых капсул: желатин – 90.723 мг, краситель азорубин (Е122) – 0.003 мг, краситель бриллиантовый черный (Е151) – 0.184 мг, краситель синий патентованный (Е131) или краситель бриллиантовый голубой (Е133) – 0.315 мг, краситель хинолиновый желтый (Е104) – 2.207 мг, титана диоксид (Е171) – 2.56 мг.

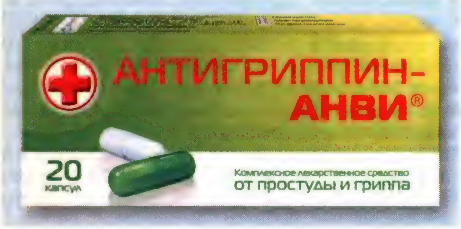
Капсулы Б твердые желатиновые, размер №0, белого цвета; содержимое капсул Б – смесь порошка и гранул белого или белого с желтоватым оттенком цвета, допускается наличие комков (10 шт. в упаковке ячейковой контурной).

	1 капс.
метамизола натрия моногидрат	250 мг
дифенгидрамина гидрохлорид	20 мг
кальция глюконата моногидрат	100 мг

Вспомогательные вещества: кальция стеарат – 3.8 мг, крахмал картофельный – 6.2 мг.

Состав твердых желатиновых капсул: желатин – 91.944 мг, титана диоксид (Е171) – 4.055 мг.

20 шт. (10 капс. А зеленого цвета и 10 капс. Б белого цвета) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат комбинированного состава.

Ацетилсалициловая кислота обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием; тормозит агрегацию тромбоцитов.

Аскорбиновая кислота играет важную роль в регуляции окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свертываемости крови, регенерации тканей, способствует повышению сопротивляемости организма.

Рутозид (рутин) является ангиопротектором. Уменьшает проницаемость капилляров, снижает отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку. Тормозит агрегацию и увеличивает степень деформации эритроцитов.

Метамизол натрия обладает обезболивающим, жаропонижающим и слабым противовоспалительным действием, механизм которого связан с угнетением синтеза простагландинов.

Дифенгидрамин оказывает противоаллергическое, противоотечное действие. Уменьшает проницаемость сосудов, устраняет отечность и гиперемию слизистой оболочки носа, першение в горле и проявления аллергических реакций со стороны верхних отделов дыхательных путей.

Кальция глюконат является регулятором обмена кальция и фосфора, оказывает противоаллергическое действие (механизм неясен), уменьшает проницаемость сосудов. При аллергических заболеваниях или состояниях рекомендуется его совместное применение с антигистаминными препаратами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата Антигриппин-АНВИ® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение гриппа, ОРВИ, "простудных заболеваний" у взрослых и подростков старше 15 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь **взрослым и подросткам старше 15 лет** по 2 капсулы на прием: 1 зеленая капсула (из блистера А) и 1 белая капсула (из блистера Б).

Капсулы принимают внутрь, после еды, запивая водой, 2-3 раза/сут в течение 3-5 дней до исчезновения симптомов заболевания.

Пациент должен быть предупрежден, что при отсутствии улучшения самочувствия прием препарата следует прекратить и обратиться к врачу.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, гастралгия, диарея, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, желудочно-кишечные кровотечения, печеночная недостаточность.

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, тахикардия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке, бронхоспазм.

Побочные эффекты, отмечаемые при длительном применении препарата (более 7 дней)

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения, шум в ушах, глухота.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны дыхательной системы: при склонности к бронхоспазму возможно провоцирование приступа.

Со стороны свертывающей системы крови: снижение агрегации тромбоцитов, гипокоагуляция, геморрагический синдром (в т.ч. носовое кровотечение, кровоточивость десен, пурпура).

Аллергические реакции: анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны мочевыделительной системы: поражение почек с папиллярным некрозом, нарушения функции почек, олигурия, анурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, окрашивание мочи в красный цвет за счет выделения метаболита.

Прочие: у детей – синдром Рейе (гиперпирексия, метаболический ацидоз, нарушения со стороны нервной системы и психики, рвота, нарушения функции печени).

Пациент должен быть предупрежден, что обо всех побочных эффектах, в т.ч. не указанных выше, следует сообщить лечащему врачу и прекратить прием препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- повышенная склонность к кровотечениям;
- бронхиальная астма и заболевания, сопровождающиеся бронхоспазмом (в т.ч. "аспириновая" астма);
- угнетение кроветворения (агранулоцитоз, нейтропения, лейкопения);
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек;
- наследственная гемолитическая анемия (в т.ч. связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
- геморрагические диатезы (гемофилия, болезнь Виллебранда, телеангиэктазия, гипопротромбинемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура);
- расслаивающаяся аневризма аорты;
- портальная гипертензия;
- гиперкальциемия (концентрация ионов кальция не должна превышать 12 мг% или 6 мэкв/л);
- гиперкальциурия;
- нефролитиаз (кальциевый);
- саркоидоз;
- интоксикация сердечными гликозидами (риск возникновения аритмии);
- дефицит витамина К;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 15 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* назначают препарат при гиперурикемии, уратном нефролитиазе, подагре, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), декомпенсированной сердечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности. При необходимости назначения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание на период применения препарата.

Ацетилсалициловая кислота обладает тератогенным эффектом: при применении в I триместре беременности приводит к развитию расщепления верхнего неба; в III триместре – к преждевременному закрытию артериального протока у плода, что вызывает гиперплазию легочных сосудов и гипертензию в сосудах малого круга кровообращения, и к торможению родовой деятельности (из-за ингибирования синтеза простагландинов).

Ацетилсалициловая кислота выделяется с грудным молоком, что повышает риск возникновения кровотечений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат не назначают в качестве жаропонижающего средства **детям в возрасте до 15 лет** с острыми респираторными вирусными заболеваниями из-за опасности развития синдрома Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с острым развитием печеночной недостаточности).

При продолжительном применении препарата необходим контроль картины периферической крови и лабораторных показателей функционального состояния печени.

Поскольку ацетилсалициловая кислота оказывает антиагрегантное действие, пациент, если ему предстоит хирургическое вмешательство, должен заранее предупредить врача о приеме препарата.

Ацетилсалициловая кислота в низких дозах уменьшает выведение мочевой кислоты, что может в ряде случаев спровоцировать приступ подагры.

На фоне применения препарата пациентам следует избегать употребления алкогольсодержащих напитков из-за повышенного риска развития желудочно-кишечного кровотечения.

Ацетилсалициловая кислота обладает тератогенным эффектом: при применении в I триместре беременности приводит к развитию расщепления верхнего неба; в III триместре – к преждевременному закрытию артериального протока у плода, что вызывает гиперплазию легочных сосудов и гипертензию в сосудах малого круга кровообращения, и к торможению родовой деятельности (из-за ингибирования синтеза простагландинов).

Ацетилсалициловая кислота выделяется с грудным молоком, что повышает риск возникновения кровотечений у ребенка вследствие нарушения функции тромбоцитов.

В связи со стимулирующим действием аскорбиновой кислоты на синтез кортикостероидных гормонов необходимо следить за функцией почек и АД.

Назначение аскорбиновой кислоты пациентам с быстро пролиферирующими и интенсивно метастазирующими опухолями может усугубить течение процесса.

Аскорбиновая кислота, как восстановитель, может искажать результаты различных лабораторных тестов (определение содержания глюкозы, билирубина и активности "печеночных" трансаминаз, ЛДГ в плазме крови).

У больных с бронхиальной астмой и поллинозами при приеме препарата возможно развитие реакций повышенной чувствительности.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения препарата следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, боли в желудке, потливость, бледность кожных покровов, тахикардия; при незначительной передозировке – звон в ушах; при выраженной передозировке – сонливость, коллапс, судороги, бронхоспазм, затрудненное дыхание, анурия, кровотечения, прогрессирующий паралич дыхания и респираторный ацидоз (вследствие разобщения окислительного фосфорилирования).

Лечение: искусственная рвота, промывание желудка, назначение солевых слабительных, активированного угля; при развитии судорожного синдрома – в/в введение диазепама и барбитуратов; при необходимости – проведение форсированного диуреза, гемодиализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Антигриппин-АНВИ® усиливает действие гепарина, непрямых антикоагулянтов, резерпина, стероидных гормонов и гипогликемических средств.

При одновременном применении Антигриппин-АНВИ® уменьшает эффективность спиронолактона, фуросемида, антигипертензивных и урикозурических средств.

Антигриппин-АНВИ® усиливает побочные реакции ГКС, производных сульфонилмочевины, метотрексата, ненаркотических анальгетиков и НПВС.

При одновременном применении препарата Антигриппин-АНВИ® с барбитуратами, противоэпилептическими средствами, зидовудином, рифампицином и этанолсодержащими препаратами увеличивается риск гепатотоксического действия. Указанных комбинаций следует избегать.

Аскорбиновая кислота улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа.

Трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы и аллопуринол нарушают метаболизм метамизола в печени и повышают его токсичность.

Метамизол натрия усиливает эффекты алкогольсодержащих напитков.

Одновременное применение метамизола натрия с циклоспорином снижает уровень последнего в плазме крови.

При одновременном применении с метамизолом натрия тиамазол и мелфалан повышают риск развития лейкопении.

Седативные средства и транквилизаторы усиливают анальгезирующее действие метамизола натрия.

Рентгеноконтрастные вещества, коллоидные кровезаменители и пенициллин не должны применяться во время применения метамизола натрия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АнвиЛаб ООО
141302 Московская обл.
Сергиево-Посадский муниципальный р-н,
городское поселение Сергиев-Посад
Фестивальная ул. 10
Тел./Факс: (495) 921-43-42

АНТИСТАКС® (ANTISTAX®)

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
GINSANA SA (Швейцария)
или DELPHARM REIMS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №1, коричневато-красного цвета; содержимое капсул – порошок коричневого или коричневого с красновато-фиолетовым оттенком цвета, с характерным слегка ароматным запахом; допускается комкование и слипание порошка в виде столбика.

	1 капс.
сухой экстракт красных листьев винограда (4-6:1)	180 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 9.35 мг, декстроза жидкая (декстроза, олиго- и полисахариды) – 38.25 мг, крахмал кукурузный – 8.4 мг, магния стеарат – 2.6 мг, тальк – 8.4 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 63.004 мг, натрия лаурилсульфат – 0.152 мг, титана диоксид (Е171) – 0.76 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.912 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.152 мг, вода очищенная – 11.02 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

антистакс
капсулы
50 капсул
антистакс
капсулы
100 капсул

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Экстракт красных листьев винограда содержит фармакологически активные флавоноиды, основными из которых являются кверцетина глюкуронид и изокверцетин. Препарат оказывает защитное действие на эндотелий сосудов (стабилизируя мембраны, увеличивая эластичность сосудов), нормализует сосудистую проницаемость. Снижение проницаемости сосудистой стенки для плазмы, белков или воды из сосудов в окружающую ткань замедляет образование отеков и уменьшает уже существующие отеки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В соответствии с Международной конвенцией (EMEA HMPWG 11/99) при проведении клинических испытаний препаратов растительного происхождения не требуется изолированное исследование фармакокинетических параметров.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и симптоматическое лечение хронической венозной недостаточности (в сочетании с варикозным расширением вен), включая отеки нижних конечностей, ощущения тяжести и усталости в нижних конечностях, чувство напряжения, парестезии и боль.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь по 2 капс. 1 раз/сут до еды, утром. При необходимости доза может быть увеличена до 4 капс./сут.

Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой. Курс лечения составляет 12 недель. Возможно применение повторного курса по рекомендации врача.

С *целью профилактики обострений* препарат принимают по 2 капс. 1 раз/сут в течение 4 недель. Профилактически препарат рекомендуется применять 2 раза в год.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны кожи и подкожных тканей, аллергические реакции: редко (менее 1%) – генерализованная зудящая кожная сыпь; очень редко (менее 0.1%) – крапивница и другие реакции гиперчувствительности.

Со стороны ЖКТ: редко (менее 1%) – дискомфорт в желудке, тошнота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Антистакс® не рекомендуется принимать при беременности и в период грудного вскармливания, т.к. исследования по безопасности применения препарата у беременных и у женщин, кормящих грудью, не проводились.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае возникновения, особенно в одной ноге, внезапного отека, покраснения кожи, чувство напряжения, жжения и боли необходимо немедленно обратиться к врачу. Эти симптомы могут быть следствием развития тромбофлебита. После консультации с врачом можно возобновить применение препарата.

В случае недостаточного или неудовлетворительного терапевтического эффекта в течение 6 недель лечения, следует проконсультироваться с врачом в отношении других возможных причин периферических отеков.

В 1 капсуле содержится 7.5 мг глюкозы (0.00063 ХЕ). В максимальной суточной дозе (4 капсулы) содержится 30 мг глюкозы (0.0025 ХЕ).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились. До настоящего времени не было выявлено случаев влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщалось о единичных случаях передозировки препаратом, при этом специфических симптомов, требующих лечение, не выявлено. Не зафиксировано ни одного серьезного нежелательного явления, связанного с лечением препаратом Антистакс®.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Антистакс® не установлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

АНТИФЛУ (ANTIFLU)

PARACETAMOL, PHENYLEPHRINE, CHLORPHENAMINE

зарегистрировано и произведено
SAGMEL, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "Antiflu" на одной стороне.

	1 таб.
парацетамол	325 мг
фенилэфрина гидрохлорид	5 мг
хлорфенамина малеат	2 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, стеариновая кислота, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, кремния диоксид коллоидный, магния силикат, магния стеарат.

Состав оболочки: полиэтиленгликоль, масло минеральное.

Состав красителя: D&C Желтый #10 Лак.

12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

✧ ***Порошок для приготовления раствора для приема внутрь*** в виде смеси кристаллических порошков белого или желтого цвета со слабым запахом лимона.

	1 пак.
парацетамол	650 мг
фенилэфрина гидрохлорид	10 мг
хлорфенамина малеат	4 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, лимонная кислота, кремния диоксид, ароматизатор лимонный натуральный, натрия цитрат трехосновной, крахмал, сахароза, титана диоксид, кальция фосфат трехзамещенный, краситель FD&C желтый 10, краситель FD&C желтый 6.

17 г – пакетики из ламинированной фольги (5) – пачки картонные.

АНТИФЛУ® КИДС (ANTIFLU KIDS)

PARACETAMOL, ASCORBIC ACID, CHLORPHENAMINE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
CONTRACT PHARMACAL CORPORATION (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Порошок для приготовления раствора для приема внутрь*** белый или белый с желтоватым оттенком, сыпучий, включающий кристаллические частицы, с запахом малины; приготовленный раствор светло-розового цвета, непрозрачный, с запахом малины.

	1 пак.
парацетамол	160 мг
аскорбиновая кислота	50 мг
хлорфенамина малеат	1 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота – 50 мг, краситель красный очаровательный – 0.05 мг, ароматизатор малиновый – 100 мг, кремния диоксид коллоидный (силлоид) – 4 мг, кремния диоксид – 20 мг, натрия цитрата дигидрат – 2 мг, крахмал кукурузный – 1 мг, сахарная пудра – 2794.95 мг, сахароза – 8800 мг, титана диоксид – 1 мг, кальция фосфат – 1 мг.

12 г – пакетики из ламинированной фольги (5) – пачки картонные.

12 г – пакетики из ламинированной фольги (8) – пачки картонные.

АНТИФЛУ
КИДС
8
АНТИФЛУ
КИДС

☆АПИДРА® СолоСтар® (APIDRA® SoloStar®)

INSULIN GLULISINE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
произведено
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
или САНОФИ-АВЕНТИС ВОСТОК ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения прозрачный, бесцветный или почти бесцветный.

	1 мл
инсулин глулизин	100 ЕД (3.49 мг)

Вспомогательные вещества: метакрезол (m-крезол), трометамол, натрия хлорид, полисорбат 20, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота, вода д/и.

3 мл – картриджи бесцветного стекла (тип I), вмонтированные в одноразовые шприц-ручки СолоСтар® (5) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инсулин глулизин является рекомбинантным аналогом человеческого инсулина, который по силе действия равен обычному человеческому инсулину. Инсулин глулизин начинает действовать быстрее и имеет меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин.

Апидра® СолоСтар®
100 ЕД/мл
раствор для
подкожного введения
5 шприц-ручек СолоСтар® по 3 мл
sanofi aventis

Наиболее важным действием инсулина и аналогов инсулина, включая инсулин глулизин, является регуляция обмена глюкозы. Инсулин снижает концентрацию глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы периферическими тканями, особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью, а также ингибируя образование глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах, подавляет протеолиз и увеличивает синтез белка. Исследования, проведенные у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом, показали, что при п/к введении инсулин глулизин начинает действовать быстрее и имеет меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин. При п/к введении гипогликемическое действие инсулина глулизина начинается через 10-20 мин. При в/в введении эффекты снижения уровня глюкозы в крови инсулина глулизина и растворимого человеческого инсулина являются равными по силе. Одна единица инсулина глулизина имеет ту же самую глюкозопонижающую активность, что и одна единица растворимого человеческого инсулина.

В исследовании фазы I у пациентов с сахарным диабетом 1 типа оценивались глюкозопонижающие профили инсулина глулизина и растворимого человеческого инсулина, вводившихся п/к в дозе 0.15 ЕД/кг в разное время по отношению к стандартному 15-минутному приему пищи. Результаты исследования показали, что инсулин глулизин, введенный за 2 мин до приема пищи, обеспечивал такой же гликемический контроль после еды, что и растворимый человеческий инсулин, введенный за 30 мин до приема пищи. При введении за 2 мин до приема пищи инсулин глулизин обеспечивал лучший гликемический контроль после еды, чем растворимый человеческий инсулин, введенный за 2 мин до приема пищи. Инсулин глулизин, введенный через 15 мин после начала приема пищи, давал такой же гликемический контроль после еды, что и растворимый человеческий инсулин, вводимый за 2 мин до приема пищи.

Исследование фазы I, проводившееся с инсулином глулизином, инсулином лизпро и растворимым человеческим инсулином у группы пациентов с ожирением, продемонстрировало, что у этих пациентов инсулин глулизин сохраняет свои характеристики быстрого действия. В этом исследовании время достижения 20% от полного AUC составляло 114 мин для инсулина глулизина, 121 мин для инсулина лизпро и 150 мин для растворимого человеческого инсулина, а $AUC_{(0-2\ ч)}$, отражающее также раннюю глюкозопонижающую активность, соответственно, составляло 427 мг/кг для инсулина глулизина, 354 мг/кг для инсулина лизпро, и 197 мг/кг для растворимого человеческого инсулина.

Клинические исследования

Сахарный диабет 1 типа

В 26-недельном клиническом исследовании фазы III, в котором проводилось сравнение инсулина глулизина с инсулином лизпро, вводившимися п/к незадолго до еды (за 0-15 мин) пациентам с сахарным диабетом 1 типа, использующим в качестве базального инсулина инсулин гларгин, инсулин глулизин был сопоставим с инсулином лизпро в отношении гликемического контроля, который оценивался по изменению концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA_{1C}) на момент конечной точки исследования в сравнении с исходом. Наблюдались сопоставимые значения глюкозы крови, определяемые путем самоконтроля. При введении инсулина глулизина в отличие от лечения инсулином лизпро не потребовалось повышения дозы базального инсулина.

12-недельное клиническое исследование III фазы, проведенное у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, получавших в качестве базальной терапии инсулин гларгин, показало, что эффективность введения инсулина глулизина непосредственно после еды была сопоставима с таковой при введении инсулина глулизина непосредственно перед приемом пищи (за 0-15 мин) или растворимого человеческого инсулина (за 30-45 мин до еды).

В популяции пациентов, выполнивших протокол исследования, в группе пациентов, получавших перед едой инсулин глулизин, наблюдалось достоверно большее снижение HbA_{1C} по сравнению с группой пациентов, получавших растворимый человеческий инсулин.

Сахарный диабет 2 типа

26-недельное клиническое исследование фазы III с последовавшим за ним 26-недельным продолжением в виде исследования по безопасности было проведено для сравнения инсулина глулизина (за 0-15 мин до приема пищи) с растворимым человеческим инсулином (за 30-45 мин приема пищи), которые вводились п/к пациентам с сахарным диабетом 2 типа, кроме этого получавших в качестве базального инсулина инсулин-изофан. Средний индекс массы тела пациентов составлял 34.55 кг/м². Инсулин глулизин показал большее снижение концентрации HbA_{1C} от исходного значения по сравнению с растворимым человеческим инсулином (-0.46% для инсулина глулизина и -0.30% для растворимого человеческого инсулина, p=0.0029). В этом исследовании большинство пациентов (79%) смешивали свой инсулин короткого действия с инсулином-изофаном непосредственно перед инъекцией. 58 пациентов на момент рандомизации использовали пероральные гипогликемические препараты и получили инструкции по продолжению их приема в той же самой (неизмененной) дозе.

При проведении непрерывной п/к инфузии инсулина с помощью помпового устройства (при сахарном диабете 1 типа) у 59 пациентов, получавших лечение препаратом Апидра® или инсулином аспарт, в обеих группах лечения наблюдалась низкая частота окклюзии катетера (0.08 окклюзий в месяц при применении препарата Апидра® и 0.15 окклюзий в месяц при применении инсулина аспарт), а также подобная частота реакций в месте введения (10.3% при применении препарата Апидра® и 13.3% при применении инсулина аспарт).

У детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, которым в качестве базального инсулина 1 раз/сут вечером вводили инсулин гларгин или 2 раза/сут утром и вечером инсулин-изофан, при сравнении эффективности и безопасности лечения инсулином глулизином и инсулином лизпро при их п/к введении за 15 мин до приема пищи было показано, что гликемический контроль, частота развития гипогликемии, потребовавшей вмешательства третьих лиц, а также частота тяжелых гипогликемических эпизодов были сопоставимыми в обеих группах лечения. При этом через 26 недель лечения у пациентов, получавших лечение инсулином глулизином для достижения гликемического контроля, сопоставимого с инсулином лизпро, потребовалось достоверно меньшее увеличение суточных доз базального инсулина, быстро действующего инсулина и суммарной дозы инсулина

Расовое происхождение и пол

В контролируемых клинических исследованиях у взрослых не было показано различий в безопасности и эффективности инсулина глулизина при анализе подгрупп, выделенных по расовой принадлежности полу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В инсулине глулизине замещение аминокислоты аспарагин человеческого инсулина в позиции B3 на лизин и лизина в позиции B29 на глутаминовую кислоту способствует более быстрой абсорбции.

Всасывание и распределение

AUC у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа продемонстрировали, что абсорбция инсулина глулизина по сравнению с растворимым человеческим инсулином была приблизительно в 2 раза быстрее, а достигаемая C_{max} была приблизительно в 2 раза больше.

В исследовании, проведенном у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, после п/к введения инсулина глулизина в дозе 0.15 ЕД/кг C_{max} составляла 82±1.3 мкЕД/мл и достигалась в течение 55 мин, по сравнению с C_{max}, составляющей 46±1.3 мкЕД/мл и достигающейся в течение 82 мин, для растворимого человеческого инсулина. Среднее время пребывания в системном кровотоке у инсулина глулизина было короче (98 мин), чем у растворимого человеческого инсулина (161 мин).

В исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после п/к введения инсулина глулизина в дозе 0.2 ЕД/кг C_{max} составляла 91 мкЕД/мл (от 78 до 104 мкЕД/мл).

При п/к введении инсулина глулизина в область передней брюшной стенки, бедра или плеча (в область дельтовидной мышцы) абсорбция была более быстрой при введении в область передней брюшной стенки по сравнению с введением препарата в область бедра. Скорость абсорбции из области дельтовидной мышцы была промежуточной. Абсолютная биодоступность инсулина глулизина после п/к введения составляла приблизительно 70% (73% из области передней брюшной стенки, 71 из области дельтовидной мышцы и 68% из области бедра) и имела низкую вариабельность у разных пациентов.

Распределение и выведение

Распределение и выведение инсулина глулизина и растворимого человеческого инсулина после в/в введения являются подобными, с V_d, составляющими 13 л и 22 л, и $T_{1/2}$, составляющими 13 и 18 мин, соответственно.

После п/к введения инсулин глулизин выводится быстрее, чем растворимый человеческий инсулин, имея кажущийся $T_{1/2}$, составляющий 42 мин, по сравнению с кажущимся $T_{1/2}$ растворимого человеческого инсулина, составляющим 86 мин. При перекрестном анализе исследований инсулина глулизина как у здоровых лиц, так и у лиц с сахарным диабетом 1 и 2 типа, кажущийся $T_{1/2}$ находился в диапазоне от 37 до 75 мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

В клиническом исследовании, проведенном у лиц без сахарного диабета с широким диапазоном функционального состояния почек (КК > 80 мл/мин, 30-50 мл/мин, < 30 мл/мин), в целом быстрота наступления эффекта инсулина глулизина сохранялась. Однако потребность в инсулине при наличии почечной недостаточности может быть снижена.

У пациентов с нарушениями функции печени фармакокинетические показатели не изучались.

Имеются очень ограниченные данные по фармакокинетике инсулина глулизина у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства инсулина глулизина были исследованы у детей (7-11 лет) и подростков (12-16 лет) с сахарным диабетом 1 типа. В обеих возрастных группах инсулин глулизин быстро абсорбируется с T_{max} и C_{max} подобными таковым у взрослых. Как и у взрослых при введении непосредственно перед тестом с приемом пищи инсулин глулизин обеспечивает лучший контроль глюкозы крови после еды, чем растворимый человеческий инсулин. Повышение концентрации глюкозы в крови после еды ($AUC_{0-6\ ч}$) составляло 641 мг/ч×дл для инсулина глулизина и 801 мг/ч×дл для растворимого человеческого инсулина.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 6 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Апидра® СолоСтар® следует вводить незадолго (за 0-15 мин) до или вскоре после приема пищи.

Препарат Апидра® СолоСтар® следует использовать в схемах лечения, включающих или инсулин средней продолжительности действия или длительно действующий инсулин или аналог инсулина длительного действия. Кроме того, препарат Апидра® СолоСтар® можно применять в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами.

Режим дозирования препарата Апидра® СолоСтар® подбирают индивидуально.

Введение препарата

Препарат Апидра® СолоСтар® вводят путем п/к инъекции или путем непрерывной п/к инфузии с помощью помпового устройства

П/к инъекции

П/к инъекции препарата Апидра® СолоСтар® следует производить в область передней брюшной стенки, плеча или бедра.

Места инъекций и места инфузий в пределах указанных областей (передняя брюшная стенка, бедро или плечо) следует чередовать при каждом новом введении препарата. На скорость абсорбции и, соответственно, на начало и продолжительность действия могут влиять: место введения, физическая нагрузка и другие изменяющиеся условия. П/к введение в брюшную стенку обеспечивает несколько более быструю абсорбцию, чем введение в другие вышеуказанные участки тела.

Следует соблюдать меры предосторожности для исключения попадания препарата непосредственно в кровеносные сосуды. После введения препарата нельзя производить массаж области введения. Пациенты должны быть обучены правильной технике проведения инъекций.

Смешивание с инсулинами при проведении п/к инъекций

Препарат Апидра® можно смешивать с человеческим инсулином-изофаном.

При смешивании препарата Апидра® с человеческим инсулином-изофаном, препарат Апидра® следует набирать в шприц первым. П/к инъекцию следует производить сразу же после смешивания.

Смешанные вышеуказанные инсулины нельзя вводить в/в.

Применение препарата Апидра® с помповым устройством для проведения непрерывной п/к инфузии

Препарат Апидра® также можно водить с помощью помпового устройства для проведения непрерывной п/к инфузии инсулина. При необходимости препарат Апидра® может быть извлечен из картриджа шприц-ручки Апидра® СолоСтар® и использован для введения с помощью помпового устройства для проведения непрерывной подкожной инфузии. При этом набор для проведения инфузии и резервуар, которые используются с препаратом Апидра®, должны заменяться с соблюдением правил асептики, как минимум, каждые 48 ч. Эти рекомендации могут отличаться от общих инструкций в руководствах по использованию помповых устройств. Важно, чтобы пациенты следовали вышеуказанным специальным инструкциям по применению препарата Апидра®. Несоблюдение этих специальных инструкций по применению препарата Апидра® может привести к развитию серьезных нежелательных реакций. При использовании препарата Апидра® с помповым устройством для проведения непрерывной п/к инфузии его нельзя смешивать с другими инсулинами или растворителями.

Пациенты, которым вводят препарат Апидра® путем непрерывной п/к инфузии, должны иметь альтернативные системы для введения инсулина и должны быть обучены введению инсулина путем п/к инъекции (на случай поломки используемого помпового устройства).

При использовании препарата Апидра® с помповыми устройствами для проведения непрерывной п/к инфузии инсулина нарушение работы помпового устройства, неисправность набора для проведения инфузии или ошибки в обращении с ними могут быстро привести к развитию гипергликемии, кетоза и диабетического кетоацидоза. В случае развития гипергликемии или кетоза или диабетического кетоацидоза требуется быстрое выявление и устранение причин их развития.

Следует точно выполнять инструкции по правильному обращению с предварительно заполненной шприц-ручкой СолоСтар®.

Особые группы пациентов

У **пациентов с почечной недостаточностью** потребность в инсулине может снижаться.

У **пациентов с нарушением функции печени** потребность в инсулине может снижаться из-за сниженной способности к глюконеогенезу и замедлению метаболизма инсулина.

Имеющиеся данные по фармакокинетике препарата у **пациентов пожилого возраста** с сахарным диабетом недостаточны. Нарушение функции почек в пожилом возрасте может привести к снижению потребности в инсулине.

Препарат Апидра® можно применять у **детей старше 6 лет и подростков**. Клиническая информация по применению препарата у **детей младше 6 лет** ограничена.

Правила использования и обращения с предварительно заполненной шприц-ручкой СолоСтар®

Перед первым использованием шприц-ручку необходимо подержать при комнатной температуре 1-2 ч.

Перед использованием следует осмотреть картридж внутри шприц-ручки. Его следует использовать только в случае, если раствор прозрачен, бесцветен, не содержит видимых твердых частиц и по консистенции напоминает воду.

Пустые шприц-ручки СолоСтар® не должны использоваться повторно и подлежат уничтожению.

Для предотвращения инфицирования предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и не передаваться другому лицу.

Перед использованием шприц-ручки СолоСтар® следует внимательно прочитать информацию по использованию.

Перед каждым использованием необходимо с осторожностью подсоединить новую иглу к шприц-ручке и провести тест на безопасность. Необходимо использовать только иглы, совместимые со шприц-ручкой СолоСтар®. Необходимо принимать специальные меры предосторожности во избежание несчастных случаев, связанных с применением иглы, и возможностью переноса инфекции.

Ни в коем случае не следует использовать шприц-ручку СолоСтар® при ее повреждении или при неуверенности в том, что она будет работать надлежащим образом.

Следует всегда иметь в наличии запасную шприц-ручку СолоСтар® на случай потери или повреждения имеющегося экземпляра шприц-ручки СолоСтар®.

Если шприц-ручка СолоСтар® хранится в холодильнике, ее следует достать за 1-2 ч перед предполагаемой инъекцией, чтобы раствор принял комнатную температуру. Введение охлажденного инсулина является более болезненным. Использованная шприц-ручка СолоСтар® должна подвергаться уничтожению.

Шприц-ручку СолоСтар® необходимо предохранять от пыли и грязи. Внешнюю сторону шприц-ручки СолоСтар® можно очищать, протирая ее влажной тканью. Не следует погружать в жидкость, промывать и смазывать шприц-ручку СолоСтар®, поскольку этим можно ее повредить.

Шприц-ручка СолоСтар® точно дозирует инсулин и безопасна в работе. Она также требует бережного обращения. Следует избегать ситуаций, при которых может произойти повреждение шприц-ручки СолоСтар®. При подозрении на повреждение имеющегося экземпляра шприц-ручки СолоСтар®, следует использовать новую шприц-ручку.

Стадия 1. Контроль инсулина

Необходимо проверить этикетку на шприц-ручке СолоСтар® для того, чтобы убедиться, что он содержит соответствующий инсулин. Для препарата Апидра® шприц-ручка СолоСтар® синего цвета с темно-синей кнопкой с рельефным кольцом для введения инъекции. После снятия колпачка шприца-ручки контролируют внешний вид содержащегося в ней инсулина: раствор инсулина должен быть прозрачен, бесцветен, не содержать видимых твердых частиц и по консистенции напоминать воду.

Стадия 2. Подсоединение иглы

Необходимо использовать только иглы, совместимые со шприц-ручкой СолоСтар®. Для каждой последующей инъекции всегда применяют новую стерильную иглу. После удаления колпачка иглу необходимо осторожно установить на шприц-ручке.

Стадия 3. Выполнение испытания на безопасность

Перед введением каждой инъекции необходимо провести тест на безопасность и убедиться, что шприц-ручка и игла хорошо работают и пузырьки воздуха удалены.

Отмеряют дозу, равную 2 единицам.

Наружный и внутренний колпачки иглы должны быть сняты.

Располагая шприц-ручку иглой вверх, осторожно постукивают по картриджу с инсулином пальцем таким образом, чтобы все пузырьки воздуха направились по направлению к игле.

Полностью нажимают на кнопку введения инъекции.

Если инсулин появляется на кончике иглы, это означает, что шприц-ручка и игла работают правильно.

Если появления инсулина на кончике иглы не наблюдается, то стадия 3 может быть повторена до тех пор, пока инсулин не появится на кончике иглы.

Стадия 4. Выбор дозы

Доза может быть установлена с точностью до 1 единицы от минимальной дозы (1 единица) до максимальной дозы (80 единиц). Если необходимо ввести дозу, превышающую 80 единиц, следует провести 2 или более инъекций.

Дозировочное окошко должно показывать "0" после завершения испытания на безопасность. После этого может быть установлена необходимая доза.

Стадия 5. Введение дозы

Пациент должен быть проинформирован о технике проведения инъекции медицинским работником.

Иглу необходимо ввести под кожу.

Кнопка введения инъекции должна быть нажата полностью. Она удерживается в этом положении в течение еще 10 сек до момента извлечения иглы. Таким образом, обеспечивается введение выбранной дозы инсулина полностью.

Стадия 6. Извлечение и выбрасывание иглы

Во всех случаях игла после каждой инъекции должна быть удалена и выброшена. Этим обеспечивается профилактика загрязнения и/или внесения инфекции, попадания воздуха в емкость для инсулина и утечки инсулина.

При удалении и выбрасывании иглы должны быть осуществлены специальные меры предосторожности. Следует соблюдать рекомендованные меры безопасности для удаления и выбрасывания игл (например, техника надевания колпачка одной рукой) для того, чтобы уменьшить риск несчастных случаев, связанных с применением иглы, а также предотвращения инфицирования.

После удаления иглы следует закрыть шприц-ручку СолоСтар® колпачком.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны обмена веществ: гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулинотерапии, может возникать в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем. Симптомы развития гипогликемии обычно возникают внезапно. Однако обычно психоневрологическим нарушениям на фоне нейрогликопении (чувство усталости, необычная утомляемость или слабость, снижение способности к концентрации внимания, сонливость, зрительные расстройства, головная боль, тошнота, спутанность сознания или его потеря, судорожный синдром) предшествуют симптомы адренергической контррегуляции (активации симпатоадреналовой системы в ответ на гипогликемию): чувство голода, раздражительность, нервное возбуждение или тремор, беспокойство, бледность кожных покровов, "холодный" пот, тахикардия, выраженное сердцебиение (чем быстрее развивается гипогликемия и чем она тяжелее, тем сильнее выражены симптомы адренергической контррегуляции).

Эпизоды тяжелой гипогликемии, особенно повторяющиеся, могут приводить к поражению нервной системы. Длительная и выраженная гипогликемия может угрожать жизни пациентов, т.к. при нарастании гипогликемии возможен даже смертельный исход.

Местные реакции гиперчувствительности на инсулин: могут возникать местные реакции гиперчувствительности (гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции инсулина). Эти реакции обычно исчезают через несколько дней или недель применения препарата. В некоторых случаях эти реакции могут быть не связаны с инсулином, а обусловлены раздражением кожи, вызванным антисептической обработкой ее перед инъекцией или неправильным проведением п/к инъекции (при нарушении правильной техники проведения п/к инъекции).

Системные реакции гиперчувствительности на инсулин: возможно – сыпь по всему телу, иногда сопровождающаяся зудом, чувство стесненности в груди, ощущение удушья, снижение АД, учащение пульса, обильное потоотделение. Тяжелые случаи генерализованной аллергии, включая анафилактические реакции, могут угрожать жизни пациента.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: возможно – липодистрофия (нарушение чередования мест введения инсулина в какую-либо из областей/введение препарата в одно и то же место может замедлить абсорбцию инсулина). Постоянное чередование мест инъекции в пределах одной из областей введения (область бедра, плеча, передней поверхности брюшной стенки) способствует уменьшению и профилактике развития липодистрофии.

Прочие: сообщалось о случайном введении других инсулинов по ошибке, особенно длительно действующих инсулинов, вместо инсулина глулизина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипогликемия;
- повышенная чувствительность к инсулину глулизину или к какому-либо из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует применять при беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Отсутствуют контролируемые клинические исследования по применению препарата Апидра® у беременных женщин. Ограниченное количество данных, полученных по беременным женщинам (сообщалось о менее чем 300 исходах беременностей), получавшим инсулин гларгин, не указывают на его неблагоприятное воздействие на течение беременности, внутриутробное развитие плода или на новорожденного ребенка.

Репродуктивные исследования на животных не выявили каких-либо различий между инсулином глулизином и человеческим инсулином в отношении течения беременности, эмбрионального/фетального развития, родов и постнатального развития.

Применение препарата Апидра® СолоСтар® у беременных следует проводить с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови и поддержание гликемического контроля.

Пациенткам с имевшимся до беременности или гестационным сахарным диабетом необходимо в течение всей беременности поддерживать гликемический контроль. Во время I триместра беременности потребность в инсулине может уменьшаться, а во время II и III триместров она, как правило, может увеличиваться. Сразу же после родов потребность в инсулине быстро снижается.

Неизвестно, выделяется ли инсулин глулизин с грудным молоком. У женщин в период грудного вскармливания может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перевод пациента на новый тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением, т.к. может потребоваться изменение дозы вследствие изменения концентрации инсулина, торговой марки (производителя), типа инсулина (растворимый, инсулин-изофан и т.д.), вида инсулина (животного происхождения) и/или способа производства. Кроме того, может потребоваться коррекция сопутствующей пероральной гипогликемической терапии. Использование неадекватных доз инсулина или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза – состояний, которые являются потенциально опасными для жизни.

Время, через которое развивается гипогликемия, зависит от скорости наступления эффекта используемых инсулинов и, в связи с этим, может изменяться при изменении схемы лечения. К условиям, которые могут изменить или сделать менее выраженными предвестники развития гипогликемии, относятся: длительное существование сахарного диабета, интенсификация инсулинотерапии, наличие диабетической невропатии, прием некоторых лекарственных препаратов, таких как бета-адреноблокаторы, или перевод пациента с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин.

Коррекция доз инсулина может также потребоваться в случае, если пациенты увеличивают физическую активность или изменяют свой обычный распорядок приема пищи. Физическая нагрузка, выполненная непосредственно после еды, может увеличить риск развития гипогликемии. По сравнению с растворимым человеческим инсулином после инъекции быстро действующих аналогов инсулина гипогликемия может развиваться раньше.

Некомпенсированные гипогликемическая или гипергликемическая реакции могут привести к потере сознания, развитию комы или смертельному исходу.

Потребность в инсулине может изменяться при заболеваниях или эмоциональных перегрузках.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Гипергликемия и гипогликемия, а также зрительные расстройства, возникающие при их развитии, могут ухудшить способность к концентрации и замедлить психомоторные реакции пациента. Это может представлять риск при управлении им транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности. Это особенно опасно у пациентов, у которых ослаблены или отсутствуют симптомы, предвещающие развитие гипогликемии, или у которых имеются частые эпизоды гипогликемии. Это следует учитывать в каждом конкретном случае для принятия решения о возможности или невозможности для пациента управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Пациентам следует рекомендовать во время управление транспортными средствами принимать меры предосторожности для того, чтобы избегать возможности развития гипогликемии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при избыточной дозе инсулина по отношению к потребности в нем, определяющейся потреблением пищи и энерготратами, может развиться гипогликемия. Отсутствуют специальные данные по передозировке инсулина глулизина; однако при его передозировке возможно развитие гипогликемии.

Лечение: эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих сахар. Поэтому рекомендуется, чтобы пациенты с сахарным диабетом постоянно имели при себе кусочки сахара, конфеты, печенье или сладкий фруктовый сок. Эпизоды тяжелой гипогликемии с комой, судорогами и неврологическими расстройствами могут быть купированы в/м или п/к введением 0.5-1 мг глюкагона или в/в введением 20% раствора декстрозы (глюкозы) медицинским работником.

После восстановления сознания рекомендуется давать пациенту углеводы внутрь для предотвращения повторения гипогликемии, которое возможно после кажущегося клинического улучшения. После введения глюкагона для установления причины этой тяжелой гипогликемии и предотвращения развития других подобных эпизодов пациент должен наблюдаться в стационаре.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследований по фармакокинетическому взаимодействию не проводилось. На основании имеющихся эмпирических знаний в отношении других подобных лекарственных средств возникновение клинически значимого фармакокинетического взаимодействия маловероятно. Некоторые лекарственные средства могут влиять на метаболизм глюкозы, что может потребовать коррекции доз инсулина глулизина и особенно тщательного контроля лечения.

Лекарственные средства, которые способны усиливать гипогликемическое действие инсулина и увеличивать предрасположенность к гипогликемии: пероральные гипогликемические средства, ингибиторы АПФ, дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты и сульфаниламидные противомикробные средства.

Лекарственные средства, которые способны ослаблять гипогликемическое действие инсулина: ГКС, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматропин, симпатомиметики (например, эпинефрин/адреналин/, сальбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, эстрогены, гестагены (например, в гормональных контрацептивах), ингибиторы протеазы и атипичные нейролептики (например, оланзапин и клозапин).

Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития или этанол могут или потенцировать или ослаблять гипогликемическое действие инсулина.

Пентамидин может вызывать гипогликемию с последующей гипергликемией.

При применении лекарственных средств с симпатолитической активностью (бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин) симптомы рефлекторной адренергической активации в ответ на гипогликемию могут быть менее выраженными или отсутствовать.

Фармацевтическое взаимодействие

В связи с отсутствием исследований совместимости инсулин глулизин не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными средствами, за исключением человеческого инсулина-изофана.

При введении с помощью инфузионного помпового устройства препарат Апидра® не должен смешиваться с растворителями и другими препаратами инсулина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 2 года.

Срок годности препарата в одноразовой шприц-ручке Апидра® СолоСтар® после первого использования – 4 недели. Рекомендуется отмечать на этикетке дату первого введения препарата.

После начала использования одноразовые шприц-ручки Апидра® СолоСтар® следует хранить при температуре не выше 25°С в недоступном для детей месте, защищать от воздействия света.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

☆АПРОВЕЛЬ® (APROVEL®)

IRBESARTAN

зарегистрировано
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой в виде сердца на одной стороне и числа "2872" – на другой.

	1 таб.
ирбесартан	150 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 51 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 27 мг, кроскармеллоза натрия – 12 мг, гипромеллоза – 5 мг, магния стеарат – 2.5 мг, кремния диоксид – 2.5 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай® белый – 10 мг (лактозы моногидрат – 36%, гипромеллоза – 28%, макрогол 3000 – 10%, титана диоксид (E171) – 26%), воск карнаубский – не менее 0.05 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой в виде сердца на одной стороне и числа "2873" – на другой.

	1 таб.
ирбесартан	300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 102 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 54 мг, кроскармеллоза натрия – 24 мг, гипромеллоза – 10 мг, магния стеарат – 5 мг, кремния диоксид – 5 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай® белый – 20 мг (лактозы моногидрат – 36%, гипромеллоза – 28%, макрогол 3000 – 10%, титана диоксид (E171) – 26%), воск карнаубский – не менее 0.1 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

АПРОВЕЛЬ
300 мг
ирбесартан
28 таблеток
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат, селективный антагонист рецепторов ангиотензина II (типа AT_1).

Блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, реализующиеся через AT_1-рецепторы, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II. Специфическое антагонистическое действие в отношении AT_1-рецепторов приводит к увеличению концентрации ренина и ангиотензина II в плазме крови и к снижению концентрации альдостерона в плазме крови. При применении в рекомендованных дозах препарата концентрация иона калия в сыворотке крови существенно не меняется.

Ирбесартан не ингибирует кининазу II (АПФ), с помощью которой, происходит образование ангиотензина II и разрушение брадикинина до неактивных метаболитов. Для проявления своего эффекта ирбесартан не требует метаболической активации.

Ирбесартан снижает АД при минимальном изменении ЧСС. При приеме в дозах до 900 мг 1 раз/сут снижение АД носит дозозависимый характер.

Максимальное снижение АД достигается через 3-6 ч после приема препарата внутрь, и гипотензивный эффект сохраняется по крайней мере на протяжении 24 ч. Через 24 ч после приема в рекомендованных дозах снижение АД составляет 60-70% по сравнению с максимальным снижением диастолического и систолического АД. При приеме 1 раз/сут в дозе 150-300 мг величина снижения АД к концу междозового интервала (т.е. через 24 ч после приема препарата) в положении пациента лежа или сидя в среднем на 8-13/5-8 мм рт. ст. больше по сравнению с плацебо.

Прием препарата в дозе 150 мг 1 раз/сут вызывает такой же антигипертензивный ответ (снижение АД перед приемом очередной дозы препарата и среднее снижение АД за 24 ч) как и прием препарата в дозе 75 мг 2 раза/сут.

Антигипертензивное действие препарата Апровель® развивается в течение 1-2 недель, а максимальный терапевтический эффект достигается через 4-6 недель после начала лечения. Антигипертензивный эффект сохраняется в условиях длительного лечения. После прекращения лечения АД постепенно возвращается к исходной величине, синдром отмены отсутствует.

В исследованиях, в которых Апровель® применялся в дополнение к другим гипотензивным препаратам при необходимости достижения целевого уровня АД, получены доказательства нефропротекторного действия препарата Апровель® у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

Ирбесартан не оказывает влияния на содержание мочевой кислоты в сыворотке крови или на выделение мочевой кислоты с мочой.

Пациенты негроидной расы слабее реагируют на монотерапию препаратом Апровель® (как и на все другие лекарственные средства, влияющие на РААС).

Эффективность препарата Апровель® не зависит от возраста и пола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. C_{max} ирбесартана в плазме крови достигается через 1.5-2 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет 60-80%. Одновременный прием пищи существенно не влияет на биодоступность препарата.

Ирбесартан обладает линейной и пропорциональной дозе фармакокинетикой в интервале доз от 10 до 600 мг; при дозах свыше 600 мг (в 2 раза превышающих рекомендованную максимальную дозу) кинетика ирбесартана становится нелинейной (уменьшение абсорбции).

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет приблизительно 96%. Связывание с клеточными компонентами крови незначительно. V_d – 53-93 л. При ежедневном приеме 1 раз/сут C_{ss} достигается через 3 дня. При повторных приемах 1 раз/сут отмечается ограниченное накопление ирбесартана в плазме (менее 20%).

Метаболизм

После приема внутрь или в/в введения ^{14}C-ирбесартана 80-85% радиоактивности в циркулирующей плазме приходится на неизмененный ирбесартан.

Ирбесартан биотрансформируется в печени путем окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Ирбесартан окисляется, главным образом, с помощью изофермента CYP2C9, участие изофермента CYP3A4 в метаболизме ирбесартана является незначительным. Основной метаболит, находящийся в системном кровотоке, – ирбесартан глюкуронид (около 6%).

Выведение

Общий клиренс и почечный клиренс составляют 157-176 мл/мин и 3-3.5 мл/мин соответственно. Конечный $T_{1/2}$ составляет 11-15 ч. Ирбесартан и его метаболиты выводятся с желчью и мочой. После приема внутрь или в/в введения ^{14}C-ирбесартана около 20% радиоактивности обнаруживается в моче, остальная часть – в кале. Менее 2% введенной дозы выделяется с мочой в виде неизмененного ирбесартана.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Несколько более высокие концентрации ирбесартана в плазме отмечают у женщин (по сравнению с мужчинами). Однако различия в величине $T_{1/2}$ и накоплении ирбесартана не выявлены. Коррекция дозы ирбесартана у женщин не требуется.

Значения AUC и C_{max} ирбесартана были несколько выше у пациентов пожилого возраста (≥65 лет), чем у пациентов более молодого возраста, однако значения конечного $T_{1/2}$ достоверно не различались. Коррекции дозы ирбесартана у пожилых пациентов не требуется.

У пациентов с нарушениями функции почек или пациентов, которым проводится гемодиализ, показатели фармакокинетики ирбесартана существенным образом не изменяются. Ирбесатан не удаляется из организма при проведении гемодиализа.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкого или среднетяжелого течения фармакокинетические параметры препарата существенно не изменяются. Фармакокинетических исследований у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в качестве монотерапии и в сочетании с другими гипотензивными препаратами, например, тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов);
- нефропатия при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа (в составе комбинированной гипотензивной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи. Таблетку проглатывают целиком, запивая водой.

Начальная и поддерживающая доза составляет, как правило, 150 мг 1 раз/сут.

При недостаточном терапевтическом эффекте при применении препарата Апровель® в дозе 150 мг 1 раз/сут дозу можно увеличить до 300 мг, или возможно дополнительное применение диуретика (например, гидрохлоротиазида 12.5 мг) или другого гипотензивного препарата (например, бета-адреноблокатора, блокатора медленных кальциевых каналов длительного действия). В частности было показано, что дополнительный прием диуретика, такого как гидрохлоротиазид, усиливало действие препарата Апровель®.

У пациентов с нефропатией при артериальной гипертензии и сахарном диабете 2 типа лечение следует начинать с дозы 150 мг 1 раз/сут с постепенным ее увеличением до 300 мг 1 раз/сут (предпочтительная поддерживающая доза для лечения нефропатии).

У **пациентов с нарушенной функцией почек** коррекции режима дозирования не требуется, независимо от степени тяжести этого нарушения . Для **пациентов, находящихся на гемодиализе**, начальная доза составляет 75 мг/сут. Если не будет достигнуто снижение АД до целевых значений, то доза может быть увеличена.

У пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса до начала приема препарата Апровель® следует устранить гиповолемию и/или гипонатриемию.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (5-6 и 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью соответственно), как правило, не требуется коррекции режима дозирования. Клинический опыт применения препарата у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени** отсутствует.

Обычно **пациентам пожилого возраста** коррекция режима дозирования не требуется. Однако лечение **пациентов в возрасте старше 75 лет** следует начинать с дозы 75 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Безопасность препарата Апровель® изучалась в клинических исследованиях приблизительно у 5000 пациентов, включая 1300 пациентов с артериальной гипертензией, принимавших препарат в течение более 6 месяцев, и 400 пациентов, принимавших препарат в течение 1 года и более. Побочные эффекты у пациентов, принимавших Апровель®, обычно были умеренно выраженными и преходящими, и частота их возникновения не зависела от дозы (в рекомендованном интервале доз), пола, возраста и расы или от продолжительности лечения.

В плацебо-контролируемых исследованиях, в которых 1965 пациентов принимали ирбесартан (в среднем в течение 1-3 месяцев), прекращение лечения из-за развития каких-либо клинических или лабораторных побочных реакций потребовалось у 3.3% пациентов, принимавших препарат Апровель®, и у 4.5% пациентов, принимавших плацебо (различия были статистически достоверны).

Артериальная гипертензия

Частота возникновения перечисленных ниже побочных эффектов при приеме ирбесартана статистически достоверно не отличалась от таковой при приеме плацебо.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – ортостатическое головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тахикардия, приливы крови к коже лица, отеки.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота/рвота; нечасто – диарея, диспепсия/изжога.

Со стороны половой системы: нечасто – половая дисфункция.

Общие реакции: часто – утомляемость; нечасто – боль в грудной клетке.

Со стороны лабораторных показателей: во время проведения контролируемых клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией не наблюдалось клинически значимых изменений лабораторных показателей. У пациентов, принимавших ирбесартан часто (1.7%), отмечалось достоверное увеличение активности КФК, однако ни один такой случай не сопровождался клиническими проявлениями со стороны костно-мышечной системы.

Не требуется специального мониторинга лабораторных показателей для пациентов с артериальной гипертензией, получающих Апровель®.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа

Побочные эффекты были подобны таковым у пациентов с артериальной гипертензией за исключением ортостатических симптомов (головокружение, ортостатическое головокружение и ортостатическая гипотензия).

Со стороны нервной системы: очень часто – головокружение (10.2%) (при приеме плацебо 6%); часто – ортостатическое головокружение (5.4%) (при приеме плацебо 2.7%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ортостатическая гипотензия (5.4%) (при приеме плацебо 3.2%). Процент прекращения лечения из-за ортостатических симптомов при прием препарата Апровель® по сравнению с плацебо составлял для головокружения 0.3% против 0.5%, для ортостатического головокружения 0.2% против 0.0 % и для ортостатической гипотензии 0.0% против 0.0% соответственно.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боли в мышцах и костях.

Со стороны лабораторных показателей: гиперкалиемия при приеме ирбесартана пациентами с артериальной гипертензией и сахарным диабетом наблюдалась чаще, чем при приеме плацебо.

У пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией с микроальбуминурией и нормальной функцией почек гиперкалиемия (≥5.5% ммоль/л) при приеме ирбесартана в дозе 300 мг наблюдалась очень часто: у 29.4% пациентов, а в группе плацебо – у 22% пациентов. У пациентов с сахарным диабетом и повышенным АД с хронической почечной недостаточностью и выраженной протеинурией гиперкалиемия (≥5.5% ммоль/л) при приеме ирбесартана наблюдалась очень часто у 46.3% пациентов, а в группе плацебо – у 26.3% пациентов.

В клиническом исследовании IDNT, проведенном у пациентов с нефропатией (протеинурия ≥900 мг/сут и сывороточный креатинин 1-3 мг/дл) при артериальной гипертензии и сахарном диабете, процент пациентов с гиперкалиемией (>6 мэкв/л) при приеме препарата Апровель® составлял 18.6% против 6.0% при приеме плацебо. В клиническом исследовании IRMA 2, проведенном у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с микроальбуминурией (30-300 мг/сут) и нормальной функцией почек (сывороточный креатинин ≤1.5 мг/дл у мужчин и <1.1 мг/дл у женщин), процент пациентов с гиперкалиемией > 6 мэкв/л составлял 1.0% при приеме препарата Апровель® против 0% при приеме плацебо. В клиническом исследовании IDNT частота прекращения лечения из-за развития гиперкалиемии при применении препарата Апровель® и плацебо составляла 2.1% и 0.36% соответственно. В клиническом исследовании IRMA частота прекращения лечения из-за развития гиперкалиемии при приеме препарата Апровель® и плацебо составляла 0.5% и 0% соответственно.

Часто – у 1.7% пациентов с повышенным АД и диабетической нефропатией, принимавших ирбесартан, наблюдалось клинически незначимое снижение гемоглобина.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при постмаркетинговом применении препарата Апровель®

Со стороны иммунной системы: очень редко (как и у всех антагонистов рецепторов ангиотензина II) – аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна – звон в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: частота неизвестна – дисгевзия (извращение вкуса), повышение активности печеночных ферментов и концентрации билирубина в крови, гепатит, желтуха.

Перечисленные ниже побочные эффекты были выявлены при применении ирбесартана с момента выхода на рынок препарата Апровель®, однако причинная связь с приемом ирбесартана не была полностью установлена.

Со стороны обмена веществ: частота неизвестна – гиперкалиемия.

Со стороны нервной системы: частота неизвестна – вертиго.

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна – артралгия, миалгия (иногда в сочетании с повышением активности КФК), мышечные судороги.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна - нарушение функции почек, в т.ч. случаи развития почечной недостаточности у пациентов группы риска.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – лейкоцитокластический васкулит.

Общие реакции: частота неизвестна – астения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ<60 мл/мин/1.73 м^2 поверхности тела);
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (в связи с невозможностью деления таблеток в данной лекарственной форме);
- применение у пациентов старше 75 лет (в связи с невозможностью деления таблеток в данной лекарственной форме).

С осторожностью

- при стенозе аортального или митрального клапана, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии;
- при гиповолемии, гипонатриемии, диарее, рвоте, соблюдении диеты с ограниченным потреблением поваренной соли, интенсивном лечении диуретиками (опасность чрезмерного снижения АД, особенно при приеме первой дозы);
- при двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса по классификации NYHA (при лечении таких пациентов препаратами, оказывающими воздействие на РААС, наблюдались: чрезмерное снижение АД, олигурия и/или прогрессирующая азотемия и редко – острая почечная недостаточность и/или смерть, риск развития которых нельзя исключить и при приеме ирбесартана);
- при ИБС и/или клинически значимом атеросклерозе сосудов головного мозга (при чрезмерном снижении АД имеется риск усиления ишемических нарушений, вплоть до развития острого инфаркта миокарда и инсульта);
- при почечной недостаточности (требуется контроль содержания калия и концентрации креатинина в крови), недавней трансплантации почки (отсутствие опыта клинического применения);
- при тяжелой печеночной недостаточности класса С или более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью (отсутствие опыта клинического применения);
- при одновременном применении НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (повышение риска нарушения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Опыт по применению препарата Апровель® при беременности отсутствует.

Применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности вызывало повреждение и гибель развивающегося плода. Поэтому при беременности противопоказано применение ирбесартана, как и любого другого препарата, который воздействует непосредственно на РААС.

Переход на соответствующую альтернативную терапию гипотензивными препаратами с установленным профилем безопасности при беременности следует проводить до начала планирования беременности.

При диагностировании беременности в ходе лечения препарат следует немедленно отменить.

Неизвестно, выделяется ли ирбесартан с грудным молоком. Апровель® противопоказан в период лактации (грудного вскармливания). Поэтому после оценки соотношения предполагаемой пользы от приема препарата для матери и потенциального риска для ребенка следует прекратить или грудное вскармливание, или прием препарата Апровель®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Чрезмерное снижение АД

Применение препарата Апровель® иногда сопровождалось чрезмерным снижением АД у пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующих заболеваний.

Нарушения водно-электролитного баланса

У пациентов с гиповолемией и/или гипонатриемией (в результате интенсивного лечения диуретиками, диареи или рвоты, ограничения поступления соли с пищей), а также у пациентов, находящихся на гемодиализе, может развиться клинически значимая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Перед началом применения препарата Апровель® следует скорректировать все нарушения водно-электролитного баланса.

Реноваскулярная гипертензия

Пациенты с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, принимающие другие препараты, влияющие на РААС, относятся к группе повышенного риска в отношении развития тяжелой артериальной гипотензии или почечной недостаточности. Хотя развитие таких осложнений для препарата Апровель® не описано, возможность подобного эффекта следует учитывать при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II (типа АТ$_1$).

Пациенты, с функцией почек, зависящей от активности РААС

Вследствие ингибирования РААС можно ожидать ухудшение функции почек у предрасположенных к этому пациентов. У пациентов с функцией почек, зависящей от активности РААС (пациенты с артериальной гипертензией и стенозом почечной артерии одной или обеих почек или пациенты с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA), лечение препаратом Апровель® ассоциировалось с олигурией и/или прогрессирующей азотемией и редко – с острой почечной недостаточностью и/или смертью.

Почечная недостаточность и пересадка почек

При применении препарата Апровель® у пациентов с почечной недостаточностью рекомендован периодический контроль уровня калия и креатинина сыворотки крови. Нет клинических данных относительно применения препарата Апровель® у пациентов, перенесших пересадку почек.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа с поражением почек

Отмеченное у применения препарата Апровель® благоприятное действие в отношении замедления прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых поражений имело разную степень выраженности у разных групп пациентов: менее выражено было у женщин и пациентов, не относившихся к европеоидной расе.

В клиническом исследовании IDNT у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с протеинурией (≥ 900 мг/сут), в подгруппе пациентов с высоким риском стеноза почечных артерий, ни у одного пациента, принимавшего препарат Апровель®, не наблюдалось острого раннего повышения концентрации креатинина в сыворотке крови, связанного со стенозом почечных артерий.

Двойная блокада РААС при сочетании препарата Апровель® с лекарственными препаратами, содержащими алискирен

Двойная блокада РААС при применении комбинации препарата Апровель® с алискиреном не рекомендуется, т.к. имеется повышенный риск резкого снижения АД, развития гиперкалиемии и нарушения функции почек. Применение препарата Апровель® в комбинации с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью с СКФ < 60 мл/мин/1.73 м^2 поверхности тела).

Гиперкалиемия

Возможно развитие гиперкалиемии при применении препарата Апровель® (как и при применении других средств, влияющих на РААС), особенно у пациентов с почечной недостаточностью и/или заболеваниями сердца. У таких пациентов рекомендован адекватный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Стеноз аортального или митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, при назначении препарата Апровель® пациентам с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией требуется осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные препараты, ингибирующие РААС. Поэтому применение препарата Апровель® в таких случаях не целесообразно.

ИБС и/или клинически значимый атеросклероз сосудов головного мозга

Как и при применении других антигипертензивных средств, значительное снижение АД у пациентов с ИБС и/или выраженным атеросклерозом сосудов головного мозга может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта. Лечение следует проводить под контролем АД.

Использование в педиатрии

Прием ирбесартана изучался у детей от 6 до 16 лет, но имеющиеся в настоящее время данные недостаточны для выработки рекомендаций по применению препарата у детей (требуется получение дополнительных данных). Безопасность и эффективность применения препарата у больных детского и юношеского возраста не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Апровель® на способность к управлению транспортными средствами или другим потенциально опасным видам деятельности, требующим повышенного внимания, не изучалось. Однако, исходя из фармакодинамических свойств препарата Апровель®, его влияние на эту способность маловероятно. В случае возникновения головокружения и слабости возможно снижение внимания и замедление психомоторных реакций. При развитии таких побочных эффектов решение о возможности занятия любыми потенциально опасными видами деятельности врач принимает индивидуально.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При применении препарата у взрослых пациентов в дозе до 900 мг/сут на протяжении 8 недель не выявлено какой-либо токсичности.

Симптомы: наиболее вероятно выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия.

Лечение: при случайном приеме препарата в высоких дозах показаны искусственная рвота и/или промывание желудка, активированный уголь, проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Гемодиализ неэффективен.

Отсутствует какая-либо специфическая информация о лечении передозировки препарата Апровель®.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Диуретики и другие гипотензивные средства

При одновременном применении ирбесартана с другими гипотензивными средствами возможно усиление гипотензивного действия. Ирбесартан применялся в комбинации с другими гипотензивными препаратами, такими как бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов длительного действия и тиазидные диуретики.

Гипотензивные эффекты ирбесартана и тиазидных диуретиков носят аддитивный характер.

У пациентов с неконтролируемым АД при монотерапии ирбесартаном, назначение небольших доз гидрохлоротиазида (12.5 мг/сут) приводит к дополнительному снижению (по сравнению с эффектом плацебо) АД на 7-10/3-6 мм рт. ст. (систолическое/диастолическое АД в конце междозового периода).

При применении ирбесартана с небольшими дозами гидрохлоротиазида (12.5 мг/сут) гипотензивное действие этой комбинации у пациентов негроидной расы приближается в таковому у пациентов европейской расы.

Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к обезвоживанию организма и повышению риска возникновения артериальной гипотензии в начале лечения препаратом Апровель®.

Лекарственные препараты, содержащие алискирен

Комбинация препарата Апровель® с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, противопоказана у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ < 60 мл/мин/1.73 м^2 поверхности тела), а также ее применение не рекомендуется у других пациентов (при двойной блокаде РААС имеется повышенный риск чрезмерно снижения АД, развития гиперкалиемии и нарушения функции почек).

Препараты калия и калийсберегающие диуретики, гепарин

На основании опыта, полученного при применении других лекарственных средств, влияющих на РААС, при одновременном применении препаратов калия, электролитных растворов, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или других, способных повышать уровень калия в крови, препаратов (гепарин), возможно повышение уровня калия в сыворотке крови.

Литий

Обратимое повышение концентраций лития в сыворотке крови или его токсичности было отмечено при одновременном применении лития с ингибиторами АПФ. К настоящему моменту при применении ирбесартана подобные эффекты наблюдались крайне редко. Если имеется необходимость в использовании этой комбинации, то во время лечения следует тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

НПВС

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВС (в т.ч. селективных ингибиторов ЦОГ-2 и ацетилсалициловой кислоты >3 г/сут) возможно ослабление гипотензивного эффекта ирбесартана.

У пациентов пожилого возраста, пациентов со снижением ОЦК или у пациентов с нарушением функции почек применение НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2 с антагонистами рецепторов ангиотензина II, включая ирбесартан, как и одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС, может привести к ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Кроме того, у этих пациентов возможно увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно, при уже имеющемся нарушении функции почек. Следует с осторожностью применять эту комбинацию у перечисленных выше групп пациентов. У таких пациентов, в случае необходимости, следует восстановить ОЦК и в течение всей комбинированной терапии, периодически после ее окончания, контролировать функцию почек

Дополнительная информация по взаимодействию ирбесартана

При одновременном применении ирбесартана с гидрохлоротиазидом или нифедипином фармакокинетика ирбесартана не изменяется.

Ирбесартан в основном метаболизируется при участии изофермента CYP2C9 и в меньшей степени подвергается глюкуронированию. Не наблюдалось значительного фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при одновременном применении ирбесартана с варфарином, препаратом, метаболизирующимся с помощью изофермента CYP2C9. Изучения влияния индукторов активности CYP2C9 (в т.ч. рифампицин) на фармакокинетику ирбесартана не проводилось.

Ирбесартан не изменяет фармакокинетику дигоксина и симвастатина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
VIDAL
VIDAL
VIDAL

☆АРБИДОЛ® (ARBIDOL)

UMIFENOVIR

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** желтого цвета, размер №3; содержимое капсул – смесь, содержащая гранулы и порошок от белого до белого с зеленовато-желтоватым или кремоватым оттенком цвета.

	1 капс.
умифеновир	50 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 15.07 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 27.88 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1 мг, повидон (коллидон 25) – 5.05 мг, кальция стеарат – 1 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: титана диоксид (E171), хинолиновый желтый (E104), краситель солнечный закат желтый (E110), метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, уксусная кислота, желатин; или титана диоксид (E171), хинолиновый желтый (E104), краситель солнечный закат желтый (E110), желатин.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

✧ ***Капсулы*** белого цвета, крышечка желтого цвета, размер №1; содержимое капсул – смесь, содержащая гранулы и порошок от белого до белого с зеленовато-желтоватым или кремоватым оттенком цвета.

	1 капс.
умифеновир	100 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 30.14 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 55.76 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 2 мг, повидон (коллидон 25) – 10.1 мг, кальция стеарат – 2 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: титана диоксид (E171), хинолиновый желтый (E104), краситель солнечный закат желтый (E110), метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, уксусная кислота, желатин; или титана диоксид (E171), хинолиновый желтый (E104), краситель солнечный закат желтый (E110), желатин.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

20 капсул
ПРОТИВОВИРУСНОЕ СРЕДСТВО
АРБИДОЛ®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусный препарат. Специфически подавляет вирусы гриппа А и В, коронавирус, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС-ассоциированный коронавирус). По механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие. Обладает интерферон-индуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Снижает частоту развития осложнений, связанных с вирусной инфекцией, а также обострений хронических бактериальных заболеваний.

Терапевтическая эффективность при вирусных инфекциях проявляется в снижении выраженности общей интоксикации и клинических явлений, сокращении продолжительности болезни.

Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие.

Относится к малотоксичным препаратам (LD50 >4 г/кг). Не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на организм человека при пероральном применении в рекомендуемых дозах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови при применении умифеновира в дозе 50 мг достигается через 1.2 ч, в дозе 100 мг – 1.5 ч.

Умифеновир быстро распределяется по органам и тканям организма.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 17-21 ч. Около 40% выводится в неизмененном виде, в основном с желчью (38.9%) и в незначительном количестве – почками (0.12%). В течение первых суток выводится 90% принятой дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение у взрослых и детей:

- грипп А и В, ОРВИ, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), в т.ч. осложненный бронхитом и пневмонией;
- вторичные иммунодефицитные состояния;
- комплексная терапия хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции.

Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений и нормализация иммунного статуса.

В составе комплексной терапии острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии у детей старше 3 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, до приема пищи. Разовая доза для **взрослых и детей старше 12 лет** – 200 мг (2 капс. по 100 мг или 4 капс. по 50 мг), для **детей в возрасте от 6 до 12 лет** – 100 мг, **от 3 до 6 лет** – 50 мг.

Для неспецифической профилактики

При *непосредственном контакте с больным гриппом и другими ОРВИ* **взрослым и детям старше 12 лет** Арбидол® назначают в дозе 200 мг/сут; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – 100 мг/сут; **детям в возрасте от 3 до 6 лет** – 50 мг/сут. Препарат принимают 1 раз/сут. Курс – 10-14 дней.

В *период эпидемии гриппа и других ОРВИ, для профилактики обострения хронического бронхита и рецидива герпетической инфекции* **взрослым и детям старше 12 лет** препарат назначают в разовой дозе 200 мг; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – 100 мг; **детям в возрасте от 3 до 6 лет** – 50 мг. Препарат принимают по 1 дозе 2 раза в неделю в течение 3 недель.

Для *профилактики ТОРС (при контакте с больным)* **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 200 мг 1 раз/сут в течение 12-14 дней; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – по 100 мг 1 раз/сут (до еды) в течение 12-14 дней.

Для *профилактики послеоперационных инфекционных осложнений* препарат назначают за двое суток до операции, затем на вторые и пятые сутки после операции по 1 дозе: **взрослым и детям старше 12 лет** – 200 мг, **детям в возрасте от 6 до 12 лет** - 100 мг, **от 3 до 6 лет** – 50 мг.

Для лечения

При *гриппе и других ОРВИ без осложнений* **взрослым и детям старше 12 лет** препарат назначают по 200 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч), **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – по 100 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч), **от 3 до 6 лет** – по 50 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч). Курс лечения – 5 дней.

При *гриппе и других ОРВИ с развитием осложнений (в т.ч. бронхит, пневмония)* **взрослым и детям старше 12 лет** Арбидол® назначают по 200 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) в течение 5 дней, затем – по 200 мг 1 раз/нед. в течение 4 недель. **Детям в возрасте от 6 до 12 лет** назначают по 100 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) затем – по 100 мг 1 раз/нед. в течение 4 недель. **Детям в возрасте от 3 до 6 лет** назначают по 50 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) в течение 5 дней, затем – по 50 мг 1 раз/нед. в течение 4 недель.

Для *лечения ТОРС* **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 200 мг 2 раза/сут в течение 8-10 дней.

В составе *комплексной терапии хронического бронхита и рецидивирующей герпетической инфекции* **взрослым и детям старше 12 лет** препарат назначают по 200 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) в течение 5-7 сут, затем – по 200 мг 2 раза/нед. в течение 4 недель. **Детям в возрасте от 6 до 12 лет** по 100 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) в течение 5-7 сут, затем – по 100 мг 2 раза/нед. в течение 4 недель. **Детям в возрасте от 3 до 6 лет** назначают 50 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) в течение 5-7 сут; затем – по 50 мг 2 раза/нед. в течение 4 недель.

В составе *комплексной терапии острых кишечных инфекций ротавирусной этиологии* **детям старше 12 лет** назначают по 200 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) в течение 5 сут, **в возрасте от 6 до 12 лет** – по 100 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) в течение 5 сут, **в возрасте от 3 до 6 лет** – по 50 мг 4 раза/сут (каждые 6 ч) в течение 5 сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении Арбидола при беременности и в период грудного вскармливания не представлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не проявляет центральной нейротропной активности и может применяться в медицинской практике в профилактических целях у практически здоровых лиц различных профессий, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. водители транспорта, операторы).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки препарата не отмечены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При назначении с другими лекарственными средствами отрицательных эффектов не отмечено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ОТИСИФАРМ ОАО
123317 Москва, Тестовская ул. 10
Тел.: (495) 221-77-15, 221-18-00

АРДУАН (ARDUAN)

PIPECURONIUM BROMIDE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения белого или почти белого цвета; приложенный растворитель бесцветный, прозрачный.

1 фл.
пипекурония бромид .... 4 мг

Вспомогательные вещества: маннитол.

Растворитель: натрия хлорида р-р 0.9% – 2 мл.

Флаконы бесцветного стекла (5) – поддоны пластиковые (5) в комплекте с растворителем (амп. 25 шт.) – пачки картонные.

АРИФОН® РЕТАРД (ARIFON® RETARD)

INDAPAMIDE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

1 таб.
индапамид .... 1.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 124.5 мг, гипромеллоза – 64 мг, магния стеарат – 1 мг, повидон – 8.6 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.4 мг.

Состав пленочной оболочки: глицерол – 0.219 мг, гипромеллоза – 3.642 мг, макрогол 6000 – 0.219 мг, магния стеарат – 0.219 мг, титана диоксид – 0.701 мг.

30 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

АРИФОН® РЕТАРД
Хранить в недоступных для детей местах
Хранить при температуре не выше 30 °С
30 таблеток
АРИФОН® РЕТАРД
ИНДАПАМИД 1.5 МГ
Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный (диуретический) препарат, производное сульфонамида, содержащее индольное кольцо. По фармакологическим свойствам индапамид близок к тиазидным диуретикам, действие которых связано с ингибированием обратной абсорбции ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Индапамид увеличивает выделение с мочой ионов натрия, хлора и, в меньшей степени, ионов калия и магния, что сопровождается усилением диуреза и вызывает антигипертензивный эффект.

В клинических исследованиях II и III фаз при использовании индапамида в режиме монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован антигипертензивный эффект, сохраняющийся в течение 24 ч.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластичности стенок крупных артерий, уменьшением сопротивления артериальных сосудов и ОПСС.

Препарат способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием больных с артериальной гипертензией было показано, что индапамид не влияет на показатели липидного обмена (в т.ч. на уровень триглицеридов, холестерина, ЛПНП и ЛПВП) и на показатели обмена углеводов (в т.ч. у больных сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

В таблетках Арифона ретард активное вещество находится в специальном матриксе-носителе, что обеспечивает постепенное контролируемое высвобождение индапамида в ЖКТ.

Высвободившийся индапамид быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи незначительно увеличивает время всасывания препарата, не влияя при этом на полноту абсорбции. C_{max} в плазме крови достигается через 12 ч после приема внутрь однократной дозы. При повторных приемах колебания концентрации препарата в плазме крови в интервале между приемами препарата сглаживаются. Существует индивидуальная вариабельность показателей всасывания препарата.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 79%. C_{ss} достигается через 7 дней регулярного приема. При повторном приеме препарата не наблюдается его кумуляции.

Метаболизм и выведение

Индапамид подвергается биотрансформации и выводится в виде неактивных метаболитов, в основном с мочой – 70% и калом – 22%.

$T_{1/2}$ составляет 14-24 ч (в среднем 18 ч).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У больных с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры Арифона ретард не изменяются.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают внутрь по 1 таб./сут, желательно утром. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

При лечении больных артериальной гипертензией увеличение дозы препарата не приводит к увеличению антигипертензивного действия, но усиливает диуретический эффект.

У **пациентов пожилого возраста** следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола.

Арифон® ретард в дозе 1.5 мг/сут (1 таб.) можно назначать **пациентам пожилого возраста с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек.**

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Большинство побочных реакций (лабораторные и клинические показатели) носят дозозависимый характер.

Частота побочных реакций, которые могут быть вызваны тиазидоподобными диуретиками, включая индапамид, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – астения, вертиго, парестезии, головная боль; неуточненной частоты – обморок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – аритмия, выраженное снижение АД; неуточненной частоты – аритмия типа "пируэт" (возможно со смертельным исходом).

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – рвота; редко – тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение функции печени; неуточненной частоты – у пациентов с печеночной недостаточностью возможно развитие печеночной энцефалопатии, гепатит.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – почечная недостаточность.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: отмечались реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям: часто – макулопапулезная сыпь; нечасто – геморрагический васкулит; очень редко – ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; неуточненной частоты – у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания; описаны случаи реакций фоточувствительности.

Лабораторные показатели: в клинических исследованиях гипокалиемия (содержание калия в плазме крови менее 3.4 ммоль/л) наблюдалась у 10% пациентов и менее 3.2 ммоль/л – у 4% пациентов после 4-6 недель лечения. После 12 недель терапии концентрация калия в плазме крови снизилась, в среднем, на 0.23 ммоль/л. Очень редко отмечалась гиперкальциемия. Неуточненной частоты: 1) снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска; 2) гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка); 3) повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови: тиазидные и тиазидоподобные диуретики следует с осторожностью применять у больных подагрой и сахарным диабетом. Увеличение интервала QT на ЭКГ, повышение активности печеночных трансаминаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- печеночная энцефалопатия;
- тяжелые нарушения функции печени;
- гипокалиемия;
- повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ.

В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Арифон® ретард не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

С *осторожностью* следует назначать препарат при нарушениях функции печени и почек, нарушениях водно-электролитного баланса, ослабленным больные или пациентам, получающим сочетанную терапию с другими антиаритмическими препаратами, при сахарном диабете, повышенном уровне мочевой кислоты, гиперпаратиреозе, пациентам с удлиненным интервалом QT.

Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных препарат не рекомендуется применять у детей и подростков до 18 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Как правило, при беременности не следует назначать диуретические препараты. Не следует использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. Диуретические препараты могут вызывать фетоплацентарную ишемию и приводить к нарушению развития плода.

В связи с тем, что индапамид выделяется с грудным молоком, не рекомендуется назначение препарата в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушения функции печени

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у больных с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии, особенно в случае нарушения электролитного баланса. В этом случае прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками, рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Содержание ионов натрия в плазме крови

До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям. Необходим постоянный контроль содержания ионов натрия, т.к. первоначально снижение концентрации натрия в плазме крови может и не сопровождаться появлением патологических симптомов. Наиболее тщательный контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста.

Содержание ионов калия в плазме крови

При терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками основной риск заключается в резком снижении уровня калия в плазме крови и развитии гипокалиемии. Необходимо избегать риска развития гипокалиемии (< 3.4 ммоль/л) у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий. Кроме того, к группе повышенного риска относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, также как и брадикардия, является состоянием, способствующим развитию тяжелых аритмий и, особенно, желудочковой аритмии типа "пируэт", которые могут приводить к летальному исходу. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание кальция в плазме крови

Следует иметь в виду, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез.

Содержание глюкозы в плазме крови

Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота

У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры.

Диуретические препараты и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у больных с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста нормальный уровень креатинина в плазме крови рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.

Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. Как следствие, в плазме крови может увеличиваться концентрация мочевины и креатинина. Если функция почек не нарушена, такая временная функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без последствий, однако при уже имеющейся почечной недостаточности состояние больного может ухудшиться.

Спортсмены

Индапамид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Действие веществ, входящих в состав препарата Арифон® ретард, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Индапамид даже в очень высоких концентрациях (до 40 мг, т.е. в 27 раз больше терапевтической дозы) не оказывает токсического действия.

Симптомы острого отравления препаратом в первую очередь связаны с нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Также могут отмечаться тошнота, рвота, снижение АД, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, полиурия или олигурия, приводящая к анурии (вследствие гиповолемии).

Лечение: неотложные меры, направленные на удаление препарата из организма: промывание желудка и/или назначение активированного угля с последующим восстановлением нормального водно-электролитного баланса.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нерекомендуемое сочетание лекарственных средств

При одновременном применении индапамида и препаратов лития может наблюдаться повышение концентрации лития в плазме крови вследствие снижения его экскреции, сопровождающееся появлением признаков передозировки. При необходимости диуретические препараты могут быть использованы в сочетании с препаратами лития, при этом следует тщательно подбирать дозу препаратов, постоянно контролируя содержание лития в плазме крови.

Сочетания, требующие особого контроля

Препараты, способные вызывать аритмию типа "пируэт":

- антиаритмические препараты класса I А (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол);
- другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в).

Гипокалиемия увеличивает риск развития желудочковых аритмий, особенно аритмии типа "пируэт". Следует определять уровень калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии индапамидом и указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, контроль уровня электролитов плазмы крови, показателей ЭКГ.

У пациентов с гипокалиемией необходимо использовать препараты, не вызывающие аритмию типа "пируэт ".

При одновременном применении с НПВС (для системного применения), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (более 3 г/сут), возможно снижение гипотензивного действия индапамида. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (из-за снижения клубочковой фильтрации). При необходимости назначения НПВС на фоне терапии Арифоном ретард следует компенсировать потерю воды и тщательно контролировать функцию почек.

При одновременном применении индапамида с ингибиторами АПФ гипонатриемия у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, увеличивает риск развития внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности (особенно при стенозе почечной артерии). Больным с артериальной гипертензией и сниженным вследствие приема диуретиков содержанием ионов натрия в плазме крови необходимо:

- за 3 дня до начала лечения ингибиторами АПФ прекратить прием диуретиков. В дальнейшем, при необходимости, прием диуретиков возобновить;
- или начинать терапию ингибиторами АПФ с низких, постепенно увеличивающихся доз ингибиторов АПФ.

При хронической сердечной недостаточности лечение следует начинать с низких доз ингибиторов АПФ, предварительно снизив дозу диуретиков. Во всех случаях в первую неделю приема ингибиторов АПФ необходимо контролировать функцию почек (содержание креатинина в плазме крови).

При одновременном применении индапамида с другими препаратами, которые могут вызывать гипокалиемию, в т.ч. с амфотерицином В (в/в), глюко- и минералокортикоидами (при системном применении), тетракозактидом, слабительными средствами, стимулирующими перистальтику кишечника, повышается риск развития гипокалиемии вследствие аддитивного эффекта (требуется постоянный контроль за уровнем калия в плазме крови и, при необходимости, соответствующее лечение). Особое внимание следует уделять больным, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

При одновременном применении индапамида с баклофеном отмечается усиление гипотензивного эффекта (необходимо компенсировать потерю воды и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек).

При одновременном применении с сердечными гликозидами возможно усиление токсического действия последних вследствие гипокалиемии (необходимо контролировать уровень калия в плазме крови и показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию).

Сочетания, требующие особого внимания

Одновременная терапия индапамидом и калийсберегающими диуретиками целесообразна у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии (особенно у больных сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью) или гиперкалиемии. Необходимо контролировать уровень калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно "петлевых", при одновременном назначении метформина повышает риск развития лактацидоза. Не рекомендуется применять метформин в комбинации с Арифоном ретард при уровне креатинина более 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ больным необходимо компенсировать потерю жидкости.

При одновременном применении индапамида и трициклических антидепрессантов, антипсихотических средств наблюдается усиление гипотензивного действия индапамида и повышение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

При одновременном применении тиазидных диуретиков и солей кальция возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция с мочой.

При одновременном применении тиазидных диуретиков с циклоспорином и такролимусом возможно увеличение содержания креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном содержании жидкости и ионов натрия.

При одновременном применении тиазидных диуретиков с ГКС, тетракозактидом для системного применения наблюдается уменьшение гипотензивного эффекта вследствие задержки воды и ионов натрия под влиянием ГКС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

АРКЕТАЛ РОМФАРМ (ARKETAL ROMPHARM)

KETOPROFEN

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий и в/м введения прозрачный, бесцветный или слабо-желтого цвета.

	1 мл
кетопрофен	50 мг

Вспомогательные вещества: этанол 96% – 100 мг, пропиленгликоль – 400 мг, бензиловый спирт – 20 мг, натрия гидроксид – 8.5 мг, 10% раствор натрия гидроксида или хлористоводородная кислота – до pH 7.2±0.2, вода д/и – до 1 мл.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

☆АРЛЕТ® (ARLET)

AMOXICILLIN, CLAVULANIC ACID

зарегистрировано и произведено
СИНТЕЗ ОАО (Россия)
эксклюзивное право продажи в РФ
ПОЛЛО ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

	1 таб.
амоксициллин (в форме тригидрата)	250 мг
клавулановая кислота (в форме калиевой соли)	125 мг

Вспомогательные вещества: повидон низкомолекулярный (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600±2700) – 14 мг, тальк – 12.8 мг, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500) – 119.4 мг, кальция стеарат (кальций стеариновокислый) – 6.4 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 6.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 45.2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (оксипропилметилцеллюлоза) – 8 мг, пропиленгликоль – 6 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 3.9 мг, титана диоксид – 2.1 мг.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пакеты (1) – пачки картонные.

14 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

	1 таб.
амоксициллин (в форме тригидрата)	500 мг
клавулановая кислота (в форме калиевой соли)	125 мг

Вспомогательные вещества: повидон низкомолекулярный (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600±2700) – 20 мг, тальк – 21.4 мг, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500) – 191.2 мг, кальция стеарат (кальций стеариновокислый) – 10.7 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 10.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 90.2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (оксипропилметилцеллюлоза) – 13 мг, пропиленгликоль – 10 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 6.5 мг, титана диоксид – 3.5 мг.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пакеты (1) – пачки картонные.

14 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

	1 таб.
амоксициллин (в форме тригидрата)	875 мг
клавулановая кислота (в форме калиевой соли)	125 мг

Вспомогательные вещества: повидон низкомолекулярный (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600±2700) – 30 мг, тальк – 33 мг, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500) – 249 мг, кальция стеарат (кальций стеариновокислый) – 16.5 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 16.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 51.7 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (оксипропилметилцеллюлоза) – 19.1 мг, пропиленгликоль – 15.5 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 10 мг, титана диоксид – 5.4 мг.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пакеты (1) – пачки картонные.

14 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

14 таблеток
Арлет®
таблетки покрытые пленочной оболочкой
500 мг/125 мг
СИНТЕЗ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик широкого спектра действия из группы ингибиторозащищенных пенициллинов, устойчивый к воздействию β-лактамаз, вырабатываемых многими патогенными микроорганизмами для защиты от действия бета-лактамных антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов). Бактериальные β-лактамазы гидролизуют антибиотик на неактивные фрагменты. Бактерии, вырабатывающие β-лактамазы, устойчивы к пенициллинам и цефалоспоринам.

Препарат Арлет® содержит 2 действующих вещества: амоксициллин (полусинтетический пенициллин с широким спектром антибактериальной активности) и клавулановую кислоту (необратимый ингибитор β-лактамаз).

Амоксициллин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Амоксициллин подвергается разрушению β-лактамазами, поэтому в спектр его антибактериальной активности не входят микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазы.

Клавулановая кислота – бета-лактамное соединение, обладающее способностью инактивировать широкий спектр β-лактамаз путем образования стабильного инактивированного комплекса с ними, что предупреждает ферментативное разрушение амоксициллина.

Клавулановая кислота подобна по структуре бета-лактамным антибиотикам, но практически не обладает собственной антибактериальной активностью. Клавулановая кислота ингибирует β-лактамазы II, III, IV и V типов (по классификации Ричмонда-Сайкса), но неактивна в отношении β-лактамаз типа I, продуцируемых Enterobacter spp., Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp., Acinetobacter spp.

Присутствие клавулановой кислоты в составе препарата защищает амоксициллин от разрушения β-лактамазами и расширяет спектр его антибактериальной активности с включением в него микроорганизмов, обычно резистентных к нему и к другим пенициллинам и цефалоспоринам.

Препарат обладает широким спектром бактерицидного антибактериального действия.

Активен в отношении следующих микроорганизмов: *аэробные грамположительные бактерии* (Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus agalactiae, Streptococcus bovis; Staphylococcus aureus (кроме метициллин-резистентных штаммов), Staphylococcus epidermidis (кроме метициллин-резистентных штаммов), Staphylococcus saprophytics и другие коагулазо-негативные стафилококки, Enteroccocus spp. (в т.ч. Enterococcus faecalis), Bacillis anthracis, Corynebacterium spp., Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides; *аэробные грамотрицательные бактерии* (Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Klebsiella spp., Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, Brucella spp., Campylobacter jejuni, Eikenella corrodens, Enterobacter spp., Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Proteus spp., Salmonella spp., Shigella spp., Vibrio cholerae, Yersinia enterocolitica); *анаэробные грамположительные и грамотрицательные бактерии:* Actinomyces israelii, Bacteroides spp. (включая Bacteroides fragilis), Clostridium spp. (кроме Clostridium difficile), Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Prevotella spp.; *другие микроорганизмы:* Borrelia burgdorferi, Chlamydia spp., Helicobacter pylori, Leptospira icterohaemorrhagiae, Treponema pallidum.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Основные фармакокинетические параметры амоксициллина и клавулановой кислоты сходны. В комбинации амоксициллин и клавулановая кислота не влияют на фармакокинетику друг друга.

Всасывание

После приема препарата внутрь оба компонента быстро и полностью всасываются из ЖКТ, прием пищи почти не влияет на степень всасывания, однако клавулановая кислота лучше всасывается при приеме препарата в начале еды. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 1 ч после приема препарата и составляет (в зависимости от дозы) для амоксициллина 3-12 мкг/мл, для клавулановой кислоты – около 2 мкг/мл.

Распределение

Оба компонента характеризуются хорошим V_d. Терапевтические концентрации обоих активных веществ определяются в различных органах, тканях и жидких средах организма: в легких, мокроте, органах брюшной полости, органах малого таза (матке, яичниках, предстательной железе), в среднем ухе, в коже, печени, небных миндалинах, придаточных пазухах носа, желчном пузыре; в жировой, костной и мышечной тканях; в плевральной, синовиальной и перитонеальной жидкостях; в желчи, моче, слюне, бронхиальном секрете, в гнойном отделяемом, в интерстициальной жидкости.

Амоксициллин и клавулановая кислота не проникают через ГЭБ при невоспаленных мозговых оболочках.

Связывание с белками плазмы умеренное: 25% – для клавулановой кислоты и 18% – для амоксициллина.

Амоксициллин и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (негативного влияния на плод не выявлено) и в следовых концентрациях выделяются с грудным молоком.

Метаболизм

Амоксициллин частично метаболизируется в печени (10% от введенной дозы) до неактивных метаболитов, клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму в печени (50-70% от введенной дозы).

Выведение

Амоксициллин выводится из организма преимущественно почками путем канальцевой секреции и клубочковой фильтрации (52±15% дозы в неизмененном виде в течение 7 ч) и небольшое количество – с желчью. Около 10-25% начальной дозы амоксициллина выводится почками в виде неактивной пенициллоевой кислоты. Клавулановая кислота выводится почками путем клубочковой фильтрации (40-65%), частично в виде метаболитов, а также кишечником.

$T_{1/2}$ амоксициллина и клавулановой кислоты – 1-1.5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 10-30 мл/мин) $T_{1/2}$ увеличивается до 7.5 ч для амоксициллина и до 4.5 ч для клавулановой кислоты. При анурии $T_{1/2}$ обоих активных веществ колеблется между 10 ч и 15 ч. Оба компонента удаляются гемодиализом и незначительные количества – перитонеальным диализом.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции ЛОР-органов (острый и хронический синусит, средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит);
- инфекции нижних отделов дыхательных путей (острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции мочевыводящих путей (цистит, уретрит, пиелонефрит, пиелит);
- инфекции в акушерстве и гинекологии (сальпингит, сальпингоофорит, цервицит, бактериальный вагинит, эндометрит, пельвиоперитонит, септический аборт);
- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы, флегмона, абсцесс, раневая инфекция, в т.ч. после укусов животных и человека);
- инфекции костной и соединительной ткани (в т.ч. остеомиелит);
- инфекции желчных путей (холецистит, холангит);
- шанкроид;
- одонтогенные инфекции;
- инфекции пищеварительной системы (дизентерия, сальмонеллез, сальмонеллезное носительство).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Для уменьшения возможных побочных эффектов со стороны пищеварительной системы рекомендуется принимать препарат в начале еды. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая стаканом воды.

Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, функции почек пациента, а также от степени тяжести инфекции.

Взрослым и детям старше 12 лет (или с массой тела более 40 кг) при *легком или среднетяжелом течении инфекции (кроме инфекций нижних дыхательных путей)* назначают по 1 таб. 250 мг/125 мг 3 раза/сут или по 1 таб. 500 мг/125 мг 2 раза/сут; *при тяжелом течении инфекции или инфекции дыхательных путей* – по 1 таб. 500 мг/125 мг 3 раза/сут или по 1 таб. 875 мг/125 мг 2 раза/сут.

При *одонтогенных инфекциях* назначают по 1 таб. 250 мг/125 мг 3 раза/сут или 1 таб. 500 мг/125 мг 2 раза/сут в течение 5 дней.

Детям в возрасте от 6 до 12 лет (с массой тела менее 40 кг) обычно назначают по 1 таб. 250 мг/125 мг 2-3 раза/сут или по 1 таб. 500 мг/125 мг 2 раза/сут. При тяжелых инфекциях дозы можно удваивать. Суточная доза составляет обычно 20-30 мг/кг амоксициллина и 5-7.5 мг/кг клавулановой кислоты.

Необходимо помнить, что 2 таблетки по 250 мг/125 мг не эквивалентны 1 таблетке 500 мг/125 мг, т.к. в них содержится в 2 раза больше клавулановой кислоты.

Максимальная суточная доза амоксициллина составляет: для взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела 40 кг и более) – 6 г, для детей младше 12 лет (с массой тела менее 40 кг) – 45 мг/кг массы тела.

Максимальная суточная доза клавулановой кислоты (в форме клавуланата калия) составляет: для взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела 40 кг и более) – 600 мг, для детей младше 12 лет (с массой тела менее 40 кг) – 10 мг/кг массы тела.

Минимальный курс лечения препаратом составляет 5 дней. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом. Лечение не следует продолжать более 14 дней без повторного медицинского осмотра. Продолжительность лечения острого неосложненного среднего отита составляет 5-7 дней.

Пациентам с нарушениями функции почек (взрослым и детям старше 12 лет или с массой тела более 40 кг) проводят коррекцию дозы и кратность приема в зависимости от КК: **при КК более 30 мл/мин** коррекция дозы не требуется; **при КК 10-30 мл/мин**: по 1 таб. 250 мг/125 мг 2 раза/сут (при легких и среднетяжелых инфекциях) или по 1 таб. 500 мг/125 мг 2 раза/сут (при тяжелых инфекциях или инфекциях нижних дыхательных путей); **при КК менее 10 мл/мин**: по 1 таб. 250 мг/125 мг 1 раз/сут (при легких и среднетяжелых инфекциях) или по 1 таб. 500 мг/125 мг 1 раз/сут (при тяжелых инфекциях или инфекциях нижних дыхательных путей).

При **анурии** интервал между дозированием следует увеличить до 48 ч и более.

Взрослым, находящимся на гемодиализе, следует назначать препарат в дозе по 1 таб. 500 мг/125 мг или по 2 таб. 250 мг/125 мг каждые 24 ч. Для компенсации снижения концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке крови во время диализа следует дополнительно принимать 1 дозу препарата во время сеанса диализа и еще одну дозу в конце сеанса. **Детям, находящимся на гемодиализе,** следует назначать препарат в дозе по 15/3.75 мг/кг массы тела 1 раз/сут. Для компенсации снижения концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в крови во время диализа следует дополнительно принимать 1 дозу препарата во время сеанса диализа и еще одну дозу в конце сеанса диализа.

У **пациентов с нарушениями функции** печени лечение проводят с осторожностью обычными дозами; регулярно осуществляют мониторинг функции печени.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требуется. У пациентов пожилого возраста с нарушениями функции почек дозу корректируют так, как указано выше для взрослых с нарушениями функции почек.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация нежелательных реакций по частоте развития: часто (от 1% до 10%), нечасто (от 0.1% до 1%), редко (от 0.01% до 0.1%), очень редко (менее 0.01%).

Аллергические реакции: нечасто – крапивница, эритематозные высыпания, зуд; редко – многоформная экссудативная эритема; очень редко – эксфолиативный дерматит, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), анафилактический шок, ангионевротический отек, синдром, сходный с сывороточной болезнью, острый генерализованный экзантематозный пустулез. В некоторых случаях появляется так называемая "сыпь пятого дня" (коревидная экзантема).

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе, печеночная недостаточность (чаще у пациентов пожилого возраста, мужчин, при длительной терапии), повышение активности печеночных трансаминаз; редко – гепатит, холестатическая желтуха; очень редко – глоссит, гастрит, стоматит, геморрагический колит (также может развиться после терапии), псевдомембранозный колит, энтероколит, черный "волосатый" язык, потемнение зубной эмали. Увеличение активности трансаминаз (АСТ и АЛТ), билирубина и ЩФ обычно отмечается у лиц мужского пола и у пациентов пожилого возраста (особенно старше 65 лет). Риск подобных изменений повышается при применении препарата более 14 дней. Указанные явления очень редко отмечаются у детей. Вышеперечисленные изменения обычно появляются во время лечения или сразу после. Иногда могут появляться через несколько недель после отмены препарата. В основном реакции со стороны пищеварительной системы носят преходящий и незначительный характер, но иногда бывают выраженными.

Со стороны системы кроветворения: редко – обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения, обратимые агранулоцитоз и гемолитическая анемия; очень редко – удлинение времени кровотечения, анемия, эозинофилия, тромбоцитоз.

Со стороны ЦНС: часто – головокружение, головная боль, обратимые гиперактивность и судороги (судороги могут возникнуть при нарушении функции почек или у пациентов, получающих высокие дозы препарата), очень редко – бессонница, возбуждение, тревога, изменение поведения.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – гематурия.

Прочие: часто – развитие суперинфекции (включая кандидоз), экзантема; редко – обратимое увеличение протромбинового времени, кристаллурия, интерстициальный нефрит, васкулит.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или отмечаются любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, пациенту следует сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушения функции печени (в т.ч. желтуха) при приеме комбинации амоксициллин+клавулановая кислота в анамнезе;
- инфекционный мононуклеоз или лимфолейкоз (опасность появления экзантемы);
- хроническая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин) только для таблеток дозировкой 875 мг+125 мг;
- детский возраст до 6 лет (для данной лекарственной формы);
- детский возраст до 12 лет с хронической почечной недостаточностью (для данной лекарственной формы);
- повышенная чувствительность к амоксициллину, клавулановой кислоте и другим компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим бета-лактамным антибиотикам (пенициллины и цефалоспорины).

С *осторожностью* назначают препарат при беременности, в период лактации (грудного вскармливания), при тяжелой печеночной недостаточности, заболеваниях ЖКТ (в т.ч. колит в анамнезе, связанных с применением пенициллинов), хронической почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат с осторожностью назначают при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Арлет® можно применять при беременности только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Препарат можно принимать в период лактации (грудного вскармливания). За исключением риска сенсибилизации, связанного с выделением в грудное молоко активных веществ препарата в следовых количествах, никаких других неблагоприятных эффектов у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, отмечаться не может. В случае развития у ребенка сенсибилизации, диареи или кандидоза слизистых оболочек кормление грудью следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом лечения необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций повышенной чувствительности на пенициллиновые или цефалоспориновые антибиотики или другие аллергены.

Описаны серьезные, а иногда и летальные реакции повышенной чувствительности (анафилактические реакции) на пенициллины. Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на антибиотики этой группы. В случае возникновения аллергической реакции необходимо прекратить лечение препаратом и начать альтернативную терапию. При тяжелых реакциях повышенной чувствительности следует немедленно ввести адреналин (эпинефрин). Могут потребоваться также оксигенотерапия, в/в введение ГКС и обеспечение проходимости дыхательных путей, включающее интубацию.

Были выявлены случаи развития некротизирующего колита у новорожденных, у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек, которым проводилась профилактическая терапия комбинацией амоксициллин/клавулановая кислота.

При лечении диареи легкой степени, вызванной Clostridium difficile, на фоне курсового лечения следует избегать противодиарейных лекарственных средств, снижающих перистальтику кишечника; можно использовать каолин- или аттапульгитсодержащие противодиарейные лекарственные средства. При тяжелой диарее необходимо обратиться к врачу.

Лечение обязательно следует продолжать еще 48-72 ч после исчезновения клинических признаков заболевания.

При одновременном применении эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и амоксициллина следует по возможности использовать другие или дополнительные методы контрацепции.

Амоксициллин и клавулановая кислота могут провоцировать неспецифическое связывание иммуноглобулинов и альбуминов с мембраной эритроцитов, что может быть причиной ложноположительной реакции при пробе Кумбса.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени.

Выраженность побочных эффектов со стороны пищеварительной системы можно уменьшить, принимая препарат в начале приема пищи.

У пациентов, получающих препарат, редко может наблюдаться увеличение протромбинового времени, поэтому при одновременном применении препарата с антикоагулянтами необходимо проводить соответствующий мониторинг.

У пациентов со сниженным диурезом очень редко может возникать кристаллурия. При применении амоксициллина в высоких дозах рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина.

При курсовом лечении необходимо проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени, почек.

У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени требуется адекватная коррекция дозы или увеличение интервалов между дозированием.

Возможно развитие суперинфекции за счет роста нечувствительной к нему микрофлоры, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии.

У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками.

Высокие концентрации амоксициллина дают ложноположительную реакцию на глюкозу мочи при использовании реактива Бенедикта или раствора Фелинга. Рекомендуется использовать ферментативные реакции с глюкозидазой.

Поскольку таблетки препарата Арлет® по 250 мг/125 мг и 500 мг/125 мг содержат одинаковое количество клавулановой кислоты – 125 мг, то 2 таблетки по 250 мг/125 мг не эквивалентны 1 таблетке 500 мг/125 мг.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время применения препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и при выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: в большинстве случаев при передозировке отмечаются расстройства со стороны ЖКТ (боль в животе, диарея, рвота), возможны также тревожное возбуждение, бессонница, головокружение, в единичных случаях – судороги.

Лечение: проведение симптоматической терапии; в случае недавнего приема (менее 4 ч) необходимо провести промывание желудка и назначить активированный уголь для уменьшения всасывания препарата; пациент должен находиться под наблюдением врача. Эффективен гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антациды, глюкозамин, слабительные средства, аминогликозиды замедляют и снижают абсорбцию; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию.

Одновременный прием с аллопуринолом повышает частоту развития экзантемы.

Бактерицидные антибиотики (в т.ч. аминогликозиды, цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин, циклосерин) при одновременном применении оказывают синергидное действие, бактериостатические (макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины) – антагонистическое.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина K и протромбиновый индекс). При одновременном применении антикоагулянтов необходимо следить за показателями свертываемости крови.

Уменьшает эффективность пероральных контрацептивов, лекарственных средств, в процессе метаболизма которых образуется парааминобензойная кислота, этинилэстрадиола (риск развития кровотечения прорыва).

Диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию амоксициллина (клавулановая кислота выводится преимущественно клубочковой фильтрацией).

Одновременное применение с метотрексатом повышает токсичность метотрексата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ПОЛЛО ООО
640000 Курган, Ленина ул. 5, оф. 320
Тел.: (3522) 46-26-13

АРТРА® (ARTRA®)

CHONDROITINE SULFATE SODIUM, GLUCOSAMINE

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с вкраплениями, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "ARTRA" с одной стороны, со специфическим запахом.

	1 таб.
хондроитин сульфат натрия	500 мг
глюкозамина гидрохлорид	500 мг

Вспомогательные вещества: кальция сульфат двузамещенный – 230 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 185 мг, натрия кроскармеллоза – 80 мг, стеариновая кислота – 70 мг, магния стеарат – 10 мг.

Состав оболочки: гидроксипропил метилцеллюлоза – 35 мг, титана диоксид (E171) – 8.2 мг, триацетин – 6.8 мг.

30 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

100 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

120 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор регенерации хрящевой ткани.

Глюкозамин и хондроитин сульфат натрия принимают участие в биосинтезе соединительной ткани, способствуя предотвращению процессов разрушения хряща, стимулируя регенерацию ткани. Введение экзогенного глюкозамина усиливает выработку хрящевого матрикса и обеспечивает неспецифическую защиту, в т.ч. от НПВП и ГКС. Препарат обладает умеренным противовоспалительным действием.

ARTRA
артра
СТИМУЛИРУЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ
500 мг ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ НАТРИЯ
500 мг ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИД
ОСТЕОАРТРОЗ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СУСТАВОВ И ПОЗВОНОЧНИКА

Хондроитин сульфат натрия, независимо от того, всасывается ли он в интактной форме или же в виде отдельных компонентов, служит дополнительным субстратом для образования здорового хрящевого матрикса. Стимулирует образование протеогликанов и коллагена типа II, а также защищает хрящевой матрикс от ферментативного расщепления (путем подавления активности гиалуронидазы) и от повреждающего действия свободных радикалов; поддерживает вязкость синовиальной жидкости, стимулирует механизмы репарации хряща и подавляет активность тех ферментов (эластаза, гиалуронидаза), которые расщепляют хрящ. При лечении остеоартрита облегчает симптомы заболевания и уменьшает потребность в НПВП.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Биодоступность глюкозамина при приеме внутрь – 25% (за счет эффекта "первого прохождения" через печень). Биодоступность хондроитин сульфата – 13%.

Распределение

Распределяется в тканях: наибольшие концентрации глюкозамина обнаруживаются в печени, почках и суставном хряще. Около 30% принятой дозы длительно персистируют в костной и мышечной ткани.

Выведение

Глюкозамин выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде; частично – с калом. $T_{1/2}$ глюкозамина – 68 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- остеоартроз периферических суставов и позвоночника.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь **взрослым** и **детям старше 15 лет** назначают по 1 таб. 2 раза/сут в течение трех первых недель; по 1 таб. 1 раз/сут в течение последующих недель и месяцев.

Устойчивый лечебный эффект достигается при приеме препарата не менее 6 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны легкие нарушения функции ЖКТ – боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор.

Со стороны ЦНС: головокружение.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженное нарушение функции почек;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* применяют при кровотечениях или склонности к кровотечениям, при бронхиальной астме, при сахарном диабете.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Артра® не рекомендуется применять при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Использование в педиатрии

Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата Артра® у **детей в возрасте до 15 лет** отсутствуют.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени о случаях передозировки препарата Артра® не сообщалось.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении возможно усиление действия антикоагулянтов и антиагрегантов.

Повышает абсорбцию тетрациклинов, уменьшает действие полусинтетических пенициллинов.

Препарат совместим с ГКС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре от 10° до 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

АРТРОЗАН® (ARTROZAN)

MELOXICAM

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения зеленовато-желтого цвета, прозрачный.

	1 мл
мелоксикам	6 мг

Вспомогательные вещества: меглюмин – 3.75 мг, полоксамер 188 (лутрол F68) – 50 мг, гликофурол – 100 мг, глицин – 5 мг, натрия хлорид – 3 мг, натрия гидроксида раствор 1М – до pH 8.2-8.9, вода д/и – до 1 мл.

2.5 мл – ампулы вместимостью 5 мл (3) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
2.5 мл – ампулы вместимостью 5 мл (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
2.5 мл – ампулы вместимостью 5 мл (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

АРТРОЗАН® (ARTROZAN) таблетки

MELOXICAM

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от светло-желтого до желтого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской, допускается наличие мраморности.

	1 таб.
мелоксикам	7.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 64.5 мг, лактозы моногидрат – 100 мг, повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный медицинский) – 3.2 мг, натрия цитрат – 18.8 мг, магния стеарат – 2 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 4 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.
20 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
20 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
20 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
20 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

Таблетки от светло-желтого до желтого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской, допускается наличие мраморности.

	1 таб.
мелоксикам	15 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 94.5 мг, лактозы моногидрат – 150 мг, повидон (поливинилпирролидон среднемолекулярный медицинский) – 4.5 мг, натрия цитрат – 27 мг, магния стеарат – 3 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 6 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.
20 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
20 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
20 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
20 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР® (ASMANEX TWISTHALER)

MOMETASONE

зарегистрировано
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)
произведено
MSD INTERNATIONAL GmbH (Singapore Branch) (Сингапур)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для ингаляций дозированный в виде порошкообразных агломератов белого или почти белого цвета без видимых посторонних включений.

	1 доза
мометазона фуроат	200 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 1.161 мг.

240 мг (30 доз) – ингаляторы дозирующие "Твистхейлер" (1) – фольга алюминиевая, ламинированная пленкой полимерной (1) – пачки картонные.
240 мг (60 доз) – ингаляторы дозирующие "Твистхейлер" (1) – фольга алюминиевая, ламинированная пленкой полимерной (1) – пачки картонные.

Порошок для ингаляций дозированный в виде порошкообразных агломератов белого или почти белого цвета без видимых посторонних включений.

	1 доза
мометазона фуроат	400 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 2.321 мг.

240 мг (30 доз) – ингаляторы дозирующие "Твистхейлер" (1) – фольга алюминиевая, ламинированная пленкой полимерной (1) – пачки картонные.
240 мг (60 доз) – ингаляторы дозирующие "Твистхейлер" (1) – фольга алюминиевая, ламинированная пленкой полимерной (1) – пачки картонные.

MSD
Асманекс®
Твистхейлер®
МОМЕТАЗОН
400 мкг/доза
порошок для ингаляций дозированный
60 доз
MSD

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС для ингаляционного применения, оказывает местное противовоспалительное действие.

Механизм противоаллергического и противовоспалительного действия мометазона фуроата обусловлен его способностью ингибировать высвобождение медиаторов воспаления. In vitro мометазона фуроат существенно ингибирует высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов. В культурах клеток мометазона фуроат продемонстрировал высокую способность ингибировать синтез и высвобождение интерлейкинов 1, 5 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-6), а также ФНОα; он также является ингибитором продукции лейкотриенов, а также чрезвычайно мощным ингибитором Th$_2$-цитокинов, интерлейкинов 4 и 5, CD4+ Т-клетками человека.

У мометазона фуроата сродство и способность к связыванию с ГКС рецепторами человека в 16 раз выше, чем у дексаметазона, в 7 раз выше, чем у триамцинолона ацетонида, 5 раз выше, чем у будесонида и в 1.5 раза выше, чем у флутиказона.

Применение препарата Асманекс® Твистхейлер® в дозах от 100 до 800 мкг/сут улучшает функцию внешнего дыхания (по показателям пиковой скорости выдоха и ОФВ$_1$), приводит к более полному контролю симптомов бронхиальной астмы, и снижало потребность в применении ингаляционных бета$_2$-адреномиметиков. Улучшение функции дыхания наблюдается у некоторых пациентов уже через 24 ч после начала терапии, однако максимальный эффект обычно достигается не ранее, чем через 1-2 недели. Улучшение функции дыхания сохраняется на протяжении всего периода лечения.

У пациентов с бронхиальной астмой при регулярном применении препарата Асманекс® Твистхейлер® в течение 4 недель в дозах от 200 мкг 2 раза/сут до 1200 мкг не выявляется признаков подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а системные эффекты проявляются только при применении в дозе 1600 мкг/сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После ингаляции системная биодоступность мометазона фуроата низкая, в частности, из-за малого всасывания и значительного пресистемного метаболизма данного лекарственного препарата при его проглатывании. В разных исследованиях оценки воздействия мометазона фуроата в равновесном состоянии при назначении его в виде ингаляции, а также после однократного в/в введения абсолютная биодоступность составляла примерно 16% у здоровых пациентов и примерно 10% – у пациентов с астмой. При применении в рекомендованных дозах концентрация препарата в плазме находится около или ниже порога определения (50 пг/мл). Вследствие этого невозможно определить ни T$_{1/2}$, ни V$_d$ мометазона фуроата после ингаляции.

ПОКАЗАНИЯ

- базисная терапия бронхиальной астмы любой степени тяжести (в т.ч. у пациентов, применявших ранее как ингаляционные, так и системные ГКС, а также при недостаточной эффективности применявшейся ранее терапии без использования ГКС);
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – от умеренной степени тяжести до очень тяжелой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют в виде ингаляций. Рекомендуемые дозы зависят от тяжести заболевания.

При стабильном течении бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести рекомендуемая начальная доза препарата Асманекс® Твистхейлер® составляет 400 мкг 1 раз/сут. Ингаляцию рекомендуется проводить вечером. У некоторых пациентов (например, получавших ранее ингаляции ГКС в высоких дозах) более адекватный контроль течения заболевания достигается, когда суточная доза 400 мкг поделена на 2 ингаляции. У ряда пациентов при проведении поддерживающей терапии возможно снижение суточной дозы до 200 мкг 1 раз/сут вечером. В этих случаях следует применять Асманекс® Твистхейлер® с содержанием мометазона фуроата 200 мкг в 1 дозе.

Дозу следует подбирать индивидуально (до достижения минимальной дозы, обеспечивающей адекватный контроль течения бронхиальной астмы).

При тяжелой форме бронхиальной астмы рекомендуемая начальная доза составляет 400 мкг 2 раза/сут, что соответствует максимальной суточной дозе 800 мкг. После достижения эффективного контроля симптомов астмы следует постепенно снижать дозу препарата Асманекс® Твистхейлер® до минимальной эффективной.

При переходе с приема перорального ГКС на терапию препаратом Асманекс® Твистхейлер® в начале лечения оба препарата применяют одновременно. Приблизительно через неделю совместного применения начинают постепенно отменять пероральный ГКС, уменьшая его суточную дозу или пропуская один прием. Следующее снижение дозы проводят еще через 1 или 2 недели, в зависимости от состояния больного. Дозу не следует уменьшать более чем на 2.5 мг преднизолона в сутки (или его эквивалента). Отмену следует обязательно проводить постепенно. При этом необходимо тщательно контролировать состояние пациента, включая показатели функции дыхания (чтобы не упустить момент ухудшения течения бронхиальной астмы) и функции надпочечников (для исключения недостаточности функции коры надпочечников).

При ХОБЛ рекомендуемая доза составляет 800 мкг/сут. Большинство пациентов могут принимать всю дозу один раз в сутки – вечером. У некоторых пациентов более эффективен прием по 400 мкг 2 раза/сут.

Правила пользования ингалятором Твистхейлер®

Прежде чем открыть Твистхейлер®, следует убедиться, что счетчик и указатель на крышке совмещены. Твистхейлер открывают, сдвигая белую крышку против часовой стрелки, одновременно придерживая в фиксированном положении основание Твистхейлера. Счетчик доз при этом отмечает использование 1 дозы. Далее Твистхейлер® надо поместить в ротовую полость и, обхватив губами мундштук, быстро и глубоко вдохнуть. Затем вынуть мундштук изо рта и задержать дыхание на 10 сек или настолько надолго, насколько это удобно пациенту. Пациент не должен выдыхать через Твистхейлер®. Чтобы закрыть Твистхейлер®, необходимо вернуть крышку на место сразу после ингаляции и повернуть крышку по часовой стрелке, одновременно мягко нажимая крышку вниз, пока не раздастся щелчок, и крышка полностью не закроется. Стрелка на крышке при этом полностью совместится с окошком счетчика. При этом происходит загрузка новой дозы препарата для следующей ингаляции.

Пациенту следует посоветовать полоскать рот после каждой ингаляции. Это снижает риск развития кандидоза ротовой полости.

Дисплей счетчика покажет, когда будет загружена последняя доза. После дозы 01 на счетчике высветится 00 и крышка будет заблокирована. После этого проведение ингаляций станет невозможным и Твистхейлер® следует выбросить.

Твистхейлер® необходимо содержать сухим и чистым. Мундштук снаружи можно чистить сухой марлей или тканью. Твистхейлер® нельзя мыть водой.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто: кандидоз полости рта, фарингит, дисфония, головная боль.

Редко: сухость во рту и горле, диспепсия, увеличение массы тела, сердцебиение.

Нет никаких данных, которые указывают, что риск развития побочных реакций выше у подростков или пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Со стороны дыхательной системы: при применении ингаляционных ГКС для лечения бронхиальной астмы возможно развитие бронхоспазма и увеличение количества хрипов в легких сразу после ингаляции.

Системные эффекты (особенно при применении в высоких дозах и в течение продолжительного времени): угнетение функции коры надпочечников, задержка роста у детей и подростков, деминерализация костной ткани, глаукома, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты.

Постмаркетинговое применение

Аллергические реакции: в единичных случаях – проявления повышенной чувствительности, такие как сыпь, кожный зуд, ангионевротический отек и анафилактическая реакция. Сообщалось об ухудшении течения астмы, которое может проявляться кашлем, одышкой, свистящим дыханием и бронхоспазмом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 12 лет;
- установленная повышенная чувствительность к компонентам препарата (мометазона фуроат и лактоза).

С осторожностью: активный или латентный туберкулез легких, грибковые, бактериальные или системные вирусные инфекции, герпетическое поражение глаз (Herpes simplex), беременность, период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и хорошо контролируемых исследований применения препарата при беременности не проводилось, и нет данных о том, проникает ли мометазона фуроат в грудное молоко. Однако после ингаляционного применения концентрация мометазона фуроата в плазме крови очень низка; воздействие на плод, вероятно, чрезвычайно мало, вероятность токсического воздействия на репродуктивность очень низка.

Применение препарата Асманекс® Твистхейлер® (как и других ингаляционных ГКС) при беременности и в период грудного вскармливания возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Новорожденные, матери которых получали ГКС во время беременности, требуют наблюдения для выявления признаков недостаточности функции коры надпочечников.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и при применении других кортикостероидов, следует помнить о возможности развития реакций повышенной чувствительности, включая сыпь, крапивницу, зуд, эритему, а также отек глаз, лица, губ и горла.

Асманекс® Твистхейлер® не предназначен для быстрого купирования бронхоспазма. Пациента следует предупредить, что для этой цели следует использовать быстродействующие ингаляционные бронхолитики.

Пациента следует предупредить также о необходимости немедленного обращения к врачу в случае, если на фоне терапии препаратом Асманекс® Твистхейлер® приступы бронхоспазма не удается купировать применением бронхолитиков. В этих случаях может потребоваться повышение дозы препарата Асманекс® Твистхейлер® (вплоть до максимальной рекомендуемой суточной) или/и назначение ГКС для системного применения.

Следует объяснить пациенту необходимость постоянного применения препарата Асманекс® Твистхейлер® (даже при отсутствии симптомов заболевания) и недопустимость резкого прекращения ингаляций.

При переходе с ГКС для системного применения на ингаляции препарата Асманекс® Твистхейлер® требуется особая осторожность из-за возможного риска развития надпочечниковой недостаточности. После отмены системных ГКС для восстановления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы требуется несколько месяцев.

Во время стрессовых ситуаций, включая травмы, хирургические вмешательства, инфекционные заболевания или тяжелый приступ бронхиальной астмы, пациентам, ранее получавшим ГКС для системного применения, требуется дополнительное назначение короткого курса системных ГКС, которые затем, по мере стихания симптомов, постепенно отменяют. Таким пациентам следует рекомендовать носить при себе небольшое количество ГКС для приема внутрь вместе с предостерегающей карточкой. На ней следует обозначить необходимость применения при стрессовых ситуациях системных ГКС и их рекомендуемые дозы. У этой категории пациентов необходимо регулярно контролировать функцию надпочечников (в частности, утреннее содержание кортизола в плазме крови).

При переходе с системных ГКС на Асманекс® Твистхейлер® возможно проявление сопутствующих аллергических заболеваний, симптомы которых ранее подавлялись применением системных кортикостероидов. В этот период у некоторых пациентов возможно появление признаков отмены системных ГКС, включая боль в мышцах и/или суставов, депрессию, чувство усталости, несмотря на то, что показатели функции легких при этом стабильны или даже улучшаются. Таких пациентов следует убеждать в необходимости продолжения терапии препаратом Асманекс® Твистхейлер®, но при этом тщательно контролировать их состояние в связи с возможным развитием недостаточности коры надпочечников. Если возникают признаки недостаточности надпочечников, следует временно увеличить дозу ГКС для системного применения, и в дальнейшем их отмену проводить более плавно.

Как и при использовании других ингаляционных препаратов, после применения препарата Асманекс® Твистхейлер® возможно развитие парадоксального бронхоспазма. В этом случае требуется немедленное применение ингаляционных быстродействующих бронходилататоров с последующей отменой препарата Асманекс® Твистхейлер® и назначения альтернативной терапии.

Пациентам, получающим ГКС или другие иммунодепрессанты, следует посоветовать избегать контактов с больными некоторыми инфекциями (ветряная оспа, корь) и обязательно проконсультироваться с врачом в случае, если такой контакт произошел (особенно важно при применении у подростков старше 12 лет).

Для поддержания низкого потенциала подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не следует превышать рекомендованные дозы, и у каждого пациента дозу препарата Асманекс® Твистхейлер® следует титровать, добиваясь минимальной эффективной. При назначении препарата Асманекс® Твистхейлер® врачу следует учитывать, что воздействие препарата на продукцию кортизола может варьировать у разных пациентов.

Данных о том, что применение препарата Асманекс® Твистхейлер® в дозах, превышающих рекомендуемые, приводит к усилению его терапевтического эффекта, не имеется. Возникновение кандидоза может потребовать проведения соответствующей противогрибковой терапии или прекращения применения Асманекса Твистхейлера.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата Асманекс® Твистхейлер® у **детей до 12 лет** не изучены.

Рекомендуют регулярно контролировать рост подростков, получающих длительную терапию ГКС для ингаляций. При замедлении роста следует пересмотреть проводимую терапию с целью снижения дозы ингаляционных ГКС до минимальной, при которой достижим эффективный контроль за симптомами заболевания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: следует учитывать, что длительное применение ГКС для ингаляций в повышенных дозах может привести к подавлению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Лечение: в связи с низкой системной биодоступностью препарата Асманекс® Твистхейлер® передозировка не требует каких-либо специальных методов терапии, кроме контроля состояния пациента. Затем следует возобновить применение препарата в терапевтической дозе.

При подавлении функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы проводят симптоматическую терапию, постепенную отмену препарата, коррекцию электролитных нарушений.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении препарата Асманекс® Твистхейлер® и ингибитора фермента CYP3A4 кетоконазола отмечено повышение концентрации мометазона фуроата в плазме крови. Однако маловероятно, что эти изменения имеют клиническое значение.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 8° до 30°С. Срок годности – 2 года.

Использовать в течение 3 месяцев после вскрытия упаковки из фольги.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

АСПИРИН® КАРДИО (ASPIRIN® CARDIO)

ACETYLSALICYLIC ACID

зарегистрировано
BAYER CONSUMER CARE AG (Швейцария)
произведено
BAYER HealthCare AG (Германия)
упаковано
BAYER BITTERFELD GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*** белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой белого цвета.

	1 таб.
ацетилсалициловая кислота	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза, порошок – 10 мг, крахмал кукурузный – 10 мг.

Состав оболочки: сополимер метакриловой кислоты и этакрилата 1:1 (эудрагит L30D) – 7.875 мг, полисорбат 80 – 186 мкг, натрия лаурилсульфат – 57 мкг, тальк – 8.1 мг, триэтилцитрат – 800 мкг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*** белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой белого цвета.

	1 таб.
ацетилсалициловая кислота	300 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза, порошок – 30 мг, крахмал кукурузный – 30 мг.

Состав оболочки: сополимер метакриловой кислоты и этакрилата 1:1 (эудрагит L30D) – 27.709 мг, полисорбат 80 – 514 мкг, натрия лаурилсульфат – 157 мкг, тальк – 22.38 мг, триэтилцитрат – 2.24 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВП. Антиагрегант. В основе механизма антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты (АСК) лежит необратимое ингибирование цикло-

АСПИРИН® КАРДИО
Ацетилсалициловая кислота 100 мг
28 таблеток покрытых кишечнорастворимой оболочкой
100 мг

АСПИРИН® КАРДИО
Ацетилсалициловая кислота 100 мг
таблеток покрытых кишечнорастворимой оболочкой
100 мг

оксигеназы (ЦОГ-1), в результате чего блокируется синтез тромбоксана A_2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Антиагрегантный эффект наиболее выражен в тромбоцитах, т.к. они не способны повторно синтезировать циклооксигеназу. Считается, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях.

АСК оказывает также противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь АСК быстро и полностью всасывается из ЖКТ. АСК частично метаболизируется во время абсорбции. Во время и после всасывания АСК превращается в главный метаболит – салициловую кислоту, которая метаболизируется, главным образом, в печени под влиянием ферментов с образованием таких метаболитов, как фенилсалицилат, глюкуронида салицилат и салицилуровая кислота, обнаруживаемых во многих тканях и в моче. У женщин процесс метаболизма проходит медленнее (меньшая активность ферментов в сыворотке крови). C_{max} АСК в плазме крови достигается через 10-20 мин после приема внутрь, салициловой кислоты – через 0.3-2 ч. Вследствие того, что таблетки покрыты кислотоустойчивой оболочкой, АСК высвобождается не в желудке (оболочка эффективно блокирует растворение препарата в желудке), а в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Таким образом, абсорбция АСК в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, замедлена на 3-6 ч по сравнению с обычными (без такой оболочки) таблетками.

Распределение

АСК и салициловая кислота связываются с белками плазмы крови (от 66% до 98% в зависимости от дозы) и быстро распределяются в организме. Салициловая кислота проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Выведение

Выведение салициловой кислоты является дозозависимым, поскольку ее метаболизм ограничен возможностями ферментативной системы. $T_{1/2}$ составляет от 2-3 ч при применении АСК в низких дозах и до 15 ч при применении препарата в высоких дозах (обычные дозы ацетилсалициловой кислоты в качестве анальгезирующего средства). В отличие от других салицилатов, при многократном приеме препарата негидролизированная АСК не накапливается в сыворотке крови. Салициловая кислота и ее метаболиты выводятся почками. У пациентов с нормальной функцией почек 80-100% разовой дозы препарата выводится почками в течение 24-72 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда;
- нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия;
- профилактика инсульта (в т.ч. у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения);
- профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения;
- профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аорто-коронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артерио-венозное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий);
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей (в т.ч. при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки желательно принимать перед едой, запивая большим количеством жидкости. Таблетки принимаются 1 раз/сут. Препарат предназначен для длительного применения. Длительность терапии определяется врачом.

Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска: 100 мг/сут или 300 мг через день.

Профилактика повторного инфаркта, стабильная и нестабильная стенокардия: 100-300 мг/сут.

Нестабильная стенокардия (при подозрении на развитие острого инфаркта миокарда): начальная доза 100-300 мг (первую таблетку необходимо разжевать для более быстрого всасывания) должна быть принята пациентом как можно скорее после того, как возникло подозрение на развитие острого инфаркта миокарда. В последующие 30 дней после развития инфаркта миокарда должна поддерживаться доза 200-300 мг/сут. Через 30 дней следует назначить соответствующую терапию для профилактики повторного инфаркта миокарда.

Профилактика инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения: 100-300 мг/сут.

Профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах: 100-300 мг/сут.

Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей: 100-200 мг/сут или 300 мг через день.

При *пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата* пациент должен принять пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, и далее продолжать прием в обычном режиме. Во избежание удвоения дозы не принимать пропущенную таблетку, если приближается время приема следующей таблетки.

Особенностей действия препарата при первом приеме и его отмене не наблюдалось.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: наиболее часто отмечаются тошнота, изжога, рвота, боли в животе; редко – язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки; очень редко – перфоративные язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения (с соответствующими клиническими симптомами и лабораторными изменениями), преходящие нарушения функции печени с повышением активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы кроветворения: назначение АСК сопровождается повышенным риском кровотечений вследствие ингибирующего действия АСК на агрегацию тромбоцитов. Зарегистрировано повышение частоты периоперационных (интра- и постоперационных) кровотечений, гематом, носовых кровотечений, кровоточивости десен, кровотечений из мочеполовых путей. Имеются сообщения о серьезных случаях кровотечений, к которым относятся желудочно-кишечные кровотечения и кровоизлияния в мозг (особенно у пациентов с артериальной гипертензией, не достигших целевых цифр АД и/или получающих сопутствующую терапию антикоагулянтными средствами), которые в отдельных случаях могут носить угрожающий жизни характер.

Кровотечения могут приводить к развитию острой или хронической постгеморрагической/железодефицитной анемии (например, вследствие скрытого кровотечения) с соответствующими клинико-лабораторными признаками и симптомами (астения, бледность, гипоперфузия).

Есть сообщения о случаях гемолиза и гемолитической анемии у пациентов с тяжелыми формами дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Аллергические реакции: реакции повышенной чувствительности с соответствующими лабораторными и клиническими проявлениями, такие как астматический синдром (бронхоспазм), реакции легкой и средней тяжести со стороны кожных покровов, дыхательных путей, ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, включая такие симптомы как кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, ринит, отек слизистой оболочки носа, ринит, кардио-респираторный дистресс-синдром, а также тяжелые реакции, включая анафилактический шок.

Со стороны ЦНС: имеются сообщения о случаях появления головокружения, снижения слуха, головной боли, шума в ушах, что может являться признаком передозировки препарата.

Со стороны мочевыделительной системы: есть сообщения о случаях развития нарушения функции почек и острой почечной недостаточности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП;
- сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК;
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- геморрагический диатез;
- сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более;
- беременность (I и III триместры);
- период лактации;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- выраженная почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность (класс В и выше по шкале Чайлд-Пью);
- хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA;
- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам в составе препарата и другим НПВП.

С *осторожностью*:

- при подагре, гиперурикемии, т.к. АСК в низких дозах снижает экскрецию мочевой кислоты; следует иметь в виду, что АСК в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных пациентов (имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты);
- при наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или желудочно-кишечных кровотечений;
- при нарушении функции печени (ниже класса В по шкале Чайлд-Пью);
- при нарушении функции почек (КК более 30 мл/мин), а также при нарушениях кровообращения, возникающих вследствие атеросклероза почечных артерий, застойной сердечной недостаточности, гиповолемии, обширного хирургического вмешательства, сепсиса, случаев массивного кровотечения, поскольку во всех перечисленных случаях АСК может повышать риск развития острой почечной недостаточности и нарушения функции почек;
- при бронхиальной астме, хронических заболеваниях органов дыхания, сенной лихорадке, полипозе носа, лекарственной аллергии, в т.ч. НПВП (анальгетики, противовоспалительные, противоревматические средства);
- во II триместре беременности;
- при предполагаемом хирургическом вмешательстве (включая незначительные, например, экстракция зуба), т.к. АСК может вызывать склонность к развитию кровотечений в течение нескольких дней после приема препарата.

При сочетанном применении со следующими лекарственными средствами следует соблюдать *осторожность*:

- с метотрексатом в дозе менее 15 мг в неделю;
- с антикоагулянтными, тромболитическими или антитромбоцитарными средствами;
- с НПВП и производными салициловой кислоты в больших дозах;
- с дигоксином;
- с гипогликемическими средствами для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулином;
- с вальпроевой кислотой;
- с алкоголем (в т.ч. алкогольные напитки);
- с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина;
- с ибупрофеном.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ингибирование синтеза простагландинов может оказывать отрицательное воздействие на беременность и развитие эмбриона или плода.

Применение больших доз салицилатов (более 300 мг/сут; речь идет об обычных дозах АСК от 500 мг в качестве обезболивающего средства) в I триместре беременности ассоциируется с повышенной частотой дефектов развития плода (расщепление верхнего неба, пороки сердца). Назначение салицилатов в I триместре беременности противопоказано.

В III триместре беременности салицилаты в высокой дозе (более 300 мг/сут; речь идет об обычных дозах АСК от 500 мг в качестве обезболивающего средства) могут вызывать торможение родовой деятельности, преждевременное закрытие артериального протока у плода, повышенную кровоточивость у матери и плода, а назначение непосредственно перед родами может вызвать внутричерепные кровоизлияния, особенно у недоношенных детей. Назначение салицилатов в III триместре беременности противопоказано.

Во II триместре беременности салицилаты можно назначать только с учетом строгой оценки риска и пользы для матери и плода, предпочтительно в дозах не выше 150 мг/сут и непродолжительно.

Салицилаты и их метаболиты в небольших количествах проникают в грудное молоко. Случайный прием салицилатов в период лактации не сопровождается развитием побочных реакций у ребенка и не требует прекращения грудного вскармливания. Однако при длительном применении препарата или назначении его в высокой дозе кормление грудью следует немедленно прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат следует применять по назначению врача.

АСК может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции повышенной чувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие препараты (например, кожные реакции, зуд, крапивница).

Ингибирующее действие АСК на агрегацию тромбоцитов сохраняется в течение нескольких дней после приема, в связи с чем, возможно повышение риска кровотечений в ходе оперативного вмешательства или в послеоперационном периоде. При необходимости абсолютного исключения кровоточивости в ходе оперативного вмешательства необходимо по возможности полностью отказаться от применения АСК в предоперационном периоде.

Превышение дозы АСК сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения.

Передозировка особенно опасна у пациентов пожилого возраста.

При тяжелых формах дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы АСК может вызывать гемолиз и гемолитическую анемию. Факторами, которые могут повышать риск развития гемолиза, являются лихорадка, острые инфекции и высокие дозы препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Прием препарата Аспирин® Кардио не влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Салицилатная интоксикация (развивается при приеме АСК в дозе более 100 мг/кг/сут на протяжении более чем 2 сут) может явиться результатом длительного употребления токсических доз препарата в рамках неправильного терапевтического применения препарата (хроническая интоксикация) или однократного случайного или намеренного приема токсической дозы препарата взрослым или ребенком (острая интоксикация).

Симптомы *хронической интоксикации* производными салициловой кислоты неспецифичны и часто диагностируются с трудом. Интоксикация легкой степени тяжести обычно развивается только после неоднократного использования больших доз препарата и проявляется головокружением, шумом в ушах, снижением слуха, повышенным потоотделением, тошнотой и рвотой, головной болью и спутанностью сознания. Указанная симптоматика исчезает после уменьшения дозы препарата. Шум в ушах может появляться при концентрации АСК в плазме крови от 150 до 300 мкг/мл. Более тяжелые симптомы проявляются при концентрации АСК в плазме крови выше 300 мкг/мл.

Основным проявлением *острой интоксикации* является тяжелое нарушение кислотно-основного состояния, проявления которого могут варьировать в зависимости от возраста больного и степени тяжести интоксикации. У детей наиболее типичным является развитие метаболического ацидоза. Лечение интоксикации проводится в соответствии с принятыми стандартами и зависит от степени тяжести интоксикации и клинической картины и должно быть направлено главным образом на ускорение выведения препарата и восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Симптомы передозировки от легкой до средней степени тяжести: головокружение, шум в ушах, ухудшение слуха, повышенное потоотделение, тошнота, рвота, головная боль, спутанность сознания, профузное потоотделение, тахипноэ, гипервентиляция, респираторный алкалоз.

Лечение: желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный щелочной диурез, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Симптомы передозировки от средней до тяжелой степени: респираторный алкалоз с компенсаторным метаболическим ацидозом, гиперпирексия (крайне высокая температура тела); нарушения дыхания (гипервентиляция, некардиогенный отек легких, угнетение дыхания, асфиксия); нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма сердца, артериальная гипотензия, угнетение сердечной деятельности); нарушения водно-электролитного баланса (дегидратация, нарушение функции почек от олигурии вплоть до развития до почечной недостаточности, характеризующееся гипокалиемией, гипернатриемией, гипонатриемией); нарушение метаболизма глюкозы (гипергликемия, гипогликемия /особенно у детей/, кетоацидоз); шум в ушах, глухота; желудочно-кишечные кровотечения; гематологические нарушения (от ингибирования агрегации тромбоцитов до коагулопатии, удлинение протромбинового времени, гипопротромбинемия); неврологические нарушения (токсическая энцефалопатия и угнетение функции ЦНС /сонливость, спутанность сознания, кома, судороги/).

Лечение: немедленная госпитализация в специализированные отделения для проведения экстренной терапии – желудочный лаваж, многократный прием активированного угля, форсированный щелочной диурез, гемодиализ, восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении АСК *усиливает действие перечисленных ниже лекарственных средств* (при необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными средствами следует рассмотреть вопрос о необходимости уменьшения дозы указанных препаратов):

- метотрексата за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками; сочетание АСК с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кроветворения; применение препарата Аспирин® Кардио совместно с метотрексатом противопоказано, если доза последнего превышает 15 мг в неделю и, возможно, с осторожностью – при дозе метотрексата менее 15 мг в неделю;
- гепарина и непрямых антикоагулянтов за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямых антикоагулянтов из связи с белками;
- при одновременном применении с антикоагулянтами, тромболитическими и антиагрегантными средствами (тиклопидин) отмечается увеличение риска кровотечений в результате синергизма основных терапевтических эффектов применяемых препаратов;
- при одновременном применении с препаратами, обладающими антикоагулянтным, тромболитическим или антиагрегантным действием отмечается усиление повреждающего действия на слизистую оболочку ЖКТ;
- селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, что может привести к повышению риска кровотечения из верхних отделов ЖКТ (синергизм с АСК);
- дигоксина вследствие снижения его почечной экскреции, что может привести к его передозировке;
- гипогликемических средств для приема внутрь (производных сульфонилмочевины) и инсулина за счет гипогликемических свойств самой АСК в высоких дозах и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками плазмы крови; это необходимо иметь в виду при назначении АСК пациентам с сахарным диабетом, получающим перечисленные лекарственные средства;
- при одновременном применении с вальпроевой кислотой увеличивается ее токсичность за счет вытеснения из связи с белками плазмы крови;
- НПВП и производных салициловой кислоты в высоких дозах (повышение риска ульцерогенного эффекта и кровотечения из ЖКТ в результате синергизма действия);
- этанола (алкогольные напитки) (повышенный риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинение времени кровотечения в результате взаимного усиления эффектов АСК и этанола).

Одновременное назначение АСК в высоких дозах может *ослаблять действие перечисленных ниже лекарственных средств* (при необходимости одновременного назначения АСК с перечисленными препаратами следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции дозы перечисленных ниже средств):

- любые диуретики (при совместном применении с АСК в высоких дозах отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации в результате снижения синтеза простагландинов в почках);
- ингибиторы АПФ (отмечается дозозависимое снижение СКФ в результате ингибирования простагландинов, обладающих сосудорасширяющим действием, соответственно ослабление гипотензивного действия. Клиническое значение снижение СКФ отмечается при суточной дозе АСК более 160 мг. Кроме того, отмечается снижение положительного кардиопротекторного действия ингибиторов АПФ, назначенных пациентам для лечения хронической сердечной недостаточности. Этот эффект также проявляется при применении совместно с АСК в больших дозах);
- препараты с урикозурическим действием – бензбромарон, пробенецид (снижение урикозурического эффекта вследствие конкурентного подавления почечной канальцевой экскреции мочевой кислоты).

При одновременном применении с *ибупрофеном* отмечается антагонизм в отношении необратимого угнетения тромбоцитов, обусловленного действием АСК, что приводит к снижению кардиопротекторных эффектов АСК. Поэтому не рекомендуется сочетание АСК с ибупрофеном у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний.

При одновременном применении с *системными ГКС* (за исключением гидрокортизона или другого ГКС, используемого для заместительной терапии болезни Аддисона) отмечается усиление элиминации салицилатов и соответственно ослабление их действия. При сочетанном применении ГКС и салицилатов следует помнить, что во время лечения уровень салицилатов в крови снижен, а после отмены ГКС возможна передозировка салицилатов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

АСПИРИН® КОМПЛЕКС (ASPIRIN® COMPLEX)

ACETYLSALICYLIC ACID, PHENYLEPHRINE, CHLORPHENAMINE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
KERN PHARMA S.L. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Порошок шипучий для приготовления раствора для приема внутрь*** мелкогранулированный, от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 пак. (3.5475 г)
ацетилсалициловая кислота	500 мг
фенилэфрина битартрат	15.58 мг
хлорфенамина малеат	2 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная, натрия гидрокарбонат, ароматизатор лимонный, краситель хинолиновый желтый.

3.5475 г – пакетики бумажные ламинированные (2) – стрипы (5) – пачки картонные.

АСПИРИН®-С (ASPIRIN®-C)

ACETYLSALICYLIC ACID, ASCORBIC ACID

зарегистрировано
BAYER CONSUMER CARE AG (Швейцария)
произведено
BAYER BITTERFELD GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки шипучие*** белого цвета, круглые, плоские, скошенные к краю, с оттиском в виде фирменного знака ("байеровский" крест) с одной стороны, другая сторона гладкая.

	1 таб.
ацетилсалициловая кислота	400 мг
аскорбиновая кислота (вит. С)	240 мг

Вспомогательные вещества: натрия цитрат – 1206 мг, натрия гидрокарбонат – 914 мг, лимонная кислота – 240 мг, натрия карбонат – 200 мг.

2 шт. – стрипы бумажные ламинированные (5) – пачки картонные.

АТОМАКС® (ATOMAX)

ATORVASTATIN

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
HETERO DRUGS Limited (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне; допускается легкая шероховатость.

1 таб.

аторвастатин
(в форме аторвастатина кальция тригидрата)..... 10 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 6 мг, лактоза – 52.5 мг, крахмал кукурузный – 25.66 мг, кроскармеллоза натрия – 5.21 мг, повидон (K-30) – 3.5 мг, магния стеарат – 2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1.5 мг, кросповидон – 4 мг.

Состав оболочки: примеллоза 15 CPS – 2.05 мг, тальк очищенный – 0.22 мг, титана диоксид – 0.36 мг, триацетин – 0.16 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне; допускается легкая шероховатость.

1 таб.

аторвастатин
(в форме аторвастатина кальция тригидрата)....... 20 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 10 мг, лактоза – 78.34 мг, крахмал кукурузный – 40 мг, кроскармеллоза натрия – 10.47 мг, повидон (K-30) – 5 мг, магния стеарат – 4 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 3 мг, кросповидон – 7 мг.

Состав оболочки: примеллоза 15 CPS – 3.3 мг, тальк очищенный – 0.36 мг, титана диоксид – 0.58 мг, триацетин – 0.26 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

АТОРИС® (ATORIS)

ATORVASTATIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые; на изломе – белая масса с шероховатой поверхностью.

1 таб.

аторвастатин кальция .... 10.36 мг,
что соответствует содержанию
аторвастатина .... 10 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 5.8 мг, натрия лаурилсульфат – 2.9 мг, кальция карбонат – 31.84 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 29 мг, лактозы моногидрат – 57.125 мг, кроскармеллоза натрия – 7.25 мг, магния стеарат – 725 мкг.

Состав оболочки: Опадрай II HP 85F28751 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 3000, тальк) – 4.35 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые; на изломе – белая масса с шероховатой поверхностью.

1 таб.

аторвастатин кальция .... 20.72 мг,
что соответствует содержанию
аторвастатина .... 20 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 11.6 мг, натрия лаурилсульфат – 5.8 мг, кальция карбонат – 63.68 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 58 мг, лактозы моногидрат – 114.25 мг, кроскармеллоза натрия – 14.5 мг, магния стеарат – 1.45 мг.

Состав оболочки: Опадрай II HP 85F28751 белый (поливиниловый спирт, титана диоксид (E171), макрогол 3000, тальк) – 8.7 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые.

1 таб.

аторвастатин кальция .... 31.08 мг,
что соответствует содержанию
аторвастатина .... 30 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 175.24 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52.5 мг, гипролоза – 6 мг, кроскармеллоза натрия – 15 мг, кросповидон тип А – 15 мг, повидон 80 – 0.68 мг, натрия гидроксид – 1.5 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки: Опадрай II HP 85F28751 белый – 9 мг (поливиниловый спирт – 3.6 мг, титана диоксид (E171) – 2.25 мг, макрогол 3000 – 1.82 мг, тальк – 1.33 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые.

1 таб.

аторвастатин кальция .... 41.44 мг,
что соответствует содержанию
аторвастатина .... 40 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 23.2 мг, натрия лаурилсульфат – 11.6 мг, кальция карбонат – 127.36 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 116 мг, лактозы моногидрат – 199.5 мг, кроскармеллоза натрия – 29 мг, кросповидон – 29 мг, магния стеарат – 2.9 мг.

Состав оболочки: Опадрай Y-1-7000 белый (гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 400) – 17.4 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Аторис® 30 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Аторвастатин
30 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат из группы статинов. Основным механизмом действия аторвастатина является ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту. Это превращение является одним из ранних этапов в цепи синтеза холестерина (Хс) в организме. Подавление синтеза Хс приводит к повышенной реактивности рецепторов ЛПНП в печени и внепеченочных тканях. Эти рецепторы связывают частицы ЛПНП и удаляют их из плазмы крови, что приводит к снижению уровня Хс-ЛПНП в крови.

Антиатеросклеротический эффект препарата проявляется воздействием аторвастатина на стенки сосудов и компоненты крови. Аторвастатин подавляет синтез изопреноидов, являющихся факторами роста внутренней оболочки сосудов. Под действием аторвастатина улучшается эндотелий-зависимое расширение кровеносных сосудов, снижается содержание Хс-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов, происходит повышение содержания Хс-ЛПВП и аполипопротеина А.

Аторвастатин снижает вязкость плазмы крови и активность некоторых факторов свертывания и агрегации тромбоцитов. Благодаря этому он улучшает гемодинамику и нормализует состояние свертывающей системы. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы также оказывают действие на метаболизм макрофагов, блокируют их активацию и предупреждают разрыв атеросклеротической бляшки.

Как правило, терапевтический эффект аторвастатина развивается после двух недель применения препарата Аторис®, а максимальный эффект достигается через 4 недели.

Достоверно снижает риск развития ишемических осложнений (в т.ч. смерть от инфаркта миокарда) на 16%, риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда – на 26%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция аторвастатина высокая, примерно 80% всасывается из ЖКТ. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Время достижения C_{max} составляет, в среднем, 1-2 ч.

Пища несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи.

Биодоступность аторвастатина низкая (12%), системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и при "первом прохождении" через печень.

Распределение

Средний V_d – 381 л, связывание с белками плазмы – более 98%. Аторвастатин не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Метаболизируется преимущественно в печени под действием изофермента 3А4 цитохрома P450 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления), которые обуславливают примерно 70% ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, на протяжении 20-30 ч.

Выведение

$T_{1/2}$ – 14 ч. Выводится в основном с желчью (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции, не выводится в ходе гемодиализа). Около 46% выводится с калом, менее 2% – с мочой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Различия фармакокинетики у пациентов по возрасту и полу незначительные и не требуют коррекции дозы.

У женщин C_{max} выше на 20%, AUC – ниже на 10%.

Исследования фармакокинетики у детей не проводились.

C_{max} и AUC препарата у пожилых пациентов (старше 65 лет) на 40% и 30%, соответственно выше таковых у взрослых пациентов молодого возраста (клинического значения не имеет).

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его воздействие на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Концентрация препарата значительно повышается (C_{max} примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по классификации Чайлд-Пью).

ПОКАЗАНИЯ

Гиперлипидемия:

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (II тип по Фредриксону);
- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредриксону);
- дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредриксону) (в качестве дополнения к диете);
- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредриксону), резистентная к диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

- первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития: возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкий уровень Хс-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии;
- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

До начала применения препарата Аторис® пациент должен быть переведен на диету, обеспечивающую снижение концентрации липидов в крови, которую необходимо соблюдать в течение терапии препаратом. Перед началом терапии следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания.

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Лечение начинают с рекомендуемой начальной дозы 10 мг.

Доза препарата варьирует от 10 мг до 80 мг 1 раз/сут и подбирается с учетом исходной концентрации Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального терапевтического эффекта.

Аторис® можно принимать однократно в любое время дня, но в одно и то же время каждый день. Терапевтический эффект отмечается после 2 недель лечения, а максимальный эффект развивается через 4 недели. Поэтому дозу не следует изменять раньше, чем через 4 недели после начала применения препарата в предыдущей дозе.

В начале терапии и/или во время увеличения дозы необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу.

Первичная (гетерозиготная наследственная и полигенная) гиперхолестеринемия (тип IIa) и смешанная гиперлипидемия (тип IIb)

Лечение начинается с рекомендуемой начальной дозы, которую увеличивают после 4 недель в зависимости от реакции пациента. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

Диапазон доз такой же, как и при других типах гиперлипидемии.

Начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от выраженности заболевания. У большинства пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией оптимальный эффект наблюдается при применении препарата в суточной дозе 80 мг (однократно). Аторис® применяется в качестве дополнительной терапии к другим методам лечения (плазмаферез) или как основное лечение, если терапия с помощью других методов невозможна.

У **пациентов пожилого возраста** дозы препарата Аторис® изменять не следует.

У **пациентов с заболеваниями почек** дозы препарата Аторис® изменять не следует. Нарушение функции почек не оказывает влияния на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения концентрации Хс-ЛПНП при применении аторвастатина, поэтому изменение дозы препарата не требуется.

У **пациентов с нарушениями функции печени** необходима осторожность (в связи с замедлением выведения препарата из организма). В подобной ситуации следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели (регулярный контроль активности АСТ и АЛТ) и при выявлении значительных патологических изменений доза препарата Аторис® должна быть уменьшена или лечение должно быть прекращено.

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости одновременного применения с циклоспорином суточная доза препарата Аторис® не должна превышать 10 мг.

Рекомендации для определения цели лечения

А. Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину NCEP, США

Категория риска	Целевая концентрация Хс-ЛПНП (мг/дл)	Концентрация Хс-ЛПНП, при которой рекомендуется изменение образа жизни (мг/дл)	Концентрация Хс-ЛПНП, при которой рекомендуется фармакотерапия (мг/дл)
ИБС или риск развития ИБС (10-летний риск >20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129 возможна фармакотерапия)*
более 2 факторов риска (10-летний риск ≤20%)	< 130	≥ 130	10-летний риск 10-20%: ≥ 130 10-летний риск < 10%: ≥ 160
0-1 фактор риска**	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: назначают препарат, снижающий концентрацию Хс-ЛПНП)

* Некоторые эксперты рекомендуют применение гиполипидемических средств, снижающих концентрацию Хс-ЛПНП, если изменение образа жизни не приводит к уменьшению его концентрации до < 100 мг/дл. Другие отдают предпочтение препаратам, которые оказывают преимущественное влияние на ТГ и Хс-ЛПВП, такие как никотиновая кислота и фибраты. Врач может также отложить фармакотерапию в этой подгруппе.

** При отсутствии факторов риска или наличии только 1 фактора риска практически у всех пациентов 10-летний риск < 10%, поэтому его оценка не требуется.

Если достигнута целевая концентрация Хс-ЛПНП, а концентрация триглицеридов ≥ 200 мг/дл, то вторичная цель терапии – снижение концентрации холестерина (исключая Хс-ЛПВП) до концентрации на 30 мг/дл выше целевой в каждой категории риска.

Б. Рекомендации Европейского общества атеросклероза

У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и других пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение концентрации Хс-ЛПНП < 3 ммоль/л (или <115 мг/дл) и общего Хс < 5 ммоль/л (или <190 мг/дл).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1 /10 000 до <1 /1000), очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница, головокружение, парестезии, астенический синдром; нечасто – периферическая невропатия, амнезия, гипестезия, кошмарные сновидения.

Со стороны органов чувств: нечасто – шум в ушах; редко – назофарингит, носовое кровотечение;

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, вазодилатация, мигрень, постуральная гипотензия, повышение АД, флебит, аритмия.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: часто – боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, диспепсия, тошнота, диарея, метеоризм (вздутие живота), боль в животе; нечасто – анорексия, нарушение вкусового восприятия, рвота, панкреатит; редко – гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгии, артралгии, боль в спине, припухлость суставов; нечасто – миопатия, судороги мышц; редко – миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилий).

Со стороны мочеполовой системы: нечасто – импотенция, вторичная почечная недостаточность.

Со стороны кожных покровов: часто – кожная сыпь, зуд; нечасто – крапивница; очень редко – ангионевротический отек, алопеция, буллезная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Аллергические реакции: часто – аллергические реакции; очень редко – анафилаксия.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – повышение сывороточной активности аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), повышение активности сывороточной КФК; очень редко – гипергликемия, гипогликемия.

Прочие: часто – периферические отеки; нечасто – недомогание, повышенная утомляемость, лихорадка, увеличение массы тела.

Причинно-следственная связь некоторых нежелательных эффектов с применением препарата Аторис®, которые расценивают как "очень редкие", не установлена.

При появлении тяжелых нежелательных эффектов применение препарата Аторис® следует прекратить.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- заболевания печени в активной стадии (в т.ч. активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит);
- печеночная недостаточность;
- цирроз печени различной этиологии;
- повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза (>3 раза по сравнению с ВГН);
- заболевания скелетных мышц;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлена);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при алкоголизме, заболеваниях печени в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Аторис® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Результаты *экспериментальных исследований* на животных свидетельствуют о том, что риск для плода может превышать любую возможную пользу для матери.

У **женщин репродуктивного возраста**, не использующих надежные методы контрацепции, применение препарата Аторис® не рекомендуется. При планировании беременности, необходимо прекратить применение препарата Аторис®, по крайней мере, за 1 месяц до запланированной беременности.

Сведений о выделении аторвастатина с грудным молоком нет. Однако у некоторых видов животных сходна концентрация аторвастатина в крови и грудном молоке.

При необходимости применения препарата Аторис® в период лактации, во избежание риска развития нежелательных явлений у грудных детей, грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии препаратом Аторис® пациенту необходимо назначить стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен соблюдать во время всего периода лечения.

Необходимо контролировать функцию печени. При применении препарата Аторис® может отмечаться повышение активности печеночных трансаминаз. Это повышение, как правило, небольшое и не имеет клинического значения. Однако необходимо регулярно контролировать показатели функции печени перед началом лечения, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата и после увеличения дозы. Лечение должно быть прекращено при повышении показателей АСТ и АЛТ более чем в 3 раза относительно ВГН.

Повышение сывороточных уровней аминотрансфераз зависит от дозы препарата и обратимо у всех пациентов.

Возможно, превышение ВГН уровня КФК примерно в 10 раз.

Препарат Аторис® следует применять осторожно пациентам, злоупотребляющим алкоголем и пациентам с заболеванием печени.

На фоне применения препарата Аторис® возможна миалгия.

Диагноз миопатии (боль в мышцах или мышечная слабость в сочетании с повышением активности КФК) вероятен у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. При применении препарата Аторис®, как и при применении других статинов, редко, но возможно развитие рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией.

Риск этого осложнения возрастает при одновременном применении с препаратом Аторис® следующих лекарственных препаратов: фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), циклоспорина (суточная доза препарата Аторис® не должна превышать 10 мг), нефазодона, некоторых антибиотиков, противогрибковых средств из группы азолов, ингибиторов ВИЧ-протеаз.

При появлении симптомов миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности рекомендуется определить сывороточную активность КФК. Если активность КФК превышает ВГН более чем в 10 раз, лечение следует прекратить.

При дифференциальном диагнозе болей за грудиной, следует учитывать возможность увеличения сывороточной активности КФК при применении препарата Аторис®.

Необходимо регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из вышеперечисленных средств.

Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах. Особенно, если эти симптомы сопровождаются недомоганием и лихорадкой.

Препарат Аторис® содержит лактозу, в связи с чем его применение пациентами с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы и синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции противопоказано.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Учитывая возможность развития головокружения, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не описаны.

В случае передозировки необходимы следующие общие мероприятия: мониторинг и поддержание жизненных функций организма, а также предупреждение дальнейшего всасывания препарата (промывание желудка, прием активированного угля или слабительных средств).

При развитии миопатии с последующим рабдомиолизом и острой почечной недостаточностью (редкий, но тяжелый побочный эффект) препарат необходимо немедленно отменить и начать инфузию диуретика и бикарбоната натрия. При необходимости следует провести гемодиализ.

Рабдомиолиз может приводить к гиперкалиемии, для устранения которой требуется в/в введение раствора кальция хлорида или раствора кальция глюконата, инфузия 5% раствором декстрозы (глюкозы) с инсулином, использование калийобменных смол или, в тяжелых случаях, проведение гемодиализа.

Поскольку аторвастатин в значительной степени связан с белками плазмы крови, гемодиализ является относительно малоэффективным способом удаления этого вещества из организма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении аторвастатина с *циклоспорином, антибиотиками (эритромицин, кларитромицин, хинупристин/дальфопристин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (индинавир, ритонавир), противогрибковыми препаратами из группы азолов (флуконазол, итраконазол, кетоконазол), с нефазодоном,* возможно увеличение концентрации аторвастатина в плазме, что повышает риск развития миопатии с рабдомиолизом и острой почечной недостаточности. Так, при одновременном применении с *эритромицином* C_{max} аторвастатина увеличивается на 40%. Все эти препараты ингибируют изофермент цитохрома CYP3A4, который принимает участие в метаболизме аторвастатина в печени.

Сходное взаимодействие возможно при одновременном применении аторвастатина с *фибратами и никотиновой кислотой* в гиполипидемических дозах (более 1 г/сут).

Одновременное применение аторвастатина в дозе 40 мг с *дилтиаземом* в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Одновременное применение аторвастатина с *фенитоином, рифампицином,* которые являются индукторами изофермента 3А4 цитохрома P450, может приводить к уменьшению эффективности аторвастатина. Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом 3А4 цитохрома P450, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента 3А4 цитохрома P450 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Ингибиторы транспортного белка OAT31B1 (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина.

При совместном применении *антациды* (суспензия гидроксидов магния и алюминия) снижают концентрацию аторвастатина в плазме крови.

При одновременном применении аторвастатина с *колестиполом* концентрация аторвастатина в плазме снижается на 25%, но терапевтический эффект комбинации выше, чем эффект одного аторвастатина.

Одновременное применение с лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т.ч. с *циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном*), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

У пациентов, одновременно получающих аторвастатин в дозе 80 мг и *дигоксин*, содержание дигоксина в плазме возрастает примерно на 20%, поэтому такие пациенты должны находиться под наблюдением.

При одновременном применении с *пероральными контрацептивами (комбинация норэтистерона и этинилэстрадиола)* возможно увеличение всасывания контрацептивов и повышение их концентраций в плазме крови. Поэтому необходимо контролировать выбор контрацептивов у женщин, получающих аторвастатин.

Одновременный прием аторвастатина с *варфарином* может усиливать в первые дни действие варфарина на показатели свертывания крови (уменьшение протромбинового времени). Этот эффект исчезает через 15 дней одновременного приема указанных препаратов.

При одновременном применении аторвастина и *терфенадина* клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено.

Аторвастатин не влияет на фармакокинетику *феназона*.

Одновременное применение аторвастатина с *ингибиторами протеаз* сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и *амлодипина* в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина не изменяется.

Отмечены случаи развития рабдомиолиза у пациентов, применяющих аторвастатин и фузидовую кислоту.

При одновременном применении аторвастатина с антигипертензивными средствами признаков клинически значимых изменений взаимодействия не отмечается.

Употребление *сока грейпфрута* при лечении Аторисом может приводить к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. В связи с этим пациенты, принимающие Аторис®, должны избегать употребления грейпфрутового сока более 1.2 л в день.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

АТРОВЕНТ® (ATROVENT®)

IPRATROPIUM BROMIDE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для ингаляций прозрачный, бесцветный или почти бесцветный, практически свободный от частиц.

	1 мл
ипратропия бромида моногидрат	261 мкг,
в пересчете на ипратропия бромид	250 мкг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетата дигидрат, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 1н, вода очищенная.

20 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

Атровент®
ипратропия бромид
0,25 мг/мл
Раствор для ингаляций
20 мл
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхолитический препарат. Блокирует м-холинорецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева (преимущественно на уровне крупных и средних бронхов) и подавляет рефлекторную бронхоконстрикцию. Имея структурное сходство с молекулой ацетилхолина, является его конкурентным антагонистом.

Предупреждает бронхоспазм, возникающий в результате вдыхания сигаретного дыма, холодного воздуха, действия различных препаратов, а также устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва.

При ингаляционном применении практически не оказывает резорбтивного действия, при этом лишь 10% достигает мелких бронхов и альвеол, а оставшаяся часть оседает в глотке или полости рта и проглатывается.

У пациентов с бронхоспазмом, связанным с ХОБЛ (хронический бронхит и эмфизема легких), препарат улучшает показатели функции внешнего дыхания: $ОФВ_1$ и средняя объемная скорость форсированного выдоха $FEF_{25-75\%}$ увеличиваются на 15% и более уже через 15 мин после введения препарата. Максимальный эффект достигается через 1-2 ч и продолжается у большинства пациентов до 6 ч после введения ипратропия бромида.

У 40% пациентов с бронхиальной астмой отмечается значительное улучшение показателей внешнего дыхания ($ОФВ_1$ увеличился на 15% и более).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция препарата низкая. Практически не абсорбируется из ЖКТ.

Распределение

Плохо растворяется в жирах и слабо проникает через биологические мембраны. Не кумулирует.

Метаболизм

Всосавшаяся (небольшая) часть метаболизируется с образованием 8 неактивных или слабоактивных метаболитов, обладающих антихолинергическим действием.

Выведение

В неизмененном виде выводится через кишечник. Метаболиты выводятся с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

- хроническая обструктивная болезнь легких (в т.ч. хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких);
- бронхиальная астма легкой и средней степени тяжести.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Следует учитывать, что 20 капель=1 мл, 1 капля=12.5 мкг ипратропия бромида безводного.

Режим дозирования подбирается индивидуально. Во время лечения пациенты должны находиться под медицинским наблюдением.

Для *поддерживающего лечения* **взрослым (в т.ч. пожилым пациентам) и детям старше 12 лет** назначают по 2 мл (40 капель=500 мкг) 3-4 раза/сут. Максимальная суточная доза – 8 мл (2 мг).

Лечение **детей** следует проводить под медицинским наблюдением.

Детям **в возрасте от 6 до 12 лет** назначают по 1 мл (20 капель=250 мкг) 3-4 раза/сут. Максимальная суточная доза – 4 мл (1 мг).

Детям до 6 лет назначают по 0.4-1 мл (8-20 капель=100-250 мкг) 3-4 раза/сут. Максимальная суточная доза – 4 мл (1 мг).

Для *лечения острого бронхоспазма* **взрослым (в т.ч. пожилым пациентам) и детям старше 12 лет** назначают по 2 мл (40 капель=500 мкг); возможны повторные назначения до стабилизации состояния пациента. Интервал между введениями устанавливается индивидуально лечащим врачом. Возможно одновременное применение $бета_2$-адреномиметиков.

Лечение **детей** следует проводить под медицинским наблюдением.

Детям от 6 до 12 лет назначают по 1 мл (20 капель=250 мкг); **детям до 6 лет** – по 0.4-1 мл (8-20 капель=100-250 мкг). Возможны повторные назначения до стабилизации состояния пациента. Интервал между введениями устанавливается индивидуально лечащим врачом. Возможно одновременное применение $бета_2$-адреномиметиков.

Правила применения препарата

Рекомендуемую дозу препарата следует разбавить физиологическим раствором до достижения объема препарата 3-4 мл, залить в небулайзер и сделать ингаляцию. Препарат следует разбавлять физиологическим раствором каждый раз перед использованием. Оставшийся после ингаляции раствор выливают.

Дозирование может зависеть от метода ингаляций и вида небулайзера. Длительность ингаляции можно контролировать по расходованию разведенного объема.

Атровент® можно применять с использованием различных небулайзеров, имеющихся в продаже. При использовании централизованной кислородной системы раствор лучше применять при скорости потока 6-8 л/мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые нежелательные явления: головная боль, сухость во рту, нарушения моторики ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, запор).

Такие нежелательные побочные эффекты, как увеличение частоты пульса, суправентрикулярная тахикардия, мерцательная аритмия, сердцебиение, нарушение аккомодации, задержка мочи, встречаются редко и носят обратимый характер. У пациентов с обструктивным поражением мочевыводящих путей повышается риск развития задержки мочи.

Со стороны дыхательной системы: возможен кашель, местное раздражение; редко – парадоксальный бронхоспазм.

Со стороны органа зрения: в отдельных случаях при попадании препарата в глаза наблюдаются расширение зрачка, парез аккомодации, повышение внутриглазного давления (особенно у пациентов с закрытоугольной глаукомой). Боль в глазу или ощущение дискомфорта, нечеткое зрение, появление ореола и цветных пятен перед глазами в сочетании с конъюнктивальной и корнеальной гиперемией и отеком могут быть симптомами приступа закрытоугольной глаукомы.

В случае появления каких-либо из этих симптомов, следует назначить капли, вызывающие сужение зрачка и без промедления обратиться к офтальмологу.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, крапивница, отек Квинке, зуд, отек языка, губ и лица, ларингоспазм, анафилактические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к атропину и его производным;
- повышенная чувствительность к ипратропия бромиду и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при закрытоугольной глаукоме, обструкции мочевыводящих путей, гиперплазии предстательной железы, в период грудного вскармливания, детям в возрасте до 6 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность Атровента при беременности у человека не установлена. При назначении препарата во время возможной или подтвержденной беременности следует учитывать соотношение предполагаемой пользы от назначения препарата и возможного риска для плода.

Данные о проникновении Атровента в грудное молоко отсутствуют. Однако, учитывая, что многие препараты выводятся с грудным молоком, следует с осторожностью назначать Атровент® женщинам в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется назначать препарат для экстренного купирования приступа бронхиальной астмы (т.к. бронхолитический эффект развивается позднее, чем у бета-адреномиметиков).

У больных с муковисцидозом повышен риск развития замедления моторики ЖКТ.

Не рекомендуется допускать значительного превышения рекомендуемых доз как при лечении острого бронхоспазма, так и при поддерживающем лечении. Пациента следует информировать о том, что если ингаляции недостаточно эффективны или произошло ухудшение состояния, то следует обратиться к врачу для изменения плана лечения.

Атровент® можно применять для комбинированных ингаляций одновременно с амброксолом (раствор для ингаляций), бромгексином (раствор для ингаляций) и Беротеком (раствор для ингаляций).

Препарат содержит антибактериальный консервант бензалкония хлорид и стабилизатор динатрия эдетат, которые могут вызвать сужение просвета бронхов (риск развития бронхоспазма).

Пациента следует обучить правильному использованию Атровента.

Не следует допускать попадания раствора в глаза. Пациентов, предрасположенных к развитию глаукомы, следует особо предупреждать о необходимости защиты глаз от попадания препарата.

Для ингаляций рекомендуется использовать небулайзеры с наконечником для рта. При использовании небулайзера с маской следует применять маску соответствующего размера.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: специфических симптомов передозировки не выявлено. Учитывая широту терапевтического действия и местный способ применения Атровента, появление каких-либо серьезных антихолинергических симптомов маловероятно. Возможны незначительные проявления системного антихолинергического действия (в т.ч. сухость во рту, парез аккомодации, повышение ЧСС).

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении бета$_2$-адреномиметики и производные ксантина потенцируют бронхолитический эффект Атровента.

При одновременном применении Атровента с противопаркинсоническими средствами, хинидином, трициклическими антидепрессантами усиливается антихолинергический эффект препарата.

При одновременном применении Атровента с другими антихолинергическими препаратами отмечается аддитивное действие.

При одновременном использовании Атровента с ингаляционными бета$_2$-адреномиметиками у пациентов с закрытоугольной глаукомой увеличивается риск развития острого приступа глаукомы.

Атровент® не следует назначать одновременно с ингаляционным раствором динатрия кромогликата, учитывая возможность преципитации.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С; не замораживать. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

Описание активных веществ
см. Раздел 3

АТРОВЕНТ® Н (ATROVENT® N)

IPRATROPIUM BROMIDE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде прозрачной, бесцветной жидкости, свободной от суспендированных частиц.

	1 доза
ипратропия бромида моногидрат	21 мкг,
что соответствует содержанию ипратропия бромида безводного	20 мкг

Вспомогательные вещества: этанол абсолютный, вода очищенная, лимонная кислота, тетрафторэтан (HFA 134a, пропеллент).

10 мл (200 доз) – баллончики из нержавеющей стали с дозирующим клапаном и мундштуком (1) – пачки картонные.

Атровент® Н
ипратропия бромид
аэрозоль для ингаляций дозированный
10 мл
10 мл соответствует 200 ингаляционным дозам
Для ингаляции
Boehringer Ingelheim
Атровент Н
аэрозоль для ингаляций дозированный

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхолитический препарат – блокатор м-холинорецепторов. Блокирует м-холинорецепторы гладкой мускулатуры бронхов (преимущественно на уровне крупных и средних бронхов) и подавляет рефлекторную бронхоконстрикцию. Имея структурное сходство с молекулой ацетилхолина, является его конкурентным антагонистом.

Предупреждает бронхоспазм, возникающий в результате вдыхания сигаретного дыма, холодного воздуха, действия различных препаратов, а также устраняет бронхоспазм, связанный с влиянием блуждающего нерва.

При ингаляционном применении практически не оказывает резорбтивного действия (для развития тахикардии необходимо вдыхание около 500 доз, при этом лишь 10% достигает мелких бронхов и альвеол, а оставшаяся часть оседает в глотке или полости рта и проглатывается).

У пациентов с бронхоспазмом, связанным с ХОБЛ (хронический бронхит и эмфизема легких), препарат улучшает показатели функции внешнего дыхания: ОФВ$_1$ и средняя объемная скорость форсированного выдоха FEF$_{25-75\%}$ увеличиваются на 15% и более уже через 15 мин после введения препарата. Максимальный эффект достигается через 1-2 ч и продолжается у большинства пациентов до 6 ч после введения ипратропия бромида.

У 40% пациентов с бронхиальной астмой отмечается значительное улучшение показателей внешнего дыхания (ОФВ$_1$ увеличился на 15% и более).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При ингаляционном введении для ипратропия бромида характерна низкая абсорбция со слизистой оболочки дыхательных путей. В ЖКТ практически не абсорбируется.

Распределение и метаболизм

Плохо растворяется в жирах и слабо проникает через биологические мембраны.

Метаболизируется с образование 8 фармакологически неактивных и слабо активных метаболитов, обладающих антихолинергическим действием. Не кумулирует.

Выведение

При ингаляционном введении ипратропия бромид выводится преимущественно через кишечник. Около 25% введенной дозы выводится в неизмененном виде, остальная часть – в виде метаболитов. Часть метаболитов также выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

- хроническая обструктивная болезнь легких (в т.ч. хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких);
- бронхиальная астма легкой и средней степени тяжести (особенно с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования устанавливают индивидуально.

Взрослым и детям старше 6 лет назначают по 2 ингаляционные дозы 4 раза/сут.

Учитывая отсутствие полной информации, Атровент® Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

Потребность в увеличении дозы может свидетельствовать о необходимости пересмотра основного лечения. Общая суточная доза составляет не более 12 ингаляций.

Для лечения обострения хронических обструктивных заболеваний легких можно применять Атровент® раствор для ингаляций.

Правила использования препарата

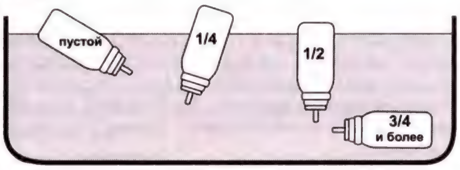
Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз следует дважды нажать на клапан до образования облака аэрозоля.

Каждый раз при использовании дозированного аэрозоля необходимо соблюдать следующие правила:

1. Снять защитный колпачок.
2. Сделать медленный, глубокий выдох.
3. Удерживая баллон, обхватить губами наконечник. Баллон должен быть направлен дном вверх.
4. Производя максимально глубокий вдох, одновременно быстро нажать на дно баллона до освобождения 1-й ингаляционной дозы. На несколько секунд задержать дыхание, затем вынуть наконечник изо рта и медленно выдохнуть. Повторить действия для получения 2-й ингаляционной дозы.
5. Надеть защитный колпачок.
6. Если аэрозольный баллон не использовался более 3 дней, перед применением следует однократно нажать на клапан до появления облака аэрозоля.

Баллон рассчитан на 200 ингаляций. Затем баллон следует заменить. Несмотря на то, что в баллоне может оставаться некоторое содержимое, количество лекарственного вещества, высвобождающегося при ингаляции, уменьшается.

Баллон непрозрачен, поэтому количество препарата в баллоне можно определить следующим образом: сняв защитный колпачок, баллон погружают в емкость, наполненную водой. Количество препарата определяют в зависимости от позиции баллона в воде.



Наконечник следует содержать в чистоте, при необходимости его можно промыть в теплой воде. После использования мыла или моющего средства наконечник следует тщательно промыть водой.

Пластмассовый наконечник предназначен только для использования с дозированным аэрозолем Атровент® Н и служит для точного дозирования препарата. Наконечник не следует использовать с другими дозированными аэрозолями. Нельзя также использовать дозированный аэрозоль Атровент® Н с другими наконечниками.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые нежелательные явления: головная боль, тошнота, сухость во рту, повышение вязкости мокроты.

Эффекты, связанные с антихолинергическим действием препарата: суправентрикулярная тахикардия, сердцебиение, нарушение аккомодации, уменьшение секреции потовых желез, нарушение моторики ЖКТ, задержка мочи (вследствие низкой системной абсорбции препарата наблюдаются редко и носят обратимый характер). У пациентов с обструктивным поражением мочевыводящих путей повышается риск развития задержки мочи.

Со стороны дыхательной системы: возможен кашель; редко – парадоксальный бронхоспазм.

Со стороны органа зрения: в отдельных случаях при попадании в глаза аэрозоля наблюдаются расширение зрачка, повышение внутриглазного давления (особенно у пациентов с закрытоугольной глаукомой), закрытоугольная глаукома, боль в глазу. Боль в глазу или ощущение дискомфорта, нечеткое зрение, появление ореола и цветных пятен перед глазами в сочетании с конъюнктивальной и корнеальной гиперемией могут быть симптомами приступа закрытоугольной глаукомы.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек языка, губ и лица, крапивница, ларингоспазм, бронхоспазм, экссудативная многоформная эритема, анафилактические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– I триместр беременности;

– повышенная чувствительность к атропину и его производным;

– повышенная чувствительность к ипратропия бромиду и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при закрытоугольной глаукоме, обструкции мочевыводящих путей (в т.ч. гиперплазии предстательной железы), в период лактации (грудного вскармливания), а также детям в возрасте до 6 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения Атровента Н при беременности у человека не установлена.

Противопоказано применение Атровента Н в I триместре беременности.

Назначение препарата во II и III триместрах беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза терапии для матери превышает возможный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* не было выявлено эмбриотоксического и тератогенного действия препарата при ингаляционном и интраназальном назначении в дозах, значительно превышающих рекомендуемую терапевтическую дозу для человека.

Данные о выделении ипратропия бромида с грудным молоком отсутствуют. Хотя нерастворимые в липидах четвертичные катионы проникают в грудное молоко, маловероятно, что Атровент® Н будет оказывать значимое действие при ингаляционном применении. Однако следует с осторожностью назначать препарат в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется назначать препарат для экстренного купирования приступа бронхиальной астмы (т.к. бронхолитический эффект развивается позднее, чем у бета-адреномиметиков).

У пациентов с муковисцидозом повышен риск развития нарушений моторики ЖКТ.

Пациента следует обучить правильному использованию Атровента Н аэрозоля для ингаляций дозированного.

Пациента следует информировать о том, что если ингаляции недостаточно эффективны или произошло ухудшение состояния, следует обратиться к врачу для изменения плана лечения. В случае внезапного возникновения и быстрого прогрессирования одышки пациент также должен немедленно обратиться к врачу.

В случае появления какого-либо симптома приступа закрытоугольной глаукомы (боль в глазу, дискомфорт, нечеткое зрение, появление ореола и цветных пятен перед глазами в сочетании с конъюнктивальной и корнеальной гиперемией) следует назначить капли, вызывающие сужение зрачка, и немедленно обратиться к офтальмологу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: специфических симптомов передозировки не выявлено. Учитывая широту терапевтического действия и местный способ применения Атровента Н, появление каких-либо серьезных антихолинергических симптомов маловероятно. Возможны незначительные проявления системного антихолинергического действия (в т.ч. сухость во рту, нарушения аккомодации, повышение ЧСС).

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении бета$_2$-адреномиметики и производные ксантина потенцируют бронходилатирующее действие Атровента Н.

При одновременном применении Атровента Н с противопаркинсоническими средствами, хинидином, трициклическими антидепрессантами усиливается антихолинергическое действие препарата.

При одновременном применении Атровента Н с другими антихолинергическими препаратами отмечается аддитивное действие.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

Содержимое баллона находится под давлением. Баллон нельзя вскрывать и подвергать нагреванию выше 50°С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

АУРОБИН® (AUROBIN®)

PREDNISOLONE, LIDOCAINE, DEXPANTHENOL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Мазь для ректального и наружного применения белого или почти белого цвета, гомогенная, практически без запаха.

	1 г
преднизолона капронат	2 мг
лидокаина гидрохлорид	20 мг
D-пантенол	20 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 60, триклозан, метилпарагидроксибензоат, цетиловый спирт, глицерол, пропиленгликоль, макрогола стеарат, парафин жидкий, диметикон, масло нейтральное, стеариновая кислота, вода очищенная.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

АФРИН® (AFRIN®)

OXYMETAZOLINE

зарегистрировано
MSD CONSUMER CARE Inc. (США)
произведено
CONTRACT PHARMACEUTICALS Ltd. (Канада)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный 0.05%*** в виде гелеобразной суспензии белого или почти белого цвета, с характерным цитрусовым запахом.

	1 мл
оксиметазолина гидрохлорид	500 мкг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетата дигидрат – 300 мкг, натрия гидрофосфат – 975 мкг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 5.525 мг, повидон K29-32 – 30 мг, бензалкония хлорида раствор 17% – 1.471 мг, макрогол 1450 – 50 мг, бензиловый спирт – 2.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия (авицел RC-591) – 30 мг, ароматизатор лимонный – 1.5 мг, вода очищенная – q.s. до 1 мл.

15 мл – флаконы пластиковые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

Африн
12
часов
Африн
12

АФРИН® УВЛАЖНЯЮЩИЙ (AFRIN® MOISTURIZING)

OXYMETAZOLINE

зарегистрировано
MSD CONSUMER CARE Inc. (США)
произведено
CONTRACT PHARMACEUTICALS Ltd. (Канада)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный 0.05%*** в виде гелеобразной суспензии белого или почти белого цвета, с характерным цитрусовым запахом.

	1 мл
оксиметазолина гидрохлорид	500 мкг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия (авицел RC-591) – 30 мг, натрия гидрофосфат – 975 мкг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 5.525 мг, динатрия эдетата дигидрат – 300 мкг, макрогол 1450 – 50 мг, повидон K29-32 – 30 мг, бензиловый спирт – 2.5 мг, ароматизатор лимонный – 1.5 мг, бензалкония хлорида раствор 17% – 1.471 мг, глицерол – 5 мг, вода очищенная – q.s. до 1 мл.

15 мл – флаконы пластиковые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

АФРИН® ЭКСТРО (AFRIN® EXTRO)

OXYMETAZOLINE

зарегистрировано
MSD CONSUMER CARE Inc. (США)
произведено
CONTRACT PHARMACEUTICALS Ltd. (Канада)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный 0.05%*** в виде гелеобразной суспензии белого или почти белого цвета, с характерным запахом.

	1 мл
оксиметазолина гидрохлорид	500 мкг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия (авицел RC-591) – 30 мг, натрия гидрофосфат – 975 мкг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 5.525 мг, динатрия эдетата дигидрат – 300 мкг, макрогол 1450 – 50 мг, повидон K29-32 – 30 мг, бензиловый спирт – 3 мг, цинеол – 200 мкг, камфора – 200 мкг, левоментол – 600 мкг, бензалкония хлорида раствор 17% – 1.471 мг, полипропиленгликоль – 5 мг, вода очищенная – q.s. до 1 мл.

15 мл – флаконы пластиковые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

АЦИКЛОВИР САНДОЗ® (ACICLOVIR SANDOZ)

ACICLOVIR

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 5%*** белого или почти белого цвета, однородный.

	100 г
ацикловир	5 г

Вспомогательные вещества: макрогола и жирных кислот эфир (арлатон 983S) – 5 г, диметикон 350 – 0.3 г, цетиловый спирт – 1.5 г, вазелин белый – 9 г, парафин жидкий – 5 г, пропиленгликоль – 15 г, вода очищенная – 59.2 г.

2 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

5 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

5 г – тубы алюминиевые (4) – пачки картонные.

АЦИКЛОВИР-АКРИ® (ACICLOVIR-AKRI®)

ACICLOVIR

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения 5%*** белого или почти белого цвета; допускается наличие характерного запаха.

	100 г
ацикловир	5 г

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 40 г, вазелин – 12.5 г, масло вазелиновое – 7.5 г, воск эмульсионный – 5 г, макрогол (полиэтиленоксид 1500) – 1 г, вода очищенная – до 100 г.

5 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

☆АЦИПОЛ® (ACIPOL)

зарегистрировано
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО (Россия)
произведено
Фармацевтическая фирма ЛЕККО ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы;*** содержимое капсул – сухая биомасса от светло-кремового до кремового цвета с кисломолочным запахом.

	1 капс.
живые ацидофильные лактобациллы	10^7 КОЕ
полисахарид кефирного грибка	400 мкг

Вспомогательные вещества: желатин, железа оксид красный, титана диоксид.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

20 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, регулирующий равновесие кишечной микрофлоры. Представляет собой лиофилизированную в среде культивирования смесь микробной массы живых антагонистически активных ацидофильных лактобацилл и инактивированных прогреванием кефирных грибков, содержащих водорастворимый полисахарид, которые определяют терапевтический эффект Аципола.

По механизму действия Аципол® является многофакторным лечебным препаратом, обладает антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, оказы-

АЦИПОЛ
КАПСУЛЫ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСБАКТЕРИОЗА
30 КАПСУЛ
Для приема внутрь

вает корригирующее действие на микрофлору кишечника, повышает иммунологическую реактивность организма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Аципол® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

Дисбактериоз и состояния, приводящие к его развитию:
- острые кишечные инфекции (дизентерия, сальмонеллез, ротавирусный гастроэнтерит);
- хронические колиты;
- энтероколиты инфекционного и неинфекционного генеза;
- длительная антибактериальная терапия.

Дисбактериоз и дефицит массы тела, связанные с:
- активной антибиотикотерапией гнойно-септических заболеваний у грудных детей;
- хроническими, затяжными, рецидивирующими заболеваниями органов дыхания (бронхиты, пневмонии, в т.ч. пневмоцистные);
- атопическим дерматитом и другими аллергическими проявлениями.

Профилактика дисбактериоза (повышение общей резистентности организма).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назачают **детям старше 3 месяцев и взрослым** в сочетании с традиционным лечением.

Капсулы принимают внутрь, не разжевывая, запивая кипяченой водой.

Суточная доза и продолжительность лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от возраста, тяжести и длительности заболевания и выраженности дисбактериоза.

Детям в возрасте от 3 мес до 3 лет назначают по 1 капсуле 2-3 раза/сут (вместе с приемом пищи), предварительно вскрыв капсулу и растворив ее содержимое в молоке или кипяченой воде.

Взрослым и детям старше 3 лет назначают по 1 капсуле 3-4 раза/сут за 30 мин до приема пищи.

При *острых кишечных инфекциях* препарат назначают в течение 5-8 дней.

Более длительные курсы назначают при лечении детей с отставанием в весе, вызванным хроническим течением заболевания, сопровождающихся дисбактериозом.

С *профилактической целью* Аципол® назначают по 1 капсуле 1 раз/сут в течение 10-15 дней.

Повторные курсы проводят не ранее чем через 1 мес после окончания предыдущего лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочное действие при применении Аципола в рекомендуемых дозах не установлено.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении препарата Аципол® при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не предоставлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не пригоден к применению:
- препарат, целостность внутренней упаковки которого нарушена;
- препарат без маркировки или с нечеткой маркировкой;
- препарат с измененными физическими свойствами (нарушена форма капсулы), при наличии посторонних включений;
- препарат с истекшим сроком годности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Аципол® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Аципол® не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить при температуре не выше 10°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ОТИСИФАРМ ОАО
123317 Москва, Тестовская ул. 10
Тел.: (495) 221-77-15, 221-18-00

АЦЦ® (АСС®) таблетки шипучие

ACETYLCYSTEINE

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

АЦЦ® 100

✧ ***Таблетки шипучие*** белого цвета, круглые, плоские, с запахом ежевики.

1 таб.
ацетилцистеин.. 100 мг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты ангидрид – 679.85 мг, натрия гидрокарбонат – 291 мг, маннитол – 65 мг, аскорбиновая кислота – 12.5 мг, лактозы ангидрид – 75 мг, натрия цитрат – 0.65 мг, сахарин – 6 мг, ароматизатор ежевичный "В" – 20 мг.

4 шт. – стрипы (15) – коробки картонные.
20 шт. – тубы алюминиевые (1) – коробки картонные.
20 шт. – тубы пластмассовые (1) – коробки картонные.
25 шт. – тубы алюминиевые (2) – коробки картонные.
25 шт. – тубы пластмассовые (2) – коробки картонные.
25 шт. – тубы алюминиевые (4) – коробки картонные.
25 шт. – тубы пластмассовые (4) – коробки картонные.

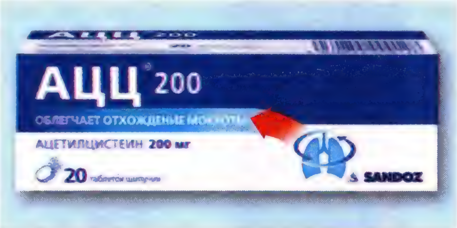
АЦЦ® 200

✧ ***Таблетки шипучие*** белого цвета, круглые, плоские, с риской, с запахом ежевики.

1 таб.
ацетилцистеин.. 200 мг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты ангидрид – 558.5 мг, натрия гидрокарбонат – 300 мг, маннитол – 60 мг, аскорбиновая кислота – 25 мг, лактозы ангидрид – 70 мг, натрия цитрат – 0.5 мг, сахарин – 6 мг, ароматизатор ежевичный "В" – 20 мг.

4 шт. – стрипы (15) – коробки картонные.
20 шт. – тубы алюминиевые (1) – коробки картонные.
20 шт. – тубы пластмассовые (1) – коробки картонные.
25 шт. – тубы алюминиевые (2) – коробки картонные.
25 шт. – тубы пластмассовые (2) – коробки картонные.
25 шт. – тубы алюминиевые (4) – коробки картонные.
25 шт. – тубы пластмассовые (4) – коробки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Муколитический препарат. Наличие в структуре молекулы ацетилцистеина сульфгидрильных групп способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению вязкости слизи. Оказывает муколитическое действие, облегчает отхождение мокроты за счет прямого воздействия на реологические свойства мокроты. Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты.

При профилактическом применении ацетилцистеина отмечается уменьшение частоты и тяжести обострений у пациентов с хроническим бронхитом и муковисцидозом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата АЦЦ® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты (острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, пневмония, бронхоэктазы, бронхиальная астма, бронхиолиты, муковисцидоз);
- острый и хронический синусит;
- средний отит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и подросткам старше 14 лет рекомендуется назначать препарат по 200 мг 2-3 раза/сут (АЦЦ® 100 или АЦЦ® 200), что соответствует 400-600 мг ацетилцистеина в сутки.

Детям в возрасте от 6 до 14 лет рекомендуется принимать по 1 таб. (АЦЦ® 100) или по 1/2 таб. (АЦЦ® 200) 3 раза/сут, или по 2 таб. (АЦЦ® 100) или по 1 таб. (АЦЦ® 200) 2 раза/сут, что соответствует 300-400 мг ацетилцистеина в сутки.

Детям в возрасте от 2 до 5 лет препарат рекомендуется принимать по 1 таб. (АЦЦ® 100) или по 1/2 таб. (АЦЦ® 200) 2-3 раза/сут, что соответствует 200-300 мг ацетилцистеина в сутки.

При *муковисцидозе* **детям в возрасте старше 6 лет** препарат рекомендуется принимать по 2 таб. (АЦЦ® 100) или по 1 таб. (АЦЦ® 200) 3 раза/сут, что соответствует 600 мг ацетилцистеина в сутки. **Детям в возрасте от 2 до 6 лет** – по 1 таб. (АЦЦ® 100) или по 1/2 таб. (АЦЦ® 200) 4 раза/сут, что соответствует 400 мг ацетилцистеина в сутки. Пациентам с **массой тела более 30 кг** при муковисцидозе при необходимости можно увеличить дозу до 800 мг/сутки.

При *кратковременных простудных заболеваниях* продолжительность приема составляет 5-7 дней.

При *хронических бронхитах и муковисцидозе* препарат следует применять более длительно для профилактики инфекций.

Препарат следует принимать после еды. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата.

Таблетки шипучие (АЦЦ® 100 и АЦЦ® 200) следует растворять в 1/2 стакана воды. Принимать сразу после растворения, в исключительных случаях можно оставить готовый раствор на 2 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: редко – головная боль, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: редко – стоматит; очень редко – диарея, рвота, изжога и тошнота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – снижение АД, тахикардия.

Аллергические реакции: в единичных случаях – бронхоспазм (преимущественно у пациентов с гиперреактивностью бронхов), кожная сыпь, зуд и крапивница.

Прочие: в единичных случаях – развитие кровотечения как проявление реакции повышенной чувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- кровохарканье;
- легочное кровотечение;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с варикозным расширением вен пищевода, при повышенном риске развития легочного кровотечения и кровохарканья, при бронхиальной астме, заболеваниях надпочечников, печеночной и/или почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Из-за недостаточного количества данных применение препарата при беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При бронхиальной астме и обструктивном бронхите ацетилцистеин следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.

При развитии побочных реакций пациент должен прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

При растворении препарата необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлами, резиной, кислородом, легко окисляющимися веществами.

При лечении больных сахарным диабетом необходимо учитывать, что 1 таблетка шипучая АЦЦ® 100 и АЦЦ® 200 соответствует 0.006 ХЕ.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных об отрицательном влиянии препарата в рекомендуемых дозах на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При ошибочной или преднамеренной передозировке наблюдаются такие *симптомы* как диарея, рвота, боли в желудке, изжога, тошнота. До настоящего времени не наблюдалось тяжелых и опасных для жизни побочных явлений.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ацетилцистеина и противокашлевых средств из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть опасный застой слизи (комбинацию применять с осторожностью).

При одновременном приеме ацетилцистеина и нитроглицерина возможно усиление сосудорасширяющего эффекта нитроглицерина.

Отмечен синергизм ацетилцистеина с бронхолитиками.

Ацетилцистеин уменьшает всасывание цефалоспоринов, пенициллинов и тетрациклина, поэтому их следует принимать внутрь не ранее чем через 2 ч после приема ацетилцистеина.

Ацетилцистеин фармацевтически несовместим с антибиотиками (пенициллинами, цефалоспоринами, эритромицином, тетрациклином и амфотерицином В) и протеолитическими ферментами.

При контакте ацетилцистеина с металлами, резиной образуются сульфиды с характерным запахом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

После взятия таблетки тубу следует плотно закрыть.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

☆АЦЦ® (АСС®)

ACETYLCYSTEINE

зарегистрировано
HEXAL AG (Германия)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь (апельсиновые)*** белого цвета, однородные, без агломератов, с запахом апельсина.

	1 пак.
ацетилцистеин	100 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, сахароза, сахарин, ароматизатор апельсиновый.

3 г – пакетики из комбинированного материала (20) – пачки картонные.

3 г – пакетики из комбинированного материала (50) – пачки картонные.

✧ ***Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь (апельсиновые)*** белого цвета, однородные, без агломератов, с запахом апельсина.

	1 пак.
ацетилцистеин	200 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, сахароза, сахарин, ароматизатор апельсиновый.

3 г – пакетики из комбинированного материала (20) – пачки картонные.

3 г – пакетики из комбинированного материала (50) – пачки картонные.

✧ ***Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь*** белого цвета, гомогенные, размером не более 1.5 мм, без агломератов и механических примесей, с запахом лимона и меда.

	1 пак.
ацетилцистеин	200 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, сахароза (сукроза), сахарин, ароматизаторы (лимонный, медовый).

3 г – пакетики из комбинированного материала (6) – пачки картонные.

3 г – пакетики из комбинированного материала (10) – пачки картонные.

3 г – пакетики из комбинированного материала (20) – пачки картонные.

✧ ***Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь*** белого цвета, гомогенные, размером не более 1.5 мм, без агломератов и механических примесей, с запахом лимона и меда.

	1 пак.
ацетилцистеин	600 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, сахарин, сахароза (сукроза), ароматизаторы (лимонный, медовый).

Пакетики (6) – пачки картонные.

Пакетики (10) – пачки картонные.

Пакетики (20) – пачки картонные.

✧ ***Гранулы для приготовления сиропа (апельсиновые)*** от белого до желтоватого цвета, однородные, без агломерированных частиц, с запахом апельсина.

	5 мл готового сиропа
ацетилцистеин	100 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, сорбитол, натрия цитрат, ароматизатор апельсиновый сухой 1:1000 Sotteri 289.

30 г (для приготовления 75 мл сиропа) – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой – коробки картонные.

60 г (для приготовления 150 мл сиропа) – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой – коробки картонные.

АЦЦ®
Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь
ацетилцистеин 200 мг
HEXAL
Муколитическое средство
Гранулы в пакетиках № 20

АЦЦ®
Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь
600 мг
МНН: Ацетилцистеин
HEXAL
Муколитическое средство
Гранулы в пакетиках № 6

АЦЦ®
Гранулы для приготовления сиропа
HEXAL
Ацетилцистеин
Гранулы для приготовления сиропа
100 мг / 5 мл, 60 г
Муколитическое отхаркивающее средство
1 флакон

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Муколитический препарат. Наличие в структуре молекулы ацетилцистеина сульфгидрильных групп способствует разрыву дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к уменьшению вязкости слизи. Препарат сохраняет активность при наличии гнойной мокроты.

При профилактическом применении ацетилцистеина отмечается уменьшение частоты и тяжести обострений у пациентов с хроническим бронхитом и муковисцидозом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата АЦЦ® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой слизи (острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, пневмония, бронхоэктазы, бронхиальная астма, бронхиолиты, муковисцидоз, ларинготрахеит);
- острый и хронический синусит;
- средний отит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь (апельсиновые) 100 мг и 200 мг, гранулы для приготовления раствора для приема внутрь 200 мг

Взрослым и подросткам старше 14 лет рекомендуется назначать препарат по 200 мг 2-3 раза/сут. Суточная доза – 400-600 мг.

Детям в возрасте от 6 до 14 лет рекомендуется принимать по 100 мг 3 раза/сут или по 200 мг 2 раза/сут. Суточная доза – 300-400 мг.

В связи с высоким содержанием ацетилцистеина (200 мг/пакетик) препарат в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь 200 мг не следует назначать **детям в возрасте до 6 лет**. В этом случае рекомендуется применять АЦЦ® в других лекарственных формах с более низким содержанием ацетилцистеина.

Детям в возрасте от 2 до 5 лет препарат рекомендуется принимать по 100 мг 2-3 раза/сут. Суточная доза – 200-300 мг.

При *муковисцидозе* **детям в возрасте старше 6 лет** препарат рекомендуется принимать по 200 мг 3 раза/сут. Суточная доза – 600 мг.

Детям в возрасте от 2 до 5 лет – по 100 мг 4 раза/сут. Суточная доза – 400 мг.

Пациентам с **массой тела более 30 кг** при муковисцидозе при необходимости можно увеличить дозу до 800 мг/сут.

При *внезапных кратковременных простудных заболеваниях* продолжительность приема составляет 5-7 дней. При *хронических бронхитах и муковисцидозе* препарат следует применять более длительно для профилактики инфекций.

Препарат следует принимать после еды. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата.

АЦЦ® в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь (апельсиновые) 100 мг и 200 мг: 1/2 или 1 пакетик (в зависимости от дозы) растворяют в воде, соке или холодном чае.

АЦЦ® в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь 200 мг: 1 пакетик растворяют при помешивании в 1 стакане горячей воды и выпивают, по возможности, горячим. В случае необходимости можно оставить приготовленный раствор на 3 ч.

Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь (апельсиновые) 600 мг

Взрослым и подросткам старше 14 лет рекомендуется назначать препарат в дозе 600 мг (1 пакетик) 1 раз/сут.

При *внезапных кратковременных простудных заболеваниях* продолжительность приема составляет 5-7 дней. При *хронических бронхитах и муковисцидозе* препарат следует применять более длительно для профилактики инфекций.

Препарат следует принимать после еды. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата.

1 пакетик растворяют при помешивании в 1 стакане горячей воды и выпивают, по возможности, горячим. В случае необходимости можно оставить приготовленный раствор на 3 ч.

В связи с высоким содержанием активного вещества (600 мг ацетилцистеина в 1 пакетике) препарат не следует назначать **детям в возрасте до 14 лет.** В таких случаях следует применять АЦЦ® в лекарственных формах с более низким содержанием ацетилцистеина.

Гранулы для приготовления сиропа (апельсиновые)

Взрослым и подросткам старше 14 лет рекомендуется назначать препарат по 200 мг (10 мл = 2 мерных ложки) 2-3 раза/сут. Суточная доза – 400-600 мг.

Детям в возрасте от 6 до 14 лет рекомендуется принимать по 100 мг (5 мл = 1 мерная ложка) 3-4 раза/сут. Суточная доза – 300-400 мг.

Детям в возрасте от 2 до 5 лет препарат рекомендуется принимать по 100 мг (5 мл = 1 мерная ложка) 2-3 раза/сут. Суточная доза – 200-300 мг.

Детям в возрасте до 2 лет (только по назначению врача) рекомендуется принимать по 50 мг (2.5 мл = 1/2 мерной ложки) 2-3 раза/сут. Суточная доза – 100-150 мг.

Не имеется достаточного количества данных о дозе препарата для новорожденных.

При *муковисцидозе* **детям в возрасте старше 6 лет** препарат рекомендуется принимать по 200 мг (10 мл = 2 мерных ложки) 3 раза/сут. Суточная доза – 600 мг. Пациентам с **массой тела более 30 кг** при необходимости можно увеличить дозу до 800 мг/сут.

Детям в возрасте 2 до 6 лет рекомендуется назначать по 100 мг (5 мл = 1 мерная ложка) 4 раза/сут. Суточная доза – 400 мг.

Грудным детям, начиная с 10 дня жизни и детям в возрасте до 2 лет рекомендуется принимать по 50 мг (2.5 мл = 1/2 мерной ложки) 3 раза/сут. Суточная доза – 150 мг.

Лечение следует начинать постепенно под контролем врача.

При *внезапных кратковременных простудных заболеваниях* продолжительность приема составляет 5-7 дней. При *хронических бронхитах и муковисцидозе* препарат следует применять более длительно для профилактики инфекций. При длительных заболеваниях продолжительность терапии определяется лечащим врачом.

Препарат следует принимать после еды. Дополнительный прием жидкости усиливает муколитический эффект препарата.

Для приготовления сиропа необходимо добавить питьевой воды комнатной температуры до кольцевой отметки на флаконе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: редко – головная боль, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: редко – стоматит; в отдельных случаях – диарея, рвота, изжога и тошнота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в отдельных случаях – снижение АД, тахикардия.

Аллергические реакции: в единичных случаях – бронхоспазм (преимущественно у пациентов с гиперреактивной бронхиальной системой при бронхиальной астме), кожная сыпь, зуд и крапивница.

Прочие: в единичных случаях – развитие кровотечений как проявление реакции повышенной чувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- кровохарканье;
- легочное кровотечение;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 2 лет (препарат в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь /апельсиновые/ 100 мг и 200 мг);
- детский возраст до 6 лет (препарат в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь 200 мг);
- детский возраст до 14 лет (препарат в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь 600 мг);
- повышенная чувствительность к ацетилцистеину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с варикозным расширением вен пищевода, при повышенном риске развития легочного кровотечения и кровохарканья, при бронхиальной астме, заболеваниях надпочечников, печеночной и/или почечной недостаточности; препарат в форме гранул для приготовления сиропа следует применять у детей в возрасте до 2 лет только при наличии жизненных показаний при строгом врачебном контроле.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Из-за недостаточного количества данных применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При бронхиальной астме и обструктивном бронхите ацетилцистеин следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.

При развитии побочных реакций следует отменить прием препарата.

При растворении препарата необходимо пользоваться стеклянной посудой, избегать контакта с металлами, резиной, кислородом, легко окисляющимися веществами.

Указания для больных сахарным диабетом

АЦЦ® в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь /апельсиновые/ 100 мг и 200 мг: 1 пакетик 100 мг соответствует 0.24 ХЕ, 1 пакетик 200 мг – 0.23 ХЕ.

АЦЦ® в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь 200 мг: 1 пакетик соответствует 0.21 ХЕ.

АЦЦ® в форме гранул для приготовления раствора для приема внутрь 600 мг: 1 пакетик соответствует 0.17 ХЕ.

АЦЦ® в форме гранул для приготовления сиропа (апельсиновые): 10 мл (2 мерные ложки) готового к употреблению сиропа содержат 3.7 г D-глюцитола (сорбитол), что соответствует 0.31 ХЕ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При ошибочной или преднамеренной передозировке наблюдаются такие *симптомы* как диарея, рвота, боли в желудке, изжога, тошнота. До настоящего времени не наблюдалось тяжелых и опасных для жизни побочных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ацетилцистеина и противокашлевых средств из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть застой слизи (комбинацию применять с осторожностью).

При одновременном приеме ацетилцистеина и нитроглицерина возможно усиление сосудорасширяющего эффекта нитроглицерина.

Отмечается синергизм ацетилцистеина с бронхолитиками.

Ацетилцистеин фармацевтически несовместим с антибиотиками (пенициллинами, цефалоспоринами, эритромицином, тетрациклином и амфотерицином В) и протеолитическими ферментами.

Ацетилцистеин уменьшает всасывание цефалоспоринов, пенициллинов и тетрациклина, поэтому их следует принимать внутрь не ранее чем через 2 ч после приема ацетилцистеина.

При контакте ацетилцистеина с металлами, резиной образуются сульфиды с характерным запахом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года, срок годности гранул для приготовления раствора для приема внутрь (апельсиновые) – 4 года.

Приготовленный сироп можно хранить в холодильнике 12 дней.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ

Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

АЦЦ® ЛОНГ (ACC® LONG)

ACETYLCYSTEINE

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки шипучие*** белого цвета, круглые, с фаской, с риской на одной стороне, с гладкой поверхностью, с запахом ежевики; при растворении 1 таблетки в 100 мл воды получают бесцветный прозрачный раствор с запахом ежевики.

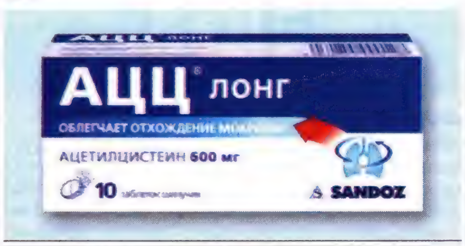
	1 таб.
ацетилцистеин	600 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота – 625 мг, натрия гидрокарбонат – 327 мг, натрия карбонат – 104 мг, маннитол – 72.8 мг, лактоза – 70 мг, аскорбиновая кислота – 75 мг, натрия цикламат – 30.75 мг, натрия сахарината дигидрат – 5 мг, натрия цитрата дигидрат – 0.45 мг, ароматизатор ежевичный "В" – 40 мг.

6 шт. – тубы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

10 шт. – тубы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

20 шт. – тубы полипропиленовые (1) – пачки картонные.



Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

АЭРТАЛ® (AIRTAL®) крем

ACECLOFENAC

зарегистрировано
ALMIRALL S.A. (Испания)
произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем для наружного применения 1.5% белого цвета, однородный.

	1 г
ацеклофенак (100% микронизированный)	15 мг

Вспомогательные вещества: воск эмульсионный – 0.1 г, парафин жидкий – 0.04 г, метилпарагидроксибензоат – 0.002 г, пропилпарагидроксибензоат – 0.0005 г, вода – 0.8425 г.

60 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

AIRTAL 1,5 %
АЭРТАЛ® 1,5 %
aceclofenac
60 г

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС для наружного применения. Оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие.

Препарат подавляет развитие отека и эритемы независимо от этиологии воспаления. Ацеклофенак подавляет образование простагландинов и лейкотриенов за счет обратимого подавления ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Установленная клиническая эффективность препарата дополняется хорошей переносимостью.

Применение крема Аэртал® целесообразно у пациентов с травматическими повреждениями или воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Ацеклофенак всасывается из зоны нанесения, быстро достигая состояния насыщения.

Препарат задерживается в области всасывания, что увеличивает его противовоспалительную эффективность, и постоянно поступает в системный кровоток, но в таких малых концентрациях, что вторичные эффекты, особенно со стороны ЖКТ, отсутствуют.

Распределение

Ацеклофенак распределяется по всему организму.

Метаболизм и выведение

Метаболизм ацеклофенака осуществляется в печени, препарат выводится медленно с мочой и через кишечник, частично в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение боли и воспаления при травме опорно-двигательного аппарата, в т.ч. при:

- тендинитах;
- миозитах;
- тендосиновитах;
- растяжениях;
- ушибах;
- вывихах;
- периартритах;
- люмбаго;
- кривошее.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Крем Аэртал® предназначен только для наружного применения. Его не следует применять при наложении давящих повязок.

Крем Аэртал® следует наносить 3 раза/сут легкими втирающими движениями на область предполагаемого поражения.

Количество наносимого крема зависит от размера участка кожи в области предполагаемого поражения; 1.5-2 г крема Аэртал®, размером примерно с горошину, соответствует приблизительно 5-7 см^2 поверхности кожи.

Опыт применения крема Аэртал® у детей отсутствует, поэтому крем Аэртал® применять у **детей** не рекомендуется.

Необходимость в коррекции дозы препарата у **пациентов пожилого возраста** отсутствует.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные классифицированы по системно-органным классам в соответствии с классификацией

MedDRA и со следующей частотой: редко (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: редко – эритема, зуд, раздражение кожи; очень редко – реакции светочувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушение целостности кожных покровов в месте предполагаемого нанесения;
- беременность;
- детский возраст;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата (в т.ч. и к другим НПВС).

С *осторожностью* следует назначать препарат при печеночной порфирии (обострении), эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ (в фазе обострения), тяжелых нарушениях функции печени и почек, хронической сердечной недостаточности, при бронхиальной астме, крапивнице или остром рините, спровоцированными приемом ацетилсалициловой кислоты или других НПВС, при нарушениях свертываемости крови (в т.ч. гемофилия, удлинение времени кровотечения, склонность к кровотечениям), пациентам пожилого возраста, а также в период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о безопасности применения препарата при беременности в настоящее время недостаточно, поэтому крем Аэртал® не следует применять во время беременности.

В настоящее время нет данных о том, проникает ли ацеклофенак в грудное молоко. Принимать решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или продолжении/прекращении терапии кремом Аэртал® следует после оценки предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для ребенка, а также пользы грудного вскармливания для ребенка и преимуществ применения крема Аэртал® у женщины.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если при применении крема Аэртал® отмечаются симптомы местного раздражения, применение препарата следует прекратить и начать соответствующее лечение.

После нанесения крема необходимо тщательно вымыть руки, за исключением тех случаев, когда руки являются зоной нанесения крема. Не наносить крем в области глаз и рта.

Не применять крем Аэртал® для лечения открытых ран, слизистых оболочек, а также раздраженной кожи (экзема). Крем следует наносить только на неповрежденную кожу.

Крем Аэртал® содержит цетостеариловый спирт, метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать местные кожные реакции (например, контактный дерматит, развитие которого может быть отсрочено во времени).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение крема Аэртал® не влияет на способность к управлению транспортными средствами и работу с техникой.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае передозировки или непреднамеренного приема препарата внутрь могут наблюдаться следующие *симптомы:* головокружение, головная боль, гипервентиляция легких с повышенной судорожной готовностью, тошнота, рвота, боли в области живота.

Лечение: промывание желудка, введение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет. Форсированный диурез, гемодиализ малоэффективны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Несмотря на то, что в настоящее время не получено данных о возможном взаимодействии препарата с другими лекарственными средствами, следует соблюдать меры предосторожности в случае одновременного применения пациентом каких-либо других препаратов, особенно содержащих литий, дигоксин, а также при приеме пероральных контрацептивов, диуретиков или других НПВС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

★АЭРТАЛ® (AIRTAL®)

ACECLOFENAC

зарегистрировано
ALMIRALL S.A. (Испания)
произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, диаметр около 8 мм, на одной стороне выгравирована буква "А".

	1 таб.
ацеклофенак	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон, глицерила дистеарат (тип I), кроскармеллоза натрия.

Состав оболочки: сепифилм 752 белый (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогола стеарат (тип I), титана диоксид).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

AIRTAL 100 mg
АЭРТАЛ® 100 мг
ацеклофенак
30 таблеток покрытых пленочной оболочкой
RG
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Угнетает синтез простагландинов и, таким образом, влияет на патогенез воспаления, возникновения боли и лихорадки.

При ревматических заболеваниях противовоспалительное и анальгезирующее действие ацеклофенака способствует значительному уменьшению выраженности боли, утренней скованности, припухлости суставов, что улучшает функциональное состояние пациента.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Быстро и полностью всасывается после приема внутрь. C_{max} в плазме после приема внутрь достигается через 1.25-3 ч.

Распределение

Связывание с альбуминами плазмы на 99%.

Проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 57% от уровня концентрации в плазме и C_{max} достигается на 2-4 часа позже, чем в плазме крови. V_d – 25 л.

Метаболизм

Подвергается метаболизму в незначительной степени. Основным его метаболитом, обнаруживаемым в плазме, является 4'-гидроксиацеклофенак.

Выведение

$T_{1/2}$ – 4 ч. Выводится почками преимущественно в виде гидроксипроизводных (около 2/3 введенной дозы).

ПОКАЗАНИЯ

Купирование воспаления и болевого синдрома при:
- люмбаго;
- зубной боли;
- плечелопаточном периартрите;
- ревматическом поражении мягких тканей.

Симптоматическое лечение:
- ревматоидного артрита;
- остеоартроза;
- анкилозирующего спондилита.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым назначают внутрь по 100 мг (1 таб.) 2 раза/сут утром и вечером.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в области эпигастрия, кишечная колика, диспепсия, метеоризм, анорексия, запор, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз; редко – эрозивно-язвенные поражения, кровотечения и перфорации ЖКТ (гематемезис, мелена), стоматит (в т.ч. афтозный), панкреатит, гепатит; в отдельных случаях – фульминантный гепатит.

Со стороны нервной системы: иногда – головная боль, головокружение, нарушения сна (бессонница или сонливость), возбуждение; в отдельных случаях – нарушения чувствительности, дезориентация, нарушение памяти, зрения, слуха, вкусовых ощущений, шум в ушах, судороги, раздражительность, тремор, депрессия, тревожность, вертиго, асептический менингит, парестезия.

Аллергические реакции: иногда – кожная сыпь; редко – крапивница, бронхоспазм, системные анафилактические реакции; в отдельных случаях – экзема, многоформная эритема, эритродермия, васкулит, пневмонит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, анафилактический шок.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – периферические отеки; в отдельных случаях – острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия, протеинурия.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения; в отдельных случаях – тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, апластическая анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в единичных случаях – тахикардия, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, ИБС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения;
- желудочно-кишечное кровотечение или подозрение на него;
- указания в анамнезе на бронхоспазм, крапивницу, ринит после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты – риносинусит, крапивница, полипы слизистой оболочки носа, бронхиальная астма);
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- нарушения кроветворения и коагуляции;
- выраженная почечная недостаточность, прогрессирующие заболевания почек;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при заболеваниях печени, почек и ЖКТ в анамнезе, бронхиальной астме, артериальной гипертензии, снижении ОЦК (в т.ч. сразу после обширных оперативных вмешательств), ИБС, хронической почечной, печеночной и сердечной недостаточности, при КК<60 мл/мин, указаниях в анамнезе на развитие язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции Helicobacter pylori, при цереброваскулярных заболеваниях, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, у курящих, у пациентов пожилого возраста, при длительном приеме НПВС, при частом употреблении алкоголя, при тяжелых соматических заболеваниях.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

Клинические данные о применении препарата Аэртал® при беременности отсутствуют. Регулярное применение НПВС в III триместре беременности может приводить к снижению тонуса и более слабым сокращениям матки. Применение НПВС может приводить к преждевременному закрытию боталлова протока у плода и, возможно, к длительной легочной гипертензии у новорожденного, задержке начала родовой деятельности и увеличению продолжительности родов.

В эпидемиологических исследованиях у человека не было получено данных, указывающих эмбриотоксичность НПВС. Однако в *экспериментальных исследованиях* на кроликах при введении ацеклофенака (10 мг/кг/сут) в некоторых случаях наблюдались морфологические изменения у плода. Данные о наличии тератогенного эффекта у крыс отсутствуют.

Данные о выделении ацеклофенака с грудным молоком у человека отсутствуют. В *экспериментальных исследованиях* при введении радиоактивного ^{14}C-ацеклофенака лактирующим крысам заметного переноса радиоактивности в молоко не наблюдалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения препаратом следует проводить систематический контроль картины периферической крови, функции печени, почек, исследование кала на наличие крови.

Из-за важной роли простагландинов в поддержании почечного кровотока следует проявлять особую осторожность при назначении пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, пожилого возраста, принимающих диуретики, и больных со сниженным ОЦК (например, после обширного хирургического вмешательства). Если в таких случаях назначают ацеклофенак, рекомендуется контролировать функцию почек.

У пациентов с печеночной недостаточностью кинетика и метаболизм отличаются от аналогичных процессов у пациентов с нормальной функцией печени.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Пациентам, принимающим препарат, необходимо воздерживаться от употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, страдающим головокружениями и другими нарушениями со стороны ЦНС, в период приема препарата Аэртал® необходимо воздерживаться от деятельности, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (вождения автотранспорта и работы с опасными механизмами).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: клиническая картина определяется нарушениями со стороны ЦНС (в т.ч. головная боль, головокружение, явления гипервентиляции с повышенной судорожной готовностью) и пищеварительной системы (в т.ч. боли в животе, тошнота, рвота).

Лечение: промывание желудка, прием внутрь активированного угля, симптоматическая терапия. Специфического антидота не существует. Форсированный диурез, гемодиализ, переливание крови малоэффективны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратом Аэртал® возможно повышение концентраций в плазме крови дигоксина, фенитоина, лития.

При одновременном применении с препаратом Аэртал® возможно уменьшение эффективности диуретиков и антигипертензивных средств.

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков и препарата Аэртал® может привести к развитию гипергликемии и гиперкалиемии.

При одновременном приеме препарата Аэртал® и ГКС или других НПВС повышается риск развития побочных эффектов со стороны пищеварительной системы.

При одновременном приеме препарата Аэртал® и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин) повышает риск развития кровотечения из ЖКТ.

Одновременный прием препарата Аэртал® может повысить нефротоксическое действие циклоспорина.

На фоне одновременного приема Аэртала и гипогликемических препаратов возможно развитие как гипо-, так и гипергликемии (необходим контроль уровня глюкозы в крови).

Прием препарата Аэртал® в течение 24 ч до или после применения метотрексата может привести к повышению концентрации метотрексата в плазме и к усилению его токсического действия.

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой возможно снижение концентрации ацеклофенака в плазме крови.

При одновременном применении антиагрегантов и антикоагулянтов повышается риск развития кровотечений (необходим регулярный контроль показателей свертывания крови).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

АЭРТАЛ® (AIRTAL®)

ACECLOFENAC

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
INDUSTRIAS FARMACEUTICAS ALMIRALL S.L. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь белого или белого с кремовым оттенком цвета.

	1 пак.
ацеклофенак	100 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 2.639 г, натрия сахаринат – 0.01 г, аспартам – 0.01 г, кремния диоксид коллоидный – 0.006 г, гипромеллоза – 0.018 г, титана диоксид – 0.012 г, ароматизатор молочный – 0.1 г, ароматизатор карамельный – 0.05 г, ароматизатор кремовый – 0.05 г.

3 г – пакетики трехслойные (20) – пачки картонные.

АЭРТАЛ
100 мг
ацеклофенак
RG
20 пакетиков по 3 г
АЭРТАЛ

Б

БАКЛОСАН® (BACLOSAN)

BACLOFEN

зарегистрировано
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)
произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)
или MEDANA PHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с делительной риской.

	1 таб.
баклофен	10 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал картофельный, желатин, тальк, магния стеарат, этилцеллюлоза.

50 шт. – банки полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
баклофен	25 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал картофельный, желатин, тальк, магния стеарат, этилцеллюлоза.

50 шт. – банки полипропиленовые (1) – пачки картонные.

polpharma
50 таблеток
Баклосан®
10 мг таблетки
баклофен

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Миорелаксант центрального действия; агонист $GABA_B$-рецепторов. Снижая возбудимость концевых отделов афферентных чувствительных волокон и подавляя промежуточные нейроны, угнетает моно- и полисинаптическую передачу нервных импульсов; уменьшает предварительное напряжение мышечных веретен. Не влияет на передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах. При неврологических заболеваниях, сопровождающихся спастичностью скелетных мышц, ослабляет болезненные спазмы и клонические судороги. Увеличивает объем движения в суставах, облегчает проведение пассивной и активной кинезотерапии (физические упражнения, массаж, мануальная терапия).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция – высокая. C_{max} в плазме крови достигается через 2-3 ч после приема препарата.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 30%. Баклофен проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Метаболизируется в печени.

Выведение

Выводится с мочой, преимущественно в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Повышение тонуса мышц при:
- рассеянном склерозе;
- заболеваниях спинного мозга (опухоли, сирингомиелия, болезни двигательных нейронов, травмы, миелит);
- цереброваскулярных заболеваниях;
- церебральном параличе;
- менингите;
- черепно-мозговых травмах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, во время еды. В случае пропуска очередного приема не следует принимать двойную дозу препарата.

Взрослые

Начальная доза – 5 мг 3 раза/сут, с последующим увеличением дозы каждые 3 дня на 5 мг до наступления терапевтического эффекта (обычно до 30-75 мг/сут). Максимальная суточная доза составляет 100 мг.

Окончательная доза устанавливается таким образом, чтобы снижение мышечного тонуса не приводило к чрезмерной миастении и не ухудшало двигательные функции. При повышенной чувствительности начальная суточная доза составляет 5-10 мг, с последующим более медленным увеличением.

При **хронической почечной недостаточности и при проведении гемодиализа** суточная доза – 5 мг.

У больных, требующих приема высоких доз баклофена (от 75 мг до 100 мг в сутки), следует применять препарат в таблетках по 25 мг.

У **пациентов старше 65 лет** дозу препарата следует увеличивать с осторожностью, в связи с повышением риска возникновения побочных эффектов.

Дети

Начальная доза – 5 мг 3 раза/сут. В случае необходимости дозу можно с осторожностью увеличивать каждые 3 дня на 5 мг до наступления терапевтического эффекта.

Обычно рекомендуются следующие дозы: у **детей от 3 до 6 лет** – 20-30 мг/сут, от **6 до 10 лет** – 30-60 мг/сут, у **детей старше 10 лет** максимальная суточная доза составляет 2.5 мг/кг массы тела; начальная доза – 1.5-2 мг/кг массы тела.

Отмену препарата проводят постепенно (в течение 1-2 недель).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: очень редкие – менее 0.01%, редкие – более 0.01% и менее 0.1%, нечастые – более 0.1% и менее 1%, частые – более 1% и менее 10%, очень частые – более 10%.

Со стороны нервной системы: очень частые – сонливость, седативный эффект; частые головокружение, слабость, усталость, спутанность сознания, нарушение походки, бессонница, эйфория, депрессия, астения, атаксия, тремор, галлюцинации, ночные кошмары, нистагм, сухость во рту; редкие – парестезии, дизартрия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – снижение сердечного выброса, артериальная гипотензия.

Со стороны ЖКТ: очень частые – тошнота; частые – рвота, запор, диарея, диспепсические явления; редкие – абдоминальные боли, дисгевзия, нарушение функции печени.

Со стороны дыхательной системы: частые – угнетение дыхания.

Со стороны костно-мышечной системы: частые – миалгия.

Со стороны органов чувств: частые – парез аккомодации, зрительные нарушения.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: частые – гипергидроз, сыпь.

Со стороны почек и мочевыделительной системы: частые – полиурия, энурез, дизурия; редкие – задержка мочи.

Со стороны репродуктивной системы: редкие – эректильная дисфункция.

Общие нарушения: очень редкие – гипотермия.

В единичных случаях наблюдалось повышение спастичности, что расценивалось как парадоксальная реакция на препарат.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- психозы;
- болезнь Паркинсона;
- эпилепсия;
- судороги (в т.ч. анамнезе);
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к баклофену.

С *осторожностью* назначают препарат при цереброваскулярной недостаточности, атеросклерозе сосудов головного мозга, хронической почечной недостаточности, у пациентов пожилого возраста, детям в возрасте до 3 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Побочные действия часто имеют транзиторный характер, их следует отличать от симптомов заболевания, по поводу которого проводится лечение: при сопутствующей эпилепсии лечение проводят без отмены противоэпилептических средств.

У пациентов с заболеваниями печени и сахарным диабетом необходимо периодически контролировать активность печеночных трансаминаз и ЩФ, а также содержание глюкозы в крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, принимающим Баклосан®, следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: мышечная гипотония, угнетение дыхательного центра, спутанность сознания, кома (после возвращения сознания мышечная гипотония может сохраняться в течение 72 ч).

Лечение: обильное питье, прием диуретиков, при угнетении дыхания – ИВЛ. Специфического антидота не существует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Баклосан® усиливает действие препаратов, влияющих на ЦНС, гипотензивных, противоподагрических средств, этанола.

При одновременном применении Баклосана с трициклическими антидепрессантами возможно значительное снижение мышечного тонуса.

При одновременном приеме Баклосана с леводопой и карбидопой могут возникать галлюцинации, спутанность сознания, возбуждение.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

БАКТИСУБТИЛ® (BACTISUBTIL®)

зарегистрировано
Laboratoires AVENTIS (Франция)
произведено
PATHEON FRANCE (Франция)
или ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, корпус и крышечка белого цвета; содержимое капсул – аморфный порошок бело-серого или бело-желтого цвета, со специфическим запахом.

	1 капс.
лиофильно высушенные споры Bacillus cereus IP 5832	35 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 25 мг, каолин – 100 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид (Е171), желатин.

20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

БАНЕОЦИН® (BANEOCIN)

BACITRACIN, NEOMYCIN

зарегистрировано
SANDOZ GmbH (Австрия)
произведено
Pharmazeutische Fabrik MONTAVIT GmbH (Австрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Порошок для наружного применения*** мелкодисперсный, от белого до желтоватого цвета.

	1 г
бацитрацин (в форме бацитрацина цинка)	250 МЕ
неомицин (в форме неомицина сульфата)	5000 МЕ

Вспомогательные вещества: основа порошковая стерилизованная (крахмал кукурузный, содержащий не более 2% магния оксида).

10 г – банки полиэтиленовые (1) с дозатором – пачки картонные.

Банеоцин
Антибактериальное средство
Порошок для наружного применения
10 г
SANDOZ
a Novartis company

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антибактериальный препарат для местного применения. Содержит два антибиотика, оказывающих бактерицидное действие, неомицин и бацитрацин.

Бацитрацин является полипептидным антибиотиком, который ингибирует синтез клеточной оболочки бактерий. Особенно *активен в отношении* грамположительных (Streptococcus spp. /в т.ч. бета-гемолитический стрептококк/, Staphylococcus spp.) и некоторых грамотрицательных микроорганизмов. Устойчивость к бацитрацину развивается редко.

Неомицин является антибиотиком-аминогликозидом, который ингибирует синтез белков бактерий. *Активен в отношении* грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Благодаря использованию комбинации этих двух антибиотиков достигается широкий спектр действия препарата и синергизм действия в отношении ряда микроорганизмов, например, стафилококков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Действующие вещества, как правило, не абсорбируются (даже поврежденной кожей), тем не менее, в коже присутствуют их высокие концентрации. Обладает отличной тканевой переносимостью; инактивации биологическими продуктами, кровью и тканевыми компонентами не отмечается.

При нанесении препарата на обширные участки поражения кожи следует принимать во внимание возможность системной абсорбции препарата.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания кожи, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности, в т.ч. мокнущее контагиозное импетиго, инфицированные трофические язвы нижних конечностей, инфицированная экзема, бактериальный пеленочный дерматит, вторичная бактериальная инфекция при заболеваниях, вызванных Herpes simplex, Varicella zoster (в т.ч. при ветряной оспе);
- профилактика пупочной инфекции у новорожденных;
- профилактика инфекции после хирургических (дерматологических) процедур: для дополнительного лечения в послеоперационном периоде (после иссечения тканей, каутеризации, эпизиотомии, лечения трещин, мокнущих ран и швов).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат наносят тонким слоем на пораженные участки 2-4 раза/сут.

При *ожогах более 20% поверхности тела* порошок следует применять не чаще 1 раза/сут, особенно в случае снижения функции почек (поскольку возможно всасывание активного ингредиента).

При местном применении доза неомицина не должна превышать 1 г/сут (соответствует 200 г порошка) в течение 7 дней. При повторном курсе максимальная доза – не более 100 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: при длительном применении – покраснение, сухость кожи, кожная сыпь, зуд. В основном аллергические реакции протекают по типу контактной экземы (в 50% случаев связаны с перекрестной аллергией к другим аминогликозидам) и встречаются редко.

Системные эффекты: при обширных поражениях кожных покровов следует учитывать возможность всасывания препарата и развития ото- и нефротоксического эффектов и нарушений нейромышечной проводимости.

При местном применении на кожу, слизистые оболочки и раневые поверхности препарат обычно хорошо переносится.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- обширные поражения кожи (риск развития ототоксического эффекта, сопровождающегося потерей слуха);
- выраженные нарушения выделительной функции почек (вследствие сердечной или почечной недостаточности);
- имеющиеся заболевания кохлео-вестибулярного аппарата (если возможна системная абсорбция препарата);
- повышенная чувствительность к бацитрацину, неомицину или к другим аминогликозидам.

Не применять порошок для лечения глаз.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Банеоцин® при беременности и в период лактации возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца (после консультации с врачом).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать попадания препарата в глаза.

При применении в дозах, существенно превышающих рекомендованные, вследствие возможного всасывания следует обратить внимание на симптомы, указывающие на нефро- или ототоксические реакции.

Поскольку риск токсических эффектов возрастает при снижении функции печени и/или почек, у больных с печеночной и/или почечной недостаточностью следует проводить анализы крови и мочи вместе с аудиометрическим исследованием до и во время терапии препаратом Банеоцин®.

При возможной абсорбции (обширные нарушения целостности кожных покровов) необходимо следить за возможным появлением признаков нейромышечной блокады, особенно у пациентов с ацидозом, тяжелой миастенией (myasthenia gravis) или другими нейромышечными заболеваниями. При развитии нейромышечной блокады показаны препараты кальция или неостигмин.

При длительном применении препарата необходимо следить за возможным чрезмерным ростом резистентных микроорганизмов. При необходимости следует назначить соответствующее лечение.

В случае применения препарата у детей, пациентов с нарушенной функцией печени и почек, а также при большой площади обрабатываемой поверхности, длительном применении и глубоких поражениях кожи следует предварительно проконсультироваться с врачом.

При развитии аллергических реакций и суперинфекции препарат должен быть отменен.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Банеоцин® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Если имеет место системная абсорбция, то при одновременном назначении цефалоспоринов или антибиотиков-аминогликозидов возрастает риск развития нефротоксических реакций.

При одновременном применении Банеоцина с этакриновой кислотой или фуросемидом возрастает риск развития ото- и нефротоксических реакций.

В случае развития системной абсорбции при одновременном применении Банеоцина с опиоидными анальгетиками, анестетиками и миорелаксантами возрастает риск развития нейромышечной блокады.

Не отмечено случаев несовместимости бацитрацина и неомицина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

БАНЕОЦИН® (BANEOCIN) мазь

BACITRACIN, NEOMYCIN

зарегистрировано
SANDOZ GmbH (Австрия)
произведено
MERCK KG&Co. (Австрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения*** желтоватая, гомогенная, со слабым характерным запахом.

	1 г
бацитрацин (в форме бацитрацина цинка)	250 МЕ
неомицин (в форме неомицина сульфата)	5000 МЕ

Вспомогательные вещества: ланолин, парафин белый мягкий.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Банеоцин
Антибактериальное средство
Мазь для наружного применения
20 г
SANDOZ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антибактериальный препарат для наружного применения. Содержит два антибиотика, оказывающих бактерицидное действие, неомицин и бацитрацин.

Бацитрацин является полипептидным антибиотиком, который ингибирует синтез клеточной оболочки бактерий. *Активен в отношении* грамположительных (Streptococcus spp. /в т.ч. гемолитический стрептококк/, Staphylococcus spp.) и некоторых грамотрицательных микроорганизмов. Устойчивость к бацитрацину развивается редко.

Неомицин является антибиотиком-аминогликозидом, который ингибирует синтез белков бактерий. *Активен в отношении* грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Благодаря использованию комбинации этих двух антибиотиков достигается широкий спектр действия препарата и синергизм действия в отношении ряда микроорганизмов, например, стафилококков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Действующие вещества, как правило, не абсорбируются (даже поврежденной кожей), тем не менее, в коже присутствуют их высокие концентрации. При нанесении препарата на обширные участки поражения кожи следует принимать во внимание возможность системной абсорбции препарата.

Обладает хорошей тканевой переносимостью; инактивации биологическими продуктами, кровью и тканевыми компонентами не отмечается.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний кожи, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- очаговые инфекции кожи, в т.ч. фурункулы, карбункулы (после оперативного лечения), стафилококковый сикоз, глубокий фолликулит, гнойный гидраденит, паронихия;
- бактериальные инфекции кожи ограниченной распространенности, в т.ч. контагиозное импетиго, инфицированные язвы нижних конечностей, вторично инфицированная экзема, вторичная инфекция при дерматозах, порезах, ссадинах, ожогах, в косметической хирургии и при трансплантации кожи (также в целях профилактики и для пропитки повязок).

Профилактика инфекции после хирургических вмешательств (в составе комбинированной терапии в послеоперационном периоде).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Мазь наносят тонким слоем на пораженные участки – 2-3 раза/сут. Возможно нанесение мази под повязку.

Мазь может быть использована в качестве дополнительного лечения в послеоперационном периоде. Нанесение мази на бинты предпочтительно при местном лечении инфицированных полостей и ран (например, бактериальных инфекций наружного слухового прохода без перфорации барабанной перепонки, ран или хирургических разрезов, заживающих вторичным натяжением).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: при длительном применении – покраснение, сухость кожи, кожная сыпь, зуд. В основном аллергические реакции протекают по типу контактной экземы (в 50% случаев связаны с перекрестной аллергией к другим аминогликозидам) и встречаются редко.

Системные эффекты: при обширных поражениях кожных покровов следует учитывать возможность всасывания препарата и развития ото- и нефротоксического эффектов и нарушений нейромышечной проводимости.

При местном применении на кожу, слизистые оболочки и раневые поверхности препарат обычно хорошо переносится.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- обширные поражения кожи (риск развития ототоксического эффекта, сопровождающегося потерей слуха);
- выраженные нарушения выделительной функции почек (вследствие сердечной или почечной недостаточности) при имеющихся заболеваниях кохлео-вестибулярного аппарата (если возможна системная абсорбция препарата);
- повышенная чувствительность к бацитрацину, неомицину или к другим аминогликозидам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Банеоцин® при беременности и в период лактации возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении в дозах, существенно превышающих рекомендованные, вследствие возможного всасывания следует обратить внимание на симптомы, указывающие на нефро- или ототоксические реакции.

Поскольку риск токсических эффектов возрастает при снижении функции печени и/или почек, у больных с печеночной и/или почечной недостаточностью следует проводить анализы крови и мочи вместе с аудиометрическим исследованием до и во время терапии препаратом Банеоцин®.

При возможной абсорбции (обширные нарушения целостности кожных покровов) необходимо следить за возможным появлением признаков нейромышечной блокады, особенно у пациентов с ацидозом, тяжелой миастенией (myasthenia gravis) или другими нейромышечными заболеваниями. При развитии нейромышечной блокады показаны препараты кальция или неостигмин.

При длительном применении препарата необходимо следить за возможным чрезмерным ростом резистентных микроорганизмов. При необходимости следует назначить соответствующее лечение.

В случае применения препарата у детей, пациентов с нарушенной функцией печени и почек, а также при большой площади обрабатываемой поверхности, длительном применении и глубоких поражениях кожи следует предварительно проконсультироваться с врачом.

При развитии аллергических реакций и суперинфекции препарат должен быть отменен.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Банеоцин® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Если имеет место системная абсорбция, то при одновременном назначении цефалоспоринов или антибиотиков-аминогликозидов возрастает риск развития нефротоксических реакций.

При одновременном применении Банеоцина с этакриновой кислотой или фуросемидом возрастает риск развития ото- и нефротоксических реакций.

В случае развития системной абсорбции при одновременном применении Банеоцина с опиоидными анальгетиками, анестетиками и миорелаксантами возрастает риск развития нейромышечной блокады.

Не отмечено случаев несовместимости бацитрацина и неомицина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

БАТРАФЕН® (BATRAFEN®)

CICLOPIROX

зарегистрировано и произведено
AVENTIS PHARMA Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 1%*** от почти белого до белого цвета.

	1 г
циклопирокса оламин	10 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт, парафин жидкий, стеариловый спирт, цетиловый спирт, миристиловый спирт, полисорбат 60, сорбитана стеарат, молочная кислота, вода очищенная.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

БАТРАФЕН® (BATRAFEN®)

CICLOPIROX

зарегистрировано и произведено
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Лак для ногтей 8%*** прозрачный.

	1 г
циклопирокс	80 мг

Вспомогательные вещества: сополимер бутилгидромалеата и метоксиэтилена (раствор 50% в изопропаноле), этилацетат, изопропанол.

3 г – флаконы бесцветного стекла (1) с крышкой-кисточкой – пачки картонные.

6 г – флаконы бесцветного стекла (1) с крышкой-кисточкой – пачки картонные.

БЕКЛОСПИР® (BECLOSPIR)

BECLOMETASONE

зарегистрировано и произведено
Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде суспензии, находящейся под давлением и образующей пятно белого цвета при распылении на предметное стекло.

	1 доза	1 баллон
беклометазона дипропионат	50 мкг	12 мг

Вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый абсолютированный), гидрофторалкан (HFA-134a) – до 14.02 г.

200 доз (14.02 г) – баллоны алюминиевые (1) с дозирующими клапанами, распылителями – пачки картонные.

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде суспензии, находящейся под давлением и образующей пятно белого цвета при распылении на предметное стекло.

	1 доза	1 баллон
беклометазона дипропионат	100 мкг	24 мг

Вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый абсолютированный), гидрофторалкан (HFA-134a) – до 14.02 г.

200 доз (14.02 г) – баллоны алюминиевые (1) с дозирующими клапанами, распылителями – пачки картонные.

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде суспензии, находящейся под давлением и образующей пятно белого цвета при распылении на предметное стекло.

	1 доза	1 баллон
беклометазона дипропионат	250 мкг	60 мг

Вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый абсолютированный), гидрофторалкан (HFA-134a) – до 14.02 г.

200 доз (14.02 г) – баллоны алюминиевые (1) с дозирующими клапанами, распылителями – пачки картонные.

БЕКЛОСПИР®
аэрозоль для ингаляций дозированный
Беклометазон
глюкокортикостероид для местного применения
250 мкг/доза
ГаленоФарм

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС для местного применения. Беклометазона дипропионат является пролекарством и обладает слабой тропностью к глюкокортикостероидным рецепторам. Под действием эстераз превращается в активный метаболит – беклометазона-17-монопропионат, который оказывает выраженный местный противовоспалительный эффект за счет снижения образования субстанции хемотаксиса (влияние на аллергические реакции замедленного типа). Подавляя продукцию метаболитов арахидоновой кислоты и снижая выделение из тучных клеток медиаторов воспаления, тормозит развитие аллергической реакции немедленного типа. Улучшает мукоцилиарный транспорт, снижает количество тучных клеток в слизистой оболочке бронхов, уменьшает отек эпителия, секрецию слизи бронхиальными железами, гиперреактивность бронхов, краевое скопление нейтрофилов, воспалительный экссудат и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает интенсивность процессов инфильтрации и грануляции. После ингаляционного введения практически не оказывает резорбтивного действия. Не купирует бронхоспазм. Терапевтический эффект развивается постепенно, обычно через 5-7 дней курсового применения.

За счет увеличения активных β-адренорецепторов восстанавливает реакцию больного на бронходилататоры, позволяя уменьшить частоту их применения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Более 25% ингалированной дозы оседает в дыхательных путях, оставшееся количество – во рту, глотке и проглатывается. В легких перед абсорбцией беклометазона дипропионат интенсивно метаболизируется до активного метаболита беклометазона-17-монопропионат. Его системная абсорбция происходит в легких (36%-легочная фракция), в ЖКТ (26% от поступившей при проглатывании дозы). Абсолютная биодоступность неизмененного беклометазона дипропионата и беклометазона-17-монопропионат составляет, соответственно, около 2% и 62% от ингалированной дозы. Беклометазона дипропионат всасывается быстро (T_{max} – 0.3 ч), беклометазона-17-монопропионат – медленнее (T_{max} – 1 ч).

Распределение

Связывание с белками плазмы крови относительно высокое – 87%. V_d в тканях для беклометазона дипропионата составляет 20 л и для беклометазона-17-монопропионат – 424 л.

Выведение

Беклометазона дипропионат и беклометазона-17-монопропионат имеют высокий плазменный клиренс (150 и 120 л/ч соответственно). $T_{1/2}$ составляет 0.5 ч и 2.7 ч соответственно.

ПОКАЗАНИЯ

– бронхиальная астма различных форм у взрослых и детей старше 4 лет (базисная терапия).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют ингаляционно.

Дозу подбирают индивидуально путем увеличения до появления клинического эффекта или снижения до минимальной эффективной дозы. Начальная доза определяется степенью тяжести бронхиальной астмы. Суточную дозу делят на несколько приемов.

Взрослые и дети в возрасте 12 лет и старше: лечение бронхиальной астмы основано на ступенчатом подходе – терапию начинают согласно ступени, соответствующей тяжести заболевания.

Ступень 1. Рекомендуемые начальные дозы препарата:

бронхиальная астма легкой степени тяжести (объем форсированного выдоха /ОФВ/ или пиковая скорость выдоха /ПСВ/ – более 80%, суточный разброс показателей ПСВ – менее 20%) – 200-600 мкг/сут;

бронхиальная астма средней степени тяжести (ОФВ или ПСВ – 60-80%, суточный разброс показателей ПСВ – 20-30%) – 600-1000 мкг/сут;

бронхиальная астма тяжелой степени (ОФВ или ПСВ – 60%, суточный разброс показателей – более 30%) – 1000-1200 мкг/сут.

Ступень 2. Базисная терапия: 100-400 мкг 2 раза/сут.

Ступень 3. Базисная терапия: ингаляционно ГКС в высокой или стандартной дозе, но в сочетании с ингаляционным введением агонистов β_2-адренорецепторов длительного действия. Беклоспир® в высокой дозе 800–1600 мкг/сут, в отдельных случаях – до 2000 мкг/сут.

Ступень 4 (*бронхиальная астма тяжелой степени*). Беклоспир® – 800–1600 мкг/сут, в отдельных случаях – мегадозы до 2000 мкг/сут.

Ступень 5 (*бронхиальная астма тяжелой степени*). Беклоспир® назначают в высокой дозе (см. ступень 3,4).

Дети в возрасте от 4 до 12 лет: доза составляет до 400 мкг/сут в несколько приемов.

Пациентам пожилого возраста, пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

При случайном пропуске ингаляции следующую дозу необходимо принять в положенное время в соответствии со схемой лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны дыхательной системы: кандидоз верхних дыхательных путей (вероятность развития повышается при дозах более 400 мкг/сут), дисфония (охриплость), раздражение слизистой оболочки глотки (применение спейсера снижает вероятность их развития), парадоксальный бронхоспазм (немедленно купируют с помощью ингаляционного бета$_2$-адреномиметика короткого действия).

Со стороны органов ЖКТ: кандидоз полости рта (вероятность развития повышается при дозах более 400 мкг/сут), тошнота, неприятные вкусовые ощущения.

Аллергические реакции: реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу, зуд, покраснение и отек глаз, лица, губ и слизистой оболочки полости рта и глотки.

Прочие: возможны системные эффекты, в т.ч. головная боль, кровоподтеки или истончение кожи, снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержка роста у детей и подростков, катаракта, глаукома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* применять при глаукоме, системных инфекциях (бактериальных, в т.ч. туберкулезе легких, вирусных, грибковых, паразитарных), остеопорозе, циррозе печени, гипотиреозе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) Беклоспир® следует применять с особой осторожностью лишь в случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении препарата на фоне приема ГКС внутрь, доза последнего остается прежней. При этом пациент должен находиться в относительно стабильном состоянии. Примерно через 1-2 нед. суточную дозу перорального ГКС начинают постепенно снижать по схеме, зависящей от длительности предшествующей терапии и от величины исходной дозы ГКС. Регулярное использование ингаляционных ГКС позволяет в большинстве случаев отменить пероральные ГКС (пациенты, нуждающиеся в приеме не более 15 мг преднизолона, могут быть полностью переведены на ингаляционную терапию), при этом в первые месяцы после перехода следует тщательно контролировать состояние пациента, пока его гипофизарно-надпочечниковая система не восстановится в достаточной степени, чтобы обеспечить адекватную реакцию на стрессовые ситуации (например: травма, хирургическое вмешательство или инфекция). При переводе пациентов с системных ГКС на ингаляционные возможны аллергические реакции (например, аллергический ринит, экзема), которые раньше подавлялись системными препаратами.

Пациенты со сниженной функцией коры надпочечников, переведенные на ингаляционную терапию, должны иметь запас ГКС и всегда носить с собой предупреждающую карточку с указанием, что в стрессовых ситуациях они нуждаются в дополнительном системном назначении ГКС (после устранения стрессовой ситуации дозу ГКС вновь можно снизить). Внезапное и прогрессирующее ухудшение симптомов астмы является потенциально опасным состоянием, нередко угрожающим жизни больного, и требует повышения дозы ГКС. Косвенным показателем неэффективности терапии является более частое, чем прежде, использование бета$_2$-адреномиметиков короткого действия. При развитии парадоксального бронхоспазма необходимо сразу прекратить применение препарата, оценить состояние пациента, провести обследование и назначить терапию другими лекарственными средствами. При длительном применении любых ингаляционных ГКС, особенно в высоких дозах, могут отмечаться системные эффекты, однако вероятность их развития значительно ниже, чем при назначении ГКС внутрь. Поэтому особенно важно, чтобы при достижении терапевтического эффекта доза ингаляционных ГКС была снижена до минимальной эффективной дозы, контролирующей течение заболевания.

Препарат в дозе 1500 мкг/сут не вызывает у большинства пациентов существенного подавления функции надпочечников. В связи с возможной надпочечниковой недостаточностью при переводе пациента, принимающего ГКС внутрь, на ингаляционную терапию необходимо соблюдать особую осторожность и регулярно контролировать показатели функции коры надпочечников. Следует соблюдать особую осторожность при лечении ингаляционными ГКС пациентов с туберкулезом, как в активной, так и неактивной форме.

Перед назначением ингаляционных препаратов необходимо проинструктировать пациента о правилах их применения, обеспечивающих наиболее полное попадание лекарственного средства в легкие.

Развитие кандидоза ротовой полости наиболее вероятно у пациентов с высоким уровнем преципитирующих антикандидозных антител (свидетельствует о перенесенном ранее кандидозе). После ингаляции ротовую полость и горло следует прополоскать водой. Для лечения кандидоза при одновременном продолжении терапии препаратом можно применять противогрибковые средства местного действия.

Препарат предназначен не для купирования приступов, а регулярного ежедневного применения. Для купирования приступов применяются β_2-адреномиметики короткого действия (например, сальбутамол).

При тяжелом обострении бронхиальной астмы или недостаточной эффективности проводимой терапии следует увеличить дозу ингаляционного беклометазона дипропионата и в случае необходимости назначить системный ГКС и/или при развитии инфекции – антибиотик.

Не рекомендуется резкая отмена препарата.

Необходимо предохранять глаза от попадания препарата; для профилактики поражения кожи век, носа рекомендуется умывание после ингаляции.

Баллончик с препаратом нельзя прокалывать, разбирать или бросать в огонь, даже если он пуст. При охлаждении баллончика рекомендуется достать его из пластмассового корпуса и согреть руками в течение нескольких минут (при низких температурах препарат может оказаться неэффективным).

Использование в педиатрии

Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, получающих ингаляционные ГКС в течение длительного времени.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данные о влиянии препарата на способность управлять автомобилем/механизмами отсутствуют.

Инструкция для пациента по использованию ингалятора

Проверить работу ингалятора перед первым его использованием, а также если он не использовался какое-то время.

1. Убедитесь, что в выходной трубке баллона нет пыли и грязи.
2. Поместите распылитель на баллон так, чтобы выходная трубка баллона попала в отверстие в распылителе, снимите защитный колпачок.
3. Держите баллон в распылителе вертикально донышком вверх, положив указательный палец на донышко, а большой палец – на распылитель. Интенсивно встряхните баллон 3-4 раза вверх-вниз.
4. Возьмите распылитель в рот, плотно обхватив его губами, и полностью выдохните через нос (без напряжения).
5. Медленно глубоко вдыхая, нажмите указательным пальцем на дно баллона, выпуская дозу лекарства. Продолжайте медленно вдыхать.
6. Выньте изо рта трубку ингалятора и задержите дыхание на 10 с или насколько возможно без напряжения. Медленно выдохните.
7. Если требуется более одной дозы препарата, то следует подождать примерно минуту и затем повторить действия, начиная с шага 2. Надеть обратно колпачок на ингалятор.

При выполнении шагов 4 и 5 не следует спешить. В момент выпуска дозы препарата важно делать вдох как можно медленнее. Вначале следует потренироваться перед зеркалом. Если наблюдается появление "пара", выходящего из верхушки баллончика или из углов рта, то следует снова начать с шага 2.

Чистка ингалятора

Ингалятор следует чистить не менее 1 раза в неделю. Вынуть металлический баллончик из пластикового футляра и сполоснуть футляр и колпачок теплой водой. Не пользоваться горячей водой. Тщательно просушить, не используя нагревательные устройства. Поместить баллончик обратно в футляр и надеть колпачок. Не окунать металлический баллончик в воду.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: острая передозировка может привести к временному снижению функции коры надпочечников; при хронической передозировке может отмечаться стойкое подавление функции коры надпочечников.

Лечение: при острой передозировке не требует экстренной терапии, т.к. функция восстанавливается в течение нескольких дней, что подтверждается уровнем кортизола в плазме.

При хронической передозировке необходимо проводить мониторинг резервной функции коры надпочечников. Лечение препаратом может быть продолжено в дозах, достаточных для поддержания терапевтического эффекта.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нет подтвержденных данных о взаимодействии беклометазона дипропионата с другими лекарственными препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Предохранять от замораживания. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА
Санкт-Петербурга ОАО
Центральный офис
191144 Санкт-Петербург, Моисеенко ул. 24-а
Тел./Факс: (812) 271-44-34, 271-29-88

★БЕЛАРА® (BELARA®)

ETHINYLESTRADIOL, CHLORMADINONE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
производитель
GRUNENTHAL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, круглые, двояковыпуклые; цвет ядра – белый или почти белый.

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
хлормадинона ацетат	2 мг

Вспомогательные вещества: повидон К30 – 4.5 мг, крахмал кукурузный – 9 мг, лактозы моногидрат – 68.97 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 6 мПа.с – 1.115 мг, лактозы моногидрат – 0.575 мг, макрогол 6000 – 0.279 мг, пропиленгликоль – 0.093 мг, тальк – 0.371 мг, титана диоксид – 0.557 мг, краситель железа оксид красный – 0.01 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Белара
2 мг + 0,03 мг
Хлормадинон + Этинилэстрадиол
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
1x21 таблетка, покрытая пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный контрацептивный препарат для приема внутрь.

Длительное применение препарата Белара® приводит к уменьшению секреции ФСГ и ЛГ и, следовательно, к подавлению овуляции. Одновременно происходит пролиферация эндометрия и его секреторная трансформация, препятствующие имплантации оплодотворенной яйцеклетки, повышается вязкость слизистого секрета шейки матки, что сопровождается затруднением прохождения сперматозоидов через цервикальный канал и нарушением их подвижности.

Входящий в состав препарата хлормадинона ацетат – гестаген, обладающий антиандрогенными свойствами. Его действие основано на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, исключая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов. Индекс Перля равен 0.291-0.698, в зависимости от того, насколько тщательно женщина соблюдает режим приема препарата.

Для полного подавления овуляции требуется 1.7 мг хлормадинона ацетата ежедневно. Необходимая доза на цикл – 25 мг.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хлормадинона ацетат

Всасывание

После приема внутрь хлормадинона ацетат быстро и полностью всасывается. C_{max} достигается через 1-2 ч.

Распределение

Более 95% хлормадинона ацетата связывается с белками плазмы крови человека, преимущественно с альбумином.

Метаболизм

Различные процессы восстановления, окисления и связывания с глюкуронидами и сульфатами приводят к образованию множества метаболитов. Основными метаболитами в плазме крови являются 3-альфа- и 3-бета-гидрокси-хлормадинона ацетат с $T_{1/2}$, существенно не отличающимся от неметаболизированного хлормадинона ацетата. 3-гидрокси-метаболиты имеют антиандрогенную активность, схожую с активностью самого хлормадинона ацетата. В моче метаболиты содержатся в основном в форме конъюгатов. После ферментативного расщепления основным метаболитом становится 2-альфа-гидрокси-хлормадинона ацетат, также образуются 3-гидрокси-метаболиты и дигидроксиметаболиты.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ хлормадинона ацетата из плазмы крови составляет примерно 34 ч (после приема однократной дозы) и около 36-39 ч (при многократном применении). При применении внутрь хлормадинона ацетат и его метаболиты выводятся в приблизительно равных количествах почками и через кишечник.

Этинилэстрадиол

Всасывание

Этинилэстрадиол быстро и практически полностью всасывается после приема внутрь, достигая C_{max} в плазме крови через 1.5 ч. Вследствие пресистемного связывания и метаболизма в печени абсолютная биодоступность составляет около 40% и подвержена сильной индивидуальной вариабельности (20-65%).

Распределение

Имеющиеся в литературе сведения о концентрации этинилэстрадиола в плазме крови сильно варьируют. Около 98% этинилэстрадиола связывается с белками плазмы крови, практически исключительно с альбумином.

Метаболизм

Как и естественные эстрогены, этинилэстрадиол биотрансформируется через гидроксилирование ароматического кольца (медиатором является система цитохрома Р450). Основным метаболитом является 2-гидрокси-этинилэстрадиол, который трансформируется до других метаболитов и конъюгатов. Этинилэстрадиол подвергается пресистемному связыванию, как в слизистой оболочке тонкого кишечника, так и в печени. В моче находят, в основном, глюкурониды, а в желчи и плазме крови – сульфаты.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ этинилэстрадиола из плазмы крови составляет приблизительно 12-14 ч. Этинилэстрадиол выводится почками и через кишечник в соотношении 2:3. Сульфат этинилэстрадиола, выводимый с желчью после гидролиза кишечными бактериями, подвергается кишечно-печеночной рециркуляции.

ПОКАЗАНИЯ

– пероральная контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь. Таблетку, обозначенную соответствующим днем недели, следует извлечь из блистерной упаковки и проглотить целиком, при необходимости запивая небольшим количеством воды. Одну таблетку, следует принимать каждый день в одно и то же время (предпочтительно вечером) в течение 21 дня подряд, затем следует сделать 7-дневный перерыв в приеме таблеток; через два-четыре дня после приема последней таблетки возникнет кровотечение "отмены", подобное менструальному кровотечению. После окончания 7-дневного перерыва следует приступить к приему препарата Белара® из следующей упаковки, независимо от того, прекратилось кровотечение или нет.

Если *гормональные контрацептивы ранее не применялись (в течение последнего менструального цикла)* первую таблетку следует принять в 1-й день естественного цикла женщины, т.е. в 1-й день следующего менструального кровотечения. Если первая таблетка принята в 1-й день менструального кровотечения, контрацептивное действие препарата начинается с первого дня приема и продолжается в течение 7-дневного перерыва в приеме таблеток.

Первая таблетка также может быть принята на 2-5 день менструального кровотечения, независимо от того, прекратилось кровотечение или нет. В этом случае в течение первых 7 дней приема необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

Если менструальное кровотечение началось более 5 дней назад, женщине следует рекомендовать подождать начала следующего менструального кровотечения, чтобы приступить к приему препарата Белара®.

При *переходе с другого гормонального контрацептива, содержащего 21 или 22 активных таблетки* следует закончить прием всех таблеток старой упаковки. Первую таблетку препарата Белара® необходимо принять на следующий день. Не должно быть перерыва в приеме таблеток, а пациентка не должна ждать наступления следующего менструального цикла. Дополнительные контрацептивные меры при этом не требуются.

При *переходе с контрацептивов, содержащих только гестаген* (мини-пили) первую таблетку препарата Белара® необходимо принять на следующий день после приема последней таблетки, содержащей только гестаген. В течение первых 7 дней необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

При *переходе с гормональных инъекционных контрацептивов или контрацептивного имплантата* прием препарата Белара® можно начать в день удаления имплантата или в день изначально запланированной инъекции. В течение первых 7 дней необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

После *самопроизвольного или медицинского аборта в I триместре беременности* прием препарата Белара® можно начать сразу же после аборта. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных мер контрацепции.

После *родов, самопроизвольного или медицинского аборта во II триместре беременности* прием препарата Белара® рекомендуется начать на 21-28 день после родов, если женщина не вскармливает грудью, или после аборта во II триместре беременности. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных барьерных методов контрацепции.

Если прием препарата был начат более чем через 28 дней после родов или аборта, то следует использовать дополнительные барьерные методы контрацепции в течение первых 7 дней.

Если у женщины уже был половой акт, то следует исключить наличие беременности или подождать начала следующего менструального цикла, прежде чем начать прием препарата.

После *прекращения приема препарата Белара®* текущий цикл может удлиниться примерно на одну неделю.

Нерегулярный прием таблеток

Если *пациентка забыла принять таблетку в установленное время, но приняла ее в течение следующих 12 ч*, дополнительных мер контрацепции не требуется. Пациентка должна продолжить прием препарата в обычном режиме.

Если *пациентка забыла принять таблетку в установленное время, но приняла ее по истечении 12 ч*, контрацептивная защита может быть снижена. В случае пропуска таблетки следует действовать, руководствуясь следующими двумя основными правилами:

1) никогда нельзя прерывать прием таблеток более чем на 7 дней;
2) 7 дней непрерывного приема таблеток необходимо для достижения адекватного подавления регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Последнюю пропущенную таблетку следует принять немедленно, даже если это значит, что необходимо принять 2 таблетки одновременно. Следующие таблетки следует принимать как обычно. В течение следующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции, например, презервативы. Если прием таблеток был пропущен в течение 1-й недели цикла, а в течение 7 дней до пропущенных таблеток был половой акт (включая семидневный перерыв в приеме таблеток), следует учитывать вероятность развития беременности. Чем большее количество таблеток было пропущено, и чем ближе по срокам они были к обычному перерыву в приеме таблеток, тем выше вероятность наступления беременности.

При *пропуске таблеток на 2-й и 3-й неделе приема препарата* следует немедленно принять пропущенную таблетку, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают как обычно. В течение следующих 7 дней необходимо использовать дополнительные методы контрацепции, например, презервативы.

Если в используемой пачке осталось менее 7 таблеток, сразу же после окончания приема таблеток из используемой пачки следует начать принимать таблетки из новой упаковки препарата Белара®, т.е. не должно быть перерыва между двумя упаковками. Вероятно, обычное кровотечение "отмены" не возникнет, пока не закончатся таблетки из второй упаковки; однако, во время приема таблеток из новой упаковки возможно появление "прорывного" кровотечения или "мажущих" кровянистых выделений из влагалища. Если кровотечение "отмены" не возникнет после окончания приема таблеток из второй упаковки, то следует сделать тест на беременность.

При *возникновении рвоты или сильной диареи* в течение 4 ч после приема таблетки всасывание препарата может быть неполным и надежность контрацепции не может быть гарантирована. В этом случае следует действовать в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе "Нерегулярный прием таблеток". Следует продолжить прием препарата Белара®.

Чтобы *отсрочить кровотечение*, женщина должна продолжить прием таблеток из следующей упаковки препарата Белара®, не делая перерыва. Продолжать прием таблеток можно по желанию до тех пор, пока не закончатся таблетки из второй упаковки. Во время приема таблеток из второй упаковки возможно появление незначительных кровянистых выделений или "прорывного" кровотечения. После обычного 7-дневного перерыва в приеме таблеток следует возобновить регулярный прием препарата Белара®. Чтобы сдвинуть начало кровотечения на другой день недели, отличный от дня начала кровотечения по действующей схеме, женщине можно рекомендовать сократить следующий 7-дневный перерыв на желаемое количество дней. Чем короче перерыв в приеме таблеток, тем выше вероятность отсутствия кровотечения "отмены" и "прорывного" кровотечения или незначительных кровянистых выделений во время приема таблеток из следующей упаковки (так же, как и при отсрочивании кровотечения).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При приеме препарата Белара® наиболее часто встречающимися побочными реакциями (более 20% случаев) являются "прорывные" кровотечения, кровянистые выделения из влагалища, головная боль и неприятные ощущения в области молочных желез. Частота ациклических кровотечений обычно уменьшается по мере увеличения продолжительности приема препарата Белара®.

Частота встречаемости побочных реакций определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Могут наблюдаться побочные реакции со стороны следующих органов и систем.

Со стороны иммунной системы: нечасто – повышенная чувствительность к компонентам препарата, включая аллергические реакции со стороны кожи.

Со стороны обмена веществ: нечасто – изменения липидного состава крови, включая гипертриглицеридемию; редко – повышение аппетита.

Со стороны психики: часто – подавленное настроение, нервозность, раздражительность; нечасто – снижение либидо.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, мигрень (и/или ее усиление).

Со стороны органа зрения: часто – расстройства зрения; редко – конъюнктивит, непереносимость контактных линз.

Со стороны органа слуха: редко – неожиданная потеря слуха, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение АД; редко – артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, сердечно-сосудистый коллапс, варикозная болезнь вен, тромбоз вен.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота; часто – рвота; нечасто – боли в животе, метеоризм, диарея.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – угревая сыпь; нечасто – нарушения пигментации, хлоазма, выпадение волос, сухость кожи, гипергидроз; редко – крапивница, экзема, эритема, зуд кожи, усиление псориаза, гипертрихоз; очень редко – узловатая эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – чувство тяжести; нечасто – боль в спине, мышечные расстройства.

Со стороны половой системы: очень часто – усиление слизистых выделений из влагалища, дисменорея, аменорея; часто – боли в нижней части живота; нечасто – галакторея, фиброаденома молочной железы, вагинальный кандидоз; редко – увеличение молочных желез, вульвовагинит, менорагия, предменструальный синдром.

Общие расстройства: часто – усталость, отеки, увеличение массы тела.

При применении комбинированных пероральных контрацептивов, включая Белару, также отмечались следующие нежелательные эффекты:

- повышение риска венозной и артериальной тромбоэмболии (например, тромбоз вен, легочная эмболия, инсульт, инфаркт миокарда). Риск может усиливаться дополнительными факторами;
- повышение риска заболевания желчевыводящих путей;
- в редких случаях повышение риска развития доброкачественных новообразований печени (и еще реже – злокачественных новообразований печени); единичные случаи могут приводить к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям;
- обострение хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Прием препарата Белара® противопоказан при следующих заболеваниях/состояниях:

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (например, тромбозы глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения);
- наличие первых признаков тромбоза, тромбофлебита или симптомов эмболии (например, транзиторные ишемические атаки, стенокардия);
- планируемое хирургическое вмешательство (как минимум за 4 недели до него) и период иммобилизации, например, после травмы (в т.ч. после наложения гипсовых повязок);
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- сахарный диабет, не поддающийся адекватному контролю;
- неконтролируемая артериальная гипертензия или значимое увеличение АД (свыше 140/90 мм.рт.ст.);
- наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозных или артериальных тромбозов: повышенная устойчивость организма к активированному протеину С (АРС-резистентность); недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, волчаночный антикоагулянт);
- острые или хронические заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функции печени);
- генерализованный зуд, холестаз, особенно в период предыдущей беременности или приема половых гормонов в анамнезе;
- синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора, нарушение оттока желчи;
- наличие опухолей печени в настоящее время или в анамнезе;
- выраженная боль в эпигастрии, увеличение печени или симптомы внутрибрюшного кровотечения;
- впервые выявленная порфирия или ее рецидив (все три формы, в особенности приобретенная порфирия);
- наличие гормонозависимых злокачественных заболеваний, в т.ч. в анамнезе (например, молочной железы или матки), или подозрение на них;
- выраженные нарушения метаболизма липидов;
- панкреатит в настоящее время или в анамнезе, в сочетании с тяжелыми формами гипертриглицеридемии;
- впервые возникшие приступы мигренозной боли или частые тяжелые головные боли;
- мигрень в сочетании с локальной неврологической симптоматикой (ассоциированная мигрень);
- острые сенсорные нарушения, например, нарушения зрения или слуха;
- двигательные нарушения (в частности, парез);
- увеличение числа приступов эпилепсии;
- тяжелая депрессия;
- ухудшение течения отосклероза во время предыдущих беременностей;
- аменорея неясной этиологии;
- гиперплазия эндометрия;
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- беременность или подозрение на нее;
- период лактации (грудного вскармливания);
- курение в возрасте старше 35 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- наличие выраженных или множественных факторов артериального или венозного тромбоза (увеличение возраста, курение, особенно в возрасте старше 35 лет, ожирение >30 кг/м^2; дислипопротеинемия; наличие в семейном анамнезе венозной или артериальной недостаточности у родственников 1-й линии родства; заболевания клапанов сердца; фибрилляция предсердий; бактериальный эндокардит; любые операции на нижних конечностях; обширная травма);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью (только после оценки потенциального риска и ожидаемой пользы, а также при проведении тщательного медицинского контроля) следует назначать препарат Белара® при наличии следующих состояний/заболеваний/факторов риска в настоящее время или в анамнезе: эпилепсия, рассеянный склероз; судорожный синдром (тетания); мигрень без очаговой неврологической симптоматики; бронхиальная астма; сердечная или почечная недостаточность; малая хорея; сахарный диабет с неосложненным течением; острые и хронические заболевания печени легкой и средней степени тяжести (при нормальных показателях функциональных проб печени); нарушение метаболизма липидов, дислипопротеинемия; аутоиммунные заболевания (включая СКВ); ожирение (<30 кг/м^2); контролируемая артериальная гипертензия; эндометриоз; варикозная болезнь, флебит поверхностных вен нижних конечностей; нарушение свертывающей системы крови; мастопатия; миома матки; герпес беременных; депрессия; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Белара® при беременности противопоказано. Перед тем, как начать применение препарата Белара®, необходимо исключить наличие беременности. При наступлении беременности в период применения Белары, прием препарата следует немедленно прекратить. Существующие эпидемиологические данные не содержат сведений о развитии тератогенного или эмбриотоксического действия у женщин, которые случайно принимали во время беременности препараты, содержащие эстрогены и гестагены в такой же комбинации, как и в препарате Белара®.

Применение препарата Белара® в период грудного вскармливания противопоказано, поскольку препарат уменьшает количество вырабатываемого молока и изменяет его состав. Небольшие количества входящих в состав контрацептива гормонов и/или их метаболиты выделяются с грудным молоком и могут воздействовать на ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Курение повышает риск развития тяжелых нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы при применении КПК. Риск повышается с возрастом и зависит от количества выкуриваемых сигарет. Риск более выражен у женщин в возрасте старше 35 лет. Курящим женщинам в возрасте старше 35 лет следует использовать другие методы контрацепции.

При применении КПК увеличивается риск развития серьезных заболеваний: инфаркта миокарда, тромбоэмболии, инсульта и новообразований печени. Другие факторы риска, такие как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ожирение и сахарный диабет отчетливо увеличивают риск заболеваемости и смертности.

При наличии одного из вышеперечисленных заболеваний/факторов риска необходимо взвесить возможную пользу от назначения препарата Белара® против рисков, и это следует обсудить с женщиной перед началом приема ею препарата. Если эти заболевания или факторы риска начнут проявляться или прогрессировать во время приема препарата, необходимо обратиться к врачу. Врач должен принять решение о том, следует ли отменить прием данного препарата.

Тромбоэмболии и другие сосудистые заболевания

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что существует взаимосвязь между приемом КПК и повышенным риском возникновения заболеваний, вызванных венозными или артериальными тромбоэмболиями, например, инфаркта миокарда, инсульта головного мозга, тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Эти осложнения встречаются редко.

Прием КПК приводит к повышению риска возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Риск ВТЭ наибольший в течение первого года приема. Степень такого риска меньше, чем при беременности, когда частота ВТЭ составляет 60 случаев на 100 000 беременностей. ВТЭ приводит к смертельному исходу в 1-2% случаев. Нет данных об оценке развития риска ВТЭ при приеме препарата Белара® в сравнении с другими КПК.

Риск развития *венозных тромбоэмболических осложнений* при приеме КПК увеличивается:

- с возрастом;
- при наличии тромбоэмболии у родственников (например, венозные тромбоэмболии у родных братьев, сестер или родителей в относительно молодом возрасте). Если предполагается наличие наследственной предрасположенности, рекомендуется направить женщину на консультацию к специалисту до назначения препарата Белара®;
- при длительной иммобилизации;
- при ожирении (индекс массы тела >30 кг/м^2).

Риск развития *артериальных тромбоэмболических осложнений* при приеме КПК увеличивается:

- с возрастом;
- у курящих;
- при дислипопротеинемии;
- при ожирении (индекс массы тела >30 кг/м^2);
- при артериальной гипертензии;
- при пороках сердца;
- при фибрилляции предсердий;
- при наличии тромбоэмболии у родственников (артериальные тромбоэмболии у родных братьев, сестер или родителей в относительно молодом возрасте). Если предполагается наличие наследственной предрасположенности, рекомендуется направить женщину на консультацию к специалисту до назначения препарата Белара®.

Другими заболеваниями, влияющими на циркуляцию крови, являются: сахарный диабет, СКВ, гемолитико-уремический синдром, хронические воспаления кишечника (болезнь Крона и язвенный колит), серповидно-клеточная анемия. При оценке риск/польза следует помнить, что адекватное лечение вышеперечисленных заболеваний может снизить риск тромбоза. Необходимо принимать во внимание повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде.

Нет единого мнения о том, существует ли взаимосвязь между тромбофлебитом поверхностных вен и/или варикозным расширением вен и этиологией венозных тромбоэмболии. При развитии венозного или артериального тромбоза могут возникнуть следующие симптомы:

- боль в нижних конечностях и/или отек;
- внезапная сильная боль в грудной клетке, с иррадиацией или без иррадиации в левую руку;
- внезапная одышка, кашель без видимой причины;
- неожиданная сильная продолжительная головная боль;
- частичная или полная потеря зрения;
- диплопия/нарушения речи или афазия;
- головокружение, обморок, в некоторых случаях сопровождающиеся фокальным эпилептическим приступом;
- внезапная слабость или дизестезия (нарушение чувствительности) с одной стороны или в одной части тела;
- двигательные нарушения;
- острая боль в животе.

Женщины, принимающие препарат Белара®, должны быть информированы о том, что при появлении симптомов, напоминающих симптомы тромбоза, необходимо обратиться к лечащему врачу. Препарат Белара® должен быть отменен при подозрении или подтверждении диагноза тромбоза.

Учащение или нарастание тяжести приступов мигрени во время приема препарата Белара® (которая может указывать на продромальную фазу нарушения кровоснабжения головного мозга) является показанием для немедленной отмены препарата Белара®.

Опухоли

Некоторые эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что длительное применение КПК является фактором риска развития рака шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Однако пока остается спорным вопрос о степени влияния на результаты этого наблюдения других сопутствующих факторов (например, числа сексуальных партнеров или использования барьерных методов контрацепции).

Относительный риск (RR=1.24) развития рака молочной железы у женщин, которые принимают КПК, незначительно выше. В течение 10 лет после прекращения приема КПК уровень риска постепенно снижается и возвращается к возрастному. Вместе с тем, не установлено причинно-следственной связи между заболеванием и приемом препарата. Наблюдаемый повышенный риск может объясняться тем, что у женщин, принимающих КПК, рак молочной железы диагностируется на более ранней стадии, чем у тех, кто их не применяет, а также биологическим действием КПК или комбинацией обоих факторов.

В редких случаях после приема КПК регистрировались случаи возникновения доброкачественных опухолей печени, еще реже регистрировались злокачественные опухоли. В отдельных случаях эти опухоли являются причинами развития угрожающих жизни внутрибрюшных кровотечений. В случае появления сильной боли в животе, которая не проходит самостоятельно, гепатомегалии или признаков внутрибрюшного кровотечения, необходимо принять во внимание возможность опухоли печени, и отменить препарат Белара®.

Другие заболевания

У многих женщин, принимающих пероральные контрацептивы, появляется незначительное повышение АД; однако клинически значимое повышение встречается редко. Взаимосвязь между назначением пероральных контрацептивов и клинической манифестацией гипертензии до настоящего времени не подтверждена. Если во время приема препарата Белара® появляется клинически значимое повышение АД, то препарат следует отменить и провести лечение гипертензии. Как только показатели АД возвратятся к норме на фоне гипотензивной терапии, прием препарата Белара® можно продолжить.

У женщин с герпесом беременных в анамнезе на фоне приема КПК может быть рецидив заболевания. У женщин с гипертриглицеридемией в анамнезе или таковом семейном анамнезе возрастает риск развития панкреатита во время приема препарата Белара®. Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены препарата Белара® до нормализации показателей функции печени. Рецидив холестатической желтухи, которая впервые возникла во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует отмены препарата Белара®.

КПК могут оказывать действие на резистентность периферических тканей к инсулину или толерантность к глюкозе. Поэтому пациентки с сахарным диабетом во время приема препарата Белара® должны находиться под постоянным наблюдением.

В редких случаях может развиться хлоазма, прежде всего у женщин, перенесших хлоазму беременных. Женщинам с риском развития хлоазмы следует избегать пребывания на солнце и ультрафиолетового излучения во время приема препарата Белара®.

Пациенткам с редкой врожденной патологией – непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы lapp (лактазная недостаточность у некоторых народностей Севера) или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы – применение препарата Белара® противопоказано.

Медицинское обследование

Перед назначением препарата Белара® необходимо провести медицинское обследование и собрать полные данные о здоровье женщины и ее родственников, чтобы выявить противопоказания и факторы риска. Медицинское обследование должно проводиться 1 раз в 6 месяцев во время приема препарата Белара®. Регулярное медицинское обследование также необходимо в связи с тем, что заболевания, являющиеся противопоказаниями (например, транзиторные ишемические атаки) или факторами риска (например, тромбоз вен или артерий в личном или семейном анамнезе), могут впервые произойти на фоне приема препарата Белара®.

Медицинское обследование должно включать в себя измерение АД, обследование молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, включая цитологическое обследование эпителия шейки матки и проведение соответствующих лабораторных тестов.

Женщина должна быть предупреждена о том, что применение пероральных контрацептивов, в т.ч. и препарата Белара®, не защищает ее от инфицирования ВИЧ-инфекцией (СПИД) или других заболеваний, передающихся половым путем.

Лабораторные показатели

Во время приема препарата Белара® могут произойти изменения некоторых лабораторных показателей, в т.ч. функциональной активности печени, щитовидной железы, надпочечников, концентрации связанных белков в плазме (например, глобулина, связывающего половые гормоны, липопротеинов), показателей углеводного обмена, коагуляции и фибринолиза. Характер и степень изменений частично определяются характером и дозой принимаемых гормонов.

Недостаточная эффективность

Пропуск приема таблетки, рвота и диарея, длительный одновременный прием определенных лекарственных препаратов или, в очень редких случаях, метаболические нарушения могут снизить эффективность контрацепции.

Влияние на менструальный цикл

Кровотечения "прорыва" или ациклические кровянистые выделения

Все пероральные контрацептивы могут вызывать нерегулярные вагинальные кровотечения (кровотечения "прорыва" или ациклические кровянистые выделения), особенно в течение первых нескольких циклов на фоне приема препарата. Поэтому проведение медицинского обследования по поводу нерегулярных циклов должно проводиться только после периода адаптации, который продолжается обычно в течение 3 циклов. Если во время приема препарата Белара® появление внеочередных кровотечений продолжается или появилось впервые у женщины с регулярным циклом, необходимо провести обследование для исключения беременности или органической патологии. После исключения беременности и органической патологии прием препарата Белара® можно продолжить или перейти на прием другого препарата.

Ациклические кровотечения могут быть признаком недостаточной контрацептивной эффективности.

Отсутствие кровотечения "отмены"

Через 21 день после приема препарата обычно возникает кровотечение "отмены". Иногда, особенно в первые несколько месяцев приема препарата, кровотечения "отмены" могут отсутствовать. Однако это не является свидетельством недостаточного контрацептивного эффекта. Если кровотечение не наступает после приема препарата в течение одного цикла, при условии что не был пропущен ни один прием препарата Белара®, период после завершения приема препарата не превышал 7 дней, не было рвоты или диареи, беременность маловероятна. После исключения беременности и органической патологии прием препарата Белара® может быть продолжен. Если при приеме препарата Белара® инструкции не выполнялись перед первым отсутствием кровотечения "отмены", или кровотечение "отмены" отсутствовало в течение двух последовательных циклов, необходимо исключить наличие беременности для решения вопроса о продолжении приема препарата.

Одновременно с приемом препарата Белара® не следует принимать растительные лекарственные средства, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает отрицательного влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке препарата не наблюдается каких-либо тяжелых токсических реакций.

Симптомы: при случайном приеме большого количества таблеток возможны тошнота, рвота, кровянистые выделения из влагалища.

Лечение: при необходимости проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота нет. В редких случаях необходим контроль показателей водно-электролитного обмена и функции печени.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие этинилэстрадиола, эстрогенного компонента препарата Белара® с другими лекарственными препаратами может вызвать повышение или снижение концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови. Если необходимо длительное лечение этими лекарствами, следует перейти на негормональные средства контрацепции. Снижение концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови может привести к учащению эпизодов прорывных кровотечений, нарушению цикла и снижению противозачаточной эффективности препарата Белара®. Повышение концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови может увеличить частоту и тяжесть побочных эффектов.

Следующие лекарственные препараты/активные вещества могут снизить концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови:

- все лекарственные средства, усиливающие моторику ЖКТ (например, метоклопрамид) или нарушающие абсорбцию (например, активированный уголь);
- активные вещества, индуцирующие микросомальные ферменты печени, такие как рифампицин, рифабутин, барбитураты, противосудорожные средства (например, карбамазепин, фенитоин, топирамат), гризеофульвин, барбексаклон, примидон, модафинил, некоторые ингибиторы протеаз (например, ритонавир) и препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum);

- некоторые антибиотики (например, ампициллин, тетрациклин) – из-за снижения энтеропеченочной циркуляции эстрогенов.

При одновременном применении таких лекарственных препаратов/активных веществ с препаратом Белара® необходимо использовать дополнительные барьерные методы контрацепции, как во время лечения, так и в течение 7 дней после него. При приеме активных веществ, снижающих концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови за счет индукции печеночных микросомальных ферментов, дополнительные барьерные методы следует применять в течение 28 дней после окончания лечения.

Следующие лекарственные препараты/активные вещества могут повышать концентрацию этинилэстрадиола в сыворотке крови:

- активные вещества, подавляющие сульфатирование этинилэстрадиола в кишечной стенке, например, аскорбиновая кислота или парацетамол;
- аторвастатин (увеличивает AUC этинилэстрадиола на 20%);
- вещества, подавляющие активность печеночных микросомальных ферментов, такие как противогрибковые имидазолы (например, флуконазол), индинавир или тролеандомицин.

Этинилэстрадиол может влиять на метаболизм других веществ:

- подавлять активность печеночных микросомальных ферментов и, соответственно, повышать концентрацию в сыворотке крови таких активных веществ, как диазепам (и другие бензодиазепины, метаболизм которых осуществляется посредством гидроксилирования), циклоспорин, теофиллин и преднизолон;
- индуцировать глюкуронизацию в печени и, соответственно, снижать концентрацию в сыворотке крови таких препаратов, как клофибрат, парацетамол, морфин и лоразепам.

На фоне приема препарата Белара® может измениться потребность в инсулине и пероральных гипогликемических препаратах, т.к. препарат оказывает влияние на толерантность к глюкозе.

Перед назначением какого-либо лекарственного препарата следует изучить его краткую характеристику для выявления возможного взаимодействия с препаратом Белара®.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

БЕНАТЕКС® (BENATEX)

BENZALKONIUM CHLORIDE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)
или НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки вагинальные*** белого или белого с желтоватым или кремоватым оттенком цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы.

	1 таб.
бензалкония хлорид	20 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный, стеариновая кислота, целлюлоза микрокристаллическая (для медицинских целей), адипиновая кислота, макрогол (полиэтиленгликоль).

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3) – пачки картонные.

6 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3) – пачки картонные.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3) – пачки картонные.

12 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3) – пачки картонные.

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

☆БЕНФОГАММА® 150 (BENFOGAMMA 150)

BENFOTIAMINE

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
Mauermann Arzneimittel KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, блестящие, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
бенфотиамин	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 122 мг, повидон K30 – 8 мг, глицериды жирных кислот – 5 мг, кремния диоксид коллоидный – 7 мг, кармеллоза натрия – 3 мг, тальк – 10 мг.

Состав оболочки: шеллак – 3 мг, сахароза – 70.875 мг, кальция карбонат – 66.479 мг, тальк – 41.314 мг, акации камедь – 10.155 мг, крахмал кукурузный – 7.34 мг, титана диоксид – 10.932 мг, кремния диоксид коллоидный – 4.404 мг, повидон K30 – 6.21 мг, макрогол 6000 – 1.597 мг, глицерол 85% – 2.262 мг, полисорбат 80 – 0.133 мг, воск горный гликолиевый – 0.3 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

БЕНФОГАММА® 150
Бенфотиамин 150 мг
30 таблеток покрытых оболочкой
Для приема внутрь.
WÖRWAG PHARMA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Витаминный препарат. Бенфотиамин является жирорастворимым производным тиамина (витамина B_1). Тиамин превращается в активный тиаминпирофосфат и в качестве кофермента включается в состав пируватдекарбоксилазного, альфа-кетоглутаратдекарбоксилазного комплексов, которые участвуют в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и альфа-кетоглутаровой кислот; транскетолазы – фермент пентозофосфатного шунта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция высокая, на всем протяжении тонкой кишки. Перед всасыванием высвобождается из связанного состояния пищеварительными ферментами. Через 15 мин обнаруживается в крови, через 30 мин – в других тканях.

В крови концентрация сравнительно низкая, при этом в плазме циркулирует преимущественно свободный тиамин, в эритроцитах и лейкоцитах – его фосфорные эфиры.

Метаболизм и выведение

Фосфорилирование происходит в печени. Наиболее активным фосфорным эфиром является тиаминдифосфат, обладающий коферментной активностью. Накапливается в основном в печени, сердце, мозге, почках, селезенке. 1/2 общего количества содержится в поперечнополосатых мышцах и миокарде и около 40% во внутренних органах. Выводится через кишечник и почками.

ПОКАЗАНИЯ

Дефицит витамина B_1, подтвержденный клиническими и биохимическими исследованиями, развивающийся на фоне:

- недостаточного и неполноценного питания (болезнь бери-бери);
- парентерального питания в течение длительного времени;
- гемодиализа;
- хронического алкоголизма (алкогольная кардиомиопатия, энцефалопатия Вернике, синдром Корсакова);
- повышенной потребности в витамине B_1.

Полиневропатии, обусловленные дефицитом витамина B_1. Типичными признаками такого дефицита являются неврологические расстройства в виде невропатий с сенсорными нарушениями (боль, чувство покалывания, потеря чувствительности в верхних и нижних конечностях).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для *лечения дефицита витамина B_1* назначают по 1 таб. 1 раз/сут.

Для *лечения полиневропатий, вызванных дефицитом витамина B_1* начальная доза составляет по 1 таб. 2 раза/сут в течение 3 недель, затем назначают по 1 таб. ежедневно.

Длительность лечения зависит от его эффективности и определяется врачом.

Таблетку принимают не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: ангионевротический отек, крапивница, кожный зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- детский возраст;
- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность является противопоказанием для применения препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пожилых людей побочных реакций, кроме вышеуказанных, отмечено не было.

Не рекомендуется принимать двойную дозу препарата, если предыдущий прием был пропущен.

При энцефалопатии Вернике введению декстрозы должен предшествовать прием тиамина.

Влияние па способность управления транспортными средствами и механизмами

Нет данных о влиянии препарата, применяемого в терапевтических дозах, на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка препарата Бенфогамма® 150 до настоящего времени не наблюдалась.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тиамин ослабляет эффект деполяризующих миорелаксантов (суксаметония йодид и другие), ингибируется фторурацилом.

Этанол замедляет скорость всасывания тиамина после перорального приема.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG
117587 Москва
Варшавское ш. 125 Ж, корп. 6, эт. 11
Тел.: (495) 382-85-56; Факс: (495) 382-28-01

☆БЕПАНТЕН® (BEPANTHEN)

DEXPANTHENOL

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
GP GRENZACH PRODUKTIONS GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 5%*** от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, мягкий, эластичный, гомогенный, матовый, со слабым специфическим запахом.

	1 г
декспантенол	50 мг

Вспомогательные вещества: D,L-пантолактон – 5 мг, феноксиэтанол – 5 мг, калия цетилфосфат (амфизол K) – 12.7 мг, цетиловый спирт – 24 мг, стеариловый спирт – 16 мг, ланолин – 13 мг, изопропилмиристат – 35 мг, пропиленгликоль – 15 мг, вода очищенная – до 1000 мг.

3.5 г – тубы алюминиевые с носиком полиэтиленовым (1) – пачки картонные.

30 г – тубы алюминиевые с носиком полиэтиленовым (1) – пачки картонные.

100 г – тубы алюминиевые с носиком полиэтиленовым (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор регенерации тканей. Декспантенол в клетках кожи быстро превращается в пантотеновую кислоту, которая является составной частью коэнзима A и играет важную роль как в формировании, так и в заживлении поврежденных кожных покровов. Стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный обмен.

Бепантен®
Декспантенол
30 г
Крем для наружного применения 5%
Бепантен®

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Декспантенол быстро абсорбируется кожей (быстро впитывается) и превращается в пантотеновую кислоту.

Связывается с белками плазмы крови (главным образом с альбумином и β-глобулином).

Пантотеновая кислота не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- нарушение целостности кожных покровов: заживление ожогов (в т.ч. солнечных), мелкие повреждения кожи (ссадины, порезы, трещины и др.);
- профилактика и лечение сухости кожи, в т.ч. и как следствие дерматитов различного генеза;
- ежедневный уход за участками кожных покровов, подверженных наибольшему воздействию внешних факторов (лицо, руки);
- уход за молочными железами в период лактации (трещины и покраснения сосков молочной железы);
- уход за грудными детьми и младенцами (опрелость, пеленочный дерматит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно. Крем наносят тонким слоем на пораженную поверхность и слегка втирают. Применяют 1-2 раза/сут.

Уход за молочными железами у кормящих матерей: крем наносят на соски после каждого кормления.

Уход за грудным ребенком: крем наносят при каждой смене подгузника (пеленки).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В крайне редких случаях возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Крем можно применять при беременности и в период грудного вскармливания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данных о лекарственном взаимодействии препарата нет.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

☆БЕПАНТЕН® (BEPANTHEN) мазь

DEXPANTHENOL

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
GP GRENZACH PRODUKTIONS GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения 5%*** от белого до бледно-желтого цвета, мягкая, эластичная, гомогенная, непрозрачная, со слабым запахом ланолина.

	1 г
декспантенол	50 мг

Вспомогательные вещества: протегин Х – 50 мг, цетиловый спирт – 18 мг, стеариловый спирт – 12 мг, воск пчелиный белый – 40 мг, ланолин – 250 мг, парафин мягкий белый – 130 мг, масло миндальное – 50 мг, парафин жидкий – 150 мг, вода очищенная – до 1000 мг.

3.5 г – тубы алюминиевые лакированные (1) – пачки картонные.

30 г – тубы алюминиевые лакированные (1) – пачки картонные.

100 г – тубы алюминиевые лакированные (1) – пачки картонные.

Бепантен®
Декспантенол
30 г
Мазь для наружного применения 5%
Бепантен®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор регенерации тканей. Декспантенол в клетках кожи быстро превращается в пантотеновую кислоту, которая является составной частью коэнзима А и играет важную роль как в формировании, так и в заживлении поврежденных кожных покровов. Стимулирует регенерацию кожи, нормализует клеточный обмен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Декспантенол быстро абсорбируется кожей (быстро впитывается) и превращается в пантотеновую кислоту.

Связывается с белками плазмы крови (главным образом с альбумином и β-глобулином).

Пантотеновая кислота не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение сухости кожи при нарушении целостности ее покровов;
- уход за молочными железами в период кормления (лечение сухости сосков и болезненных трещин);
- лечение и уход за кожей ребенка (опрелость, пеленочный дерматит);
- активизация процесса заживления кожи при мелких повреждениях, легких ожогах, ссадинах, кожных раздражениях, хронических язвах, пролежнях, трещинах и при пересадке кожи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно. Мазь наносят на поврежденный или воспаленный участок кожи 1-2 раза/сут и слегка втирают.

Уход за молочными железами у кормящих матерей: мазь наносят на соски после каждого кормления.

Уход за грудным ребенком: мазь наносят при каждой смене подгузника (пеленки).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: крапивница, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Бепантен® мазь можно применять при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать попадания в глаза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Декспантенол, даже в очень высоких дозах, хорошо переносится и не вызывает каких-либо нежелательных реакций. До настоящего времени случаи передозировки не зарегистрированы. Случаи гипервитаминоза неизвестны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Случаи взаимодействия с другими лекарственными препаратами неизвестны.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

☆БЕПАНТЕН® ПЛЮС (BEPANTHEN PLUS)

DEXPANTHENOL, CHLORHEXIDINE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
GP GRENZACH PRODUKTIONS GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения*** от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, однородный, мягкий, матовый, со слабым характерным запахом.

	1 г
декспантенол	50 мг
хлоргексидина гидрохлорид	5 мг

Вспомогательные вещества: пантолактон – 5 мг, цетиловый спирт – 36 мг, стеариловый спирт – 24 мг, ланолин – 30 мг, парафин белый мягкий – 100 мг, парафин жидкий – 100 мг, макрогола стеарат – 30 мг, вода очищенная – до 1 г.

3.5 г – тубы алюминиевые с носиком полиэтиленовым (1) – пачки картонные.

30 г – тубы алюминиевые с носиком полиэтиленовым (1) – пачки картонные.

100 г – тубы алюминиевые с носиком полиэтиленовым (1) – пачки картонные.

Бепантен® Плюс
Крем для наружного применения
30 г
Бепантен® Плюс

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат с противомикробным, противовоспалительным и улучшающим регенерацию тканей действием для наружного применения.

Хлоргексидин – антисептик, который активен против бактерий, имеющихся обычно на коже или попавших на кожу в результате загрязнения раны.

Декспантенол в клетках кожи быстро превращается в пантотеновую кислоту, которая играет важную роль как в формировании, так и в заживлении поврежденных кожных покровов.

Препарат уменьшает боль благодаря охлаждающему действию. При нанесении на поверхность раны защищает от инфекции, способствуя заживлению.

Легко наносится и смывается. Крем нежирный и не липнет.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Бепантен® плюс не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- небольшие раны с угрозой инфицирования (ссадины, царапины, небольшие порезы и расчесы, трещины, легкие ожоги);
- инфицированные поверхностные поражения кожи;
- трещины сосков в период грудного вскармливания;

- хронические раны (например, трофические язвы голени, пролежни);
- операционные раны.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Крем наносят тонким слоем 1 или несколько раз/сут на предварительно очищенную раневую поверхность или на воспаленные участки кожи. Лечение ран может проводиться как открытым способом, так и с использованием повязок.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: возможны крапивница, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- для обработки или лечения ушной раковины;
- в случае тяжелых, глубоких и сильно загрязненных ран (такие повреждения требуют врачебного вмешательства);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат можно использовать при беременности и в период грудного вскармливания, однако следует избегать его применения на больших поверхностях кожи.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать попадания крема в глаза. Нельзя принимать внутрь.

Большие по площади, сильно загрязненные и глубокие раны, а также укушенные и колотые раны требуют врачебного вмешательства (из-за риска развития столбняка).

Если размеры раны в течение некоторого времени остаются неизменно большими или рана не заживает в течение 10-14 дней, то необходима консультация врача. Это необходимо и в случае, если края раны сильно гиперемированы, рана неожиданно отекает, появляются сильные боли или повреждение сопровождается лихорадкой (из-за опасности развития сепсиса).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препарата Бепантен® плюс не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В качестве меры предосторожности относительно возможного взаимодействия (антагонизм или инактивация), не следует применять Бепантен® плюс одновременно с другими антисептиками.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

БЕРБЕРИС-ГОМАККОРД (BERBERIS-HOMACCORD)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** бесцветные или очень светлого желтовато-зеленого цвета, прозрачные, с запахом этанола.

	100 г
Berberis vulgaris (Berberis) (берберис вульгарис (берберис)) D2	400 мг
Berberis vulgaris (Berberis) (берберис вульгарис (берберис)) D10	400 мг
Berberis vulgaris (Berberis) (берберис вульгарис (берберис)) D30	400 мг
Berberis vulgaris (Berberis) (берберис вульгарис (берберис)) D200	400 мг
Citrullus colocynthis (Colocynthis) (цитруллюс колоцинтис (колоцинтис)) D2	300 мг
Citrullus colocynthis (Colocynthis) (цитруллюс колоцинтис (колоцинтис)) D10	300 мг
Citrullus colocynthis (Colocynthis) (цитруллюс колоцинтис (колоцинтис)) D30	300 мг
Citrullus colocynthis (Colocynthis) (цитруллюс колоцинтис (колоцинтис)) D200	300 мг
Veratrum album (вератрум альбум) D3	300 мг
Veratrum album (вератрум альбум) D10	300 мг
Veratrum album (вератрум альбум) D30	300 мг
Veratrum album (вератрум альбум) D200	300 мг

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

БЕРОДУАЛ® (BERODUAL®)

FENOTEROL, IPRATROPIUM BROMIDE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для ингаляций прозрачный, бесцветный или почти бесцветный, свободный от суспендированных частиц, с почти неощутимым запахом.

	1 мл
фенотерола гидробромид	500 мкг
ипратропия бромид безводный	250 мкг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетата дигидрат, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 1н, вода очищенная.

20 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

Беродуал®
ипратропия бромид + фенотерола гидробромид
Раствор для ингаляции
20 мл
Boehringer Ingelheim
Беродуал®
Раствор для ингаляции
20 мл
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный бронхолитический препарат. Содержит два компонента, обладающих бронхолитической активностью: ипратропия бромид – м-холиноблокатор и фенотерола гидробромид – бета$_2$-адреномиметик.

Бронходилатация при ингаляционном введении ипратропия бромида обусловлена, главным образом, местным, а не системным антихолинергическим действием.

Ипратропия бромид является четвертичным производным аммония, обладающим антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Препарат тормозит рефлексы, вызываемые блуждающим нервом, противодействуя влияниям ацетилхолина – медиатора, высвобождающегося из окончаний блуждающего нерва. Антихолинергические средства предотвращают увеличение внутриклеточной концентрации кальция, что происходит вследствие взаимодействия ацетилхолина с мускариновым рецептором, расположенным на гладких мышцах бронхов. Высвобождение кальция опосредуется системой вторичных медиаторов, в число которых входят ИТФ (инозитола трифосфат) и ДАГ (диацилглицерин).

У пациентов с бронхоспазмом, связанным с ХОБЛ (хронический бронхит и эмфизема легких), значительное улучшение функции легких (увеличение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ$_1$) и пиковой скорости выдоха на 15% и более) отмечено в течение 15 мин, максимальный эффект достигался через 1-2 ч и продолжался у большинства пациентов до 6 ч после введения.

Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Фенотерола гидробромид избирательно стимулирует β_2-адренорецепторы в терапевтической дозе. Стимуляция β_1-адренорецепторов происходит при использовании высоких доз (например, при назначении для токолитического действия).

Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после введения фенотерол блокирует высвобождение медиаторов воспаления и бронхообструкции из тучных клеток. Кроме того, при применении фенотерола в дозе 600 мкг отмечалось увеличение мукоцилиарного клиренса.

Бета-адренергическое влияние препарата на сердечную деятельность, такое как увеличение ЧСС и силы сердечных сокращений, обусловлено сосудистым действием фенотерола, стимуляцией β_2-адренорецепторов сердца, а при применении в дозах, превышающих терапевтические, стимуляцией β_1-адренорецепторов.

Как и при использовании других бета-адренергических препаратов отмечалась удлинение интервала QT$_c$ при использовании высоких доз. При использовании фенотерола с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) этот эффект был непостоянным и отмечался в случае применения доз, превышавших рекомендуемые. Однако после применения фенотерола с помощью небулайзеров (раствор для ингаляций во флаконах со стандартной дозой) системное воздействие может быть выше, чем при использовании препарата с помощью ДАИ в рекомендуемых дозах. Клиническое значение этих наблюдений не установлено.

Наиболее часто наблюдаемым эффектом агонистов β-адренорецепторов является тремор. В отличие от воздействий на гладкие мышцы бронхов, к системным влияниям агонистов β-адренорецепторов может развиваться толерантность. Клиническая значимость этого проявления не выяснена.

При совместном применении ипратропия бромида и фенотерола бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается спазмолитический эффект на мышцы бронхов и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бета-адренергического компонента, что позволяет индивидуально подобрать эффективную дозу при практическом отсутствии побочных эффектов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и симптоматическое лечение хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как бронхиальная астма и, особенно, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический обструктивный бронхит с наличием эмфиземы или без нее.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза должна подбираться индивидуально. Во время проведения терапии требуется медицинское наблюдение (лечение обычно должно начинаться с наименьшей рекомендуемой дозы). Рекомендуются следующие дозы:

У взрослых (включая пожилых людей) и подростков старше 12 лет при *острых приступах бронхоспазма* в зависимости от тяжести приступа дозы могут варьировать от 1 мл (1 мл=20 капель) до 2.5 мл (2.5 мл=50 капель). В особо тяжелых случаях возможно применение доз, достигающих 4 мл (4 мл=80 капель).

У детей в возрасте 6-12 лет при *острых приступах бронхиальной астмы* в зависимости от тяжести приступа дозы могут варьировать от 0.5 мл (0.5 мл=10 капель) до 2 мл (2 мл=40 капель).

У детей в возрасте младше 6 лет (масса тела <22 кг) в связи с тем, что информация о применении препарата в этой возрастной группе ограничена, рекомендуется использование следующей дозы (только при условии медицинского наблюдения): около 25 мкг ипратропия бромида и 50 мкг фенотерола гидробромида = 0.1 мл (2 капли) на кг массы тела (на одну дозу), но не более 0.5 мл (10 капель) (на одну дозу). Максимальная суточная доза – 1.5 мл.

Правила использования препарата

Раствор для ингаляций следует использовать только для ингаляций (с подходящим небулайзером) и не применять перорально.

Лечение следует обычно начинать с наименьшей рекомендуемой дозы.

Рекомендуемую дозу следует разводить 0.9% раствором натрия хлорида до конечного объема, составляющего 3-4 мл, и применять (полностью) с помощью небулайзера.

Раствор для ингаляций Беродуал® не следует разводить дистиллированной водой.

Разведение раствора следует осуществлять каждый раз перед применением; остатки разведенного раствора следует уничтожать.

Разведенный раствор следует использовать сразу после приготовления.

Длительность ингаляции можно контролировать по расходованию разведенного объема раствора.

Раствор для ингаляций Беродуал® можно применять с использованием различных коммерческих моделей небулайзеров. Доза, достигающая легких, и системная доза зависят от типа используемого небулайзера и могут быть выше, чем соответствующие дозы при использовании дозированного аэрозоля Беродуала HFA и CFC (что зависит от типа ингалятора). В тех случаях, когда имеется настенный кислород, раствор лучше всего применять при скорости потока 6-8 л/мин.

Необходимо следовать инструкции по применению, обслуживанию и чистке небулайзера.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть следствием антихолинергических и бета-адренергических свойств Беродуала. Как и любая ингаляционная терапия, применение Беродуала может вызывать местное раздражение. Неблагоприятные реакции препарата определялись на основании данных, полученных в клинических исследованиях и в ходе фармакологического надзора за применением препарата после его регистрации.

Самыми частыми побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических исследованиях, были кашель, сухость во рту, головная боль, тремор, фарингит, тошнота, головокружение, дисфония, тахикардия, сердцебиение, рвота, повышение систолического АД и нервозность.

Со стороны иммунной системы: анафилактическая реакция, гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия.

Со стороны нервной системы и психики: нервозность, возбуждение, ментальные нарушения, головная боль, тремор, головокружение.

Со стороны органа зрения: глаукома, увеличение внутриглазного давления, нарушения аккомодации, мидриаз, затуманивание зрения, боль в глазах, отек роговицы, гиперемия конъюнктивы, появление ореола вокруг предметов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, аритмии, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, ишемия миокарда, повышение систолического АД, повышение диастолического АД.

Со стороны дыхательной системы: кашель, фарингит, дисфония, бронхоспазм, раздражение глотки, отек глотки, ларингоспазм, парадоксальный бронхоспазм, сухость глотки.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, сухость во рту, стоматит, глоссит, нарушения моторики ЖКТ, диарея, запор, отек полости рта.

Со стороны кожи и подкожных тканей: крапивница, зуд, ангионевротический отек, гипергидроз.

Со стороны костно-мышечной системы: мышечная слабость, спазм мышц, миалгии.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- тахиаритмия;
- I и III триместры беременности;
- повышенная чувствительность к фенотеролу и другим компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к атропиноподобным препаратам.

С *осторожностью* следует назначать препарат при закрытоугольной глаукоме, артериальной гипертензии, сахарном диабете, недавно перенесенном инфаркте миокарда (в течение последних 3 мес), заболеваниях сердца и сосудов (сердечная недостаточность, ИБС, порок сердца, аортальный стеноз, выраженные поражения церебральных и периферических артерий), гипертиреозе, феохромоцитоме, гиперплазии предстательной железы, обструкции шейки мочевого пузыря, муковисцидозе, во II триместре беременности, в период грудного вскармливания.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные доклинических исследований и опыт применения у человека показывают, что фенотерол или ипратропия бромид не оказывают негативного влияния при беременности.

Следует учитывать возможность ингибирующего эффекта фенотерола на сократительную активность матки.

Препарат противопоказан в I и III триместрах (возможность ослабления родовой деятельности фенотеролом).

Следует с осторожностью применять препарат во II триместре беременности.

Фенотерол проникает в грудное молоко. Данных, подтверждающих, что ипратропия бромид проникает в грудное молоко, не получено. Однако следует с осторожностью назначать Беродуал® кормящим матерям.

Клинические данные о влиянии комбинации ипратропия бромида и фенотерола гидробромида на фертильность не известны.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациент должен быть информирован, что в случае неожиданного быстрого усиления одышки (затруднения дыхания) следует немедленно обратиться к врачу.

Следует учитывать, что у пациентов с бронхиальной астмой Беродуал® должен применяться только по мере необходимости. У пациентов с легкой формой хронической обструктивной болезни легких симптоматическое лечение может оказаться предпочтительнее регулярного применения.

У пациентов с бронхиальной астмой следует помнить о необходимости проведения или усиления противовоспалительной терапии для контроля воспалительного процесса дыхательных путей и течения заболевания.

Регулярное использование возрастающих доз препаратов, содержащих бета$_2$-адреномиметики, такие как Беродуал®, для купирования бронхиальной обструкции может вызвать неконтролируемое ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы бета$_2$-адреномиметиков (в т.ч. Беродуала) больше рекомендуемой в течение длительного времени, не только не оправдано, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными ГКС.

У пациентов, имеющих в анамнезе муковисцидоз, возможны нарушения моторики ЖКТ.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с Беродуалом только под медицинским наблюдением.

Пациенты должны быть проинструктированы о правильном применении ингаляционного раствора Беродуала. Для предупреждения попадания раствора в глаза рекомендуется, чтобы раствор, используемый с помощью небулайзера, вдыхался через мундштук. При отсутствии мундштука должна использоваться плотно прилегающая к лицу маска. Особенно тщательно должны заботиться о защите глаз пациенты, предрасположенные к развитию глаукомы.

Беродуал® должен использоваться с осторожностью у пациентов, предрасположенных к развитию остроугольной глаукомы, или у пациентов с сопутствующей обструкцией мочевыводящих путей (например, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря).

У спортсменов применение Беродуала в связи с наличием в его составе фенотерола может приводить к положительным результатам тестов на допинг.

Препарат содержит консервант – бензалкония хлорид и стабилизатор – динатрия эдетата дигидрат. Во время ингаляции эти компоненты могут вызывать бронхоспазм у чувствительных пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований влияний препарата на способность к управлению автотранспортом и использованию механизмов не проводилось. Однако пациентов следует предупредить о том, что во время лечения Беродуалом они могут испытывать такие нежелательные ощущения, как головокружение, тремор, нарушения аккомодации глаз, мидриаз и затуманивание зрения. Поэтому следует рекомендовать соблюдение осторожности во время управления автотранспортом или использования механизмов. Если пациенты испытывают указанные выше нежелательные ощущения, следует воздерживаться от таких потенциально опасных действий, как вождение автомашины или управление механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: симптомы передозировки обычно связаны преимущественно с действием фенотерола (появление симптомов, связанных с избыточной стимуляцией β-адренорецепторов). Наиболее вероятно появление тахикардии, сердцебиения, тремора, повышения или понижения АД, увеличения различий между систолическим и диастолическим АД, стенокардии, аритмии, чувства приливов крови к лицу, чувство тяжести за грудиной, усиления бронхообструкции, метаболический ацидоз.

Возможные симптомы передозировки, обусловленные действием ипратропия бромида (такие как сухость во рту, нарушение аккомодации глаз), выражены слабо и имеют транзиторный характер, что объясняется широким терапевтическим диапазоном доз этого препарата и его местным применением.

Лечение: рекомендуется применение седативных средств, транквилизаторов; в тяжелых случаях – интенсивная терапия.

В качестве специфического антидота возможно применение блокаторов β-адренорецепторов, предпочтительнее селективных бета$_1$-адреноблокаторов. Однако у пациентов с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких следует учитывать возможность усиления бронхиальной обструкции под влиянием бета-адреноблокаторов и тщательно подбирать их дозу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бета-адреномиметики и антихолинергические средства, ксантиновые производные (в т.ч. теофиллин) могут усиливать бронхорасширяющее действие Беродуала.

При одновременном применении других бета-адреномиметиков, антихолинергических средств системного действия, ксантиновых производных (например, теофиллина) возможно усиление побочных эффектов.

Возможно значительное ослабление бронхорасширяющего действия Беродуала при одновременном применении бета-адреноблокаторов.

Гипокалиемия, связанная с применением бета-адреномиметиков, может быть усилена одновременным применением ксантиновых производных, кортикостероидов и диуретиков. Этому факту следует уделять особое внимание при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Гипокалиемия может приводить к повышению риска возникновения аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, гипоксия может усиливать негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В подобных случаях рекомендуется проводить мониторирование уровня калия в сыворотке крови.

Следует с осторожностью назначать бета-адренергические средства пациентам, получавшим ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты, т.к. эти препараты способны усиливать действие бета-адренергических средств.

Применение ингаляционных галогенизированных анестетиков, например, галотана, трихлорэтилена или энфлурана, могут усилить влияние бета-адренергических средств на сердечно-сосудистую систему.

Совместное применение Беродуала с кромоглициевой кислотой и/или ГКС увеличивает эффективность терапии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C; не замораживать. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

БЕРОДУАЛ® Н (BERODUAL® N)

FENOTEROL, IPRATROPIUM BROMIDE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде прозрачной, бесцветной или слегка желтоватой, или слегка коричневатой жидкости, свободной от суспендированных частиц.

	1 доза
фенотерола гидробромид	50 мкг
ипратропия бромида моногидрат	21 мкг,
что соответствует содержанию ипратропия бромида	20 мкг

Вспомогательные вещества: этанол абсолютный, вода очищенная, лимонная кислота, тетрафторэтан (HFA 134a, пропеллент).

10 мл (200 доз) – баллончики металлические с дозирующим клапаном и мундштуком (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный бронхолитический препарат. Содержит два компонента, обладающих бронхолитической активностью: ипратропия бромид – м-холиноблокатор, и фенотерола гидробромид – бета$_2$-адреномиметик.

При ингаляционном применении ипратропия бромида бронходилатация обусловлена, главным обра-

Беродуал® Н
ипратропия бромид + фенотерол
аэрозоль для ингаляций дозированный
20 мкг + 50 мкг/доза
10 мл соответствует 200 ингаляционным дозам
Boehringer Ingelheim

зом, местным, а не системным антихолинергическим действием.

Ипратропия бромид является четвертичным аммониевым соединением. Обладает антихолинергическими (парасимпатолитическими) свойствами. Ипратропий тормозит рефлексы, опосредуемые блуждающим нервом, противодействуя эффекту ацетилхолина – нейромедиатора, высвобождающегося из нервных окончаний. Антихолинергические средства предотвращают повышение внутриклеточной концентрации циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) в гладких мышцах бронхов, возникающее при взаимодействии ацетилхолина с м-холинорецепторами.

Значительное улучшение функции легких (увеличение ОФВ$_1$ и средней объемной скорости форсированного выдоха на 15% и более) у больных ХОБЛ с приступами бронхоспазма наступает в течение 15 мин, максимальный эффект достигается через 1-2 ч и продолжается у большинства пациентов до 6 ч после введения.

У 40% пациентов с бронхоспазмом, связанным с бронхиальной астмой, отмечается значительное улучшение функции легких (увеличение ОФВ$_1$ на 15% и более).

Ипратропия бромид не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен.

Фенотерола гидробромид оказывает прямое симпатомиметическое действие. В терапевтических дозах он избирательно стимулирует β_2-адренорецепторы бронхов. В более высоких дозах он обладает способностью стимулировать β_1-адренорецепторы. Связывание с β_2-адренорецепторами активирует аденилатциклазу при участии стимулирующего G_s-белка. Повышенный уровень циклического АМФ активирует протеинкиназу А, которая затем фосфорилирует белки-мишени в гладкомышечных клетках. Это, в свою очередь, приводит к фосфорилированию легкой цепи миозинкиназы, ингибированию гидролиза фосфоинозитида и открытию активируемых кальцием калиевых каналов.

Фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и противодействует развитию бронхоспастических реакций, обусловленных влиянием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов (реакции гиперчувствительности немедленного типа). Сразу после назначения фенотерол блокирует высвобождение бронхоконстрикторных медиаторов воспаления из тучных клеток. Применение фенотерола в более высоких дозах увеличивает мукоцилиарный клиренс.

При более высоких концентрациях фенотерола в плазме ингибируется сократимость матки. Кроме того, при применении в высоких дозах наблюдаются метаболические эффекты: липолиз, гликогенолиз, гипергликемия и гипокалиемия. Гипокалиемия обусловлена, главным образом, повышенным включением ионов калия в скелетные мышцы.

Бета-адренергическое влияние препарата на сердечную деятельность, такое как увеличение ЧСС и силы сердечных сокращений, обусловлено сосудистым действием фенотерола, стимуляцией β_2-адренорецепторов сердца, а при применении в дозах, превышающих терапевтические, стимуляцией β_1-адренорецепторов. Как и при применении других бета-адренергических препаратов, отмечалось удлинение интервала QT$_c$ при применении в высоких дозах.

Самым часто наблюдаемым нежелательным эффектом стимуляторов β_2-адренорецепторов является тремор. В отличие от воздействия на гладкие мышцы бронхов к системным эффектам стимуляторов β_2-адренорецепторов может развиваться толерантность.

Фенотерол предотвращает развитие бронхоконстрикции, вызываемой различными стимулами, такими как физическая нагрузка, холодный воздух и аллергены (реакции гиперчувствительности немедленного типа).

При совместном применении ипратропия бромида и фенотерола бронхорасширяющий эффект достигается путем воздействия на различные фармакологические мишени. Указанные вещества дополняют друг друга, в результате усиливается бронхолитический эффект и обеспечивается большая широта терапевтического действия при бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся констрикцией дыхательных путей. Взаимодополняющее действие таково, что для достижения желаемого эффекта требуется более низкая доза бета-адренергического компонента, что облегчает индивидуальное дозирование препарата и способствует минимизации побочных эффектов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Беродуал®Н не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом:

- ХОБЛ;
- бронхиальная астма;
- хронический бронхит, осложненный или не осложненный эмфиземой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально.

Для *купирования приступов бронхиальной астмы* **взрослым и детям старше 6 лет** назначают 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 мин не наступает облегчения дыхания, можно назначить еще 2 ингаляционные дозы.

Пациент должен быть информирован, что в случае отсутствия эффекта после 4 ингаляционных доз и необходимости дополнительных ингаляций, следует немедленно обратиться к врачу.

Дозированный аэрозоль Беродуал®Н у детей следует применять только по назначению врача и под контролем взрослых.

Для *длительной и прерывистой терапии* назначают 1-2 ингаляции на 1 прием, до 8 ингаляций/сут (в среднем, 1-2 ингаляции 3 раза/сут).

Правила использования препарата

Пациент должен быть проинструктирован о правильном использовании дозированного аэрозоля.

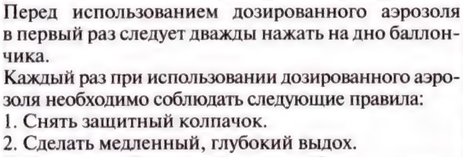
Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз следует дважды нажать на дно баллончика.

Каждый раз при использовании дозированного аэрозоля необходимо соблюдать следующие правила:

1. Снять защитный колпачок.
2. Сделать медленный, глубокий выдох.
3. Удерживая баллон, обхватить губами мундштук. Баллон должен быть направлен дном вверх.
4. Производя максимально глубокий вдох, одновременно быстро нажать на дно баллона до освобождения 1 ингаляционной дозы. На несколько секунд задержать дыхание, затем вынуть мундштук изо рта и медленно выдохнуть. Повторить действия для получения 2-й ингаляционной дозы.
5. Надеть защитный колпачок.
6. Если аэрозольный баллон не использовался более 3 дней, перед применением следует однократно нажать на дно баллона до появления облака аэрозоля.

Баллон рассчитан на 200 ингаляций. Затем баллон следует заменить. Несмотря на то, что в баллоне может оставаться некоторое содержимое, количество лекарственного вещества, высвобождающегося при ингаляции, уменьшается.

Поскольку баллон непрозрачен, количество препарата в баллоне можно определить следующим образом: сняв защитный колпачок, баллон погружают в емкость, наполненную водой. Количество препарата определяют в зависимости от позиции баллона в воде.



Мундштук следует содержать в чистоте, при необходимости его можно промыть в теплой воде. После использования мыла или моющего средства мундштук следует тщательно промыть водой.

Пластиковый мундштук разработан специально для дозированного аэрозоля Беродуал®Н и служит для точного дозирования препарата. Мундштук не должен быть использован с другими дозированными аэрозолями. Нельзя также использовать дозированный аэрозоль Беродуал®Н с другими мундштуками.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: часто – мелкий тремор скелетной мускулатуры, нервозность; иногда – головная боль, головокружение, (особенно у пациентов с отягощающими факторами); в единичных случаях – изменения психики.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – тахикардия, ощущение сердцебиения (особенно у пациентов с факторами риска); редко (при применении в высоких дозах) – снижение диастолического АД, повышение систолического АД, аритмия, фибрилляция, наджелудочковая тахикардия.

Со стороны водно-электролитного баланса: иногда – выраженная гипокалиемия.

Со стороны дыхательной системы: иногда – кашель, местное раздражение (фарингит); редко – парадоксальный бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость во рту; иногда – тошнота, рвота; редко – обратимые нарушения моторики ЖКТ (запор, диарея).

Со стороны органа зрения: редко – обратимое нарушение аккомодации, мидриаз, повышение внутриглазного давления, закрытоугольная глаукома, боли в глазном яблоке.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, ангионевротический отек языка, губ, лица, крапивница, ларингоспазм, отек гортани, анафилактический шок.

Прочие: возможно усиление потоотделения, слабость, миалгия, судороги; редко – обратимая задержка мочи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- тахиаритмия;
- I триместр беременности;
- детский возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к атропиноподобным веществам.

С *осторожностью* применяют препарат при закрытоугольной глаукоме, коронарной недостаточности, артериальной гипертензии, недостаточно контролируемом сахарном диабете, недавно перенесенном инфаркте миокарда, тяжелых органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, гипертиреозе, феохромоцитоме, гипертрофии предстательной железы, обструкции шейки мочевого пузыря, при муковисцидозе, у детей старше 6 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению в I триместре беременности.

Существующий опыт показал, что ипратропия бромид и фенотерола гидробромид не оказывают отрицательного воздействия при беременности. Тем не менее, во II и III триместрах беременности Беродуал®Н следует применять с осторожностью. Необходимо учитывать возможность ингибирующего действия Беродуала Н на сократительную активность матки.

Фенотерола гидробромид выделяется с грудным молоком. Данных, подтверждающих выделение ипратропия бромида с грудным молоком, не получено. Существенное воздействие ипратропия на грудного ребенка, особенно в случае применения препарата в виде аэрозоля, маловероятно. Тем не менее, учитывая способность многих лекарственных препаратов проникать в грудное молоко. Следует с осторожностью назначать Беродуал®Н в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном применении у пациентов, страдающих бронхиальной астмой или легкими и среднетяжелыми формами ХОБЛ симптоматическое лечение может оказаться предпочтительнее регулярного применения.

При длительном применении у пациентов с бронхиальной астмой или стероидо-зависимыми формами ХОБЛ следует помнить о необходимости проведения или усиления противовоспалительной терапии для контроля воспалительного процесса дыхательных путей и течения заболевания.

Регулярное применение Беродуала Н в возрастающих дозах для купирования бронхиальной обструкции может вызвать неконтролируемое ухудшение течения заболевания. В случае усиления бронхиальной обструкции простое увеличение дозы Беродуала Н больше рекомендуемой в течение длительного времени не только не оправдано, но и опасно. Для предотвращения угрожающего жизни ухудшения течения заболевания следует рассмотреть вопрос о пересмотре плана лечения пациента и об адекватной противовоспалительной терапии ингаляционными ГКС.

Пациент должен быть информирован о том, что в случае внезапного развития и быстрого прогрессирования одышки необходимо обратиться к врачу.

Другие симпатомиметические бронходилататоры следует назначать одновременно с Беродуалом Н только под медицинским наблюдением.

Пациент должен быть информирован о правилах использования ингалятора.

Боль в глазу, нечеткое зрение, ощущение появления ореола или цветных пятен перед глазами в сочетании с покраснением глаза в виде конъюнктивальной или корнеальной инъекции могут быть признаками острого приступа закрытоугольной глаукомы. При появлении перечисленных симптомов в любом сочетании пациент должен начать лечение глазными каплями, вызывающими сужение зрачка, и немедленно обратиться за специализированной медицинской помощью.

У пациентов с указаниями в анамнезе на муковисцидоз возможны нарушения моторики ЖКТ при применении Беродуала Н.

Следует рассматривать целесообразность сопутствующей противовоспалительной терапии при ХОБЛ у пациентов, у которых эффективны ГКС, и при бронхиальной астме.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы связаны преимущественно с действием фенотерола гидробромида и обусловлены избыточной стимуляцией β-адренорецепторов: тахикардия, ощущение сердцебиения, тремор, артериальная гипо- или гипертензия, увеличение пульсового АД, стенокардия, аритмия, приливы, метаболический ацидоз.

Симптомы передозировки ипратропия бромида: сухость во рту, нарушение аккомодации – в связи с большой широтой терапевтического действия и ингаляционным применением, как правило, мало выражены и имеют преходящий характер.

Лечение: назначение седативных препаратов, транквилизаторов. При необходимости – интенсивная терапия. В качестве специфического антидота возможно применение бета-адреноблокаторов, предпочтительно селективных бета$_1$-адреноблокаторов. Однако следует помнить о возможном усилении бронхиальной обструкции под влиянием бета-адреноблокаторов и тщательно подбирать дозу для пациентов, страдающих бронхиальной астмой или ХОБЛ, в связи с опасностью тяжелого бронхоспазма, который может привести к смертельному исходу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бета-адреномиметики и антихолинергические средства, ксантиновые производные (в т.ч. теофиллин) могут усиливать бронхолитическое действие Беродуала Н.

При одновременном применении других бета-адреномиметиков, поступающих в системный кровоток антихолинергических средств или ксантиновых производных (в т.ч. теофиллина) возможно усиление побочных эффектов.

Возможно значительное ослабление бронхолитического действия Беродуала Н при одновременном назначении бета-адреноблокаторов.

При одновременном применении с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами отмечается усиление действия Беродуала Н.

На фоне применения Беродуала Н возможно развитие гипокалиемии, которая может усиливаться при одновременном назначении с ксантиновыми производными, ГКС и диуретиками. Этот факт следует учитывать при лечении пациентов с тяжелыми формами обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Гипокалиемия повышает риск развития аритмий у пациентов, получающих дигоксин. Кроме того, при гипоксии усиливается негативное влияние гипокалиемии на сердечный ритм. В таких случаях рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Средства для ингаляционного наркоза, содержащие галогенизированные углеводороды (в т.ч. галотан, трихлорэтилен, энфлуран), могут усилить действие Беродуала Н на сердечно-сосудистую систему.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

Содержимое баллона находится под давлением. Баллон нельзя вскрывать и подвергать нагреванию выше 50°С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

БЕРОККА® ПЛЮС (BEROCCA® PLUS) таблетки шипучие

зарегистрировано
BAYER CONSUMER CARE AG (Швейцария)
произведено
BAYER SANTE FAMILIALE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки шипучие*** плоскоцилиндрические, от бледно-оранжевого до светло-оранжевого цвета, с вкраплениями более темного и более светлого цвета; растворяются в воде с выделением пузырьков, образуя раствор с запахом апельсина.

	1 таб.
аскорбиновая кислота (вит. С)	500 мг
тиамин (вит. B_1)	15 мг
рибофлавин (вит. B_2)	15 мг
пантотеновая кислота (вит. B_5)	23 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	10 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	400 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	10 мкг
никотинамид (вит. B_3)	50 мг
биотин (вит. B_8)	150 мкг
кальций	100 мг
магний	100 мг
цинк	10 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная, натрия гидрокарбонат, натрия карбонат безводный, натрия хлорид, ацесульфам калия, аспартам, маннитол, полисорбат 60, бетакаротен (Е160а), краситель свекольный красный (Е162), ароматизатор апельсиновый.

10 шт. – цилиндры алюминиевые (1) – пачки картонные.
10 шт. – цилиндры алюминиевые (2) – пачки картонные.
15 шт. – цилиндры алюминиевые (1) – пачки картонные.
15 шт. – цилиндры алюминиевые (2) – пачки картонные.
15 шт. – цилиндры алюминиевые (3) – пачки картонные.
10 шт. – цилиндры полипропиленовые (1) – пачки картонные.
10 шт. – цилиндры полипропиленовые (2) – пачки картонные.
15 шт. – цилиндры полипропиленовые (1) – пачки картонные.
15 шт. – цилиндры полипропиленовые (2) – пачки картонные.
15 шт. – цилиндры полипропиленовые (3) – пачки картонные.

Берокка
Плюс
10 таблеток

Указатель кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

БЕРОККА® ПЛЮС (BEROCCA® PLUS)

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
DELPHARM GIALLARD (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от бледно-оранжевого до серовато-оранжевого цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

	1 таб.
аскорбиновая кислота (вит. С)	500 мг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	15 мг
рибофлавин (вит. B_2)	15 мг
кальция пантотенат (вит. B_5)	23 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	10 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	400 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	10 мкг
никотинамид (вит. B_3)	50 мг
биотин (вит. B_8)	150 мкг
кальций (в форме кальция карбоната и кальция пантотената)	100 мг
магний (в форме магния гидроксикарбоната и магния оксида легкого)	100 мг
цинк (в форме цинка цитрататригидрата)	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 94.3 мг, повидон К90 (Е1201) – 45 мг, натрия кроскармеллоза (Е468) – 44 мг, маннитол (Е421) – 25.45 мг, тальк (Е553b) – 15 мг, магния стеарат (Е572) – 14 мг.

Состав оболочки: опадрай II коричневый (полидекстроза (Е1200), гипромеллоза (Е464), титана диоксид (Е171), масло кокосовое фракционированное, краситель железа железа желтый (Е172), краситель железа железа красный (Е172), краситель железа железа черный (Е172)) – 43 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Берокка
Плюс
30
BAYER

БЕРОТЕК® (BEROTEC®)

FENOTEROL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для ингаляций прозрачный, бесцветный или почти бесцветный, свободный от частиц, с почти неощутимым запахом.

	1 мл (20 капель)
фенотерола гидробромид	1 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетата дигидрат, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 1н, вода очищенная.

20 мл – флакон-капельницы янтарного стекла (1) – пачки картонные.
40 мл – флакон-капельницы янтарного стекла (1) – пачки картонные.
100 мл – флакон-капельницы янтарного стекла (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхолитический препарат, селективный бета$_2$-адреномиметик. Является эффективным бронхолитическим препаратом для предупреждения и купирования приступов бронхоспазма при бронхиальной астме и других состояниях, сопровождающихся обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как хронический обструктивный бронхит с наличием или без эмфиземы легких.

Беротек®
фенотерол
0,1%
Раствор для ингаляций
20 мл
Boehringer Ingelheim
Беротек®
фенотерол
0,1%
Раствор для ингаляций
20 мл
Boehringer Ingelheim

Фенотерол является селективным стимулятором β_2-адренорецепторов. При применении препарата в более высоких дозах происходит стимуляция β_1-адренорецепторов (например, при назначении для токолитической терапии).

Связывание β_2-адренорецепторов активирует аденилатциклазу через стимуляторный G_s-белок с последующим увеличением образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который активирует протеинкиназу А. Протеинкиназа А лишает миозин способности соединяться с актином, что препятствует сокращению гладкой мускулатуры и способствует развитию бронхолитического действия и устранению бронхоспазма.

Кроме того, фенотерол тормозит высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления, тем самым оказывая защитное действие от влияния таких бронхоконстрикторов как гистамин, метахолин, холодный воздух и аллергены.

Прием фенотерола в дозах 600 мкг повышает активность мерцательного эпителия бронхов и ускоряет мукоцилиарный транспорт.

За счет стимулирующего влияния на β-адренорецепторы, фенотерол может оказывать действие на миокард (особенно в дозах, превышающих терапевтические), вызывая учащение и усиление сердечных сокращений.

Фенотерол предупреждает и быстро купирует бронхоспазм различного генеза. Начало действия после ингаляции – через 5 мин, максимум – через 30-90 мин, продолжительность – 3-5 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

В зависимости от способа ингаляции и используемой ингаляционной системы около 10-30% фенотерола гидробромида достигает нижних дыхательных путей, а остальная часть депонируется в верхних дыхательных путях и проглатывается. Эта часть действующего вещества подвергается биотрансформации вследствие эффекта "первого прохождения" через печень.

Проглоченное количество препарата не оказывает влияния на концентрацию активного вещества в плазме крови, достигаемую после ингаляции.

Распределение

Фенотерола гидробромид в неизмененном виде проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени. Фенотерол у человека подвергается интенсивному метаболизму путем конъюгации до глюкуронидов и сульфатов. При проглатывании фенотерол метаболизируется, преимущественно, путем сульфатирования. Эта метаболическая инактивация исходного вещества начинается уже в стенке кишечника.

Биотрансформации, включая выделение с желчью, подвергается основная часть дозы (приблизительно 85%). Выведение фенотерола с мочой (0.27 л/мин) соответствует приблизительно 15% от среднего общего клиренса системно доступной дозы. Объем почечного клиренса свидетельствует о тубулярной секреции фенотерола дополнительно к гломерулярной фильтрации.

После ингаляции в неизмененном виде 2% дозы выводится через почки в течение 24 ч.

Выводится с мочой и желчью в виде неактивных сульфатных конъюгатов.

ПОКАЗАНИЯ

- приступы бронхиальной астмы или другие состояния с обратимой обструкцией дыхательных путей (в т.ч. хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких);
- профилактика приступов бронхиальной астмы вследствие физического напряжения;
- в качестве бронхорасширяющего средства перед ингаляцией других лекарственных препаратов (антибиотиков, муколитиков, ГКС);
- проведение бронхорасширяющих тестов при исследовании функции внешнего дыхания.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают ингаляционно. Следует учитывать, что 20 капель=1 мл, 1 капля содержит 50 мкг фенотерола гидробромида. Дозы следует подбирать соответственно индивидуальным потребностям больного; кроме того, во время лечения больной должен находиться под наблюдением врача.

Взрослые (включая больных старше 75 лет) и подростки старше 12 лет

Приступы бронхиальной астмы и другие состояния, сопровождающиеся обратимой обструкцией дыхательных путей

Назначают ингаляционно 0.5 мл (10 капель = 500 мкг фенотерола гидробромида), что в большинстве случаев достаточно для немедленного купирования приступа; при необходимости повторного назначения препарата ингалируют по 0.5 мл (10 капель = 500 мкг фенотерола гидробромида) до 4 раз/сут, однако возможно уменьшение индивидуальной дозы в зависимости от эффективности небулайзера. В *тяжелых случаях*, если доза 1 мл (20 капель) оказывается неэффективной, могут потребоваться более высокие дозы от 1 до 1.25 мл (20-25 капель = 1-1.25 мг фенотерола гидробромида); в *крайне тяжелых случаях*, если доза до 2 мл (40 капель) оказывается неэффективной, ингалируют под наблюдением врача 2 мл (40 капель = 2 мг фенотерола гидробромида).

Профилактика приступов бронхиальной астмы вследствие физического напряжения

Назначают ингаляционно 0.5 мл (10 капель = 500 мкг фенотерола гидробромида) до физической нагрузки.

Дети от 6 до 12 лет (с массой тела около 22-36 кг)

Приступы бронхиальной астмы и другие состояния с обратимой обструкцией дыхательных путей

Назначают ингаляционно 0.25-0.5 мл (5-10 капель = 250-500 мкг фенотерола гидробромида), что в большинстве случаев достаточно для немедленного купирования симптома; при необходимости повторного назначения препарата ингалируют по 0.5 мл (10 капель = 500 мкг фенотерола гидробромида) до 4 раз/сут, однако возможно уменьшение индивидуальной дозы в зависимости от эффективности небулайзера. В *тяжелых случаях*, если доза до 1 мл (20 капель) оказывается неэффективной, могут потребоваться более высокие дозы от 1 мл (20 капель = 1 мг фенотерола гидробромида). В *крайне тяжелых случаях*, если доза до 1.5 мл (30 капель) оказывается неэффективной, ингалируют под наблюдением врача 1.5 мл (30 капель = 1.5 мг фенотерола гидробромида).

Профилактика приступов бронхиальной астмы вследствие физического напряжения

Назначают ингаляционно 0.5 мл (10 капель = 500 мкг фенотерола гидробромида) до физической нагрузки.

Дети до 6 лет (с массой тела менее 22 кг)

Из-за ограниченности информации об этой возрастной группе лечение проводят только под наблюдением врача, назначая препарат в следующей дозе: ингаляционно около 50 мкг/кг на прием (=0.05 мл или 1 капля)/кг массы тела, но не более 0.5 мл (10 капель) на одну дозу до 3 раз/сут.

Лечение начинают, как правило, с наименьшей рекомендуемой дозы.

Правила использования препарата

Рекомендуемую дозу следует разводить 0.9% раствором натрия хлорида до конечного объема 3-4 мл, распыляют и ингалируют до полного потребления полученного разведения.

Раствор для ингаляций нельзя разводить дистиллированной водой.

Разведение раствора следует осуществлять каждый раз перед применением; остатки разведенного раствора выливают.

Раствор для ингаляций рекомендуется применять с использованием ингаляционного устройства небулайзера. При наличии кислородно-дыхательной аппаратуры раствор лучше всего ингалировать при скорости потока 6-8 л/мин.

Раствор для ингаляций можно ингалировать одновременно с совместимыми с ним холино- и муколитическими средствами (например, ипратропий бромид, амброксол в форме растворов для ингаляций).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возбуждение, нервозность, тремор, головная боль, головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ишемия миокарда, аритмия, тахикардия, сердцебиение, повышение или снижение систолического АД.

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия.

Со стороны дыхательной системы: кашель, раздражение гортани и глотки, парадоксальный бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны кожных покровов: гипергидроз, кожные реакции (сыпь, зуд, крапивница).

Со стороны костно-мышечной системы: спазм мышц, миалгия, мышечная слабость.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тахиаритмия;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- повышенная чувствительность к фенотеролу и другим компонентам препарата.

С *осторожностью:* гипертиреоз, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, атония кишечника, гипокалиемия, сахарный диабет, недавно перенесенный инфаркт миокарда (в течение последних 3 месяцев), заболевания сердца и сосудов, такие как хроническая сердечная недостаточность, ИБС, заболевания коронарных артерий, пороки сердца (в т.ч. аортальный стеноз), выраженные поражения церебральных и периферических артерий, феохромоцитома.

Т.к. информация о применении препарата у детей в возрасте до 6 лет ограничена, лечение проводят с осторожностью, только под наблюдением врача.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Результаты доклинических исследований в сочетании с имеющимся опытом клинического применения препарата Беротек® свидетельствуют о том, что он не вызывает никаких нежелательных явлений при беременности. Тем не менее, следует с осторожностью применять препарат при беременности, особенно в I триместре, в том случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Следует учитывать возможность ингибирующего эффекта фенотерола на сократительную активность матки.

Доклинические исследования показали, что фенотерол проникает в грудное молоко. Безопасность применения препарата в период лактации не изучена. В период лактации применение препарата возможно в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У больных сахарным диабетом во время лечения необходимо проводить регулярный контроль содержания глюкозы в плазме.

Другие симпатомиметические бронходилататоры можно применять вместе с препаратом Беротек® только под наблюдением врача.

При острой, быстро усиливающейся одышке пациент должен немедленно обратиться к врачу.

Купирование приступов бронхиальной астмы может быть предпочтительнее регулярного применения препарата (симптоматическое лечение). Больные должны обследоваться для выявления необходимости проведения дополнительного или более интенсивного противовоспалительного лечения (например, ингаляций ГКС) с целью контроля воспаления дыхательных путей и предупреждения длительных обострений бронхиальной астмы.

В случае усиления бронхиальной обструкции считается неприемлемым и может быть даже рискованным увеличение кратности приема агонистов β_2-адренорецепторов в дозах, превышающих рекомендуемые, или увеличение рекомендуемой продолжительности применения. В такой ситуации следует пересмотреть план лечения и, особенно, адекватность противовоспалительной терапии.

При лечении агонистами β_2-адренорецепторов возможно развитие выраженной гипокалиемии. Особую осторожность следует проявлять при тяжелой бронхиальной астме, т.к. этот эффект может быть усилен сопутствующим применением производных ксантина, ГКС и диуретиков. При гипоксии возможно усиление влияния гипокалиемии на сердечный ритм. В таких ситуациях рекомендуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови. В редких случаях наблюдалась ишемия миокарда, связанная с агонистами β_2-адренорецепторов. Гипокалиемия у пациентов, получающих дигоксин, повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам и может вызвать аритмию.

Препарат содержит консервант бензалкония хлорид и стабилизатор динатрия эдетат. Было показано, что эти компоненты у некоторых пациентов могут вызвать бронхоспазм.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не установлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тахикардия, усиление сердцебиения, тремор, снижение или повышение АД, увеличение пульсового давления, стенокардия, аритмии, гиперемия лица.

Лечение: назначение седативных препаратов, транквилизаторов, в тяжелых случаях проводят интенсивную симптоматическую терапию. В качестве специфических антидотов рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов (предпочтительнее селективных бета$_1$-адреноблокаторов). При этом необходимо учитывать возможность усиления бронхиальной обструкции и осторожно подбирать дозу этих препаратов у пациентов с бронхиальной астмой.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении бета-адреномиметиков, антихолинергических средств, производных ксантина (например, теофиллина), кромоглициевой кислоты, ГКС, диуретиков возможно усиление действия и побочных эффектов фенотерола.

Возможно значительное ослабление бронхолитического действия фенотерола при одновременном применении бета-адреноблокаторов.

Следует с осторожностью назначать Беротек® пациентам, получающим ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты, т.к. эти препараты способны усиливать действие фенотерола.

Средства для ингаляционного наркоза (галотан, трихлорэтилен, энфлуран) усиливают действие фенотерола на сердечно-сосудистую систему. Галотан способствует развитию аритмии.

Одновременное назначение с другими бронхолитиками со сходным механизмом действия приводит к аддитивному эффекту и развитию передозировки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C; не замораживать. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

БЕРОТЕК® Н (BEROTEC® N)

FENOTEROL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде прозрачной, бесцветной или светло-желтого или светло-коричневатого цвета жидкости, свободной от суспендированных частиц.

	1 доза
фенотерола гидробромид	100 мкг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 0.001 мг, этанол абсолютный – 15.597 мг, вода очищенная – 1.04 мг, 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134а, пропеллент) – 35.252 мг.

10 мл (200 доз) – баллончик металлический с клапаном дозирующего действия и мундштуком (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхолитический препарат, селективный стимулятор β_2-адренорецепторов.

При применении препарата в более высоких дозах происходит стимуляция β_1-адренорецепторов (например, при назначении для токолитической терапии). Связывание β_2-адренорецепторов активирует аденилатциклазу через стимуляторный G_S-белок с последующим увеличением образования цАМФ, который активирует протеинкиназу А, последняя лишает миозин способности соединяться с актином, что препятствует сокращению гладкой мускулатуры и способствует бронхолитическому действию и устранению бронхоспазма.

Кроме того, фенотерол тормозит высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления, тем самым оказывая защитное действие от влияния таких бронхоконстрикторов, как гистамин, метахолин, холодный воздух и аллергены. Прием фенотерола в дозе 600 мкг повышает активность мерцательного эпителия бронхов и ускоряет мукоцилиарный транспорт.

Беротек® Н
фенотерол
100 мкг/доза
аэрозоль для ингаляций дозированный
10 мл соответствует 200 дозам аэрозоля
Boehringer Ingelheim
Беротек Н
Boehringer Ingelheim

За счет стимулирующего влияния на β-адренорецепторы, фенотерол может оказывать действие на миокард (особенно в дозах, превышающих терапевтические), вызывая учащение и усиление сердечных сокращений.

Фенотерол предупреждает и быстро купирует бронхоспазм различного генеза. Начало действия после ингаляции – через 5 мин, максимум – 30-90 мин, продолжительность – 3-5 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

В зависимости от метода ингаляции и используемой ингаляционной системы 10-30% активного вещества, освобождаемого из аэрозольной формы препарата после ингаляции, достигает нижних дыхательных путей, а остальная часть депонируется в верхних дыхательных путях и проглатывается. Эта доля активного вещества подвергается биотрансформации вследствие эффекта "первого прохождения" через печень. Таким образом, проглоченное количество препарата не оказывает влияния на концентрацию активного вещества в плазме крови, достигаемую после ингаляции.

Фенотерол в неизмененном виде проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Фенотерол подвергается интенсивному метаболизму в печени путем конъюгации до глюкуронидов и сульфатов. При проглатывании фенотерол метаболизируется, преимущественно, путем сульфатирования. Эта метаболическая инактивация исходного вещества начинается уже в стенке кишечника.

Биотрансформации, включая выделение с желчью, подвергается основная часть – приблизительно 85%.

Выведение

Выводится с мочой и желчью в виде неактивных сульфатных конъюгатов. Выделение фенотерола с мочой (0.27 л/мин) соответствует приблизительно 15% от среднего общего клиренса системно доступной дозы. Объем почечного клиренса свидетельствует о тубулярной секреции фенотерола дополнительно к клубочковой фильтрации.

После ингаляции из дозированного аэрозоля в неизмененном виде выделяется через почки 2% дозы в течение 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- приступы бронхиальной астмы или иные состояния с обратимой обструкцией дыхательных путей (в т.ч. хронический бронхит, ХОБЛ);
- профилактика приступов бронхиальной астмы физического усилия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и подросткам старше 12 лет

Приступы бронхиальной астмы и другие состояния, сопровождающиеся обратимой обструкцией дыхательных путей

В большинстве случаев для купирования бронхоспазма достаточно 1 ингаляционной дозы; если в течение 5 мин облегчения дыхания не наступило, можно повторить ингаляцию.

Если эффект отсутствует после 2 ингаляций, и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться ко врачу.

Профилактика астмы физического усилия

1-2 ингаляционные дозы до физической нагрузки, до 8 ингаляций/сут.

Детям от 6 до 12 лет

Приступы бронхиальной астмы и другие состояния, сопровождающиеся обратимой обструкцией дыхательных путей

В большинстве случаев для купирования бронхоспазма достаточно 1 ингаляционной дозы; если в течение 5 мин облегчения дыхания не наступило, можно повторить ингаляцию.

Если эффект отсутствует после 2 ингаляций, и требуются дополнительные ингаляции, следует без промедления обратиться за медицинской помощью.

Профилактика астмы физического усилия

1-2 ингаляционные дозы до физической нагрузки, до 8 ингаляций/сут.

Детям от 4 до 6 лет

Из-за ограниченного опыта применения у детей в возрасте младше 6 лет, препарат должен быть использован только по назначению врача и под наблюдением взрослых.

Приступы бронхиальной астмы и другие состояния, сопровождающиеся обратимой обструкцией дыхательных путей

Для купирования бронхоспазма достаточно 1 ингаляционной дозы. Если эффект отсутствует, следует без промедления обратиться за медицинской помощью.

Профилактика астмы физического усилия

1 ингаляционная доза до физической нагрузки, до 4 ингаляций/сут.

Правила использования препарата

Для достижения максимального эффекта необходимо правильно использовать дозированный аэрозоль.

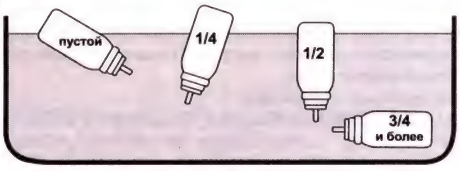
Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз следует дважды нажать на дно баллончика.

Каждый раз при использовании дозированного аэрозоля необходимо соблюдать следующие правила.

1. Снять защитный колпачок.
2. Сделать медленный, глубокий выдох.
3. Удерживая баллончик, плотно обхватить губами наконечник. При этом стрелка и дно баллончика должны быть направлены вверх.
4. Производя максимально глубокий вдох, одновременно быстро нажать на дно баллончика до освобождения 1 ингаляционной дозы. На несколько секунд задержать дыхание, затем вынуть мундштук изо рта и медленно выдохнуть. Если потребуется повторная ингаляция, повторить те же действия (пункты 2-4).
5. Надеть защитный колпачок.
6. Если аэрозольный баллончик не использовался более 3 дней, перед применением следует однократно нажать на дно баллончика.

Баллон рассчитан на 200 ингаляций. Затем баллон следует заменить. Несмотря на то, что в баллоне может оставаться некоторое содержимое, количество лекарственного вещества, высвобождающегося при ингаляции, уменьшается.

Баллон непрозрачен, поэтому количество препарата в баллоне можно определить следующим образом: снять защитный колпачок, баллон погрузить в емкость, наполненную водой. Количество препарата определяют в зависимости от позиции баллона в воде.



Ингалятор следует промывать не менее 1 раза в неделю.

Важно содержать мундштук ингалятора чистым для того, чтобы лекарство не накопилось и не блокировало распыление.

Для очистки сначала следует снять колпачок, защищающий от пыли, и удалить емкость из ингалятора. Промыть ингалятор теплой водой для удаления накопившегося лекарства и/или видимой пыли.

После очистки нужно встряхнуть ингалятор и дать ему высохнуть на воздухе без использования нагревающих устройств. Когда мундштук высохнет, возвратить на место емкость и колпачок от пыли.

Пластиковый мундштук для рта разработан специально для дозированного аэрозоля Беротек® Н и служит для точного дозирования препарата. Мундштук не должен быть использован с другими дозированными аэрозолями. Нельзя также использовать дозированный аэрозоль Беротек® Н с другими адаптерами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия.

Со стороны нервной системы: возбуждение, нервозность, тремор, головная боль, головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ишемия миокарда, аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, повышение систолического АД, снижение диастолического АД.

Со стороны дыхательной системы: парадоксальный бронхоспазм, раздражение гортани и глотки.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: гипергидроз, кожные реакции, такие как сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: спазм мышц, миалгия, мышечная слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тахиаритмия;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- детский возраст до 4 лет;
- повышенная чувствительность к фенотеролу и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при гипертиреозе, артериальной гипотензии, артериальной гипертензии, атонии кишечника, гипокалиемии, сахарном диабете, недавно перенесенном инфаркте миокарда (в течение последних 3 месяцев), заболеваниях сердца и сосудов, таких как хроническая сердечная недостаточность, ИБС, заболевания коронарных артерий, при пороках сердца (в т.ч. аортальный стеноз), выраженных поражениях церебральных и периферических артерий, феохромоцитоме.

Т.к. информация о применении препарата у детей в возрасте до 6 лет ограничена, лечение проводят с осторожностью, только под наблюдением врача.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Результаты доклинических исследований в сочетании с имеющимся опытом клинического применения препарата не выявили никакого отрицательного влияния препарата на течение беременности. Тем не менее, при беременности (особенно в I триместре) препарат следует назначать с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Следует учитывать возможность ингибирующего эффекта фенотерола на сократительную активность матки.

Доклинические исследования показали, что фенотерол выделяется с грудным молоком. Безопасность применения препарата в период лактации не изучена. В период лактации применение препарата возможно в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При первом использовании дозированного аэрозоля Беротек® Н пациенты могут отмечать, что новый аэрозоль имеет несколько иной вкус по сравнению с прежним аэрозолем, содержащим фреон. Следует предупреждать пациентов об этом при переходе с препарата Беротек® Н, содержащий фреон на препарат Беротек® Н, не содержащий фреон. Пациентам необходимо знать, что Беротек® Н, содержащий фреон и препарат Беротек® Н, не содержащий фреон полностью взаимозаменяемы, и изменение вкуса не оказывает влияния на эффективность и безопасность препарата.

Другие симпатомиметические бронходилататоры можно применять вместе с препаратом Беротек® Н только под наблюдением врача. При острой, быстро усиливающейся одышке (затрудненное дыхание) следует немедленно обратиться к врачу.

Длительное применение:

- купирование приступов бронхиальной астмы может быть предпочтительнее регулярного применения препарата (симптоматическое лечение);
- больные должны обследоваться для выявления необходимости проведения дополнительного или более интенсивного противовоспалительного лечения (например, ингаляций ГКС) с целью контроля воспаления дыхательных путей и предупреждения длительных обострений бронхиальной астмы.

В случае усиления обструкции бронхов считается неприемлемым и может быть даже рискованным увеличение кратности приема агонистов β_2-адренорецепторов, содержащихся в таких препаратах, как Беротек® Н аэрозоль для ингаляций дозированный, сверх рекомендуемых доз. В такой ситуации следует пересмотреть план лечения и, особенно, адекватность противовоспалительной терапии.

При лечении агонистами β_2-адренорецепторов возможно развитие выраженной гипокалиемии. Особую осторожность следует проявлять при тяжелой бронхиальной астме, так как этот эффект может быть усилен сопутствующим применением производных ксантина, ГКС и диуретиков. При гипоксии возможно усиление влияния гипокалиемии на сердечный ритм. В таких ситуациях рекомендуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови.

В редких случаях наблюдалась ишемия миокарда, связанная с агонистами β_2-адренорецепторов.

Гипокалиемия у пациентов, которые получают дигоксин, повышает чувствительность к сердечным гликозидам и может вызвать аритмию.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не установлено влияния применения препарата на способность пациента к выполнению работы, требующей повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тахикардия, усиленное сердцебиение, тремор, снижение/повышение АД, повышение пульсового давления, ангинальная боль, аритмии и гиперемия лица.

Лечение: назначение седативных средств, транквилизаторов, в тяжелых случаях показана интенсивная симптоматическая терапия.

В качестве специфических антидотов рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов (предпочтительно селективные бета$_1$-адреноблокаторы). Однако необходимо учитывать возможность усиления бронхиальной обструкции и осторожно подбирать дозу этих препаратов пациентам с бронхиальной астмой.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бета-адреномиметики и антихолинергические средства, ксантиновые производные (в т.ч. теофиллин), кромоглициевая кислота, ГКС и диуретики могут усиливать действие и побочные эффекты фенотерола.

Возможно значительное ослабление бронхолитического действия фенотерола при одновременном применении бета-адреноблокаторов.

Следует с осторожностью назначать Беротек® Н пациентам, получающим ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты, т.к. эти препараты способны усиливать действие фенотерола.

Средства для ингаляционного наркоза, содержащие галогенизированные углеводороды (в т.ч. галотан, трихлорэтилен, энфлуран) могут усилить действие фенотерола на сердечно-сосудистую систему (возможно развитие аритмий). Одновременное назначение бронхолитиков со сходным механизмом действия приводит к аддитивному эффекту и явлениям передозировки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

Баллон находится под давлением. Баллон нельзя вскрывать и нагревать до температуры выше 50°С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

БЕТАДИН® (BETADINE®) мазь

POVIDONE-IODINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
по лицензии
MUNDIPHARMA (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения 10%*** коричневого цвета, со слабым запахом йода.

	1 г
повидон-йод	100 мг

Вспомогательные вещества: натрия бикарбонат, макрогол 400, макрогол 4000, макрогол 1000, макрогол 1500, вода очищенная.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептический и дезинфицирующий препарат. Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном при контакте с кожей и слизистыми, йод образует с белками клетки бактерий йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов. Оказывает быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (за исключением Mycobacterium tuberculosis). Эффективен в отношении грибов, вирусов, простейших.

Бетадин®
Повидон-йод
мазь для наружного применения
20 г
EGIS
Бетадин®
Повидон-йод
мазь для наружного применения
EGIS

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При местном применении почти не происходит всасывание йода.

ПОКАЗАНИЯ

- бактериальные и грибковые инфекции кожи;
- инфекционные дерматиты;
- трофические язвы, пролежни;
- ожоги, ссадины, раны.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Наружно. На пораженную поверхность кожи мазь наносят тонким слоем 2-3 раза/сут. Можно использовать под окклюзионные повязки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При частом применении на большой площади раневой поверхности и слизистых оболочках может произойти системная реабсорбция йода, что может отразиться на тестах функциональной активности щитовидной железы.

Реакции повышенной чувствительности к препарату, возможны проявления аллергической реакции (гиперемия, жжение, зуд, отек, боль), что требует отмены препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз);
- аденома щитовидной железы;
- герпетиформный дерматит Дюринга;
- одновременное применение радиоактивного йода;
- недоношенные и новорожденные дети;
- повышенная чувствительность к йоду и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* применяют препарат при хронической почечной недостаточности, беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение Бетадина не рекомендуется с 3-го месяца беременности и в период лактации (грудного вскармливания). При необходимости в этих случаях лечение возможно под индивидуальным медицинским контролем.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При нарушениях функции щитовидной железы применение препарата возможно только под строгим наблюдением врача.

Применение препарата у новорожденных детей возможно только в случае крайней необходимости, после исследования функции щитовидной железы.

Следует соблюдать осторожность при регулярном применении на поврежденной коже у больных с хронической почечной недостаточностью.

В месте применения образуется окрашенная пленка, сохраняющаяся до высвобождения всего количества активного йода, что означает прекращение действия препарата. Окраска на коже и тканях легко смывается водой.

Не использовать при укусах насекомых, домашних и диких животных.

Окраска на коже и тканях легко смывается водой.

Избегать попадания препарата в глаза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных о передозировке препарата Бетадин® нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Несовместим с другими антисептическими средствами, особенно содержащими щелочи, ферменты и ртуть.

В присутствии крови бактерицидное действие может уменьшаться, однако при увеличении концентрации препарата бактерицидная активность может быть увеличена.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

БЕТАДИН® (BETADINE®) раствор

POVIDONE-IODINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
по лицензии
MUNDIPHARMA (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для местного и наружного применения 10%*** темно-коричневого цвета, не содержащий взвешенных или осажденных частиц.

	1 мл
повидон-йод	100 мг

Вспомогательные вещества: глицерол, ноноксинол 9, лимонная кислота (безводная), динатрия гидрофосфат, натрия гидроксида р-р 10% (для поддержания уровня pH), вода очищенная.

30 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

120 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

1 л – флакон-капельницы полиэтиленовые.

Бетадин®
Повидон-йод
раствор для местного и наружного применения 10%
30 мл
EGIS
Бетадин®
Повидон-йод
раствор для местного и наружного применения 10%
30 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептический и дезинфицирующий препарат. Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном при контакте с кожей и слизистыми, йод образует с белками клетки бактерий йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов. Оказывает быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (за исключением Mycobacterium tuberculosis). Эффективен в отношении грибов, вирусов, простейших.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При местном применении почти не происходит всасывание йода.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика раневых инфекций в хирургии, травматологии, комбустиологии, стоматологии;
- лечение бактериальных, грибковых и вирусных инфекций кожи, профилактика суперинфекции в дерматологической практике;
- обработка пролежней, трофических язв, диабетической стопы;
- дезинфекция кожи и слизистых оболочек пациентов при подготовке к оперативным вмешательствам, инвазивным исследованиям (в т.ч. пункции, биопсии, инъекции);
- дезинфекция кожи вокруг дренажей, катетеров, зондов;
- дезинфекция полости рта при стоматологических операциях;
- дезинфекция родовых путей, при проведении "малых" гинекологических операций (в т.ч. искусственное прерывание беременности, введение ВМС, коагуляция эрозии и полипа).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для обработки кожи и слизистых раствор препарата Бетадин® применяют в неразбавленном виде для смазывания, промывания или в качестве влажного компресса. Для применения в дренажных системах 10% раствор разбавляют от 10 до 100 раз. Раствор приготавливают непосредственно перед применением, разбавленные растворы не хранят.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При частом применении на большой площади раневой поверхности и слизистых оболочках может произойти системная реабсорбция йода, что может отразиться на тестах функциональной активности щитовидной железы.

Реакции повышенной чувствительности к препарату, возможны проявления аллергической реакции (гиперемия, жжение, зуд, отек, боль), что требует отмены препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушение функции щитовидной железы (гипертиреоз);
- аденома щитовидной железы;
- герпетиформный дерматит Дюринга;
- одновременное применение радиоактивного йода;
- недоношенные и новорожденные дети;
- повышенная чувствительность к йоду и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* применяют препарат при хронической почечной недостаточности, беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение Бетадина не рекомендуется с 3-го месяца беременности и в период лактации (грудного вскармливания). При необходимости в этих случаях лечение возможно под индивидуальным медицинским контролем.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При нарушениях функции щитовидной железы применение препарата возможно только под строгим наблюдением врача.

Применение препарата у новорожденных детей возможно только в случае крайней необходимости, после исследования функции щитовидной железы.

Следует соблюдать осторожность при регулярном применении на поврежденной коже у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Необходимо следить за тем, чтобы под пациентом не оставался излишек раствора. Не нагревать раствор перед употреблением.

В месте применения образуется окрашенная пленка, сохраняющаяся до высвобождения всего количества активного йода, что означает прекращение действия препарата. Окраска на коже и тканях легко смывается водой.

Не использовать при укусах насекомых, домашних и диких животных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препарата Бетадин® не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бетадин® несовместим с другими антисептическими средствами, особенно содержащими щелочи, ферменты и ртуть.

В присутствии крови бактерицидное действие может уменьшаться, однако при увеличении концентрации раствора бактерицидная активность может быть увеличена.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

БЕТАДИН® (BETADINE®) суппозитории

POVIDONE-IODINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
по лицензии
MUNDIPHARMA (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории вагинальные*** торпедообразные, гомогенные, темно-коричневого цвета.

	1 супп.
повидон-йод	200 мг

Вспомогательные вещества: макрогол 1000.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Бетадин®
200 мг
Повидон-йод
7 суппозиториев вагинальных
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептический и дезинфицирующий препарат. Блокирует аминогруппы клеточных белков. Обладает широким спектром противомикробного действия. *Активен в отношении* бактерий (в т.ч. кишечной палочки, золотистого стафилококка), грибов, вирусов, простейших.

Высвобождаясь из комплекса с поливинилпирролидоном при контакте с кожей и слизистыми, йод образует с белками клетки бактерий йодамины, коагулирует их и вызывает гибель микроорганизмов.

Оказывает быстрое бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии (за исключением Mycobacterium tuberculosis).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При местном применении почти не происходит абсорбции йода со слизистой оболочки.

ПОКАЗАНИЯ

- острый или хронический вагинит (смешанная, неспецифическая инфекция);
- бактериальный вагиноз (вызванный Gardnerella vaginalis);
- кандидоз;
- инфекция Trichomonas vaginalis;
- инфекции влагалища после терапии антибиотиками или стероидными препаратами;
- профилактика перед хирургическими или диагностическими вмешательствами во влагалище.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуется смочить суппозиторий водой и вводить его глубоко во влагалище вечером перед сном.

При *остром вагините* назначают по 1 суппозиторию 1-2 раза/сут в течение 7 дней.

При *хроническом и подостром вагините* – по 1 суппозиторию 1 раз/сут перед сном в течение 14 дней, при необходимости – более длительно.

Рекомендуется также на протяжении курса лечения использовать гигиенические прокладки. Не следует прекращать применение суппозиториев во время менструации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: редко – зуд, гиперемия, реакции повышенной чувствительности.

В редких случаях применение препарата может вызывать реакции гиперчувствительности, например, контактный дерматит с образованием псориазоподобных красных мелких буллезных элементов. При возникновении таких явлений применение препарата следует прекратить.

Длительное применение повидон-йода может приводить к абсорбции значительных количеств йода. В некоторых случаях описано развитие вызванного йодом гипертиреоза, преимущественно у пациентов с ранее имевшимся заболеванием щитовидной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушение функции щитовидной железы (узловой коллоидный зоб, эндемический зоб и тироидит Хашимото, гипертиреоз);
- аденома щитовидной железы;
- герпетиформный дерматит Дюринга;
- одновременное применение радиоактивного йода;
- детский возраст до 8 лет (см. раздел "Особые указания");
- повышенная чувствительность к йоду и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Бетадин® не рекомендуется применять с 3-го месяца беременности и в период лактации. При необходимости проведения терапии вопрос о назначении препарата врач решает индивидуально.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В связи с окислительными свойствами повидон-йода его следы могут приводить к ложноположительным результатам некоторых типов исследований для обнаружения скрытой крови в кале, а также крови или глюкозы в моче.

Во время применения повидон-йода может снизиться поглощение йода щитовидной железой, что может повлиять на результаты некоторых диагностических исследований (например, сцинтиграфии щитовидной железы, определения белково-связанного йода, измерений с применением радиоактивного йода), а также может взаимодействовать с препаратами йода, применяемыми для лечения заболеваний щитовидной железы. Для получения неискаженных результатов сцинтиграфии щитовидной железы после длительной терапии повидон-йодом рекомендуется выдержать достаточно длительный период времени без этого препарата.

При нарушении функции щитовидной железы, препарат может применяться только по указанию врача. Если во время курса лечения возникнут симптомы гипертиреоза, необходимо проверить функцию щитовидной железы. Необходимо провести контроль функции щитовидной железы у новорожденных и вскармливаемых грудным молоком младенцев, матери которых применяли Бетадин®.

Осторожность следует соблюдать при регулярном применении препарата у пациентов с ранее диагностированной почечной недостаточностью.

Следует избегать регулярного применения вагинальных суппозиториев Бетадин® у больных, получающих препараты лития.

Окраска на коже и тканях легко смывается водой. После контакта с препаратом следует избегать его попадания в глаза.

Суппозитории обладают спермицидным действием, в связи с чем не рекомендуется их применение у лиц, планирующих беременность.

Во время применения суппозиториев можно рекомендовать использование гигиенических прокладок.

Применение повидон-йода разрешено с периода новорожденности, но с учетом формы выпуска – суппозитории вагинальные – препарат не рекомендуется применять у **девочек в возрасте до 8 лет**, в дальнейшем следует соблюдать осторожность при введении девственницам.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Правильное применение препарата не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Для острой йодной интоксикации характерны следующие *симптомы:* металлический вкус во рту, повышенное слюноотделение, ощущение жжения или боль во рту или глотке; раздражение и отек глаз; кожные реакции; желудочно-кишечные расстройства и диарея; нарушение функции почек и анурия; недостаточность кровообращения; отек гортани со вторичной асфиксией, отек легких, метаболический ацидоз, гипернатриемия.

Лечение: следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию с особым вниманием к электролитному балансу, функции почек и щитовидной железы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бетадин® несовместим с другими дезинфицирующими и антисептическими средствами, особенно содержащими щелочи, ферменты и ртуть.

Совместное применение повидон йода и перекиси водорода, а также ферментных препаратов, содержащих серебро и таулоридин, для обработки ран, а также антисептических препаратов, приводит к взаимному снижению эффективности.

В присутствии крови бактерицидное действие может уменьшаться, однако при увеличении концентрации раствора, бактерицидная активность может быть увеличена.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 5° до 15°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

БЕТАСЕРК® (BETASERC®)

BETAHISTINE

зарегистрировано
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
(Нидерланды)
произведено
ABBOTT HEALTHCARE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, с гравировкой "256" на одной стороне таблетки.

	1 таб.
бетагистина дигидрохлорид	8 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 80.8 мг, маннитол (Е421) – 25 мг, лимонной кислоты моногидрат – 2.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.5 мг, тальк – 6.3 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
30 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с риской на одной стороне и гравировкой "267" с обеих сторон от риски.

	1 таб.
бетагистина дигидрохлорид	16 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 161.5 мг, маннитол (Е421) – 50 мг, лимонной кислоты моногидрат – 5 мг, кремния диоксид коллоидный – 5 мг, тальк – 12.5 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
30 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с риской на одной стороне и гравировкой "289" с обеих сторон от риски.

	1 таб.
бетагистина дигидрохлорид	24 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 242 мг, маннитол (Е421) – 75 мг, лимонной кислоты моногидрат – 7.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 7.5 мг, тальк – 19 мг.

20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Бетасерк®
Betaserc®
бетагистин 24 мг
таблетки
Для лечения головокружения
24
Abbott
60 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог гистамина. Механизм действия бетагистина известен только частично. Существует несколько возможных гипотез, подтвержденных доклиническими и клиническими данными:

1. *Влияние на гистаминергическую систему*

Частичный агонист гистаминовых H_1-рецепторов и антагонист гистаминовых H_3-рецепторов вестибулярных ядер ЦНС, обладает незначительной активностью в отношении H_2-рецепторов. Бетагистин увеличивает обмен гистамина и его высвобождение путем блокирования пресинаптических H_3-рецепторов и снижения количества H_3-рецепторов.

2. *Усиление кровотока кохлеарной области, а также всего головного мозга*

Согласно доклиническим исследованиям бетагистин улучшает кровообращение в сосудистой полоске внутреннего уха за счет расслабления прекапиллярных сфинктеров сосудов внутреннего уха. Также показано, что бетагистин усиливает кровоток головного мозга у человека.

3. *Облегчение процесса центральной вестибулярной компенсации*

Бетагистин ускоряет восстановление вестибулярной функции у животных после односторонней вестибулярной нейрэктомии, ускоряя и облегчая центральную вестибулярную компенсацию за счет антагонизма с гистаминовыми H_3-рецепторами.

Время восстановления после вестибулярной нейрэктомии у человека при лечении бетагистином также уменьшается.

4. *Возбуждение нейронов в вестибулярных ядрах*

Дозозависимо снижает генерацию потенциалов действия в нейронах латеральных и медиальных вестибулярных ядер.

Фармакодинамические свойства, выявленные на животных, обеспечивают положительный терапевтический эффект бетагистина в вестибулярной системе.

Эффективность бетагистина была продемонстрирована у пациентов с вестибулярным головокружением и синдромом Меньера, что проявлялось уменьшением выраженности и частоты головокружений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При пероральном приеме бетагистин быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. После всасывания препарат быстро и почти полностью метаболизируется с образованием метаболита 2-пиридилуксусной кислоты. Концентрация бетагистина в плазме крови очень низкая. Таким образом, фармакокинетические анализы основаны на измерении концентрации метаболита 2-пиридилуксусной кислоты в плазме и моче. При приеме препарата с пищей C_{max} бетагистина в крови ниже, чем при приеме натощак. Однако суммарная абсорбция бетагистина одинакова в обоих случаях, что указывает на то, что прием пищи лишь замедляет всасывание бетагистина.

Распределение

Связывание бетагистина с белками плазмы крови составляет менее 5%.

Метаболизм

После всасывания бетагистин быстро и почти полностью метаболизируется с образованием метаболита 2-пиридилуксусной кислоты (который не обладает фармакологической активностью). C_{max} 2-пиридилуксусной кислоты в плазме крови (или моче) достигается через 1 ч после приема. $T_{1/2}$ приблизительно 3.5 ч.

Выведение

2-пиридилуксусная кислота быстро выводится с мочой. При приеме препарата в дозе 8-48 мг около 85% начальной дозы обнаруживается в моче. Выведение бетагистина почками или через кишечник незначительно.

Линейность

Скорость выведения остается постоянной при пероральном приеме 8-48 мг препарата, указывая на линейность фармакокинетики бетагистина, и позволяет предположить, что задействованный метаболический путь остается ненасыщенным.

ПОКАЗАНИЯ

Синдром Меньера, характеризующийся следующими основными симптомами:

- головокружение (сопровождающееся тошнотой, рвотой);
- снижение слуха (тугоухость);
- шум в ушах.

Симптоматическое лечение вестибулярного головокружения (вертиго).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь во время еды. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от реакции на лечение.

Для **взрослых** доза составляет 24-48 мг/сут.

Доза/ кратность приема	**Бетасерк® 8 мг**	**Бетасерк® 16 мг**	**Бетасерк® 24 мг**
	1-2 таб. 3 раза/сут	1/2-1 таб. 3 раза/сут	1 таб. 2 раза/сут

Таблетку 16 мг и таблетку 24 мг можно разделить на 2 равные части. Для этого следует поместить таблетку на твердую поверхность риской вверх и надавить на нее большим пальцем.

Улучшение иногда наблюдается только через несколько недель лечения, а стабильный терапевтический эффект – после нескольких месяцев лечения. Имеются данные о том, что назначение препарата в начале заболевания предотвращает его прогрессирование и/или потерю слуха на более поздних стадиях.

Несмотря на ограниченность данных клинических исследований, обширный пострегистрационный опыт предполагает, что коррекция дозы у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

Специальные клинические исследования у **пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью** не проводились, однако пострегистрационный опыт дает основания предполагать, что коррекция дозы у данной группы пациентов не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто (от ≥ 1/100 до <1/10) – тошнота и диспепсия.

Со стороны нервной системы: часто (от ≥ 1/100 до <1/10) – головная боль.

Кроме этих эффектов, выявленных при проведении клинических исследований, в процессе постмаркетингового применения и в научной литературе сообщалось о нижеследующих нежелательных эффектах. Имеющихся данных недостаточно, чтобы оценить их частоту.

Со стороны пищеварительной системы: умеренно выраженные рвота, желудочно-кишечные боли, вздутие живота. Как правило, эти эффекты обычно исчезают после приема препарата одновременно с пищей или после снижения дозы.

Аллергические реакции: реакции гиперчувствительности, в т.ч. ангионевротический отек, крапивница, зуд, сыпь, анафилактическая реакция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- феохромоцитома;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Бетасерк® не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности.

С *осторожностью* и под тщательным наблюдением врача следует назначать Бетасерк® пациентам с бронхиальной астмой, язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Имеющихся данных о применении бетагистина у беременных женщин недостаточно. Потенциальный риск для человека неизвестен. Бетагистин не должен использоваться при беременности за исключением случаев абсолютной необходимости.

Неизвестно, выделяется ли бетагистин с грудным молоком. Не следует назначать препарат в период грудного вскармливания. Вопрос о назначении препарата Бетасерк® матери следует принимать только после сопоставления пользы грудного вскармливания с потенциальным риском для грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Риска на таблетках 24 мг предназначена для разламывания таблетки с целью облегчения ее проглатывания и не предназначена для деления ее на 2 равные дозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Бетагистин не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, в клинических исследованиях нежелательные реакции, которые могли бы повлиять на такую способность не выявлены.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Известно несколько случаев передозировки препарата.

Симптомы: легкие и умеренные тошнота, сонливость, боль в животе наблюдались у некоторых пациентов после приема препарата в дозах до 640 мг. Более серьезные осложнения (судороги, сердечно-легочные осложнения) наблюдались при преднамеренном приеме бетагистина в повышенных дозах, особенно в сочетании с передозировкой других лекарственных средств.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования in vivo, направленные на изучение взаимодействия с другими лекарственными препаратами, не проводились.

Основываясь на данных in vitro, можно предположить отсутствие ингибирования активности изоферментов системы цитохрома P450 in vivo.

Данные in vitro показали ингибирование метаболизма бетагистина под действием препаратов, которые ингибируют МАО, включая МАО подтипа B (например, селегилин). Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении бетагистина и ингибиторов МАО (включая МАО-B).

Бетагистин является аналогом гистамина, взаимодействие бетагистина с блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов теоретически может влиять на эффективность одного из этих лекарственных средств.

Пациент должен сообщить врачу о приеме каких-либо лекарственных средств в настоящее время или в недавнем прошлом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

БЕТАФЕРОН (BETAFERON)

INTERFERON BETA-1b

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения в виде лиофилизированной массы белого цвета; приложенный растворитель прозрачный, практически бесцветный; приготовленный раствор от слегка опалесцирующего до опалесцирующего, бесцветный или светло-желтого цвета.

	1 фл.	1 мл готового р-ра
рекомбинантный интерферон бета-1b	9.6 млн.МЕ (300 мкг)	8 млн.МЕ (250 мкг)

Вспомогательные вещества: альбумин человеческий – 15 мг, маннитол – 15 мг.

Растворитель: стерильный р-р натрия хлорида 0.54% (1.2 мл).

Флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (шприц) – поддоны пластиковые (5) – коробки картонные.

Флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (шприц) – поддоны пластиковые (15) – коробки картонные.

Флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (шприц), адаптером с иглой для флакона и спиртовыми салфетками (2 шт.) – упаковки картонные (5) – коробки картонные.

Флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (шприц), адаптером с иглой для флакона и спиртовыми салфетками (2 шт.) – упаковки картонные (15) – коробки картонные.

БЕТЛИБЕН (BETLIBEN)

BETAMETHASONE

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 0.05%*** белого цвета, гомогенный, почти без запаха.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64.3 мг,
что соответствует содержанию бетаметазона	50 мг

Вспомогательные вещества: парафин мягкий белый – 16.7 г, парафин жидкий – 6.7 г, кремофор А25 (эфир макрогола цетостеариловый А25) – 2.5 г, кремофор А6 (эфир макрогола цетостеариловый А6) – 2.5 г, цетостеариловый спирт (цетиловый спирт 60%, стеариловый спирт 40%) – 5.5 г, пропиленгликоль – 5.5 г, метилпарагидроксибензоат – 0.07 г, пропилпарагидроксибензоат – 0.03 г, динатрия эдетат – 0.1 г, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0.21 г, натрия гидрофосфата дигидрат – 0.0151 г, вода очищенная – 60.1106 г.

25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения 0.05%*** серовато-белого цвета без запаха.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64.3 мг,
что соответствует содержанию бетаметазона	50 мг

Вспомогательные вещества: парафин мягкий белый – 94.9357 г, парафин жидкий – 5 г.

25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

БЕТОФТАН (BETOFTAN)

BETAXOLOL

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные 0.5% в виде прозрачного раствора, бесцветного или светло-желтого цвета с бурым оттенком.

	1 мл
бетаксолол (в форме гидрохлорида)..............	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия хлорид, динатрия эдетата дигидрат, бензалкония хлорид, вода очищенная.

5 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – пачки картонные.

Описание активных веществ
см. Раздел 3

БИВАЛОС® (BIVALOS®)

STRONTIUM RANELATE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
Les Laboratoires Servier Industrie (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь от белого до бледно-желтого цвета; приготовленная суспензия – белого цвета, непрозрачная.

	1 саше
стронция ранелата гидрат	2.632 г,
что соответствует содержанию стронция ранелата безводного	2 г

Вспомогательные вещества: аспартам – 20 мг, мальтодекстрин – 400 мг, маннитол – 948 мг.

2 г – саше (7) – пачки картонные.
2 г – саше (14) – пачки картонные.
2 г – саше (28) – пачки картонные.
2 г – саше (56) – пачки картонные.
2 г – саше (84) – пачки картонные.
2 г – саше (100) – пачки картонные.

БИВАЛОС® 2г
28 саше
БИВАЛОС® 2г
Стронция ранелат
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
28 саше

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Механизм действия при остеопорозе

В исследованиях in vitro стронция ранелат:

- стимулирует образование кости в культуре костной ткани, а также стимулирует репликацию предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре костных клеток;
- уменьшает резорбцию костной ткани путем подавления дифференцировки остеокластов, а также их резорбтивной активности.

В результате действия препарата баланс между образованием и разрушением костной ткани изменяется в сторону процессов образования кости.

Активность стронция ранелата изучалась в экспериментах с использованием различных доклинических моделей. В частности, в экспериментах на интактных крысах применение стронция ранелата приводило к увеличению трабекулярной массы кости, числа трабекул и их толщины, в результате чего улучшались механические свойства кости.

В костной ткани человека и экспериментальных животных, которым назначался препарат, стронция ранелат, в основном, абсорбировался на поверхности кристаллов гидроксиапатита и лишь в незначительной степени замещал кальций в этих кристаллах в новообразованной костной ткани. Стронция ранелат не изменяет характеристики кристаллов костной ткани. По данным биопсии гребня подвздошной кости, проведенной после терапии стронция ранелатом в дозе 2 г/сут длительностью до 60 мес в клинических исследованиях, неблагоприятного влияния на качество костной ткани или минерализацию установлено не было.

Комбинированные эффекты распределения стронция в костной ткани и повышенного поглощения рентгеновских лучей стронцием по сравнению с кальцием приводят к повышению минеральной плотности костной ткани (МПКТ), которая измеряется методом двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии. Полученные к настоящему моменту данные указывают на то, что эти факторы обуславливают примерно 50% прироста показателя МПКТ через 3 года лечения препаратом Бивалос® в дозе 2 г/сут. Эту особенность следует учитывать при интерпретации изменения показателя МПКТ в ходе лечения препаратом Бивалос®.

В исследованиях, подтвердивших способность препарата Бивалос® уменьшать риск переломов, измеренное среднее значение МПКТ возрастало в группе пациентов, получавших препарат Бивалос® по сравнению с исходным значением – для поясничных позвонков приблизительно на 4% в год, а для шейки бедренной кости на 2% в год; через 3 года увеличение показателя МПКТ составило 13-15% и 5-6%, соответственно, по данным различных исследований.

Начиная с третьего месяца терапии и в течение 3 лет наблюдения, отмечалось повышение показателей биохимических маркеров образования костной ткани (костной фракции щелочной фосфатазы /ЩФ/ и С-терминального пропептида проколлагена I типа) и снижение показателей маркеров резорбции костной ткани (поперечносвязанных С-терминального и N-терминального телопептидов в моче) по сравнению с плацебо.

Для стронция ранелата вторичным эффектом по отношению к основным фармакологическим свойствам является незначительное уменьшение сывороточных концентраций кальция и паратиреоидного гормона, а также повышение концентрации фосфора в крови и активности общей ЩФ, что, однако, не сопровождается какими-либо клиническими эффектами.

Факторами риска постменопаузного остеопороза являются сниженная костная масса, сниженная МПКТ, раннее наступление менопаузы, курение в анамнезе и семейная отягощенность по остеопорозу.

Одним из наиболее клинически значимых осложнений остеопороза является развитие переломов, при этом риск возникновения переломов возрастает при увеличении числа факторов риска.

Лечение постменопаузного остеопороза

В ходе исследований с участием более 6.5 тысяч женщин в постменопаузе с документально подтвержденным остеопорозом изучалось действие препарата Бивалос® на предотвращение переломов. Было показано, что применение препарата Бивалос® уменьшало относительный риск возникновения новых переломов позвонков на 41% через 3 года терапии. Данный эффект становился достоверным, начиная с первого года терапии. Относительный риск переломов позвонков, сопровождавшихся клиническими проявлениями (определялись как переломы с развитием болевого синдрома и/или уменьшением роста пациентки не менее чем на 1 см), снижался на 38%. Также терапия препаратом Бивалос® по сравнению с плацебо достоверно снижала число пациенток, рост которых уменьшился на 1 см и более. Благоприятное влияние препарата Бивалос® по сравнению с плацебо было продемонстрировано и при оценке качества жизни с помощью специальной шкалы QUALIOST® и общего восприятия состояния здоровья по общей шкале SF-36.

Подтверждена эффективность применения препарата Бивалос® в отношении снижения риска возникновения новых переломов позвонков, в т.ч. и у пациенток, не имевших в анамнезе переломов, связанных с остеопорозом.

При ретроспективном анализе было показано, что у пациенток с отсутствием в анамнезе переломов и показателем МПКТ поясничных позвонков и/или шейки бедренной кости, свидетельствовавшим об остеопении, применение препарата Бивалос® в течение 3 лет снижало риск первого перелома позвонков на 72%.

В группе пациенток с высоким риском переломов (значение Т-критерия МПКТ шейки бедренной кости в пределах ≤3 СО) в возрасте старше 74 лет прием препарата Бивалос® в течение 3 лет уменьшал риск переломов бедренной кости на 36% по сравнению с группой пациенток, получавших плацебо.

Лечение остеопороза у мужчин

Эффективность применения препарата Бивалос® для лечения остеопороза у мужчин была продемонстрирована в ходе 2-летнего клинического исследования с участием 243 пациентов с высоким риском возникновения переломов (средний возраст пациентов составил 72.7 лет, среднее значение Т-балла показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника – 2.6; 28% с переломами позвонков в анамнезе).

В ходе исследования пациенты получали кальций (1000 мг/сут) и витамин D (800 МЕ/сут).

Статистически значимое увеличение показателя МПКТ отмечалось через 6 мес после начала терапии (по сравнению с плацебо).

Через 12 мес терапии препаратом Бивалос® показано статистически значимое увеличение среднего показателя МПКТ поясничного отдела позвоночника (основной критерий эффективности 5.32%; $p < 0.001$), сходные значения отмечались в ходе исследований по изучению действия препарата Бивалос® на предотвращение переломов у женщин в постменопаузе.

Статистически значимое увеличение показателя МПКТ шейки бедренной кости и индекса МПКТ бедренной кости ($p < 0.001$) отмечалось через 12 мес после начала терапии препаратом Бивалос®.

Механизм действия при остеоартрозе

В исследованиях in vitro стронция ранелат:

- стимулирует образование хрящевого матрикса, воздействуя на хондроциты человека (как нормальные, так и пораженные остеоартрозом) и замедляет резорбцию хрящевой ткани без стимуляции резорбции хряща;
- оказывает положительный эффект на патофизиологию остеоартроза за счет ингибирования синтеза ключевых факторов резорбции в остеобластах субхондральной кости.

In vivo продемонстрировано, что стронция ранелат подавляет развитие макроповреждений мыщелков бедра и верхней суставной большеберцовой кости, а также уменьшает выраженность синовита и склероза субхондральной кости. Полученные результаты демонстрируют положительное воздействие стронция ранелата как на суставной хрящ, так и на субхондральную кость.

В клинических исследованиях на фоне приема стронция ранелата отмечено значимое снижение показателей биохимических маркеров деградации хряща (мочевые С-терминальные телопептиды коллагена II типа CTX II) по сравнению с плацебо.

Лечение остеоартроза

У мужчин и женщин с клиническим первичным остеоартрозом коленного сустава продемонстрировано превосходство терапии стронцием ранелатом в дозе 1 г и 2 г/сут по сравнению с плацебо в замедлении прогрессирования остеоартроза коленного сустава за 3-летний период лечения.

В исследовании (SEKOIA) принимали участие 1683 пациента (средний возраст составил 63 года, 70% пациентов составили женщины, средний индекс массы тела 29.9 кг/м^2).

Продемонстрировано достоверное замедление сужения суставной щели за 3 года на фоне приема стронция ранелата в дозе 2 г/сут по сравнению с результатом, полученным в группе плацебо (среднее значение сужения суставной щели (основной критерий эффективности). Значение сужения суставной щели в группе пациентов, получавших стронция ранелат 2 г/сут, было на 26% меньше по сравнению с группой плацебо. Прием стронция ранелата в дозировке 2 г/сут в течение 3 лет обеспечивает 1 год защиты от дальнейшей потери хрящевой ткани (подтверждено рентгенологически). Эффективность лечения подтверждена с первого года терапии.

Доля пациентов с клинически значимым прогрессированием поражения хряща была достоверно меньше на 23% в группе пациентов, получавших стронция ранелат 2 г/сут, по сравнению с группой плацебо ($p=0.012$).

Относительный риск рентгенографического прогрессирования остеоартроза коленного сустава (определенного как сужение суставной щели >0.5 мм) и недостаточное уменьшение болевого синдрома в коленном суставе (<20% по шкале WOMAC) (индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера) было достоверно ниже на 44% ($p=0.008$) в группе пациентов, получавших стронция ранелат в дозе 2 г/сут.

Отмеченное замедление сужения суставной щели коленного сустава на фоне приема стронция ранелата в дозе 2 г/сут сопряжено с улучшением симптомов остеоартроза.

На фоне приема стронция ранелата отмечено уменьшение болевого синдрома и улучшение всех показателей по шкале WOMAC по сравнению с плацебо ($p=0.071$). Было продемонстрировано достоверное улучшение по субшкале боли WOMAC в группе пациентов, получавших стронция ранелат 2 г/сут.

В соответствии с результатами исследования, полученными у пациентов с остеоартрозом коленного сустава, у пациентов с диагностированным сопутствующим остеоартрозом тазобедренного сустава улучшение структуры коленного сустава и его функции на фоне приема стронция ранелата сопровождалось уменьшением болей в тазобедренном суставе, вызванных остеоартрозом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В составе лекарственной формулы стронция ранелата содержатся два атома стабильного стронция и одна молекула ранеловой кислоты (органическая часть, благодаря которой достигаются требуемые значения молекулярной массы, обеспечиваются благоприятные фармакокинетические свойства и хорошая переносимость лекарственного средства). Фармакокинетика стронция и ранеловой кислоты оценивалась в группе здоровых молодых мужчин и здоровых женщин в постменопаузе, а также во время длительного применения препарата в группе женщин с остеопорозом в постменопаузе, включая женщин пожилого возраста.

Абсорбция, распределение и связь ранеловой кислоты с белками плазмы являются достаточно низкими, что обусловлено высокой полярностью молекулы. Ранеловая кислота не кумулирует и не проявляет метаболической активности в организме животных и человека.

Абсорбированная ранеловая кислота быстро и в неизменном виде выводится из организма человека почками.

Всасывание

Абсолютная биодоступность стронция после перорального приема 2 г стронция ранелата составляет около 25% (19-27%). C_{max} в плазме крови достигается через 3-5 ч после разового приема 2 г препарата. C_{ss} достигается через 2 недели терапии. Прием стронция ранелата вместе с пищей, пищевыми добавками и препаратами кальция уменьшает биодоступность стронция примерно на 60-70% по сравнению с уровнем биодоступности при употреблении препарата через 3 ч после еды. Принимая во внимание относительно медленную абсорбцию стронция, следует избегать приема пищи, препаратов и пищевых добавок кальция как до, так и после приема препарата Бивалос®. Препараты и пищевые добавки витамина D не оказывают какого-либо влияния на абсорбцию стронция.

Распределение

V_d стронция составляет примерно 1 л/кг. Связь стронция с белками плазмы человека низкая (25%), при этом стронций характеризуется высоким сродством к костной ткани. Измерение концентрации стронция в биоптатах подвздошной кости больных, получавших стронция ранелат в дозе 2 г/сут на протяжении длительного времени (до 60 мес), свидетельствует о том, что концентрация стронция в костной ткани достигает плато примерно через 3 года терапии. Данные по элиминации стронция из костной ткани после прекращения терапии отсутствуют.

Метаболизм

Представляя собой двухвалентный катион, стронций не метаболизируется в организме человека. Стронция ранелат не подавляет ферменты системы цитохрома P450.

Выведение

Элиминация стронция является время- и дозозависимой. Эффективный $T_{1/2}$ стронция составляет примерно 60 ч. Стронций выделяется почками и через ЖКТ. Плазменный клиренс стронция составляет примерно 12 мл/мин (CV 22%), а почечный клиренс – примерно 7 мл/мин (CV 28%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Данные по фармакокинетике у лиц пожилого возраста свидетельствуют об отсутствии связи между возрастом и определяемым клиренсом стронция.

У больных с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени (КК 30-70 мл/мин) клиренс стронция уменьшается по мере снижения КК (примерно на 30% при значениях КК в диапазоне от 30 до 70 мл/мин), что приводит к возрастанию плазменной концентрации стронция. В клинических исследованиях у 85% больных КК составлял от 30 до 70 мл/мин, и у 6% – менее 30 мл/мин на момент включения, при этом среднее значение КК составляло около 50 мл/мин. Таким образом, коррекции дозы препарата у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью не требуется. Данные по фармакокинетике препарата у больных с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) отсутствуют.

Данные по фармакокинетике препарата у больных с печеночной недостаточностью отсутствуют. Тем не менее, учитывая фармакокинетические свойства стронция, можно предполагать, что они не изменяются у этой группы пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение тяжелого остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с высоким риском переломов с целью снижения риска переломов позвонков и бедренной кости (в т.ч. перелома шейки бедра) в случае непереносимости или наличия противопоказаний к применению других лекарственных препаратов для лечения остеопороза;
- лечение тяжелого остеопороза у мужчин с повышенным риском переломов с целью его снижения в случае непереносимости или наличия противопоказаний к применению других лекарственных препаратов для лечения остеопороза;
- лечение остеоартроза коленного и тазобедренного суставов с целью замедления прогрессирования разрушения хряща.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь.

Рекомендуемая суточная доза составляет 2 г (содержимое одного саше). В связи с хроническим характером заболевания, препарат Бивалос® предполагается принимать в течение длительного времени.

Препарат рекомендуется принимать перед сном. Можно принять горизонтальное положение сразу после приема препарата.

Препарат Бивалос® следует принимать в виде суспензии, для получения которой порошок из саше необходимо высыпать в стакан, добавить воду (1/3-1 стакан) и перемешать до равномерного распределения порошка в воде.

Несмотря на то, что исследования продемонстрировали стабильность стронция ранелата в виде суспензии на протяжении 24 ч, суспензию рекомендуется употреблять внутрь сразу же после приготовления.

В связи с тем, что пища, препараты и пищевые добавки кальция, молоко и молочные продукты могут снижать абсорбцию стронция ранелата, необходимо принимать препарат в промежутках между приемами пищи, предпочтительно перед сном, как минимум через 2 ч после еды, употребления молока, молочных продуктов, пищевых добавок или препаратов кальция.

Пациентам с остеопорозом, принимающим Бивалос®, необходимо дополнительно назначать препараты и/или пищевые добавки кальция и витамина D при недостаточном поступлении этих веществ с пищей.

Пациенты пожилого возраста. Установлена эффективность и безопасность применения препарата Бивалос® у пациентов широкой возрастной группы. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

У **пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности (КК 30-70 мл/мин)** коррекции дозы препарата не требуется. **Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин)** препарат Бивалос® следует назначать с осторожностью.

Поскольку стронция ранелат не метаболизируется в организме, коррекции дозы препарата у **пациентов с печеночной недостаточностью** не требуется.

Эффективность и безопасность применения препарата Бивалос® у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не изучалась, в связи с чем назначать данный препарат пациентам данной возрастной группы не рекомендуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность применения препарата Бивалос® изучалась в клинических исследованиях с участием приблизительно 8000 пациентов.

Остеопороз

Безопасность препарата подтверждена в ходе проведения исследования с участием женщин с постменопаузным остеопорозом, длительно принимавших (продолжительность лечения достигала 60 мес) стронция ранелат в дозе 2 г/сут, средний возраст пациенток на момент включения в исследование составлял 75 лет, 23% пациенток были в возрасте от 80 до 100 лет. Достоверных различий по характеру нежелательных явлений в группах пациенток моложе и старше 80 лет на момент включения в исследование отмечено не было.

Общая частота побочных реакций при назначении стронция ранелата достоверно не отличалась от таковой в группе пациенток, получавших плацебо, при этом побочные реакции препарата, как правило, были легкими и кратковременными. Наиболее частыми побочными реакциями были тошнота и диарея, которые, в основном, отмечались в начале терапии, и впоследствии частота этих побочных реакций достоверно не различалась в группах, получавших плацебо и стронция ранелат.

В клинических исследованиях было показано, что ежегодная частота развития венозных тромбоэмболических осложнений в группе пациенток, получавших стронция ранелат, составила 0.7% в течение 5 лет наблюдения при относительном риске 1.4 (95% ДИ 1.0; 2.0) по сравнению с группой, получавшей плацебо.

В объединенных данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациенток с постменопаузным остеопорозом, принимавших препарат Бивалос®, наблюдалась значимое увеличение частоты инфаркта миокарда по сравнению с группой плацебо (1.7% против 1.1%) с относительным риском 1.6 (95% ДИ=[1.07; 2.38]).

Остеоартроз

Безопасность стронция ранелата подтверждена в ходе проведения клинического исследования с участием пациентов с первичным клиническим остеоартрозом коленного сустава, длительно принимавших (продолжительность лечения составила 36 мес) стронция ранелат в дозе 1 или 2 г/сут. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составлял 63 года, 40% пациентов были в возрасте старше 65 лет. Показано, что профиль безопасности препарата у пациентов с остеоартрозом аналогичен профилю безопасности препарата, отмеченному у пациентов с остеопорозом.

Далее приводится список побочных реакций, отмеченных в клинических исследованиях, связь которых с приемом стронция ранелата, по меньшей мере, нельзя исключить. Частота представлена по сравнению с группой плацебо в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); крайне редко (<1/10 000) и неустановленной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – инфаркт миокарда*.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, нарушение сознания, потеря памяти; нечасто – судороги.

Со стороны кровеносной системы: часто – венозная тромбоэмболия.

Со стороны ЖКТ: часто – тошнота, диарея, неоформленный стул.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – дерматит, экзема; редко – DRESS-синдром; очень редко – тяжелые реакции гиперчувствительности, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз**.

Со стороны лабораторных показателей: часто – транзиторные острое повышение активности мышечной фракции КФК, более чем в 3 раза превышавшие ВГН, отмечались с частотой 1.4% и 0.6% в группах пациенток, получавших стронция ранелат и плацебо, соответственно. В большинстве случаев концентрация КФК самостоятельно возвращалась к норме при продолжении лечения препаратом Бивалос® без изменения терапии.

* В объединенных данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациенток с постменопаузным остеопорозом, принимавших стронция ранелат (n=3803) по сравнению с плацебо (n=3769).

** В странах Азии частота побочных реакций представлена в градации "редко".

При **постмаркетинговом применении** препарата были отмечены следующие побочные эффекты:

Со стороны нервной системы: неустановленной частоты – парестезии, головокружение, вертиго.

Со стороны ЖКТ: неустановленной частоты – рвота, боль в животе, поражение слизистой оболочки полости рта, в т.ч. стоматит и изъязвление слизистой оболочки полости рта, метеоризм, запор, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: неустановленной частоты – кожные реакции гиперчувствительности, в т.ч. сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: неустановленной частоты – мышечный спазм, миалгия, боль в костях, артралгия и боль в конечностях.

Психические расстройства: неустановленной частоты – спутанность сознания, бессонница.

Со стороны гепатобилиарной системы: неустановленной частоты – повышение активности печеночных трансаминаз (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности), гепатит.

Общие расстройства: неустановленной частоты – периферические отеки, гипертермия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности), недомогание.

Со стороны органов дыхания: неустановленной частоты – гиперреактивность бронхов.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: неустановленной частоты – недостаточность костного мозга, эозинофилия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности), лимфаденопатия (в связи с кожными реакциями гиперчувствительности).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- пациенты с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) или с эпизодами ВТЭ в анамнезе, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии;
- ИБС, в т.ч. в анамнезе;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- облитерирующие заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания, в т.ч. в анамнезе;
- постоянная или временная иммобилизация (например, при соблюдении строгого постельного режима в послеоперационном периоде или по иной причине);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по применению);
- известная гиперчувствительность к стронция ранелату и/или любому другому из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин); пациентам с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Бивалос® предназначен только для лечения женщин в постменопаузе.

Клинические данные по применению стронция ранелата при беременности отсутствуют.

Не отмечалось воздействия препарата Бивалос® на репродуктивную функцию в исследованиях на животных.

В *экспериментах на животных* назначение стронция ранелата в высоких дозах в период беременности приводило к развитию обратимых костных деформаций у потомства.

В случае возникновения беременности на фоне приема препарата Бивалос® лечение должно быть немедленно прекращено.

Стронций выделяется с грудным молоком. Препарат Бивалос® не должен назначаться женщинам, кормящим грудью.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение пациентов с остеопорозом может быть назначено только врачом, имеющим опыт лечения остеопороза.

Кардиологические ишемические явления

В объединенных данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациенток с постменопазуным остеопорозом, принимавших препарат Бивалос®, было отмечено значимое увеличение частоты инфаркта миокарда по сравнению с группой плацебо.

Перед началом лечения и регулярно в дальнейшем врачу следует оценивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Пациентам с выраженными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно назначать стронция ранелат только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Лечение препаратом Бивалос® следует прекратить, если у пациента развивается ИБС, заболевание периферических артерий, цереброваскулярное заболевание или если артериальная гипертензия становится неконтролируемой.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с хронической почечной недостаточностью рекомендуется контролировать функцию почек. При развитии тяжелой почечной недостаточности вопрос о продолжении лечения препаратом Бивалос® должен решаться в индивидуальном порядке.

Пациенты с ВТЭ

В клинических исследованиях было отмечено увеличение частоты развития ВТЭ, в т.ч. тромбоэмболии легочной артерии. Причина этого явления на данный момент не установлена.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с повышенным риском развития ВТЭ.

При лечении пациентов старше 80 лет при повышении риска развития ВТЭ врачу рекомендуется провести повторную оценку необходимости продолжения лечения препаратом Бивалос®.

При лечении больных из группы риска ВТЭ или больных с возможным повышением риска ВТЭ особое внимание должно уделяться выявлению возможных симптомов этого осложнения, а также проведению его адекватной профилактики. Следует иметь в виду, что риск венозного тромбоза повышен у пациентов, находящихся на постельном режиме и/или после хирургической операции. В условиях, которые приводят к иммобилизации, лечение препаратом Бивалос® следует немедленно прекратить. Возобновление терапии возможно в случае полного восстановления двигательной активности пациента. При появлении симптомов ВТЭ лечение препаратом Бивалос® также следует немедленно прекратить.

Кожные реакции

На фоне применения препарата Бивалос® были отмечены случаи развития тяжелых, жизнеугрожающих кожных реакций (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами /DRESS-синдром/).

Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах проявления кожных реакций. Максимальный риск развития синдрома Стивенса-Джонсона отмечался в течение первых недель лечения, время от начала приема препарата Бивалос® до развития DRESS-синдрома, как правило, составляло 3-6 недель.

В случае выявления признаков или симптомов синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза (например, распространяющаяся кожная сыпь, часто с волдырями или поражение слизистых оболочек) или DRESS-синдром (сыпь, лихорадка, эозинофилия и системные симптомы, такие как аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, интерстициальное заболевание легких) применение препарата Бивалос® должно быть немедленно прекращено.

Лучшие результаты в лечении описанных кожных реакций достигаются при ранней диагностике и немедленном прекращении применения любого вызывающего подозрения лекарственного препарата. В большинстве случаев DRESS-синдром разрешался после отмены препарата и начала глюкокортикостероидной терапии. Процесс разрешения этого побочного эффекта мог быть длительным. Отмечались случаи рецидива DRESS-синдрома при отмене ГКС.

Пациентам, прекратившим прием препарата Бивалос® из-за развития реакций гиперчувствительности, не следует возобновлять терапию препаратом Бивалос®.

Сообщения о тяжелых случаях реакций гиперчувствительности, включая кожную сыпь, синдром Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, у пациентов стран Азии отмечаются с большей частотой, хотя, в целом, редко.

Лабораторные тесты

Стронция ранелат влияет на результаты колориметрических методов оценки содержания кальция в крови и моче. В этой связи, для более точной оценки концентраций кальция в крови и моче должны использоваться такие методы, как атомная эмиссионная спектрометрия с индукционно-связанной плазмой или атомная абсорбционная спектрометрия.

Вспомогательные ингредиенты

Наличие в препарате Бивалос® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией (редко встречающимся нарушением обмена веществ).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не влияет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При изучении применения стронция ранелата в суточной дозе 4 г в течение 25 дней в группе здоровых женщин в постменопаузе была продемонстрирована хорошая переносимость препарата. У здоровых добровольцев однократный прием препарата в дозах до 11 г не приводил к развитию каких-либо особых симптомов.

В случаях передозировки препарата в ходе клинических исследований (до 4 г/сут при максимальной продолжительности 147 суток) клинически значимых побочных явлений не отмечалось.

Лечение: с целью уменьшения абсорбции активного вещества в ЖКТ рекомендуется прием молока или антацидных препаратов. В случае значительного превышения рекомендуемой дозы необходимо вызвать рвоту для удаления неабсорбированного активного вещества.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пищевые продукты, в частности молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства и пищевые добавки, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В связи с этим, между приемом стронция ранелата и указанных веществ следует соблюдать интервал не менее 2 ч.

Исследование клинического взаимодействия in vivo показало, что применение гидроксидов алюминия и магния как за 2 ч до приема, так и одновременно с приемом стронция ранелата, вызывает незначительное уменьшение абсорбции стронция ранелата (AUC уменьшается на 20-25%), в то время как при приеме антацидного препарата через 2 ч после приема стронция ранелата уровень абсорбции практически не изменяется. Таким образом, антацидные препараты предпочтительно принимать не ранее, чем через 2 ч после приема стронция ранелата. Однако на практике данная схема приема лекарств является неудобной, поскольку стронция ранелат рекомендуется принимать перед сном. В связи с этим допускается одновременный прием антацидных препаратов и стронция ранелата.

Поскольку молекулярные комплексы, содержащие двухвалентные катионы, взаимодействуют на уровне ЖКТ с антибиотиками тетрациклинового и хинолонового ряда, одновременное применение стронция ранелата и указанных препаратов приводит к снижению абсорбции этих антибиотиков. В связи с этим, не рекомендуется одновременно принимать указанные лекарственные средства. С целью предотвращения подобного взаимодействия при назначении антибиотиков из группы тетрациклинов или хинолонов лечение стронцием ранелатом следует приостановить.

При комбинированном назначении с пищевыми добавками или препаратами витамина D каких-либо видов взаимодействия установлено не было.

Не отмечено клинически значимого взаимодействия или повышения уровня стронция ранелата в крови при сочетанном применении стронция ранелата со следующими лекарственными средствами: НПВС (включая ацетилсалициловую кислоту), анилиды (такие как парацетамол), блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, диуретики, сердечные гликозиды (в т.ч. дигоксин), органические нитраты и другие вазодилататоры, применяемые при заболеваниях сердца, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, селективные бета$_2$-адреномиметики, пероральные антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, статины, фибраты и производные бензодиазепина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Специальных условий хранения не требуется. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Срок годности – 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту врача.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

БИДОП® (BIDOP®)

BISOPROLOL

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
NICHE GENERICS Limited (Ирландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой светло-желтого цвета с желтоватыми вкраплениями, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "B1" по центру над риской и цифрой "5" ниже риски.

	1 таб.
бисопролола гемифумарат	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кросповидон, пигмент марки PB 22812 желтый (лактозы моногидрат 87%, железа оксид желтый 13%).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой светло-коричневого цвета с коричневатыми вкраплениями, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "B1" по центру над риской и цифрой "10" ниже риски.

	1 таб.
бисопролола гемифумарат	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кросповидон, пигмент марки PB 27215 бежевый (лактозы моногидрат 87%, железа оксид красный и желтый 13%).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

VIDAL
VIDAL
VIDAL

★БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120 (BILOBIL® INTENSE 120)

GINKGO BILOBA

зарегистрировано
KRKA d.d. (Словения)
произведено
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, корпус и крышечка коричневого цвета; содержимое капсул – порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с частицами более темного цвета, допускается наличие комочков.

	1 капс.
сухой экстракт листьев гинкго двулопастного*	120 мг

* сухой экстракт листьев гинкго двулопастного из листьев гинкго двулопастного (folium Ginkgo biloba L., сем. Гинкговые (Ginkgoaceae));

соотношение количества лекарственного растительного сырья к количеству исходного экстракта: 35-67:1.

Экстрагент – ацетон/вода.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 198 мг, крахмал кукурузный – 90 мг, тальк – 24 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 6 мг, магния стеарат – 6 мг, декстроза жидкая (декстроза, олиго- и полисахариды) – 6 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: краситель железа оксид черный (E172) – 0.1%, краситель железа оксид красный (E172) – 0.6%, титана диоксид (E171) – 1.33%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.27%, желатин – до 100%.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Билобил®
интенс 120
капсулы 120 мг
Гинкго двулопастного листьев экстракт
60 капсул
Ангиопротекторное средство растительного происхождения
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат растительного происхождения. Повышает устойчивость организма к гипоксии, особенно тканей головного мозга, тормозит развитие травматического или токсического отека головного мозга, улучшает мозговое и периферическое кровообращение, улучшает реологические свойства крови. Оказывает дозозависимое регулирующее влияние на сосудистую стенку, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен. Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран. Нормализует высвобождение, повторное поглощение и катаболизм нейромедиаторов (норэпинефрина, допамина, ацетилхолина) и их способность к соединению с рецепторами. Улучшает обмен веществ в органах и тканях, способствует накоплению в клетках макроэргических соединений, повышению утилизации кислорода и глюкозы, нормализации медиаторных процессов в ЦНС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические параметры экстракта гинкго билоба трудно поддаются оценке из-за многокомпонентного состава экстракта.

ПОКАЗАНИЯ

- дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии (развивающаяся вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы, в пожилом возрасте), сопровождающаяся снижением внимания, ослаблением памяти, снижением интеллектуальных способностей, нарушением сна;
- нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей, перемежающаяся хромота), синдром Рейно;
- нейросенсорные нарушения (головокружение, звон в ушах, гипоакузия);
- старческая дегенерация желтого пятна;
- диабетическая ретинопатия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь по 1 капс. 1-2 раза/сут. Капсулы следует проглатывать целиком, заливая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи.

При двукратном режиме дозирования принимать утром и вечером, при однократном – желательно утром.

Курс лечения – не менее 3 мес. Первые признаки улучшения состояния обычно появляются через 1 мес. Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000), частота неизвестна – не может быть оценена на основе имеющихся данных.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – тошнота, рвота, диарея.

Со стороны нервной системы: очень редко – головная боль, головокружение, бессонница.

Со стороны системы гемостаза: очень редко – снижение свертываемости крови, кровотечение (при длительном применении у пациентов, одновременно принимавших препараты, снижающие свертываемость крови).

Аллергические реакции: очень редко – покраснение кожи, припухлость, кожный зуд.

Прочие: очень редко – нарушения слуха.

В случае возникновения каких-либо нежелательных явлений применение препарата следует прекратить и обратиться к лечащему врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- пониженная свертываемость крови;
- эрозивный гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- галактоземия, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. в состав препарата Билобил® интенс 120 входит лактоза;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Билобил® интенс 120 не рекомендуется принимать при беременности и в период грудного вскармливания, в связи с отсутствием достаточного опыта применения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При развитии реакции повышенной чувствительности применение препарата необходимо прекратить.

Перед хирургическим вмешательством необходимо сообщить врачу о применении препарата Билобил® интенс 120.

При повторном появлении головокружения и шума в ушах необходимо обратиться к врачу. В случае внезапного ухудшения или потери слуха следует незамедлительно обратиться к врачу.

Пациентам с кровоточивостью (геморрагическим диатезом) и пациентам, получающим антикоагулянтную терапию, необходимо проконсультироваться с врачом перед началом терапии препаратом Билобил® интенс 120.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения препарата следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Билобил® интенс 120 не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется применение препарата пациентам, постоянно принимающим препараты, снижающие свертываемость крови (например, антикоагулянты (прямого и непрямого действия), ацетилсалициловую кислоту и другие НПВС). Одновременное применение с этими препаратами может увеличить риск развития кровотечений вследствие удлинения времени свертываемости.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ (BILOBIL® FORTE)

GINKGO BILOBA

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** желатиновые, размер №4, розового цвета; содержимое капсул – порошок от светло-коричневого до темно-коричневого цвета с видимыми частицами более темного цвета.

	1 капс.
сухой стандартизированный экстракт листьев гинкго двулопастного	80 мг

100 мг экстракта содержат 19.2 мг флавоновых гликозидов гинкго и 4.8 мг терпеновых лактонов (гинкголиды и билобалиды).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, тальк, кремния оксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид (E171) – 2.5602%, азорубин (E122) – 0.0471%, железа оксид красный (E172) – 0.1756%, краситель железа оксид черный (E172) – 0.0329%, желатин.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Билобил® форте
капсулы 80 мг
Гинкго двулопастного листьев экстракт
60 капсул
Ангиопротекторное средство растительного происхождения
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат растительного происхождения. Повышает устойчивость организма к гипоксии, особенно тканей головного мозга, тормозит развитие травматического или токсического отека головного мозга, улучшает мозговое и периферическое кровообращение, улучшает реологию крови. Оказывает дозозависимое регулирующее влияние на сосудистую стенку, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен. Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран. Нормализует высвобождение, повторное поглощение и катаболизм нейромедиаторов (норэпинефрина, допамина, ацетилхолина) и их способность к соединению с рецепторами. Улучшает обмен веществ в органах и тканях, способствует накоплению в клетках макроэргических соединений, повышению утилизации кислорода и глюкозы, нормализации медиаторных процессов в ЦНС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические параметры экстракта гинкго билоба трудно поддаются оценке из-за многокомпонентного состава экстракта.

ПОКАЗАНИЯ

- дисциркуляторная энцефалопатия различной этиологии (развивающаяся вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы, в пожилом возрасте), сопровождающаяся снижением внимания, ослаблением памяти, снижением интеллектуальных способностей, нарушением сна;
- нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции (в т.ч. артериопатия нижних конечностей), синдром Рейно;
- нейросенсорные нарушения (головокружение, шум в ушах, гипоакузия);
- старческая дегенерация желтого пятна;
- диабетическая ретинопатия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают по 1 капс. 2-3 раза/сут (утром и вечером). Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

Курс лечения – не менее 3 мес. Первые признаки улучшения обычно появляются через 1 мес терапии. Проведение повторного курса возможно после консультации с врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: возможно – гиперемия кожи, припухлость, кожный зуд.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны нервной системы: головная боль, нарушение слуха, бессонница, головокружение.

Прочие: понижение свертываемости крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- пониженная свертываемость крови;
- эрозивный гастрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда;
- детский возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Билобил® форте не рекомендуют применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) в связи с отсутствием достаточного количества клинических данных.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При часто возникающих ощущениях головокружения и шума в ушах необходимо проконсультироваться с врачом.

При внезапном ухудшении или потере слуха следует немедленно обратиться к врачу.

В состав препарата входит лактоза, в связи с чем его не рекомендуется назначать пациентам с галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы, при дефиците лактазы lapp (лактазная недостаточность у некоторых народностей Севера).

Билобил® форте содержит краситель азорубин (E122), который может вызвать развитие аллергических реакций и бронхоспазма.

В очень редких случаях азокрасители (E110, E124 и E151) могут спровоцировать развитие бронхоспазма.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Билобил® форте не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение препарата Билобил® форте с ацетилсалициловой кислотой или антикоагулянтами (в т.ч. варфарином) может повысить риск кровотечения вследствие увеличения времени свертываемости.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

БИЛЬТРИЦИД® (BILTRICIDE®)

PRAZIQUANTEL

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета с легким оранжевым оттенком, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "BAYER" на одной стороне и "LG" – на другой; на обеих сторонах таблетки нанесены 3 делительные риски.

	1 таб.
празиквантел	600 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 4000, титана диоксид.

6 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

БИОПАРОКС® (BIOPAROX®)

FUSAFUNGINE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Аэрозоль для ингаляций дозированный*** в виде раствора желтого цвета со специфическим запахом.

	1 баллон	**1 ингаляция**
фузафунгин	50 мг	125 мкг

Вспомогательные вещества: ароматическая добавка 14868 – 180 мг, этанол безводный – 200 мг, сахарин – 1.25 мг, изопропилмиристат – 85.32 мг, пропеллент 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) – 11386 мг.

10 мл (400 ингаляций) – баллоны аэрозольные алюминиевые с клапаном дозирующего действия (1) в комплекте с насадками-распылителями и колпачком-активатором – упаковки ячейковые контурные (1) с футляром для портативной переноски – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик для местного применения. Обладает антибактериальной и противовоспалительной активностью.

In vitro Биопарокс® *активен в отношении:* Streptococcus spp. группы A, Streptococcus pneumoniae (старое название – Pneumococcus), Staphylococcus spp., некоторых штаммов Neisseria spp., некоторых анаэробов, а также Mycoplasma spp., грибов рода Candida. Предполагается, что фузафунгин обладает аналогичной активностью in vivo.

Фузафунгин оказывает выраженное противовоспалительное действие за счет снижения концентрации фактора некроза опухоли (TNF-а) и подавления синтеза свободных радикалов макрофагами при сохранении фагоцитоза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После ингаляционного применения препарата Биопарокс® фузафунгин в основном, распределяется на поверхности слизистой оболочки ротоглотки и полости носа. Фузафунгин может обнаруживаться в плазме крови в очень низкой концентрации (не более 1 нг/мл), что не влияет на безопасность применения препарата.

ПОКАЗАНИЯ

– лечение инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (ринит, ринофарингит, фарингит, ларингит, трахеит, тонзиллит, состояния после тонзиллэктомии, синусит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют в виде ингаляций (через рот и/или нос).

Взрослым назначают по 4 ингаляции через рот и/или по 2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза/сут.

Детям старше 2.5 лет назначают по 2-4 ингаляции через рот и/или по 1-2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза/сут.

Для максимального использования активности препарата Биопарокс® необходимо соблюдать предписанные дозы и выполнять правила использования приложенных насадок.

Для получения стойкого терапевтического эффекта необходимо соблюдать длительность предписанного лечения: не рекомендуется прекращать лечение при появлении первых признаков улучшения, т.к. преждевременное прекращение терапии может привести к рецидиву.

Препарат следует иметь всегда при себе, поместив его в приложенный футляр для портативной переноски.

Длительность курса лечения, как правило, не превышает 7 дней.

После окончания 7-дневного курса лечения пациент должен обратиться к врачу для оценки эффективности терапии.

При сохранении симптомов заболевания и/или повышенной температуры на фоне терапии препаратом Биопарокс®, пациент должен сообщить об этом лечащему врачу.

В случае наличия выраженных клинических проявлений бактериальной инфекции возможно проведение лечения препаратом Биопарокс® в комбинации с системными антибиотиками.

Правила использования препарата

Перед первым использованием баллона для активации следует нажать на его основание 4 раза.

Ингаляции через нос следует проводить при *ринитах, ринофарингитах, синуситах.* Перед проведением ингаляции следует прочистить нос. Баллон с препаратом необходимо держать вертикально насадкой вверх, зажав его между большим и указательным пальцами. Для проведения ингаляции через нос закрепить насадку на баллоне (желтую для взрослых или прозрачную для детей) и ввести ее в носовой ход (зажав при этом противоположный носовой ход и закрыв рот). Во время глубокого вдоха через нос энергично и до упора нажать на основание баллона.

Ингаляции через рот. Надеть на баллон белую насадку, ввести ее в рот, плотно зажав губами, при этом держа баллон вертикально и слегка под наклоном.

При *фарингитах, тонзиллитах, состояниях после тонзиллэктомии, ларингитах* следует основательно и длительно нажимая на дно баллона, сделать глубокий вдох для полного орошения миндалин и глотки.

При *трахеитах* перед проведением ингаляции необходимо откашляться, затем глубоко вдохнуть аэрозольную смесь и задержать дыхание на несколько секунд для полного орошения трахеи.

Следует через день дезинфицировать насадки с помощью ватного тампона, смоченного в этаноле (90%).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Следующие побочные эффекты были отмечены на фоне приема фузафунгина со следующей частотой: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000) и неустановленной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Аллергические реакции наблюдаются очень редко. Возможно развитие местных, быстро проходящих реакций, главным образом у пациентов, предрасположенных к аллергии.

Общие расстройства и симптомы: очень часто – чиханье, неприятный вкус во рту, покраснение слизистой оболочки глаз; часто – сухость слизистых оболочек дыхательных путей, ощущение раздражения в горле, кашель, тошнота; неустановленной частоты – рвота. Обычно не требуется прекращения лечения.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактический шок.

Со стороны дыхательной системы: очень редко – астматические приступы, приступы бронхиальной астмы, одышка, ларингоспазм, отек Квинке, в т.ч. отек гортани.

Со стороны кожных покровов: очень редко – сыпь, зуд, крапивница.

В случае развития аллергических реакций прием препарата должен быть прекращен, не следует возобновлять прием препарата. В связи с риском развития анафилактического шока в случае появления респираторных, ларингиальных симптомов или кожных (зуд, генерализованная эритема) симптомов рекомендуется немедленная в/м инъекция эпинефрина (адреналина) в дозе 0.01 мг/кг. При необходимости следует провести повторную в/м инъекцию через 15-20 мин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– детский возраст до 2.5 лет (опасность развития ларингоспазма);
– повышенная чувствительность к активному веществу или к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

С *осторожностью* следует применять Биопарокс® у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям и бронхоспазму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные о применении препарата при беременности отсутствуют. Назначать препарат при беременности следует с осторожностью.

В связи с отсутствием данных о выделении с грудным молоком, применение препарата Биопарокс® у кормящих женщин не рекомендуется.

В *длительных исследованиях на лабораторных животных* не выявлено эмбрио-, генотоксических эффектов и тератогенного действия на плод.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендовано превышение длительности стандартного 7-дневного курса лечения в соответствии с общими правилами применения антибиотиков. По окончании 7-дневного курса лечения пациент должен обратиться к врачу для оценки эффективности терапии.

Может вызывать раздражение кожи.

В состав препарата входит незначительное количество этанола, менее 100 мг/доза.

Не распылять препарат в глаза.

Не допускать хранения препарата вблизи сильных источников тепла.

Не подвергать воздействию температуры выше 50°C.

Не допускать нарушения герметичности корпуса баллона и его сжигания, даже после полного использования препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Биопарокс® не влияет на способность к вождению автотранспорта и скорость психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеется ограниченная информация о передозировке фузафунгина.

Симптомы: нарушение кровообращения, онемение во рту, головокружение, усиление боли в горле, жжение в горле.

Лечение: в случае передозировки лечение должно быть симптоматическим с последующим наблюдением.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальных исследований по взаимодействию с другими лекарственными препаратами не проводилось.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Специальных условий хранения не требуется. Срок годности – 2 года. Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

БИПРОЛ (BIPROL)

BISOPROLOL

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)
или ХЕМОФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или белого с едва заметным кремоватым оттенком цвета.

	1 таб.
бисопролола фумарат.....................................	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 44.5 мг, лудипресс ЛЦЕ (лактозы моногидрат – 94.7-98.3%, повидон – 3-4%) – 40 мг, крахмал кукурузный – 8 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0.5 мг, кросповидон (коллидон CL) – 1 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 0.287 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 4000) – 0.287 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1.32 мг, тальк – 0.1 мг, краситель тропеолин O – 0.006 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или белого с едва заметным кремоватым оттенком цвета.

	1 таб.
бисопролола фумарат.....................................	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 62.4 мг, лудипресс ЛЦЕ (лактозы моногидрат – 94.7-98.3%, повидон – 3-4%) – 38.5 мг, крахмал кукурузный – 11 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0.6 мг, кросповидон (коллидон CL) – 1.25 мг, магния стеарат – 1.25 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 0.43 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 4000) – 0.43 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1.968 мг, тальк – 0.148 мг, краситель тропеолин O – 0.024 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

БИСЕПТОЛ (BISEPTOL)

CO-TRIMOXAZOLE

зарегистрировано и произведено
MEDANA PHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для приема внутрь белого или светло-кремового цвета, с земляничным запахом.

	5 мл
сульфаметоксазол	200 мг
триметоприм	40 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилгидроксистеарат, магния алюмосиликат, кармеллоза натрия, лимонной кислоты моногидрат, метилгидроксибензоат, пропилгидроксибензоат, натрия сахаринат, натрия гидрофосфата додекагидрат, мальтитол, ароматизатор земляничный, пропиленгликоль, вода очищенная.

80 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

БИСОГАММА® (BISOGAMMA)

BISOPROLOL

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
ARTESAN PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
или S.C. MAGISTRA C&C S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, выпуклые с одной стороны, с риской на другой стороне, поверхность таблетки скошена к риске.

	1 таб.
бисопролола гемифумарат	5 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, макрогол 6000, титана диоксид (E171), тальк, краситель железа (III) оксид желтый (E172), гипромеллоза (HPMC).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтого до оранжевого цвета, круглые, выпуклые с одной стороны, с риской на другой стороне, поверхность таблетки скошена к риске.

	1 таб.
бисопролола гемифумарат	10 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, макрогол 6000, полисорбат 20, титана диоксид (E171), кальция карбонат (E170), тальк, краситель железа (III) оксид желтый (E172), гипромеллоза (HPMC 5), гипромеллоза (HPMC 50).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

БЛАЗТЕРА® (BLAZTERE)

ZOLEDRONIC ACID

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде лепешки, отдельных агрегатов или порошка белого или почти белого цвета.

	1 фл.
золедроновой кислоты моногидрат	4.264 мг,
что соответствует содержанию золедроновой кислоты	4 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 220 мг, натрия цитрат (для доведения pH) – 24 мг, вода д/и (до лиофилизации) – до 2.5 мл.

Флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
VIDAL
VIDAL
VIDAL

БЛОКТРАН® (BLOCTRAN)

LOSARTAN

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой светлого розовато-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 48 мг, повидон низкомолекулярный (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) – 1.4 мг, крахмал картофельный – 27.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (крахмала натрия гликолат, примогель) – 7 мг, магния стеарат – 0.7 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1.4 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 3.234 мг, коповидон (пласдон S-630, крполивидон) – 0.42 мг, титана диоксид (E171) – 1.064 мг, тальк – 1.077 мг, полисорбат 80 (твин 80) – 0.7 мг, краситель солнечный закат желтый (водорастворимый) (E110) (идакол сансет желтый, сиковит желто-оранжевый 85) – 0.005 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

БЛОКТРАН® ГТ (BLOCTRAN HT)

LOSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до темно-розового или лилового цвета, круглые, двояковыпуклые; на срезе – белого или почти белого цвета.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 40.1 мг, крахмал картофельный – 23.4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (крахмала натрия гликолат) – 7 мг, лактозы моногидрат (сахар молочный) – 3.5 мг, повидон низкомолекулярный (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) – 1.4 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1.4 мг, магния стеарат – 0.7 мг.

Состав оболочки: опадрай II розовый 57U36011 (гипромеллоза (ГПМЦ 2910) – 2.0150 мг, полидекстроза – 1.69 мг, титана диоксид (E171) – 1.6887 мг, тальк – 0.455 мг, мальтодекстрин или декстрин – 0.325 мг, триглицериды среднецепочечные – 0.26 мг, краситель кармин красный (кармин E120) – 0.0663 мг) – 6.5 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

БОБОТИК® (BOBOTIK)

SIMETICONE

зарегистрировано и произведено
MEDANA PHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

◇ ***Капли для приема внутрь*** в виде густой непрозрачной жидкости от белого до белого с кремовым оттенком цвета с фруктовым запахом; допускается разделение на жидкий слой и осадок, которые после взбалтывания образуют однородную эмульсию.

	1 мл
эмульсия симетикона 30%	222.2 мг,
что соответствует содержанию симетикона	66.66 мг

Вспомогательные вещества: натрия сахаринат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, кармеллоза натрия, лимонной кислоты моногидрат, ароматизатор малиновый, вода очищенная.

30 мл – флаконы темного стекла с пробкой-капельницей и завинчивающейся полиэтиленовой крышкой (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, уменьшающий метеоризм. Симетикон (активированный диметикон) представляет собой комбинацию метилированных линейных силоксановых полимеров, стабилизованных триметилсилоксиловыми группами с кремния диоксидом. Снижая поверхностное натяжение на границе раздела фаз, затрудняет образование и способствует разрушению газовых пузырьков в содержимом кишечника и слизи ЖКТ. Высвобождаемые при этом газы могут поглощаться стенками кишечника или выводиться благодаря перистальтике. Это предупреждает образование больших газово-слизистых конгломератов, вызывающих болезненное вздутие живота.

30 мл
Боботик®
Симетикон
капли для приема внутрь
66,66 мг/мл
medana

При соно- и рентгенографии предупреждает возникновение дефектов изображения; способствует лучшему орошению слизистой оболочки толстой кишки контрастными препаратами, препятствуя разрыву контрастной пленки.

Вследствие химической инертности не влияет на микроорганизмы и ферменты, присутствующие в ЖКТ. Не уменьшает всасывание пищи, не изменяет реакцию и объем желудочного сока.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Симетикон после приема внутрь не всасывается из ЖКТ и выводится через кишечник в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- усиленное газообразование и накопление газов в ЖКТ (колики, ощущение наполнения в брюшной полости, метеоризм (в т.ч. в послеоперационном периоде), синдром Ремгельда, аэрофагия);
- подготовка к диагностическим исследованиям органов брюшной полости и малого таза (рентгенография, сонография, гастроскопия и дуоденоскопия – для профилактики образования пены).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, после еды.

Перед применением флакон следует взболтать до получения однородной эмульсии.

Для точной дозировки препарата во время закапывания флакон следует держать вертикально.

При *усиленном газообразовании и накоплении газов в ЖКТ* **детям от 28 дня жизни до 2 лет** назначают по 8 капель (20 мг симетикона) 4 раза/сут; **детям от 2 до 6 лет** – по 14 капель (35 мг симетикона) 4 раза/сут; **детям старше 6 лет и взрослым** – по 16 капель (40 мг симетикона) 4 раза/сут.

Для более удобного введения препарата, в частности маленьким детям, его можно предварительно смешать с небольшим количеством холодной кипяченой воды, детского питания или негазированной жидкости.

После исчезновения симптомов прием препарата следует прекратить.

При *подготовке к диагностическим процедурам (рентгенографическое исследование ЖКТ)* за 1 день до исследования препарат назначают 2 раза/сут (утром и вечером): **детям от 28 дня жизни до 2 лет** – 10 капель (25 мг), **детям от 2 до 6 лет** – 16 капель (40 мг), **детям старше 6 лет и взрослым** – 20 капель (50 мг).

Для *сонографического исследования ЖКТ* за 1 день до исследования препарат назначают 2 раза/сут (утром и вечером) в дозировках, рекомендованных при подготовке к рентгенографическому исследованию. За 3 ч до начала исследования дозу следует повторить.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно развитие аллергических реакций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кишечная непроходимость;
- обструктивные заболевания ЖКТ;
- новорожденные до 28 дня жизни;
- повышенная чувствительность к симетикону и/или другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение препарата возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Отсутствуют данные о безопасности применения препарата у кормящих женщин. В период кормления грудью ребенка препарат должен применяться только в случае необходимости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат не содержит сахара, возможно применение больными с сахарным диабетом и нарушениями пищеварения.

Во время лечения не рекомендуется прием газированных напитков.

Прием препарата может исказить результаты некоторых диагностических тестов, например, тест с использованием гваяковой смолы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает влияния на вождение транспортных средств и обслуживание механических устройств.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщения о передозировке отсутствуют.

Симетикон не всасывается из ЖКТ и передозировка не представляет угрозы для жизни и здоровья.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Симетикон может вызывать нарушение всасывания пероральных антикоагулянтов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

☆БОНАДЭ® (BONADEA)

ETHINYLESTRADIOL, DIENOGEST

зарегистрировано
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)
произведено
HAUPT PHARMA MUNSTER GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
диеногест	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 57.17 мг, крахмал кукурузный – 12 мг, повидон 30ЛП – 3 мг, натрия крахмала гликолат – 5 мг, магния стеарат – 0.8 мг.

Состав пленочной оболочки: акваполиш белый 014.17 МС (гипромеллоза – 48%, гидроксипропилцеллюлоза – 12%, тальк – 20%, масло семян хлопка гидрогенизированное – 5%, титана диоксид – 15%) – 9 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ZENTIVA
Бонадэ®
Контрацептивное средство
63 таблетки
Для приема внутрь
ZENTIVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат. Действие препарата Бонадэ® основано на совместном действии различных факторов, наиболее важным из которых является подавление овуляции и повышение вязкости секрета шейки матки.

Гестагенный компонент препарата Бонадэ®, диеногест, является производным нортестостерона и обладает антиандрогенным действием. Диеногест также оказывает благоприятное действие на липидный профиль, повышая содержание ЛПВП.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КПК), цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность и продолжительность кровотечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Диеногест

Всасывание

После приема внутрь диеногест быстро и почти полностью всасывается. C_{max} в плазме крови (51 нг/мл) достигается через 2.4±1.4 ч после приема препарата. Биодоступность в комбинации с этинилэстрадиолом – около 96%.

Распределение

Диеногест связывается с сывороточным альбумином (90%) и не связывается со специфическими транспортными белками – глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Какое-либо влияние на процессы физиологического транспорта эндогенных стероидов маловероятно. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение концентрации ГСПГ не оказывает влияния на связывание диеногеста с сывороточными белками.

На фармакокинетику диеногеста концентрация ГСПГ не влияет. После приема ежедневной дозы концентрация препарата в плазме крови увеличивается приблизительно в 1-5 раз, а C_{ss} достигается примерно через 4 дня.

Метаболизм

Диеногест метаболизируется преимущественно путем гидроксилирования, но также и путем гидрогенизации, конъюгирования и ароматизации с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Общий клиренс после однократного приема составляет 3.6 л/ч.

$T_{1/2}$ диеногеста составляет 8.5-10.8 ч. Незначительное количество диеногеста выводится почками в неизмененном виде. Метаболиты выводятся почками и с желчью в соотношении 3:1. $T_{1/2}$ метаболитов составляет 14.4 ч.

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. C_{max} в плазме крови (67 нг/мл) достигается в течение 1.5-4 ч. Во время всасывания и "первого прохождения" через печень этинилэстрадиол метаболизируется, в результате чего средняя биодоступность при пероральном применении составляет 44%.

Распределение

Этинилэстрадиол практически полностью (98%), хотя и неспецифично, связывается альбумином. Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПГ. Зафиксированный V_d этинилэстрадиола составляет 2.8-8.6 л/кг.

C_{ss} достигается во время второй половины лечебного цикла, когда уровни лекарственного препарата в сыворотке становятся в 2 раза больше по сравнению с отдельной дозой.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемному конъюгированию как в слизистой оболочке тонкого кишечника, так и в печени. Основной путь метаболизма – ароматическое гидроксилирование, с последующим конъюгированием с глюкуроновой и/или серной кислотами.

Выведение

Скорость метаболического клиренса из плазмы крови составляет 2.3-7 мл/мин/кг. Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови уменьшается, причем снижение носит двухфазный характер: первая фраза характеризуется $T_{1/2}$ около 1 ч, вторая – 10-20 ч.

В неизмененном виде не выводится. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и печенью в соотношении 4:6, с $T_{1/2}$ около 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

– контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Бонадэ® принимают внутрь по 1 таб./сут, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды, в одно и тоже время каждый день. Таблетки принимают в течение 21 дня без перерыва по схеме, указанной на блистере. Каждый блистер содержит 21 таблетку. Каждая таблетка промаркирована днем недели, в который она должна быть принята. В течение следующих 7 дней таблетки не принимают. В этот период должно начаться менструальноподобное кровотечение (кровотечение отмены). Обычно оно начинается спустя 2-3 дня после приема последней таблетки препарата Бонадэ®.

После 7-дневного перерыва, на 8-й день, начинают прием таблеток из новой упаковки (если упаковка содержит 21 таблетку) или блистера (если упаковка содержит 63 таблетки), даже если кровотечение еще не прекратилось. Это означает, что женщина всегда будет начинать новую упаковку (блистер) в один и тот же день недели и, что каждый месяц кровотечение отмены наступит примерно в один и тот же день месяца.

***Начало применения** препарата Бонадэ®*

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце применение препарата Бонадэ® следует начинать в 1-й день естественного менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения). Принимают таблетку, помеченную соответствующим днем недели. Например, если менструация начинается в пятницу, принимают таблетку, помеченную буквами, обозначающими пятницу. Затем, следует продолжать принимать таблетки в следующие дни в установленном порядке. Допустимо также начинать применение со 2-5 дня цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно применять барьерный метод контрацепции (презерватив) в течение первых 7 дней применения таблеток из первой упаковки (блистера).

При переходе с других КПК, контрацептивного вагинального кольца или контрацептивного пластыря можно начать принимать препарат Бонадэ® на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки КПК (т.е. без перерыва в приеме). Если предыдущая упаковка содержала также неактивные таблетки (без активного вещества), можно начинать применять препарат Бонадэ® на следующий день после приема последней активной таблетки. Также можно начать применение позже, но ни в коем случае не позднее следующего дня, после обычного перерыва в применении (перерыв 7 дней для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке).

В случае использования контрацептивного пластыря или контрацептивного вагинального кольца прием препарата Бонадэ® следует начать в день их удаления, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с пероральных контрацептивов, содержащих только прогестаген (мини-пили) можно прекратить прием мини-пили в любой день и начать применение препарата Бонадэ® на следующий день, в то же самое время. В течение первых 7 дней применения таблеток необходимо также использовать дополнительно барьерный метод контрацепции.

При переходе с инъекционного контрацептива, имплантата или внутриматочных контрацептивов (внутриматочная спираль), высвобождающих гестаген, начинать применение препарата Бонадэ® следует в тот день, когда должна быть сделана следующая инъекция или в день удаления имплантата или внутриматочного контрацептива. В течение первых 7 дней применения таблеток необходимо также использовать дополнительно барьерный метод контрацепции.

Сразу *после родов* врач может рекомендовать подождать до окончания первого нормального менструального цикла прежде, чем начинать применение препарата Бонадэ®. Иногда, по рекомендации врача, можно начать применение препарата раньше.

После самопроизвольного выкидыша или аборта в I триместре беременности следует проконсультироваться с врачом. Обычно рекомендуется начать применение препарата немедленно.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме очередной таблетки *менее 12 ч*, контрацептивное действие препарата Бонадэ® сохраняется. Пациентке следует принять таблетку, как только она вспомнит об этом. Следующую таблетку следует принять в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило *более 12 ч*, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше подряд таблеток пропущено, и чем ближе этот пропуск к началу приема или к концу приема, тем выше риск наступления беременности.

В связи с этим можно руководствоваться следующими правилами:

- если пропущена более чем 1 таблетка из упаковки (блистера), следует проконсультироваться с врачом;
- если пропущена 1 таблетка в *первую неделю* применения препарата, следует принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только пациентка вспомнит (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку следует принять в обычное время. Необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение следующих 7 дней. Если половой акт был в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Следует немедленно проконсультироваться с врачом;

- если пропущена 1 таблетка во *вторую неделю* приема препарата, следует принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только пациентка вспомнит (даже, если это означает прием 2 таблеток одновременно). Следующую таблетку следует принять в обычное время. Если женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, контрацептивное действие препарата Бонадэ® сохраняется, и женщина не нуждается в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске 2 и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции в течение 7 дней;
- если пропущена 1 таблетка на *третьей неделе* приема препарата, но в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы, если женщина будет придерживаться любого из двух следующих вариантов:

1. Следует принять пропущенную таблетку как можно скорее, как только пациентка вспомнит (даже если это означает прием 2 таблеток одновременно). Следующую таблетку следует принять в обычное время. Следующую упаковку (блистер) необходимо начать сразу же после окончания приема таблеток из текущей упаковки (блистера), таким образом, не будет перерыва между упаковками (блистерами). Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончатся таблетки из второй упаковки (блистера), но могут отмечаться мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения в дни приема препарата.

2. Следует прекратить применение таблеток из текущей упаковки (блистера), сделать перерыв на 7 или менее дней (включая день пропуска таблетки) и затем начать прием таблеток из новой упаковки (блистера).

Отсутствие ожидаемого менструальноподобного кровотечения после перерыва в применении таблеток может означать, что женщина беременна. В этом случае женщине необходимо проконсультироваться с врачом прежде, чем она начнет применение таблеток из новой упаковки (блистера).

Используя эту схему, женщина всегда может начать применение таблеток из следующей упаковки (блистера) в тот день недели, когда она обычно это делает.

В ситуациях, когда рекомендуется прекратить прием препарата Бонадэ®, или когда его надежность может быть снижена, следует воздержаться от половых контактов или применять негормональные контрацептивные методы (например, презерватив или другие барьерные методы). Не следует применять ритмический или температурный методы. Эти методы могут быть ненадежны, т.к. прием КПК приводит к изменениям базальной температуры и цервикальной слизи.

Прекращение приема препарата

Можно прекратить принимать препарат Бонадэ® в любое время. В случае прекращения применения в связи с желанием забеременеть, обычно рекомендуется дождаться первой нормальной менструации и только после этого попытаться забеременеть. С помощью данного метода легче установить дату родов.

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

В случае возникновения рвоты или диареи действующие вещества препарата Бонадэ® могут не полностью всасываться. Если рвота продолжается 3-4 ч после приема контрацептивной таблетки, результат может быть таким же, как при пропуске приема таблетки. Следует поступать так, как рекомендовано в случае пропуска приема таблетки. В случае сильной диареи следует проконсультироваться у лечащего врача.

Отсрочка начала менструальноподобного кровотечения

Можно отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, если начать принимать таблетки из следующей упаковки (если упаковка содержит 21 таблетку) или блистера (если упаковка содержит 63 таблетки) сразу после окончания текущей упаковки (блистера). Можно принимать таблетки так долго, как это необходимо, или до тех пор, пока таблетки в упаковке (блистере) не кончатся. Если необходимо, чтобы кровотечение отмены началось, следует перестать принимать таблетки. Во время применения таблеток препарата Бонадэ® из новой упаковки (блистера) могут появиться обильные или мажущие кровянистые выделения. Применение таблеток из следующей упаковки (блистера) следует начать после обычного 7-дневного интервала.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Если женщина принимает таблетки, строго соблюдая все рекомендации, менструальноподобные кровотечения наступают примерно в одни и те же дни каждые 4 недели. Если необходимо изменить эти дни, следует сократить (но ни в коем случае не продлевать) следующий интервал без приема таблеток. Например, кровотечение начинается по пятницам, а необходимо, чтобы оно начиналось по вторникам (на 3 дня раньше), тогда следует начать применение таблеток из новой упаковки (блистера) на 3 дня раньше, чем обычно. Если интервал без приема таблеток будет слишком коротким, кровотечение может совсем не наступить в данный интервал. Однако во время применения таблеток из новой упаковки (блистера) могут появиться обильные или мажущие кровянистые выделения.

Особые группы пациентов

Детям и подросткам препарат Бонадэ® показан только после наступления менархе.

Препарат Бонадэ® не показан **после наступления менопаузы**.

Препарат противопоказан **женщинам с тяжелыми заболеваниями печени** до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму.

Препарат Бонадэ® специально не изучался у **женщин с нарушениями функции почек**. Имеющиеся данные не предполагают изменения режима дозирования у таких пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата Бонадэ® могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения.

На фоне применения препарата Бонадэ® могут наблюдаться и другие нежелательные эффекты, хотя их появление не обязательно у всех пациенток.

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы у женщин, принимавших КПК, однако, возможно, описанные реакции и не были вызваны этими таблетками. Перечисленные ниже нежелательные реакции обычно возникают в течение первых месяцев использования контрацептивных таблеток и со временем, как правило, ослабевают.

Побочные эффекты, выявленные в ходе применения действующих веществ препарата Бонадэ®, приведены с распределением по частоте развития и по системам органов. Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи) и неуточненной частоты.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – вагинит, вульвовагинит, вагинальный кандидоз или другие грибковые вульвовагинальные инфекции; редко – сальпингоофорит (аднексит), инфекции мочевыводящих путей, цистит, мастит, цервицит, грибковые инфекции, герпетическое поражение полости рта, грипп, бронхит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусная инфекция.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто – кисты яичника; редко – кисты придатков матки, миома матки, липома молочной железы, кисты молочных желез, фиброзно-кистозная мастопатия.

Аллергические реакции: редко – аллергический дерматит, атопический дерматит, нейродермит, экзема; неуточненной частоты – крапивница, многоформная эритема.

Со стороны системы кроветворения: редко – анемия.

Со стороны эндокринной системы: редко – вирилизм.

Психические нарушения: редко – депрессия; очень редко – изменения настроения; неуточненной частоты – снижение настроения, бессонница, нарушения сна, агрессия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, мигрень; редко – ишемический инсульт, цереброваскулярные расстройства, дистония.

Со стороны органа зрения: редко – сухость слизистой оболочки глаз, раздражение слизистой оболочки глаз, осциллопсия; неуточненной частоты – непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – внезапная потеря слуха, шум в ушах, головокружение, нарушение слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – сердечно-сосудистые расстройства, тахикардия, тромбоз или тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебит, повышение диастолического АД, ортостатическая циркуляторная дистония, приливы, варикозное расширение вен, заболевания вен, боль по ходу вен; нечасто – повышение, понижение АД.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхиальная астма, гипервентиляция.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – боль в животе, включая боли в верхних и нижних отделах живота, дискомфорт, вздутие, тошнота, рвота, диарея; редко – гастрит, энтерит, диспепсия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – зуд (в т.ч. генерализованный зуд), акне, алопеция, сыпь, включая макулярную сыпь; редко – псориаз, гипергидроз, хлоазма, гиперпигментация, себорея, перхоть, гирсутизм, целлюлит, сосудистые звездочки; неуточненной частоты – узловатая эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – боли в спине, дискомфорт в области мышц и скелета, миалгия, боли в конечностях.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто – боль в молочных железах, ощущение дискомфорта; нечасто – изменение продолжительности и объема менструальноподобных кровотечений, включая обильное менструальноподобное кровотечение, скудные менструальноподобные кровянистые выделения и отсутствие менструальноподобных кровянистых выделений, ациклические кровотечения, в т.ч. кровотечения из влагалища и метроррагия, увеличение размеров молочных желез, нагрубание и чувство распирания в молочной железе, отек молочной железы, болезненные менструальноподобные кровянистые выделения, выделения из влагалища, боли в области малого таза; редко – дисплазия эпителия шейки матки, диспареуния, галакторея; неуточненной частоты – выделения из молочных желез, снижение либидо, повышение либидо.

Общие расстройства и нарушения: нечасто – повышение аппетита, утомляемость, астения, плохое самочувствие, изменения массы тела (увеличение, снижение и колебания массы тела); редко – анорексия, боли в груди, периферические отеки, гриппоподобные явления, повышение температуры тела, раздражительность; неуточненной частоты – задержка жидкости.

Со стороны лабораторных показателей: редко – гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия.

У женщин с эстрогенозависимым наследственным ангионевротическим отеком могут провоцироваться или ухудшаться симптомы ангионевротического отека. У женщин, использующих КПК, наблюдается небольшое увеличение частоты выявления рака молочной железы. Т.к. рак молочной железы редко возникает у женщин до 40 лет, то с учетом общего риска развития рака молочной железы, дополнительное число случаев заболевания очень незначительно. Связь с применением КПК не известна.

При возникновении нежелательных эффектов, не указанных в инструкции, женщине следует сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Бонадэ® не следует применять при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какое-либо из этих состояний развивается впервые на фоне его применения, препарат следует немедленно отменить.

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий сердца; неконтролируемая артериальная гипертензия, серьезное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация, курение в возрасте старше 35 лет;
- врожденная или приобретенная предрасположенность к артериальным или венозным тромбозам (резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, наличие антител к фосфолипидам, волчаночный антикоагулянт);
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей печеночных ферментов);

- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Іарр или нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу);
- ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- обширная травма.

С осторожностью

Следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КПК в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболий: курение; ожирение (индекс массы тела менее 30 кг/м^2); дислипопротеинемия, артериальная гипертензия; мигрень без очаговой неврологической симптоматики; неосложненные пороки клапанного аппарата сердца; наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет; СКВ; гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего применения половых гормонов (например, желтуха, холестаз, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности, хорея Сиденхема);
- послеродовой период.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Бонадэ® не следует применять при беременности. Если беременность выявляется во время применения препарата, его следует сразу же отменить и обратиться к врачу. Однако обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые гормоны до беременности или при приеме половых гормонов по неосторожности в ранние сроки беременности.

Прием КПК может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их использование не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При наличии любого из перечисленных ниже состояний или факторов риска следует тщательно оценить потенциальный риск и ожидаемую пользу от терапии и обсудить ее с женщиной до того как она решит начать прием препарата. В случае усиления симптомов имеющегося заболевания, обострения болезни или появления первых признаков этих состояний или факторов риска при применении данного препарата, необходимо проконсультироваться с врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Тромбоз

Риск тромбоза глубоких вен у женщин, принимающих КПК, выше, чем у тех, которые их не принимают, но не так высок, как во время беременности.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии взаимосвязи между применением КПК и повышенным риском возникновения тромбозов и тромбоэмболических заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен и легочной эмболии при приеме КПК. Данные осложнения встречаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год применения таких препаратов, преимущественно в течение первых 3 месяцев. Повышенный риск существует при первоначальном использовании КПК или при возобновлении использования одного и того же или разных КПК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более).

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные КПК (<50 мкг этинилэстрадиола) в 2-3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КПК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

В очень редких случаях венозная или артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу.

ВТЭ, проявляющаяся в виде тромбоза глубоких вен и/или эмболии легочной артерии, может возникнуть при использовании любого КПК.

Крайне редко при использовании КПК возникает тромбоз в других кровеносных сосудах, например, венах и артериях печени, брыжейки, почек, мозга или сетчатки.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ): односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно – как признаки других более или менее тяжелых событий (например, инфекция дыхательных путей).

В случае возникновения у женщин, принимающих КПК, симптомов, перечисленных выше, необходимо немедленно проконсультироваться с врачом.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с увеличением возраста;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста, риск увеличивается, особенно у женщин старше 35 лет). При применении препарата Бонадэ® следует прекратить курение, особенно, если возраст женщины превышает 35 лет;
- при указании в семейном анамнезе на наличие венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте. В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Бонадэ®;
- при избыточной массе тела (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
- при дислипопротеинемии;
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при заболеваниях клапанного аппарата сердца;
- при фибрилляции предсердий;
- при системной красной волчанке;
- при сахарном диабете;
- при серповидноклеточной анемии;
- при длительной иммобилизации, серьезном хирургическом вмешательстве, любой операции на нижних конечностях или обширной травме. В этих ситуациях необходимо прекратить использование (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять прием препарата в течение 2 недель после окончания иммобилизации.

Опухоли

Связь между приемом КПК и раком молочной железы не доказана, хотя у женщин, принимающих КПК, он выявляется несколько чаще, чем у женщин того же самого возраста, не использующих КПК.

Возможно, эти различия вызваны тем, что при применении препарата женщины наблюдаются у специалистов и поэтому рак молочной железы выявляется на ранней стадии чаще.

Наиважнейшим фактором риска возникновения рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Некоторые эпидемиологические исследования показывают, что длительное применение КПК может внести свой вклад в повышение данного риска. Однако до сих пор продолжается дискуссия о том, насколько этот результат зависит от других факторов, таких как скрининговые исследования шейки матки и более свободное сексуальное поведение и отказ от барьерных методов контрацепции.

Мета-анализ результатов 54 эпидемиологических исследований говорит о несколько повышенном относительном риске выявления рака молочной железы у женщин, применяющих КПК (относительный риск 1.24). Повышенный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения применения КПК. Учитывая тот факт, что рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, увеличение количества диагностируемого рака молочной железы у женщин, принимающих или ранее принимавших КПК, мало по сравнению с общим риском рака молочной железы. Данные исследования не подтверждают наличие причинно-следственной связи. Причиной наблюдаемого повышения числа случаев выявления рака молочной железы у женщин, принимающих КПК, может быть более ранняя диагностика, биологическое действие препаратов или сочетание этих факторов. Рак молочной железы, диагностируемый у женщин, принимающих или ранее принимавших КПК, обычно представляет собой менее клинически запущенный рак, чем у пациенток, которые никогда их не применяли.

Были диагностированы отдельные случаи доброкачественных опухолей печени и, значительно реже, злокачественных опухолей печени у женщин, принимающих КПК. В редких случаях такие опухоли становились причиной угрожающего жизни внутрибрюшного кровотечения. В случае возникновения сильной боли в верхней части брюшной полости, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения у женщин, принимающих КПК, необходимо немедленно проконсультироваться с врачом.

Другие состояния

У женщин, страдающих гипертриглицеридемией или имеющих указание на это заболевание в семейном анамнезе, может быть повышен риск возникновения панкреатита при применении КПК.

Несмотря на то, что у многих женщин, принимающих КПК, отмечалось небольшое повышение АД, клинически значимое повышение встречается редко. Однако если развивается клинически значимое повышение АД во время приема КПК, то врачу, в целях предосторожности, лучше рекомендовать прекратить прием КПК и начать лечение артериальной гипертензии. Применение препарата может быть продолжено, если с помощью антигипертензивной терапии будут достигнуты нормальные значения АД.

Отмена КПК может быть неизбежна при острых и хронических нарушениях функции печени до тех пор, пока все показатели функции печени не придут в норму. Рецидивы холестатической желтухи, возникшей впервые во время беременности или во время предшествующего ей периода использования КПК, также требуют прекращения приема препарата.

Несмотря на то, что КПК могут оказывать влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет доказательств того, что женщинам с сахарным диабетом и использующим низкодозированные пероральные контрацептивные препараты (содержащие <0.05 мг этинилэстрадиола), необходимо изменить режим дозирования. Однако за женщинами с сахарным диабетом, принимающими низкодозированные пероральные контрацептивные препараты, необходимо устанавливать надлежащий контроль.

Болезнь Крона и язвенный колит могут быть связаны с применением КПК. Иногда может появляться хлоазма (гиперпигментация кожи лица), особенно если она наблюдалась при беременности. Женщинам с предрасположенностью к хлоазме во время применения КПК следует избегать прямых солнечных лучей и воздействия других ультрафиолетовых излучений.

Снижение эффективности

Эффективность КПК может понизиться, например, в случае пропуска приема таблеток, в случае расстройств со стороны ЖКТ или одновременного применения других лекарственных препаратов.

Нерегулярность цикла

Во время применения любых КПК могут появляться нерегулярные кровотечения (мажущие выделения или прорывное кровотечение), особенно в первые месяцы приема таблеток. Кровотечения обычно прекращаются по мере адаптации организма к препарату Бонадэ® (обычно после 3 циклов приема таблеток). Если кровотечения продолжаются, и степень их тяжести возрастает, следует проконсультироваться со специалистом.

Отсутствие очередного кровотечения отмены

У некоторых женщин кровотечение отмены не возникает во время перерыва в приеме таблеток. Если препарат принимался в соответствии с инструкцией, возникновение беременности маловероятно. Однако если таблетки принимались нерегулярно, или кровотечение отмены не возникло два раза подряд, то до продолжения применения препарата необходимо исключить беременность.

Лабораторные исследования

Использование КПК может оказать влияние на результаты лабораторных исследований, включая биохимические показатели эффективности работы печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на концентрацию белков плазмы крови, например, кортикостероид-связывающего глобулина, а также на липидный/липопротеиновый состав крови, показатели углеводного обмена и показатели свертывающей системы крови. Однако обычно отклонения остаются в пределах диапазона нормальных лабораторных значений.

Медицинский осмотр

Перед первым назначением или возобновлением приема препарата Бонадэ®, необходимо собрать подробный анамнез и провести медицинский осмотр с учетом противопоказаний, особых указаний и мер предосторожности. Обследование необходимо регулярно повторять. Регулярное медицинское обследование также необходимо из-за наличия противопоказаний (например, транзиторные ишемические состояния и т.п.) или факторов риска (например, указание в семейном анамнезе на наличие венозного или артериального тромбоза), которые могут возникнуть впервые только во время применения КПК. Периодичность и характер таких обследований должны базироваться на утвержденных практических методиках, адаптированных к конкретной пациентке, но в общем случае они должны включать в себя, прежде всего, измерение АД, определение состояния молочных желез, органов брюшной полости и малого таза, включая исследование цервикальной слизи и цитологическое исследование влагалищных мазков. В случае длительного применения препарата обследование необходимо проходить, не реже 1 раза в 6 мес.

Женщине необходимо проконсультироваться с врачом как можно скорее:
- при каких-либо изменениях здоровья, особенно любых состояниях, перечисленных в инструкции по применению;
- при локальном уплотнении в молочной железе;
- при назначении других лекарственных препаратов;
- если ожидается длительная иммобилизация (например, наложение гипсовой повязки на нижнюю конечность), планируется госпитализация или операция (необходима консультация с врачом за 4-6 недель до нее);
- при возникновении необычно сильного маточного кровотечения;
- если женщина забыла принять таблетку в первую неделю приема упаковки (блистера) и имела половой акт за неделю до этого;
- если дважды подряд не было очередного кровотечения отмены или при подозрении на беременность (не следует начинать прием следующей упаковки (блистера) до консультации с врачом).

Женщину следует предупредить о том, что препарат Бонадэ® не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности необходимо соблюдать осторожность, т.к. во время приема препарата Бонадэ® в редких случаях может возникать головокружение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сведений о серьезных побочных эффектах при передозировке не зарегистрировано.

Симптомы: могут появиться тошнота, рвота и небольшие вагинальные кровотечения или мажущие кровянистые выделения.

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат Бонадэ® может влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

Препараты, которые могут снижать эффективность препарата Бонадэ®

К ним относятся препараты, используемые для лечения:
- эпилепсии (например, примидон, фенитоин, барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, фелбамат) – необходимо использование барьерных методов контрацепции в течение всего цикла терапии и еще 28 дней после ее окончания;
- туберкулеза (например, рифампицин, рифабутин) и ВИЧ-инфекции (например, ритонавир, невирапин) – необходимо использование барьерных методов контрацепции в течение всего цикла терапии и еще 28 дней после ее окончания;
- антибиотики для лечения некоторых других инфекционных заболеваний (например, пенициллин, тетрациклины, гризеофульвин) – необходимо использование барьерных методов контрацепции в течение всего цикла терапии и еще 7 дней после ее окончания;
- лекарственные средства на основе зверобоя продырявленного (используемые для лечения депрессивных состояний) – необходимо использование барьерных методов контрацепции в течение всего цикла терапии и еще 28 дней после ее окончания.

Препараты, которые могут влиять на метаболизм активных компонентов препарата Бонадэ®

К ним относятся:
- противогрибковые препараты (например, кетоконазол);
- блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (например, циметидин);
- некоторые препараты для лечения артериальной гипертензии (например, верапамил, дилтиазем);
- антибиотики для лечения бактериальных инфекций (макролиды, например, эритромицин);
- антидепрессанты;
- грейпфрутовый сок.

Женщине следует сообщать лечащему врачу, о том, какие лекарства (включая лекарственные препараты растительного происхождения) она принимает или недавно принимала. Необходимо сообщать любому врачу (включая стоматолога), назначающему другие препараты, а также фармацевту, о том, что женщина принимает препарат Бонадэ®. В некоторых случаях врач может рекомендовать дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (презерватив).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

☆БОНЕФОС® (BONEFOS®)

CLODRONIC ACID

зарегистрировано и произведено
BAYER OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, светло-желтого цвета, с маркировкой "BONEFOS"; содержимое капсул – частично гранулированный порошок белого цвета.

	1 капс.
динатрия клодроната тетрагидрат	500 мг,
что соответствует содержанию динатрия клодроната безводного	400 мг

Вспомогательные вещества: кальция стеарат – 2.85 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2.85 мг, лактозы моногидрат – 41.5 мг, тальк – 22.8 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
100 шт. – флаконы пластмассовые (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, с риской на одной из сторон; методом надавливания слева от риски нанесено "L", справа от риски – "134"; на изломе – однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой того же цвета.

	1 таб.
динатрия клодроната тетрагидрат	1000 мг,
что соответствует содержанию динатрия клодроната безводного	800 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силицинизированная (целлюлоза микрокристаллическая 98%, кремний коллоидный безводный 2%) – 165 мг, кроскармеллоза натрия – 22 мг, стеариновая кислота – 15 мг, магния стеарат – 8 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый (поливиниловый спирт, частично гидролизованный 40%, титана диоксид 25%, макрогол 3350 20.2%, тальк 14.8%).

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для в/в введения прозрачный, бесцветный, без видимых частиц.

	1 мл	**1 амп.**
динатрия клодроната тетрагидрат	75 мг	375 мг,
что соответствует содержанию динатрия клодроната безводного	60 мг	300 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – до pH 5, вода д/и – до 1 мл.

5 мл – ампулы стеклянные (5) – вкладыши из картона (1) – коробки картонные.

Бонефос®
400 мг
Клодроновая кислота
Капсулы
BAYER
— 400 мг
— 100 капсул
— Для приема внутрь

Бонефос®
800 мг
Клодроновая кислота
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
BAYER
— 800 мг
— 60 таблеток покрытых пленочной оболочкой
— Для приема внутрь

Бонефос®
60 мг/мл
Клодроновая кислота
Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения
5 мл = 300 мг
BAYER
— 60 мг/мл
— 5x5 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор костной резорбции, бисфосфонат. Клодроновая кислота относится к группе бисфосфонатов и является аналогом естественного пирофосфата. Бисфосфонаты обладают высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани. Основным механизмом действия клодроновой кислоты является подавление активности остеокластов и уменьшение опосредованной ими резорбции костной ткани.

Способность клодроновой кислоты ингибировать резорбцию костной ткани у людей была подтверждена в процессе гистологических, кинетических и биохимических исследований. Тем не менее, точные механизмы этого процесса до конца не изучены.

Клодроновая кислота подавляет активность остеокластов, уменьшая концентрацию кальция в сыворотке крови, а также выделение кальция и гидроксипролина с мочой.

In vitro бисфосфонаты тормозят преципитацию фосфата кальция, блокируют его трансформацию в гидроксиапатит, задерживают агрегацию кристаллов апатитов в более крупные кристаллы и замедляют растворение этих кристаллов.

При применении клодроновой кислоты в монотерапии в дозах, достаточных для ингибирования резорбции костной ткани, влияния на нормальную минерализацию кости у человека не наблюдалось. У больных раком молочной железы и множественной миеломой отмечалось снижение вероятности переломов костей.

Клодроновая кислота снижает частоту развития метастазов в кости при первичном раке молочной железы. У больных с операбельным раком молочной железы для профилактики метастазов в кости также отмечалось снижение смертности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Всасывание клодроновой кислоты из ЖКТ происходит быстро и составляет приблизительно 2%. После приема внутрь однократной дозы C_{max} препарата в сыворотке крови достигается через 30 мин. Благодаря выраженному сродству клодроновой кислоты к кальцию и другим двухвалентным катионам, всасывание клодроновой кислоты значительно снижается при приеме препарата с пищей или лекарственными средствами, содержащими двухвалентные катионы. При приеме клодроновой кислоты внутрь за 1 ч до приема пищи относительная биодоступность составляет 91%, за 30 мин – 69% соответственно (снижение биодоступности при этом статистически не значимо). Существенные колебания показателей всасываемости клодроновой кислоты из ЖКТ также наблюдаются, как среди различных пациентов, так и у одного и того же пациента. Несмотря на значительные колебания показателей всасывания у одного и того же пациента, количество получаемой в ходе длительного лечения клодроновой кислоты остается постоянным.

Распределение

Связывание клодроновой кислоты с белками плазмы крови низкое. V_d – 20-50 л.

Выведение

Выведение клодроновой кислоты из сыворотки крови характеризуется двумя фазами: фазой распределения с $T_{1/2}$ около 2 ч и фазой элиминации, протекающей очень медленно, поскольку клодроновая кислота прочно связывается с костной тканью. Клодроновая кислота выводится из организма главным образом почками. Около 80% определяется в моче в течение нескольких дней после приема препарата. Клодроновая кислота, связанная с костной тканью (около 20% всосавшейся дозы), выводится из организма более медленно. Почечный клиренс составляет приблизительно 75% от плазменного клиренса.

Четкая связь между концентрацией клодроновой кислоты в плазме крови и терапевтическим эффектом или побочными реакциями отсутствует.

Фармакокинетика в особых клинических случаях.

Фармакокинетический профиль препарата не зависит от возраста, метаболизма препарата или функциональных нарушений, за исключением почечной недостаточности, вызывающей снижение почечного клиренса клодроновой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

- остеолитические метастазы злокачественных опухолей в кости;
- миеломная болезнь (множественная миелома);
- гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь и в/в в виде инфузий.

Капсулы по 400 мг следует глотать, не разжевывая.

Таблетки по 800 мг можно разделить на две части, однако обе части следует принять одновременно. Не следует измельчать или растворять таблетки перед приемом.

Суточную дозу 1600 мг (2 таб.) рекомендуется принимать однократно утром натощак, запивая стаканом воды. После приема препарата больной должен в течение часа воздерживаться от приема пищи, питья (за исключением обыкновенной воды) и приема других лекарственных средств.

При превышении суточной дозы 1600 мг ее принимают в два приема. Первую дозу нужно принять, как рекомендовано выше. Вторую дозу следует принять в промежутке между приемами пищи, через 2 ч после или за 1 ч до еды, питья (кроме обыкновенной воды) или приема внутрь каких бы то ни было других лекарственных средств.

Препарат Бонефос® нельзя принимать с молоком, пищей, а также с препаратами, содержащими кальций или другие двухвалентные катионы, поскольку все они нарушают всасывание клодроновой кислоты.

Для приготовления раствора для инфузии необходимую дозу растворяют в 500 мл 0.9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы.

До и во время лечения следует обеспечить достаточное поступление жидкости больному, а также контролировать функцию почек и концентрацию кальция в сыворотке крови.

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными новообразованиями

Препарат назначают по 300 мг в/в капельно в течение 2 ч (не менее) ежедневно (не более 7 дней подряд) до достижения нормальной концентрации кальция в сыворотке крови (что обычно происходит в течение 5 дней) или 1500 мг в/в капельно в течение 4 ч однократно. При необходимости инфузию можно повторить или назначить Бонефос® внутрь. При развитии гипокальциемии рекомендуется кратковременный перерыв в лечении.

Если в/в введение невозможно, то Бонефос® назначают внутрь в начальной дозе 2400-3200 мг ежедневно. В зависимости от индивидуальной реакции на лечение, при снижении содержания кальция в крови до нормального уровня дозу постепенно сокращают до 1600 мг.

Остеолитические изменения костей, обусловленные злокачественными опухолями без гиперкальциемии

Дозу в каждом случае определяют индивидуально. Рекомендуемая начальная доза составляет 1600 мг/сут. По клиническим показаниям она может быть увеличена, максимально – до 3200 мг/сут.

Пациенты с почечной недостаточностью

Клодроновая кислота выводится главным образом почками. Поэтому при лечение пациентов с почечной недостаточностью требуется осторожность. Препарат не следует назначать внутрь в дозах, превышающих 1600 мг/сут в течение длительного времени. Дозу препарата Бонефос® следует уменьшать в соответствии со следующими рекомендациями:

Степень почечной недостаточности	Клиренс креатинина (мл/мин)	Доза
Легкая	50-80	1600 мг/сут (уменьшение дозы не рекомендуется)
Умеренная	30-50	1200 мг/сут
Тяжелая	10-30	800 мг/сут
Тяжелая (терминальная)	<10	Применение препарата Бонефос® противопоказано

Пациенты пожилого возраста

Нет данных о необходимости изменять дозу препарата у пожилых пациентов. В клинических испытаниях, в которых принимали участие **пациенты старше 65 лет**, не было отмечено побочных эффектов, специфичных для данной группы пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частым побочным эффектом является диарея, которая обычно проявляется в легкой форме и наблюдается чаще всего при применении препарата в высоких дозах. Подобные реакции могут наблюдаться как при приеме препарата внутрь, так и при его в/в введении, хотя частота их возникновения может отличаться.

Данные представлены на основе классификации систем органов по MedDRA (медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности). Во внимание должны быть приняты ранее известные побочные эффекты и другие состояния, связанные с применением препарата Бонефос®. Частота возникновения побочных эффектов определена как: часто >1% и < 10% (1/100 назначений), редко >0.01% и < 0.1% (1/10 000 назначений).

Со стороны метаболизма: часто – бессимптомная гипокальциемия; редко – гипокальциемия, сопровождающаяся клиническими проявлениями; повышение концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке (связанное со снижением уровня кальция в сыворотке), повышение концентрации ЩФ в сыворотке (у пациентов с метастазами уровень ЩФ также может повышаться из-за наличия метастазов в печени и костях).

Со стороны пищеварительной системы: часто и обычно в легкой форме – диарея, тошнота, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение трансаминаз обычно в пределах нормы; редко – повышение трансаминаз в 2 раза, по сравнению с нормой, без нарушения функции печени.

Со стороны кожи и ее придатков: редко – реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся в виде кожных реакций.

Побочные реакции, о которых сообщалось в рамках постмаркетингового применения препарата.

Со стороны дыхательной системы: у пациентов с бронхиальной астмой, с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте в анамнезе наблюдались нарушения функции дыхания, бронхоспазм.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина сыворотки и протеинурия), тяжелая почечная недостаточность, особенно после быстрого в/в введения клодроновой кислоты в высоких дозах. Единичные случаи почечной недостаточности, в т.ч. с летальным исходом, особенно при одновременном применении с НПВС, наиболее часто – с диклофенаком.

Со стороны костно-мышечной системы: единичные сообщения о развитии остеонекроза челюсти, главным образом у пациентов, которые получали предшествующую терапию аминобисфосфонатами, такими как золедроновая кислота и памидроновая кислота. Сообщалось о случаях возникновения сильной боли в костях, суставах и/или мышцах, у пациентов, принимавших препарат Бонефос®. Однако такие сообщения были нечастыми, и по данным рандомизированных клинических исследований не обнаружено различия в частоте встречаемости этих явлений у пациентов, принимавших препарат Бонефос®, и у пациентов из группы плацебо. Подобные симптомы развивались через несколько дней или несколько месяцев после начала приема препарата Бонефос®.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации;
- сопутствующая терапия другими бисфосфонатами;
- тяжелая (терминальная) почечная недостаточность (КК менее 10 мл/мин);
- детский возраст (в связи с отсутствием клинического опыта);
- повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.

С *осторожностью* следует применять Бонефос® у пациентов с нарушением функции почек.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота через плацентарный барьер у человека, а также может ли препарат вызывать повреждение плода или влиять на репродуктивную функцию человека. Установлено, что клодроновая кислота проникает через плацентарный барьер у животных.

Неизвестно, проникает ли клодроновая кислота в грудное молоко.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До и во время проведения терапии препаратом Бонефос® необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и концентрацию кальция в сыворотке крови. Это особенно важно при назначении препарата Бонефос® в виде в/в инфузий, а также для больных с гиперкальциемией и почечной недостаточностью.

В/в введение препарата Бонефос® в дозах, значительно превышающих рекомендуемые, может вызвать тяжелые повреждения почек, особенно при слишком высокой скорости инфузий.

Имеются сообщения о развитии остеонекроза челюсти, обычно связанного с экстракцией зуба и/или с местной инфекцией (в т.ч. остеомиелит) у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, включающую и в/в и пероральное применение бисфосфонатов.

Следует обсудить необходимость проведения профилактической санации зубов перед терапией бисфосфонатами у пациентов с наличием факторов риска (например, рак, химиотерапия, лучевая терапия, прием кортикостероидов, плохая гигиена полости рта); следует избегать инвазивных стоматологических вмешательств у пациентов, получающих бисфосфонаты.

Совместимость концентрата для инфузионного раствора с другими препаратами или растворами для инъекций не исследовалась. Препарат следует разбавлять и вводить только в соответствии с рекомендациями, изложенными в разделе "Режим дозирования."

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не изучено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при в/в введении клодроновой кислоты в высоких дозах сообщалось об увеличении концентрации креатинина в сыворотке крови и нарушение функции почек.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Необходимо обеспечить больному поступление достаточного количества жидкости, а также контролировать функцию почек и содержание кальция в сыворотке крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение с другими бисфосфонатами противопоказано.

Имеются данные о связи между приемом клодроновой кислоты и нарушением работы почек при одновременном назначении НПВС, чаще всего диклофенака.

Вследствие большой вероятности развития гипокальциемии, следует соблюдать осторожность при назначении клодроновой кислоты вместе с аминогликозидами.

Сообщалось, что одновременный прием эстрамустина фосфата вместе с клодроновой кислотой приводит к увеличению концентрации эстрамустина фосфата в сыворотке крови до 80%.

Сообщалось, что одновременный прием эстрамустина вместе с клодроновой кислотой, приводит к увеличению концентрации эстрамустина в сыворотке крови до 80%. Клодроновая кислота образует с двухвалентными катионами (например, Ca^{2+} и Fe^{2+}) плохо растворимые комплексы, поэтому таблетки препарата Бонефос® не рекомендуется принимать одновременно с пищевыми продуктами или лекарствами, содержащими двухвалентные катионы (например, антацидами или препаратами железа), что может привести к снижению биодоступности клодроновой кислоты.

Фармацевтическое взаимодействие

Совместимость концентрата для инфузионного раствора с другими препаратами или растворами для инъекций не исследовалась. Препарат следует разбавлять и вводить только в соответствии с указанными рекомендациями.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности концентрата для приготовления раствора для в/в введения – 3 года; для таблеток и капсул – 5 лет.

Приготовленный раствор для инфузии можно хранить не более 24 ч при температуре от 2° до 8°C.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

БРИТОМАР (BRITOMAR)

TORASEMIDE

зарегистрировано
Laboratorios NOVAG S.A. (Испания)
произведено
FERRER INTERNACIONAL S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "SN" на одной стороне.

	1 таб.
торасемид	5 мг

Вспомогательные вещества: камедь гуаровая – 3.4 мг, крахмал кукурузный – 30.77 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.42 мг, магния стеарат – 0.25 мг, лактозы моногидрат – до 85 мг.

15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "SN" на одной стороне.

	1 таб.
торасемид	10 мг

Вспомогательные вещества: камедь гуаровая – 6.8 мг, крахмал кукурузный – 61.54 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.85 мг, магния стеарат – 0.51 мг, лактозы моногидрат – до 170 мг.

15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Бритомар 5 мг
Торасемид
таблетки пролонгированного действия
NYCOMED
30 таблеток
Для приема внутрь
ferrer

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

"Петлевой" диуретик. Основной механизм действия препарата обусловлен обратимым связыванием торасемида с контранспортером натрия/хлора/калия, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия и уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды.

Бритомар 10 мг
Торасемид
таблетки пролонгированного действия
NYCOMED
30 таблеток
Для приема внутрь
ferrer

Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом он проявляет большую активность и его действие более продолжительно.

Диуретический эффект развивается примерно в течение часа после приема препарата внутрь, достигая максимума через 3-6 ч, и продолжается от 8 до 10 ч.

Снижает систолическое и диастолическое АД в положении лежа и стоя.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Препарат Бритомар таблетки пролонгированного действия обеспечивает постепенное высвобождение торасемида, снижая колебания его концентрации в крови, по сравнению с препаратами торасемида в лекарственной форме таблетки с обычным высвобождением.

Всасывание

После приема нескольких доз препарата относительная биодоступность пролонгированной формы, по сравнению с обычной лекарственной формой, составляет около 102%. Активное вещество всасывается из ЖКТ с ограниченным эффектом "первого прохождения" через печень. C_{max} в плазме крови достигается в течение 1.5 ч после приема внутрь. Прием пищи не оказывает значительного влияния на абсорбцию препарата. Нарушение функции почек и/или печени не влияют на всасывание препарата.

Распределение

Более 99% торасемида связывается с белками плазмы крови.

V_d у здоровых добровольцев и у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью или хронической сердечной недостаточностью – от 12 до 15 л. У пациентов с циррозом печени V_d увеличивается вдвое.

Метаболизм

Метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2C9 с образованием трех метаболитов.

Основной метаболит – это производное карбоновой кислоты, является фармакологически неактивным. Два других метаболита, которые в организме образуются в незначительном количестве, обладают некоторой диуретической активностью, но их концентрация слишком мала, чтобы оказывать какое-либо значимое клиническое действие.

Выведение

$T_{1/2}$ торасемида у здоровых добровольцев составляет 4 ч. Около 80% от принятой во внутрь дозы выводится почками в виде метаболитов и около 20% в неизменном виде (у пациентов с нормальной функцией почек). Общий клиренс торасемида составляет 41 мл/мин и почечный клиренс – около 10 мл/мин, что соответствует примерно 25% от общего.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации снижен печеночный и почечный клиренс препарата. У таких пациентов общий клиренс торасемида на 50% меньше, чем у здоровых добровольцев, а $T_{1/2}$ и общая биодоступность соответственно выше.

У пациентов с почечной недостаточностью, почечный клиренс торасемида заметно снижен, но это не отражается на общем клиренсе препарата. Диуретический эффект при почечной недостаточности может быть достигнут применением препарата в высоких дозах. Общий клиренс торасемида и $T_{1/2}$ остаются на том же уровне в случае сниженной функции почек, за счет метаболизма в печени.

У пациентов с циррозом печени V_d, $T_{1/2}$ и почечный клиренс препарата повышены, но общий клиренс остается неизменным.

Фармакокинетический профиль торасемида у пациентов пожилого возраста сходен с таковым у молодых пациентов, за тем исключением, что имеет место снижение почечного клиренса препарата из-за характерного возрастного нарушения снижения функции почек у пожилых пациентов. Общий клиренс и $T_{1/2}$ при этом не меняются.

ПОКАЗАНИЯ

- отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек;
- артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая жидкостью. Таблетки можно принимать в любое удобное постоянное время, независимо от приема пищи.

Отечный синдром при хронической сердечной недостаточности: начальная доза составляет, как правило, 10-20 мг 1 раз/сут. При необходимости доза может быть увеличена в 2 раза до получения требуемого эффекта.

Отечный синдром при заболевании почек: начальная доза составляет, как правило, 20 мг 1 раз/сут. При необходимости доза может быть увеличена в 2 раза до получения требуемого эффекта.

Отечный синдром при заболевании печени: начальная доза составляет, как правило, 5-10 мг 1 раз/сут вместе с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза препарата Бритомар может быть увеличена в 2 раза до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг, т.к. ее действие не изучено. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков.

Артериальная гипертензия: начальная доза составляет, как правило, 5 мг 1 раз/сут. При отсутствии адекватного снижения АД в течение 4-6 недель дозу увеличивают до 10 мг 1 раз/сут. Если эта доза не дает требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы.

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

В случае пропуска очередной дозы нельзя принимать двойную дозу препарата. Следует сразу же принять забытую дозу. Следующую дозу принимают в обычное время на следующий день.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (1/10 000, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Со стороны обмена веществ: нечасто – гиперхолестеринемия (возрастание уровня холестерина в крови), гипертриглицеридемия (возрастание уровня ТГ в крови), полидипсия (усиленная жажда).

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, сонливость; нечасто – судороги мышц нижних конечностей; частота неизвестна – спутанность сознания, обморок, парестезии в конечностях (ощущение онемения, "ползания мурашек" и покалывания).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – экстрасистолия (нарушение ритма сердца), тахикардия (увеличение ЧСС), усиленное сердцебиение, покраснение лица; частота неизвестна – чрезмерная артериальная гипотензия, тромбоз глубоких вен (образование сгустков крови), тромбоэмболия, гиповолемия (уменьшение ОЦК).

Со стороны дыхательной системы: нечасто – носовые кровотечения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея; нечасто – боль в животе, метеоризм; частота неизвестна – тошнота, рвота, потеря аппетита, панкреатит, диспепсические явления.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – увеличение частоты мочеиспускания, полиурия (увеличенное образование мочи), никтурия (учащение мочеиспускания по ночам); нечасто – учащенные позывы к мочеиспусканию; частота неизвестна – задержка мочи (у пациентов с обструкцией мочевыводящих путей), повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

Лабораторные показатели: нечасто – увеличение числа тромбоцитов; частота неизвестна – гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, снижение числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, небольшое повышение активности ЩФ в крови, повышение активности некоторых печеночных ферментов (например, ГГТ), гипонатриемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз.

Со стороны органов чувств: частота неизвестна – нарушения зрения, звон в ушах и потеря слуха (носит, как правило, обратимый характер).

Со стороны кожных покровов: частота неизвестна – кожный зуд, сыпь, фотосенсибилизация.

Прочие: нечасто – астения (истощение), слабость, жажда, гиперактивность, нервозность, повышенная утомляемость.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или были замечены любые другие побочные эффекты, пациент должен сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- анурия;
- печеночная кома и прекома;
- рефрактерная гипокалиемия; рефрактерная гипонатриемия;
- дегидратация;
- резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии (включая одностороннее поражение мочевыводящих путей);
- дигиталисная интоксикация;
- острый гломерулонефрит;
- синоатриальная и AV-блокада II и III степени;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность у детей не изучены);
- беременность;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- у пациентов с аллергией на сульфонамиды (сульфаниламидные противомикробные средства или препараты сульфонилмочевины) может отмечаться перекрестная аллергия на торасемид.

С *осторожностью:*

- артериальная гипотензия;
- гиповолемия (с артериальной гипотензией или без нее);
- нарушения оттока мочи (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сужение мочеиспускательного канала или гидронефроз);
- желудочковая аритмия в анамнезе;
- острый инфаркт миокарда (увеличение риска развития кардиогенного шока);
- диарея;
- панкреатит;
- сахарный диабет (снижение толерантности к глюкозе);
- заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром;
- подагра, гиперурикемия;
- анемия;
- одновременное применение сердечных гликозидов, амногликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона (АКТГ);
- гипокалемия;
- гипонатриемия;
- период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Бритомар не рекомендуется при беременности.

Торасемид не обладает тератогенным эффектом и фетотоксичностью, проникает через плацентарный барьер, вызывая нарушения водно-электролитного обмена и тромбоцитопению у плода.

Неизвестно, проникает ли торасемид в грудное молоко. С осторожностью следует назначать Бритомар в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат следует применять строго по назначению врача.

Пациенты с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам и производным сульфонилмочевины могут иметь перекрестную чувствительность к препарату Бритомар. У пациентов, особенно в начале лечения препаратом Бритомар и лиц пожилого возраста, рекомендуется проводить контроль электролитного баланса, объем и концентрацию циркулирующей крови.

При длительном лечении препаратом Бритомар рекомендуется проводить регулярный контроль электролитного баланса (особенно уровня калия), глюкозы, мочевой кислоты, креатинина, липидов и клеточных компонентов крови.

Пациентам, получающим Бритомар в высоких дозах, во избежание развития гипонатриемиии и метаболического алкалоза нецелесообразно ограничивать потребление поваренной соли.

Риск гипокалиемии наибольший у пациентов с циррозом печени, выраженным диурезом, при недостаточном потреблении электролитов с пищей, а также при одновременном лечении кортикостероидами или АКТГ.

Повышенный риск развития нарушений водно-электролитного баланса отмечается у больных с почечной недостаточностью. В ходе курсового лечения необходимо периодически контролировать концентрацию электролитов плазмы крови (в т.ч. натрий, кальций, калий, магний), кислотно-основное состояние, остаточный азот, креатинин, мочевую кислоту и проводить при необходимости соответствующую коррекционную терапию (с большей кратностью у больных с частой рвотой и на фоне парентерально вводимых жидкостей).

У пациентов с развившимися водно-электролитными расстройствами, гиповолемией или преренальной азотемией данные лабораторных анализов могут включать: гипер- или гипонатриемию, гипер- или гипохлоремию, гипер- или гипокалиемию, нарушения кислотно-щелочного баланса и повышение уровня мочевины крови. При возникновении этих расстройств необходимо прекратить прием препарата Бритомар до восстановления нормальных значений, а затем возобновить лечение препаратом Бритомар в меньшей дозе. При появлении или усилении азотемии и олигурии у пациентов с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями почек рекомендуется приостановить лечение.

Подбор режима дозирования пациентам с асцитом на фоне цирроза печени следует проводить в стационарных условиях (нарушения водно-электролитного баланса могут повлечь развитие печеночной комы). Данной категории пациентов показан регулярный контроль электролитов плазмы крови.

Для профилактики гипокалиемии рекомендуется применение препаратов калия и калийсберегающих диуретиков (прежде всего спиронолактона), а также соблюдать диету, богатую калием.

Применение препарата Бритомар может вызывать обострение подагры.

У больных сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе требуется периодический контроль концентрации глюкозы в крови и моче.

У пациентов с гиперплазией предстательной железы, сужением мочеточников необходим контроль диуреза в связи с возможностью острой задержки мочи.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, особенно, принимающих сердечные гликозиды, вызванная диуретиками гипокалиемия может стать причиной развития аритмий.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациенты должны избегать занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: чрезмерно повышенный диурез, сопровождающийся снижением ОЦК и нарушением электролитного баланса крови, с последующим выраженным снижением АД, сонливостью и спутанностью сознания, коллапсом. Могут наблюдаться желудочно-кишечные расстройства.

Лечение: специфического антидота нет. Провокация рвоты, промывание желудка, активированный уголь. Лечение симптоматическое, снижение дозы или отмена препарата и одновременно восполнение ОЦК и показателей водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния под контролем сывороточных концентраций электролитов, гематокрита.

Гемодиализ не эффективен, т.к. выведение торасемида и его метаболитов не ускоряется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Торасемид повышает токсичность сердечных гликозидов.

При одновременном приеме с минерало- и глюкокортикоидами, слабительными средствами возможно увеличение выведения калия.

Торасемид усиливает действие гипотензивных препаратов.

Торасемид, особенно в высоких дозах, может усилить нефротоксическое и ототоксическое действие аминогликозидов, антибиотиков, препаратов платины, цефалоспоринов.

Торасемид может усиливать действие курареподобных миорелаксантов и теофиллина.

При одновременном применении салицилатов в высоких дозах возможно усиление их токсического действия.

Торасемид ослабляет действие гипогликемических препаратов.

Последовательный или одновременный прием торасемида с ингибиторами АПФ может приводить к кратковременному падению АД. Этого можно избежать, уменьшив начальную дозу ингибитора АПФ или снизив дозу торасемида (или временно отменив его).

НПВС и пробенецид могут уменьшать мочегонное и гипотензивное действие торасемида.

Биодоступность и как следствие, эффективность торасемида может быть снижена при совместной терапии с колестирамином.

Торасемид может повышать токсичность препаратов лития и ототоксичность этакриновой кислоты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР (BROMOCRIPTIN-RICHTER)

BROMOCRIPTINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоские, в форме диска, с фаской, с риской на одной стороне, с гравировкой "2.5" – на другой стороне.

	1 таб.
бромокриптина мезилат	2.87 мг,
что соответствует содержанию бромокриптина	2.5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, повидон, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

30 шт. – флаконы (1) – пачки картонные.

БРОНХАЛИС-ХЕЛЬ (BRONCHALIS-HEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки подъязычные гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, иногда с желтоватыми или сероватыми вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; со слабым запахом креозота, исчезающим при хранении.

	1 таб.
Atropa bella-donna (атропа белла-донна) D4	30 мг
Sticta (стикта) D4	30 мг
Tartarus stibiatus (тартарус стибиатус) D4	30 мг
Kreosotum (креозотум) D5	30 мг
Ipecacuanha (ипекакуана) D4	30 мг
Lobelia inflata (лобелия инфлата) D4	30 мг
Bryonia cretica (бриония кретика) D4	60 мг
Hyoscyamus niger (гиосциамус нигер) D4	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

БРОНХИКУМ® ТП (BRONCHICUM® TP)

зарегистрировано и произведено
A.NATTERMANN and Cie. GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Эликсир*** прозрачный или слегка мутный, от красновато-коричневого до темно-коричневого цвета, со слабо выраженным запахом тимьяна.

	100 г
экстракт травы тимьяна жидкий (1:2-2.5)*	5 г
экстракт корней первоцвета жидкий (1:2-2.5)**	2.5 г

Вспомогательные вещества: натрия бензоат, сахарный сироп специальный (смесь сахарозы, декстрозы (глюкозы), фруктозы), вода очищенная.

* *Экстрагент:* р-р аммиака 10%, глицерол 85%, этанол 90 об.%, вода (в соотношении 1:20:70:109).

** *Экстрагент:* этанол 70%.

130 г – флаконы стеклянные с навинчивающейся пластмассовой крышкой с контролем первого вскрытия (1) в комплекте с пластмассовым стаканчиком-дозатором – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Отхаркивающий препарат растительного происхождения. Оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, бронхолитическое, противомикробное действие. Способствует снижению вязкости мокроты и ускорению ее эвакуации.

Бронхикум® ТП
ЭЛИКСИР
Отхаркивающее средство растительного происхождения
sanofi aventis

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В соответствии с Международной конвенцией (EMEAHMPWG11/99) при проведении клинических исследований препаратов растительного происхождения не требуется изолированное исследование фармакокинетических параметров.

ПОКАЗАНИЯ

- в качестве отхаркивающего средства в комплексной терапии воспалительных заболеваний дыхательных путей (в т.ч. бронхита, трахеита), сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь.

Взрослым и подросткам – по 1 чайной ложке эликсира (5 мл) до 6 раз/сут.

Детям от 5 до 12 лет – по 1 чайной ложке эликсира (5 мл) до 4 раз/сут.

Детям от 1 года до 4 лет – по 1/2 чайной ложки (2.5 мл) до 3 раз/сут.

Препарат следует принимать через равные промежутки времени в течение суток.

Средний курс лечения составляет 10-14 дней. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница, отек лица и слизистой полости рта и глотки (отек Квинке).

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, гастрит, диспепсия.

При развитии перечисленных выше или каких-либо других побочных реакций пациент должен прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- хроническая сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации);
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек;
- врожденная непереносимость фруктозы, глюкозо-фруктозная мальабсорбция, недостаточность ферментов сахаразы и изомальтазы;
- детский возраст до 1 года;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

В связи с содержанием в препарате этилового спирта эликсир Бронхикум® ТП не следует применять у больных алкоголизмом.

С *осторожностью* и только после консультации с врачом следует принимать эликсир пациентам с заболеваниями печени, заболеваниями и травмами головного мозга, эпилепсией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат не рекомендуется применять при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эликсир Бронхикум® ТП содержит 5.46 объемных % этанола.

Если улучшение состояния больного не наступает, или в случае появления приступов удушья, гнойной мокроты, а также при повышении температуры, следует немедленно обратиться к врачу.

При необходимости применения препарата у больных сахарным диабетом следует учитывать, что 5 мл эликсира (примерно 1 чайная ложка) соответствуют 0.36 ХЕ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не сообщалось о случаях развития интоксикации при приеме эликсира Бронхикум® ТП.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется одновременный прием с противокашлевыми препаратами, а также с лекарственными средствами, уменьшающими образование мокроты, т.к. это затрудняет откашливание разжиженной мокроты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре ниже 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ (BRONCHO-VAXOM ADULTS)

зарегистрировано и произведено
OM PHARMA S.A. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, крышечка и корпус голубые непрозрачные; содержимое капсул – порошок светло-бежевого цвета.

	1 капс.
стандартизированный лиофилизат бактериальных лизатов: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis	7 мг

Вспомогательные вещества: пропилгаллат безводный (Е310) – 0.084 мг, мононатрия глутамат (соответствует безводному натрия глутамату (натрия глютамату)) – 3.03 мг, маннитол – необходимое количество до 40 мг, крахмал прежелатинизированный – 110 мг, магния стеарат – 3 мг, маннитол – необходимое количество до 200 мг.

Состав оболочки капсулы: индигокармин (индиготин) (краситель Е132) – 0.03 мг, титана диоксид (краситель Е171) – 1 мг, желатин – необходимое количество до 50 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Бронхо-Ваксом®
взрослый
10
капсул
OM Pharma
Бронхо-Ваксом®
взрослый
30
капсул
OM Pharma

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения. Бронхо-Ваксом® взрослый стимулирует иммунную защиту организма и увеличивает сопротивляемость к инфекциям дыхательной системы. Иммунофармакологические исследования показали, что Бронхо-Ваксом® взрослый обладает следующим действием: увеличивает образование иммуноглобулинов A (IgA), секретируемых слизистой оболочкой дыхательных путей и слюной; увеличивает количество циркулирующих Т-лимфоцитов.

Клинически Бронхо-Ваксом® взрослый уменьшает частоту острых инфекций дыхательных путей, сокращает продолжительность их течения, а также снижает вероятность обострения хронического бронхита. При этом снижается потребность применения других лекарственных препаратов, особенно антибиотиков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Бронхо-Ваксом® взрослый не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

Взрослым и детям в возрасте 12 лет и старше:

- профилактика рецидивирующей инфекции дыхательных путей и обострений хронического бронхита;
- лечение острых инфекций дыхательных путей (в составе комплексной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Бронхо-Ваксом® взрослый назначают **взрослым и детям в возрасте 12 лет и старше**.

С целью *лечения:* по 1 капсуле препарата Бронхо-Ваксом® взрослый ежедневно утром натощак до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При необходимости проведения антибиотикотерапии Бронхо-Ваксом® взрослый следует принимать в сочетании с антибиотиком с начала лечения.

Длительность лечения или назначение повторного курса терапии должен определять врач, исходя из состояния здоровья пациента.

С целью *профилактики обострений и поддерживающей терапии:* 1 капсула препарата Бронхо-Ваксом® взрослый ежедневно утром натощак. Курс включает 3 цикла, каждый из которых состоит из ежедневного приема 1 капсулы в течение 10 дней, интервал между циклами 20 дней.

В случае если капсулу трудно проглотить, ее следует открыть и смешать содержимое с питьем (в т.ч. с фруктовым соком, молоком).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхо-Ваксом® взрослый обычно хорошо переносится. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что частота слабо выраженных побочных реакций составляет 3-4%.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боль в животе, рвота.

Дерматологические реакции: зуд, эритема.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка.

Со стороны нервной системы: головная боль, чувство усталости.

В случае продолжающихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций и респираторных проявлений следует прекратить прием препарата, поскольку они могут являться аллергическими реакциями. В такой ситуации пациент должен проконсультироваться с лечащим врачом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Бронхо-Ваксом® взрослый при беременности и в период лактации возможно в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

Клинических исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось.

В отношении безопасности применения препарата в период грудного вскармливания специальных исследований не проводилось, в настоящее время данных не имеется.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не выявлено отрицательного воздействия на течение беременности, развитие эмбриона, плода и/или постнатальное развитие.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Соблюдения мер предосторожности при применении препарата не требуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Бронхо-Ваксом® взрослый не влияет на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сведения о случаях передозировки отсутствуют. Природа препарата Бронхо-Ваксом® взрослый и результаты изучения его токсичности указывают на то, что передозировка маловероятна.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бронхо-Ваксом® взрослый можно применять одновременно с другими лекарственными препаратами для терапии острых и хронических респираторных заболеваний.

Взаимодействие препарата Бронхо-Ваксом® взрослый с другими лекарственными препаратами до настоящего времени не установлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ (BRONCHO-VAXOM CHILDREN)

зарегистрировано и произведено
OM PHARMA S.A. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, крышечка голубая непрозрачная, корпус белый непрозрачный; содержимое капсул – порошок светло-бежевого цвета.

	1 капс.
стандартизированный лиофилизат бактериальных лизатов: Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Moraxella catarrhalis	3.5 мг

Вспомогательные вещества: пропилгаллат безводный (E310) – 0.042 мг, мононатрия глутамат (соответствует безводному натрия глутамату (натрия глютамату)) – 1.515 мг, маннитол – необходимое количество до 20 мг, крахмал прежелатинизированный – 110 мг, магния стеарат – 3 мг, маннитол – необходимое количество до 200 мг.

Состав оболочки капсулы: индигокармин (индиготин) (краситель E132) – 0.01 мг, титана диоксид (краситель E171) – 1 мг, желатин – необходимое количество до 50 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Бронхо-Ваксом
детский
10
капсул
(Стандартизированный лиофилизат бактериальных лизатов)
Капсулы 3,5 мг
Иммунотерапия инфекций дыхательных путей
Отпускают по рецепту
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Не употреблять после окончания срока годности
Хранить при температуре от 15 до 25 °C.
Хранить в недоступном для детей месте.
Для приема внутрь
Takeda
OM Pharma

Бронхо-Ваксом
детский
30
капсул
(Стандартизированный лиофилизат бактериальных лизатов)
Капсулы 3,5 мг
Иммунотерапия инфекций дыхательных путей
Отпускают по рецепту
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Не употреблять после окончания срока годности
Хранить при температуре от 15 до 25 °C.
Хранить в недоступном для детей месте.
Для приема внутрь
Takeda
OM Pharma

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения. Бронхо-Ваксом® детский стимулирует иммунную защиту организма и увеличивает сопротивляемость к инфекциям дыхательной системы. Иммунофармакологические исследования показали, что Бронхо-Ваксом® детский обладает следующим действием: увеличивает образование иммуноглобулинов A (IgA), секретируемых слизистой оболочкой дыхательных путей и слюной; увеличивает количество циркулирующих T-лимфоцитов. Клинически Бронхо-Ваксом® детский уменьшает частоту острых инфекций дыхательных путей, сокращает продолжительность их течения, а также снижает вероятность обострения хронического бронхита. При этом снижается потребность применения других лекарственных препаратов, особенно антибиотиков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Бронхо-Ваксом® детский не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

Детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет:

- профилактика рецидивирующей инфекции дыхательных путей и обострений хронического бронхита;
- лечение острых инфекций дыхательных путей (в составе комплексной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Бронхо-Ваксом® детский назначают **детям в возрасте от 6 месяцев до 12 лет.**

С целью *лечения:* по 1 капсуле препарата Бронхо-Ваксом® детский ежедневно утром натощак до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При необходимости проведения антибиотикотерапии Бронхо-Ваксом® детский следует принимать в сочетании с антибиотиком с начала лечения.

Длительность лечения или назначение повторного курса терапии должен определять врач, исходя из состояния здоровья пациента.

С целью *профилактики обострений и поддерживающей терапии:* 1 капсула препарата Бронхо-Ваксом® детский ежедневно утром натощак. Курс включает 3 цикла, каждый из которых состоит из ежедневного приема 1 капсулы в течение 10 дней, интервал между циклами 20 дней.

В случае если капсулу трудно проглотить, ее следует открыть и смешать содержимое с питьем (в т.ч. с фруктовым соком, молоком).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхо-Ваксом® детский обычно хорошо переносится. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что частота слабо выраженных побочных реакций составляет 3-4%.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боль в животе, рвота.

Дерматологические реакции: зуд, эритема.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка.

Со стороны нервной системы: головная боль, чувство усталости.

В случае продолжающихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций и респираторных проявлений следует прекратить прием препарата, поскольку они могут являться аллергическими реакциями. В такой ситуации необходимо проконсультироваться с лечащим врачом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

На основании имеющихся данных не рекомендуется назначать Бронхо-Ваксом® детский детям в возрасте до 6 месяцев из-за незрелости их иммунной системы.

Во избежание передозировки не следует применять препарат из капсул, предназначенных для взрослых (Бронхо-Ваксом® взрослый капсулы 7 мг).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Бронхо-Ваксом® детский не влияет на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сведения о случаях передозировки отсутствуют. Природа препарата Бронхо-Ваксом® детский и результаты изучения его токсичности указывают на то, что передозировка маловероятна.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бронхо-Ваксом® детский можно применять одновременно с другими лекарственными препаратами для терапии острых и хронических респираторных заболеваний.

Взаимодействие препарата Бронхо-Ваксом® детский с другими лекарственными препаратами до настоящего времени не установлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ (BUDENIT STERI-NEB)

BUDESONIDE

зарегистрировано
NORTON HEALTHCARE Ltd. (Великобритания),
выступающий под торговой маркой
IVAX Pharmaceuticals UK Ltd. (Великобритания)
произведено
IVAX Pharmaceuticals UK Ltd. (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для ингаляций дозированная почти белого цвета, мелкодисперсная, практически без запаха.

	1 мл
будесонид	250 мкг
– " –	500 мкг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0.2 мг, натрия хлорид – 8.5 мг, натрия цитрата дигидрат – 0.5 мг, лимонной кислоты моногидрат – 0.31 мг, динатрия эдетат – 0.1 мг, вода д/и – до 1 мл.

2 мл – ампулы полиэтиленовые, спаянные между собой в виде блока (5) – фольга ламинированная (4) – пачки картонные.

2 мл – ампулы полиэтиленовые, спаянные между собой в виде блока (5) – фольга ламинированная (12) – пачки картонные.

Ампул 20
Буденит Стери-Неб
будесонид
суспензия для ингаляций дозированная
ПО РЕЦЕПТУ
0,25 мг/мл
2 мл
Steri-Neb
TEVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС с выраженным местным противовоспалительным и противоаллергическим действием. Будесонид повышает продукцию липокортина, являющегося ингибитором фосфолипазы A_2, тормозит высвобождение арахидоновой кислоты, угнетает синтез лейкотриенов и простагландинов, уменьшает воспалительную экссудацию и продукцию цитокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает выраженность процессов инфильтрации и грануляции, образование субстанции хемотаксиса (что объясняет эффективность при реакциях гиперчувствительности замедленного типа), тормозит высвобождение из тучных клеток медиаторов воспаления (реакция гиперчувствительности немедленного типа). Будесонид восстанавливает чувствительность пациента к бронходилататорам, позволяя уменьшить частоту их применения, уменьшает отек слизистой оболочки бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и уменьшает гиперреактивность дыхательных путей. Повышает мукоцилиарный транспорт. Хорошо переносится при длительном лечении, не обладает минералокортикоидной активностью.

Время начала терапевтического эффекта после ингаляции одной дозы препарата составляет несколько часов. Максимальный терапевтический эффект достигается через 1-2 недели после лечения. Будесонид эффективно предотвращает приступы бронхиальной астмы физического напряжения, но не купирует острый приступ бронхоспазма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После ингаляции будесонид быстро абсорбируется. У взрослых системная биодоступность после ингаляции будесонида через небулайзер составляет приблизительно 15% от общей назначаемой дозы. C_{max} в плазме крови составляет 3.5 нмоль/л и достигается через 30 мин после начала ингаляции.

Распределение

Связывание с белками плазмы – 85-90%. V_d – 3 л/кг.

Метаболизм

Будесонид подвергается биотрансформации с участием микросомальных ферментов печени, в первую очередь изофермента CYP3A4. Основные метаболиты – 6-β-гидроксибудесонид и 16-α-гидроксипреднизолон практически лишены биологической активности (в 100 раз меньше, чем будесонид).

Выведение

Выводится почками в виде метаболитов – 70%, через кишечник – 10%. Системный клиренс ингаляционно введенного препарата – 0.5 л/мин. Системный клиренс метаболитов – 1.4 л/мин. $T_{1/2}$ – 2-2.8 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение бронхиальной астмы (в качестве базисной терапии; при недостаточной эффективности бета$_2$-адреномиметиков; для снижения дозы пероральных ГКС) в случае неэффективности или невозможности использования будесонида в ингаляторе, нагнетающем препарат в дыхательные пути, или ингаляторе, содержащем препарат в форме порошка;
- лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Буденит Стери-Неб применяют ингаляционно с помощью ингаляторов-небулайзеров.

Рекомендуемые дозы препарата в случае начала ингаляционной ГКС терапии при *тяжелом течении бронхиальной астмы, а также на фоне снижения дозы или отмены пероральных ГКС* для **взрослых (включая пожилых) и детей старше 12 лет** – 1-2 мг 2 раза/сут, поддерживающая доза – 0.5-4 мг/сут; для **детей от 6 месяцев до 12 лет** – 0.25-0.5 мг 2 раза/сут, поддерживающая доза – 0.25-2 мг/сут. В том случае, если рекомендуемая доза не превышает 1 мг/сут, всю дозу препарата можно принять за один раз (единовременно).

Поддерживающую дозу необходимо подбирать индивидуально. При достижении терапевтического эффекта поддерживающую дозу необходимо снизить до наименьшей дозы, при которой у пациента отсутствуют симптомы заболевания: для **взрослых (включая пожилых) и детей старше 12 лет** – 0.5-1 мг 2 раза/сут; для **детей от 6 месяцев до 12 лет** – 0.25-0.5 мг 2 раза/сут.

Таблица пересчета доз для пациентов, получающих пероральные ГКС в пересчете на будесонид.

Доза (мг) будесонида, принимаемого внутрь	Буденит Стери-Неб 0.5 мг/2 мл (0.25 мг/мл) объем (мл)	Буденит Стери-Неб 1 мг/2 мл (0.5 мг/мл) объем (мл)
0.25	1	-
0.5	2	1
0.75	3	-
1	4	2
1.5	6	3
2	8	4

При необходимости достижения дополнительного терапевтического эффекта, можно рекомендовать увеличение дозы препарата Буденит Стери-Неб вместо комбинации с пероральными ГКС (для уменьшения риска развития системных эффектов).

При *стенозирующем ларинготрахеите (ложном крупе)* **детям в возрасте от 6 месяцев и старше** рекомендумая доза 2 мг/сут единовременно или в 2 приема по 1 мг с интервалом 30 мин.

Техника использования

Ультразвуковые небулайзеры непригодны для использования с препаратом Буденит Стери-Неб. Необходимая пациенту доза может меняться в зависимости от используемого небулайзера. Время ингаляции и доза препарата зависят от скорости воздушного потока, объема камеры небулайзера и объема заполнения. Поэтому для ингаляции препарата Буденит Стери-Неб необходимо использовать соответствующий небулайзер, а также мундштук и специальную маску для лица. Небулайзер должен быть подсоединен к воздушному компрессору для создания соответствующего воздушного потока. Перед использованием лекарственного препарата необходимо прочитать инструкцию производителя небулайзера.

1. Подготовить небулайзер согласно инструкции его производителя.
2. Отделить Стери-Неб (ампулу со стерильным раствором) от блока, для этого повернуть и потянуть ее.
3. Удерживая ампулу вертикально вверх колпачком, отломить колпачок.
4. Выдавить раствор в резервуар небулайзера.
5. Использовать небулайзер согласно инструкции его производителя.

Следует прополоскать рот после окончания ингаляции. Если использовалась маска, необходимо промыть кожу лица.

Раствор, оставшийся неиспользованным в камере небулайзера, следует вылить. Тщательно вымыть небулайзер.

При использовании препарата, следует избегать попадания раствора в глаза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Часто (≥1/100, <1/10): раздражение и сухость слизистой оболочки глотки, кандидозный стоматит, охриплость голоса, кашель, сухость слизистой оболочки полости рта, неприятные вкусовые ощущения.

Редко (≥1/10 000, <1/1000): нервозность, возбудимость, депрессия, нарушения поведения, реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типа (включая сыпь, контактный дерматит, крапивницу, ангионевротический отек и бронхоспазм), появление кожных кровоподтеков или истончение кожи, головная боль, тошнота, эзофагеальный кандидоз.

При ингаляционном лечении ГКС могут возникнуть *системные эффекты*, прежде всего при длительном лечении высокими дозами. Вероятность возникновения таких эффектов значительно меньше, чем при лечении ГКС для приема внутрь. К возможным системным эффектам относится угнетение надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности кости, катаракта и глаукома.

Препарат Буденит Стери-Неб содержит 0.1 мг/мл динатрия эдетата, который может вызывать бронхоспазм при концентрациях выше 1.2 мг/мл.

Как и в случае другой ингаляционной терапии, может возникнуть парадоксальный бронхоспазм с быстрым усилением одышки после введения дозы. В случае возникновения тяжелой реакции необходимо назначить альтернативную терапию.

В некоторых случаях возникает раздражение кожи лица при использовании небулайзера с маской. Для предупреждения раздражения после применения маски кожу лица необходимо промывать водой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 6 месяцев;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при туберкулезе легких, грибковых, бактериальных, паразитарных и вирусных инфекциях органов дыхания, циррозе печени, беременности, в период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение будесонида при беременности возможно только в том случае, если польза для матери превышает возможный риск для плода. При необходимости использования, препарат применяют в минимальной эффективной дозе.

Данные о выделении будесонида с грудным молоком отсутствуют. Назначение препарата в период лактации возможно только под наблюдением врача в случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Буденит Стери-Неб не предназначен для быстрого снятия приступов бронхиальной астмы, для купирования острого бронхоспазма рекомендуется использовать ингаляционные бронхорасширяющие средства короткого действия.

Пациенты, не получающие ГКС

Обычно терапевтический эффект наступает в течение 10 дней. У пациентов с чрезмерной секрецией слизи в бронхах первоначально может быть проведено короткое (около 2 недель) дополнительное лечение пероральными ГКС. После курса пероральной терапии во многих случаях удается полностью отказаться от приема ГКС внутрь.

Пациенты, находящиеся на терапии ГКС

Перед переводом пациента с лечения пероральными ГКС на лечение препаратом Буденит Стери-Неб состояние пациента должно быть относительно стабильным. После чего препарат Буденит Стери-Неб применяют в комбинации с ранее применявшейся дозой ГКС для приема внутрь, в течение около 10 дней. В последующем, дозу пероральных ГКС необходимо постепенно снижать (например, на 2.5 мг преднизолона или его эквивалента каждый месяц) насколько это возможно до наиболее низкого уровня. В большинстве случаев пероральный ГКС может быть полностью заменен препаратом Буденит Стери-Неб.

Иногда во время перевода с лечения ГКС для приема внутрь на лечение препаратом Буденит Стери-Неб наблюдаются симптомы, которые ранее купировались системными препаратами: например, ринита, экземы, мышечной и суставной боли. Возникновение таких симптомов как утомляемость, головная боль, тошнота и рвота, может указывать на развитие системной недостаточности ГКС. В таких случаях может даже возникнуть необходимость временно увеличить дозу перорального ГКС.

Системное побочное действие ингаляционных ГКС может проявляться, прежде всего, при введении высоких доз в течение продолжительного периода времени. Вероятность возникновения этого эффекта значительно меньше, чем при лечении пероральными ГКС. К возможным системным эффектам относится угнетение надпочечников, задержка роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности кости, катаракта и глаукома. Поэтому очень важно титровать дозу ингаляционных ГКС до наименьшей дозы, при которой сохраняется эффективный контроль заболевания. Рекомендуется регулярно контролировать рост у детей, получающих ингаляционные ГКС в течение продолжительного периода времени. В случае задержки роста следует провести коррекцию лечения с целью уменьшения дозы ГКС для ингаляции до наименьшей дозы, при которой сохраняется эффективный контроль бронхиальной астмы.

Пероральный прием *кетоконазола и итраконазола или других ингибиторов изофермента CYP3A4* вызывает увеличение системного воздействия будесонида. Поэтому в случае необходимости совместного применения необходимо принимать их с максимальным интервалом. Следует также рассмотреть возможность снижения дозы будесонида.

Для сведения к минимуму риска грибкового стоматита, следует проинформировать пациента и/или родителей ребенка о необходимости полоскать рот водой после каждой ингаляции препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат Буденит Стери-Неб не оказывает отрицательного влияния на способность управлять транспортным средством и работать с техникой. В случае развития редких побочных реакций со стороны нервной системы, следует избегать деятельности, требующей быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При *острой передозировке* будесонидом клинических проявлений обычно не возникает.

Лечение: отмена препарата, ингаляция короткодействующих бронхорасширяющих средств.

При *длительном применении в дозах, превышающих рекомендуемые,* может развиться системный глюкокортикоидный эффект в виде гиперкортицизма и подавления функции надпочечников.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Метаболизм будесонида в основном осуществляется при участии изофермента CYP3A4. Прием кетоконазола в дозе 100 мг 2 раза/сут увеличивает концентрацию в плазме перорально принимаемого будесонида в дозе 10 мг однократно в среднем в 7.8 раз. Информация о подобном взаимодействии с ингаляционными лекарственными формами будесонида отсутствует, однако следует ожидать заметного увеличения концентрации препарата в плазме, следовательно, такие ингибиторы изофермента CYP3A4 как кетоконазол и итраконазол, могут увеличивать системное воздействие будесонида. Другие мощные ингибиторы CYP3A4 вероятно также могут заметно повышать концентрацию будесонида в плазме.

Предварительная ингаляция бета-адреномиметиков расширяет бронхи, улучшает поступление будесонида в дыхательные пути и усиливает его терапевтический эффект.

Фенобарбитал, фенитоин, рифампицин снижают эффективность (индукция микросомальных ферментов печени).

Метандиенон, эстрогены усиливают действие будесонида.

Фармацевтическое взаимодействие

Препарат Буденит Стери-Неб можно смешивать с 0.9% раствором натрия хлорида и с другими растворами, предназначенными для применения с помощью небулайзеров, например, с тербуталином, сальбутамолом, фенотеролом, ацетилцистеином, натрия кромогликатом или ипратропия бромидом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

⋆БУСКОПАН® (BUSCOPAN®)

HYOSCINE BUTYLBROMIDE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
DELPHARM REIMS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** (сахарной) белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с почти неощутимым запахом.

	1 таб.
гиосцина бутилбромид	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат (кальций гидрогенфосфат безводный) – 33 мг, крахмал кукурузный высушенный – 30 мг, крахмал картофельный гидролизованный (крахмал растворимый) – 2 мг, кремния диоксид коллоидный – 4 мг, винная кислота – 0.5 мг, стеариновая кислота – 0.5 мг.

Состав оболочки: повидон (поливинилпирролидон) – 0.505 мг, сахароза – 41.182 мг, тальк – 23.671 мг, акации камедь (камедь аравийская) – 2.761 мг, титана диоксид – 1.802 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль) – 0.055 мг, воск карнаубский – 0.012 мг, воск пчелиный белый (воск белый) – 0.012 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Бускопан
10 мг
Оказывает спазмолитическое действие
20 таблеток, покрытых оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор м-холинорецепторов. Оказывает местное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов (ЖКТ, желчевыводящих путей, мочевыводящих путей), снижает секрецию пищеварительных желез. Местное спазмолитическое действие объясняется ганглиоблокирующей и м-холиноблокирующей активностью препарата. Будучи четвертичным аммониевым производным, гиосцина бутилбромид не проникает через ГЭБ, поэтому антихолинергическое влияние на ЦНС отсутствует.

Препарат начинает проявлять спазмолитическое действие через 15 минут после приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Будучи четвертичным аммониевым производным и обладая высокой полярностью, гиосцина бутилбромид незначительно всасывается в ЖКТ. После применения внутрь всасывание препарата составляет 8%. Средняя абсолютная биодоступность составляет менее 1%. После однократного применения гиосцина бутилбромида внутрь в дозах 20-400 мг средние C_{max} в плазме достигались примерно через 2 ч и составляли от 0.11 до 2.04 нг/мл.

Распределение

Гиосцина бутилбромид вследствие высокой аффинности к м- и н-холинорецепторам распределяется главным образом в мышечных клетках органов брюшной полости и малого таза, а также в интрамуральных ганглиях органов брюшной полости. Связывание с белками плазмы (альбумином) – низкая и составляет около 4.4%. Установлено, что препарат (в концентрации 1 ммоль) in vitro взаимодействует с транспортом холина (1.4 нмоль) в эпителиальных клетках человеческой плаценты.

Метаболизм и выведение

Терминальный $T_{1/2}$ препарата после однократного применения внутрь в дозах 100-400 мг колебался от 6.2 до 10.6 ч. Метаболизм осуществляется в основном путем гидролиза эфирной связи. После приема внутрь выведение препарата происходит с калом и мочой. После применения препарата внутрь почечная элиминация составляет от 2 до 5%, элиминация через кишечник – 90%. Почечная экскреция метаболитов гиосцина бутилбромида составляет менее 0.1% от величины дозы. После приема препарата внутрь в дозах 100-400 мг средние величины клиренса составляют от 881 до 1420 л/мин, тогда как соответствующие V_d для того же диапазона доз варьируют от 6.13 до 11.3×10^5 л, что может объясняться низкой системной биодоступностью. Метаболиты, экскретирующиеся с мочой, слабо связываются с м-холинорецепторами, поэтому они не активны и не обладают фармакологическими свойствами.

ПОКАЗАНИЯ

- почечная колика;
- желчная колика;
- спастическая дискинезия желчевыводящих путей и желчного пузыря;
- холецистит;
- кишечная колика;
- пилороспазм;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в составе комплексной терапии);
- альгодисменорея.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 6 лет назначают по 1-2 таб. 3-5 раз/сут.

Таблетки следует принимать внутрь, запивая водой. Препарат не следует применять ежедневно более 3 дней без консультации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Многие из перечисленных нежелательных эффектов могут быть связаны с антихолинергическими свойствами препарата. Антихолинергические побочные эффекты обычно выражены слабо и проходят самостоятельно.

Со стороны иммунной системы: анафилактический шок, анафилактические реакции, одышка, кожные реакции (например, крапивница, сыпь, эритема, зуд) и другие проявления гиперчувствительности.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: дисгидротическая экзема.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- миастения гравис;
- мегаколон;
- детский возраст до 6 лет;
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к гиосцина бутилбромиду или любому другому компоненту препарата.

1 таблетка Бускопана содержит 41.2 мг сахарозы. Максимально рекомендованная суточная доза (10 таб.) содержит 411.8 мг сахарозы. Пациенты с редкими наследственными нарушениями такими как непереносимость фруктозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы, не должны принимать препарат.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении препарата при беременности и о проникновении препарата и его метаболитов в грудное молоко ограничены.

Исследований о влиянии препарата на фертильность не проводилось.

В качестве меры предосторожности применение препарата при беременности и в период лактации не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует назначать препарат в следующих клинических ситуациях: подозрение на кишечную непроходимость (в т.ч. стеноз привратника); обструкция мочевыводящих путей (в т.ч. доброкачественная гиперплазия предстательной железы), тахиаритмии (в т.ч. мерцательная тахиаритмия), закрытоугольная глаукома.

В тех случаях, когда боль в животе неизвестного происхождения продолжается или усиливается, или когда одновременно отмечаются такие симптомы, как лихорадка, тошнота, рвота, изменения консистенции кала и частоты дефекаций, чувствительность живота, снижение АД, обморок или кровь в кале, необходимо немедленно обратиться за медицинской консультацией.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований о влиянии препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время случаи передозировки препарата Бускопан® не описаны, поэтому следующие симптомы и рекомендации носят теоретический характер.

Симптомы: возможны антихолинергические эффекты – задержка мочи, сухость во рту, покраснение кожи, тахикардия, угнетение моторики ЖКТ, преходящие нарушения зрения.

Лечение: показано применение холиномиметиков. При глаукоме местно назначают пилокарпин (в виде глазных капель). При необходимости назначают холиномиметики для системного применения (например, вводят в/м или в/в неостигмин в дозе 0.5-2.5 мг); сердечно-сосудистые осложнения лечат согласно обычным терапевтическим правилам; проводят поддерживающую и симптоматическую терапию; при параличе дыхательной мускулатуры – интубация и ИВЛ; при задержке мочи – катетеризация мочевого пузыря.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бускопан® может усилить антихолинергическое действие трициклических и тетрациклических антидепрессантов, антигистаминных препаратов, антипсихотических препаратов, хинидина, амантадина, дизопирамида, антихолинергических препаратов (например, тиотропия бромида, ипратропия бромида, атропиноподобных соединений).

Одновременное применение препарата Бускопан® и антагонистов допамина (например, метоклопрамида) приводит к ослаблению действия на ЖКТ обоих препаратов.

Бускопан® может усиливать тахикардию, вызываемую бета-адреномиметиками.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

БУСКОПАН® (BUSCOPAN®)

HYOSCINE BUTYLBROMIDE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории ректальные*** белые или цвета слоновой кости, гладкие, продолговатые.

	1 супп.
гиосцина бутилбромид	10 мг

Вспомогательные вещества: вода очищенная – 10 мг, твердый жир W45 – 1610 мг.

5 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.

Бускопан
10 мг
Оказывает спазмолитическое действие
10 суппозиториев ректальных

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

БЫСТРУМГЕЛЬ® (BYSTRUMGEL)

KETOPROFEN

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 2.5%*** бесцветный, почти прозрачный, со специфическим запахом; допускается наличие опалесценции.

	1 г
кетопрофен	25 мг

Вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый) ректификованный, нипагин, карбомер, трометамол, масло лавандовое, масло неролиевое, вода очищенная.

30 г – тубы (1) – пачки картонные.
50 г – тубы (1) – пачки картонные.
100 г – тубы (1) – пачки картонные.

БЫСТРУМГЕЛЬ
ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО
КЕТОПРОФЕН
гель для наружного применения 2,5 %
АКРИХИН
БЫСТРУМГЕЛЬ
ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, производное пропионовой кислоты. Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное действие.

Ингибируя ЦОГ-1 и ЦОГ-2, угнетает синтез простагландинов. Обладает антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны. Снижает выделение цитокинов, тормозит активность нейтрофилов.

При суставном синдроме ослабляет боль в суставах в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При наружном применении геля происходит чрезвычайно медленное трансдермальное всасывание кетопрофена, что обеспечивает поддержание его концентрации в воспаленных тканях в пределах терапевтического уровня в течение длительного времени. Абсорбция в системный кровоток незначительна. Практически не кумулирует. Биодоступность геля около 5%.

Распределение

Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость и соединительную ткань.

ПОКАЗАНИЯ

Воспалительные или травматические поражения суставов, сухожилий, связок и мышц:

- артрит, периартрит;
- тендинит, тендосиновит;
- бурсит;
- ушибы, повреждения связок, вывихи, повреждения мениска колена;
- кривошея;
- люмбаго.

Флебит, перифлебит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат наносят на кожу болезненного участка 2 раза/сут, выдавливая из тубы около 3-5 см геля или больше (в зависимости от площади болезненного участка), распределяют равномерным тонким слоем и осторожно втирают до полного всасывания. С целью повышения эффективности терапии возможно применение геля под сухую окклюзионную повязку.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В единичных случаях: аллергические реакции, которые требуют отмены препарата, фотосенсибилизация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- дерматозы;
- экзема;
- инфицированные ссадины и раны;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст;
- повышенная чувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется наносить гель на открытые раны или поврежденные участки кожи.

Нельзя допускать попадания геля на слизистые оболочки и в глаза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки при применении препарата Быструмгель® не описано.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В настоящее время случаев лекарственного взаимодействия препарата Быструмгель® с другими лекарственными препаратами не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

В

ВАГИНОРМ-С® (VAGINORM-C®)

ASCORBIC ACID

зарегистрировано
POLICHEM S.A. (Люксембург)
произведено
ARTESAN PHARMA GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки вагинальные*** от белого до белого со светло-желтым оттенком цвета, овальные.

	1 таб.
аскорбиновая кислота	250 мг

Вспомогательные вещества: полиметилсилоксан – 10 мг, лактозы моногидрат – 670 мг, гипромеллоза – 60 мг, магния стеарат – 10 мг.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Вагинорм-С®
Vaginorm-C
Для нормализации нарушенной микрофлоры влагалища
Лечение хронического или рецидивирующего вагинита

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аскорбиновая кислота снижает pH влагалища, ингибирует рост бактерий и способствует восстановлению и поддержанию нормальных показателей pH и флоры влагалища (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus gasseri).

Таким образом, при снижении pH влагалища в течение нескольких дней происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий, а также восстановление нормальной флоры (Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus gasseri).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В системном кровотоке обнаруживается в незначительном количестве. Выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

- хронический или рецидивирующий вагинит (бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит), обусловленный анаэробной флорой (вследствие измененного pH влагалища);
- для нормализации нарушенной микрофлоры влагалища.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют интравагинально. 1 вагинальную таблетку вводят во влагалище лежа на спине при слегка согнутых ногах 1 раз/сут вечером перед сном.

Курс лечения составляет 6 дней. Возможны повторные курсы лечения. При необходимости курс лечения можно продлить на более длительный срок.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000) – гиперчувствительность к одному из компонентов препарата.

Местные реакции: редко (< 1/100, ≥ 1/1000) – жжение или зуд во влагалище, усиление слизистых выделений, гиперемия, отечность вульвы.

Препарат хорошо переносится.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кандидозный вульвовагинит;
- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности и в период лактации не противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат не угнетает рост грибковой флоры влагалища.

Перерывы в применении препарата Вагинорм-С® в связи с межциклическими или менструальными кровотечениями не обязательны.

Аскорбиновая кислота влияет на результаты определения содержания глюкозы в моче, содержания трансаминаз, лактатдегидрогеназы и билирубина в сыворотке крови.

Такие проявления, как жжение и зуд могут быть обусловлены наличием сопутствующей асимптоматической грибковой инфекции. Поэтому при данных симптомах следует провести анализ для исключения грибковой инфекции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не описаны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Салицилаты стимулируют процесс выведения аскорбиновой кислоты из организма.

Эстрогены повышают биодоступность аскорбиновой кислоты.

Аскорбиновая кислота снижает активность антикоагулянтов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ВАЗИЛИП® (VASILIP)

SIMVASTATIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
симвастатин	10 мг
– " –	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, бутилгидроксианизол, лимонная кислота безводная, аскорбиновая кислота, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, титана диоксид.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с фаской и с риской на одной стороне.

	1 таб.
симвастатин	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, бутилгидроксианизол, лимонная кислота безводная, аскорбиновая кислота, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, титана диоксид.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ВАЗОТЕНЗ (VASOTENZ®)

LOSARTAN

зарегистрировано и произведено
ACTAVIS hf. (Исландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "1L" с одной стороны.

	1 таб.
лозартан калия	12.5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 50.95 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20.25 мг, кроскармеллоза натрия – 3.595 мг, повидон K-30 – 1.805 мг, магния стеарат – 0.9 мг, гипромеллоза 6 – 1.11 мг, титана диоксид (E171) – 0.23 мг, тальк – 0.23 мг, пропиленгликоль – 0.23 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "2L" с одной стороны.

	1 таб.
лозартан калия	25 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 101.9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40.5 мг, кроскармеллоза натрия – 7.19 мг, повидон K-30 – 3.61 мг, магния стеарат – 1.8 мг, гипромеллоза 6 – 2.22 мг, титана диоксид (E171) – 0.46 мг, тальк – 0.46 мг, пропиленгликоль – 0.46 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с рисками с обеих сторон и боковыми рисками, с маркировками "3" с одной стороны от риски и "L" с другой стороны от риски.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 203.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 81 мг, кроскармеллоза натрия – 14.38 мг, повидон K-30 – 7.22 мг, магния стеарат – 3.6 мг, гипромеллоза 6 – 4.44 мг, титана диоксид (E171) – 0.92 мг, тальк – 0.92 мг, пропиленгликоль – 0.92 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны и маркировкой "4L" – с другой, с боковыми рисками.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 407.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 162 мг, кроскармеллоза натрия – 28.76 мг, повидон K-30 – 14.44 мг, магния стеарат – 7.2 мг, гипромеллоза 6 – 8.88 мг, титана диоксид (E171) – 1.84 мг, тальк – 1.84 мг, пропиленгликоль – 1.84 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ВАЗОТЕНЗ Н (VASOTENZ® H)

LOSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS hf. (Исландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с двух сторон таблетки и с боковыми рисками, с обозначением "LH" с одной стороны от риски и "1" с другой стороны от риски.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 82.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40 мг, кроскармеллоза натрия – 8 мг, повидон – 4 мг, магния стеарат – 3 мг, опадрай белый – 4 мг (гипромеллоза 3cP – 1.4 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 1.2 мг, титана диоксид – 0.8 мг, макрогол – 0.4 мг, гипромеллоза 50cP – 0.2 мг).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с двух сторон таблетки и с боковыми рисками, с обозначением "LH" с одной стороны от риски и "2" с другой стороны от риски.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 165 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 80 мг, кроскармеллоза натрия – 16 мг, повидон – 8 мг, магния стеарат – 6 мг, опадрай белый – 6 мг (гипромеллоза 3cP – 2.8 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 2.4 мг, титана диоксид – 1.6 мг, макрогол – 0.8 мг, гипромеллоза 50cP – 0.4 мг).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ВАЛВИР (VALVIR)

VALACICLOVIR

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS hf. (Исландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "VC2" с одной стороны.

	1 таб.
валацикловира гидрохлорида гидрат	611.7 мг,
что соответствует содержанию валацикловира	500 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 59.6 мг, повидон K30 – 24.5 мг, магния стеарат – 4.2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый Y-5-7068 (гипромеллоза 3cP – 7.35 мг, гипролоза – 6.3 мг, титана диоксид – 4.2 мг, макрогол/ПЭГ 400 – 2.1 мг, гипромеллоза 50cP – 1.05 мг) – 21 мг.

10 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "VC3" с одной стороны.

	1 таб.
валацикловира гидрохлорида гидрат	1223.4 мг,
что соответствует содержанию валацикловира	1000 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 119.2 мг, повидон K30 – 49 мг, магния стеарат – 8.4 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый Y-5-7068 (гипромеллоза 3cP – 14.7 мг, гипролоза – 12.6 мг, титана диоксид – 8.4 мг, макрогол/ПЭГ 400 – 4.2 мг, гипромеллоза 50cP – 2.1 мг) – 42 мг.

7 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.

actavis
ВАЛВИР 500 мг
Валацикловир
Противовирусное средство
10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусный препарат. В организме человека валацикловир быстро и полностью превращается в ацикловир и L-валин под воздействием валацикловиргидролазы.

Ацикловир in vitro обладает специфической ингибирующей активностью в отношении вирусов Herpes simplex типов 1 и 2, Varicella zoster и Эпштейна-Барр, цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека типа 6. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму трифосфат ацикловира. Первая стадия фосфорилирования происходит при участии вирусоспецифических ферментов. Для вирусов Herpes simplex, Varicella zoster и Эпштейна-Барр таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в пораженных вирусом клетках. Частичная селективность фосфорилирования сохраняется у ЦМВ и опосредуется через продукт гена фосфотрансферазы UL 97. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в огромной степени объясняет его селективность.

Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловир трифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному (полному) разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса.

У пациентов с сохраненным иммунитетом вирусы Herpes simplex и Varicella zoster с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются крайне редко (менее 0.1%), но иногда могут быть обнаружены у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, например, с трансплантатом костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у инфицированных ВИЧ.

Резистентность обусловлена дефицитом тимидинкиназы вируса, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Иногда снижение чувствительности к ацикловиру обусловлено появлением штаммов вируса с нарушением структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Вирулентность этих разновидностей вируса напоминает таковую у его дикого штамма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь.

Всасывание

После приема внутрь валацикловир хорошо абсорбируется из ЖКТ, быстро и практически полностью превращается в ацикловир и L-валин. Это превращение катализируется ферментом валацикловиргидролазой, выделенной из печени человека.

После однократного приема 0.25-2 г валацикловира C_{max} ацикловира у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек составляет в среднем 10-37 мкмоль/л (2.2-8.3 мкг/мл), а медиана времени достижения этой концентрации 1-2 ч.

При приеме валацикловира в дозе от 1 г биодоступность ацикловира составляет 54% и не зависит от приема пищи.

C_{max} валацикловира в плазме составляет всего 4% от концентрации ацикловира и достигается в среднем через 30-100 мин после приема препарата; через 3 ч уровень C_{max} остается прежним или снижается.

Распределение

Степень связывания ацикловира с белками плазмы очень низкая – около 15%. Ацикловир быстро распределяется по тканям организма особенно в печень, почки, мышцы, легкие. Он также проникает в секрет влагалища, спинномозговую жидкость и жидкость герпетических пузырьков.

Выведение

У пациентов с нормальной функцией почек $T_{1/2}$ ацикловира после приема в разовой дозе и повторного применения составляет примерно 3 ч. Валацикловир выводится с мочой, главным образом в виде ацикловира (более 80% дозы) и его метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина, в неизмененном виде выводится менее 1% препарата.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности $T_{1/2}$ ацикловира составляет примерно 14 ч.

Фармакокинетика ацикловира в значительной степени не нарушается у пациентов, инфицированных вирусами Herpes simplex и Varicella zoster, а также у пожилых пациентов и пациентов с циррозом печени.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек C_{max} ацикловира приблизительно в 2 раза больше по сравнению со здоровыми пациентами и $T_{1/2}$ ацикловира увеличивается в 5 раз.

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, экскретируется с грудным молоком. После назначения валацикловира внутрь в дозе 500 мг C_{max} ацикловира в грудном молоке в 0.5-2.3 раза (в среднем в 1.4 раза) превышала соответствующие его концентрации в плазме матери. Отношение AUC ацикловира, находящегося в грудном молоке, к AUC ацикловира в плазме матери составляло 1.4-2.6 (в среднем 2.2). Среднее значение концентрации ацикловира в грудном молоке – 2.24 мкг/мл. При назначении матери валацикловира в дозе 500 мг 2 раза в день ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме его внутрь в дозе около 0.61 мг/кг/день. $T_{1/2}$ ацикловира из грудного молока такой же, как из плазмы крови. Валацикловир в неизмененном виде не определяется в плазме матери, грудном молоке или моче ребенка.

На поздних сроках беременности устойчивый суточный показатель AUC после приема 1 г валацикловира был больше приблизительно в 2 раза, чем таковой при приеме ацикловира в дозе 1.2 г в сутки. При беременности фармакокинетические характеристики валацикловира не меняются.

Прием валацикловира в дозе 1 г и 2 г не нарушает распределение и фармакокинетические показатели валацикловира у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению со здоровыми лицами.

У реципиентов трансплантатов органов, получающих валацикловир в дозе 2 г 4 раза в сутки, C_{max} ацикловира равна или превосходит таковую у здоровых добровольцев, получающих такую же дозу препарата, а суточные показатели AUC у них значительно выше.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение опоясывающего герпеса;
- лечение и профилактика рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса (включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес);
- лечение лабиального герпеса;
- снижение инфицирования генитальным герпесом здорового партнера, если его принимать в качестве супрессивной терапии в сочетании с безопасным сексом;
- профилактика цитомегаловирусной инфекции, возникающей при трансплантации органов (уменьшает выраженность реакции острого отторжения трансплантата у пациентов с трансплантатами почек, развитие оппортунистических инфекций и других вирусных инфекций, вызванных вирусами Herpes simplex и Varicella zoster) у взрослых и детей старше 12 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают **взрослым** внутрь.

При *опоясывающем герпесе* – по 1000 мг 3 раза/сут в течение 7 дней.

При *простом герпесе* – по 500 мг 2 раза/сут. В случае рецидивов курс должен составлять 3 или 5 дней. При первом эпизоде с тяжелым течением длительность лечения может быть увеличена до 10 дней (при рецидивах идеально назначать Валвир в продромальном периоде или при появлении первых симптомов заболевания, т.е. пощипывании, зуде, жжении).

Для терапии *лабиального герпеса* эффективно назначение препарата в дозе 2 г 2 раза в течение 1 дня: вторая доза должна быть принята примерно через 12 ч (но не раньше, чем через 6 ч) после первой дозы (не применять данный режим дозирования более 1 дня, поскольку, как показано, это не дает дополнительных клинических преимуществ).

Профилактика рецидивов инфекций, вызванных вирусом простого герпеса: у пациентов с сохраненным иммунитетом – по 500 мг 1 раз/сут; с очень частыми рецидивами (10 и более в год) – по 250 мг 2 раза/сут; для взрослых пациентов с иммунодефицитом – 500 мг 2 раза/сут. Продолжительность курса – 4-12 мес.

Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового партнера: инфицированным гетеросексуальным взрослым с сохраненным иммунитетом и с числом обострений до 9 в год назначают по 500 мг 1 раз/сут в течение 1 года и более, каждый день при регулярной половой жизни, при нерегулярных половых контактах прием Валвира необходимо начинать за 3 дня до предполагаемого полового контакта (данные о профилактике инфицирования в других популяциях больных отсутствуют).

Профилактика цитомегаловирусной инфекции: **взрослым и подросткам старше 12 лет** – по 2 г 4 раза/сут (как можно раньше, после трансплантации). Продолжительность курса – 90 дней, но у больных с высоким риском лечение может быть более длительным.

Дозу Валвира рекомендуется уменьшать у **пациентов со значительным снижением функции почек** (см. таблицу).

Таблица

Режимы дозирования Валвира при различных терапевтических показаниях в зависимости от КК.

Терапевтические показания	КК, мл/мин	Режим дозирования
Опоясывающий лишай	15-30	1 г 2 раза/сут
	менее 15	1 г 1 раз/сут
Простой герпес	менее 15	500 мг 1 раз/сут
Лабиальный герпес	31-49	1 г 2 раза в течение 1 дня
	15-30	500 мг 2 раза в течение 1 дня
	менее 15	500 мг 1 раз/сут
Простой герпес пациенты с сохраненным иммунитетом	менее 15	250 мг 1 раз/сут
Простой герпес пациенты со сниженным иммунитетом	менее 15	500 мг 1 раз/сут
Снижение инфицирования генитальным герпесом	менее 15	250 мг 1 раз/сут
Цитомегаловирусная инфекция	75 и более	2 г 4 раза/сут
	50-74	1.5 г 4 раза/сут
	25-49	1.5 г 3 раза/сут
	10-24	1.5 г 2 раза/сут
	менее 10 или гемодиализ	1.5 г 1 раз/сут

Пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется применять Валвир сразу после окончания сеанса гемодиализа в такой же дозе, как пациентам с КК менее 15 мл/мин.

Пациентам, находящимся на диализе, следует назначать Валвир после окончания сеанса гемодиализа.

Необходимо часто определять КК, особенно в периоды, когда функция почек быстро меняется, например сразу после трансплантации или приживления трансплантата. При этом доза Валвира корректируется в соответствии с показателями КК.

Нарушение функции печени: при слабо и умеренно выраженном циррозе печени (синтетическая функция печени сохранена) коррекции дозы препарата не требуется. Фармакокинетические данные у пациентов с тяжелым циррозом печени (с нарушением синтетической функции печени и наличием шунтов между портальной системой и общим сосудистым руслом) также не свидетельствуют о необходимости коррекции дозы Валвира, однако опыт его клинического применения при данной патологии ограничен.

У лиц **пожилого возраста** коррекция дозы не требуется, за исключением значительного нарушения функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто возникающие побочные реакции при применении валацикловира: головная боль и тошнота, более серьезные побочные реакции: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность и неврологические нарушения.

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и по частоте возникновения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥1/100 или <1/10); иногда (≥1/1000 или <1/100); редко (≥1/10 000 или < 1/1000); очень редко (< 1/10 000).

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота; редко – дискомфорт в животе, в т.ч. боль в животе, рвота, диарея; очень редко – обратимые нарушения функциональных печеночных тестов, которые иногда расцениваются как проявления гепатита.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – лейкопения (в основном у пациентов со сниженным иммунитетом), тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилаксия.

Со стороны нервной системы и психики: часто – головная боль; иногда – ажитация, включая агрессивное поведение; редко – головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, снижение умственных способностей; очень редко – возбуждение, тремор, атаксия, дизартрия, психотические симптомы, включая манию, депрессия, судороги, энцефалопатия, кома. Перечисленные симптомы обратимы и обычно наблюдаются у больных с нарушением функции почек или на фоне других заболеваний. У больных с трансплантированным органом, получающих валацикловир в высоких дозах (8 г/сут) для профилактики ЦМВ-инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме в более низких дозах.

Со стороны дыхательной системы: иногда – диспноэ.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: иногда – высыпания, включая проявления фоточувствительности; редко – зуд.

Аллергические реакции: очень редко – крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – нарушение функции почек; очень редко – острая почечная недостаточность, почечная колика (может быть связана с нарушением функции почек).

Прочие: у больных с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у пациентов с далеко зашедшей стадией синдрома приобретенного иммунного дефицита, получающих валацикловир в высоких дозах (8 г/сут) в течение длительного времени, наблюдались случаи почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в комбинации). Подобные осложнения были отмечены у пациентов с такими же заболеваниями, но не получающих валацикловир.

Установить частоту проявления некоторых побочных реакций по имеющимся данным не представляется возможным.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения.

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, апластическая анемия, лейкопластический васкулит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны кожных покровов: многоформная эритема.

Со стороны лабораторных показателей: снижение гемоглобина, гиперкреатининемия.

Прочие: дисменорея, артралгия, назофарингит, инфекции дыхательных путей, отек лица, повышение АД, тахикардия, утомляемость; дополнительно у детей – лихорадка, дегидратация, ринорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции при содержании CD4+-лимфоцитов менее 100/мкл;
- трансплантация костного мозга;
- трансплантация почки;
- детский возраст (до 12 лет при ЦМВ, до 18 лет – по остальным показаниям);
- повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при печеночной недостаточности (в высоких дозах), почечной недостаточности, при беременности и в период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно в том случае, если ожидаемый эффект терапии для матери превышает потенциальный риск для плода (сведений о применении при беременности недостаточно).

Ацикловир – основной метаболит валацикловира, выводится с грудным молоком. При терапии валацикловиром кормление грудью возможно, если ожидаемый эффект терапии для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Прием препарата в высоких дозах в течение длительного времени при состояниях, сопровождающихся выраженным иммунодефицитом (трансплантация костного мозга, клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции, трансплантация почки), приводили к развитию тромбоцитопенической пурпуры и гемолитико-уремическому синдрому, вплоть до летального исхода. При возникновении побочных эффектов со стороны ЦНС (в т.ч. ажитации, галлюцинаций, спутанности сознания, бреда, судорог и энцефалопатии) препарат отменяют.

Пациентам с риском дегидратации, особенно больным пожилого возраста, в период лечения препаратом Валвир необходимо обеспечить адекватную гидратацию организма. У пациентов с почечной недостаточностью имеется повышенный риск развития неврологических осложнений.

При нарушениях функции печени у пациентов со слабо или умеренно выраженным циррозом печени (синтетическая функция печени сохранена) коррекции дозы препарата Валвир не требуется. При исследовании фармакокинетики у пациентов с тяжелым циррозом печени (с нарушением синтетической функции печени и наличием шунтов между портальной системой и общим сосудистым руслом) также не получено данных, свидетельствующих о необходимости коррекции режима дозирования; однако клинический опыт применения препарата Валвир у этой категории пациентов органичен. Нет данных о применении препарата Валвир в высоких дозах (4 г/сут и более) у пациентов с заболеваниями печени, поэтому следует с осторожностью назначать препарат в высоких дозах этой категории пациентов.

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы не требуется, за исключением случаев значительного нарушения функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

Специальных исследований по изучению действия препарата Валвир у пациентов при пересадке печени не проводилось. Однако было показано, что профилактическое назначение ацикловира в высоких дозах редуцирует цитомегаловирусную инфекцию. Супрессивная терапия препаратом Валвир снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает его полностью и не приводит к полному излечению. Во время терапии препаратом Валвир пациент должен принять меры для обеспечения безопасности партнера при половых контактах.

Использование в педиатрии

Опыт клинического применения препарата у детей отсутствует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует соблюдать осторожность в случае развития побочных реакций, влияющих на скорость психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время данных по передозировке валацикловиром недостаточно.

Симптомы: Однократный прием ацикловира в сверхдозе до 20 г, которая частично абсорбировалась из ЖКТ, не сопровождался токсическим действием препарата. При приеме внутрь ацикловира в течение нескольких дней в сверхвысоких дозах развивались тошнота, рвота, головная боль, спутанность сознания; при в/в введении – повышение концентрации сывороточного креатинина, развитие почечной недостаточности, спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, судороги, кома.

Лечение: больные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением для выявления признаков токсического действия. Гемодиализ значительно усиливает удаление ацикловира из крови и может считаться методом выбора при ведении пациентов с передозировкой валацикловиром.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимого взаимодействия не установлено.

Циметидин и пробенецид после приема 1 г валацикловира повышают AUC ацикловира, снижая его почечный клиренс (однако коррекции дозы валацикловира не требуется из-за широкого терапевтического диапазона ацикловира).

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в высоких дозах (4 г/сут) и лекарственных средств, которые конкурируют с ацикловиром за путь элиминации (последний элиминируется с мочой в неизмененном виде в результате активной канальцевой секреции), поскольку существует потенциальная угроза повышения в плазме концентрации одного или обоих препаратов или их метаболитов.

При одновременном применении ацикловира с микофенолатом мофетила было отмечено повышение AUC первого и неактивного метаболита второго.

Необходимо также соблюдать осторожность при сочетании валацикловира в высоких дозах (4 г/сут и выше) с препаратами, влияющими на функции почек (например циклоспорин, такролимус).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТАВИС ГРУПП АО

Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

ВАЛЕМИДИН® (VALEMIDIN)

зарегистрировано
ЕВРОМЕД ООО (Россия)
произведено
ФАРМАМЕД ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь спиртовые*** в виде прозрачной жидкости желто-бурого или зеленоватого цвета, с характерным запахом; при хранении допускается помутнение с последующим выпадением естественного осадка.

	50 мл
настойка валерианы	16.6 мл
настойка пустырника	16.6 мл
настойка боярышника	8.4 мл
настойка мяты перечной	8.4 мл
дифенгидрамин	50 мг

50 мл – флакон-капельницы (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат. Оказывает седативное и спазмолитическое действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- неврозы;
- нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

ВАЛЕМИДИН
ВАЛЕМИДИН®
седативное и спазмолитическое средство
Состав:
Настойки валерианы 16,6 мл
Настойки пустырника 16,6 мл
Настойки боярышника 8,4 мл
Настойки мяты перечной 8,4 мл
Димедрола 0,05 г
Фармамед РФ
ВАЛЕМИДИН®

Препарат назначают **взрослым** по 30-40 капель 3-4 раза/сут. Принимают внутрь, предварительно разведя в небольшом количестве воды, за 30 мин до еды. Курс лечения – 10-15 дней. При необходимости возможно повторение курса лечения, но не ранее чем через 1-1.5 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – диспепсия; при длительном применении – сухость во рту.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженные нарушения функции печени;
- выраженные нарушения функции почек;
- артериальная гипотензия;
- брадикардия (менее 55 уд./мин);
- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат содержит дифенгидрамин и этанол, поэтому в период его применения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных о передозировке препарата Валемидин® в настоящее время нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном назначении с лекарственными средствами, угнетающими ЦНС (седативные, снотворные, транквилизаторы, нейролептики) возможно взаимное усиление эффектов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить при температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ФАРМАМЕД ООО

194292 Санкт-Петербург
5-й Верхний пер. 19, лит. А
Тел.: (812) 647-02-46

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ВАЛЕОКОР-Q10® (VALEOCOR-Q10)

UBIDECARENONE

зарегистрировано
ФАРМАСОФТ НПК ООО (Россия)
произведено
ЗиО-ЗДОРОВЬЕ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки жевательные*** оранжевого цвета с незначительным количеством белых вкраплений, круглые, гладкие, с фаской и риской.

	1 таб.
убидекаренон (коэнзим Q10)	50 мг

Вспомогательные вещества: макрогол 6000 – 500.1 мг, изомальт – 80.7 мг, натрия кармеллоза – 35 мг, аскорбиновая кислота – 30 мг, натрия стеарилфумарат – 3.5 мг, аспартам – 0.7 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

Таблетки жевательные 50 мг
20 таблеток
Q10
ВАЛЕОКОР-Q10®
УБИДЕКАРЕНОН
Свидетельство Роспатента на ТЗ № 424305
ФАРМАСОФТ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кардиотонический препарат негликозидной структуры. Убидекаренон – природное вещество, являющееся витаминоподобным коферментом. Убидекаренон (коэнзим Q10, убихинон) является эндогенным субстратом, принимает участие в переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов, в процессе обмена энергии, в реакции окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий клеток. Участвует в процессах клеточного дыхания, увеличивая синтез АТФ. Оказывает клинически значимое антиоксидантное действие. Убидекаренон предохраняет липиды клеточных мембран от перекисного окисления, сокращает зону повреждения миокарда в условиях ишемии и реперфузии. Убидекаренон препятствует удлинению QT-интервала, улучшает переносимость физической нагрузки.

За счет эндогенного синтеза 100% удовлетворение потребности организма в коэнзиме Q10 происходит только до 20-летнего возраста. Содержание коэнзима Q10 снижается у пациентов пожилого возраста, а также при различных заболеваниях, как у взрослых, так и у детей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клинических исследований фармакокинетики препарата не проводилось.

Всасывание

Экспериментальные исследования на животных показали, что после приема внутрь препарат быстро всасывается, T_{max} в плазме достигается через 1 ч после приема. Биодоступность препарата составляет 20%.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 2 ч. Препарат выводится с мочой в неизменном виде и в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

- в комплексной терапии ИБС (в т.ч. инфаркт миокарда – период восстановительной терапии), хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии;
- для профилактики и восполнения недостаточности коэнзима Q10;
- для улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам у спортсменов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В составе комплексной терапии при лечении ИБС и хронической сердечной недостаточности применяют в дозе 150 мг (3 таб.)/сут в 3 приема. Таблетки следует разжевывать.

В составе комплексной терапии артериальной гипертензии, для восполнения недостаточности коэнзима Q10 и улучшения адаптации к повышенным физическим нагрузкам у спортсменов применяют в дозе 50-100 мг (1-2 таб.)/сут. Таблетки следует разжевывать.

Длительность курса приема препарата составляет 1-3 месяца.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны диспептические явления (изжога, боль в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны снижение АД, тахикардия.

Аллергические реакции: возможны покраснение кожи, кожный зуд, отек слизистой оболочки носа, аллергический конъюнктивит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/60 мм рт. ст.);
- тяжелая брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин);
- острый гломерулонефрит;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат не рекомендуется применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания), т.к. строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата у беременных и кормящих женщин не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять препарат при артериальной гипотензии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не имеется данных о неблагоприятном воздействии препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки препарата Валеокор-Q10® не известны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Валеокор-Q10® потенцирует фармакологические эффекты кардиотонических, антигипертензивных, антиангинальных средств.

Одновременное применение гиполипидемических препаратов (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, фибраты), бета-адреноблокаторов (атенолол, метопролол, пропранолол), варфарина, трициклических антидепрессантов может приводить к снижению концентрации убидекаренона в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года. Не использовать позже срока, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ФАРМАСОФТ НПК ООО
115280 Москва, Автозаводская ул. 22
Тел.: (495) 626-47-55
Факс: (495) 626-47-48

ВАЛЕРИАНАХЕЛЬ® (VALERIANAHEEL®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** темно красно-коричневого цвета, прозрачные, с запахом валерианы (иногда при хранении могут наблюдаться едва заметные хлопья).

	100 г
Valeriana officinalis (валериана оффициналис)∅	65 г
Humulus lupulus (хумулюс люпулюс)∅	5 г
Crataegus (кратегус)∅	5 г
Hypericum perforatum (гиперикум перфоратум) D1	5 г
Melissa officinalis (мелисса оффициналис)∅	3 г
Chamomilla recutita (камомилла рекутита)∅	2 г
Avena sativa (авена сатива)∅	2 г
Acidum picrinicum (ацидум пикриникум) D5	10 г
Kalium bromatum (калиум броматум) D1	1 г
Ammonium bromatum (аммониум броматум) D1	1 г
Natrium bromatum (натриум броматум) D1	1 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 60 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

ВАЛЗ (VALZ)

VALSARTAN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS Ltd. (Мальта)
или BALKANPHARMA-DUPNITSA AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "V" с одной стороны, риской с другой стороны и боковыми рисками.

	1 таб.
валсартан	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 21.11 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 18 мг, кроскармеллоза натрия – 5.4 мг, повидон К29-32 – 3.6 мг, тальк – 0.9 мг, магния стеарат – 0.63 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.36 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 85G32407 желтый ~ 3.6 мг (поливиниловый спирт – 1.584 мг, тальк – 0.72 мг, титана диоксид – 0.598 мг, макрогол 3350 – 0.444 мг, краситель железа оксид желтый – 0.128 мг, лецитин – 0.126 мг).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с двух сторон, боковыми рисками и маркировкой "V" с одной стороны.

	1 таб.
валсартан	80 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 42.22 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 36 мг, кроскармеллоза натрия – 10.8 мг, повидон К29-32 – 7.2 мг, тальк – 1.8 мг, магния стеарат – 1.26 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.72 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 85G34643 розовый ~ 7.2 мг (поливиниловый спирт – 3.168 мг, тальк – 1.44 мг, титана диоксид – 1.373 мг, макрогол 3350 – 0.889 мг, краситель железа оксид желтый – 0.029 мг, краситель железа оксид красный – 0.049 мг, лецитин – 0.252 мг).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны, боковыми рисками и маркировкой "V" с другой стороны.

	1 таб.
валсартан	160 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 84.44 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 72 мг, кроскармеллоза натрия – 21.6 мг, повидон К29-32 – 14.4 мг, тальк – 3.6 мг, магния стеарат – 2.52 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.44 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 85G32408 желтый ~ 14.4 мг (поливиниловый спирт – 6.336 мг, тальк – 2.88 мг, титана диоксид – 1.976 мг, макрогол 3350 – 1.778 мг, краситель железа оксид желтый – 0.91 мг, краситель железа оксид красный – 0.016 мг, лецитин – 0.504 мг).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

actavis
Валз 80 мг
Валсартан
таблетки покрытые пленочной оболочкой
ангиотензина II рецепторов антагонист
98 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический вазодилататор, оказывает гипотензивное действие. Специфический блокатор AT_1-рецепторов ангиотензина II, не ингибирует АПФ. Не влияет на содержание общего Хс, ТГ, глюкозы и мочевой кислоты в крови.

Начало эффекта отмечается через 2 ч после приема внутрь, максимум – через 4-6 ч; продолжительность действия – более 24 ч. После регулярного приема максимальное снижение АД наступает через 2-4 недели. Отсутствует синдром отмены при внезапном прекращении приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь абсорбция быстрая, степень всасывания вариабельна. Среднее значение абсолютной биодоступности – 23%. При приеме препарата с пищей AUC валсартана уменьшается на 48%, хотя, начиная примерно с 8 часа после приема препарата, концентрации валсартана в плазме крови как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей, одинаковые. Уменьшение AUC не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта валсартана, поэтому препарат можно применять независимо от приема пищи.

В диапазоне изученных доз кинетика валсартана имеет линейный характер. Фармакокинетическая кривая валсартана имеет нисходящий мультиэкспоненциальный характер.

Распределение

Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбуминами) высокое – 94-97%. При достижении равновесного состояния V_d – 17 л.

При повторном применении валсартана изменений кинетических показателей не отмечалось. При приеме препарата в дозе 1 раз/сут наблюдалась незначительная кумуляция валсартана.

Метаболизм

Фармакологически неактивный гидроксиметаболит обнаруживается в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана).

Выведение

$T_{1/2\alpha}$ – < 1 ч, $T_{1/2\beta}$ составляет около 9 ч.

После приема внутрь 83% валсартана выводится с желчью через кишечник и 13% почками, преимущественно в неизмененном виде.

По сравнению с печеночным кровотоком (около 30 л/ч), плазменный клиренс валсартана относительно небольшой (около 2 л/ч). При нормальном уровне гломерулярной фильтрации (120 мл/мин) почечный клиренс составляет около 30% от общего плазменного клиренса.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрация валсартана в плазме крови не имеет различий у мужчин и женщин.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) – в составе комплексной терапии (исключая комбинацию валсартан + ингибитор АПФ + бета-адреноблокатор);
- с целью повышения выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда (период от 12 ч до 10 дней), осложненным левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

При *артериальной гипертензии* рекомендуемая начальная доза препарата Валз составляет 80 мг 1 раз/сут. Гипотензивный эффект развивается в первые 2 недели терапии. Максимальный эффект достигается после 4 недель приема препарата. У пациентов, для которых суточная доза 80 мг не дает желаемого терапевтического эффекта, рекомендуется увеличить суточную дозу до 160 мг. Дополнительно может быть назначено другое антигипертензивное средство (например, диуретик).

При *хронической сердечной недостаточности* рекомендуемая начальная доза препарата Валз – по 40 мг 2 раза/сут. При недостаточном терапевтическом эффекте требуется постепенное повышение дозы до 80 мг 2 раза/сут и при хорошей переносимости – до 160 мг 2 раза/сут. От момента начала лечения препаратом Валз до момента достижения приема максимальной дозы следует соблюдать интервал не менее 2 недель. Максимальная суточная доза – 320 мг в 2 приема. Возможно снижение доз при одновременном приеме диуретиков.

Валз можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, предназначенными для лечения хронической сердечной недостаточности. Однако не следует назначать Валз в комбинации с ингибитором АПФ + бета-адреноблокатор.

После перенесенного инфаркта миокарда при стабильных показателях гемодинамики лечение можно начинать в течение 12 ч после острого инфаркта миокарда. Начальная доза – 20 мг (1/2 таб. 40 мг) 2 раза/сут, с последующим увеличением дозы до 40 мг, 80 мг, 160 мг 2 раза/сут в течение нескольких недель, до достижения максимальной суточной дозы 160 мг 2 раза/сут. Достижение дозы 80 мг 2 раза/сут рекомендуется к концу 2-й недели лечения, 160 мг 2 раза/сут – к концу 3 месяца терапии. Дозу следует повышать с учетом переносимости препарата. В случае симптоматической артериальной гипотензии или при нарушении функции почек дозу препарата Валз следует снизить.

У **пациентов с нарушением функции почек при КК более 10 мл/мин** коррекции дозы не требуется.

У **пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени без развития холестаза** максимальная суточная доза препарата Валз не должна превышать 80 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); иногда (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10 000, но <1/1000); очень редко (<1/10 000).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ортостатическая гипотензия[2]; иногда – снижение АД[1,2], сердечная недостаточность[1]; редко – васкулит; очень редко – кровотечения.

Со стороны дыхательной системы: иногда – кашель.

Со стороны пищеварительной системы: иногда – диарея, абдоминальная боль; очень редко – тошнота[4].

Со стороны ЦНС: часто – постуральное головокружение[2]; иногда – обморок[1], бессонница, депрессия, снижение либидо; редко – головокружение[4], невралгия; очень редко – головная боль[4].

Со стороны органа слуха и лабиринтного аппарата: иногда – вертиго.

Со стороны системы кроветворения: часто – нейтропения, очень редко – тромбоцитопения.

Аллергические реакции: редко – сывороточная болезнь, повышенная чувствительность; очень редко – ангионевротический отек[3], кожная сыпь, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: иногда – боль в спине, судороги мышц, артрит, миалгия; очень редко – артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – нарушение функции почек[3,4], острая почечная недостаточность[3].

Со стороны обмена веществ: иногда – гиперкалиемия[1,2].

Инфекции: часто – вирусные инфекции; иногда – инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, синусит, конъюнктивит; очень редко – ринит, гастроэнтерит.

Со стороны лабораторных показателей: снижение уровня гемоглобина и гематокрита, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение концентрации азота мочевины в сыворотке.

Прочие: иногда – чувство усталости, астения, носовое кровотечение, отеки.

[1] – сообщалось в период лечения после острого инфаркта миокарда.

[2] – сообщалось при лечении хронической сердечной недостаточности.

[3] – иногда сообщалось в период лечения после острого инфаркта миокарда.

[4] – наиболее часто встречающееся в период лечения хронической сердечной недостаточности (часто – головокружение, нарушение функции почек, артериальная гипотензия; иногда – головная боль, тошнота).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушения функции печени, связанные с непроходимостью желчных путей (в т.ч. билиарный цирроз, холестаз);
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин), в т.ч. пациенты, находящиеся на гемодиализе;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, галактоземия или синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при артериальной гипотензии, гиперкалиемии, на фоне диеты с ограничением потребления натрия, при гипонатриемии, двусторонном стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, при первичном гиперальдостеронизме, аортальном и митральном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, состояниях, сопровождающихся уменьшением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных по применению валсартана при беременности нет. Почечная перфузия плода, которая зависит от развития РААС, начинает функционировать в III триместре беременности. Риск для плода возрастает при приеме валсартана во II и III триместрах. При установлении беременности терапия препаратом Валз должна быть немедленно прекращена.

Нет данных о выделении валсартана с грудным молоком. Поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии валсартаном с учетом ее важности для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с выраженным дефицитом натрия в организме и/или сниженным ОЦК, например, вследствие приема диуретиков в высоких дозах, в редких случаях может в начале терапии валсартаном развиться выраженная артериальная гипотензия. Перед началом терапии препаратом Валз рекомендуется восстановить содержание электролитов и жидкости в организме, в частности, путем уменьшения доз диуретиков.

Препарат Валз можно применять совместно с другими препаратами, предназначенными для лечения инфаркта миокарда, такими как тромболитики, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы, статины и диуретики. Совместный прием ингибиторов АПФ не рекомендуется.

При реноваскулярной гипертензии необходим регулярный контроль содержания мочевины и креатинина в крови.

При совместном применении с препаратами, содержащими калий, его соли и препаратами, относящимися к группе калийсберегающих диуретиков, проводят регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

При хронической сердечной недостаточности в начале лечения препаратом Валз может отмечаться некоторое снижение АД, поэтому рекомендуется контролировать АД в начале терапии.

Вследствие ингибирования РААС у некоторых пациентов возможны изменения функции почек. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, у которых функция почек зависит от активности РААС, лечение ингибиторами АПФ и антагонистами ангиотензиновых рецепторов может сопровождаться олигурией и/или нарастанием азотемии и (редко) острой почечной недостаточностью и/или смертельным исходом.

Не рекомендуется совместное применение препарата Валз у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью, с ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами ввиду возможного повышения риска развития побочных эффектов.

У пациентов с двусторонним или односторонним стенозом почечных артерий необходим регулярный контроль содержания креатинина и азота мочевины в сыворотке крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, что может привести к потере сознания и к коллапсу.

Лечение: промывание желудка, прием достаточного количества активированного угля, в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида. Валсартан не выводится при диализе в связи с активным связыванием с белками плазмы крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При лечении артериальной гипертензии валсартаном не было клинически значимого взаимодействия с другими одновременно применяемыми препаратами (например, циметидин, варфарин, дигоксин, атенолол, амлодипин, глибенкламид, фуросемид, индометацин, гидрохлоротиазид).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, соли, содержащие калий, препараты, повышающие уровень калия в плазме крови (такие как гепарин) повышают риск развития гиперкалиемии.

Другие гипотензивные средства и диуретики усиливают антигипертензивный эффект валсартана.

Антигипертензивный эффект препарата может быть ослаблен при совместном применении с НПВС, в т.ч. с селективными ингибиторами ЦОГ-2 и ацетилсалициловой кислотой в дозе более 3 г/сут.

При совместном применении с ингибиторами АПФ сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в плазме крови и развитии токсических эффектов.

Весьма ограничен опыт применения валсартана и препаратов, содержащих литий. В случае применения препаратов, содержащих литий, у пациентов, получающих Валз, рекомендуется контроль концентрации лития в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

ВАЛЗ Н (VALZ H)

VALSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS Ltd. (Мальта)
или BALKANPHARMA-DUPNITSA AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "V" на одной стороне и "H" – на другой.

	1 таб.
валсартан	80 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 36 мг, лактозы моногидрат – 29.72 мг, кроскармеллоза натрия – 10.8 мг, повидон K29-32 – 7.2 мг, тальк – 1.8 мг, магния стеарат – 1.26 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.72 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 85G34642 розовый ~ 7.2 мг (спирт поливиниловый – 3.17 мг, тальк – 1.44 мг, титана диоксид – 1.39 мг, макрогол 3350 – 0.89 мг, лецитин – 0.25 мг, краситель железа оксид красный – 0.03 мг, краситель железа оксид желтый – 0.03 мг, краситель железа оксид черный – 0.0006 мг).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "V" на одной стороне и "H" – на другой.

	1 таб.
валсартан	160 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 72 мг, лактозы моногидрат – 71.94 мг, кроскармеллоза натрия – 21.6 мг, повидон K29-32 – 14.4 мг, тальк – 3.6 мг, магния стеарат – 2.52 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.44 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 85G25455 красный ~ 14.4 мг (спирт поливиниловый – 6.34 мг, тальк – 2.88 мг, макрогол 3350 – 1.78 мг, титана диоксид – 1.57 мг, краситель железа оксид красный – 0.78 мг, краситель солнечный желтый алюминиевый лак – 0.56 мг, лецитин – 0.5 мг).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "V" на одной стороне и "H" – на другой.

	1 таб.
валсартан	160 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 72 мг, лактозы моногидрат – 59.44 мг, кроскармеллоза натрия – 21.6 мг, повидон K29-32 – 14.4 мг, тальк – 3.6 мг, магния стеарат – 2.52 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.44 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 85G23675 оранжевый ~ 14.4 мг (спирт поливиниловый – 6.34 мг, тальк – 2.88 мг, титана диоксид – 1.81 мг, макрогол 3350 – 1.78 мг, краситель железа оксид желтый – 0.88 мг, лецитин – 0.5 мг, краситель железа оксид красный – 0.18 мг, краситель железа оксид черный – 0.03 мг).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат, состоящий из блокатора рецепторов ангиотензина II и тиазидного диуретика.

Валсартан – периферический вазодилататор, оказывает гипотензивное и диуретическое действие. Специфический блокатор AT_1-рецепторов ангиотензина II, не ингибирует АПФ; не влияет на содержание общего холестерина, ТГ, глюкозы и мочевой кислоты, не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Отмечается снижение АД, не сопровождающееся изменением частоты пульса.

Гидрохлоротиазид – тиазидный диуретик средней силы. Снижает реабсорбцию натрия на уровне кортикального сегмента петли Генле, не влияя на ее участок, проходящий в мозговом слое почки, что

actavis
Валз Н 80 мг + 12,5 мг
Валсартан + Гидрохлоротиазид
таблетки покрытые пленочной оболочкой
гипотензивное средство комбинированное
(ангиотензина II рецепторов антагонист+диуретик)
98 таблеток

определяет более слабый диуретический эффект по сравнению с фуросемидом. Блокирует карбоангидразу в проксимальном отделе извитых канальцев, усиливает выведение с мочой калия (в дистальных канальцах натрий обменивается на калий), гидрокарбонатов и фосфатов. Практически не влияет на кислотно-основное состояние (ионы натрия выводятся либо вместе с ионами хлора, либо с гидрокарбонатом, поэтому при алкалозе усиливается выведение гидрокарбоната, при ацидозе – хлора). Повышает выведение магния; задерживает в организме ионы кальция и ураты. Диуретический эффект развивается через 1-2 ч, достигает максимума через 4 ч, продолжается 10-12 ч. Действие снижается при уменьшении скорости клубочковой фильтрации и прекращается при ее величине менее 30 мл/мин. Снижает АД за счет уменьшения ОЦК, изменения реактивности сосудистой стенки, снижения прессорного влияния эндогенных катехоламинов (адреналина, норадреналина) и усиления депрессорного влияния на ганглии.

Максимальный гипотензивный эффект препарата Валз Н наблюдается в первые 2-4 недели лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Валсартан

Всасывание и распределение

После приема внутрь абсорбция – быстрая, степень всасывания вариабельна. Биодоступность – 23%. Время достижения C_{max} – 2 ч. При приеме с пищей AUC уменьшается на 48%, что не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта.

Связывание с белками плазмы крови – 94-97%.

При достижении равновесного состояния V_d - 17 л.

Метаболизм и выведение

Препарат метаболизируется при участии изофермента CYP2C9.

$T_{1/2}$ – 9 ч. Выводится через кишечник – 70%, почками – 30%, преимущественно в неизмененном виде.

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

После приема внутрь гидрохлоротиазид быстро всасывается. Биодоступность составляет 60-80%. Время достижения C_{max} – 2-5 ч. Связывание с белками плазмы крови – 60-80%. Проникает через гематоплацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизм и выведение

Не метаболизируется печенью. $T_{1/2}$ - 6-15 ч. Выводится почками: более 95% дозы в неизмененном виде и около 4% – в виде гидролизата – 2-амино-4-хлоро-m-бензенедисульфонамида.

Валсартан/гидрохлоротиазид

При совместном применении с валсартаном системная биодоступность гидрохлоротиазида уменьшается примерно на 30%, сам гидрохлоротиазид не оказывает существенного влияния на кинетику валсартана. Отмеченное взаимодействие не влияет на эффективность комбинированного применения.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

Приведенные ниже дозы препарата Валз Н указаны в соотношении валсартан/гидрохлоротиазид.

Рекомендуемая доза – по 1 таб. 80/12.5 мг раз/сут. При недостаточной эффективности препарата в этой дозе рекомендуется увеличить суточную дозу Валз Н до 160/12.5 мг, для тех пациентов, которым показано дальнейшее снижение АД суточная доза препарата Валз Н составляет 160/25 мг соответственно.

Пациентам с нарушением функции почек при КК>30 мл/мин, а также у **пациентов со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции печени при отсутствии явлений холестаза** не требуется коррекция дозы препарата Валз Н.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: головокружение, чувство усталости.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, боль в животе, тошнота.

Со стороны дыхательной системы: кашель, ринит, фарингит.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, гиперкреатининемия.

Со стороны обмена веществ: гиперкалиемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек, зуд, сывороточная болезнь, васкулит.

Прочие: вирусные инфекции, снижение показателя гематокрита, артралгия, боль в груди.

Потенциально возможны при применении валсартана: отеки, бессонница, астения, снижение либидо (менее 1%).

Потенциально возможны при применении гидрохлоротиазида: нарушения водно-электролитного баланса; часто – крапивница, снижение аппетита, тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, снижение потенции; редко – фотосенсибилизация, запор или диарея, неприятные ощущения в животе, внутрипеченочный холестаз, желтуха, аритмии, головная боль, депрессия, парестезии, нарушения зрения, тромбоцитопения, иногда с пурпурой; очень редко – некротизирующий васкулит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), кожные реакции, напоминающие СКВ, обострение кожных проявлений СКВ, панкреатит, лейкопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, гемолитическая анемия, пневмонит, отек легких.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушения функции печени, связанные с непроходимостью желчных путей (в т.ч. билиарный цирроз, холестаз);
- анурия;
- хроническая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), в т.ч. пациенты, находящиеся на гемодиализе;
- гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия, гиперурикемия с клиническими проявлениями, рефрактерные к адекватной терапии;
- системная красная волчанка;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при стенозе почечной артерии (одностороннем или двустороннем), трансплантации почки (нет данных по безопасности при применении валсартана у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки); состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота); одновременно с препаратами солей калия, калийсберегающими диуретиками, а также с лекарственными средствами, которые могут вызвать повышение концентрации калия в крови (например, гепарином); одновременно с тиазидными диуретиками; слабых или умеренно выраженных нарушениях функции печени при отсутствии явлений холестаза.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

В случае наступления беременности во время лечения препарат следует отменить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До лечения проводят коррекцию содержания ионов натрия в крови и/или ОЦК.

В период лечения необходим регулярный контроль содержания в плазме крови ионов калия, глюкозы, мочевой кислоты, липидного профиля и креатинина, т.к. тиазидные диуретики могут вызывать изменение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина, ТГ и мочевой кислоты в сыворотке крови.

Одновременное применение солей калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли или любых других лекарственных препаратов, которые способны вызвать повышение концентрации калия в крови (например, гепарина), требует соблюдения мер предосторожности и, в частности, частого определения концентрации калия в крови.

В период лечения может потребоваться коррекция дозы инсулина или перорального гипогликемического препарата.

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики способны вызывать обострение системной красной волчанки.

Тиазидные диуретики могут вызвать такие нежелательные эффекты как гипокалиемия или гипомагниемия, которые, в свою очередь, повышают риск развития аритмии при гликозидной интоксикации.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: снижение АД, что может привести к потере сознания и к коллапсу.

Лечение: промывание желудка, прием достаточного количества активированного угля, в/в – 0.9% раствор натрия хлорида. Валсартан не выводится при диализе в связи с активным связыванием с белками плазмы крови. Гемодиализ эффективен в отношении гидрохлоротиазида.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно усиление антигипертензивного эффекта при совместном применении препарата Валз Н с другими антигипертензивными средствами (в т.ч. с вазодилататорами, бета-адреноблокаторами).

Валз Н усиливает нейротоксичность салицилатов, побочные эффекты сердечных гликозидов, кардиотоксическое и нейротоксическое действие препаратов лития, эффективность курареподобных миорелаксантов.

Валз Н снижает выведение хинидина, ослабляет действие гипогликемических средств для приема внутрь, норэпинефрина, эпинефрина и противоподагрических средств.

Препарат увеличивает частоту аллергических реакций к аллопуринолу; уменьшает выведение почками цитотоксичных средств (циклофосфамид, метотрексат) и приводит к усилению их миелосупрессивного действия.

Лекарственные средства, интенсивно связывающиеся с белками крови (непрямые антикоагулянты, клофибрат, НПВС) усиливают диуретический эффект.

Гипотензивный эффект усиливают барбитураты, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, этанол.

При одновременном приеме метилдопы возможно развитие гемолиза.

Колестирамин уменьшает абсорбцию препарата.

Риск развития гипокалиемии повышается при одновременном назначении салуретиков, кортикостероидов, АКТГ, амфотерицина В, карбеноксолона, пенициллина G и производных салициловой кислоты.

Повышение биодоступности тиазидного диуретика наблюдается при одновременном назначении м-холиноблокаторов (например, атропина, бипередина), что, по-видимому, связано со снижением двигательной активности ЖКТ и замедлением опорожнения желудка.

При совместном применении тиазидных диуретиков с витамином D или солями кальция возможно повышение концентрации кальция в сыворотке крови.

Одновременное назначение циклоспорина может привести к повышению концентрации мочевой кислоты в крови, что повышает риск развития гиперурикемии, а также может спровоцировать приступ подагры.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

Указатель кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

ВАЛСАРТАН ЗЕНТИВА (VALSARTAN ZENTIVA)

VALSARTAN

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с одной стороны; ядро на поперечном срезе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
валсартан	80 мг

Вспомогательные вещества: просолв (смесь целлюлозы микрокристаллической 98% и кремния диоксида коллоидного 2%) – 33.5 мг, сорбитол – 9.25 мг, дестаб магния карбонат 90 (смесь магния карбоната 90%, крахмала прежелатинизированного 9% и воды 1%) – 9.25 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 3 мг, повидон К25 – 7.5 мг, натрия стеарилфумарат – 4 мг, натрия лаурилсульфат – 1 мг, кросповидон (тип А) – 13 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай® OY-L-28900 (смесь лактозы моногидрата – 36%, гипромеллозы 2910 – 28%, титана диоксида – 26% и макрогола – 10%) – 3 мг, краситель железа оксид красный – 0.2 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с одной стороны; ядро на поперечном срезе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
валсартан	160 мг

Вспомогательные вещества: просолв (смесь целлюлозы микрокристаллической 98% и кремния диоксида коллоидного 2%) – 67 мг, сорбитол – 18.5 мг, дестаб магния карбонат 90 (смесь магния карбоната 90%, крахмала прежелатинизированного 9% и воды 1%) – 18.5 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 6 мг, повидон К25 – 15 мг, натрия стеарилфумарат – 8 мг, натрия лаурилсульфат – 2 мг, кросповидон (тип А) – 26 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 4 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай® OY-L-28900 (смесь лактозы моногидрата – 36%, гипромеллозы 2910 – 28%, титана диоксида – 26% и макрогола – 10%) – 6 мг, краситель железа оксид желтый – 0.4 мг, краситель железа оксид коричневый – 0.1 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ВАЛЦИКОН® (VALCYCON)

VALACICLOVIR

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
валацикловира гидрохлорид	556 мг,
в пересчете на валацикловир	500 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 95 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 14 мг, кросповидон – 28 мг, магния стеарат – 7 мг.

Состав пленочной оболочки: (гипромеллоза – 10.5 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 4.07 мг, тальк – 4.12 мг, титана диоксид – 2.31 мг) или (сухая смесь для пленочного покрытия – белая, содержащая гипромеллозу – 50%, гидроксипропилцеллюлозу – 19.4%, тальк – 19.6%, титана диоксид – 11%) – 21 мг.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
14 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ВАЛЦИКОН®
валацикловир
противовирусное средство
42 таблетки
500 мг
ВЕРТЕКС

Противовирусный препарат. Валацикловир – нуклеозидный ингибитор ДНК-полимеразы вирусов герпеса. Блокирует синтез вирусной ДНК и репликацию вирусов. В организме человека валацикловир полностью превращается в ацикловир и L-валин. Ацикловир in vitro обладает специфической ингибирующей активностью в отношении вирусов простого герпеса 1, 2 типов (Herpes simplex 1, 2 типов), вируса ветряной оспы и опоясывающего герпеса (вирус Varicella zoster), цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса человека 6 типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму ацикловиртрифосфат. Первая стадия фосфорилирования происходит при участии вирусоспецифических ферментов. Для вирусов Herpes simplex, Varicella zoster и Эпштейна-Барр таким ферментом является вирусная тимидинкиназа, которая присутствует в пораженных вирусом клетках. Частичная селективность фосфорилирования сохраняется у цитомегаловируса и опосредуется через продукт гена фосфотрансферазы UL 97. Активация ацикловира специфическим вирусным ферментом в значительной степени объясняет его селективность.

Процесс фосфорилирования ацикловира (превращение из моно- в трифосфат) завершается клеточными киназами. Ацикловиртрифосфат конкурентно ингибирует вирусную ДНК-полимеразу и, будучи аналогом нуклеозида, встраивается в вирусную ДНК, что приводит к облигатному разрыву цепи, прекращению синтеза ДНК и, следовательно, к блокированию репликации вируса.

У пациентов с сохраненным иммунитетом вирусы Herpes simplex и Varicella zoster с пониженной чувствительностью к валацикловиру встречаются крайне редко (менее 0.1%), но иногда могут быть обнаружены у пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, например, с трансплантатом костного мозга, у получающих химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и у ВИЧ-инфицированных.

Резистентность обусловлена дефицитом тимидинкиназы вируса, что приводит к чрезмерному распространению вируса в организме хозяина. Иногда снижение чувствительности к ацикловиру обусловлено появлением штаммов вируса с нарушением структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Вирулентность этих разновидностей вируса напоминает таковую у его дикого штамма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь валацикловир хорошо абсорбируется из ЖКТ, быстро и практически полностью превращается в ацикловир и валин. Это превращение катализируется ферментом печени – валацикловиргидролазой.

После однократного приема 250-2000 мг валацикловира C_{max} ацикловира в плазме крови у здоровых добровольцев с нормальной функцией почек составляет в среднем 10-37 мкмоль/л (2.2-8.3 мкг/мл), а среднее время достижения C_{max} 1-2 ч. При приеме валацикловира в дозе от 1000 мг биодоступность ацикловира составляет 54% и не зависит от приема пищи. C_{max} валацикловира в плазме крови составляет всего 4% от концентрации ацикловира и достигается в среднем через 30-100 мин после приема препарата; через 3 ч уровень C_{max} остается прежним или снижается. Валацикловир и ацикловир имеют аналогичные фармакокинетические параметры после приема внутрь.

Распределение

Связь с белками валацикловира – 13-18%, ацикловира – 9-33%. Ацикловир хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, включая головной мозг, почки, легкие, печень, водянистую влагу, слезную жидкость, кишечник, мышцы, селезенку, матку, слизистую оболочку и секрет влагалища, сперму, амниотическую жидкость, спинномозговую жидкость (50% от концентрации в плазме), жидкость герпетических пузырьков. Наиболее высокие концентрации создаются в почках, печени и кишечнике. Проникает через плаценту и в грудное молоко.

Выведение

Валацикловир выводится с мочой, главным образом в виде ацикловира (более 80% дозы) и его метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина, в неизмененном виде выводится менее 1% препарата. $T_{1/2}$ валацикловира составляет менее 30 мин, ацикловира – 2.5-3.3 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пожилых пациентов (65-83 лет) $T_{1/2}$ ацикловира составляет 3.3-3.7 ч, а у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности – примерно 14 ч.

Фармакокинетика валацикловира и ацикловира в значительной степени не нарушается у пациентов, инфицированных вирусами Herpes simplex и Varicella zoster.

У ВИЧ-инфицированных пациентов фармакокинетические параметры ацикловира после приема внутрь валацикловира в дозе 1000 мг и 2000 мг сопоставимы с параметрами, наблюдаемыми у здоровых добровольцев.

У реципиентов трансплантатов органов, получающих валацикловир в дозе 2000 мг 4 раза /сут, C_{max} ацикловира равна или превосходит таковую у здоровых добровольцев, получавших такую же дозу препарата, а суточные показатели AUC были значительно выше.

На поздних сроках беременности устойчивый суточный показатель площади под фармакокинетической кривой после приема 1000 мг валацикловира был больше приблизительно в 2 раза, чем таковой при приеме ацикловира в дозе 1200 мг/сут.

ПОКАЗАНИЯ

Взрослые:

- лечение опоясывающего герпеса (препарат способствует купированию болевого синдрома, уменьшает его продолжительность и процент больных с болями, вызванными опоясывающим лишаем, включая острую и постгерпетическую невралгию);
- лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом Herpes simplex 1, 2 типа, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес, а также лабиальный герпес;
- профилактика (супрессия) рецидивов инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом Herpes simplex 1, 2 типа, включая генитальный герпес;
- профилактика передачи вируса генитального герпеса здоровому партнеру при применении препарата в качестве супрессивной терапии в комбинации с безопасным сексом.

Взрослые и дети в возрасте 12 лет и старше:

- профилактика цитомегаловирусной инфекции, а также реакции острого отторжения трансплантата (у пациентов с трансплантатами почек), оппортунистических инфекций и других герпесвирусных инфекций после трансплантации органов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая водой.

Лечение опоясывающего лишая (Herpes zoster)

Рекомендуемая доза для **взрослых** составляет 1000 мг 3 раза/сут в течение 7 дней.

Лечение инфекций, вызванных Herpes simplex

Для **взрослых** рекомендуемая доза для терапии эпизода составляет 500 мг 2 раза/сут в течение 5 дней. В более тяжелых случаях дебюта заболевания следует начинать как можно раньше, а его продолжительность может быть увеличена с 5 до 10 дней. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При рецидивах инфекций, вызванных Herpes simplex, идеальным считается назначение валацикловира в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания.

В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение валацикловира в дозе 2 г 2 раза/сут. Вторая доза должна быть принята приблизительно через 12 ч (но не раньше, чем через 6 ч) после приема первой дозы. При использовании такого режима дозирования продолжительность лечения составляет 1 сутки.

Терапия должна быть начата при появлении самых ранних симптомов лабиального герпеса (т.е. пощипывание, зуд, жжение).

Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных Herpes simplex

У **взрослых пациентов** с сохраненным иммунитетом рекомендуемая доза составляет 500 мг 1 раз/сут. У пациентов с иммунодефицитом рекомендуемая доза составляет 500 мг 2 раза/сут.

Профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру

Инфицированным иммунокомпетентным лицам с рецидивами не более 9 раз в год рекомендуемая доза валацикловира составляет 500 мг 1 раз/сут в течение года и более каждый день.

Данные о профилактике инфицирования в других популяциях больных отсутствуют.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации

Рекомендуемая доза для **взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше** составляет 2 г 4 раза/сут, назначается как можно раньше после трансплантации.

Дозу следует снижать в зависимости от КК. Продолжительность лечения составляет 90 дней, но у пациентов с высоким риском курс лечения может быть продлен.

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение опоясывающего лишая и инфекций, вызываемых Herpes simplex, профилактика (супрессия) рецидивов инфекции, вызванной ВПГ, профилактика передачи генитального герпеса здоровому партнеру

Дозу валацикловира рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек (см. режим дозирования в таблице 1). У таких пациентов необходимо поддерживать адекватную гидратацию.

Опыта применения валацикловира у детей со значениями КК менее 50 мл/мин/1.73 м^2 нет.

Показания	КК, мл/мин	Доза валацикловира
Опоясывающий лишай (Herpes zoster)	15-30	1 г 2 раза/сут
	менее 15	1 г 1 раз/сут
Лечение инфекции, вызванной вирусом Herpes simplex (по схеме 500 мг 2 раза/сут)	менее 15	500 мг 1 раз/сут
Лечение лабиального герпеса (по схеме 2 г 2 раза/сут в течение одних суток)	31-49	1 г дважды в течение одного дня
	15-30	500 мг дважды в течение одного дня
	менее 15	500 мг однократно
Профилактика (супрессия) рецидивов инфекций, вызванных ВПГ:		
пациенты с нормальным иммунитетом	менее 15	250 мг 1 раз/сут
пациенты со сниженным иммунитетом	менее 15	500 мг 1 раз/сут
снижение риска передачи генитального герпеса	менее 15	250 мг 1 раз/сут

Пациентам, находящимся на гемодиализе, рекомендуется применять валацикловир сразу после окончания сеанса гемодиализа в такой же дозе, как пациентам с КК менее 15 мл/мин.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации

Режим назначения валацикловира у больных с нарушением функции почек должен устанавливаться в соответствии с таблицей 2.

Таблица 2

КК, мл/мин	Доза валацикловира
≥75	2 г 4 раза/сут
от 50 до < 75	1.5 г 4 раза/сут
от 25 до < 50	1.5 г 3 раза/сут
от 10 до < 25	1.5 г 2 раза/сут
<10 или диализ*	1.5 г 1 раз/сут

* У пациентов, находящихся на гемодиализе, валацикловир следует назначать после окончания сеанса гемодиализа.

Необходимо часто определять КК, особенно в период, когда функция почек быстро меняется, например, сразу после трансплантации или приживления трансплантата, при этом доза валацикловира корректируется в соответствии с показателями клиренса креатинина.

Пациенты с нарушением функции печени

У взрослых пациентов с нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести при сохранной синтетической функции коррекции дозы валацикловира не требуется.

Фармакокинетические данные у взрослых пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (декомпенсированным циррозом), с нарушением синтетической функции печени и наличием порто-кавальных анастомозов также не свидетельствуют о необходимости корректировать дозу валацикловира, однако клинический опыт при данной патологии ограничен.

Дети в возрасте до 12 лет

Нет данных о применении препарата Валцикон® у детей.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется за исключением значительного нарушения функции почек. Необходимо поддерживать адекватный водно-электролитный баланс.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, психотические симптомы, ажитация, снижение умственных способностей, атаксия, кома, спутанность или угнетение сознания, дизартрия, энцефалопатия, мания, галлюцинации, судороги, тремор. Указанные реакции обратимы и обычно наблюдаются у больных с нарушением функции почек или на фоне других предрасполагающих состояний. У больных с трансплантированным органом, получающих валацикловир в высоких дозах (8 г/сут) для профилактики цитомегаловирусной инфекции, неврологические реакции развиваются чаще, чем при приеме в более низких дозах.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, чувство дискомфорта в животе, рвота, диарея, обратимые нарушения функциональных печеночных проб (повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ), которые иногда расценивают как проявления гепатита.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения (в основном отмечается у больных со сниженным иммунитетом), тромбоцитопения, анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны кожных покровов: многоформная эритема, высыпания, фотосенсибилизация, алопеция.

Аллергические реакции: зуд, крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия.

Со стороны мочевыделительной системы: боль в проекции почек, нарушения функции почек, в т.ч. острая почечная недостаточность, почечная колика. Почечная колика может быть связана с нарушением функции почек.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения.

Со стороны лабораторных показателей: снижение содержания гемоглобина, гиперкреатининемия.

Прочие: дисменорея, назофарингит, инфекции дыхательных путей, повышение АД, тахикардия, утомляемость.

У *пациентов с тяжелыми нарушениями иммунитета, особенно у взрослых пациентов с далеко зашедшей стадией ВИЧ-инфекции,* получающих валацикловир в высоких дозах (8 г/сут ежедневно) в течение длительного времени, наблюдались случаи почечной недостаточности, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении (иногда в сочетании). Подобные побочные реакции были отмечены у пациентов с такими же заболеваниями, но не получающих валацикловир.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ВИЧ-инфекция при содержании CD4+ лимфоцитов менее 100 в 1 мкл;
- детский возраст (до 12 лет при профилактике цитомегаловирусной инфекции после трансплантации, до 18 лет – по остальным показаниям);
- повышенная чувствительность к валацикловиру, ацикловиру и любому другому компоненту, входящему в состав препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при печеночной/почечной недостаточности, гипогидратации, у пациентов пожилого возраста, при одновременном приеме нефротоксичных лекарственных средств, при беременности и в период лактации, при клинически выраженных формах ВИЧ-инфекции у пациентов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Имеются ограниченные данные по применению валацикловира при беременности. Валацикловир применяют только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Зарегистрированные данные об исходе беременности у женщин, принимавших валацикловир или ацикловир (активный метаболит валацикловира), не показали увеличения числа врожденных дефектов у их детей по сравнению с общей популяцией. Поскольку в регистр включено небольшое количество женщин, принимавших валацикловир при беременности, то достоверных и определенных заключений о безопасности применения валацикловира при беременности сделать нельзя.

Ацикловир, основной метаболит валацикловира, выделяется с грудным молоком. После приема валацикловира внутрь в дозе 500 мг, C_{max} ацикловира в грудном молоке в 0.5-2.3 раза (в среднем в 1.4 раза) превышала соответствующие концентрации ацикловира в плазме крови матери. Среднее значение концентрации ацикловира в грудном молоке составляло 2.24 мкг/мл (9.95 мкмоль/л). При приеме матерью валацикловира внутрь в дозе 500 мг 2 раза/сут ребенок подвергнется такому же воздействию ацикловира, как при приеме ацикловира внутрь в дозе около 0.61 мг/кг/сут.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с риском дегидратации, особенно у пациентов пожилого возраста, в период лечения необходимо обеспечить адекватное восполнение жидкости.

Поскольку ацикловир выводится почками, доза препарата Валцикон® должна корректироваться в зависимости от степени нарушения почечной функции. У пациентов с почечной недостаточностью отмечается повышенный риск развития неврологических осложнений, таким пациентам необходимо обеспечить тщательное наблюдение. Как правило, эти реакции носят обратимый характер и исчезают после отмены препарата.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью рекомендуется часто определять КК, особенно в период, когда функция почек быстро меняется (в частности, сразу после трансплантации или приживления трансплантата), при этом доза валацикловира корректируется в соответствии с показателями КК. Нет данных о применении валацикловира в высоких дозах (≥4 г/сут) у больных с заболеваниями печени, поэтому высокие дозы препарата Валцикон® им должны назначаться с осторожностью.

Супрессивная терапия валацикловиром снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает риск инфицирования и не приводит к полному излечению. Терапия препаратом Валцикон® рекомендуется в сочетании с безопасным сексом.

Прием препарата в высоких дозах в течение длительного времени при состояниях, сопровождающихся выраженным иммунодефицитом (трансплантация костного мозга, клинически выраженные формы ВИЧ-инфекции, трансплантация почки), приводил к развитию тромбоцитопенической пурпуры и гемолитико-уремическому синдрому, вплоть до летального исхода.

При возникновении побочных эффектов со стороны ЦНС (в т.ч. ажитаций, галлюцинаций, спутанности сознания, бреда, судорог и энцефалопатии) препарат отменяют.

Влияние на управление транспортными средствами и механизмами

Нет данных о влиянии валацикловира, применяемого в терапевтических дозах, на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Однако при оценке способности пациента управлять автомобилем или движущимися механизмами необходимо учитывать, что возможно возникновение побочных эффектов со стороны ЦНС, поэтому следует соблюдать осторожность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при передозировке валацикловира возможно возникновение острой почечной недостаточности и развитие неврологических симптомов, включая спутанность сознания, галлюцинации, ажитацию, угнетение сознания и кому, отмечены также тошнота и рвота. Для предупреждения передозировки следует придерживаться осторожности при применении препарата. Многие случаи передозировки были связаны с применением препарата для лечения пациентов с нарушением функции почек и пациентов пожилого возраста, вследствие несоблюдения режима дозирования (повторно получившых дозы валацикловира, превышающие рекомендованные).

Лечение. Пациенты подлежат тщательному наблюдению для своевременной диагностики токсических проявлений. Гемодиализ значительно ускоряет выведение ацикловира из плазмы крови и может считаться оптимальным способом лечения в случае симптоматической передозировки.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Циметидин и блокаторы канальцевой секреции снижают эффект (снижают скорость, но не полноту превращения в ацикловир). Коррекция режима дозирования у лиц с нормальным клиренсом креатинина не требуется.

Нефротоксичные лекарственные средства повышают риск развития нарушений функции почек. Необходимо соблюдать осторожность (наблюдать за изменением функции почек) при сочетании препарата Валцикон® в более высоких дозах (4 г/сут и больше) с препаратами, которые оказывают влияние на другие функции почек (например, циклоспорин, такролимус).

Ацикловир выводится почками, в основном в неизмененном виде, посредством активной почечной секреции. Совместное применение лекарственных средств с этим механизмом выведения может привести к повышению концентрации ацикловира в плазме крови. После назначения препарата Валцикон® в дозе 1000 мг циметидин и пробенецид, которые выводятся тем же путем, что и валацикловир, повышают величину AUC ацикловира и таким образом снижают его почечный клиренс. Ввиду широкого терапевтического диапазона ацикловира, коррекция дозы препарата Валцикон® в этом случае не требуется.

Необходимо соблюдать осторожность в случае одновременного применения валацикловира в более высоких дозах (4 г/сут и выше) и лекарственных препаратов, которые конкурируют с ацикловиром за путь элиминации, т.к. существует потенциальная угроза повышения в плазме крови уровня одного или обоих препаратов или их метаболитов. Было отмечено повышение величины AUC ацикловира и неактивного метаболита микофенолата мофетила при одновременном применении этих препаратов.

Фармакокинетика валацикловира не меняется при одновременном приеме с дигоксином, алюминий/магнийсодержащими антацидами, тиазидными диуретиками.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ВЕРТЕКС ЗАО
199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А
Тел./Факс: (812) 322-76-38

★ВАЛЬДОКСАН® (VALDOXAN®)

AGOMELATINE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
Les Laboratoires Servier Industrie (Франция)
упаковка СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-желтого цвета, продолговатые, с изображением логотипа фирмы голубого цвета на одной стороне.

	1 таб.
агомелатин	25 мг

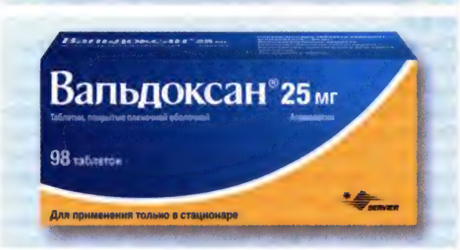
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 61.84 мг, магния стеарат – 1.3 мг, крахмал кукурузный – 26 мг, повидон-K30 – 9.1 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.26 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 3.9 мг, стеариновая кислота – 2.6 мг.

Состав пленочной оболочки: глицерол – 0.19665 мг, гипромеллоза – 3.26871 мг, краситель железа оксид желтый – 0.19509 мг, макрогол 6000 – 0.20872 мг, магния стеарат – 0.19665 мг, титана диоксид – 0.43418 мг.

Состав голубой краски: шеллак, пропиленгликоль, индигокармин лак алюминиевый.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Вальдоксан® 25 мг
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
28 таблеток
SERVIER


Вальдоксан® 25 мг
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
98 таблеток
Для применения только в стационаре
SERVIER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант, агонист мелатониновых MT_1- и MT_2-рецепторов и антагонист серотониновых 5-HT_{2C}-рецепторов.

Агомелатин активен на валидированных моделях депрессии (тест приобретенной беспомощности, тест отчаяния, хронический стресс умеренной выраженности), равно как и на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Показано, что агомелатин не влияет на захват моноаминов и не имеет сродства к α-, β-адренорецепторам, гистаминовым рецепторам, холинорецепторам, допаминовым и бензодиазепиновым рецепторам.

Агомелатин усиливает высвобождение допамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры мозга и не влияет на концентрацию внеклеточного серотонина. В экспериментальных исследованиях на животных со смоделированной десинхронизацией циркадных ритмов было показано, что агомелатин восстанавливает синхронизацию циркадных ритмов через стимуляцию мелатониновых рецепторов.

Агомелатин способствует восстановлению нормальной структуры сна, снижению температуры тела и выделению мелатонина.

Показана эффективность краткосрочного применения агомелатина (терапия 6-8 недель) в дозах 25-50 мг у пациентов с большими депрессивными эпизодами.

Также показана эффективность применения агомелатина у пациентов с более тяжелыми формами депрессивного расстройства (оценка по шкале Гамильтона ≥25).

Агомелатин был также эффективен при изначально высоких уровнях тревоги, равно как и при сочетании тревожных и депрессивных расстройств.

Подтвержден поддерживающий антидепрессивный эффект агомелатина (при продолжительности исследования 6 мес) в дозе 25-50 мг 1 раз/сут. Результаты исследования подтвердили противорецидивную эффективность агомелатина, которая оценивалась по времени до наступления рецидива заболевания (p=0.0001). Частота развития рецидива в группе пациентов, принимавших агомелатин, составила 22%, в группе плацебо – 47%.

Эффективность агомелатина была продемонстрирована в 6 из 7 клинических исследованиях (преимущество (2 исследования) или сопоставимая эффективность (4 исследования)) в гетерогенных популяциях взрослых пациентов с депрессией по сравнению с СИОЗС/СИОЗСН (сертралин, эсциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепрессивный эффект оценивался по шкале Гамильтона (17-пунктовая версия) либо как первичная, либо как вторичная конечная точка.

Агомелатин не оказывает отрицательного воздействия на внимательность и память, у пациентов с депрессией агомелатин в дозе 25 мг увеличивает продолжительность фазы медленного сна без изменения количества и продолжительности фаз быстрого сна. Прием агомелатина в дозе 25 мг также способствует более быстрому наступлению сна со снижением ЧСС и улучшению качества сна (начиная с первой недели лечения); при этом заторможенности в дневное время не отмечается.

На фоне приема агомелатина отмечена тенденция к снижению частоты сексуальной дисфункции (влияние на возбуждение и оргазм).

Прием агомелатина не оказывает влияния на ЧСС и АД, не вызывает сексуальных нарушений, не вызывает синдрома отмены (даже при резком прекращении лечения) и синдрома привыкания.

Эффективность агомелатина в дозе 25-50 мг 1 раз/сут подтверждена у пациентов пожилого возраста (моложе 75 лет) с депрессией в ходе 8-недельного клинического исследования. У пациентов в возрасте 75 лет и старше нет подтвержденных данных о наличии существенного эффекта. Переносимость агомелатина у пациентов пожилого возраста сопоставима с таковой у молодых.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь агомелатин быстро и хорошо (≥80%) всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 1-2 ч после приема. Абсолютная биодоступность после приема терапевтической дозы низкая (<5%); межиндивидуальная вариабельность значительная. Биодоступность у женщин выше, чем у мужчин. Биодоступность увеличивается на фоне приема пероральных контрацептивов и снижается на фоне курения.

При назначении препарата в терапевтических дозах C_{max} увеличивалась пропорционально дозе. При приеме в более высоких дозах отмечался более выраженный эффект "первого прохождения" через печень. Прием пищи (как обычной, так и с высоким содержанием жиров) не влиял ни на биодоступность, ни на степень всасывания. На фоне приема пищи с высоким содержанием жиров межиндивидуальная вариабельность показателей увеличивалась.

Распределение

V_d в равновесном состоянии составлял порядка 35 л. Связывание с белками плазмы – 95% независимо от концентрации препарата, возраста или наличия почечной недостаточности.

При печеночной недостаточности отмечалось двукратное увеличение свободной фракции препарата.

Метаболизм

После приема внутрь агомелатин подвергается быстрому окислению, в основном за счет CYP1A2 и CYP2C9. Изофермент CYP2C19 также участвует в метаболизме агомелатина, однако его роль менее значима.

Основные метаболиты в виде гидроксилированного и деметилированного агомелатина неактивны, быстро связываются и выводятся почками.

Выведение

$T_{1/2}$ из плазмы составляет от 1 до 2 ч. Выведение происходит быстро. Метаболический клиренс составляет порядка 1100 мл/мин. Выведение происходит в основном почками (80%) в виде метаболитов. Количество неизмененного препарата в моче незначительно. При неоднократном назначении препарата кинетика не меняется.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени при однократном приеме агомелатина в дозе 25 мг фармакокинетические параметры значимо не изменялись. Из-за ограниченного клинического опыта следует соблюдать осторожность при назначении агомелатина пациентам с умеренной и выраженной почечной недостаточностью.

При назначении агомелатина в дозе 25 мг пациентам со слабо выраженной (класс A по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (класс B по шкале Чайлд-Пью) хронической печеночной недостаточностью на фоне цирроза печени было отмечено увеличение его концентрации в плазме в 70 и 140 раз, соответственно, по сравнению с добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту и отношению к курению, но без печеночной недостаточности.

При назначении агомелатина в дозе 25 мг пациентам пожилого возраста (65 лет и старше) было отмечено, что средняя AUC и средняя C_{max} были в 4 раза и в 13 раз, соответственно, выше у пациентов в возрасте 75 лет и старше по сравнению с пациентами моложе 75 лет. Общее число пациентов, получавших препарат в дозе 50 мг, было слишком низким, чтобы делать какие-либо выводы. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

Отсутствуют данные о расовых различиях фармакокинетических параметров.

ПОКАЗАНИЯ

– лечение большого депрессивного расстройства у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь. Вальдоксан® можно принимать независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Рекомендуемая доза – 25 мг (1 таб.) 1 раз/сут вечером. При отсутствии клинической динамики после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг (2 таб.) 1 раз/сут вечером. Решение об увеличении дозы следует принимать с учетом возрастающего риска повышения активности трансаминаз. Увеличивать дозу до 50 мг следует после оценки пользы и риска для конкретного пациента и под строгим контролем печеночных проб.

Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии и затем периодически, через 3 недели, через 6 недель (окончание купирующего периода терапии), 12 недель и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией. При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата.

Лекарственную терапию депрессий следует проводить, по крайней мере, в течение 6 мес для полного прекращения симптомов.

В случае прекращения лечения нет необходимости в постепенном снижении дозы.

В случае *пропуска приема очередной дозы*, во время следующего приема Вальдоксан® принимают в обычной дозе (не следует принимать пропущенную дозу препарата).

Для улучшения контроля приема препарата на блистере, содержащем таблетки, отпечатан календарь.

Эффективность и безопасность агомелатина (в дозе 25-50 мг/сут) подтверждена у **пациентов пожилого возраста (моложе 75 лет)** с депрессией. У **пациентов в возрасте 75 лет и старше** нет подтвержденных данных о наличии существенного эффекта. В связи с этим Вальдоксан® не следует назначать пациентам данной возрастной группы. Коррекции дозы в зависимости от возраста не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях Вальдоксан® получали более 7900 пациентов с депрессией. Побочные эффекты чаще всего были незначительно или умеренно выражены и наблюдались в первые 2 недели лечения. Наиболее часто отмечались тошнота и головокружение. Отмеченные побочные действия, как правило, были преходящими и, в основном, не требовали прекращения лечения.

Частота побочных эффектов агомелатина приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000,

<1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), неуточненной частоты.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень; нечасто – парестезии, синдром "беспокойных ног".

Психические расстройства: часто – тревога; нечасто – ажитация и связанные с ней симптомы*, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность*, кошмарные сновидения*, необычные сновидения*; редко – мания/гипомания* (указанные симптомы могут быть также проявлением основного заболевания), галлюцинации*; неуточненной частоты – суицидальные мысли или суицидальное поведение.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота*.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – повышение активности АЛТ и/или АСТ (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН у 1.4% пациентов на фоне приема агомелатина в дозе 25 мг/сут и у 2.5% пациентов при приеме агомелатина в дозе 50 мг/сут, по сравнению с 0.6% на фоне плацебо в клинических исследованиях); редко – гепатит, повышение активности ГГТ* (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), повышение активности ЩФ* (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), печеночная недостаточность*(1), желтуха*.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – потливость; нечасто – экзема, кожный зуд*, крапивница*; редко – эритематозная сыпь, отек лица и отек Квинке*.

Со стороны органа слуха: нечасто – шум в ушах.

Со стороны органа зрения: нечасто – нечеткое зрение.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в спине.

Прочие: часто – утомляемость.

Данные дополнительных обследований: редко – увеличение массы тела, уменьшение массы тела.

* – оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных клинических исследований.

(1) Сообщалось только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имевшимися факторами риска поражения печени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно ВГН;
- одновременное применение сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин);
- детский возраст до 18 лет (из-за отсутствия достаточного опыта клинического применения). У детей и подростков на фоне приема других антидепрессантов суицидальное поведение (попытки суицида и суицидальные мысли) и враждебность (преимущественно агрессивность, конфликтное поведение, раздражение) отмечались чаще по сравнению с группой плацебо;
- непереносимость лактозы (лактазная недостаточность, галактоземия и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы);
- повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при больших депрессивных эпизодах у пациентов с умеренной и выраженной почечной недостаточностью; при одновременном назначении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, грепафлоксацин, эноксацин); пациентам с маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе, пациентам, в анамнезе которых имелись события, связанные с суицидом, а также пациентам, имевшим суицидальные намерения до начала терапии.

Следует соблюдать *осторожность* при назначении препарата пациентам, употребляющим алкоголь в значительных количествах или принимающим препараты, способные вызвать нарушение функции печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении агомелатина при беременности отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности).

Исследования на животных не выявили прямых или опосредованных вредных воздействий на течение беременности, развитие эмбриона и плода, родовую деятельность и постнатальное развитие. В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать назначения препарата Вальдоксан® при беременности.

Неизвестно, проникает ли агомелатин в грудное молоко у женщин в период лактации. В *экспериментальных исследованиях* на животных было показано, что агомелатин и его метаболиты проникают в грудное молоко. Если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Мониторинг показателей функции печени

Сообщалось о случаях поражения печени, включая печеночную недостаточность (приводивших в исключительных случаях к летальному исходу или требовавших трансплантации печени у пациентов с ранее имевшимися факторами риска поражения печени), повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно ВГН, гепатит и желтуху у пациентов, принимавших Вальдоксан®, в пострегистрационном периоде. Большинство этих нарушений возникало в первые месяцы лечения. Характер поражения печени представляется главным образом гепатоцеллюлярным. Как правило, после прекращения терапии уровни трансаминаз возвращались к нормальным значениям.

Рекомендуется контролировать функцию печени в начале терапии и затем периодически, через 3 недели, через 6 недель (окончание купирующего периода терапии), 12 недель и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией. При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата.

При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови следует провести повторное исследование в течение 48 ч. Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает ВГН, прием препарата следует прекратить. В дальнейшем следует регулярно контролировать функциональное состояние печени до нормализации активности трансаминаз.

При проявлении симптомов и признаков возможных нарушений функции печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость) прием Вальдоксана следует немедленно прекратить.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан® пациентам с повышенной активностью трансаминаз до начала терапии (выше ВГН, но не более чем в 3 раза относительно ВГН).

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Вальдоксан® пациентам с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз, сахарный диабет, употребление алкоголя в значительных количествах или прием препаратов, способных вызывать нарушение функции печени.

Пациенты пожилого возраста

Эффективность применения препарата у пациентов пожилого возраста (75 лет и старше) не установлена. В связи с этим не следует назначать Вальдоксан® пациентам этой возрастной группы.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Не следует назначать Вальдоскан® для лечения больших депрессивных эпизодов у пациентов пожилого возраста с деменцией (из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени значимого изменения фармакокинетических параметров не отмечалось. Однако опыт применения препарата при больших депрессивных эпизодах у пациентов с умеренной или выраженной почечной недостаточностью ограничен. При назначении препарата Вальдоксан® таким пациентам следует соблюдать осторожность.

Биполярные расстройства/мания/гипомания

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Вальдоксан® у пациентов с биполярными расстройствами, маниакальными или гипоманиакальными эпизодами в анамнезе. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата.

Суицид/суицидальное поведение

При депрессивном состоянии повышен риск суицидальных мыслей, самоповреждений и суицида (событий, связанных с суицидом). Риск сохраняется до наступления отчетливой ремиссии. Пациенты должны находиться под медицинским наблюдением вплоть до улучшения состояния (после начала терапии может пройти несколько недель, прежде чем состояние улучшится). Клинический опыт свидетельствует, что риск суицида может увеличиваться на ранних этапах наступления ремиссии.

Пациенты, в анамнезе которых имелись события, связанные с суицидом, а также пациенты, имевшие суицидальные намерения до начала терапии, относятся к группе риска и во время проведения терапии должны находиться под пристальным медицинским наблюдением.

Результаты мета-анализа клинических исследований антидепрессантов у пациентов с психическими расстройствами свидетельствуют о повышенном риске суицидального поведения у пациентов в возрасте до 25 лет на фоне приема антидепрессантов по сравнению с плацебо.

В период лечения пациенты, особенно относящиеся к группе риска, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением, особенно в начале терапии и при изменении дозы препарата.

Пациенты (и лица, осуществляющие уход за ними) должны быть информированы о необходимости немедленного обращения к врачу при ухудшении состояния, суицидальном и необычном поведении, а также при появлении суицидальных мыслей.

Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, грепафлоксацин, эноксацин) из-за возможности повышения концентрации агомелатина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Вальдоксан® на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось. Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке агомелатина ограничены.

Симптомы: сонливость, боль в эпигастрии, беспокойство, слабость, тревога, ажитация, напряжение, головокружение, цианоз, недомогание. При приеме пациентом агомелатина в дозе 2450 мг состояние нормализовалось самостоятельно, без нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы или изменения лабораторных показателей.

Лечение: специфический антидот для агомелатина не известен. Проводят симптоматическое лечение и мониторинг в специализированных отделениях с последующим наблюдением.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенциально возможное взаимодействие

Агомелатин на 90% метаболизируется в печени при участии изофермента CYP1A2 и на 10% – с помощью CYP2C9/19. Поэтому любые препараты, метаболизм которых зависит от этих изоферментов, могут повышать или уменьшать биодоступность агомелатина.

Флувоксамин, является сильным ингибитором изофермента CYP1A2 и умеренным ингибитором изофермента CYP2C9 и существенно замедляет метаболизм агомелатина, при этом концентрация агомелатина увеличивается примерно в 60 (12-412) раз. Поэтому одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флувоксамин, ципрофлоксацин) противопоказано.

Одновременное назначение агомелатина и эстрогенов, которые являются умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2, приводит к увеличению концентрации агомелатина в несколько раз. Хотя комбинированное применение агомелатина и эстрогенов не сопровождалось ухудшением профиля безопасности проводимой терапии, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении агомелатина с другими умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2 (такими как пропранолол, грепафлоксацин, эноксацин) до накопления достаточного клинического опыта.

Рифампицин, как индуктор обоих изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме агомелатина, способен уменьшать биодоступность агомелатина. Показано, что курение, индуцируя изофермент CYP1A2, уменьшает биодоступность агомелатина, особенно у пациентов, злоупотребляющих курением (более 15 сигарет/день).

Вероятность действия агомелатина на другие лекарственные препараты

In vivo агомелатин не индуцирует изоферменты цитохрома P450. Агомелатин не ингибирует изофермент CYP1A2 in vivo и другие изоферменты цитохрома P450 in vitro. Поэтому агомелатин не влияет на концентрацию лекарственных средств, метаболизм которых связан с этими изоферментами.

Агомелатин не изменяет свободную концентрацию препаратов, которые в значительной степени связываются с белками плазмы и, в свою очередь, они не влияют на концентрацию агомелатина.

Выявлено отсутствие фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия агомелатина и препаратов, часто применяемых в целевой популяции пациентов: бензодиазепинов, препаратов лития, пароксетина, флуконазола и теофиллина.

Не рекомендуется применение агомелатина совместно с алкоголем.

Отсутствуют данные о применении агомелатина одновременно с электросудорожной терапией (ЭСТ). Поскольку в опытах на животных агомелатин не способствовал возникновению судорог, нежелательные последствия совместного использования агомелатина и ЭСТ представляются маловероятными.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Специальных условий для хранения препарата не требуется. Срок годности – 3 года. Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

☆ВАЛЬСАКОР® (VALSACOR®)

VALSARTAN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
валсартан	80 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172), макрогол 4000.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
валсартан	160 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), макрогол 4000.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
валсартан	320 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 120 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 164 мг, повидон – 6 мг, кроскармеллоза натрия – 8 мг, кремния диоксид коллоидный – 4 мг, магния стеарат – 18 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 11.2 мг, титана диоксид (E171) – 2.4 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 1 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.2 мг, макрогол 4000 – 1.2 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Валсартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1) для приема внутрь, небелковой природы.

Оказывает избирательное антагонистическое действие на рецепторы подтипа AT_1. Следствием блокады AT_1-рецепторов является повышение плазменной концентрации ангиотензина II, который может стимулировать незаблокированные рецепторы подтипа AT_2, что предположительно регулирует эффекты AT_1-рецепторов. Валсартан не имеет агонистической активности в отношении AT_1-рецепторов. Его сродство к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Валсартан не ингибирует АПФ, известный также под названием кининазы II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ, не потенцируются эффекты брадикинина и субстанции Р, поэтому при приеме антагонистов ангиотензина II маловероятно развитие сухого кашля. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

Вальсакор 160 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Валсартан
28 таблеток
KRKA

Артериальная гипертензия

При лечении артериальной гипертензии валсартан снижает АД, не влияя на ЧСС.

После приема внутрь разовой дозы препарата антигипертензивный эффект развивается в течение 2 ч, а максимальное снижение АД достигается в течение 4-6 ч. Антигипертензивный эффект препарата сохраняется в течение 24 ч после его приема. При повторных назначениях валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от доз, достигается через 2-4 недели и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Комбинация с гидрохлоротиазидом позволяет достичь значимого дополнительного снижения АД.

Внезапное прекращение приема валсартана не сопровождается резким подъемом АД или другими нежелательными явлениями.

У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, принимающих валсартан в дозе 160-320 мг, отмечается клинически значимое снижение протеинурии (экскреции альбумина) (36-44%).

Применение после острого инфаркта миокарда

Применение валсартана у пациентов спустя от 12 ч до 10 дней после развития инфаркта миокарда, осложненного хронической сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, в течение 2 лет позволяет снизить показатели общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и удлиняет время до первой госпитализации по поводу обострения течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), повторного инфаркта миокарда, внезапной остановки сердца и нефатального инсульта (без летального исхода).

Профиль безопасности валсартана у пациентов с острым инфарктом миокарда сходен с таковым при других состояниях.

Хроническая сердечная недостаточность

При применении валсартана на фоне стандартной терапии (ингибиторы АПФ и/или диуретики и/или дигоксин и/или бета-адреноблокаторы) в течение 2 лет у пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40% и внутренним диастолическим размером ЛЖ (КДР ЛЖ) более 2.9 см/м^2 отмечается достоверное снижение риска первичной госпитализации по поводу обострения течения ХСН.

У пациентов, не получающих ингибиторы АПФ, при лечении валсартаном достоверно снижается общая смертность, сердечно-сосудистая смертность и заболеваемость, связанная с ХСН. При применении ингибиторов АПФ без бета-адреноблокатора, уменьшаются показатели сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, связанной с ХСН. Лечение валсартаном приводит к значительному уменьшению ФК по классификации NYHA и уменьшению выраженности симптомов сердечной недостаточности (включая одышку, повышенную утомляемость, отеки и влажные хрипы в легких), значительно улучшает качество жизни (Миннесотский опросник для оценки качества жизни пациентов с ХСН), увеличивает ФВЛЖ и значительно снижает КДР ЛЖ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Валсартан быстро всасывается после приема внутрь, C_{max} достигается через 2-4 ч. Средняя величина абсолютной биодоступности валсартана составляет 23%.

При приеме валсартана с пищей AUC и C_{max} уменьшаются на 40% и 50% соответственно. Уменьшение AUC, тем не менее, не сопровождается клинически значимым уменьшением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от времени приема пищи.

Распределение

Связывание с белками сыворотки, преимущественно с сывороточным альбумином, составляет 94-97%. V_{ss} – около 17 л.

Метаболизм

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму, около 20% принятой дозы определяется в виде метаболитов. Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Выведение

Валсартан выводится двухфазно: α-фаза с $T_{1/2}$ менее 1 ч и β-фаза с $T_{1/2}$ около 9 ч. Валсартан выводится в основном в неизмененном виде с желчью через кишечник (около 83%) и почками (около 13%). После в/в введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, почечный клиренс – 0.62 л/ч (около 30 % общего клиренса). $T_{1/2}$ валсартана составляет 6 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста старше 65 лет системная биодоступность валсартана выше таковой, чем у пациентов молодого возраста, однако это не имеет клинического значения.

Корреляция между функцией почек и системной биодоступностью валсартана отсутствует. У пациентов с нарушением функции почек и КК более 10 мл/мин коррекция дозы препарата не требуется. В настоящее время нет данных о применении препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе. Валсартан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови, поэтому его выведение при гемодиализе маловероятно.

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени отмечается повышение биодоступности (по значению AUC) валсартана в 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако не наблюдается корреляции значений AUC валсартана со степенью нарушения функции печени. Применение валсартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) у пациентов, получающих стандартную терапию одним или несколькими препаратами из следующих групп: диуретики, сердечные гликозиды, а также ингибиторы АПФ или бета-адреноблокаторы (применение каждого из перечисленных препаратов не является обязательным);
- повышение выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда (12 ч-10 дней), осложненным левожелудочковой недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка, при наличии стабильных показателей гемодинамики.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, независимо от приема пищи, кратность приема – 1-2 раза/сут.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза составляет 80 мг 1 раз/сут вне зависимости от расовой принадлежности, возраста и пола пациента. Гипотензивный эффект развивается в течение 2 недель и достигает своего максимума через 4 недели. Пациентам, у которых не удается достичь оптимального контроля АД, суточная доза препарата Вальсакор® может быть постепенно увеличена до максимальной суточной дозы 320 мг. Одновременное применение диуретиков, например гидрохлоротиазида, позволяет достичь значимого дополнительного снижения АД.

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA)

Рекомендуемая начальная доза – 40 мг 2 раза/сут. Возможно постепенное (в течение как минимум 2 недель) увеличение дозы до 80 мг 2 раза/сут, при хорошей переносимости – до 160 мг 2 раза/сут. Максимальная суточная доза – 320 мг, разделенная на 2 приема.

При одновременном приеме диуретиков дозу рекомендуется снизить. Возможно применение одновременно с другими препаратами, предназначенными для лечения ХСН. Однако комбинация ингибитора АПФ, бета-адреноблокатора и валсартана не рекомендуется. У пациентов с сердечной недостаточностью следует всегда оценивать функцию почек.

Повышение выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда

У пациентов со стабильной гемодинамикой лечение следует начинать уже через 12 ч после развития инфаркта миокарда. После назначения начальной дозы 20 мг 2 раза/сут, дозу препарата Вальсакор® следует увеличивать методом титрования до 40 мг, 80 мг 2 раза/сут в течение нескольких недель до достижения целевой дозы 160 мг 2 раза/сут. Максимальная суточная доза – 320 мг 2 раза/сут.

Как правило, с учетом переносимости терапии рекомендуется увеличить дозу до 80 мг 2 раза/сут к концу 2-й недели лечения и до максимальной целевой дозы 160 мг 2 раза/сут – к концу 3-го месяца терапии. В случае развития симптоматической артериальной гипотензии или нарушения функции почек целесообразно рассмотреть вопрос о снижении дозы.

Препарат Вальсакор® может применяться у пациентов после инфаркта миокарда на фоне терапии другими препаратами, включая тромболитики, ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и диуретики. Применять препарат Вальсакор® одновременно с ингибиторами АПФ не рекомендуется.

У пациентов с инфарктом миокарда следует всегда оценивать функцию почек.

Для **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** коррекции дозы не требуется.

У **пациентов с нарушением функции почек** коррекции дозы препарата не требуется.

У **пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести небилиарного генеза без явлений холестаза** максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота развития нежелательных явлений сравнима с плацебо. Отсутствуют данные о зависимости частоты развития нежелательных явлений от дозы или продолжительности лечения, а также возраста, пола или расовой принадлежности пациентов.

Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто от (>1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1 /10 000), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Все нежелательные явления при применении валсартана, выявленные в клинической практике и при анализе лабораторных показателей, которые невозможно отнести к какой-либо частоте возникновения, отнесены к группе "частота неизвестна".

Артериальная гипертензия

Со стороны системы кроветворения: частота неизвестна – снижение гемоглобина, гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции повышенной чувствительности, включая сывороточную болезнь.

Со стороны обмена веществ: частота неизвестна – повышение содержания калия в сыворотке крови, гипонатриемия.

Со стороны органов чувств: нечасто – вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – кашель.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – боль в животе; частота неизвестна – нарушение функции печени, включая повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Со стороны кожи подкожных тканей: очень редко – ангионевротический отек, кожная сыпь, кожный зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна – миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Прочие: нечасто – повышенная утомляемость.

Также в ходе клинических исследований у пациентов с артериальной гипертензией наблюдались следующие нежелательные явления (причинно-следственная связь с приемом препарата не установлена): артралгия, астения, боль в спине, диарея, головокружение, бессонница, снижение либидо, тошнота, периферические отеки, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, вирусные инфекции.

У взрослых пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и/или сердечной недостаточностью профиль безопасности в клинических исследованиях несколько отличается от такового у пациентов с артериальной гипертензией. Это может быть связано с самим заболеванием.

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) и повышение выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда

Со стороны системы кроветворения: частота неизвестна – тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции повышенной чувствительности, включая сывороточную болезнь.

Со стороны обмена веществ: нечасто – гиперкалиемия; частота неизвестна – повышение содержания калия в сыворотке крови, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, ортостатическое (постуральное) головокружение; нечасто – обморок, головная боль.

Со стороны органов чувств: нечасто – вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; нечасто – усиление симптомов сердечной недостаточности; частота неизвестна – васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – кашель.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота, диарея; частота неизвестна – нарушение функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – ангионевротический отек; частота неизвестна – кожная сыпь, кожный зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – рабдомиолиз; частота неизвестна – миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – нарушение функции почек; нечасто – острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; частота неизвестна – повышение концентрации остаточного азота мочевины в сыворотке крови.

Прочие: нечасто – астения, повышенная утомляемость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к валсартану или к другим компонентам препарата;
- нарушения функции печени, билиарный цирроз и холестаз;
- нарушения функции печени легкой и умеренной степени тяжести (для дозы 320 мг);
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК <60 мл/мин);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения валсартана у детей не доказана).

С *осторожностью:* тяжелые нарушения функции почек (КК <10 мл/мин); стеноз аортального и/или митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); состояние после трансплантации почки; гемодиализ; гипонатриемия; диета с ограничением потребления поваренной соли; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; первичный гиперальдостеронизм; состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота); наследственный ангионевротический отек, либо отек на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II или ингибиторами АПФ.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Учитывая механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить риск для плода. Препарат противопоказан во II и III триместрах беременности, поскольку его применение в этот период может вызвать фетотоксические эффекты (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа плода) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию). В случае применения препарата в II и III триместрах беременности необходимо провести УЗИ почек и костей черепа плода.

Вальсакор®, как и любой другой препарат, оказывающий непосредственное влияние на РААС, не следует применять при беременности, а также у женщин, планирующих беременность. При планировании беременности рекомендуется пациентку перевести на альтернативную гипотензивную терапию с учетом профиля безопасности.

При применении препаратов, воздействующих на РААС, необходимо проинформировать женщин детородного возраста о потенциальном риске отрицательного влияния данных препаратов на плод при беременности. При подтверждении беременности препарат Вальсакор® необходимо отменить как можно раньше.

Неизвестно, выделяется ли валсартан с грудным молоком. При необходимости применения препарата Вальсакор® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Применение валсартана не оказывало неблагоприятного действия на репродуктивную функцию у самцов и самок крыс в дозах до 200 мг/кг/сут при приеме внутрь. Указанная доза в 6 раз превышает максимальную рекомендуемую суточную дозу человека в пересчете на мг/м^2 (расчеты производились из расчета 320 мг/сут при приеме внутрь и массы тела пациента 60 кг).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата Вальсакор® у пациентов с артериальной гипертензией не требуется регулярного контроля лабораторных показателей.

Гипонатриемия и/или дегидратация

У пациентов с выраженной гипонатриемией и/или дегидратацией, например, вследствие приема больших доз диуретиков, в редких случаях в начале терапии препаратом Вальсакор® может развиться артериальная гипотензия с клиническими проявлениями. Перед началом лечения рекомендовано восстановить содержание натрия и/или восполнить ОЦК, в частности, путем уменьшения дозы диуретиков.

При развитии артериальной гипотензии с клиническими проявлениями пациенту необходимо придать горизонтальное положение и, при необходимости, в/в ввести 0.9% раствор натрия хлорида. Терапию препаратом Вальсакор® можно продолжить только после стабилизации показателей гемодинамики.

Гиперкалиемия

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих пищевых добавок или других препаратов, способных повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин) не рекомендуется. Необходимо контролировать содержание калия в плазме крови.

Стеноз почечной артерии

Непродолжительное применение валсартана у пациентов с реноваскулярной гипертензией развившейся вторично вследствие одностороннего стеноза артерии единственной почки, не сопровождалось значимыми изменениями показателей почечной гемодинамики, концентраций креатинина или азота мочевины в сыворотке крови. Поскольку другие препараты, воздействующие на РААС, способны повышать концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, в качестве меры предосторожности рекомендуется постоянно контролировать эти показатели.

Состояние после перенесенной трансплантации почки

Безопасность препарата Вальсакор® у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, не установлена.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом резистентны к гипотензивным препаратам, влияющим на РААС, поэтому таким пациентам применение препарата Вальсакор® не рекомендуется.

Стеноз аортального и/или митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Препарат Вальсакор® необходимо с осторожностью применять у пациентов с гемодинамически значимым стенозом аортального и/или митрального клапанов или с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек не требуется изменения доз препарата. Т.к. отсутствуют данные о применении препарата при почечной недостаточности тяжелой степени (КК <10 мл/мин или 0.167 мл/с) и у пациентов, находящихся на гемодиализе, в таких случаях препарат рекомендуется применять с осторожностью.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (КК <60 мл/мин).

Нарушение функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести небилиарного генеза без явлений холестаза препарат Вальсакор® в дозировке 320 мг противопоказан, т.к. максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг.

Ангионевротический отек в анамнезе

Среди пациентов с ангионевротическим отеком (отек гортани и голосовых связок, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка) на фоне терапии препаратом Вальсакор®, наблюдались случаи развития ангионевротического отека в анамнезе, в т.ч. и на ингибиторы АПФ. При развитии ангионевротического отека следует немедленно отменить препарат и исключить возможность повторного применения.

Артериальная гипертензия

При артериальной гипертензии препарат Вальсакор® может применяться в качестве монотерапии или одновременно с другими гипотензивными средствами, в частности с диуретиками.

ХСН/повышение выживаемости пациентов с острым инфарктом миокарда

Возможно применение препарата Вальсакор® в комбинации с другими лекарственными препаратами, применяемыми при остром инфаркте миокарда (тромболитики, ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства, бета-адреноблокаторы и ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины)). Одновременное применение препарата Вальсакор® и ингибиторов АПФ у данной категории пациентов не рекомендуется, т.к. данная комбинированная терапия не приводит к дополнительному клиническому эффекту и сопровождается увеличением риска развития нежелательных явлений по сравнению с терапией двумя препаратами по отдельности.

У пациентов с ХСН тройная комбинированная терапия: препаратом Вальсакор®, ингибитором АПФ и бета-адреноблокатором не рекомендуется, т.к. не приводит к дополнительному клиническому эффекту и сопровождается увеличением риска развития нежелательных явлений.

Применение препарата Вальсакор® у пациентов с ХСН или инфарктом миокарда часто приводит к небольшому снижению АД, как правило, без отмены препарата при выполнении инструкции по дозированию.

У пациентов, функция почек которых может зависеть от активности РААС (например, при тяжелой хронической сердечной недостаточности), терапия ингибиторами АПФ сопровождается олигурией и/или нарастанием азотемии, а в редких случаях – острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. Поскольку валсартан является антагонистом рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить возможность ухудшения функции почек при его применении. Начинать терапию у пациентов с ХСН или инфарктом миокарда следует осторожно. При обследовании пациентов следует всегда оценивать функцию почек.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Вальсакор® содержит лактозу, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможно развитие головокружения или слабости на фоне артериальной гипотензии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, которое может привести к нарушению сознания, коллапсу и/или шоку.

Лечение: симптоматическое, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. При случайной передозировке следует вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка. При выраженном снижении АД необходимо перевести больного в горизонтальное положение с низким изголовьем, далее следует провести мероприятия, направленные на поддержание функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ОЦК (введение 0.9% раствора натрия хлорида в/в) и контроль суточного диуреза. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение противопоказано

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и нарушением функции почек (КК <60 мл/мин).

Одновременное применение не рекомендуется

Одновременное применение с препаратами лития не рекомендуется, т.к. возможно обратимое увеличение концентрации лития в плазме крови и развитие интоксикации. Одновременное применение валсартана с диуретиками и препаратами лития может способствовать дополнительному повышению концентрации лития и возрастанию риска развития интоксикации. При необходимости одновременного применения с препаратами лития следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими пищевыми добавками и другими лекарственными средствами и веществами, которые могут увеличить содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин) рекомендуется контролировать содержание калия в плазме крови.

Одновременное применение с осторожностью

У некоторых пациентов двойная блокада РААС сопровождалась развитием артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушением функции почек (включая острую почечную недостаточность). Требуется соблюдать осторожность при одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, с лекарственными средствами, оказывающими влияние на РААС, такими как, ингибиторы АПФ или алискирен.

При одновременном применении с НПВС, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой в дозе более 3 г/сут и неселективными НПВС возможно ослабление гипотензивного эффекта, увеличение риска развития нарушений функции почек и повышение содержания калия в плазме крови. В начале терапии рекомендуется оценить функцию почек, а так же скорректировать нарушения водно-электролитного баланса.

По результатам исследования in vitro валсартан является субстратом для печеночных белков-транспортеров OATP1B1/OATP1B3 и эффлюксного транспортера MRP2. Клиническое значение данного факта неизвестно. Одновременное применение ингибиторов белков-транспортеров OATP1B1/OATP1B3 (например, рифампицин, циклоспорин) и эффлюксного транспортера MRP2 (например, ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (C_{max} и AUC). Это следует учитывать в начале и при окончании одновременной терапии.

Отсутствие лекарственного взаимодействия

Не выявлено клинически значимого взаимодействия со следующими лекарственными средствами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 30°C. Срок годности Вальсакор® 80 мг, 160 мг – 3 года; Вальсакор® 320 мг – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ВАЛЬСАКОР® Н80 (VALSACOR H80)

VALSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
валсартан	80 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 41 мг, лактозы моногидрат – 17.125 мг, магния стеарат – 4.5 мг, кроскармеллоза натрия – 2.375, повидон – 1.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 2.8 мг, титана диоксид (E171) – 0.86 мг, макрогол 4000 – 0.3 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.03 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.01 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

ВАЛЬСАКОР® Н160 (VALSACOR H160)

VALSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
валсартан	160 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172), макрогол 4000.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

ВАЛЬСАКОР® НД160 (VALSACOR HD160)

VALSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
валсартан	160 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172).

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

ВАЛЬЦИТ® (VALCYTE)

VALGANCICLOVIR

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
Patheon Inc. (Канада)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, двояковыпуклые, овальной формы, с гравировкой "VGC" на одной стороне и "450" – на другой.

	1 таб.
валганцикловира гидрохлорид	496.3 мг,
что соответствует содержанию валганцикловира	450 мг

Вспомогательные вещества: повидон К30 – 23.9 мг, кросповидон – 23.9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 47.8 мг, стеариновая кислота – 6 мг.

Состав оболочки: (гипромеллоза 2910 – 3 сП, гипромеллоза 2910 – 6 сП, титана диоксид (E171), макрогол 400, краситель железа оксид красный (E172), полисорбат 80) – 18 мг; допускается использование готовой смеси Opadry Pink 15B24005.

60 шт. – флаконы из полиэтилена высокого давления (1) – пачки картонные.

Вальцит®
валганцикловир
450 мг
60 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
Roche
Вальцит®
валганцикловир
450 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Валганцикловир представляет собой L-валиловый эфир (пролекарство) ганцикловира, после приема внутрь быстро превращающийся в ганцикловир под действием кишечных и печеночных эстераз. Ганцикловир – синтетический аналог 2'-дезоксигуанозина, который подавляет репликацию вирусов герпес-группы in vitro и in vivo. К вирусам человека, чувствительным к ганцикловиру, относят цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы простого герпеса типов 1 и 2, вирус герпеса человека типов 6, 7 и 8, вирус Эпштейна-Барр, вирус ветряной оспы и вирус гепатита B.

В ЦМВ-инфицированных клетках под действием вирусной протеинкиназы UL97 ганцикловир вначале фосфорилируется с образованием ганцикловирмонофосфата. Дальнейшее фосфорилирование происходит под действием клеточных киназ с образованием ганцикловиртрифосфата, который затем подвергается медленному внутриклеточному метаболизму. После исчезновения ганцикловира из внеклеточной жидкости период внутриклеточного полувыведения ганцикловиртрифосфата в клетках, инфицированных ЦМВ, составляет 18 ч; в клетках, инфицированных вирусом простого герпеса – 6-24 ч. Поскольку фосфорилирование ганцикловира в большей степени зависит от действия вирусной киназы, оно происходит преимущественно в инфицированных клетках.

Виростатическая активность ганцикловира обусловлена подавлением синтеза вирусной ДНК посредством следующих механизмов: 1) конкурентное ингибирование встраивания дезоксигуанозинтрифосфата в ДНК под действием вирусной ДНК-полимеразы; 2) включение ганцикловиртрифосфата в вирусную ДНК, что приводит к прекращению удлинения или очень ограниченному удлинению вирусной ДНК. Согласно исследованиям in vitro, типичная ингибирующая концентрация, которая подавляет репликацию ЦМВ на 50% (IC_{50}), находится в диапазоне от 0.08 мкмоль/л (0.02 мкг/мл) до 14 мкмоль/л (3.5 мкг/мл).

Клинический противовирусный эффект препарата Вальцит® был доказан уменьшением выделения ЦМВ из организма больных синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и впервые выявленным ЦМВ-ретинитом с исходного показателя 46% до 7% через 4 недели лечения препаратом Вальцит®.

Эффективность

Лечение ЦМВ-ретинита

Клинические исследования были проведены у пациентов со СПИД и ЦМВ-ретинитом. Препарат Вальцит® продемонстрировал одинаковую клиническую эффективность в индукционной терапии ЦМВ-ретинита по сравнению с в/в ганцикловиром.

Применение препарата Вальцит® позволяет получить такое же системное воздействие ганцикловира, как при использовании рекомендованных в/в доз ганцикловира, эффективных при лечении ЦМВ-ретинита. Показано, что AUC ганцикловира коррелирует с промежутком времени до прогрессирования ЦМВ-ретинита.

Профилактика ЦМВ-инфекции

Частота развития ЦМВ-заболевания (ЦМВ-синдром + инвазивная инфекция тканей) в течение первых 6 месяцев после трансплантации сердца, печени, почки у пациентов с высоким риском ЦМВ-инфекции (ЦМВ-позитивный донор (D+)/ЦМВ-негативный реципиент (R-) (D+/R-)) составила 12.1% в группе пациентов, получавших препарат Вальцит® (900 мг/сут), и 15.2% в группе пациентов, получавших ганцикловир внутрь (1000 мг 3 раза/сут) с 10-го по 100-й день после трансплантации. Большая часть случаев пришлась на период после отмены профилактической терапии (после 100-го дня посттрансплантационного периода). При этом случаи развития ЦМВ-инфекции в группе лечения валганцикловиром появлялись позже, чем в группе лечения ганцикловиром. Частота острого отторжения трансплантата в первые 6 месяцев составила 29.7% в группе пациентов, получавших валганцикловир, и 36% в группе пациентов, получавших ганцикловир.

Увеличение продолжительности приема 900 мг препарата Вальцит® до 200-го дня после трансплантации почек у пациентов с высоким риском ЦМВ-инфекции (D+/R-) сопровождалось большей эффективностью предотвращения ЦМВ-инфекции в первые 12 месяцев после трансплантации по сравнению с приемом 900 мг препарата Вальцит® до 100-го дня после трансплантации.

Частота выживаемости трансплантата через 12 месяцев составила 98.1% в группе пациентов, получавших препарат Вальцит® до 100-го дня, и 98.2% в группе пациентов, получавших препарат Вальцит® до 200-го дня. Частота острого отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией, в первые 12 месяцев составила 17.2% в группе пациентов, получавших валганцикловир до 100-го дня, и 11.0% в группе пациентов, получавших валганцикловир до 200-го дня.

Вирусная резистентность

При длительном приеме валганцикловира может появиться вирус, устойчивый к ганцикловиру. Это может быть обусловлено либо селекцией мутаций гена вирусной киназы (UL97), отвечающей за монофосфорилирование ганцикловира, либо гена вирусной ДНК-полимеразы (UL54). Вирус, имеющий только мутацию гена UL97, устойчив только к ганцикловиру, в то время как вирус с мутациями гена UL54 может обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот.

Лечение ЦМВ-ретинита

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало, что через 3, 6, 12 и 18 месяцев лечения валганцикловиром соответственно в 2.2%, 6.5%, 12.8% и 15.3% лейкоцитов выявляются мутации UL97.

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации солидных органов

Генотипирование ЦМВ в полиморфноядерных лейкоцитах показало:

1) отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность к ганцикловиру, в образцах, полученных на 100-й день (конец профилактического приема валганцикловира) у пациентов из группы валганцикловира, и наличие мутаций в образцах, полученных у пациентов, принимавших ганцикловир перорально (1.9%);

2) отсутствие мутаций, обуславливающих резистентность, в образцах, полученных у пациентов, рандомизированных в группу валганцикловира с подозреваемой ЦМВ-инфекцией через 6 месяцев после трансплантации, и наличие мутаций у пациентов, получавших ганцикловир перорально, в 6.9%.

Доклинические данные по безопасности

Результаты исследований канцерогенности валганцикловира на мышах соответствуют положительным результатам таких же исследований ганцикловира. Как и ганцикловир, валганцикловир является потенциальным канцерогеном.

Валганцикловир и ганцикловир оказывали мутагенное действие в клетках лимфомы мышей и кластогенный эффект в клетках млекопитающих.

Учитывая быстрое и полное преобразование препарата в ганцикловир, дополнительные исследования репродуктивной токсичности с валганцикловиром не проводились. К обоим препаратам относится одно и то же предупреждение о возможной репродуктивной токсичности. У животных ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенный эффект. С учетом экспериментов на животных, у которых системное воздействие ганцикловира в концентрациях ниже терапевтических вызывало аспермию, весьма вероятно, что ганцикловир и валганцикловир могут угнетать сперматогенез у человека.

Данные, полученные в модели с использованием плаценты человека ex vivo, показывают, что ганцикловир проникает через плаценту, вероятнее всего, путем простого переноса. В диапазоне концентраций от 1 до 10 мг/мл переход препарата через плаценту носил ненасыщаемый характер и осуществлялся посредством пассивной диффузии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические характеристики валганцикловира изучались у ВИЧ- и ЦМВ-серопозитивных пациентов, у больных СПИД и ЦМВ-ретинитом и после трансплантации солидных органов.

Параметрами, определяющими экспозицию ганцикловира после приема валганцикловира, являются биодоступность и функция почек. Биодоступность ганцикловира была сходной у всех пациентов, получавших валганцикловир. Системная экспозиция ганцикловира для реципиентов трансплантата сердца, почки, печени была сходной с таковой после перорального приема валганцикловира в соответствии с режимом дозирования в зависимости от функции почек.

Всасывание

Валганцикловир является пролекарством ганцикловира, хорошо всасывается в ЖКТ, в стенке кишечника и в печени быстро метаболизируется с образованием ганцикловира. Абсолютная биодоступность ганцикловира после приема валганцикловира составляет около 60%. Системная экспозиция валганцикловира невысокая и носит кратковременный характер. AUC_{24} и C_{max} в плазме крови составляют примерно 1% и 3% от таковых ганцикловира, соответственно.

Пропорциональная зависимость AUC ганцикловира от дозы после приема валганцикловира в дозах от 450 до 2625 мг показана только для случая приема препарата после еды. Если валганцикловир принимают во время еды в рекомендованной дозе 900 мг, возрастают как средний показатель AUC_{24} (примерно на 30%), так и средний показатель C_{max} (примерно на 14%) ганцикловира. Следовательно, препарат Вальцит® рекомендуется принимать во время еды.

Распределение

Благодаря быстрому метаболизму валганцикловира в ганцикловир, связывание валганцикловира с белками плазмы не определяли. Связывание ганцикловира с белками плазмы при концентрациях препарата от 0.5 до 51 мкг/мл составляет 1-2%. Равновесный V_d ганцикловира после в/в введения составил 0.680±0.161 л/кг.

Метаболизм

Валганцикловир быстро гидролизуется с образованием ганцикловира, других метаболитов не выявлено. После однократного приема внутрь 1000 мг меченного радиоактивным изотопом ганцикловира показатель радиоактивности ни одного из метаболитов в кале или моче не превышал 1-2%.

Выведение

Основным путем выведения валганцикловира, как и ганцикловира, является клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция. На почечный клиренс приходится 81.5±22% системного клиренса ганцикловира.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Больные с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек приводило к снижению клиренса ганцикловира, образующегося из валганцикловира, с соответствующим увеличением $T_{1/2}$ в терминальной фазе. Следовательно, больным с нарушением функции почек требуется коррекция дозы.

Больные с печеночной недостаточностью

Фармакокинетику валганцикловира изучали у больных со стабильно функционирующим трансплантатом печени в открытом исследовании с четырехкомпонентным перекрестным дизайном. Абсолютная биодоступность ганцикловира, образующегося из валганцикловира (при однократном приеме препарата в дозе 900 мг после еды), составила примерно 60%, что совпадает с показателем у других групп пациентов. AUC_{0-24} ганцикловира была сопоставима с таковой после в/в введения ганцикловира в дозе 5 мг/кг больным, перенесшим пересадку печени.

ПОКАЗАНИЯ

– лечение ЦМВ-ретинита у больных СПИД;
– профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у пациентов из группы риска.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Во избежание передозировки необходимо строго соблюдать рекомендации по режиму дозирования.

Стандартный режим дозирования

Препарат Вальцит® следует принимать внутрь во время еды. Валганцикловир быстро и в значительной степени метаболизируется с образованием ганцикловира. Биодоступность ганцикловира в случае приема препарата Вальцит® в 10 раз выше, чем в случае перорального приема ганцикловира.

Взрослые

Индукционная терапия ЦМВ-ретинита

У больных с активным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза препарата Вальцит® составляет 900 мг (2 таб. по 450 мг) 2 раза/сут в течение 21 дня. Длительная индукционная терапия повышает риск миелотоксичности.

Поддерживающая терапия ЦМВ-ретинита

После проведения курса индукционной терапии или у больных с неактивным ЦМВ-ретинитом рекомендованная доза составляет 900 мг (2 таб. по 450 мг) 1 раз в сутки. Если течение ретинита ухудшается, курс индукционной терапии можно повторить.

Профилактика ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов

Больным, перенесшим трансплантацию *почки*, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таб. по 450 мг) 1 раз/сут и продолжать терапию по 200-е сутки посттрансплантационного периода.

Больным, перенесшим трансплантацию других *солидных органов*, необходимо начать терапию препаратом Вальцит® в течение первых 10 дней после операции в дозе 900 мг (2 таб. по 450 мг) 1 раз/сут и продолжать терапию по 100-е сутки посттрансплантационного периода.

Особые указания по дозированию

Больным с почечной недостаточностью необходимо проводить тщательный контроль концентрации креатинина в сыворотке крови или КК. Коррекцию дозы у взрослых пациентов проводят в зависимости от КК, как это показано в таблице, представленной ниже.

КК рассчитывается в зависимости от концентрации креатинина в сыворотке крови по следующей формуле:

Для мужчин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}},$$

Для женщин: результат вычисления следует умножить на 0.85.

КК (мл/мин)	Доза для индукционной терапии	Доза для поддерживающей терапии/профилактики
≥60	900 мг 2 раза/сут	900 мг 1 раз/сут
40-59	450 мг 2 раза/сут	450 мг 1 раз/сут
25-39	450 мг 1 раз/сут	450 мг каждые 2 дня
10-24	450 мг каждые 2 дня	450 мг 2 раза в неделю
<10	не рекомендуется	не рекомендуется

У **больных с печеночной недостаточностью** эффективность и безопасность не установлены.

Больные с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией или панцитопенией

У больных, получавших препарат Вальцит® (и ганцикловир), отмечались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, угнетения костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25 000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л.

У **больных пожилого возраста** эффективность и безопасность не установлены.

Таблетки препарата Вальцит® не рекомендуются для применения у **детей до 18 лет**, т.к. эффективность и безопасность применения препарата Вальцит® у данной возрастной группы в соответствующих контролируемых клинических исследованиях не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные клинических исследований

Опыт применения препарата Вальцит®

Валганцикловир представляет собой пролекарство ганцикловира, которое после приема внутрь быстро превращается в ганцикловир, поэтому все известные нежелательные эффекты, связанные с приемом ганцикловира, являются ожидаемыми для препарата Вальцит®. Все нежелательные явления, зарегистрированные в клинических исследованиях препарата Вальцит®, раньше наблюдались при лечении ганцикловиром.

Лечение ЦМВ-ретинита у больных СПИД

Профили безопасности валганцикловира и ганцикловира при в/в введении в течение 28 дней были одинаковыми. Самыми частыми нежелательными явлениями были диарея, нейтропения и лихорадка. У больных, получавших препарат Вальцит® перорально, чаще отмечался кандидоз слизистой оболочки полости рта, головная боль и слабость, а при терапии ганцикловиром в/в – тошнота и нежелательные явления в месте инъекции (флебит и тромбофлебит).

Таблица 1. Доля пациентов с отдельными нежелательными явлениями, возникавшими во время рандомизированной фазы исследования.

Нежелательное явление	Группа пациентов, получавших валганцикловир n=79	Группа пациентов, получавших ганцикловир в/в n=79
Диарея	16%	10%
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	11%	6%
Головная боль	9%	5%
Слабость	8%	4%
Тошнота	8%	14%
Флебит и тромбофлебит	-	6%

В следующей таблице (см. таблицу 2) представлены нежелательные явления (вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата) с частотой возникновения ≥5%, полученные в клинических исследованиях по применению валганцикловира либо у пациентов с ЦМВ-ретинитом, либо у пациентов после трансплантации солидных органов.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (% пациентов) вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата у больных с ЦМВ-ретинитом являлись: диарея (38%), лихорадка (26%), тошнота (25%), нейтропения (24%) и анемия (22%). Большинство из них были слабо или умеренно выражены.

Наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата (отдаленная, вероятная или возможная связь) у больных с ЦМВ-ретинитом были: нейтропения (21%), анемия (14%), диарея (13%) и тошнота (9%).

Профилактика ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации органов

В таблице 2 представлены нежелательные явления (вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата) с частотой возникновения ≥5%, полученные в клинических исследованиях (вплоть до 28 дней после исследования) у пациентов после трансплантации солидных органов, получавших валганцикловир или ганцикловир перорально, начиная прием препаратов в течение 10 дней после трансплантации и продолжая прием по 100-е сутки посттрансплантационного периода.

Наиболее частыми нежелательными явлениями (% пациентов) вне зависимости от их серьезности и связи с приемом препарата Вальцит® у пациентов после трансплантации органов являлись: диарея (30%), тремор (28%), отторжение трансплантата (24%), тошнота (23%), головная боль (22%), отеки нижних конечностей (21%), запор (20%), боли в спине (20%), бессонница (20%), повышение АД (18%), рвота (16%). Данные явления встречались с такой же частотой и при пероральном приеме ганцикловира. Большинство из них были слабо или умеренно выражены.

Нежелательными явлениями, которые встречались у больных после трансплантации органов с частотой ≥2% и не были отмечены в группе больных с ЦМВ-ретинитом, были: повышение АД (18%), гиперкреатининемия (10%), гиперкалиемия (14%), нарушение функции печени (9%). Данные явления встречаются с такой же частотой при пероральном приеме ганцикловира и могут рассматриваться как проявление основного заболевания.

Наиболее частыми нежелательными реакциями вне зависимости от серьезности, но по мнению исследователей связанными с приемом препарата (отдаленная, вероятная или возможная связь) у пациентов после трансплантации солидных органов (прием по 100-е сутки посттрансплантационного периода), были: лейкопения (9%), диарея (7%), тошнота (6%), нейтропения (5%).

Таблица 2. Доля пациентов с нежелательными явлениями (НЯ), возникавшими у ≥5% пациентов с ЦМВ-ретинитом или после трансплантации органов в клинических исследованиях при терапии валганцикловиром или ганцикловиром.

Системы организма/ описание НЯ	Пациенты с ЦМВ-ретинитом	Пациенты после трансплантации солидных органов, получавшие лечение по 100-е сутки посттрансплантационного периода	
	Валганцикловир (n=370)	Валганцикловир (n=244)	Ганцикловир перорально (n=126)
	%	%	%
Со стороны пищеварительной системы			
Диарея	38	30	29
Тошнота	25	23	23
Рвота	20	16	14
Боли в животе	13	14	14
Запор	6	20	20
Боли в верхних отделах живота	6	9	6
Диспепсия	4	12	10
Вздутие живота	2	6	6
Асцит	-	9	6
Нарушение функции печени	3	9	11
Со стороны организма в целом			
Лихорадка	26	13	14
Утомляемость	20	13	15
Отеки нижних конечностей	5	21	16
Боли	3	5	7
Отеки	1	11	9
Периферические отеки	1	6	7
Слабость	4	6	6
Со стороны крови и лимфатической системы			
Нейтропения	24	8	3
Анемия	22	12	15
Тромбоцитопения	5	5	5
Лейкопения	4	14	7
Инфекционные осложнения			
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	20	3	3
Фарингит/назофарингит	12	4	8
Синусит	10	3	-
Инфекции верхних дыхательных путей	9	7	7
Грипп	9	-	-
Пневмония	7	4	2
Бронхит	6	-	1
Пневмоцистная пневмония	6	-	-
Инфекции мочевыводящих путей	5	11	9
Со стороны нервной системы			
Головная боль	18	22	27
Бессонница	14	20	16
Периферическая невропатия	7	1	1
Парестезии	6	5	5
Тремор	2	28	25
Головокружение (кроме вертиго)	9	10	6
Депрессия	9	7	6
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки			
Дерматит	18	4	5
Ночная потливость	7	3	4
Зуд	6	7	4
Угри	<1	4	6
Со стороны дыхательной системы			
Кашель	16	6	8
Одышка	9	11	10
Продуктивный кашель	5	2	2
Выделения из носа	2	4	6
Плевральный выпот	<1	7	8
Со стороны органов чувств			
Отслойка сетчатки	13	-	-
Нечеткое зрение	6	1	4
Со стороны костно-мышечной системы			
Боли в спине	8	20	15
Артралгия	6	7	7
Судороги в мышцах	2	6	11
Боли в конечностях	3	5	7
Со стороны мочевыделительной системы			
Почечная недостаточность	1	7	12
Дизурия	2	7	6
Со стороны иммунной системы			
Реакция отторжения трансплантата	-	24	30
Со стороны обмена веществ			
Анорексия	5	3	-
Кахексия	5	-	-
Снижение аппетита	8	4	5
Дегидратация	6	5	6
Снижение массы тела	9	3	3
Со стороны сердечно-сосудистой системы			
Снижение АД	1	3	8
Повышение АД	3	18	15
Лабораторные показатели			
Гиперкалиемия	<1	14	14
Гипокалиемия	2	8	8
Гипомагниемия	<1	8	8
Гипергликемия	1	6	7
Гипофосфатемия	<1	9	6
Гипокальциемия	<1	4	6
Гиперкреатининемия	1	10	14
Послеоперационные осложнения			
Послеоперационные осложнения	1	12	8
Боли в послеоперационном периоде	2	13	7
Инфицирование послеоперационной раны	1	11	6
Увеличение частоты необходимости дренирования	-	5	9
Плохое заживление послеоперационной раны	<1	5	6

Далее перечислены серьезные нежелательные явления, по мнению компании связанные с приемом препарата Вальцит®, встречавшиеся с частотой <5% в трех клинических исследованиях и не указанные выше.

Со стороны крови и лимфатической системы: панцитопения, угнетение функции костного мозга, апластическая анемия; потенциально угрожающие жизни кровотечения, связанные с развитием тромбоцитопении.

Со стороны мочеполовой системы: снижение клиренса креатинина.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: судороги, психотические расстройства, галлюцинации, спутанность сознания, ажитация.

Со стороны организма в целом: реакции гиперчувствительности к валганцикловиру.

Тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее 500 в 1 мкл) чаще встречается у пациентов с ЦМВ-ретинитом (16%), чем у пациентов, получающих валганцикловир (5%) или пероральный ганцикловир (3%) после трансплантации органов (по 100-е сутки посттрансплантационного периода). У пациентов, получающих как валганцикловир, так и ганцикловир перорально после трансплантации органов, по сравнению с пациентами с ЦМВ-ретинитом наблюдается более значительное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови. Нарушение функции почек характерно для пациентов, перенесших трансплантацию органов.

Общий профиль безопасности препарата Вальцит® не меняется при увеличении периода профилактического применения до 200 дней у пациентов после пересадки почки из группы риска.

Таблица 3. Изменения лабораторных показателей, сообщавшихся при приеме препарата Вальцит®.

Изменения лабораторных показателей	Пациенты с ЦМВ-ретинитом	Пациенты после трансплантации солидных органов	
	Валганцикловир (n=370)	Валганцикловир (n=244)	Ганцикловир перорально (n=126)
	%	%	%
Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов/мкл)			
<500	16	5	3
500-<750	17	3	2
750-<1000	17	5	2
Анемия (гемоглобин г/л)			
<65	7	1	2
65-<80	10	5	7
80-<95	14	31	25
Тромбоцитопения (число тромбоцитов/мкл)			
<25 000	3	0	2
25 000-<50 000	5	1	3
50 000-<10 0000	21	18	21
Концентрация креатинина в сыворотке крови (мг/дл)			
>2.5	2	14	21
>1.5-2.5	11	45	47

Опыт применения ганцикловира

Поскольку валганцикловир быстро метаболизируется с образованием ганцикловира, ниже приводятся нежелательные явления, отмеченные при лечении ганцикловиром и не упомянутые выше.

Со стороны пищеварительной системы: холангит, дисфагия, отрыжка, эзофагит, недержание кала, метеоризм, гастрит, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, язвенный стоматит, панкреатит, глоссит, гепатит, желтуха.

Со стороны организма в целом: астения, бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, недомогание, мукозит, реакция фотосенсибилизации, дрожь, сепсис.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: алопеция, сухость кожи, потливость, крапивница.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: нарушения сна, амнезия, чувство тревоги, атаксия, кома, сухость во рту, эмоциональные расстройства, гиперкинетический синдром, гипертонус, снижение либидо, миоклонические подергивания, нервозность, сонливость, нарушения интеллекта.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в костях и мышцах, миастенический синдром.

Со стороны мочеполовой системы: гематурия, импотенция, частое мочеиспускание.

Со стороны эндокринной системы: сахарный диабет.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности ЩФ, КФК, ЛДГ в крови, снижение глюкозы в крови, гипопротеинемия.

Со стороны органов чувств: амблиопия, слепота, боли в ухе, кровоизлияния в глаз, боли в глазных яблоках, глухота, глаукома, нарушения вкусового восприятия, шум в ушах, нарушение зрения, изменения в стекловидном теле.

Со стороны крови и лимфатической системы: эозинофилия, лейкоцитоз, лимфоаденопатия, спленомегалия, кровотечения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии (в т.ч. желудочковые), мигрень, флебит, тахикардия, тромбофлебит глубоких вен, вазодилатация.

Со стороны дыхательной системы: застойные явления в придаточных пазухах носа.

Опыт постмаркетингового применения препарата

Опыт применения ганцикловира

Ниже приводятся нежелательные явления, описанные в спонтанных сообщениях в ходе постмаркетингового применения ганцикловира (перорально или в/в), не упомянутые ни в одном из вышеприведенных разделов, для которых нельзя исключить причинно-следственную связь с препаратом. Поскольку валганцикловир быстро и в значительной степени преобразуется в ганцикловир, эти побочные реакции могут развиться и при лечении препаратом Вальцит®: анафилаксия, снижение фертильности у мужчин.

Нежелательные явления, описанные при постмаркетинговом применении препарата, аналогичны тем, которые отмечались при проведении клинических исследований препарата Вальцит® и ганцикловира.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- абсолютное число нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл, число тромбоцитов менее 25 000 клеток в 1 мкл или концентрация гемоглобина ниже 80 г/л;
- КК менее 10 мл/мин;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к валганцикловиру, ганцикловиру или любому компоненту препарата. Из-за сходного химического строения валганцикловира, ацикловира и валацикловира возможны реакции перекрестной чувствительности к этим препаратам.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам пожилого возраста (безопасность и эффективность препарата не установлены).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Дополнительные исследования репродуктивной токсичности с валганцикловиром не проводились из-за быстрого и полного преобразования валганцикловира в ганцикловир. Ганцикловир нарушает фертильность и оказывает тератогенное действие у животных.

Во время лечения препаратом Вальцит® **женщинам детородного возраста** следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции, мужчинам рекомендуется использовать барьерный метод контрацепции во время лечения и не менее 90 дней после его окончания.

Безопасность применения препарата Вальцит® при беременности у человека не установлена. При беременности назначения препарата Вальцит® следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальный положительный эффект лечения для матери оправдывает возможный риск для плода.

Исследований влияния валганцикловира и ганцикловира на пери- и постнатальное развитие не проводилось, при этом нельзя исключить возможность выделения ганцикловира с грудным молоком и развития серьезных побочных реакций у грудного ребенка. Таким образом, решение об отмене препарата или о прекращении грудного вскармливания следует принимать на основании оценки потенциального положительного эффекта лечения для кормящей матери и риска для грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В экспериментах на животных было выявлено мутагенное, тератогенное, асперматогенное и канцерогенное действие ганцикловира. Препарат Вальцит® следует считать потенциальным тератогеном и канцерогеном для человека, применение которого может вызывать врожденные пороки развития и рак. Кроме того, вероятно, что препарат Вальцит® может временно или необратимо подавлять сперматогенез.

У больных, получающих препарат Вальцит® (и ганцикловир), отмечались случаи тяжелой лейкопении, нейтропении, анемии, тромбоцитопении, панцитопении, угнетения функции костного мозга и апластической анемии. Лечение не следует начинать, если абсолютное число нейтрофилов меньше 500 клеток в 1 мкл или число тромбоцитов меньше 25 000 клеток в 1 мкл, а также в случае, если гемоглобин ниже 80 г/л.

В ходе лечения рекомендуется регулярно проводить контроль развернутой формулы крови и тромбоцитов. Больным с тяжелой лейкопенией, нейтропенией, анемией и/или тромбоцитопенией рекомендуется назначать гемопоэтические факторы роста и/или прерывать прием препарата.

При одновременном применении ганцикловира и имипенема/циластатина у больных отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск.

Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, у некоторых пациентов может отмечаться непереносимость при одновременном приеме валганцикловира и зидовудина в полных дозах.

В связи с возможным повышением плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать больных на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина.

Применение препарата Вальцит® одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект, может усиливать их токсическое действие.

Биодоступность ганцикловира из препарата Вальцит® в 10 раз превышает таковую капсул ганцикловира. Ганцикловир нельзя заменять на препарат Вальцит® в соотношении 1:1. Больных, которых переводят с капсул ганцикловира, следует информировать о риске передозировки, если они будут принимать большее число таблеток препарата Вальцит®, чем рекомендовано.

Правила обращения с препаратом

Таблетки нельзя разламывать или размельчать. Поскольку препарат Вальцит® потенциально тератогенен и канцерогенен для человека, необходимо соблюдать осторожность, если таблетка разломилась. Следует избегать прямого контакта разломившейся или размельченной таблетки с кожей и слизистыми оболочками. В случаях такого контакта нужно тщательно промыть это место водой с мылом, при попадании в глаза – их тщательно промывают стерильной водой, а при ее отсутствии – простой водой.

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При лечении препаратом Вальцит® и/или ганцикловиром возможно возникновение судорог, седации, головокружения, атаксии и/или спутанности сознания, что может отрицательно повлиять на деятельность, требующую повышенной концентрации внимания, включая управление транспортными средствами и работу с машинами и механизмами. В связи с этим в период лечения препаратом Вальцит® следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с машинами и механизмами. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

У одного взрослого пациента при применении валганцикловира в течение нескольких дней в дозах не менее чем 10-кратно превышающих рекомендованные с учетом нарушения функции почек (снижение КК) развилось угнетение костного мозга (медуллярная аплазия) с летальным исходом.

Возможно, что передозировка валганцикловира может привести к увеличению нефротоксичности.

Снизить концентрации валганцикловира в плазме у пациентов с передозировкой можно путем гемодиализа и гидратации.

Передозировка ганцикловира при в/в введении

Поскольку валганцикловир быстро и в значительной степени преобразуется в ганцикловир, нежелательные явления, наблюдаемые при передозировке ганцикловира, могут быть ожидаемыми и при передозировке препарата Вальцит®.

В ходе клинических исследований и постмаркетингового применения препарата были описаны случаи передозировки ганцикловира при в/в введении. Некоторые из них не сопровождались нежелательными явлениями. У большинства же пациентов отмечалось одно или несколько из следующих нежелательных явлений:

- *гематотоксичность*: панцитопения, угнетение функции костного мозга, медуллярная аплазия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения;
- *гепатотоксичность:* гепатит, нарушение функции печени;
- *нефротоксичность:* усиление гематурии у больных с уже имеющимся нарушением функции почек, острая почечная недостаточность, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови;
- *желудочно-кишечная токсичность:* боли в животе, диарея, рвота;
- *нейротоксичность:* генерализованный тремор, судороги.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные взаимодействия препарата Вальцит®

На модели кишечной проницаемости in situ у крыс взаимодействий валганцикловира с валацикловиром, диданозином, нелфинавиром, циклоспорином, омепразолом и микофенолата мофетилом не обнаружено.

Валганцикловир преобразуется в ганцикловир, поэтому взаимодействия, характерные для ганцикловира, могут ожидаться и при применении препарата Вальцит®.

Лекарственные взаимодействия ганцикловира

Степень связывания ганцикловира с белками плазмы составляет лишь 1-2%, поэтому реакций, связанных с замещением белкового связывания, не ожидается.

Имипенем/циластатин: при одновременном применении ганцикловира и имипенема/ циластатина у больных отмечались судороги. Следует избегать одновременного применения валганцикловира и имипенема/циластатина в случаях, если потенциальные преимущества лечения не превышают возможный риск.

Пробенецид: одновременный пероральный прием пробенецида приводил к статистически значимому снижению почечного клиренса ганцикловира (20%) и к увеличению продолжительности его действия (40%). Это объясняется механизмом взаимодействия – конкуренцией за канальцевую почечную экскрецию. Пациенты, принимающие одновременно пробенецид и препарат Вальцит®, должны находиться под тщательным наблюдением из-за возможного токсического действия ганцикловира.

Зидовудин: при одновременном применении с пероральным ганцикловиром отмечалось небольшое, но статистически значимое увеличение AUC зидовудина (17%); кроме того, отмечалась статистически незначимая тенденция к снижению концентрации ганцикловира. Поскольку как зидовудин, так и ганцикловир могут вызывать нейтропению и анемию, у некоторых пациентов может отмечаться непереносимость при одновременном приеме валганцикловира и зидовудина в полных дозах.

Диданозин: было выявлено стойкое увеличение концентрации диданозина в плазме при одновременном применении с ганцикловиром (как при в/в, так и при пероральном способе применения). В случае перорального приема ганцикловира в дозе 3 г и 6 г в сутки отмечалось увеличение AUC диданозина на 84-124%, при в/в введении ганцикловира в дозах 5-10 мг/кг/сутки AUC диданозина увеличивалась на 38-67%. Это повышение нельзя объяснить конкурентным взаимодействием за почечную канальцевую экскрецию, поскольку процент выведения диданозина при этом не увеличивался. Причинами данного увеличения могут быть повышение биодоступности или замедление метаболизма. Клинически значимого влияния на концентрации ганцикловира не отмечалось. Однако, учитывая повышение плазменных концентраций диданозина в присутствии ганцикловира, следует тщательно наблюдать больных на предмет возникновения симптомов токсического действия диданозина при применении препарата Вальцит®.

Микофенолата мофетил: на основании результатов исследования по однократному в/в введению рекомендованной дозы ганцикловира и пероральному приему микофенолата мофетила, а также известного влияния нарушения функции почек на фармакокинетику микофенолата мофетила и ганцикловира, можно ожидать, что одновременное применение валганцикловира и микофенолата мофетила, оказывающих конкурентное взаимодействие в процессе канальцевой секреции, приведет к повышению концентрации ганцикловира и фенольного глюкуронида микофеноловой кислоты. Существенного изменения фармакокинетики микофеноловой кислоты не ожидается, поэтому корректировать дозу микофенолата мофетила не требуется. У больных с нарушением функции почек, которые одновременно получают микофенолата мофетил и валганцикловир, необходимо соблюдать рекомендации по коррекции дозы валганцикловира и проводить тщательное наблюдение.

Залцитабин: залцитабин повышал AUC_{0-8} перорально принимаемого ганцикловира на 13%. Статистически значимых изменений других фармакокинетических параметров не отмечалось. Клинически значимые изменения фармакокинетики залцитабина при одновременном пероральном приеме ганцикловира также выявлены не были, несмотря на незначительное увеличение константы скорости элиминации.

Ставудин: при одновременном пероральном приеме ганцикловира и ставудина статистически значимого фармакокинетического взаимодействия не отмечалось.

Триметоприм: триметоприм статистически значимо на 16.3% уменьшал почечный клиренс ганцикловира, принимаемого перорально, что сопровождалось также статистически значимым снижением скорости терминальной элиминации и соответствующим возрастанием периода полувыведения на 15%. Тем не менее, клиническая значимость этих изменений маловероятна, поскольку AUC_{0-8} и C_{max} при этом не изменялись. Единственным статистически значимым изменением фармакокинетических параметров триметоприма при одновременном приеме ганцикловира было увеличение C_{min} на 12%. Однако вряд ли это имеет клиническое значение, поэтому коррекции дозы валганцикловира не требуется.

Циклоспорин: при сравнении концентраций циклоспорина перед приемом следующей дозы данных о том, что ганцикловир изменял фармакокинетику циклоспорина, получено не было. Тем не менее, после начала применения ганцикловира отмечалось некоторое повышение максимальной концентрации креатинина в сыворотке крови.

Другие возможные лекарственные взаимодействия: применение ганцикловира одновременно с другими препаратами, оказывающими миелосупрессивный или нефротоксический эффект (например, дапсоном, пентамидином, флуцитозином, винкристином, винбластином, адриамицином, амфотерицином B, нуклеозидными аналогами и гидроксикарбамидом), может усиливать их токсическое действие. Поэтому эти препараты можно применять одновременно с валганцикловиром только в том случае, если ожидаемая польза от проводимого лечения превышает возможный риск.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года. Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

⭑ВАМЛОСЕТ (VAMLOSET)

AMLODIPINE, VALSARTAN

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета с возможными темными вкраплениями, круглые, слегка двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
амлодипина бесилат	6.94 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
валсартан А субстанция-гранулы	125.675 мг,
что соответствует содержанию валсартана	80 мг

Вспомогательные вещества субстанции-гранул: целлюлоза микрокристаллическая – 41 мг, кроскармеллоза натрия – 2.375 мг, повидон – 1.5 мг, натрия лаурилсульфат – 0.8 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол – 21.885 мг, магния стеарат – 4.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 3.5 мг (поливиниловый спирт – 40%, титана диоксид (E171) – 25%, макрогол – 20.2%, тальк – 14.8%), краситель железа оксид желтый (E172) – 0.5 мг.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета с возможными темными вкраплениями, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
амлодипина бесилат	6.94 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
валсартан А субстанция-гранулы	251.35 мг,
что соответствует содержанию валсартана	160 мг

Вспомогательные вещества субстанции-гранул: целлюлоза микрокристаллическая – 82 мг, кроскармеллоза натрия – 4.75 мг, повидон – 3 мг, натрия лаурилсульфат – 1.6 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол – 50.71 мг, магния стеарат – 9 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 7 мг (поливиниловый спирт – 40%, титана диоксид (E171) – 25%, макрогол – 20.2%, тальк – 14.8%), краситель железа оксид желтый (E172) – 1 мг.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
амлодипина бесилат	13.88 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
валсартан А субстанция-гранулы	251.35 мг,
что соответствует содержанию валсартана	160 мг

Вспомогательные вещества субстанции-гранул: целлюлоза микрокристаллическая – 82 мг, кроскармеллоза натрия – 4.75 мг, повидон – 3 мг, натрия лаурилсульфат – 1.6 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол – 43.77 мг, магния стеарат – 9 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 7.8 мг (поливиниловый спирт – 40%, титана диоксид (E171) – 25%, макрогол – 20.2%, тальк – 14.8%), краситель железа оксид желтый (E172) – 0.2 мг.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

Вамлосет
5 мг + 160 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Амлодипин + Валсартан
28 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий активные вещества с дополняющим друг друга механизмом контроля АД. Амлодипин, производное дигидропиридина, относится к классу блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), валсартан – к классу антагонистов рецепторов ангиотензина II. Комбинация этих компонентов обладает взаимно дополняющим антигипертензивным действием, что приводит к более выраженному снижению АД, чем при их раздельном применении.

Амлодипин/Валсартан

Комбинация амлодипина и валсартана аддитивно дозозависимо в терапевтическом диапазоне доз снижает АД. При приеме комбинации амлодипин/валсартан в разовой дозе гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч.

Доказана клиническая эффективность комбинации амлодипина/валсартана у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (среднее диастолическое АД ≥95 мм рт. ст. и <110 мм рт. ст.) без осложнений в сравнении с плацебо. Уровень снижения АД в положении сидя при артериальной гипертензии с диастолическим АД ≥110 мм рт. ст. и <120 мм рт. ст. сравним с применением комбинации ингибитора АПФ и тиазидного диуретика.

Антигипертензивный эффект сохраняется длительно. Внезапное прекращение применения препарата не сопровождается резким повышением АД (отсутствует синдром отмены).

Терапевтическая эффективность не зависит от возраста, пола, расы пациента и индекса массы тела.

При применении комбинированной терапии амлодипин/валсартан достигается сопоставимый контроль АД при меньшей вероятности развития периферических отеков у пациентов с ранее достигнутым контролем АД и выраженными периферическими отеками на фоне терапии амлодипином.

Амлодипин

Амлодипин – производное дигидропиридина, блокатор медленных кальциевых каналов, оказывает антиангинальное и антигипертензивное действие. Ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов, что приводит к снижению ОПСС и АД.

Амлодипин в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией вызывает расширение кровеносных сосудов, что приводит к снижению АД (в положении лежа и стоя). Снижение АД при длительном применении амлодипина не сопровождается существенным изменением ЧСС и концентрации катехоламинов в плазме крови.

Концентрация амлодипина в плазме крови коррелирует с клиническим эффектом, как у молодых пациентов, так и у пациентов пожилого возраста.

При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов и повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного кровотока без изменения фильтрационной фракции или протеинурии.

Амлодипин, как и другие БМКК, у пациентов с нормальной функцией левого желудочка вызывает изменение гемодинамических показателей функции сердца в покое и при физической нагрузке (или стимуляции): незначительное увеличение сердечного индекса, без существенного влияния на максимальную скорость нарастания давления в левом желудочке (dP/dt) или конечное диастолическое давление и конечный диастолический объем левого желудочка. Применение амлодипина в терапевтическом диапазоне доз не вызывает отрицательного инотропного эффекта, даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами.

Амлодипин не изменяет функцию синоатриального узла или AV-проводимость у интактных животных или людей. Применение амлодипина в комбинации с бета-адреноблокаторами у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией не сопровождалось нежелательными изменениями на ЭКГ.

Доказана клиническая эффективность амлодипина у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, вазоспастической стенокардией и ангиографически подтвержденным поражением коронарных артерий.

Валсартан

Валсартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1) для приема внутрь, небелковой природы.

Избирательно блокирует рецепторы подтипа AT_1, которые ответственны за эффекты ангиотензина II. Повышение плазменной концентрации ангиотензина II вследствие блокады AT_1-рецепторов под действием валсартана может стимулировать незаблокированные рецепторы подтипа AT_2, которые противодействуют эффектам при стимуляции AT_1-рецепторов. Валсартан не обладает агонистической активностью в отношении AT_1-рецепторов. Сродство валсартана к рецепторам подтипа AT_1 примерно в 20 000 раз выше, чем к рецепторам подтипа AT_2.

Валсартан не ингибирует АПФ, также известный как кининаза II, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II и разрушает брадикинин. В связи с отсутствием влияния на АПФ, не потенцируются эффекты брадикинина или субстанции Р, поэтому при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II маловероятно развитие сухого кашля. Доказано, что частота развития сухого кашля при лечении валсартаном значительно ниже, чем при применении ингибиторов АПФ. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

При лечении артериальной гипертензии валсартан снижает АД, не влияя на ЧСС. После приема внутрь валсартана в разовой дозе гипотензивный эффект развивается в течение 2 ч, а максимальное снижение АД достигается в течение 4-6 ч. Антигипертензивный эффект валсартана сохраняется в течение 24 ч после его приема. При повторном применении валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от дозы, достигается через 2-4 недели и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии. Внезапное прекращение применения валсартана не сопровождается значительным повышением АД или другими нежелательными явлениями (синдром отмены).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика амлодипина и валсартана характеризуется линейностью.

Амлодипин/Валсартан

После приема внутрь комбинации амлодипин/валсартан C_{max} валсартана и амлодипина в плазме крови достигаются через 3 ч и 6-8 ч, соответственно. Скорость и степень всасывания эквивалентны биодоступности валсартана и амлодипина при приеме каждого из них по отдельности.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из ЖКТ. C_{max} достигается через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%. Биодоступность не зависит от приема пищи.

Распределение

V_d составляет примерно 21 л/кг. По данным in vitro связывание с белками плазмы крови составляет 97.5%.

C_{ss} в плазме крови достигаются после продолжительного применения внутрь в течение 7-8 дней.

Метаболизм

Амлодипин интенсивно (около 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Амлодипин выводится из плазмы крови двухфазно, с терминальным $T_{1/2}$ от 30 до 50 ч. 10% неизмененного амлодипина и 60% амлодипина в виде метаболитов выводится с мочой.

Валсартан

Всасывание

После приема валсартана внутрь C_{max} достигается через 2-3 ч. Средняя абсолютная биодоступность составляет 23%. При приеме валсартана с пищей отмечается снижение биодоступности (по значению AUC) примерно на 40%, а C_{max} – примерно на 50%. Примерно через 8 ч после приема внутрь плазменные концентрации валсартана в группе пациентов, принимавших препарат с пищей, и в группе, принимавшей препарат натощак, выравниваются. Уменьшение AUC не является клинически значимым, поэтому валсартан можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

V_d валсартана в период равновесного состояния после в/в введения составляет около 17 л, что указывает на отсутствие экстенсивного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), в основном с сывороточным альбумином.

Метаболизм

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму. Лишь около 20% принятой дозы определяется в плазме крови в виде метаболитов. Гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% от AUC валсартана). Этот метаболит фармакологически неактивен.

Выведение

Валсартан выводится двухфазно: α-фаза с $T_{1/2\alpha}$ менее 1 ч и β-фаза с $T_{1/2\beta}$ – около 9 ч. Валсартан выводится в основном в неизмененном виде с желчью через кишечник (около 83%) и с мочой (около 13%). После в/в введения, плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0.62 л/ч (около 30% общего клиренса). $T_{1/2}$ валсартана составляет 6 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нет фармакокинетических данных по применению препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови у молодых пациентов и пациентов пожилого возраста одинаково. У пациентов пожилого возраста клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$. У пациентов пожилого возраста средние значения системного воздействия (AUC) валсартана несколько более выражено, чем у пациентов молодого возраста. Однако это не было клинически значимым. Учитывая хорошую переносимость амлодипина и валсартана у пациентов пожилого возраста и более молодого возраста, рекомендуется применять обычные режимы дозирования.

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры не изменяются. Почечный клиренс валсартана составляет всего примерно 30% от общего клиренса из плазмы крови, поэтому корреляции между функцией почек и системным воздействием (по значению AUC) валсартана не выявлено. Не требуется изменений начальной дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин).

Опыт применения препарата у пациентов с нарушением функции печени ограничен. Пациенты с нарушением функции печени имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к повышению AUC примерно на 40-60%. В среднем, у пациентов с нарушением функции печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени биодоступность (по значению AUC) валсартана удваивается по сравнению со здоровыми добровольцами соответствующего возраста, пола и массы тела.

ПОКАЗАНИЯ

– артериальная гипертензия у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь, 1 раз/сут, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Рекомендуемая суточная доза – 1 таб. препарата Вамлосет, содержащая комбинацию амлодипин/валсартан в дозе 5 мг/80 мг, 5 мг/160 мг, 10 мг/160 мг, 5 мг/320 мг или 10 мг/320 мг.

Начальная доза препарата Вамлосет – 5 мг/80 мг 1 раз/сут. Увеличивать дозу можно через 1-2 недели после начала терапии.

Максимальная суточная доза составляет 5 мг/320 мг (в пересчете на валсартан) или 10 мг/160 мг (в пересчете на амлодипин) или 10 мг/320 мг.

Амлодипин

Пациентам с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациентам с нарушением функции печени следует с осторожностью применять препарат.

Пациентам пожилого возраста коррекции дозы и режима дозирования не требуется.

Валсартан

У **пациентов с нарушением функции почек (КК >30 мл/мин)** коррекции начальной дозы не требуется.

Валсартан противопоказан **пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, билиарным циррозом и холестазом**. Максимальная суточная доза валсартана **при печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести** – 80 мг. Препарат Вамлосет в дозе 5 мг/160 мг, 5 мг/320 мг, 10 мг/160 и 10 мг/320 мг противопоказан.

У **пациентов пожилого возраста** коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Препарат Вамлосет

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – грипп.

Со стороны обмена веществ: часто – гипокалиемия; нечасто – гиперкальциемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – нарушение координации, головокружение, постуральное головокружение, парестезия, сонливость; редко – тревожность.

Со стороны органа зрения: нечасто – ухудшение зрения; редко – нарушение зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго; редко – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, ортостатическая гипотензия; редко – выраженное снижение АД, обморок.

Со стороны дыхательной системы: часто – назофарингит; нечасто – кашель, боль в глотке и гортани.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – диарея, тошнота, чувство дискомфорта в животе, боль в верхней части живота, запор, сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – эритема, кожная сыпь; редко – экзантема, гипергидроз, кожный зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, боль в спине, припухлость суставов;

редко – мышечные спазмы, ощущение тяжести во всем теле.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – поллакиурия, полиурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: редко – эректильная дисфункция.

Аллергические реакции: редко – гиперчувствительность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, повышенная утомляемость, отек лица, ощущение прилива крови к коже лица, отеки, периферические отеки, пастозность; нечасто – анорексия.

У пациентов, получавших комбинацию амлодипин/валсартан, периферические отеки встречались реже (5.8%), чем у пациентов, получавших терапию только амлодипином (9%).

Амлодипин

Со стороны системы кроветворения: очень редко – лейкопения, тромбоцитопения иногда с пурпурой.

Со стороны обмена веществ: очень редко – гипергликемия.

Психические нарушения: нечасто – депрессия, бессонница/нарушения сна, лабильность настроения; редко – спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, сонливость; нечасто – нарушение вкуса, парестезия, обморок, тремор, гипестезия; очень редко – мышечный гипертонус, периферическая невропатия; частота неизвестна – экстрапирамидные нарушения.

Со стороны органа зрения: нечасто – ухудшение зрения, нарушение зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение сердцебиения, ощущение прилива крови к коже лица, выраженное снижение АД; очень редко – аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, ринит; очень редко – кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, чувство дискомфорта в животе, боль в верхней части живота; нечасто – изменение стула, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, рвота; редко – гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – повышение активности печеночных ферментов (чаще с явлениями холестаза), повышение концентрации билирубина в плазме крови, гепатит, внутрипеченочный холестаз, желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – алопеция, экзантема, эритема, реакции фоточувствительности, кожный зуд, гипергидроз, пурпура, кожная сыпь, изменение цвета кожи; очень редко – многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – отек лодыжек; нечасто – артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – повышенная утомляемость, периферические отеки; нечасто – астения, дискомфорт, недомогание, некардиогенная боль в сердце, боль.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – снижение/повышение массы тела.

Аллергические реакции: очень редко – реакции гиперчувствительности, крапивница, ангионевротический отек.

Валсартан

Со стороны системы кроветворения: частота неизвестна – снижение гемоглобина и гематокрита, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения иногда с пурпурой.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – кашель.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – чувство дискомфорта в животе, боль в верхней части живота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – кожный зуд, кожная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна – миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна – повышение содержания калия в сыворотке крови.

Аллергические реакции: очень редко – реакции гиперчувствительности; частота неизвестна – ангионевротический отек.

Нежелательные явления, о которых сообщалось ранее при применении каждого из компонентов, могут иметь место при применении препарата Вамлосет, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях.

Амлодипин

Часто: сонливость, головокружение, ощущение сердцебиения, боль в животе, тошнота, отеки лодыжек.

Нечасто: бессонница, лабильность настроения (в т.ч. тревожность), депрессия, тремор, нарушение вкуса, обморок, гипестезия, нарушения зрения (в т.ч. диплопия), шум в ушах, выраженное снижение АД, одышка, ринит, рвота, диспепсия, алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, кожный зуд, экзантема, миалгия, судороги в мышцах, боль, нарушение мочеиспускания, учащение мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в груди, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела.

Редко: спутанность сознания.

Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гипергликемия, мышечный гипертонус, периферическая невропатия, инфаркт миокарда, аритмии (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов (чаще всего вследствие холестаза), ангионевротический отек, многоформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, фоточувствительность.

Описаны отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

Валсартан

Частота неизвестна: снижение гемоглобина и гематокрита, нейтропения, тромбоцитопения, увеличение содержания калия в сыворотке крови, повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации билирубина в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, нарушение функции почек, включая почечную недостаточность, ангионевротический отек, миалгия, васкулит, гиперчувствительность, включая сывороточную болезнь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 балов по шкале Чайлд-Пью);
- билиарный цирроз и холестаз;
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- применение у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- коллапс, шок (включая кардиогенный шок);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (в т.ч. гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП) и аортальный стеноз тяжелой степени);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин);
- первичный гиперальдостеронизм;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридинового ряда, валсартану или к другим компонентам препарата.

Безопасность применения препарата Вамлосет у пациентов после перенесенной трансплантации почки, а также детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

С осторожностью следует назначать препарат при нарушениях функции печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; обструктивных заболеваниях желчных путей; нарушениях функции почек легкой и средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин); одностороннем или двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки; хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса по классификации NYHA; гиперкалиемии; гипонатриемии; соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли; сниженном ОЦК (в т.ч. при диарее, рвоте); у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком, либо отеком на фоне предшествующей терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II; у пациентов с митральным и аортальным стенозом легкой и умеренной степени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Вамлосет противопоказано при беременности.

Учитывая механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить риск для плода при применении препарата в I триместре беременности. Как и любой другой препарат, оказывающий непосредственное влияние на РААС, препарат Вамлосет не следует применять при беременности, а также женщинам, планирующим беременность.

При применении препаратов, воздействующих на РААС, необходимо проинформировать **женщин детородного возраста** о потенциальном риске отрицательного влияния данных препаратов на плод при беременности.

При планировании беременности рекомендуется пациентку перевести на альтернативную антигипертензивную терапию с учетом профиля безопасности. При наступлении беременности следует прекратить прием препарата Вамлосет и, при необходимости, перевести на альтернативную антигипертензивную терапию.

Препарат Вамлосет, как и другие средства, оказывающие прямое воздействие на РААС, противопоказан во II и III триместрах беременности, поскольку может вызвать фетотоксические эффекты (нарушение функции почек, замедление окостенения костей черепа плода, олигогидрамнион) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию) и гибель плода. В случае применения препарата во II и III триместрах беременности необходимо провести УЗИ почек и костей черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали препарат Вамлосет при беременности, должны находиться под наблюдением, т.к. возможно развитие артериальной гипотензии у новорожденного.

Не рекомендуется применять препарат Вамлосет в период грудного вскармливания. При необходимости применения препарата Вамлосет в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с гипонатриемией и/или уменьшением ОЦК

У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией, получающих терапию комбинацией амлодипин/валсартан, в 0.4% случаев наблюдалась выраженная артериальная гипотензия.

У пациентов с активированной РААС (например, у пациентов с дегидратацией и/или гипонатриемией, принимающих диуретики в высоких дозах), при приеме антагонистов рецепторов ангиотензина II, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения следует восстановить содержание натрия и/или восполнить ОЦК, в частности, путем уменьшения доз диуретиков или начинать терапию под тщательным медицинским наблюдением.

При развитии выраженного снижения АД следует перевести пациента в горизонтальное положение с низким изголовьем и, при необходимости, провести в/в инфузию 0.9% раствора натрия хлорида. Терапию препаратом Вамлосет можно продолжить после стабилизации показателей гемодинамики.

Гиперкалиемия

При одновременном применении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, биологически активных добавок, содержащих калий или других препаратов, способных повышать содержание калия в плазме крови (например, гепарин), следует соблюдать осторожность. Необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Стеноз почечной артерии

Препарат Вамлосет следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипертензией на фоне одностороннего или двустороннего стеноза почечной артерии или стеноза артерии единственной почки, учитывая возможность увеличения сывороточных концентраций мочевины и креатинина.

Состояние после трансплантации почки

Безопасность применения комбинации амлодипин/валсартан у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, не установлена.

Нарушение функции печени

Валсартан выводится преимущественно в неизмененном виде с желчью. У пациентов с нарушениями функции печени $T_{1/2}$ удлиняется, а AUC – увеличивается. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Вамлосет у пациентов с нарушениями функции печени легкой (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) или средней степени (7-8 баллов по шкале Чайлд-Пью) или обструктивными заболеваниями желчных путей.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы препарата Вамлосет у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести не требуется. У пациентов с умеренным нарушением функции почек рекомендуется контролировать содержания калия и концентрации креатинина в плазме крови. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин).

Первичный гиперальдостеронизм

Учитывая поражение РААС при первичном гиперальдостеронизме, пациентам данной группы не следует назначать антагонисты рецепторов ангиотензина II, в т.ч. валсартан.

Ангионевротический отек

Среди пациентов с ангионевротическим отеком (в т.ч. отек гортани и голосовых связок, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка) на фоне терапии препаратом Вамлосет отмечались указания в анамнезе на развитие ангионевротического отека, в т.ч. на ингибиторы АПФ. При развитии ангионевротического отека следует немедленно отменить препарат и исключить возможность повторного применения.

Сердечная недостаточность/перенесенный инфаркт миокарда

У пациентов, функция почек которых может зависеть от активности РААС (например, при тяжелой хронической сердечной недостаточности), терапия ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II сопровождается олигурией и/или нарастанием азотемии, а в редких случаях – острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. Подобные исходы были описаны при применении валсартана. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью или перенесенным инфарктом миокарда всегда следует оценивать функцию почек.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA применение амлодипина сопровождалось увеличением частоты развития отека легких по сравнению с плацебо при отсутствии достоверной разницы частоты ухудшения хронической сердечной недостаточности между двумя группами. Блокаторы медленных кальциевых каналов, в т.ч. амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, т.к. возможно увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода.

Стеноз аортального клапана легкой и умеренной степени и митрального клапана

Как и при применении любых вазодилататоров, следует соблюдать осторожность у пациентов с митральным стенозом и аортальным стенозом легкой и умеренной степени.

Комбинация амлодипин/валсартан изучалась только у пациентов с артериальной гипертензией.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата Вамлосет необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможно развитие головокружения, утомляемости и тошноты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о случаях передозировки в настоящее время отсутствуют.

Симптомы: при передозировке валсартаном можно ожидать выраженное снижение АД и головокружение; передозировка амлодипином может привести к выраженному снижению АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: проведение симптоматической терапии, характер которой зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от степени тяжести симптомов. При случайной передозировке следует вызвать рвоту (если препарат был принят недавно) или провести промывание желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или в течение 2 ч после приема амлодипина приводило к значительному снижению его всасывания. При выраженном снижении АД на фоне приема препарата Вамлосет необходимо перевести пациента в горизонтальное положение с низким изголовьем, принять активные меры по поддержанию деятельности сердечно-сосудистой системы, включая регулярный контроль функции сердца и дыхательной системы, ОЦК и объема выделяемой мочи. При отсутствии противопоказаний с целью восстановления сосудистого тонуса и АД возможно применение (с осторожностью) сосудосуживающих средств. Для устранения блокады кальциевых каналов возможно в/в введение раствора кальция глюконата.

Выведение валсартана и амлодипина при проведении гемодиализа маловероятно.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Вамлосет (амлодипин/валсартан)

Комбинации, требующие внимания

Другие антигипертензивные препараты (например, альфа-адреноблокаторы, диуретики) и лекарственные препараты, оказывающие гипотензивное действие (например, трициклические антидепрессанты, альфа-адреноблокаторы для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы), могут усилить антигипертензивный эффект.

Амлодипин

Нежелательные комбинации

Не рекомендуется одновременное применение с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, учитывая возможность увеличения биодоступности у некоторых пациентов и усиления антигипертензивного действия.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

Одновременное применение с сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (ингибиторами протеазы, верапамилом или дилтиаземом, противогрибковыми препаратами из группы азолов, антибиотиками из группы макролидов, такими как эритромицин или кларитромицин) может привести к значительному увеличению системной экспозиции амлодипина. У пациентов пожилого возраста эти изменения имеют клиническое значение, поэтому необходимы медицинское наблюдение и коррекция дозы.

При одновременном применении с индукторами изофермента CYP3A4 (противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, препараты растительного происхождения, содержащие зверобой продырявленный) следует соблюдать осторожность, т.к. возможно снижение концентрации амлодипина в плазме крови.

Одновременное повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг увеличивает экспозицию симвастатина на 77% по сравнению с таковой при монотерапии симвастатином. Пациентам, получающим амлодипин, рекомендуется применять симвастатин в дозе не более 20 мг/сут.

В экспериментальных исследования у животных после приема внутрь верапамила и в/в введения дантролена наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированной с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения блокаторов медленных кальциевых каналов, в т.ч. амлодипина, у пациентов, склонных к развитию злокачественной гипертермии.

Комбинации, требующие внимания

В клинических исследованиях не выявлено значимого взаимодействия с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином для подъязычного применения, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, маалоксом (алюминий- или магнийсодержащие антацидные препараты, симетикон), циметидином, НПВС, антибиотиками и гипогликемическими препаратами для прима внутрь.

Валсартан

Противопоказанные комбинации

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин).

Нежелательные комбинации

Одновременное применение с препаратами лития не рекомендуется, т.к. возможно обратимое увеличение концентрации лития в плазме крови и развитие интоксикации. При необходимости одновременного применения с препаратами лития следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

При необходимости одновременного применения с препаратами, влияющими на содержание калия (калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие пищевые добавки и другие лекарственные средства и вещества, которые могут увеличить содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин)), рекомендуется контролировать содержание калия в плазме крови.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

При одновременном применении с НПВС, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой в дозе более 3 г/сут и неселективными НПВС возможно ослабление антигипертензивного эффекта, увеличение риска развития нарушений функции почек и повышение содержания калия в плазме крови. В начале терапии рекомендуется оценить функцию почек, а также провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

По результатам исследования in vitro валсартан является субстратом для белков-переносчиков OATP1B1 и MRP2. Одновременное применение валсартана с ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (например, рифампицин, циклоспорин) и ингибитором белка-переносчика MRP2 (например, ритонавир) может увеличить системную экспозицию валсартана (C_{max} и AUC). Это следует учитывать в начале и при окончании одновременной терапии.

При монотерапии валсартаном не выявлено клинически значимого взаимодействия со следующими лекарственными препаратами: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, гидрохлоротиазид, амлодипин и глибенкламид.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ВАРФАРИН НИКОМЕД (WARFARIN NYCOMED)

WARFARIN

зарегистрировано и произведено
NYCOMED DANMARK ApS (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки светло-голубого цвета, круглые, двояковыпуклые, с крестообразной риской.

	1 таб.
варфарин натрия	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 50 мг, крахмал кукурузный – 34.6 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 32.2 мг, индигокармин – 6.4 мкг, повидон 30 – 1.0 мг, магния стеарат – 600 мкг.

50 шт. – флаконы пластиковые.
100 шт. – флаконы пластиковые.

ВАРФАРИН НИКОМЕД
2,5 мг
50 таблеток
Варфарин
таблетки

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт непрямого действия. Блокирует в печени синтез витамин K-зависимых факторов свертывания крови, а именно – II, VII, IX и X. Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свертывания крови замедляется.

Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36-72 ч от начала применения препарата с развитием максимального эффекта на 5-7 день от начала применения. После прекращения приема препарата восстановление активности витамин K-зависимых факторов свертывания крови происходит в течение 4-5 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Препарат быстро абсорбируется из ЖКТ. Связывание с белками плазмы крови составляет 97-99%.

Метаболизм

Метаболизируется в печени. Варфарин представляет собой рацемическую смесь, причем R- и S-изомеры метаболизируются в печени различными путями. Каждый из изомеров преобразуется в 2 основных метаболита. Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера варфарина является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера варфарина CYP1A2 и CYP3A4. Левовращающий изомер варфарина (S-варфарин) обладает в 2-5 раз большей антикоагулянтной активностью, чем правовращающий изомер (R-энантиомер), однако $T_{1/2}$ последнего больше. Пациенты с полиморфизмом фермента CYP2C9, включая аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3, могут иметь повышенную чувствительность к варфарину и повышенный риск развития кровотечений.

Выведение

Варфарин выводится из организма в виде неактивных метаболитов с желчью, которые реабсорбируются в ЖКТ и выделяются с мочой. $T_{1/2}$ составляет от 20 до 60 ч. Для R-энантиомера $T_{1/2}$ составляет от 37 до 89 ч, а для S-энантиомера – от 21 до 43 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика тромбозов и эмболии кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии легочной артерии;
- вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда;
- профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца;
- лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Варфарин назначается 1 раз/сут в одно и то же время. Продолжительность лечения определяется врачом в соответствии с показаниями к применению.

Перед началом терапии определяют МНО. В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4-8 недель.

Продолжительность лечения зависит от клинического состояния пациента; лечение можно отменять сразу.

Начальная доза для пациентов, которые ранее не применяли варфарин, составляет 5 мг/сут (2 таб.) в течение первых 4-х дней. На 5-й день лечения определяется МНО и, в соответствии с этим показателем, назначается поддерживающая доза препарата. Обычно поддерживающая доза препарата составляет 2.5-7.5 мг/сут (1-3 таб.).

Для пациентов, которые ранее применяли варфарин, рекомендуемая стартовая доза составляет двойную дозу известной поддерживающей дозы препарата и назначается в течение первых 2-х дней. Затем лечение продолжают с помощью известной поддерживающей дозы. На 5-й день лечения проводят контроль МНО и коррекцию дозы в соответствии с этим показателем.

Рекомендуется поддерживать показатель МНО от 2 до 3 в случае профилактики и лечения венозного тромбоза, эмболии легочной артерии, фибрилляции предсердий, дилатационной кардиомиопатии, осложненных заболеваний клапанов сердца, протезирования клапанов сердца биопротезами. Более высокие показатели МНО от 2.5 до 3.5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами и осложненном остром инфаркте миокарда.

Данные о применении варфарина у **детей** ограничены. Начальная доза обычно составляет 0.2 мг/кг/сут при нормальной функции печени и 0.1 мг/кг/сут при нарушении функции печени. Поддерживающая доза подбирается в соответствии с показателями МНО. Рекомендуемые уровни МНО такие же, как и у взрослых. Решение о назначении варфарина у детей должен принимать опытный специалист. Лечение следует проводить под наблюдением опытного специалиста – педиатра. Дозы подбираются в соответствии с приведенной ниже таблицей.

День 1	При МНО от 1 до 1.3 ударная доза составляет 0.2 мг/кг массы тела
Дни со 2-го по 4-й при значении МНО	**Действия**
от 1 до 1.3	Повторить ударную дозу
от 1.4 до 1.9	50% от ударной дозы
от 2 до 3	50% от ударной дозы
от 3.1 до 3.5	25% от ударной дозы
> 3.5	Прекратить введение препарата до достижения МНО <3.5, затем возобновить лечение дозой, составляющей 50% от предыдущей.
Поддерживающая терапия при значении МНО	**Действия (недельная доза)**
от 1 до 1.3	Повысить дозу на 20%
от 1.4 до 1.9	Повысить дозу на 10%
от 2 до 3	Без изменений
от 3.1 до 3.5	Снизить дозу на 10%
> 3.5	Прекратить введение препарата до достижения МНО <3.5, затем возобновить лечение дозой на 20% меньшей, чем предыдущая.

Не существует специальных рекомендаций по приему варфарина у **пациентов пожилого возраста**. Однако пожилые пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, поскольку они имеют более высокий риск развития побочных эффектов.

Нарушение функций печени увеличивает чувствительность к варфарину, поскольку печень продуцирует факторы свертывания крови, а также метаболизирует варфарин. У этой группы пациентов необходимо тщательное мониторирование показателей МНО.

Пациенты с почечной недостаточностью не нуждаются в каких-либо специальных рекомендациях по подбору дозы варфарина. Пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, не нуждаются в дополнительном увеличении дозы варфарина.

Пре-, пери- и постоперационная антикоагулянтная терапия проводится как указано ниже. Определить МНО за неделю до назначенной операции. Прекратить прием варфарина за 1-5 дней до операции. В случае высокого риска тромбоза пациенту для профилактики п/к вводят низкомолекулярный гепарин. Длительность паузы в приеме варфарина зависит от МНО. Прием варфарина прекращают:

- за 5 дней до операции при МНО > 4;
- за 3 дня до операции при МНО от 3 до 4;
- за 2 дня до операции при МНО от 2 до 3.

Следует определить МНО вечером перед операцией и ввести 0.5-1 мг витамина K_1 перорально или в/в, при МНО> 1.8.

Принять во внимание необходимость инфузии нефракционированного гепарина или профилактического введения низкомолекулярного гепарина в день операции. Следует продолжать п/к введение низкомолекулярного гепарина в течение 5-7 дней после операции с сопутствующим восстановленным приемом варфарина.

Продолжить прием варфарина с обычной поддерживающей дозы в тот же день вечером после небольших операций, и в день, когда пациент начинает получать энтеральное питание после крупных операций.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Очень часто (>1/10) – кровоточивость.

Часто (>1/100, <1/10) – повышение чувствительности к варфарину после длительного применения.

Нечасто (>1/1000, <1/100) – анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея.

Редко (>1/10 000, <1/1000) – эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уролитиаз, тубулярный некроз.

В течение года кровотечения наблюдаются примерно в 8% случаев среди пациентов получающих варфарин. Из них 1.0% классифицируется как тяжелые (внутричерепные, ретроперитониальные), приводящие к госпитализации или переливанию крови, и 0.25% как фатальные. Наиболее частый фактор риска для возникновения внутричерепного кровоизлияния – нелеченная или неконтролируемая гипертензия. Вероятность кровотечения повышается, если МНО значительно выше целевого уровня. Если кровотечение началось при МНО, находящемся в пределах целевого уровня, значит существуют другие сопутствующие условия, которые должны быть исследованы.

Независимыми факторами риска развития серьезных кровотечений при лечении варфарином являются: пожилой возраст, высокая интенсивность сопутствующей антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, наличие в анамнезе инсультов и желудочно-кишечных кровотечений. Риск кровотечений увеличен у пациентов с полиморфизмом гена CYP2C9.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, диарея.

Со стороны кожных покровов: кумариновый некроз – редкое осложнение при лечении варфарином. Некроз обычно начинается с опухания и потемнения кожи нижних конечностей и ягодиц или (реже) в других местах. Позднее поражения становятся некротическими. В 90% случаев некроз развивается у женщин. Поражения наблюдаются с 3-го по 10-й день применения препарата, и этиология предполагает недостаточность антитромботического протеина C или S. Врожденная недостаточность этих протеинов может быть причиной осложнений, поэтому прием варфарина должен начинаться одновременно с введением гепарина и малыми начальными дозами препарата. Если возникает осложнение, то прием варфарина прекращают и продолжают введение гепарина до заживления или рубцевания поражений.

Ладонно-подошвенный синдром – очень редкое осложнение при терапии варфарином, его развитие характерно среди мужчин с атеросклеротическими заболеваниями. Предположительно варфарин вызывает геморрагии атероматозных бляшек, приводящие к микроэмболиям. Встречаются симметричные пурпурные поражения кожи пальцев и подошвы стоп, сопровождающиеся жгучими болями.

После прекращения приема варфарина указанные симптомы постепенно исчезают.

Прочие: реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся в виде кожной сыпи, и характеризующиеся обратимым повышением концентрации ферментов печени, холестатическим гепатитом, васкулитом, приапизмом, обратимой алопецией и кальцификацией трахеи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острое кровотечение;
- тяжелые заболевания печени;
- тяжелые заболевания почек;
- острый ДВС-синдром;
- дефицит белков C и S;
- тромбоцитопения;
- пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, с тяжелыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной артериальной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутричерепным кровоизлиянием;
- беременность (I триместр и последние 4 недели);
- установленная или подозреваемая повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата в I триместре беременности (использование варфарина не рекомендуется в оставшиеся сроки беременности, кроме случаев крайней необходимости) и в течение последних 4 недель.

Варфарин быстро проникает через плацентарный барьер, оказывает тератогенное действие на плод (назальная гипоплазия и хондродисплазия, атрофия зрительного нерва, катаракта, ведущая к полной слепоте, задержка умственного и физического развития, микроцефалия) на 6-12 неделе беременности. Препарат может вызывать кровоточивость в конце беременности и во время родов.

Варфарин выделяется с грудным молоком в неизмеряемых количествах и не влияет на свертывающую активность крови вскармливаемого ребенка. Следовательно, препарат можно применять в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Обязательным условием терапии варфарином является строгое соблюдение пациентом приема назначенной дозы препарата. Пациенты, страдающие алкоголизмом, а также пациенты с деменцией, могут быть неспособны соблюдать предписанный режим приема варфарина.

Лихорадка, гипертиреоз, декомпенсированная сердечная недостаточность, алкоголизм с сопутствующими поражениями печени, могут усиливать действие варфарина.

При гипотиреозе эффект варфарина может быть снижен.

В случае почечной недостаточности или нефротического синдрома повышается уровень свободной фракции варфарина в плазме крови, которая, в зависимости от сопутствующих заболеваний, может приводить как к усилению, так и к снижению эффекта. В случае умеренной печеночной недостаточности эффект варфарина усиливается. Во всех вышеперечисленных состояниях следует проводить тщательное мониторирование МНО.

Пациентам, получающим варфарин, в качестве обезболивающих препаратов рекомендуется назначать парацетамол, трамадол или опиаты.

Пациенты с мутацией гена, кодирующего фермент CYP2C9, имеют более длительный $T_{1/2}$ варфарина. Этим пациентам требуются более низкие дозы препарата, поскольку при приеме обычных терапевтических доз повышается риск кровотечений.

Не следует принимать варфарин пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента лактазы, нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

В случае необходимости наступления быстрого антитромботического эффекта, рекомендуется начинать лечение с введения гепарина; затем в течение 5-7 дней следует проводить комбинированную терапию гепарином и варфарином до тех пор, пока целевое значение МНО не будет сохраняться в течение 2 дней.

Во избежание кумаринового некроза пациентам с наследственной недостаточностью антитромботического протеина С или S сначала должен быть введен гепарин. Сопутствующая начальная нагрузочная доза не должна превышать 5 мг. Введение гепарина должно продолжаться в течение 5-7 дней.

В случае индивидуальной резистентности к варфарину (встречается редко) для достижения терапевтического эффекта необходимо от 5 до 20 ударных доз варфарина. Если прием варфарина у таких пациентов неэффективен, следует установить другие возможные причины: одновременный прием варфарина с другими лекарственными средствами, неадекватный пищевой рацион, лабораторные ошибки.

Лечение пациентов пожилого возраста следует проводить с особыми предосторожностями, поскольку синтез факторов свертывания и печеночный метаболизм у таких пациентов снижается, вследствие чего может наступить чрезмерный эффект от действия варфарина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: показатель эффективности лечения находится на границе развития кровотечений, поэтому у пациента могут быть незначительные кровотечения (в т.ч. микрогематурия, кровоточивость десен).

Лечение: в легких случаях достаточно снизить дозу препарата или прекратить лечение на короткий срок. При незначительных кровотечениях достаточно прекратить прием препарата до достижения МНО целевого уровня. В случае развития тяжелого кровотечения рекомендуется в/в введение витамина К, концентрата факторов свертывания или свежезамороженной плазмы, прием активированного угля внутрь.

Если пероральные антикоагулянты показаны к назначению в дальнейшем, необходимо избегать больших доз витамина К, поскольку резистентность к варфарину развивается в течение 2 недель.

Схемы лечения при передозировке препарата

В случае незначительного кровотечения	
Уровень МНО	**Рекомендации**
< 5	Пропустить следующую дозу варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО.
от 5 до 9	Пропустить 1-2 дозы варфарина и продолжать прием более низких доз при достижении терапевтического уровня МНО. Либо пропустить 1 дозу варфарина и назначить витамин К в дозах 1-2.5 мг внутрь.
> 9	Прекратить прием варфарина, назначить витамин К в дозах 3-5 мг внутрь.
Показана отмена препарата	
Уровень МНО	**Рекомендации**
от 5 до 9 – планируется операция	Прекратить прием варфарина и назначить витамин К в дозах 2-4 мг внутрь (за 24 ч до планируемой операции).
> 20 или сильное кровотечение	Назначить витамин К в дозах 10 мг путем медленной в/в инфузии. Переливание концентратов факторов протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы, или цельной крови. При необходимости следует повторно вводить витамин К каждые 12 ч.

После проведения лечения необходимо длительное наблюдение за пациентом, учитывая то, что $T_{1/2}$ варфарина составляет 20-60 ч.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется начинать или прекращать прием других лекарственных средств, изменять дозы принимаемых препаратов без консультации с лечащим врачом.

При одновременном назначении необходимо также учитывать эффекты от прекращения индуцирования и/или ингибирования действия варфарина другими лекарственными средствами.

Риск развития тяжелых кровотечений повышается при одновременном приеме варфарина с препаратами, влияющими на уровень тромбоцитов и первичный гемостаз: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол, большинство НПВС (за исключением ингибиторов ЦОГ-2), антибиотики группы пенициллина в больших дозах.

Также следует избегать сочетанного применения варфарина с препаратами, обладающими выраженным ингибирующим действием на изоферменты системы цитохрома P450 (в т.ч. циметидин, хлорамфеникол), при приеме которых в течение нескольких дней увеличивается опасность кровотечения. В подобных случаях циметидин можно заменить, например, ранитидином или фамотидином.

Эффект варфарина может усиливаться при одновременном применении со следующими лекарственными препаратами: ацетилсалициловая кислота, аллопуринол, амиодарон, азапропазон, азитромицин, альфа- и бета-интерферон, амитриптилин, безафибрат, витамин А, витамин Е, глибенкламид, глюкагон, гемфиброзил, гепарин, грепафлоксацин, даназол, декстропропоксифен, диазоксид, дигоксин, дизопирамид, дисульфирам, зафирлукаст, индометацин, ифосфамид, итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, клофибрат, кодеин, левамизол, ловастатин, метолазон, метотрексат, метронидазол, миконазол (в т.ч. в форме геля для полости рта), налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, омепразол, оксифенбутазон, парацетамол (особенно после 1-2 недель постоянного приема), пароксетин, пироксикам, прогуанил, пропафенон, пропранолол, противогриппозная вакцина, рокситромицин, сертралин, симвастатин, сульфафуразол, сульфаметизол, сульфаметоксазол/триметоприм, сульфафеназол, сульфинпиразон, сулиндак, стероидные гормоны (анаболические и/или андрогенные), тамоксифен, тегафур, тестостерон, тетрациклины, тиениловая кислота, толметин, трастузумаб, троглитазон, фенитоин, фенилбутазон, фенофибрат, фепразон, флуконазол, флуоксетин, фторурацил, флувастатин, флувоксамин, флутамид, хинин, хинидин, хлоралгидрат, хлорамфеникол, целекоксиб, цефамандол, цефалексин, цефменоксим, цефметазол, цефоперазон, цефуроксим, циметидин, ципрофлоксацин, циклофосфамид, эритромицин, этопозид, этанол.

Препараты некоторых лекарственных растений (официнальных или неофицинальных) также могут как усиливать эффект варфарина: например, гинкго (Ginkgo biloba), чеснок (Allium sativum), дягиль лекарственный (Angelica sinensis), папайя (Carica papaya), шалфей (Salvia miltiorrhiza); так и уменьшать: например, женьшень (Panax ginseng), зверобой (Hypericum perforatum).

Нельзя одновременно принимать варфарин и любые препараты зверобоя, при этом следует учитывать, что эффект индуцирования действия варфарина может сохраняться в течение еще 2 недель после прекращения приема препаратов зверобоя. В том случае, если пациент принимает препараты зверобоя, следует измерить МНО и прекратить прием. Мониторирование МНО должно быть тщательным, т.к. его уровень может повыситься при отмене зверобоя. После этого можно назначать варфарин.

Также усиливать действие варфарина может хинин, содержащийся в тонизирующих напитках.

Варфарин может усиливать действие пероральных гипогликемических средств производных сульфонилмочевины.

Эффект варфарина может ослабляться при одновременном применении с азатиоприном, аминоглутетимидом, барбитуратами, вальпроевой кислотой, витамином С, витамином К, глутетимидом, гризеофульвином, диклоксациллином, дизопирамидом, карбамазепином, колестирамином, коэнзимом Q_{10}, меркаптопурином, месалазином, миансерином, митотаном, нафциллином, примидоном, ретиноидами, ритонавиром, рифампицином, рофекоксибом, спиронолактоном, сукральфатом, тразодоном, феназоном, хлордиазепоксидом, хлорталидоном, циклоспорином.

Применение диуретиков в случае выраженного гиповолемического действия может привести к увеличению концентрации факторов свертываемости, что уменьшает действие антикоагулянтов.

В случае сочетанного применения варфарина с другими препаратами, указанными в приведенном ниже списке, необходимо проводить контроль МНО в начале и в конце лечения, и, по возможности, через 2-3 недели от начала терапии.

Пища, богатая витамином К, ослабляет действие варфарина; уменьшение абсорбции витамина К, вызванное диареей или приемом слабительных средств, потенцирует действие варфарина. Больше всего витамина К содержится в зеленых овощах, поэтому при лечении варфарином, следует с осторожностью употреблять в пищу следующие продукты: зелень амаранта, авокадо, капуста брокколи, брюссельская капуста, кочанная капуста, масло канола, лист шайо, лук, кориандр (кинза), огуречная кожура, цикорий, плоды киви, салат-латук, мята, зеленая горчица, оливковое масло, петрушка, горох, фисташки, красные морские водоросли, зелень шпината, весенний лук, соевые бобы, листья чая (но не чай-напиток), зелень репы, кресс-салат.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

ВЕЛАКСИН® (VELAXIN®)

VENLAFAXINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской на одной стороне, с гравировкой "Е741", без или почти без запаха.

	1 таб.
венлафаксин (в форме гидрохлорида)	37.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 84.93 мг, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолат (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

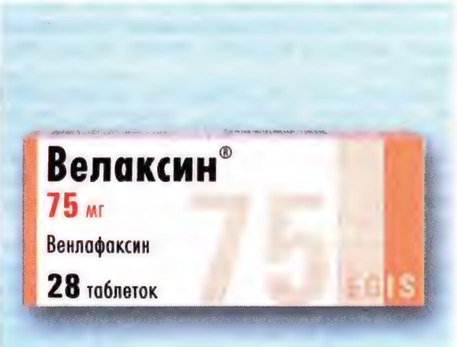
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской на одной стороне, с гравировкой "Е743", без или почти без запаха.

	1 таб.
венлафаксин (в форме гидрохлорида)	75 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 169.86 мг, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолат (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант. По химической структуре венлафаксин нельзя отнести ни к одному известному классу антидепрессантов (трициклические, тетрациклические или другие). Он является рацематом двух активных энантиомеров.

Механизм антидепрессивного действия препарата связан с его способностью потенцировать передачу нервного импульса в ЦНС. Венлафаксин и его основной метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ) являются мощными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина и слабыми ингибиторами обратного захвата допамина. Кроме того, венлафаксин и ОДВ снижают бета-адренергическую активность как после однократного введения, так и при постоянном приеме. Венлафаксин и ОДВ одинаково эффективно влияют на обратный захват нейротрансмиттеров.

Венлафаксин не обладает сродством к м- и н-холинорецепторам, гистаминовым H_1-рецепторам и α_1-адренорецепторам головного мозга. Венлафаксин не подавляет активность МАО. Не обладает сродством к опиоидным, бензодиазепиновым, фенциклидиновым или NMDA-рецепторам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь венлафаксин хорошо всасывается из ЖКТ. После однократного приема в дозах 25-150 мг C_{max} в плазме крови достигается в течение приблизительно 2.4 ч и составляет 33-172 нг/мл. Венлафаксин подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень.

C_{max} ОДВ в плазме крови достигается приблизительно через 4.3 ч после приема и составляет 61-325 нг/мл.

В диапазоне суточных доз 75-450 мг венлафаксин и ОДВ имеют линейную кинетику. После приема препарата во время еды время достижения C_{max} в плазме крови увеличивается на 20-30 мин, однако величины C_{max} и абсорбции не изменяются.

Распределение

Связывание венлафаксина и ОДВ с белками плазмы крови составляет соответственно 27% и 30%.

При многократном приеме C_{ss} венлафаксина и ОДВ достигаются в течение 3 дней.

Метаболизм и выведение

Основной метаболит – О-десметилвенлафаксин (ОДВ).

$T_{1/2}$ венлафаксина и ОДВ составляет соответственно 5 и 11 ч.

ОДВ и другие метаболиты, а также неизмененный венлафаксин выводятся почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У больных с циррозом печени концентрации в плазме крови венлафаксина и ОДВ повышены, а скорость их выведения снижена.

При умеренной или тяжелой почечной недостаточности общий клиренс венлафаксина и ОДВ снижается, а $T_{1/2}$ удлиняется. Снижение общего клиренса в основном наблюдается у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин.

Возраст и пол пациента не влияют на фармакокинетику препарата.

ПОКАЗАНИЯ

– депрессии различной этиологии (лечение и профилактика).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки Велаксина рекомендуется принимать во время еды.

Рекомендуемая начальная доза составляет 75 мг в 2 приема (по 37.5 мг 2 раза/сут) ежедневно. Если после нескольких недель лечения не наблюдается значительного улучшения, суточную дозу можно повысить до 150 мг (по 75 мг 2 раза/сут). Если по мнению врача необходима более высокая доза (тяжелое депрессивное расстройство или другие состояния, требующие стационарного лечения), можно сразу назначить 150 мг в 2 приема (по 75 мг 2 раза/сут). После этого суточную дозу можно увеличивать на 75 мг каждые 2-3 дня до достижения желаемого терапевтического эффекта. Максимальная суточная доза препарата Велаксин® составляет 375 мг. После достижения необходимого терапевтического эффекта суточная доза может быть постепенно снижена до минимального эффективного уровня.

Поддерживающая терапия и профилактика рецидивов. Поддерживающая терапия может продолжаться 6 мес и более. Препарат назначают в минимальных эффективных дозах, применявшихся при лечении депрессивного эпизода.

При **почечной недостаточности легкой степени тяжести (СКФ > 30 мл/мин)** коррекция режима дозирования не требуется. При **почечной недостаточности средней степени тяжести (СКФ 10-30 мл/мин)** дозу следует снизить на 25-50%. В связи с удлинением $T_{1/2}$ венлафаксина и его активного метаболита (ОДВ) таким пациентам следует принимать всю дозу 1 раз/сут. Не рекомендуется применять венлафаксин при **почечной недостаточности тяжелой степени (СКФ < 10 мл/мин)**, поскольку надежные данные о безопасности такой терапии отсутствуют.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, могут получать 50% обычной суточной дозы венлафаксина после завершения сеанса гемодиализа.

При **легкой печеночной недостаточности (протромбиновое время менее 14 сек)** коррекция режима дозирования не требуется. При **умеренной печеночной недостаточности (протромбиновое время от 14 до 18 сек)** дозу следует снизить на 50%. Не рекомендуется применять венлафаксин при **тяжелой печеночной недостаточности**, поскольку надежные данные о безопасности такой терапии отсутствуют.

У **пациентов пожилого возраста** препарат следует применять с осторожностью в связи с возможностью нарушения функции почек. Следует применять наименьшую эффективную дозу. При повышении дозы пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Прекращение приема препарата

По окончании приема Велаксина рекомендуется постепенно снижать дозировку препарата, по крайней мере, в течение недели и наблюдать за состоянием пациента, чтобы свести к минимуму риск, связанный с отменой препарата.

Период, необходимый для полного прекращения приема препарата, зависит от величины дозы, длительности курса лечения и индивидуальных особенностей пациента.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Большинство побочных эффектов зависит от дозы. При длительном лечении тяжесть и частота большинства этих эффектов снижается, причем не возникает необходимость отмены терапии.

В порядке снижения частоты: часто (≥1%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, запор, тошнота, рвота, сухость во рту; редко – гепатит.

Со стороны обмена веществ: повышение уровня холестерина сыворотки крови, снижение массы тела; нечасто – нарушение функциональных проб печени, гипонатриемия, синдром недостаточной секреции АДГ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, гиперемия кожных покровов; нечасто – постуральная гипотензия, тахикардия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: необычные сновидения, головокружение, бессонница, нервная возбудимость, парестезии, ступор, повышение мышечного тонуса, тремор, зевота; нечасто – апатия, галлюцинации, спазмы мышц, серотонинергический синдром; редко – эпилептические припадки, маниакальные реакции, а также симптомы, напоминающие злокачественный нейролептический синдром.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия (в основном – затруднения в начале мочеиспускания); нечасто – задержка мочи.

Со стороны половой системы: нарушения эякуляции, эрекции, аноргазмия; нечасто – снижение либидо, меноррагия.

Со стороны органов чувств: нарушения аккомодации, мидриаз, нарушения зрения; нечасто – нарушение вкусовых ощущений.

Дерматологические реакции: потливость; нечасто – фотосенсибилизация.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – кровоизлияния в кожу (экхимозы) и слизистые оболочки, тромбоцитопения; редко – удлинение времени кровотечения.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь; редко – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко – анафилактические реакции.

Прочие: слабость, повышенная утомляемость.

После резкой отмены Велаксина или снижения дозы возможны утомляемость, сонливость, головная боль, тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту, головокружение, диарея, бессонница, беспокойство, тревога, нервная раздражительность, дезориентация, гипомания, парестезии, потливость. Эти симптомы обычно слабо выражены и проходят без лечения. Из-за вероятности возникновения этих симптомов очень важно постепенно снижать дозу препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– тяжелые нарушения функции почек (СКФ < 10 мл/мин);
– тяжелые нарушения функции печени;
– одновременный прием ингибиторов МАО;
– детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность для этой категории пациентов не доказана);
– установленная или предполагаемая беременность;
– период лактации (грудное вскармливание);
– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при недавно перенесенном инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, артериальной гипертензии, тахикардии, судорогах в анамнезе, повышении внутриглазного давления, закрытоугольной глаукоме, маниакальных состояниях в анамнезе, предрасположенности к кровотечениям со стороны кожных покровов и слизистых оболочек, исходно сниженной массе тела.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения Велаксина при беременности не доказана. Поэтому применение при беременности (или предполагаемой беременности) возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции в период лечения препаратом и немедленно обратиться к врачу в случае наступления беременности или планирования беременности.

Венлафаксин и метаболит ОДВ выделяются с грудным молоком. Безопасность этих веществ для новорожденных детей не доказана, поэтому при необходимости приема препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. Если лечение матери было завершено незадолго до родов, у новорожденного могут возникнуть симптомы отмены препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Резкое прекращение терапии Велаксином (как и другими антидепрессантами), особенно после применения в высоких дозах, может вызвать симптомы отмены, в связи с чем рекомендуется перед отменой препарата постепенно снизить его дозу. Длительность периода, необходимого для снижения дозы, зависит от величины дозы, продолжительности терапии, а также индивидуальной чувствительности пациента.

У больных с депрессивными расстройствами перед началом любой лекарственной терапии следует учитывать вероятность суицидальных попыток. Поэтому для снижения риска передозировки в начале лечения препарат следует по возможности применять в минимальной эффективной дозе, а пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

У пациентов с аффективными расстройствами при лечении антидепрессантами (в т.ч. венлафаксином), могут возникать гипоманиакальные или маниакальные состояния. Как и другие антидепрессанты, венлафаксин следует назначать с осторожностью пациентам с манией в анамнезе. Такие пациенты нуждаются в медицинском наблюдении.

Велаксин® (как и другие антидепрессанты) следует назначать с осторожностью больным с эпилептическими припадками в анамнезе. Лечение венлафаксином должно быть прервано при возникновении эпилептических припадков.

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно обратиться к врачу при возникновении сыпи, уртикарных элементов или других аллергических реакций.

У некоторых больных во время приема венлафаксина отмечено дозозависимое повышение АД, в связи с этим рекомендуется регулярный контроль АД, особенно в период уточнения или повышения дозы.

С осторожностью рекомендуется применять препарат у пациентов с тахиаритмией. На фоне лечения препаратом возможны повышение ЧСС, особенно во время приема в высоких дозах.

Пациентов, особенно пожилого возраста, следует предупредить о возможности возникновения головокружения и нарушения чувства равновесия.

Как и другие ингибиторы обратного захвата серотонина, венлафаксин может повышать риск кровоизлияний в кожу и слизистые оболочки. При лечении больных, предрасположенных к таким состояниям, необходима осторожность.

Во время приема венлафаксина, особенно в условиях дегидратации или снижения ОЦК (в т.ч. у пожилых пациентов и больных, принимающих диуретики), может наблюдаться гипонатриемия и/или синдром недостаточной секреции АДГ.

Во время приема препарата может наблюдаться мидриаз, в связи с чем рекомендуется контроль внутриглазного давления у больных, склонных к его повышению или страдающих закрытоугольной глаукомой.

С осторожностью следует назначать Велаксин® пациентам, недавно перенесшим инфаркт миокарда и страдающим декомпенсированной сердечной недостаточностью, поскольку безопасность применения препарата у этой категории больных не изучена.

Проведенные до настоящего времени клинические испытания не выявили толерантности к венлафаксину или зависимости от него. Несмотря на это, как и при лечении другими препаратами, действующими на ЦНС, врач должен установить тщательное наблюдение за пациентами для выявления признаков злоупотребления препаратом. Тщательный контроль и наблюдение необходимы пациентам, имеющим в анамнезе указания на такие симптомы.

При назначении таблеток Велаксина больным с непереносимостью лактозы следует учитывать содержание лактозы (84.93 мг в каждой таблетке 37.5 мг; 169.86 мг в каждой таблетке 75 мг).

На фоне приема венлафаксина следует соблюдать особую осторожность при проведении электросудорожной терапии, т.к. опыт применения венлафаксина в этих условиях отсутствует.

В период лечения Велаксином следует избегать приема алкоголя.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не изучены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Несмотря на то, что венлафаксин не влияет на психомоторные и когнитивные функции, следует учитывать, что любая лекарственная терапия психоактивными препаратами может снизить способность вынесения суждений, мышления или выполнения двигательных функций. Об этом следует предупредить пациента перед началом лечения. При возникновении такого рода нарушений степень и длительность ограничений должны быть установлены врачом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: изменения ЭКГ (удлинение интервала QT, блокада ножки пучка Гиса, расширение комплекса QRS), синусовая или желудочковая тахикардия, брадикардия, гипотензия, судорожные состояния, изменение сознания (снижение уровня бодрствования). При передозировке венлафаксина при одновременном приеме с алкоголем и/или другими психотропными препаратами, сообщалось о смертельном исходе.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Специфические антидоты неизвестны. Рекомендуется непрерывный контроль жизненно важных функций (дыхания и кровообращения). Назначение активированного угля для снижения всасывания препарата. Не рекомендуется вызывать рвоту в связи с опасностью аспирации. Венлафаксин и ОДВ не выводятся при диализе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение Велаксина с ингибиторами МАО противопоказано. Прием Велаксина можно начинать не менее чем через 14 дней после окончания терапии ингибиторами МАО. Если применялся обратимый ингибитор МАО (моклобемид), этот интервал может быть короче (24 ч). Терапию ингибиторами МАО можно начинать не менее чем через 7 дней после отмены препарата Велаксин®.

Венлафаксин не влияет на фармакокинетику лития.

При одновременном применении с имипрамином фармакокинетика венлафаксина и его метаболита ОДВ не меняется.

Возможно усиление эффектов галоперидола из-за повышения его концентрации в крови при совместном применении с Велаксином.

При одновременном применении с диазепамом фармакокинетика препаратов и их основных метаболитов существенно не изменяется. Также не обнаружено влияния на психомоторные и психометрические эффекты диазепама.

При одновременном применении с клозапином может наблюдаться повышение его уровня в плазме крови и развитие побочных эффектов (например, эпилептических припадков).

При одновременном применении с рисперидоном (несмотря на увеличение AUC рисперидона) фармакокинетика суммы активных компонентов (рисперидона и его активного метаболита) существенно не изменялась.

Усиливает влияние этанола на психомоторные реакции.

Метаболизм венлафаксина с образованием активного метаболита ОДВ происходит при участии изофермента CYP2D6. В отличие от многих других антидепрессантов, дозу венлафаксина можно не снижать при одновременном применении с ингибиторами CYP2D6, или у пациентов с генетически обусловленным снижением активности CYP2D6, поскольку суммарная концентрация активного вещества и метаболита (венлафаксина и ОДВ) при этом не меняется.

Основной путь выведения венлафаксина включает метаболизм с участием CYP2D6 и CYP3A4, поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении венлафаксина в сочетании с лекарственными препаратами, которые являются ингибиторами этих обоих ферментов. Характер данного взаимодействия еще не изучен.

Венлафаксин является относительно слабым ингибитором CYP2D6 и не подавляет активность изоферментов CYP1A2, CYP2C9 и CYP3A4; поэтому не следует ожидать его взаимодействия с другими препаратами, в метаболизме которых участвуют эти печеночные ферменты.

Циметидин подавляет метаболизм венлафаксина при "первом прохождении" через печень и не оказывает влияние на фармакокинетику ОДВ. У большинства пациентов ожидается лишь незначительное повышение общей фармакологической активности венлафаксина и ОДВ (более выражено у пожилых пациентов и при нарушении функции печени).

Не обнаружено клинически значимого взаимодействия венлафаксина с антигипертензивными (в т.ч. с бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и диуретиками) и гипогликемическими препаратами.

Поскольку связывание с белками плазмы венлафаксина и ОДВ составляет соответственно 27% и 30%, не предполагается лекарственного взаимодействия, обусловленного нарушением связывания с белками плазмы.

При одновременном приеме с варфарином возможно усиление антикоагулянтного эффекта последнего.

При одновременном приеме с индинавиром наблюдается уменьшение AUC индинавира на 28% и снижение его C_{max} на 36%, при этом фармакокинетические параметры венлафаксина и ОДВ не изменяются. Клиническое значение данного эффекта неизвестно.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом и недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ВЕЛАКСИН® (VELAXIN®)

VENLAFAXINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы пролонгированного действия твердые желатиновые, самозакрывающиеся, с бесцветным прозрачным корпусом и оранжево-коричневой крышечкой; содержимое капсул – смесь пеллет белого и желтого цвета, без или почти без запаха.

	1 капс.
венлафаксина гидрохлорид	84.84 мг,
что соответствует содержанию венлафаксина	75 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия хлорид, этилцеллюлоза, тальк, диметикон, калия хлорид, коповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, ксантановая камедь, железа оксид желтый.

Состав желатиновых капсул: титана диоксид, железа оксид желтый, железа оксид красный, желатин.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Капсулы пролонгированного действия твердые желатиновые, самозакрывающиеся, с бесцветным прозрачным корпусом и оранжево-коричневой крышечкой; содержимое капсул – смесь пеллет белого и желтого цвета, без или почти без запаха.

	1 капс.
венлафаксина гидрохлорид	169.68 мг,
что соответствует содержанию венлафаксина	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия хлорид, этилцеллюлоза, тальк, диметикон, калия хлорид, коповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, ксантановая камедь, железа оксид желтый.

Состав желатиновых капсул: титана диоксид, железа оксид желтый, железа оксид красный, желатин.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ВЕЛБИН (VELBIN)

VINORELBINE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 мл
винорелбина дитартрат	13.85 мг,
что соответствует содержанию винорелбина	10 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 1 мл.

1 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 мл	**1 фл.**
винорелбина тартрат	13.85 мг	69.25 мг,
что соответствует содержанию винорелбина	10 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 5 мл.

5 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

ВЕНИТАН® (VENITAN®)

AESCINE

зарегистрировано
LEK d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)
или SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** бесцветный или слегка опалесцирующий, прозрачный, гомогенный.

	1 г
β-эсцин	10 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат (метилгидроксибензоат) – 2 мг, натрия гидроксид – 0.97 мг, карбоксиполиметилен (карбопол 934P) – 3 мг, пропиленгликоль – 100 мг, полоксамер (лутрол F) – 200 мг, вода очищенная – 684.03 мг.

50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ВЕНИТАН® Н (VENITAN® N)

AESCINE

зарегистрировано
LEK d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)
или SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 5%*** светло-желтого цвета с коричневым оттенком, гомогенный.

	1 г
сухой экстракт семян каштана конского	50 мг,
что соответствует содержанию β-эсцина	10 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат – 0.1 мг, сорбиновая кислота – 2 мг, глицерил моностеарат – 18 мг, вазелин белый – 192 мг, масло минеральное – 18 мг, цетостеариловый спирт (цетиловый спирт – 60%, стеариловый спирт – 40%; ланетте O) – 54 мг, глицерил каприлокапрат (миглиол 812) – 12 мг, пропиленгликоль – 30 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил 200) – 0.6 мг, гиэтеллоза (гидроксиэтилцеллюлоза, полимер JR – 400 UC) – 15 мг, симетикон – 1 мг, полисорбат 40 (твин 40) – 48 мг, вода очищенная – до 1 г.

50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ВЕНИТАН® ФОРТЕ (VENITAN® FORTE)

AESCINE, HEPARIN SODIUM

зарегистрировано
LEK d.d. (Словения)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** бесцветный или слегка опалесцирующий, прозрачный, гомогенный.

	1 г
эсцин (β-эсцин аморфный)	10 мг
гепарин натрия	0.714 мг (100 МЕ)

Вспомогательные вещества: декспантенол – 5 мг, аллантоин порошкообразный – 3 мг, метилпарагидроксибензоат натрия – 3 мг, натрия гидроксид – 3.7 мг, карбопол 934P (карбоксиполиметилпарагиен) – 12.5 мг, симетикона эмульсия – 2 мг, пропиленгликоль – 50 мг, вода очищенная – до 1 мг.

50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

ВЕНЛАКСОР® (VENLAXOR)

VENLAFAXINE

зарегистрировано и произведено
GRINDEX AO (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки светло-розовые с темно-розовыми вкраплениями, плоскоцилиндрические, с фаской и риской на одной стороне.

	1 таб.
венлафаксин (в форме гидрохлорида)	37.5 мг
– " –	75 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный, лактоза безводная, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, краситель железа оксид красный (Е172).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ВЕНОЛАЙФ® (VENOLIFE)

TROXERUTIN, DEXPANTHENOL, HEPARIN SODIUM

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** прозрачный или почти прозрачный, светло-желтого цвета, со специфическим запахом.

	1 г
троксерутин	20 мг
декспантенол	50 мг
гепарин натрия	2.5 мг (300 ЕД)

Вспомогательные вещества: фенилэтанол, пропиленгликоль, карбомер 940 или 980, трометамол, вода очищенная.

40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Венолайф®
гель для наружного применения
40г
Венолайф
гель для наружного применения

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для наружного применения.

Гепарин – антикоагулянт прямого действия, естественный противосвертывающий фактор организма. Оказывает противовоспалительное действие, способствует регенерации соединительной ткани за счет угнетения активности гиалуронидазы; препятствует тромбообразованию, активирует фибринолитические свойства крови, улучшает местный кровоток.

Декспантенол – провитамин B_5 – в коже превращается в пантотеновую кислоту, входящую в состав кофермента А, который играет важную роль в процессах ацетилирования и окисления. Улучшая обменные процессы, декспантенол способствует регенерации поврежденных тканей; улучшает всасывание гепарина.

Троксерутин – ангиопротекторное средство. Обладает Р-витаминной активностью, в частности, снижает сосудисто-тканевую проницаемость и ломкость капилляров, способствует нормализации микроциркуляции и трофики тканей, уменьшает застойные явления в венах и паравенозных тканях, оказывает противоотечное и противовоспалительное действие.

Кроме того, благодаря наличию консерванта-антисептика фенилэтилового спирта, препарат оказывает бактерицидное и фунгицидное действие, способствуя профилактике инфицирования раневой поверхности. Состав гелевой основы обеспечивает препарату умеренные гиперосмолярные свойства.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Венолайф® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- отечно-болевой синдром и микроциркуляторно-трофические нарушения, обусловленные венозной недостаточностью нижних конечностей (варикозное расширение вен, острый и хронический тромбофлебит, посттромбофлебитический синдром, хронический лимфостаз);
- травмы мягких тканей (гематомы, вывихи, растяжения);
- для ускорения грануляции и эпителизации трофических язв в фазе регенерации (при отсутствии выраженной экссудации).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Гель наносят тонким слоем на пораженный участок и вокруг него 2-3 раза/сут, равномерно распределяя по поверхности кожи легкими втирающими движениями до полного впитывания. Курс лечения составляет 2-3 недели. Необходимость дальнейшего лечения определяет лечащий врач, исходя из тяжести патологического процесса и результатов клинических анализов.

При рецидиве заболевания курс лечения можно проводить 2-3 раза в год.

При *трофических язвах со слабой экссудацией* перед применением препарата раневую поверхность очищают от экссудата и некротических тканей, при необходимости промывают 3% раствором перекиси водорода, раствором фурацилина 1:5000 или 0.05% раствором хлоргексидина биглюконата и просушивают. Гель наносят равномерным тонким слоем таким образом, чтобы вся пораженная поверхность была покрыта препаратом, и накладывают стерильную марлевую повязку. Смену повязок проводят 1 раз/сут. При открытом способе лечения препарат наносят 1-2 раза/сут. Продолжительность лечения определяется динамикой эпителизации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд (в месте нанесения препарата).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- открытые инфицированные раны или раны с обильной экссудацией;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Венолайф® не противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Венолайф® не предназначен для применения в офтальмологии, для интравагинального и ректального введения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Венолайф® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействия препарата Венолайф® с другими лекарственными средствами не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

ВЕНОПЛАНТ (VENOPLANT®)

HORSE CHESTNUT

зарегистрировано и произведено
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой*** светло-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе видны: оболочка светло-коричневого цвета и ядро от коричневого до светло-коричневого цвета.

	1 таб.
сухой экстракт семян каштана конского* (4.5-5.5:1) стандартизованный	263.2 мг,
по сумме тритерпеновых гликозидов в пересчете на эсцин безводный	50 мг

* сухой экстракт получен из семян Aesculus hippocastanum L., сем. Hippocastanaceae

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный – 36.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 15.4 мг, Эудрагит RL 30D (сополимер поли (этилакрилат:метилакрилат:триметиламмониоэтилметакрилата хлорид) 1:2:0.2 – 30 г; сорбиновая кислота – 0.25 г; вода очищенная – до 100 мл) – 14 мг, Эудрагит RS 30D (сополимер поли (этилакрилат:метилакрилат:триметиламмониоэтилметакрилата хлорид) 1:2:0.1 – 30 г; сорбиновая кислота – 0.25 г; вода очищенная – до 100 мл) – 10 мг, триэтилцитрат – 3.564 мг, полисорбат 80 – 0.036 мг, повидон К25 – 20 мг, кросповидон – 10 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (5 мПа.с) – 11.33 мг, макрогол 4000 – 5.67 мг, железа оксид красный (Е172) – 0.22 мг, железа оксид желтый (Е172) – 1.09 мг, титана диоксид (Е171) – 0.68 мг, пеногасящая эмульсия/сухое вещество (диметикон – 18.5%; кремния диоксид коллоидный безводный – 1.5%, α-октадецил-ω-гидроксиполи(оксиэтилена)-5 – 3%, кислота сорбиновая – 0.1%, вода очищенная – 76.9%) – 0.01 мг, тальк – 1 мг, натрия сахаринат – 0.025 мг, ванилин – 0.405 мг.

Экстрагент: этанол 50%.

20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ВЕНТАВИС (VENTAVIS)

ILOPROST

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BERLIMED S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для ингаляций бесцветный или слабоокрашенный, прозрачный, свободный от частиц.

	1 мл
илопрост	10 мкг

Вспомогательные вещества: трометамол – 121 мкг, этанол 96% – 810 мкг, натрия хлорид – 9 мг, хлористоводородная кислота 1М – 510 мкг, вода д/и – 992.849 мг.

2 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (6) – поддоны (5) – пачки картонные.

2 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (6) – поддоны (5) – упаковки картонные (3) – пачки картонные.

Вентавис
Илопрост
Раствор для ингаляций
10 мкг/мл
30 ампул
2 мл
Для ингаляций

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегант. Синтетический аналог простациклина. Препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию тромбоцитов и реакции высвобождения растворимых молекул адгезии; расширяет артериолы и венулы; увеличивает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, вызванную такими медиаторами как серотонин или гистамин на уровне микроциркулярного русла; стимулирует эндогенную фибринолитическую активность; оказывает противовоспалительные эффекты, такие как ингибирование адгезии лейкоцитов после повреждения эндотелия и лейкоцитарной инфильтрации в поврежденных тканях, а также уменьшение высвобождения фактора некроза опухоли альфа.

После ингаляции препарата Вентавис наблюдается прямая вазодилатация легочного артериального русла с последующим значительным улучшением таких показателей как давление в легочных артериях, легочное сосудистое сопротивление, сердечный выброс, а также насыщение кислородом смешанной венозной крови. Влияние на системное сосудистое сопротивление и системное АД было минимальным.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При ингаляционном назначении препарата пациентам с легочной гипертензией (доза илопроста, доставляемая через мундштук, 5 мкг, продолжительность ингаляции от 4.6 до 10.6 мин). C_{max}

илопроста в сыворотке определялась к моменту окончания ингаляции и составляла 100-200 пг/мл. Концентрация илопроста снижается по мере выведения препарата ($T_{1/2}$ составляют примерно 5-25 мин). В интервале от 30 мин до 1 ч после завершения ингаляции илопрост уже не определяется в центральной камере (предел чувствительности метода – 25 пг/мл).

Распределение

В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным применением препарата.

После в/в инфузии кажущийся V_d в равновесном состоянии у здоровых добровольцев составил от 0.6 до 0.8 л/кг. В диапазоне концентраций от 30 до 3000 пг/мл общее связывание илопроста с белками плазмы не зависит от концентрации и составляет примерно 60%, из которых 75% приходится на связывание с альбумином.

Метаболизм

В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным применением препарата.

Результаты исследований in vitro указывают на сходный метаболизм илопроста в легких как после в/в, так и после ингаляционного введения.

После в/в введения илопрост в большей степени подвергается метаболизму, главным образом, путем β-окисления боковой карбоксильной цепи. В неизмененной форме препарат не выводится. Главный метаболит – тетранорилопрост, который обнаруживается в моче в свободном виде и конъюгированной форме в виде 4 диастереоизомеров. Как показали экспериментальные исследования у животных, тетранорилопрост фармакологически не активен.

По результатам исследований in vitro участие цитохрома P450 в метаболизме илопроста минимально.

Выведение

В настоящее время отсутствуют исследования, выполненные с ингаляционным применением препарата.

Выведение илопроста после в/в инфузии у пациентов с нормальной функцией почек и печени в большинстве случаев характеризуется двухфазным профилем со средними $T_{1/2}$ от 3 до 5 мин и от 15 до 30 мин. Общий клиренс илопроста составляет около 20 мл/кг/мин, что указывает на наличие дополнительного внепеченочного метаболизма илопроста.

Было проведено исследование баланса массы с использованием илопроста, меченного ^3H, у здоровых добровольцев. После в/в инфузии выведение общей радиоактивности составило 81%, при этом 68% было выведено с мочой, а 12% – с калом. Выведение метаболитов происходит в две фазы, для которых расчетные $T_{1/2}$ составляют около 2 ч и 5 ч (плазма) и около 2 ч и 18 ч (моча).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

В исследовании с в/в введением илопроста было показано, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на периодическом диализе, клиренс препарата (средний клиренс = 5±2 мл/мин/кг) значительно ниже, чем у пациентов с почечной недостаточностью, не получающих периодического диализа (средний клиренс =18±2 мл/мин/кг).

Поскольку илопрост в большей степени подвергается метаболизму в печени, изменения функции печени влияют на концентрацию препарата в плазме. Результаты исследования с в/в введением препарата включали данные 8 пациентов с циррозом печени. Средний клиренс илопроста составил по расчетам 10 мл/мин/кг.

Возраст и пол не имеют клинического значения для фармакокинетики илопроста.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в следующих случаях:

- идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия;
- артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов;
- легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболии легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Вентавис используется для длительной терапии.

Готовый к применению раствор назначается через соответствующий прибор для ингаляций (небулайзер). Предшествующую терапию следует скорректировать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Взрослые: в начале лечения Вентависом первая ингаляционная доза илопроста должна составлять 2.5 мкг (доставляемой через мундштук ингалятора). Если пациент переносит лечение хорошо, дозу илопроста следует увеличить до 5 мкг и поддерживать эту дозу при последующих ингаляциях. В случае плохой переносимости следует вернуться к дозе 2.5 мкг.

Ингаляции илопроста следует проводить от 6 до 9 раз в день в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата.

В зависимости от требующейся дозы препарата, доставляемой через мундштук, и типа небулайзера продолжительность сеанса ингаляции составляет примерно от 4 до 10 мин.

Выведение илопроста уменьшается у **пациентов с нарушением функции печени**. Во избежание нежелательного накопления препарата в течение дня, при подборе начальной дозы препарата у данных пациентов необходимо принимать специальные меры предосторожности. Рекомендуется осторожное титрование начальной дозы с интервалом между введениями 3-4 ч.

Начальная доза должна составлять 2.5 мкг с интервалом между введениями 3-4 ч (что соответствует назначению максимум 6 раз в день). Впоследствии возможно осторожно уменьшить интервалы между введениями, с учетом индивидуальной переносимости препарата. Если показано дальнейшее увеличение дозы до 5 мкг, интервалы между введениями на начальном этапе должны составлять 3-4 ч; затем они могут быть уменьшены с учетом индивидуальной переносимости. Дальнейшее накопление препарата после нескольких дней терапии представляется маловероятным благодаря ночному перерыву в назначении.

У **пациентов с КК > 30 мл/мин** нет необходимости корригировать дозу препарата. Применение препарата Вентавис у **пациентов с КК ≤ 30 мл/мин** в клинических исследованиях не изучалось. Выведение илопроста снижается у **пациентов с почечной недостаточностью, нуждающихся в проведении диализа**. Рекомендации по дозированию такие же, как у пациентов с нарушением функции печени.

Инструкции по введению препарата

Для выполнения каждой ингаляции необходимо использовать новую ампулу препарата Вентавис. Содержимое ампулы необходимо полностью перелить в камеру небулайзера непосредственно перед использованием.

Необходимо строго соблюдать инструкции по гигиене и очистке ингалятора, предоставленные производителем устройства.

Раствор для небулайзера, не использованный для ингаляции, необходимо вылить.

В целом, небулайзеры, которые подходят для проведения ингаляционной терапии раствором препарата Вентавис, – это сертифицированные небулайзеры компрессорного типа, ультразвуковые или небулайзеры, основанные на вибрационной технологии.

Небулайзеры, подходящие для ингаляционного введения илопроста, должны обеспечивать доставку илопроста через мундштук в дозе 2.5 мкг или 5 мкг в течение периода времени приблизительно от 4 до 10 мин. Масс-медианный аэродинамический диаметр частиц аэрозоля составляет 1-5 мкм.

Чтобы минимизировать случайное воздействие препарата, рекомендуется использовать Вентавис в небулайзерах, снабженных фильтром или ингаляционно-пусковой системой, а также хорошо проветривать помещение.

Переход на другой тип ингалятора следуем производить под наблюдением лечащего врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Помимо местных нежелательных эффектов, являющихся результатом ингаляционного пути введения илопроста (кашель), нежелательные реакции на препарат обусловлены фармакологическими особенностями простагландинов. Наиболее частыми нежелательными эффектами (>20%), наблюдавшимися в клинических исследованиях, были вазодилатация, головная боль и усиливающийся кашель. Наиболее серьезными нежелательными эффектами являлись гипотензия, кровотечения и бронхоспазм.

Нежелательные реакции, отмеченные при применении Вентависа, классифицированы ниже по системам органов.

Характеристика частоты нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, следующая: очень часто (>1/10); часто (≥1/100 и <1/10). Для нежелательных эффектов, выявленных только в ходе пострегистрационных наблюдательных программ и для которых не удается оценить частоту, указано "частота неизвестна". В каждой группе частоты нежелательных эффектов нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости. Данные о нежелательных реакциях, представленных ниже, основаны на объединенных данных клинических исследований II и III фазы (количество пациентов, принимавших препарат – 131) и данных, полученных в ходе пострегистрационных наблюдательных программ.

Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100, <1/10)	Частота неизвестна
Со стороны системы кроветворения		
Кровотечения**		Тромбоцитопения
Со стороны иммунной системы		
		Реакции гиперчувствительности
Со стороны нервной системы		
Головная боль	Головокружение	
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
Вазодилатация	Артериальная гипотензия* Обморок** Тахикардия Ощущение сердцебиения	
Со стороны дыхательной системы		
Боли в грудной клетке Кашель	Одышка Фаринго-ларингеальная боль Раздражение в глотке	Бронхоспазм*/свистящее дыхание, заложенность носа
Со стороны пищеварительной системы		
Тошнота	Диарея Рвота Раздражение слизистой оболочки рта и языка, включая боль	Извращение вкуса
Со стороны кожи и подкожных тканей		
	Сыпь	
Со стороны костно-мышечной системы		
Боль в челюсти/тризм	Боль в спине	
Общие реакции		
Периферические отеки		

* – данные нежелательные эффекты представляли собой угрожающие жизни и/или смертельные случаи.

Для описания определенных реакций, их синонимов и связанных состояний использованы наиболее предпочтительные термины из медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA, версия 14.0.

** – кровотечения (главным образом в виде носовых кровотечений и кровохарканья) встречались очень часто, что является ожидаемым для популяции с высокой долей пациентов, получавших сопутствующую антикоагулянтную терапию.

Риск развития кровотечений может быть повышен у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию или ингибиторы агрегации тромбоцитов. Сообщалось о случаях кровоизлияния в головной мозг и внутричерепного кровоизлияния с летальным исходом. В ходе клинических исследований сообщалось о случаях возникновения периферических отеков у 19.1% пациентов, принимавших илопрост, и у 22.2% пациентов, принимавших плацебо. Возникновение периферических отеков является очень частым симптомом самого заболевания, тем не менее, они могут быть связаны и с применением илопроста.

Как и ожидается для пациентов с легочной гипертензией, часто отмечались обмороки, однако между группами терапии значимых различий по их частоте не было.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- патологические состояния, при которых воздействие препарата Вентавис на тромбоциты может повысить риск кровотечения (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние);
- тяжелая ИБС или нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев;
- декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии надлежащего врачебного контроля;
- тяжелые аритмии;
- подозрение на застой крови в легких;
- цереброваскулярные осложнения (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, инсульт) в предыдущие 3 месяца;
- легочная гипертензия вследствие легочной веноокклюзионной болезни;
- врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, которые не обусловлены легочной гипертензией;

- дети и подростки до 18 лет (в связи с тем, что опыт применения ограничен);
- повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата.

С *осторожностью*

- нарушение функции печени и почечная недостаточность у пациентов, нуждающихся в проведении диализа;
- артериальная гипотензия;
- ХОБЛ;
- тяжелая бронхиальная астма.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Женщины с легочной гипертензией должны избегать наступления беременности, т.к. это может привести к угрожающему жизни обострению болезни. Имеется недостаточное количество данных о применении препарата Вентавис у беременных женщин. При наступлении беременности Вентавис следует назначать в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Поскольку не установлено, выделяется ли илопрост и его метаболиты в грудное молоко, то при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В настоящее время адекватные данные по применению препарата Вентавис у беременных отсутствуют. В исследованиях у животных было показано наличие репродуктивной токсичности. Так, в исследованиях у крыс по оценке эмбрио- и фетотоксичности продолжительное в/в введение илопроста приводило к аномалиям отдельных фаланг пальцев на передних лапах у нескольких плодов родившихся животных без наличия дозозависимости. Эти аномалии не рассматриваются как следствие истинного тератогенного воздействия. Наиболее вероятно, они связаны с индуцированным илопростом замедлением роста во время позднего органогенеза из-за гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе. У выращенного потомства не наблюдалось нарушений постнатального развития и репродуктивной функции. Это указывает на то, что замедление роста может быть скомпенсировано в постнатальный период развития. В сравнительных исследованиях по оценке эмбриотоксичности у кроликов и обезьян не было обнаружено аномалий пальцев или других явных структурных аномалий, даже после введения существенно более высоких доз препарата, во много раз превышавших дозы для человека.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать контакта препарата Вентавис в виде раствора для небулайзера с кожными покровами и глазами, а также его проглатывания. Во время проведения ингаляции из небулайзера лицевая маска не применяется, и следует использовать только мундштук.

Риск обморока

В ходе применения препарата необходимо мониторировать показатели жизненно важных функций.

Следует внимательно наблюдать за пациентами с исходно низким системным АД во избежание усугубления гипотензии. Не следует назначать Вентавис пациентам с уровнем систолического АД менее 85 мм рт.ст.

Врачи должны проявлять настороженность в отношении имеющихся у пациентов сопутствующих заболеваний или применения других лекарственных средств, которые могут усилить риск развития обморока.

Обморок является также симптомом, характеризующим течение легочной гипертензии. Пациенты, у которых наблюдаются обмороки в связи с легочной гипертензией, должны избегать любого перенапряжения, например, при выполнении физических нагрузок. Проведение ингаляции перед выполнением физической нагрузки может быть полезным. Илопрост для ингаляционного применения оказывает непродолжительное (от одного до двух часов) сосудорасширяющее действие на легочные сосуды. Возникновение же обмороков при физической нагрузке отражает "провалы" в проводимой терапии; в этом случае следует рассмотреть необходимость коррекции и/или изменения выбранной терапии.

Бронхоспазм

При ингаляции препарата Вентавис может повышаться риск развития бронхоспазма, особенно у пациентов с гиперреактивностью бронхов. У пациентов с сопутствующей ХОБЛ и тяжелыми формами бронхиальной астмы положительный эффект препарата Вентавис не установлен. Пациенты с острыми инфекционными процессами в легких, хронической обструктивной болезнью легких и тяжелой бронхиальной астмой должны находиться под тщательным постоянным наблюдением.

Легочная венозная гипертензия

Вентавис не должен использоваться как препарат первого выбора в лечении легочной гипертензии, вызванной тромбоэмболией, при возможности хирургического лечения.

Если при ингаляционном введении илопроста у пациентов с легочной гипертензией возникают симптомы отека легких, следует рассмотреть вероятность ассоциированного тромбоза легочных вен. Терапия в этом случае должна быть прекращена.

Применение препарата Вентавис не рекомендовано пациентам с нестабильной легочной гипертензией с сопутствующей тяжелой правопредсердной недостаточностью в случае усугубления правопредсердной недостаточности. При этом целесообразно рассмотреть возможность перехода на другие лекарственные средства.

Дополнительная информация по безопасности для врачей

Данные, полученные в доклинических исследованиях (исследования фармакологической безопасности, хронической токсичности, генотоксичности и канцерогенности) не выявили какого-либо особого риска для человека. Значимые эффекты были обнаружены лишь при применении препарата в дозах, значительно превышающих максимальные допустимые дозы у человека, которые не применяются в клинической практике.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами во время начала терапии, пока не будут определены особенности индивидуальной реакции на препарат. Способность управлять транспортными средствами и другими механизмами у пациентов, которые испытывают симптомы, связанные с гипотензией, такие как головокружение, может быть нарушена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки не сообщалось.

Симптомы: в случае передозировки можно ожидать развитие гипотензивной реакции, а также головной боли, приливов крови, тошноты, рвоты и диареи. Подъем АД, брадикардия или тахикардия, боль в конечностях или спине также могут отмечаться при передозировке препарата.

Лечение: специфический антидот неизвестен. Рекомендуется перерыв в применении илопроста, мониторирование состояния пациента и проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Поскольку исследования по изучению совместимости не проводились, Вентавис не следует смешивать при введении с другими лекарственными средствами.

Илопрост может усиливать антигипертензивный эффект вазодилататоров и других антигипертензивных препаратов. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении Вентависа с сосудорасширяющими и антигипертензивными препаратами, т.к. может потребоваться коррекция их дозы.

Поскольку илопрост подавляет функцию тромбоцитов, его применение совместно с антикоагулянтами (такими как гепарин, антикоагулянты из группы производных кумарина), или другими антиагрегантами (такими как ацетилсалициловая кислота, НПВП, ингибиторы фосфодиэстеразы и вазодилататоры из группы нитратов) может повышать риск кровотечения. Пациенты, получающие антикоагулянтную терапию или прочие ингибиторы агрегации тромбоцитов в соответствии с принятой медицинской практикой, должны находиться под постоянным контролем параметров коагуляции.

Предшествующее назначение ацетилсалициловой кислоты внутрь в дозе до 300 мг/сут в течение 8 дней не влияет на фармакокинетику илопроста. В исследовании у животных было выявлено, что назначение илопроста может приводить к снижению равновесной концентрации в плазме тканевого активатора плазминогена (ТАП). Результаты исследований у человека показывают, что инфузия илопроста не влияет на фармакокинетику дигоксина, назначаемого внутрь, и илопрост не влияет на фармакокинетику одновременно назначаемого ТАП.

В экспериментах на животных сосудорасширяющее действие илопроста ослаблялось, если предварительно были введены ГКС, в то время как подавляющее влияние на агрегацию тромбоцитов остается неизменным. Значение этих данных для применения препарата Вентавис у людей неизвестно.

Хотя клинические исследования не проводились, исследования in vitro по оценке возможного ингибирующего влияния илопроста на активность изоферментов цитохрома P450 показали, что существенное подавление метаболизма лекарственных препаратов, опосредованного через эти изоферменты, под воздействием на них илопроста маловероятно.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

ВЕРМОКС (VERMOX)

MEBENDAZOLE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки плоскоцилиндрические, белого или почти белого цвета, с фаской, с надписью "VERMOX" на одной стороне и с риской – на другой стороне, с легким характерным запахом.

1 таб.

мебендазол .... 100 мг

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, натрия сахаринат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

☆ВЕРОШПИРОН (VEROSPIRON)

SPIRONOLACTONE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
или ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с маркировкой "VEROSPIRON" на одной стороне, с характерным запахом.

1 таб.

спиронолактон .... 25 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 1.2 мг, магния стеарат – 2 мг, тальк – 5.8 мг, крахмал кукурузный – 70 мг, лактозы моногидрат – 146 мг.

20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, с непрозрачной крышечкой желтого цвета и непрозрачным корпусом белого цвета; содержимое капсул – мелкозернистая гранулированная порошкообразная смесь белого цвета.

1 капс.

спиронолактон .... 50 мг

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 2.5 мг, магния стеарат – 2.5 мг, крахмал кукурузный – 42.5 мг, лактозы моногидрат – 127.5 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: крышечка – краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.48%, титана диоксид (E171) – 2%, желатин – до 100%; корпус – титана диоксид (E171) – 2%, желатин – до 100%.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, с непрозрачной крышечкой оранжевого цвета и непрозрачным корпусом желтого цвета; содержимое капсул – мелкозернистая гранулированная порошкообразная смесь белого цвета.

1 капс.

спиронолактон .... 100 мг

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 5 мг, магния стеарат – 5 мг, крахмал кукурузный – 85 мг, лактозы моногидрат – 255 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: крышечка – краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.04%, титана диоксид (E171) – 2%, желатин – до 100%; корпус – краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.04%, титана диоксид (E171) – 2%, краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.5%, желатин – до 100%.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Калийсберегающий диуретик, конкурентный антагонист альдостерона пролонгированного действия (минералокортикоидный гормон коры надпочечников).

В дистальных отделах нефрона спиронолактон препятствует задержке альдостероном натрия и воды и подавляет калийвыводящий эффект альдостерона, снижает синтез пермеаз в альдостеронзависимом участке собирательных трубочек и дистальных канальцев. Связываясь с рецепторами альдостерона, увеличивает экскрецию ионов натрия, хлора

ВЕРОШПИРОН 50 мг
спиронолактон
30 капсул
30

ВЕРОШПИРОН 100 мг
спиронолактон
30 капсул
30

и воды с мочой, уменьшает выведение ионов калия и мочевины, снижает кислотность мочи.

Гипотензивный эффект обусловлен диуретическим эффектом. Диуретический эффект проявляется на 2-5 день лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет около 100%, а прием пищи увеличивает ее до 100%. После ежедневного приема в дозе 100 мг спиронолактона в течение 15 дней C_{max} составляет 80 нг/мл, время достижения C_{max} после очередного утреннего приема – 2-6 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 98%.

Спиронолактон плохо проникает в органы и ткани, при этом сам спиронолактон и его метаболиты проникают через плацентарный барьер, а канренон – в грудное молоко. V_d – 0.05 л/кг.

Метаболизм

В процессе биотрансформации в печени образуются активные серосодержащие метаболиты 7-альфа-тиометилспиронолактон и канренон. Канренон достигает своей C_{max} через 2-4 ч, его связывание с белками плазмы составляет 90%.

Выведение

$T_{1/2}$ – 13-24 ч. Выводится преимущественно почками (50% – в виде метаболитов, 10% – в неизмененном виде) и частично – через кишечник. Выведение канренона (главным образом почками) двухфазное, $T_{1/2}$ в первой фазе – 2-3 ч, во второй – 12-96 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При циррозе печени и сердечной недостаточности продолжительность $T_{1/2}$ увеличивается без признаков кумуляции, вероятность которой выше при хронической почечной недостаточности и гиперкалиемии.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия (в составе комбинированной терапии);
- отечный синдром при хронической сердечной недостаточности (может применяться в виде монотерапии и в комбинации со стандартной терапией);
- состояния, при которых может обнаруживаться вторичный гиперальдостеронизм, в т.ч. цирроз печени, сопровождающийся асцитом и/или отеками, нефротический синдром и другие состояния, сопровождающиеся отеками;
- гипокалиемия/гипомагниемия (в качестве вспомогательного средства для ее профилактики во время лечения диуретиками и при невозможности применения других способов коррекции уровня калия);
- первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) – для короткого предоперационного курса лечения;
- для установления диагноза первичного гиперальдостеронизма.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При *эссенциальной гипертензии* суточная доза для **взрослых** обычно составляет 50-100 мг однократно и может быть увеличена до 200 мг, при этом увеличивать дозу следует постепенно, 1 раз в 2 недели. Чтобы добиться адекватного ответа на терапию, препарат необходимо принимать не менее 2 недель. При необходимости проводят коррекцию дозы.

При *идиопатическом гиперальдостеронизме* препарат назначают в дозе 100-400 мг/сут.

При *выраженном гиперальдостеронизме и гипокалиемии* суточная доза составляет 300 мг (максимально 400 мг) за 2-3 приема, при улучшении состояния дозу постепенно снижают до 25 мг/сут.

При *гипокалиемии и/или гипомагниемии, вызванных терапией диуретиками*, Верошпирон назначают в дозе 25-100 мг/сут, однократно или в несколько приемов. Максимальная суточная доза составляет 400 мг, если пероральные препараты калия или другие методы восполнения его дефицита неэффективны.

При *диагностике и лечении первичного гиперальдостеронизма* в качестве *диагностического средства при коротком диагностическом тесте* Верошпирон назначают в течение 4 дней по 400 мг/сут, распределив суточную дозу на несколько приемов в день. При увеличении концентрации калия в крови во время приема препарата и снижении после отмены его можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма. При *длительном диагностическом тесте* препарат назначают в той же дозе в течение 3-4 недель. При достижении коррекции гипокалиемии и артериальной гипертензии можно предполагать наличие первичного гиперальдостеронизма.

После того как диагноз гиперальдостеронизма установлен с помощью более точных диагностических методов, в качестве *короткого курса предоперационной терапии первичного гиперальдостеронизма* Верошпирон следует принимать в суточной дозе 100-400 мг, разделив ее на 1-4 приема в течение всего периода подготовки к хирургической операции. Если операция не показана, то Верошпирон применяется для проведения длительной поддерживающей терапии, при этом используется наименьшая эффективная доза, которая подбирается индивидуально для каждого пациента.

При лечении *отеков на фоне нефротического синдрома* суточная доза для **взрослых** обычно составляет 100-200 мг. Не выявлено влияния спиронолактона на основной патологический процесс, и потому применение данного препарата рекомендуется только в тех случаях, когда другие виды терапии оказываются неэффективны.

При *отечном синдроме на фоне хронической сердечной недостаточности* препарат назначают ежедневно в течение 5 дней по 100-200 мг/сут в 2-3 приема, в комбинации с "петлевым" или тиазидным диуретиком. В зависимости от эффекта суточную дозу уменьшают до 25 мг. Поддерживающая доза подбирается индивидуально. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

При *отеках на фоне цирроза печени* суточная доза Верошпирона для **взрослых** обычно составляет 100 мг, если соотношение ионов натрия и калия (Na^+/K^+) в моче превышает 1.0. Если соотношение меньше 1.0, то суточная доза обычно равна 200-400 мг. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально.

При *отеках* у **детей** начальная доза составляет 1-3.3 мг/кг массы тела или 30-90 мг/м^2/сут в 1-4 приема. Через 5 дней проводят коррекцию дозы и при необходимости ее увеличивают в 3 раза по сравнению с первоначальной.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, изъязвления и кровотечения из ЖКТ, гастрит, кишечная колика, боль в животе, запор, нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: атаксия, заторможенность, головокружение, головная боль, сонливость, летаргия, спутанность сознания.

Со стороны системы органов кроветворения: агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластоз.

Со стороны обмена веществ: гиперурикемия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины, гиперкалиемия, гипонатриемия, метаболический гиперхлоремический ацидоз или алкалоз.

Со стороны эндокринной системы: огрубение голоса, у мужчин – гинекомастия (вероятность развития зависит от дозы, длительности лечения и обычно носит обратимый характер и после отмены Верошпирона исчезает, лишь в редких случаях грудная железа остается несколько увеличенной), снижение потенции и эрекции; у женщин – нарушения менструального цикла, дисменорея, аменорея, метроррагия в климактерическом периоде, гирсутизм, боли в области молочных желез, карцинома молочной железы (наличие связи с приемом препарата не установлено).

Аллергические реакции: крапивница; редко – макуло-папулезная и эритематозная сыпь, лекарственная лихорадка, зуд.

Дерматологические реакции: алопеция, гипертрихоз.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность.

Со стороны костно-мышечной системы: мышечный спазм, судороги икроножных мышц.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- болезнь Аддисона;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин);
- анурия;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при гиперкальциемии, метаболическом ацидозе, AV-блокаде (гиперкалиемия способствует ее усилению), сахарном диабете (при подтвержденной или предполагаемой хронической почечной недостаточности), диабетической нефропатии, хирургических вмешательствах, приеме лекарственных средств, вызывающих гинекомастию, проведении местной и общей анестезии, нарушениях менструального цикла, увеличении молочных желез, печеночной недостаточности, циррозе печени, а также пациентам пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение Верошпирона противопоказано при беременности и в период лактации.

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении Верошпирона возможно временное повышение уровня азота мочевины в сыворотке крови, особенно при сниженной функции почек и гиперкалиемии. Также возможно развитие обратимого гиперхлоремического метаболического ацидоза.

При назначении Верошпирона пациентам с нарушениями функции почек и печени, пациентам пожилого возраста необходим регулярный контроль электролитов сыворотки крови и функции почек.

Прием Верошпирона затрудняет определение концентрации дигоксина, кортизола и адреналина в крови.

Несмотря на отсутствие прямого воздействия на углеводный обмен, наличие сахарного диабета, особенно с диабетической нефропатией, требует особой осторожности при назначении Верошпирона из-за возможности развития гиперкалиемии.

При лечении НПВС на фоне приема Верошпирона следует контролировать функцию почек и уровень электролитов крови.

Во время лечения Верошпироном следует избегать употребления пищи, богатой калием.

Во время лечения употребление алкоголя противопоказано.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начальном периоде лечения запрещается управлять автомобилем и заниматься видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Длительность ограничений устанавливается в индивидуальном порядке.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, головокружение, снижение АД, диарея, кожная сыпь, гиперкалиемия (парестезии, мышечная слабость, аритмии), гипонатриемия (сухость во рту, жажда, сонливость), гиперкальциемия, дегидратация, увеличение концентрации мочевины.

Лечение: промывание желудка, симптоматическое лечение дегидратации и артериальной гипотензии. При гиперкалиемии необходимо нормализовать водно-электролитный обмен с помощью калийвыводящих диуретиков, быстрого парентерального введения раствора декстрозы (5-20% растворы) с инсулином из расчета 0.25-0.5 ЕД на 1 г декстрозы; при необходимости возможно повторное введение декстрозы. В тяжелых случаях проводят гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Верошпирон снижает эффект антикоагулянтов, непрямых антикоагулянтов (гепарина, производных кумарина, индандиона) и токсичность сердечных гликозидов (т.к. нормализация уровня калия в крови препятствует развитию токсичности).

Усиливает метаболизм феназола.

Снижает чувствительность сосудов к норэпинефрину (требует соблюдения осторожности при проведении анестезии).

Увеличивает $T_{1/2}$ дигоксина, поэтому возможна интоксикация дигоксином.

Усиливает токсическое действие лития из-за снижения его клиренса.

Ускоряет метаболизм и выведение карбеноксолона. Карбеноксолон способствует задержке натрия спиронолактоном.

ГКС и диуретики (производные бензотиазина, фуросемид, этакриновая кислота) усиливают и ускоряют диуретический и натрийуретический эффекты.

Усиливает действие диуретических и гипотензивных лекарственных средств.

ГКС усиливают диуретический и натриурический эффект при гипоальбуминемии и/или гипонатриемии.

Возрастает риск развития гиперкалиемии при приеме Верошпирона с препаратами калия, калиевыми добавками и калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ (ацидоз), антагонистами ангиотензина II, блокаторами альдостерона, индометацином, циклоспорином.

Салицилаты, индометацин снижают диуретический эффект.

Хлорид аммония, колестирамин способствуют развитию гиперкалиемического метаболического ацидоза.

Флудрокортизон вызывает парадоксальное усиление канальцевой секреции калия.

Снижает эффект митотана.

Усиливает эффект трипторелина, бусерелина, гонадорелина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ВЕРСАТИС (VERSATIS)

LIDOCAINE

зарегистрировано
GRUNENTHAL GmbH (Германия)
произведено
TEIKOKU SEIYAKU Co. Ltd. (Япония)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Пластырь в виде полимерного адгезивного (липкого) материала от белого до светло-желтого цвета, со слабым характерным запахом, равномерно распределенного на одной стороне нетканого материала и закрытого пластиковой пленкой; на нетканом материале выгравирована надпись "Lidocaine 5%"; размер пластыря: длина от 13.3 до 14.7 см, ширина от 9.5 до 10.5 см.

	1 пластырь
лидокаин	700 мг

Вспомогательные вещества: вода очищенная – 3367 мг, глицерол – 2520 мг, сорбитол – 2800 мг, полиакриловая кислота (20% раствор) – 1400 мг, натрия полиакрилат 400-600 мПа.с – 700 мг, кармеллоза натрия 90-168 мПа.с – 700 мг, пропиленгликоль – 700 мг, мочевина – 420 мг, каолин – 210 мг, винная кислота (тартаровая) – 210 мг, желатин – 147 мг, поливиниловый спирт (75000) – 58.8 мг, алюминия дигидроксиаминоацетат (алюминия глицинат) – 32.2 мг, динатрия эдетат – 14 мг, метилпарагидроксибензоат – 14 мг, пропилпарагидроксибензоат – 7 мг, нетканый материал – 1750 мг, пластиковая пленка (полиэтилен-терефталат, ПЭТ) – 742 мг.

5 шт. – саше (1) – пачки картонные.
5 шт. – саше (2) – пачки картонные.
5 шт. – саше (6) – пачки картонные.

ВЕРТИГОХЕЛЬ® (VERTIGOHEEL®) капли для приема внутрь гомеопатические

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** бесцветные или слабо светло-желтого цвета, прозрачные, с запахом этанола, иногда со специфическим запахом кониума.

	100 г
Anamirta cocculus (Cocculus) (анамирта коккулюс (коккулюс)) D4	70 г
Petroleum rectificatum (петролеум ректификатум) D8	10 г
Ambra grisea (Ambra) (амбра гризеа (амбра)) D6	10 г
Conium maculatum (Conium) (кониум макулятум (кониум)) D3	10 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

ВЕРТИГОХЕЛЬ® (VERTIGOHEEL®) таблетки для рассасывания гомеопатические

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; запах практически отсутствует.

	1 таб.
Anamirta cocculus (Cocculus) (анамирта коккулюс (коккулюс)) D4	210 мг
Conium maculatum (Conium) (кониум макулятум (кониум)) D3	30 мг
Ambra grisea (Ambra) (амбра гризеа (амбра)) D6	30 мг
Petroleum rectificatum (петролеум ректификатум) D8	30 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

50 таблеток
Vertigoheel®
Вертигохель®
Гомеопатический лекарственный препарат
Таблетки для рассасывания гомеопатические
-Heel
50 таблеток
Vertigoheel®
Вертигохель®
Гомеопатический лекарственный препарат
Таблетки для рассасывания гомеопатические
-Heel

☆ВЕССЕЛ ДУЭ Ф (VESSEL® DUE F)

SULODEXIDE

зарегистрировано и произведено
ALFA WASSERMANN S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы мягкие желатиновые, кирпично-красного цвета, овальные; содержимое капсул – суспензия бело-серого цвета, допускается розоватый или розовато-кремоватый оттенок.

	1 капс.
сулодексид	250 ЛЕ*

Вспомогательные вещества: лаурилсаркозинат натрия – 3.3 мг, кремния диоксид коллоидный – 3 мг, триглицериды – 86.1 мг.

Состав оболочки: желатин – 55 мг, глицерол – 21 мг, этилпарагидроксибензоат натрия – 0.24 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия – 0.12 мг, титана диоксид (Е171) – 0.3 мг, железа оксид красный (Е172) – 0.9 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения светло-желтого или желтого цвета, прозрачный.

	1 амп.
сулодексид	600 ЛЕ*

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 18 мг, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (10) – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф
VESSEL DUE F
СУЛОДЕКСИД 250 ЛЕ
SULODEXIDE 250 LSU
50 капсул
50 capsules
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф
VESSEL DUE F
СУЛОДЕКСИД 600 ЛЕ/2 мл
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.
10 ампул
SULODEXIDE 600 LSU/2 ml
Solution for intravenous and intramuscular injections.
10 ampoules

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт прямого действия. Активное вещество препарата Вессел Дуэ Ф – сулодексид – является натуральным продуктом, экстрагированным и выделенным из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Представляет собой естественную смесь гликозаминогликанов: гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 дальтон (80%) и дерматансульфата (20%).

Оказывает антикоагулянтное, антитромботическое, ангиопротекторное и профибринолитическое действие.

Антикоагулянтное действие проявляется за счет сродства к кофактору II гепарина, который инактивирует тромбин.

Механизм антитромботического действия связан с подавлением активированного X фактора, усилением синтеза и секреции простациклина (ПГ I_2), со снижением уровня фибриногена в плазме крови.

Профибринолитическое действие обусловлено повышением уровня тканевого активатора плазминогена в крови и снижением содержания его ингибитора.

Механизм ангиопротекторного действия связан с восстановлением структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов, восстановлением нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны сосудов.

Кроме того, препарат нормализует реологические свойства крови за счет снижения уровня триглицеридов (поскольку стимулирует липолитический фермент – липопротеинлипазу, гидролизующую триглицериды, входящие в состав ЛПНП).

Эффективность применения препарата при диабетической нефропатии определяется способностью сулодексида уменьшать толщину базальной мембраны и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь сулодексид всасывается из тонкой кишки. 90% сулодексида абсорбируется эндотелием сосудов, что превышает его концентрацию в тканях других органов в 20-30 раз.

Метаболизм

Метаболизируется в печени и почках. В отличие от нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов, сулодексид не подвергается десульфатированию, которое приводит к снижению антитромботической активности и значительно ускоряет элиминацию из организма.

---

* липопротеинлипазная единица.

Выведение

Выводится почками через 4 ч после введения.

После в/в введения через 24 ч экскреция с мочой составляет 50%, через 48 ч – 67%.

ПОКАЗАНИЯ

- ангиопатии с повышенным риском тромбообразования, в т.ч. и после перенесенного инфаркта миокарда;
- нарушение мозгового кровообращения, включая острый период ишемического инсульта и период раннего восстановления;
- дисциркуляторная энцефалопатия, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, артериальной гипертензией;
- сосудистая деменция;
- окклюзионные поражения периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза;
- флебопатии, тромбозы глубоких вен;
- микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия, невропатия);
- макроангиопатии при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия);
- тромбофилические состояния, антифосфолипидный синдром (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также вслед за низкомолекулярными гепаринами);
- лечение гепарининдуцированной тромботической тромбоцитопении (поскольку препарат не вызывает и не усугубляет ее).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В начале терапии препарат вводят парентерально в/м или в/в (болюсно или капельно) по 2 мл (1 ампула) раствора для инъекций (600 ЛЕ) в течение 15-20 дней. Для приготовления раствора для в/в введения содержимое 1 ампулы разводят в 150-200 мл физиологического раствора.

Затем переходят на прием препарата внутрь. Назначают по 1 капсуле (250 ЛЕ) 2 раза/сут в течение 30-40 дней.

Капсулы принимают между приемами пищи.

Полный курс лечения следует повторять не менее 2 раз в год.

В зависимости от результатов клинико-диагностического обследования пациента, режим дозирования может быть изменен.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в эпигастрии.

Аллергические реакции: кожная сыпь различной локализации.

Местные реакции: боль, жжение, гематома в месте инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- геморрагические диатезы и заболевания, сопровождающиеся пониженной свертываемостью крови;
- I триместр беременности;
- гиперчувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение в I триместре беременности.

Имеется положительный опыт применения сулодексида у пациенток с сахарным диабетом типа 1 во II и III триместрах беременности с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений, при развитии позднего токсикоза беременных.

Применять препарат Вессел Дуэ Ф при беременности во II и III триместрах следует строго под наблюдением врача.

Данные о применении препарата в период лактации (грудного вскармливания) не предоставлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата необходим контроль коагулограммы. В начале и конце лечения целесообразно определить следующие показатели: АЧТВ, антитромбин III, время кровотечения и время свертывания. Вессел Дуэ Ф увеличивает нормальные показатели АЧТВ приблизительно в 1.5 раза.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: кровоточивость или кровотечение.

Лечение: отмена препарата; при необходимости проводят симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимого взаимодействия препарата Вессел Дуэ Ф с другими препаратами не установлено.

При применении сулодексида не рекомендуется одновременно использовать антикоагулянты (прямые и непрямые) и антиагреганты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АЛЬФА ВАССЕРМАНН ООО
115114 Москва, Дербеневская наб. 11
корп. А, сектор 2, эт. 2
Тел.: (495) 913-68-39

ВЕСТИБО (VESTIBO®)

BETAHISTINE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
CATALENT Germany Schorndorf GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки круглые, плоские, со скошенными краями, белого или почти белого цвета, с маркировкой "B8" с одной стороны.

	1 таб.
бетагистина дигидрохлорид	8 мг

Вспомогательные вещества: повидон К90 – 2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 33 мг, лактозы моногидрат – 70 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.5 мг, кросповидон – 6 мг, стеариновая кислота – 4.5 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки круглые, плоские, со скошенными краями, белого или почти белого цвета, с маркировкой "B16" с одной стороны и риской с другой стороны.

	1 таб.
бетагистина дигидрохлорид	16 мг

Вспомогательные вещества: повидон К90 – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 66 мг, лактозы моногидрат – 140 мг, кремния диоксид коллоидный – 5 мг, кросповидон – 12 мг, стеариновая кислота – 9 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с одной стороны.

	1 таб.
бетагистина дигидрохлорид	24 мг

Вспомогательные вещества: повидон К90 – 6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 99 мг, лактозы моногидрат – 210 мг, кремния диоксид коллоидный – 7.5 мг, кросповидон – 18 мг, стеариновая кислота – 13.5 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

actavis
Вестибо 24 мг
Бетагистин
Гистамина препарат
30 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог гистамина. Является слабым агонистом гистаминовых H_1-рецепторов и довольно мощным антагонистом гистаминовых H_3-рецепторов. Оказывает гистаминоподобное и вазодилатирующее действие. Воздействует на кохлеарный кровоток и центральный вестибулярный аппарат.

Действие препарата включает в себя вазодилатацию во внутреннем ухе (опосредованно через гистаминовые H_3- и H_1-рецепторы), ингибирующий эффект в отношении вестибулярных ядер (через гистаминовые H_3-рецепторы) и импульсной активности ампулярных рецепторов. Путем прямого агонистического воздействия на гистаминовые H_1-рецепторы сосудов внутреннего уха и прекапиллярные сфинктеры микроциркуляторного русла, расположенные в сосудистой полоске (stria vascularis), а также опосредованно через гистаминовые H_3-рецепторы, улучшает микроциркуляцию и проницаемость капилляров внутреннего уха, нормализует давление эндолимфы в лабиринте и улитке, увеличивает кровоток в базилярной артерии.

Обладает выраженным центральным эффектом, являясь антагонистом гистаминовых H_3-рецепторов ядер вестибулярного нерва. Нормализует проводимость в полисинаптических нейронах вестибулярных ядер на уровне ствола головного мозга. Опосредованно воздействуя на гистаминовые H_3-рецепторы, повышает в стволе головного мозга содержание серотонина, снижающего активность вестибулярных ядер.

Способствует устранению нарушений как со стороны вестибулярного, так и кохлеарного аппарата: снижает частоту и интенсивность головокружений, уменьшает шум в ушах, способствует улучшению слуха в случаях его снижения.

Бетагистин стимулирует гистаминовые H_1-рецепторы, поэтому не оказывает седативного эффекта и не вызывает сонливости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь бетагистина дигидрохлорид быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 3 ч. Связывание с белками плазмы низкое.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 3-4 ч.

Практически полностью выводится с мочой в виде метаболита (2-пиридилуксусной кислоты) в течение 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- водянка лабиринта внутреннего уха;
- вестибулярные и лабиринтные нарушения, в т.ч. головокружение, шум и боль в ушах, головная боль, тошнота, рвота, снижение слуха;
- вестибулярный неврит;
- лабиринтит;
- доброкачественное позиционное головокружение (в т.ч. после нейрохирургических операций);
- болезнь Меньера;
- вертебробазилярная недостаточность, посттравматическая энцефалопатия, атеросклероз сосудов головного мозга (в составе комплексной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат в таблетках по 8 мг следует назначать по 1 таб. 3 раза/сут.

Препарат в таблетках по 16 мг следует назначать по 1 таб. 3 раза/сут.

Препарат в таблетках по 24 мг следует назначать по 1/2-1 таб. 2 раза/сут.

Максимальная суточная доза – 48 мг. Лечение длительное.

Таблетки следует принимать внутрь во время еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия (тошнота, рвота).

Аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- феохромоцитома;
- бронхиальная астма;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- I триместр беременности;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, во II и III триместрах беременности, а также детям.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению в I триместре беременности.

С *осторожностью* следует назначать препарат во II и III триместрах беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапевтический эффект препарата в ряде случаев появляется лишь спустя несколько месяцев от начала лечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головная боль, гиперемия кожи лица, головокружение, тахикардия, снижение АД, бронхоспазм.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антигистаминные препараты при одновременном приеме снижают эффект препарата Вестибо.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

☆ВИАГРА® (VIAGRA®)

SILDENAFIL

зарегистрировано и произведено
PFIZER PGM (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, ромбовидные, слегка двояковыпуклые, со срезанными и закругленными краями, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "VGR 25" – на другой.

1 таб.

силденафил (в форме цитрата) .... 25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 78.291 мг, кальция гидрофосфат – 26.097 мг, кроскармеллоза натрия – 7.5 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки:* опадрай голубой OY-LS-20921 (гипромеллоза, лактоза, триацетин, титана диоксид (E171), алюминиевый лак на основе индигокармина (E132)) – 3.75 мг и опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин) – 1.125 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, ромбовидные, слегка двояковыпуклые, со срезанными и закругленными краями, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "VGR 50" – на другой.

1 таб.

силденафил (в форме цитрата) .... 50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 156.581 мг, кальция гидрофосфат – 52.194 мг, кроскармеллоза натрия – 15 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав пленочной оболочки:* опадрай голубой OY-LS-20921 (гипромеллоза, лактоза, триацетин, титана диоксид (E171), алюминиевый лак на основе индигокармина (E132)) – 7.5 мг и опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин) – 2.25 мг.

1 шт. – блистеры (1, 2) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

2 шт. – блистеры (1, 2) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

4 шт. – блистеры (1, 3) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, ромбовидные, слегка двояковыпуклые, со срезанными и закругленными краями, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "VGR 100" – на другой.

1 таб.

силденафил (в форме цитрата) .... 100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 313.162 мг, кальция гидрофосфат – 104.388 мг, кроскармеллоза натрия – 30 мг, магния стеарат – 12 мг.

Состав пленочной оболочки:* опадрай голубой OY-LS-20921 (гипромеллоза, лактоза, триацетин, титана диоксид (E171), алюминиевый лак на основе индигокармина (E132)) – 15 мг и опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин) – 4.5 мг.

1 шт. – блистеры (1, 2) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

2 шт. – блистеры (1, 2) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

* к пленочному покрытию может быть добавлено до 30 мкг/г ванилина и/или биотина; при этом содержание одного или обоих компонентов в пленочном покрытии составит до 0.75 мкг, 1.5 мкг и 3 мкг для дозировок 25 мг, 50 мг и 100 мг соответственно.

Pfizer
ВИАГРА
силденафил
50мг
12
Pfizer

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Силденафил является мощным селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5).

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови.

Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело у человека, но усиливает эффект NO посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 in vitro, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 – в 10 раз; ФДЭ1 – более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 – более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ3, что имеет важнейшее значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.

Клинические данные

Кардиологические исследования

Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев. Максимальное снижение систолического АД в положении лежа после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8.3 мм рт.ст., а диастолического АД – 5.3 мм рт.ст. Более выраженное, но также преходящее действие на АД отмечалось у пациентов, принимавших нитраты.

В исследовании гемодинамического эффекта силденафила в однократной дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелой ИБС (более чем у 70% пациентов был стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии), систолическое и диастолическое АД в состоянии покоя уменьшалось на 7% и 6% соответственно, а легочное систолическое давление снижалось на 9%. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не нарушал кровоток в стенозированных коронарных артериях, а также приводил к увеличению (примерно на 13%) аденозин-индуцированного коронарного кровотока как в стенозированных, так и в интактных коронарных артериях.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 144 пациента с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, принимающих антиангинальные препараты (кроме нитратов), выполняли физические упражнения до того момента, когда выраженность симптомов стенокардии уменьшилась. Продолжительность выполнения упражнения была достоверно больше (19.9 сек; 0.9-38.9 сек) у пациентов, принимавших силденафил в однократной дозе 100 мг по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект переменой дозы силденафила (до 100 мг) у мужчин (n=568) с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более двух антигипертензивных препаратов. Силденафил улучшил эрекцию у 71% мужчин по сравнению с 18% в группе плацебо. Частота неблагоприятных эффектов была сравнима с таковой в других группах пациентов, так же как у лиц, принимающих более трех антигипертензивных препаратов.

Исследования зрительных нарушений

У некоторых пациентов через 1 ч после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнсворта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 ч после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке глаза. Силденафил не оказывал влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании пациентов с доказанной ранневозрастной макулярной дегенерацией (n=9) силденафил в однократной дозе 100 мг переносился хорошо. Не было выявлено никаких клинически значимых изменений зрения, оцениваемых по специальным визуальным тестам (острота зрения, решетка Амслер, цветовое восприятие, моделирование прохождения цвета, периметр Хэмфри и фотостресс).

Эффективность

Эффективность и безопасность силденафила оценивали в 21 рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью до 6 месяцев у 3000 пациентов в возрасте от 19 до 87 с эректильной дисфункцией различной этиологии (органической, психогенной или смешанной). Эффективность препарата оценивали глобально с использованием дневника эрекций, международного индекса эректильной функции (валидированный опросник о состоянии сексуальной функции) и опроса партнера. Эффективность силденафила, определенная как способность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта, была продемонстрирована во всех проведенных исследованиях и была подтверждена в долгосрочных исследованиях продолжительностью 1 год. В исследованиях с применением фиксированной дозы соотношение пациентов, сообщивших, что терапия улучшила их эрекцию, составляло: 62% (доза силденафила 25 мг), 74% (доза силденафила 50 мг) и 82% (доза силденафила 100 мг), по сравнению с 25% в группе плацебо. Анализ международного индекса эректильной функции показал, что дополнительно к улучшению эрекции лечение силденафилом также повышало качество оргазма, позволяло достичь удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения.

Согласно обобщенным данным, среди пациентов, сообщивших об улучшении эрекции при лечении силденафилом были 59% больных диабетом, 43% пациентов, перенесших радикальную простатэктомию и 83% пациентов с повреждениями спинного мозга (по сравнению с 16%, 15% и 12% в группе плацебо соответственно).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Всасывание

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет 40% (25-63%). In vitro силденафил в концентрации примерно 1.7 нг/мл (3.5 нМ) подавляет ФДЭ5 человека на 50%. После однократного приема 100 мг препарата внутрь средняя C_{max} свободного силденафила составляет 18 нг/мл (38 нМ) и достигается при приеме натощак в среднем в течение 60 мин (30-120 мин).

При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается; T_{max} увеличивается на 60 мин, а C_{max} снижается в среднем на 29%. Однако степень абсорбции достоверно не изменяется (AUC снижается на 11%).

Распределение

V_d силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л.

Связывание силденафила и его основного циркулирующего N-десметильного метаболита с белками плазмы составляет около 96% и не зависит от общей концентрации силденафила. Менее 0.0002% дозы (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата.

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (минорный путь).

Основной циркулирующий активный метаболит, который образуется в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму.

По селективности действия на ФДЭ метаболит сопоставим с силденафилом, а его активность в отношении ФДЭ5 in vitro составляет примерно 50% активности силденафила.

Концентрация метаболита в плазме крови составляет примерно 40% от таковой силденафила.

N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; его $T_{1/2}$ составляет около 4 ч.

Выведение

Общий клиренс силденафила из организма равен 41 л/ч, а конечный $T_{1/2}$ – 3-5 ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, с калом (примерно 80% дозы) и в меньшей степени – с мочой (примерно 13% дозы).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У здоровых людей пожилого возраста (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного активного вещества в плазме примерно на 40% превышает его концентрацию у молодых (18-45 лет) пациентов. Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

При почечной недостаточности легкой (КК 50-80 мл/мин) и средней (КК 30-49 мл/мин) степени тяжести фармакокинетические параметры силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяются.

При почечной недостаточности тяжелой степени (КК ≤30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению AUC (100%) и C_{max} (88%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

У пациентов с циррозом печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (84%) и C_{max} (47%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь.

Для большинства пациентов рекомендуемая доза составляет 50 мг примерно за 1 ч до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз/сут.

У **пациентов пожилого возраста** коррекции дозы не требуется.

При **почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин)** коррекции дозы не требуется, при **почечной недостаточности тяжелой степени (КК<30 мл/мин)** дозу силденафила следует снизить до 25 мг.

Поскольку выведение силденафила нарушается у **пациентов с повреждением печени (например, при циррозе)**, дозу препарата следует снизить до 25 мг.

Совместное применение с другими препаратами

При совместном применении с ритонавиром максимальная разовая доза препарата Виагра® не должна превышать 25 мг, кратность применения – 1 раз в 48 ч.

При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза препарата Виагра® должна составлять 25 мг.

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать препарат Виагра® следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты обычно слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.

В исследованиях с применением фиксированной дозы установлено, что частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы.

Органы и системы органов	Побочные эффекты	Силденафил (%)	Плацебо (%)
Наиболее часто (>1/10)			
Нервная система	головная боль	10.8	2.8
Сердечно-сосудистая система	вазодилатация (приливы крови к лицу)	10.9	1.4
Часто (>1/100 и <1/10)			
Нервная система	головокружение	2.9	1.0
Орган зрения	изменения зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету)	2.5	0.4
	хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета)	1.1	0.03
Сердечно-сосудистая система	учащенное сердцебиение	1.0	0.2
Дыхательная система	ринит (заложенность носа)	2.1	0.3
Пищеварительная система	диспепсия	3.0	0.4

При применении препарата Виагра® в дозах, превышавших рекомендуемые, побочные эффекты были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

Аллергические реакции: реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь).

Со стороны ЦНС: судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение АД, обмороки, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: рвота.

Со стороны органа зрения: боль в глазах, покраснение глаз/инъекции склер.

Со стороны половой системы: длительная эрекция и/или приапизм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов;
- одновременное применение препарата с другими средствами для лечения нарушений эрекции (безопасность и эффективность комбинированной терапии не изучена);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- женщины;
- повышенная чувствительность к силденафилу или к любому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при анатомической деформации полового члена (в т.ч. при ангуляции, кавернозном фиброзе или болезни Пейрони); при заболеваниях, предрасполагающих к развитию приапизма (таких как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитопения); при заболеваниях, сопровождающихся кровотечением; при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; наследственном пигментном ретините; сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, перенесенном в последние 6 мес инфаркте миокарда, инсульте, тяжелых, угрожающих жизни аритмиях, артериальной гипертензии (АД более 170/100 мм рт.ст.) или гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для диагностики нарушений эрекции, определения их возможных причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование. Средства лечения эректильной дисфункции должны использоваться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), или у пациентов с факторами риска развития приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкемия).

Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна.

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность нежелательна у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией (АД >170/100 мм рт.ст.) или гипотензией (АД <90/50 мм рт.ст.). В клинических исследованиях показано отсутствие различий в частоте развития инфаркта миокарда (1.1 на 100 человек в год) или частоте смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (0.3 на 100 человек в год) у пациентов, получавших препарат Виагра®, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как серьезные сердечно-сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными или иными факторами.

Гипотензия

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым эффектом и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата Виагра® врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат Виагра® следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием препарата Виагра® следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата Виагра®. Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Зрительные нарушения

Были отмечены редкие случаи развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва как причины ухудшения или потери зрения на фоне применения всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, гиперлипидемия и курение. Причинно-следственной связи между приемом ингибиторов ФДЭ5 и развитием передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва не выявлено.

Врач должен информировать пациента о повышении риска развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, если это состояние у него уже отмечалось. В случае внезапной потери зрения пациентам следует немедленно оказать необходимую медицинскую помощь.

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения препарата Виагра® у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому силденафил следует применять с осторожностью.

Нарушения слуха

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ5 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. В случае внезапного ухудшения слуха или потери слуха на фоне приема силденафила следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссида натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека in vitro. Данные о безопасности применения силденафила у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Виагра® у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с легочной гипертензией, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил 12.9%, плацебо 0%), чем у пациентов с первичной легочной гипертензией (силденафил 3%, плацебо 2.4%). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше (8.8%), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К (1.7%).

Применение совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции

Безопасность и эффективность препарата Виагра® совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На фоне приема препарата Виагра® какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось. Однако поскольку при приеме препарата возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При однократном приеме препарата в дозе до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Гемодиализ не ускоряет клиренс силденафила, т.к. последний активно связывается с белками плазмы и не выводится с мочой.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние других лекарственных средств на метаболизм силденафила

Метаболизм силденафила происходит, в основном, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс силденафила.

При одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила.

Циметидин (в дозе 800 мг), являющийся неспецифическим ингибитором CYP3A4, при одновременном приеме с силденафилом (в дозе 50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг одновременно с эритромицином – специфическим ингибитором CYP3A4 (при приеме эритромицина по 500 мг 2 раза/сут в течение 5 дней) – на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови приводит к увеличению AUC силденафила на 182%.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и саквинавира (в дозе 1200 мг 3 раза/сут), являющегося как ингибитором ВИЧ-протеазы, так и ингибитором CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови, C_{max} силденафила в крови повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетические параметры саквинавира.

Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол или итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза/сут), являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и сильным ингибитором изоферментов системы цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению C_{max} силденафила на 300% (в 4 раза), а AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови приблизительно составляла 200 нг/мл (при однократном применении одного силденафила – 5 нг/мл).

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы CYP3A4, то C_{max} свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.

Ингибиторы изофермента CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), изофермента CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

Одновременный прием азитромицина (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($ИК_{50}$ >150 мкмоль). При применении силденафила в рекомендуемых дозах его C_{max} составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении, так и при применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 7/7 мм рт.ст., 9/5 мм рт.ст. и 8/4 мм рт.ст. соответственно, а в положении стоя – 6/6 мм рт.ст., 11/4 мм рт.ст. и 4/5 мм рт.ст. соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

Признаков значимого взаимодействия силденафила с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено.

Силденафил в дозе 100 мг не оказывает влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы при их постоянной концентрации в крови, таких как саквинавир и ритонавир, одновременно являющихся субстратами CYP3A4.

Силденафил в дозе 50 мг не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг.

Силденафил в дозе 50 мг не усиливает гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола в крови в среднем 0.08% (80 мг/дл).

У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (в дозе 100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет 8 мм рт.ст. (систолического) и 7 мм рт.ст. (диастолического).

Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

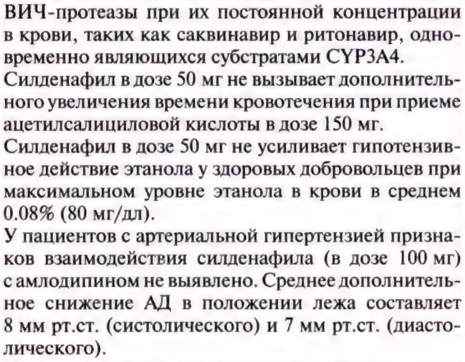
УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00


ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

ВИБУРКОЛ® (VIBURCOL®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории ректальные гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, торпедобразной формы; с очень слабым своеобразным запахом (без прогорклого запаха); на продольном срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

	1 супп.
Chamomilla recutita (Chamomilla) (хамомилла рекутита (хамомилла)) D1	1.1 мг
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D2	1.1 мг
Solanum dulcamara (Dulcamara) (солянум дулькамара (дулькамара)) D4	1.1 мг
Plantago major (Plantago) (плантаго майор (плантаго)) D3	1.1 мг
Pulsatilla pratensis (Pulsatilla) (пульсатилла пратенсис (пульсатилла)) D2	2.2 мг
Calcium carbonicum Hahnemanni (Conchae) (кальциум карбоникум Ганемани (конхэ)) D8	4.4 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый (Adeps solidus) – 1089 мг (до получения суппозитория массой 1.1 г).

6 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

12 суппозиториев по 1,1 г
Viburcol®
Гомеопатический лекарственный препарат
Суппозитории ректальные гомеопатические
Вибуркол®
-Heel

ВИЗАННА (VISANNE®)

DIENOGEST

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, с плоской поверхностью и скошенными краями, с гравировкой "B" на одной стороне.

	1 таб.
диеногест (микронизированный)	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 62.8 мг, крахмал картофельный – 36 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 18 мг, повидон K25 – 8.1 мг, тальк – 4.05 мг, кросповидон – 2.7 мг, магния стеарат – 1.35 мг.

14 шт. – блистеры (2) – коробки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – коробки картонные.
14 шт. – блистеры (12) – коробки картонные.

Визанна таблетки 2 мг
Визанна таблетки 2 мг
Диеногест
BAYER
2x14 таблеток
Для приема внутрь

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Диеногест является производным нортестостерона, характеризуясь антиандрогенной активностью, составляющей примерно одну треть от активности ципротерона ацетата. Диеногест связывается с рецепторами прогестерона в матке человека, обладая лишь 10% относительного сродства прогестерона. Несмотря на низкое сродство к рецепторам прогестерона, диеногест характеризуется мощным прогестагенным эффектом in vivo. Диеногест не обладает существенной минералокортикоидной или глюкокортикоидной активностью in vivo.

Диеногест воздействует на эндометриоз путем подавления трофических эффектов эстрогенов в отношении эутопического и эктопического эндометрия, вследствие снижения продукции эстрогенов в яичниках и уменьшения их концентрации в плазме.

При продолжительном применении вызывает начальную децидуализацию ткани эндометрия с последующей атрофией эндометриоидных очагов. Дополнительные свойства диеногеста, такие как иммунологический и антиангиогенный эффекты, как представляется, способствуют его подавляющему воздействию на пролиферацию клеток.

Не отмечено снижения минеральной плотности костной ткани (МПК), а также существенного влияния препарата Визанна на стандартные лабораторные параметры, включая общие и биохимические показатели крови, печеночные ферменты, липиды и HbA1C. Диеногест умеренно снижает выработку эстрогенов в яичниках.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После перорального приема диеногест быстро и практически полностью всасывается. C_{max} в сыворотке крови, составляющая 47 нг/мл, достигается примерно через 1.5 ч после разового перорального приема. Биодоступность составляет около 91%. Фармакокинетика диеногеста в дозовом диапазоне от 1 до 8 мг характеризуется дозозависимостью.

Распределение

Диеногест связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), а также с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). 10% от общей концентрации вещества в сыворотке крови находится в виде свободного стероида, тогда как около 90% неспецифически связано с альбумином.

Кажущийся V_d диеногеста составляет 40 л.

Фармакокинетика диеногеста не зависит от уровня ГСПГ. Концентрация диеногеста в сыворотке крови после ежедневного приема возрастает примерно в 1.24 раза, достигая равновесной концентрации через 4 дня приема. Фармакокинетика диеногеста после многократного приема Визанны может быть спрогнозирована на основе фармакокинетики после разового приема.

Метаболизм

Диеногест почти полностью метаболизируется преимущественно путем гидроксилирования с образованием нескольких практически неактивных метаболитов. Исходя из результатов исследований in vitro и in vivo, основным ферментом, участвующим в метаболизме диеногеста, является CYP3A4. Метаболиты выводятся очень быстро, так что преобладающей фракцией в плазме крови является неизмененный диеногест.

Скорость метаболического клиренса из сыворотки крови составляет 64 мл/мин.

Выведение

Концентрация диеногеста в сыворотке крови снижается двухфазно. $T_{1/2}$ в терминальной фазе составляет приблизительно 9-10 ч. После приема внутрь в дозе 0.1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов, которые выделяются через почки и кишечник в соотношении примерно 3:1. $T_{1/2}$ метаболитов при их экскреции почками составляет 14 ч. После перорального приема приблизительно 86% полученной дозы выводится в течение 6 дней, причем основная часть выводится за первые 24 ч, преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение эндометриоза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Визанна назначается на 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии принимается врачом в зависимости от клинической картины.

Прием таблеток можно начинать в любой день менструального цикла. Принимают по 1 таб./сут без перерыва, предпочтительно в одно и то же время каждый день, при необходимости запивая водой или другой жидкостью. Таблетки необходимо принимать непрерывно вне зависимости от кровотечений из влагалища. После завершения приема таблеток из одной упаковки начинают прием таблеток из следующей, не делая перерыва в приеме препарата.

При пропуске таблеток и в случае рвоты и/или диареи (если это происходит в пределах 3-4 ч после приема таблетки) эффективность препарата Визанна может снижаться. В случае пропуска одной или нескольких таблеток женщине следует принять 1 таблетку, как только она об этом вспомнит, а затем на следующий день продолжить прием таблеток в обычное время. Вместо таблетки, которая не абсорбировалась вследствие рвоты или диареи, также следует выпить 1 таблетку.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне.

В таблице 1 приводятся нежелательные лекарственные реакции (НЛР), распределенные по классам системы органов. Побочные эффекты в каждой частотной группе представлены в порядке убывания частоты. Частота определяется как часто (от ≥1/100 до <1/10) и нечасто (от ≥1/1000 до <1/100).

Таблица 1. Распределенные по категориям показатели относительной частоты женщин с НЛР

Часто	**Нечасто**
Со стороны системы кроветворения	
	Анемия
Метаболизм и алиментарные нарушения	
Увеличение массы тела	Снижение массы тела Повышение аппетита
Со стороны ЦНС	
Головная боль Мигрень Сниженное настроение Нарушение сна (включая бессонницу) Нервозность Потеря либидо Изменение настроения	Дисбаланс периферической нервной системы Нарушение внимания Тревожность Депрессия Колебания настроения
Со стороны органа зрения	
	Ощущение сухости глаз
Со стороны органа слуха	
	Звон в ушах
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
	Неуточненное нарушение кровообращения Сердцебиение Артериальная гипотензия
Со стороны дыхательной системы	
	Одышка
Со стороны пищеварительной системы	
Тошнота Боли в области живота (включая боли внизу живота и боли в эпигастрии) Метеоризм Ощущение распирания живота Рвота	Диарея Запор Дискомфорт в области живота Воспалительные заболевания ЖКТ Гингивит
Со стороны кожных покровов	
Акне Алопеция	Сухость кожи Гипергидроз Зуд Аномалии роста волос, в т.ч. гирсутизм и гипертрихоз Онихоклазия Перхоть Дерматит Реакции фоточувствительности Нарушение пигментации
Со стороны костно-мышечной системы	
Боли в спине	Боли в костях Мышечные спазмы Боли в конечностях Ощущение тяжести в конечностях
Со стороны мочевыделительной системы	
	Инфекция мочевых путей (включая цистит)
Со стороны половой системы	
Дискомфорт в молочных железах (включая увеличение молочных желез и боли в молочных железах) Киста яичника (включая геморрагическую кисту) Приливы жара Маточные кровотечения/кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения) Аменорея	Кандидоз влагалища Сухость в вульвовагинальной области (включая сухость слизистых) Выделения из половых органов (включая выделения из влагалища) Боли в тазовой области Атрофический вульвовагинит Фиброзно-кистозная мастопатия Уплотнение молочных желез
Прочие	
Астеническое состояние (включая утомляемость, астению и недомогание) Раздражительность	Отек (включая отек лица)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Визанна не следует применять при наличии любого из перечисленных ниже состояний, часть из которых является общей для всех препаратов, содержащих только гестагенный компонент. Если какое-либо из данных состояний разовьется на фоне приема препарата Визанна, использование препарата следует немедленно прекратить:

- острый тромбофлебит, венозные тромбоэмболии в настоящее время;
- заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в т.ч. ИБС, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени);
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в т.ч. рак молочной железы;
- кровотечения из влагалища неясного генеза;
- холестатическая желтуха беременных в анамнезе;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у подростков не установлены);
- повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ.

С *осторожностью:* депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбофлебит глубоких вен в анамнезе, венозные тромбоэмболии в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении препарата Визанна у беременных женщин ограничены. Данные, полученные в исследованиях на животных, и данные о применении диеногеста у женщин при беременности не выявили специфического риска для беременности, развития плода, родов и развития ребенка после рождения. Препарат Визанна не следует назначать беременным женщинам в связи с отсутствием необходимости лечения эндометриоза в период беременности.

Прием препарата Визанна в период грудного вскармливания не рекомендован, т.к. исследования на животных указывают на выделение диеногеста с грудным молоком.

Решение о прекращении грудного вскармливания или об отказе от приема Визанны принимается, исходя из оценки соотношения пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы лечения для женщины.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом приема препарата Визанна необходимо исключить беременность. Во время приема препарата Визанна при необходимости контрацепции пациенткам рекомендуется применять негормональные контрацептивные методы (например, барьерный).

Фертильность

Согласно имеющимся данным, во время приема препарата Визанна у большинства пациенток происходит подавление овуляции. Однако Визанна не является контрацептивом.

Согласно имеющимся данным, физиологический менструальный цикл восстанавливается в пределах 2 месяцев после прекращения приема препарата Визанна.

Вопрос о применении препарата Визанна у женщин с внематочной беременностью в анамнезе или с нарушением функции маточных труб должен решаться только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска.

Поскольку Визанна представляет собой препарат только с гестагенным компонентом, можно предположить, что особые предостережения и меры предосторожности при использовании других препаратов такого типа действительны и в отношении препарата Визанна, хотя не все из них подтверждены в процессе клинических исследований препарата Визанна.

При наличии или усугублении любого из перечисленных ниже состояний или факторов риска, перед началом или продолжением приема препарата Визанна следует провести индивидуальную оценку соотношения пользы и риска.

Нарушения кровообращения

В процессе эпидемиологических исследований было получено недостаточно фактов, подтверждающих наличие связи между использованием препаратов только с гестагенным компонентом и повышенным риском инфаркта миокарда или тромбоэмболии сосудов головного мозга. Риск сердечно-сосудистых эпизодов и нарушений мозгового кровообращения связан, скорее, с увеличением возраста, артериальной гипертонией и курением. Риск развития инсульта у женщин с артериальной гипертонией может немного повышаться на фоне приема препаратов только с гестагенным компонентом.

Эпидемиологические исследования указывают на возможность статистически не значимого повышения риска венозной тромбоэмболии (тромбоза глубоких вен, эмболии легочной артерии) в связи с применением препаратов только с гестагенным компонентом. К общепризнанным факторам риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) относятся соответствующий семейный анамнез (ВТЭ у брата, сестры или у одного из родителей в относительно раннем возрасте), возраст, ожирение, продолжительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство или массивная травма. В случае продолжительной иммобилизации рекомендуется прекратить прием препарата Визанна (при плановой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и возобновить применение препарата только через две недели после полного восстановления двигательной способности.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

При развитии или подозрении на развитие артериального или венозного тромбоза прием препарата следует немедленно прекратить.

Опухоли

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска (ОР=1.24) развития рака молочной железы у женщин, использовавших на момент исследования пероральные контрацептивы (ПК), преимущественно эстроген-гестагенные препараты. Этот повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения использования комбинированных пероральных контрацептивов. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение количества подобных диагнозов у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы в настоящий момент или использовавших комбинированные пероральные контрацептивы ранее, невелико по отношению к общему показателю риска возникновения рака молочной железы. Риск выявления рака молочной железы у женщин, использующих гормональные контрацептивы только с гестагенным компонентом, возможно, сходен по величине с соответствующим риском в связи с применением комбинированных пероральных контрацептивов. Однако факты, относящиеся к препаратам только с гестагенным компонентом, основаны на гораздо меньших по численности популяциях использующих их женщин и поэтому менее убедительны, чем данные по комбинированным пероральным контрацептивам. Установить причинно-следственную связь на основе этих исследований не представляется возможным. Выявленная картина возрастания риска может обуславливаться более ранней диагностикой рака молочной железы у женщин, принимающих ПК, биологическим действием ПК или сочетанием обоих факторов. Злокачественные опухоли молочной железы, которые диагностируются у женщин, когда-либо применявших ПК, как правило, клинически менее выражены, чем у женщин, которые никогда не использовали гормональную контрацепцию.

В редких случаях на фоне использования гормональных веществ, подобных тому, которое содержится в препарате Визанна, отмечались доброкачественные, и еще реже – злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к представляющему угрозу для жизни внутрибрюшному кровотечению. Если у женщины, принимающей препарат Визанна, имеют место сильные боли в верхней части живота, увеличена печень или присутствуют признаки внутрибрюшного кровотечения, то при дифференциальной диагностике следует учесть вероятность наличия печеночной опухоли.

Изменение характера кровотечений

У большинства женщин прием препарата Визанна влияет на характер менструальных кровотечений.

На фоне применения препарата Визанна могут усиливаться маточные кровотечения, например, у женщин с аденомиозом или лейомиомой матки. Обильные и продолжительные по времени кровотечения могут приводить к анемии (в некоторых случаях тяжелой). В таких случаях следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Визанна.

Другие состояния

Пациентки с депрессией в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении. Если депрессия рецидивирует в серьезной форме, препарат следует отменить.

В целом, Визанна, по всей видимости, не влияет на АД у женщин с нормальным АД. Однако если на фоне приема препарата Визанна возникает стойкая клинически значимая артериальная гипертония, рекомендуется отменить препарат и назначить антигипертензивное лечение.

При рецидиве холестатической желтухи и/или холестатического зуда, впервые возникших на фоне беременности или предшествующего применения половых стероидов, препарат Визанна необходимо отменить.

Визанна может оказывать незначительное влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе. Женщины, страдающие сахарным диабетом, в особенности при наличии сахарного диабета беременных в анамнезе, во время приема препарата Визанна нуждаются в тщательном наблюдении.

В некоторых случаях может иметь место хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам, склонным к развитию хлоазмы, в период приема препарата Визанна следует избегать воздействия солнца или ультрафиолетового излучения.

Во время применения препарата Визанна могут возникать персистирующие фолликулы яичников (часто называемые функциональными кистами яичников). Большинство таких фолликулов носит асимптоматический характер, хотя некоторые могут сопровождаться болями в области таза.

Лактоза

В 1 таблетке препарата Визанна содержится 63 мг лактозы моногидрата. Находящимся на безлактозной диете пациенткам с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Iapp или глюкозо-галактозная мальабсорбция, следует учитывать содержащийся в препарате Визанна объем лактозы.

Женщины в постменопаузе

Не применяется у данной категории пациенток.

Пациентки с почечной недостаточностью

Не имеется данных, указывающих на необходимость корректировки дозы у пациенток с заболеваниями почек.

Медицинское обследование

Перед началом или возобновлением приема препарата Визанна следует подробно ознакомиться с историей болезни пациентки и провести физикальное и гинекологическое обследование. Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки (но не реже чем 1 раз в 3-6 месяцев) и должны включать измерение АД, оценку состояния молочных желез, брюшной полости и тазовых органов, включая цитологическое исследование эпителия шейки матки.

Использование в педиатрии

Визанна противопоказана **детям и подросткам до 18 лет** (эффективность и безопасность применения у подростков не установлены).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Как правило, препарат Визанна не влияет на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами, однако пациентки, у которых отмечаются нарушения концентрации внимания, должны соблюдать осторожность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия. Специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Отдельные индукторы или ингибиторы ферментов (изофермента CYP3A)

Гестагены, в т.ч. диеногест, метаболизируются преимущественно с участием CYP3A4, расположенной как в слизистой кишечника, так и в печени. Следовательно, индукторы или ингибиторы CYP3A4 могут влиять на метаболизм гестагенных препаратов. Повышенный клиренс половых гормонов, обусловленный индукцией ферментов, может приводить к снижению терапевтического эффекта препарата Визанна, а также вызывать побочные эффекты, например, изменение характера маточных кровотечений.

Снижение клиренса половых гормонов в связи с ингибированием ферментов может увеличивать экспозицию диеногеста и вызывать побочные эффекты.

Вещества, способные индуцировать ферменты

Может иметь место взаимодействие с лекарствами, индуцирующими микросомальные ферменты (например, системы цитохрома P450), в результате чего клиренс половых гормонов может увеличиваться (к таким лекарствам относятся фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, невирапин, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой).

Максимальная индукция ферментов, как правило, отмечается не раньше чем через 2-3 недели, однако затем может сохраняться в течение не менее 4 недель после прекращения терапии.

Эффект индуктора CYP3A4 рифампицина изучался у здоровых женщин в постменопаузе. При одновременном приеме рифампицина с таблетками эстрадиола валерата/диеногеста отмечалось существенное снижение равновесной концентрации и системной экспозиции диеногеста. Системная экспозиция диеногеста при равновесной концентрации, определяемая по величине AUC (0-24 ч), была снижена на 83%.

Вещества, способные ингибировать ферменты

Известные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты (например, кетоконазол, итраконазол, флуконазол), циметидин, верапамил, макролиды (например, эритромицин, кларитромицин и рокситромицин), дилтиазем, ингибиторы протеаз (например, ритонавир, саквинавир, индинавир, нелфинавир), антидепрессанты (например, нефазодон, флувоксамин, флуоксетин) и грейпфрутовый сок, могут повышать концентрацию гестагенов в плазме крови и вызывать побочные эффекты.

В одном исследовании, в процессе которого изучался эффект ингибиторов CYP3A4 (кетоконазола, эритромицина), концентрации эстрадиола валерата и диеногеста в плазме крови при равновесной концентрации были повышены. В случае одновременного приема с мощным ингибитором кетоконазолом величина AUC (0-24 ч) при равновесной концентрации у диеногеста возросла на 186%. При одновременном применении с умеренным ингибитором CYP3A4 эритромицином величина AUC (0-24 ч) у диеногеста при равновесной концентрации увеличилась на 62%. Клиническое значение этих взаимодействий не выяснено.

Влияние диеногеста на другие лекарственные вещества

Исходя из данных исследований ингибирования in vitro, клинически значимое взаимодействие препарата Визанна с опосредуемым ферментами системы цитохрома P450 метаболизмом других лекарственных веществ маловероятно.

Примечание: для выявления возможных взаимодействий следует ознакомиться с инструкциями сопутствующих лекарственных средств.

Взаимодействие с пищевыми продуктами

Прием пищи с высоким содержанием жиров не влиял на биодоступность препарата Визанна.

Другие виды взаимодействия

Прием гестагенов может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, плазменные концентрации белков(-носителей), например, фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного обмена и параметры свертывания.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

☆ВИЗАРСИН® (VIZARSIN®)

SILDENAFIL

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "25" на одной стороне.

	1 таб.
силденафила цитрат	35.12 мг,
что соответствует содержанию силденафила	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (авицел PH101) – 36.88 мг, кальция дигидрофосфат – 51 мг, кроскармеллоза натрия – 6 мг, гипромеллоза – 4.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая (авицел PH102) – 15 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав оболочки: опадрай II 31K58875 белый – 5 мг (гипромеллоза – 28%, лактозы моногидрат – 40%, титана диоксид – 24%, триацетин – 8%).

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "50" на одной стороне.

	1 таб.
силденафила цитрат	70.24 мг,
что соответствует содержанию силденафила	50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (авицел PH101) – 73.76 мг, кальция гидрофосфат – 102 мг, кроскармеллоза натрия – 12 мг, гипромеллоза – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая (авицел PH102) – 30 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав оболочки: опадрай II 31K58875 белый – 10 мг (гипромеллоза – 28%, лактозы моногидрат – 40%, титана диоксид – 24%, триацетин – 8%).

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "100" на одной стороне.

	1 таб.
силденафила цитрат	140.48 мг,
что соответствует содержанию силденафила	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (авицел PH101) – 147.52 мг, кальция гидрофосфат – 204 мг, кроскармеллоза натрия – 24 мг, гипромеллоза – 18 мг, целлюлоза микрокристаллическая (авицел PH102) – 60 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав оболочки: опадрай II 31K58875 белый – 20 мг (гипромеллоза – 28%, лактозы моногидрат – 40%, титана диоксид – 24%, триацетин – 8%).

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Визарсин
100 мг
таблетки, покрытые
пленочной оболочкой
Силденафил
4 таблетки

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения эректильной дисфункции. Силденафил является мощным селективным ингибитором циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5). Восстанавливает нарушенную эректильную функцию за счет усиления притока крови к половому члену.

Физиологический процесс, лежащий в основе эрекции полового члена, включает в себя высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле под действием сексуальной стимуляции. NO активирует фермент гуанилатциклазу и повышает содержание цГМФ, которая расслабляет гладкомышечные клетки кавернозного тела и способствует увеличению притока крови. Силденафил оказывает периферическое воздействие на эрекцию. Не обладает прямым расслабляющим действием на изолированное кавернозное тело у человека, но усиливает релаксирующее действие NO. При активации связи NO/цГМФ, которое происходит под действием сексуальных стимулов, подавление ФДЭ5 силденафилом приводит к повышению цГМФ в кавернозном теле. Таким образом, для развития желаемого фармакологического действия силденафила необходима сексуальная стимуляция.

Исследования in vitro показали, что силденафил селективен в отношении ФДЭ5, участвующей в процессе развития эрекции. Его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных фосфодиэстераз. Он в 10 раз менее эффективен в отношении ФДЭ6, которая принимает участие в фотопередаче в сетчатке. В максимальных рекомендуемых дозах он в 80 раз менее селективен в отношении ФДЭ1, в 700 раз – в отношении ФДЭ2, ФДЭ3, ФДЭ4, ФДЭ7, ФДЭ8, ФДЭ9, ФДЭ10 и ФДЭ11.

Активность силденафила в отношении ФДЭ5 примерно в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца. Силденафил вызывает небольшое транзиторное снижение АД, которое в большинстве случаев не имеет клинических проявлений. Среднее максимальное снижение систолического АД в положении лежа после приема силденафила внутрь в дозе 100 мг составляет 8.4 мм рт.ст. Соответствующее изменение диастолического АД составляет 5.5 мм рт.ст. Это снижение АД обусловлено сосудорасширяющими свойствами силденафила, возможно, связанного с повышением уровня цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов. Однократное применение силденафила внутрь в дозе до 100 мг не сопровождалось клинически значимыми изменениями на ЭКГ у здоровых добровольцев.

Силденафил не оказывает влияния на сердечный выброс и не изменяет кровоток через стенозированные артерии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Силденафил быстро всасывается. C_{max} в плазме крови при приеме внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 мин (30-120 мин). Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40% (25-63%). После приема внутрь AUC и C_{max} силденафила увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне рекомендованных доз (25-100 мг).

При приеме силденафила с жирной пищей снижается скорость его всасывания, T_{max} увеличивается в среднем на 60 мин, C_{max} снижается в среднем на 29%.

Распределение

V_d силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. Поскольку силденафил (и его основной циркулирующий N-десметильный метаболит) на 96% связывается с белками плазмы крови, средняя концентрация в плазме крови свободной фракции силденафила составляет 18 нг/мл (38 нМ). У здоровых добровольцев менее 0.0002% дозы (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после однократного приема силденафила в дозе 100 мг.

Метаболизм

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Основной циркулирующий активный метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Этот метаболит обладает профилем селективности к фосфодиэстеразам, аналогичным профилю силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 in vitro составляет примерно 50% от активности основного вещества. Концентрация метаболита в плазме крови составляет около 40% концентрации силденафила. N-десметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, конечный $T_{1/2}$ – 3-5 ч. Конечный $T_{1/2}$ метаболита составляет около 4 ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, с калом (примерно 80% дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13% дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У здоровых пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила и его активного N-десметил-метаболита в плазме крови примерно на 90% выше, чем у молодых (18-45 лет). Из-за различий в связывании с белками плазмы крови, обусловленных возрастом, соответствующее повышение концентрации силденафила в плазме крови составляет 40%.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени (КК 30-80 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменялась. Среднее значение AUC и C_{max} N-десметильного метаболита увеличивались на 126% и 73% соответственно, по сравнению со здоровыми пациентами такого же возраста. Вследствие высокой индивидуальной вариабельности эти различия не достигли статистической значимости. При почечной недостаточности тяжелой степени (КК 30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению значения AUC (100%) и C_{max} (88%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

У пациентов с циррозом печени (класс A и B по шкале Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (84%) и C_{max} (47%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Силденафил эффективен только при наличии сексуальной стимуляции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. При применении препарата Визарсин® с пищей действие препарата может развиться позже, чем при применении его натощак.

Рекомендуемая доза составляет 50 мг/сут, принимается примерно за 1 ч до предполагаемой сексуальной активности. В зависимости от эффективности и переносимости дозу препарата Визарсин® можно увеличить до 100 мг/сут или снизить до 25 мг/сут.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг/сут. Максимальная рекомендуемая частота применения препарата составляет 1 раз/сут.

Коррекция дозы препарата Визарсин® у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

При **почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин)** коррекция дозы не требуется, при **почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин)** дозу препарата Визарсин® следует снизить до 25 мг/сут.

У **пациентов с нарушениями функции печени** (например, цирроз печени) доза составляет 25 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения).

Аллергические реакции: реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь).

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, гипестезия; редко – цереброваскулярные нарушения, обморок; неизвестно – транзиторные ишемические атаки, судороги.

Со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения, преходящие нарушения цветового восприятия (хроматопсия); нечасто – поражение конъюнктивы, нарушение слезообразования; неизвестно – передняя ишемическая невропатия неартериального генеза (NAION), окклюзия сосудов сетчатки, сужение полей зрения.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: нечасто – головокружение, шум в ушах; редко – глухота*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – приливы крови к коже лица; нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; редко – артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий; неизвестно – желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная остановка сердца.

Со стороны дыхательной системы: часто – заложенность носа; редко – носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия; нечасто – рвота, тошнота, сухость во рту.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – миалгия.

Со стороны половой системы: неизвестно – приапизм, длительная эрекция.

Со стороны организма в целом: нечасто – боль в груди, общая слабость.

* Внезапное снижение или потеря слуха отмечались в небольшом количестве случаев в ходе постмаркетингового применения или в ходе клинических исследований всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременное применение с донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) или нитратами в любой лекарственной форме, т.к. силденафил может усиливать гипотензивное действие нитратов (учитывая известное влияние силденафила на NO/цГМФ);
- применение у мужчин, которым не рекомендуется сексуальная активность (например, пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или тяжелая сердечная недостаточность);
- снижение зрения вследствие передней ишемической оптической невропатии неартериального генеза (NAION), независимо от того, связана она или нет с применением ингибиторов ФДЭ5;
- установленная врожденная дистрофия сетчатки, в т.ч. пигментный ретинит (retinitis pigmentosa);
- выраженные нарушения функции печени;

- артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.);
- недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата.

По зарегистрированному показанию препарат Визарсин® не предназначен для применения у женщин.

С осторожностью следует назначать препарат при непереносимости лактозы, недостаточности лактазы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции; заболеваниях сердечно-сосудистой системы; синдроме множественной системной атрофии; анатомической деформации полового члена; приапизме; серповидно-клеточной анемии; множественной миеломе; лейкозе; одновременном применении альфа-адреноблокаторов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

По зарегистрированному показанию препарат Визарсин® не предназначен для применения у женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед назначением лекарственной терапии необходимо тщательно оценить анамнез и провести клиническое обследование для диагностики эректильной дисфункции и выявления ее возможных причин.

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции следует оценить состояние пациента. Силденафил оказывает системное сосудорасширяющее действие, приводящее к небольшому и преходящему снижению АД. Перед применением силденафила следует тщательно оценить риск возможных нежелательных вазодилатирующих эффектов у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (например, аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением автономной регуляции АД.

Визарсин® усиливает гипотензивное действие нитратов.

При постмаркетинговом применении силденафила были отмечены серьезные сердечно-сосудистые события, включающие инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, внезапную коронарную смерть, желудочковые аритмии, геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки, артериальную гипертензию или гипотензию. У большинства из этих пациентов, но не у всех, присутствовали предрасполагающие факторы сердечно-сосудистого риска. Многие отмеченные явления развивались в течение короткого промежутка времени после приема силденафила даже в отсутствие сексуальной активности. Невозможно точно определить, связаны ли эти явления непосредственно с описанными или другими факторами.

Препараты для лечения сексуальной дисфункции, включая силденафил, необходимо с осторожностью применять у пациентов с анатомическими деформациями полового члена (такими как ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), а также у пациентов с состояниями, предрасполагающими к приапизму (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкемия).

Безопасность и эффективность силденафила в комбинации с другими препаратами, предназначенными для лечения нарушений эрекции, не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

На фоне применения силденафила и других ингибиторов ФДЭ5 были отмечены случаи расстройства зрения и развития передней ишемической оптической невропатии неартериального генеза. Пациентов необходимо информировать о том, что в случае потери зрения или внезапного его ухудшения необходимо прекратить применение препарата Визарсин® и немедленно обратиться к врачу.

Силденафил следует применять с осторожностью пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, поскольку одновременное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической артериальной гипотензии у отдельных восприимчивых пациентов. Артериальная гипотензия чаще всего развивается через 4 ч после применения силденафила. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у таких пациентов, силденафил следует начинать принимать только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики на фоне приема альфа-адреноблокаторов. Применение силденафила следует начинать с дозы 25 мг. Кроме этого, следует разъяснить пациенту, что можно предпринять в случае развития артериальной гипотензии.

Исследования с тромбоцитами человека показали, что силденафил потенцирует противосвертывающий эффект натрия нитропруссида in vitro. Отсутствует информация о безопасности применения силденафила у пациентов с кровотечениями или активными пептическими язвами. Поэтому силденафил может применяться у таких пациентов только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Препарат Визарсин® содержит лактозу, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата с непереносимостью лактозы, недостаточностью лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Препарат Визарсин® не предназначен для применения у женщин.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводились исследования по изучению влияния на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами, однако из-за возможности нарушения зрения, головокружения, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головная боль, приливы крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома P450 – CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличить клиренс силденафила.

Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) и силденафила снижает его клиренс.

Ритонавир повышает AUC силденафила в 11 раз; одновременное применение этих лекарственных препаратов не рекомендуется. При необходимости одновременного применения с ритонавиром максимальная разовая доза препарата Визарсин® не должна превышать 25 мг, а кратность применения – 1 раз в 48 ч.

При одновременном применении силденафила (100 мг 1 раз/сут) и ингибитора ВИЧ-протеазы и ингибитора изофермента CYP3A4 саквинавира, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови (1200 мг 3 раза/сут), C$_{max}$ силденафила повышается на 140%, а AUC – на 210%. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, предположительно, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Применение силденафила в дозе 100 мг 1 раз/сут одновременно с эритромицином, специфическим ингибитором CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови (по 500 мг 2 раза/сут в течение 5 дней), приводит к увеличению AUC силденафила на 182%. У здоровых мужчин-добровольцев азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не влиял на AUC, C$_{max}$, T$_{max}$, константу скорости выведения и T$_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (в дозе 800 мг), неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (в дозе 50 мг) здоровыми добровольцами вызывал повышение концентрации силденафила в плазме на 56%.

Грейпфрутовый сок, слабый ингибитор CYP3A4, может умеренно повышать плазменные концентрации силденафила.

Однократное применение антацидов (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.

Хотя специальные фармакокинетические исследования со всеми препаратами не проводились, популяционный фармакокинетический анализ не выявил изменений фармакокинетики силденафила при одновременном применении с такими ингибиторами изофермента CYP2C9, как толбутамид, варфарин, фенитоин, с ингибиторами изофермента CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты), тиазидными и аналогичными диуретиками, петлевыми и калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами или индукторами изофермента CYP450 (такими как рифампицин, барбитураты).

Никорандил представляет собой гибрид нитрата и активатора калиевых каналов. Из-за наличия нитратного компонента он может вступать в нежелательное взаимодействие с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные препараты

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК$_{50}$ >150 мкмоль). При применении силденафила в рекомендуемых дозах его C$_{max}$ в плазме крови составляют около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что Визарсин® может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Отсутствуют данные о взаимодействии силденафила с неспецифическими ингибиторами фосфодиэстераз, такими как теофиллин или дипиридамол.

Учитывая известное влияние силденафила на NO/цГМФ, он может усиливать гипотензивное действие нитратов, поэтому его одновременное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой лекарственной форме противопоказано.

Одновременное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической артериальной гипотензии у отдельных восприимчивых пациентов. Артериальная гипотензия чаще всего развивается через 4 ч после приема силденафила. В трех специальных исследованиях по лекарственному взаимодействию у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП) со стабильной гемодинамикой на фоне приема доксазозина (в дозах 4 мг и 8 мг) одновременно вводился силденафил (в дозах 25 мг, 50 мг, или 100 мг). Во всех трех исследованиях наблюдалось среднее дополнительное снижение АД в положении лежа на 7/7 мм рт.ст., 9/5 мм рт.ст., и 8/4 мм рт.ст. и дополнительное снижение АД в положении стоя на 6/6 мм рт.ст., 11/4 мм рт.ст., и 4/5 мм рт.ст., соответственно. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов со стабильной гемодинамикой на фоне приема доксазозина отмечены редкие случаи развития симптоматической постуральной гипотензии. В этих описанных случаях развивалось головокружение или ощущение легкости, но без развития обморочных состояний. Чтобы уменьшить вероятность развития ортостатической гипотензии, необходимо добиться стабильного состояния при терапии альфа-адреноблокаторами перед началом применения силденафила.

Не было выявлено значимого взаимодействия при одновременном применении силденафила (в дозе 50 мг) и толбутамида (в дозе 250 мг) или варфарина (в дозе 40 мг), которые метаболизируются с участием CYP2C9.

Силденафил (в дозе 50 мг) не потенцирует увеличение времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой (в дозе 150 мг).

Силденафил (в дозе 50 мг) не потенцирует гипотензивный эффект этанола у здоровых добровольцев при максимальном содержании этанола в крови 80 мг/дл.

Обобщение имеющихся данных по следующим лекарственным препаратам: диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, вазодилататоры и антигипертензивные средства центрального действия, блокаторы адренергических нейронов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы альфа-адренорецепторов, не выявили различий в профиле неблагоприятных реакций у пациентов, одновременно принимавших силденафил или плацебо. В специально проведенном исследовании силденафил (в дозе 100 мг) применялся одновременно с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией, и дополнительно снижал систолическое АД в положении лежа, в среднем, на 8 мм рт.ст., а диастолическое АД – на 7 мм рт.ст. Это дополнительное снижение АД оказалось таким же, как при применении только силденафила у здоровых добровольцев.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ВИЗИН® АЛЕРДЖИ (VISINE® ALERGY)

LEVOCABASTINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
FAMAR S.A. (Греция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли глазные 0.05%*** в виде однородной суспензии белого цвета.

	1 мл
левокабастина гидрохлорид	540 мкг,
что соответствует содержанию левокабастина	500 мкг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 48.26 мкл, натрия гидрофосфат – 8.66 мг, натрия гидрофосфата моногидрат – 5.38 мг, гипромеллоза (2910 3 мПа.с) – 2.5 мг, полисорбат 80 – 1 мг, бензалкония хлорид – 150 мкг (в виде 50% раствора – 30 мкл), динатрия эдетат – 150 мкг, вода для инъекций – до 1 мл.

4 мл – флаконы полиэтиленовые (1) с капельным устройством и контролем первого вскрытия – пачки картонные.

Визин®
АЛЕРДЖИ
Левокабастин
Средство от аллергии
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ В ТЕЧЕНИЕ 5 МИНУТ
Капли глазные 0,05% 4 мл
Визин
АЛЕРДЖИ
Капли глазные 0,05% 4 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоаллергический препарат, селективный блокатор гистаминовых H_1-рецепторов продолжительного действия. Местный эффект наступает в течение 5 мин. Визин® Алерджи устраняет типичные симптомы аллергического конъюнктивита (зуд, покраснение, отек конъюнктивы и век, слезотечение).

Действие продолжается до 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После закапывания в глаза в дозе 15 мкг/капля абсорбируется около 6 мкг левокабастина. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 6 ч.

Связывание левокабастина с белками плазмы крови составляет приблизительно 55%.

Метаболизм и выведение

Основной метаболит левокабастина, ацилглюкуронид, образуется при глюкуронировании, которое является основным путем образования метаболитов.

$T_{1/2}$ левокабастина составляет 39-70 ч. Левокабастин выводится преимущественно почками в неизмененном виде (около 70% от абсорбированного количества).

ПОКАЗАНИЯ

- аллергический конъюнктивит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют местно.

Для **взрослых и детей старше 12 лет:** по 1 капле в каждый глаз 2 раза/сут, при необходимости – 3-4 раза/сут. Лечение следует продолжать до исчезновения симптомов.

Поскольку глазные капли Визин® Алерджи представляют собой суспензию, перед каждым применением флакон необходимо встряхивать.

Использование флакона-капельницы

Снять крышку с флакона-капельницы и перевернуть флакон.

Не дотрагиваться кончиком флакона каких-либо поверхностей.

После применения завинтить крышку флакона-капельницы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления, которые отмечались в ходе клинических исследований

Со стороны органа зрения: раздражение глаз.

Постмаркетинговые данные

Определение частоты нежелательных явлений: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи).

Со стороны органа зрения: часто – боль в области глаза, затуманивание зрения; нечасто – отек век; частота неизвестна – конъюнктивит, блефарит, гиперемия глаза, ощущение жжения, зуд, слезотечение.

Системные реакции: частота неизвестна – ангионевротический отек, аллергические реакции, контактный дерматит, крапивница; часто – головная боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ношение контактных линз;
- детский возраст до 12 лет;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью: пациенты пожилого возраста, нарушение функции почек.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Отсутствуют данные о применении левокабастина у беременных женщин. Поэтому не рекомендуется применять глазные капли Визин® Алерджи при беременности, за исключение случаев, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Левокабастин выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В *доклинических исследованиях* на животных левокабастин при системном введении в дозах до 2500 раз (в пересчете на мг/кг) выше рекомендуемой максимальной дозы для местного применения у людей не вызывал эмбриотоксических и тератогенных эффектов. У животных при системном применении левокабастина в дозах, более чем в 5000 раз (в пересчете на мг/кг) превышающих рекомендуемую максимальную дозу для местного применения у человека, отмечены тератогенные свойства и/или увеличение гибели эмбрионов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения не рекомендуется использовать мягкие (гидрофильные) контактные линзы – возможно взаимодействие с входящим в состав препарата бензалкония хлоридом.

Для предупреждения микробной контаминации следует избегать касания пипеткой век и плотно закрывать флакон.

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Глазные капли Визин® Алерджи не влияют на быстроту психомоторных реакций. Препарат могут применять пациенты, которые занимаются вождением автомобиля или работают с техникой.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при случайном приеме внутрь возможно снижение АД, тахикардия, выраженный седативный эффект.

Лечение: форсированный диурез.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Визин® Алерджи не изучено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

Глазные капли Визин® Алерджи следует использовать в течение 1 месяца после первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

Указатель фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

ВИЗИН® КЛАССИЧЕСКИЙ (VISINE® CLASSIC)

TETRYZOLINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
Laboratoire UNITHER (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли глазные*** прозрачные, бесцветные.

	1 мл
тетризолина гидрохлорид	500 мкг

Вспомогательные вещества: кислота борная, натрия тетраборат (боракс), натрия хлорид , вода д/и.

0.5 мл – ампулы прозрачные для однократного применения из полиэтилена низкой плотности, спаянные в виде стрипа (5) – стрипы (2) – пакеты из бумаги/ПЭ/алюминия/пленки (1) – пачки картонные.

ВИЗИН® КЛАССИЧЕСКИЙ (VISINE® CLASSIC)

TETRYZOLINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
KEATA PHARMA Inc. (Канада)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли глазные 0.05%*** прозрачные, бесцветные.

	1 мл
тетризолина гидрохлорид	500 мкг

Вспомогательные вещества: кислота борная, натрия хлорид, динатрия эдетат, бензалкония хлорида раствор 17%, натрия борат, вода очищенная.

15 мл – флаконы пластиковые с капельницей (1) – пачки картонные.

ВИЗОПТИК (VIZOPTIK)

TETRYZOLINE

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли глазные 0.05%*** в виде прозрачного бесцветного раствора.

	1 мл
тетризолина гидрохлорид	500 мкг

Вспомогательные вещества: борная кислота, натрия тетрабората декагидрат, динатрия эдетата дигидрат, бензалкония хлорид, вода очищенная.

15 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – пачки картонные.

⭑Виктоза® (Victoza®)

LIRAGLUTIDE

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения бесцветный или почти бесцветный, прозрачный.

	1 мл	1 шприц-ручка
лираглутид	6 мг	18 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата дигидрат – 1.42 мг, пропиленгликоль – 14 мг, фенол – 5.5 мг, кислота хлористоводородная/натрия гидроксид – q.s., вода для инъекций – до 1 мл.

3 мл – картриджи стеклянные (1) – шприц-ручки (1) – пачки картонные.

3 мл – картриджи стеклянные (1) – шприц-ручки (2) – пачки картонные.

3 мл – картриджи стеклянные (1) – шприц-ручки (3) – пачки картонные.

VICTOZA
Виктоза®
6 мг/мл
Victoza
Виктоза®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Механизм действия

Лираглутид представляет собой аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae, имеющий 97% гомологичности с человеческим ГПП-1, который связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека. Рецептор ГПП-1 служит мишенью для нативного ГПП-1 – эндогенного гормона инкретина, вызывающего стимуляцию глюкозозависимой секреции инсулина в бета-клетках поджелудочной железы. В отличие от нативного ГПП-1, фармакокинетический и фармакодинамический профили лираглутида позволяют вводить его пациентам 1 раз/сут.

Профиль длительного действия лираглутида при п/к инъекции обеспечивается тремя механизмами: самоассоциацией, в результате которой происходит замедленное всасывание препарата, связыванием с альбумином и более высоким уровнем ферментативной стабильности по отношению к дипептидилпептидазе-4 (ДПП-4) и ферменту нейтральной эндопептидазы (НЭП), за счет чего обеспечивается длительный $T_{1/2}$ препарата из плазмы. Действие лираглутида осуществляется за счет взаимодействия со специфическими рецепторами ГПП-1, в результате чего повышается концентрация цАМФ. Под действием лираглутида происходит глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы. Одновременно лираглутид подавляет излишне высокую глюкозозависимую секрецию глюкагона. Таким образом, при повышении концентрации глюкозы крови происходит стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона. С другой стороны, во время гипогликемии лираглутид снижает секрецию инсулина, но не подавляет секрецию глюкагона. Механизм снижения уровня гликемии включает также небольшую задержку опорожнения желудка. Лираглутид снижает массу тела и уменьшает жировую массу тела при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и снижение расхода энергии.

Исследования на экспериментальных животных моделях с предиабетом показали, что лираглутид замедляет развитие сахарного диабета. Диагностика in vitro показала, что лираглутид является мощным фактором специфической стимуляции пролиферации бета-клеток поджелудочной железы и предупреждает образование цитокинов и свободных жирных кислот, индуцирующих смерть бета-клеток (апоптоз). In vivo лираглутид повышает биосинтез инсулина и увеличивает массу бета-клеток у экспериментальных животных моделей с сахарным диабетом. Когда концентрация глюкозы нормализуется, лираглутид перестает увеличивать массу бета-клеток поджелудочной железы.

Фармакодинамика

Лираглутид обладает длительным 24-часовым действием и улучшает гликемический контроль путем снижения концентрации глюкозы крови натощак и после еды у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Глюкозозависимая секреция инсулина

При возрастании концентрации глюкозы в крови лираглутид увеличивает секрецию инсулина. При применении поэтапной инфузии глюкозы секреция инсулина после введения однократной дозы лираглутида пациентам с сахарным диабетом 2 типа возрастает до уровня, сопоставимого с таковым у здоровых лиц.

Функция бета-клеток поджелудочной железы

Лираглутид улучшал функцию бета-клеток поджелудочной железы, что подтверждается первой и второй фазой инсулинового ответа и максимальной секреторной активностью бета-клеток. Фармакодинамические исследования пациентов с сахарным диабетом 2 типа показали восстановление первой фазы секреции инсулина (в/в введение инсулина), улучшение второй фазы секреции инсулина (гипергликемический клэмп-тест) и максимальную секреторную активность инсулина (тест стимуляции аргинином).

В ходе 52-недельной терапии препаратом Виктоза® произошло улучшение функции бета-клеток поджелудочной железы, что подтверждается оценкой гомеостатической модели функции бета-клеток поджелудочной железы (НОМА-индекс) и соотношением инсулина к проинсулину.

Секреция глюкагона

Лираглутид, стимулируя секрецию инсулина и подавляя секрецию глюкагона, уменьшает концентрацию глюкозы в крови. Лираглутид не подавляет глюкагоновый ответ на низкую концентрацию глюкозы. Кроме того, на фоне лираглутида наблюдалась более низкая выработка эндогенной глюкозы.

Опорожнение желудка

Лираглутид вызывает небольшую задержку опорожнения желудка, что приводит к снижению интенсивности поступления постпрандиальной глюкозы в кровь.

Масса тела, состав тела и расход энергии

У пациентов с повышенной массой тела, включенных в долгосрочные клинические исследования лираглутида, последний вызвал значительное снижение массы тела. Сканирование при помощи методов КТ и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) показало, что потеря массы тела произошла, в первую очередь, из-за потери жировой ткани пациентов. Эти результаты объясняются тем, что во время терапии лираглутидом у пациентов снижаются ощущение голода и расход энергии.

Электрофизиология сердца (ЭФс)

Действие лираглутида на процесс реполяризации в сердце было протестировано в исследовании ЭФс. Применение лираглутида в равновесной концентрации в ежедневной дозе до 1.8 мг не продуцирует пролонгацию ЭФс.

Клиническая эффективность

3992 пациента с сахарным диабетом 2 типа были рандомизированы в 5 двойных слепых клинических исследованиях безопасности и эффективности, осуществленных в целях оценки влияния препарата Виктоза® на гликемический контроль. Терапия препаратом Виктоза® вызвала клинически и статистически значимое улучшение показателя HbA_{1c}, концентрации глюкозы натощак и постпрандиальной глюкозы по сравнению с плацебо.

Гликемический контроль

Препарат Виктоза® в виде монотерапии в течение 52 недель вызвал статистически значимое ($p<0.0014$) и продолжительное снижение показателя HbA_{1c} по сравнению с этим же показателем у пациентов, получавших терапию глимепиридом. При этом отмеченное снижение HbA_{1c} ниже 7% сохранялось на протяжении 12 месяцев.

У пациентов с HbA_{1c} выше 9.5% в исходной точке исследования данный показатель снизился на 2.1% на фоне монотерапии препаратом Виктоза®, в то время как у пациентов, участвующих в клинических исследованиях комбинированного применения препарата Виктоза®, средний показатель HbA_{1c} снизился на 1.1-2.5%.

Препарат Виктоза® в течение 26-недельной комбинированной терапии с метформином, препаратами сульфонилмочевины или метформином и тиазолидиндионом вызвал статистически значимое ($p<0.0001$) и продолжительное снижение показателя HbA_{1c} по сравнению с таковым у пациентов, получавших плацебо.

У пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Виктоза® и метформином, добавление инсулина детемир обеспечило большую эффективность по сравнению с терапией препаратом Виктоза® и метформином после 26 недель лечения (снижение показателя HbA_{1c} на 0.52%).

Было доказано, что эффективность препарата Виктоза® в дозе 0.6 мг в комбинации с препаратами сульфонилмочевины или метформином превосходит плацебо, но, в то же время, ниже по сравнению с дозами 1.2 мг и 1.8 мг.

Соотношение пациентов, достигших снижения показателя HbA_{1c}

На фоне монотерапии препаратом Виктоза® в течение 52-недельного исследования число пациентов, достигших показателя $HbA_{1c}<7\%$, статистически значимо выросло ($p\le0.0007$) по сравнению с числом пациентов, получавших глимепирид. На 26-й неделе применения препарата Виктоза® в сочетании с метформином, препаратами производных сульфонилмочевины или комбинацией метформина с тиазолидиндионом число пациентов, достигших показателя $HbA_{1c}\le6.5\%$, статистически значимо выросло ($p\le0.0001$) по отношению к числу пациентов, которые получали терапию пероральными гипогликемическими препаратами без добавления препарата Виктоза®.

В группах пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Виктоза® и метформином, процентное соотношение пациентов, достигших целевого показателя HbA_{1c} (<7% и ≤6.5%), было значительно выше при терапии инсулин детемир+лираглутид 1.8 мг+метформин, по сравнению с терапией лираглутид 1.8 мг+метформин ($p\le0.0001/p=0.0016$).

В ходе 26-недельного исследования комбинированного применения препарата Виктоза® удалось достичь показателя HbA_{1c} <7% у большего числа пациентов, получавших препарат в виде комбинированной терапии, по сравнению с числом пациентов, получавших его в виде монотерапии.

Уровень гликемии натощак

Концентрация глюкозы натощак снизилась на 13-43.5 мг% (0.72-2.42 ммоль/л) на фоне применения препарата Виктоза® как в виде монотерапии, так и в комбинации с одним или двумя пероральными гипогликемическими препаратами. Это снижение наблюдалось уже в течение первых двух недель лечения.

Постпрандиальный уровень гликемии

Применение препарата Виктоза® в течение трех дней приема стандартной пищи помогло снизить концентрацию постпрандиальной глюкозы на 31-49 мг% (1.68-2.71 ммоль/л).

Масса тела

52-недельная монотерапия препаратом Виктоза® ассоциировалась с устойчивым снижением массы тела.

На протяжении всего периода клинического исследования устойчивое снижение массы тела также ассоциировалось с применением препарата Виктоза® в комбинации с метформином и в сочетании с комбинацией метформина с производными сульфонилмочевины или комбинацией метформина с тиазолидиндионом.

Снижение массы тела у пациентов, получающих препарат Виктоза® в комбинации с метформином, также наблюдалось после добавления инсулина детемир.

Наибольшее снижение массы тела наблюдалось у пациентов, имевших в исходной точке исследования повышенный индекс массы тела (ИМТ).

Монотерапия препаратом Виктоза® в течение 52 недель вызвала уменьшение среднего объема талии на 3.0-3.6 см.

Снижение массы тела наблюдалось у всех пациентов, получавших терапию препаратом Виктоза®, независимо от того, испытывали они или нет побочную реакцию в виде тошноты.

Препарат Виктоза® в составе комбинированной терапии с метформином снизил объем подкожно-жировой клетчатки на 13-17%.

Неалкогольный стеатогепатоз

Лираглутид уменьшает выраженность стеатогепатоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Показатели АД

Долгосрочные клинические исследования показали, что препарат Виктоза® снижает показатели систолического АД в среднем на 2.3-6.7 мм рт.ст. в первые две недели лечения. Препарат Виктоза®, согласно АТР III, уменьшает частоту возникновения метаболического синдрома. Снижение систолического АД наступало до начала уменьшения массы тела.

Другие клинические данные

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности препарата Виктоза® (в дозах 1.2 мг и 1.8 мг) и ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина в дозе 100 мг у пациентов, не достигших адекватного контроля на терапии метформином, после 26 недель лечения доказано лучшее снижение показателя HbA_{1c} при применении препарата Виктоза® в обеих дозах по сравнению с ситаглиптином (-1.24%, -1.5% по сравнению с -0.9%, $p<0.0001$). Значительно большее количество пациентов достигает показателя HbA_{1c} ниже 7% при применении препарата Виктоза® по сравнению с ситаглиптином (43.7% и 56% по сравнению с 22%, $p<0.0001$). Снижение массы тела у пациентов, получавших препарат Виктоза®, было значительно больше по сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин (-2.9 кг и -3.4 кг в сравнении с -1 кг, $p<0.0001$). По сравнению с пациентами, получавшими ситаглиптин, у пациентов, получавших препарат Виктоза®, чаще отмечалась тошнота. Однако тошнота была преходящей. Частота случаев легкой гипогликемии незначительно отличалась при лечении препаратом Виктоза® и ситаглиптином (0.178 и 0.161, в сравнении с 0.106 случая/пациента в год). Снижение показателя HbA_{1c} и преимущество препарата Виктоза® по сравнению с ситаглиптином наблюдалось после 26-й недели лечения препаратом Виктоза® (1.2 мг и 1.8 мг) и подтверждалось после 52-й недели лечения (-1.29% и -1.51% в сравнении с -0.88%, $p<0.0001$). Через 52 недели применения ситаглиптина пациенты были переведены на препарат Виктоза®, что привело к дополнительному и статистически значимому снижению показателя HbA_{1c} на 78-й неделе лечения (0.24% и 0.45%, 95 CI: от 0.41 до 0.07 и от -0.67 до 0.23), но контрольная группа пациентов не была доступна.

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности препарата Виктоза® (в дозе 1.8 мг) и эксенатида (в дозе 10 мкг 2 раза/сут) у пациентов, не достигших адекватного контроля на терапии метформином и/или производными сульфонилмочевины, после 26 недель применения препарата Виктоза® отмечено большее снижение показателя HbA_{1c} по сравнению с эксенатидом (-1.12% в сравнении с -0.79%, $p<0.0001$). Значительно большее количество пациентов достигает показателя HbA_{1c} ниже 7% на терапии препаратом Виктоза® по сравнению с эксенатидом (54.2% по сравнению с 43.4%, $p=0.0015$). Обе терапии показали среднюю потерю массы тела приблизительно 3 кг. Количество пациентов, сообщавших о тошноте, было ниже в группе пациентов, получавших препарат Виктоза®, по сравнению с эксенатидом. Частота случаев легкой гипогликемии была значительно ниже в группе пациентов, получавших препарат Виктоза®, по сравнению с эксенатидом (1.932 в сравнении с 2.6 случая/пациента в год, $p=0.01$). Через 26 недель применения эксенатида пациенты были переведены на препарат Виктоза®, что привело к дополнительному снижению показателя HbA_{1c} на 40-й неделе лечения (-0.32%, $p<0.0001$), 13% пациентов удалось достичь показателя HbA_{1c} ниже 7%.

Терапия препаратом Виктоза® в течение 52 недель улучшила инсулиночувствительность по сравнению с таковой у препаратов сульфонилмочевины, что было выявлено при помощи гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности HOMA-IR.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Всасывание лираглутида после п/к введения происходит медленно, время достижения C_{max} в плазме – 8-12 ч после введения дозы препарата. C_{max} лираглутида в плазме после п/к инъекции в однократной дозе 0.6 мг составляет 9.4 нмоль/л. При введении лираглутида в дозе 1.8 мг средний показатель его C_{ss} в плазме (AUC_{0-24}) достигает приблизительно 34 нмоль/л. Экспозиция лираглутида усиливается пропорционально введенной дозе. После введения лираглутида в однократной дозе внутрипопуляционный коэффициент вариации AUC составляет 11%. Абсолютная биодоступность лираглутида после п/к введения составляет приблизительно 55%.

Распределение

Кажущийся V_d лираглутида в тканях после п/к введения составляет 11-17 л. Средний V_d лираглутида после в/в введения составляет 0.07 л/кг. Лираглутид в значительной степени связывается с белками плазмы крови (>98%).

Метаболизм

На протяжении 24 ч после введения здоровым добровольцам однократной дозы меченного радиоактивным изотопом [^{3}H]-лираглутида главным компонентом плазмы оставался неизмененный лираглутид. Были обнаружены два метаболита в плазме (≤9% и ≤5% от уровня общей радиоактивности в плазме крови). Лираглутид метаболизируется эндогенно подобно крупным белкам, без привлечения какого-либо специфического органа в качестве пути выведения.

Выведение

После введения дозы [^{3}H]-лираглутида, неизмененный лираглутид не определялся в моче или кале. Лишь незначительная часть введенной радиоактивности в виде связанных с лираглутидом метаболитов (6% и 5% соответственно) выводилась почками или через кишечник. Радиоактивные вещества почками или через кишечник выводятся, в основном, в течение первых 6-8 дней после введения дозы препарата, и представляют собой три метаболита. Средний клиренс из организма после п/к введения лираглутида в однократной дозе составляет приблизительно 1.2 л/ч с элиминационным $T_{1/2}$ примерно 13 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Данные фармакокинетических исследований в группе здоровых добровольцев и анализ фармакокинетических данных, полученных в популяции пациентов (от 18 до 80 лет), свидетельствуют о том, что возраст не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных при исследовании действия лираглутида у пациентов женского и мужского пола, и данные фармакокинетических исследований в группе здоровых добровольцев свидетельствуют о том, что пол не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Популяционный фармакокинетический анализ данных, полученных при исследовании действия лираглутида у субъектов белой, черной, азиатской и латиноамериканской расовых групп, свидетельствует о том, что этническая принадлежность не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Популяционный фармакокинетический анализ данных свидетельствует о том, что ИМТ не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетические свойства лираглутида.

Фармакокинетические свойства лираглутида исследовались в ходе клинического исследования однократной дозы препарата у субъектов с различной степенью печеночной недостаточности. В исследование были включены пациенты с печеночной недостаточностью легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и печеночной недостаточностью тяжелой степени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Экспозиция лираглутида в группе пациентов с нарушениями функции печени была не выше, чем таковая в группе здоровых добровольцев, что указывает на то, что печеночная недостаточность не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику лираглутида.

Фармакокинетика лираглутида изучалась у пациентов с различной степенью почечной недостаточности в исследовании однократной дозы. В данное исследование были включены пациенты с различной степенью почечной недостаточности: от легкой (КК 50-80 мл/мин) до тяжелой (КК <30 мл/мин) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе. Почечная недостаточность не оказала клинически значимого эффекта на фармакокинетику лираглутида.

Исследование препарата Виктоза® у детей не проводилось.

Данные доклинического исследования безопасности

Результаты доклинических токсикологических исследований при введении повторных доз препарата, в т.ч. генотоксичности, показали, что применение лираглутида не создает угрозы для здоровья людей.

Опухоли С-клеток щитовидной железы крыс и мышей были выявлены в ходе двухлетних исследований канцерогенности лекарственного препарата на грызунах и не приводили к летальному исходу. Нетоксическая доза (NOAEL) у крыс не установлена. Появление подобных опухолей у обезьян, получавших терапию лираглутидом в течение 20 месяцев, не отмечалось. Результаты, полученные в ходе исследований на грызунах, связаны с тем, что грызуны проявляют особую чувствительность в отношении опосредуемого рецептором ГПП-1 не генотоксичного специфического механизма. Значимость полученных данных для человека является низкой, однако не может быть полностью исключена. Появления каких-либо других новообразований, связанных с проводимой терапией, не отмечалось.

В исследованиях на животных не выявлено прямого неблагоприятного эффекта препарата на фертильность, но отмечено незначительное увеличение частоты ранней эмбриональной смерти при лечении самой высокой дозой препарата. Введение препарата Виктоза® крысам в середине периода беременности вызвало у них уменьшение массы тела матери и роста эмбриона с не изученным до конца эффектом на ребра, а в группе кроликов – отклонения в скелетной структуре. Рост новорожденных особей в группе крыс во время терапии препаратом Виктоза® снизился, и это снижение устойчиво сохранялось в период после окончания грудного вскармливания в группе моделей, получавших высокие дозы лираглутида. Неизвестно, чем обусловлено такое снижение роста новорожденных особей крыс – снижением потребления ими материнского молока вследствие прямого влияния ГПП-1 либо недостаточной выработкой грудного молока материнскими особями крыс из-за снижения потребления ими калорий.

ПОКАЗАНИЯ

Препарат Виктоза® показан у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне диеты и физических упражнений для достижения гликемического контроля в качестве:

– монотерапии;

– комбинированной терапии с одним или несколькими пероральными гипогликемическими препаратами (с метформином, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионами) у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на предшествующей терапии;

– комбинированной терапии с базальным инсулином у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля на терапии препаратом Виктоза® и метформином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Виктоза® используют 1 раз/сут в любое время, независимо от приема пищи, его можно вводить в виде п/к инъекции в живот, бедро или плечо. Место и время инъекции могут изменяться без коррекции дозы. Однако предпочтительнее вводить препарат приблизительно в одно и то же время суток, в наиболее удобное для пациента время. Препарат Виктоза® нельзя использовать для в/в и в/м введения.

Дозы

Начальная доза препарата составляет 0.6 мг/сут. После применения препарата в течение минимум одной недели дозу следует увеличить до 1.2 мг. Есть данные о том, что у некоторых пациентов эффективность лечения возрастает при увеличении дозы препарата с 1.2 мг до 1.8 мг. С целью достижения наилучшего гликемического контроля у пациента и с учетом клинической эффективности дозу препарата Виктоза® можно увеличить до 1.8 мг после применения его в дозе 1.2 мг в течение минимум одной недели. Применение препарата в ежедневной дозе выше 1.8 мг не рекомендуется.

Препарат Виктоза® рекомендуется применять дополнительно к существующей терапии метформином или комбинированной терапии метформином с тиазолидиндионом. Терапию метформином и тиазолидиндионом можно продолжить в прежних дозах.

Препарат Виктоза® рекомендуется добавлять к проводимой терапии производными сульфонилмочевины или к комбинированной терапии метформином с производными сульфонилмочевины. При добавлении препарата Виктоза® к терапии производными сульфонилмочевины следует учитывать снижение дозы производных сульфонилмочевины с целью минимизации риска возникновения нежелательных гипогликемий.

Для коррекции дозы препарата Виктоза® не требуется проведения самоконтроля глюкозы крови. Однако, в начале терапии препаратом Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины, такой самоконтроль глюкозы крови может потребоваться для коррекции дозы производных сульфонилмочевины.

Не требуется подбора дозы в зависимости от возраста. Имеется ограниченный опыт применения препарата у **пациентов в возрасте 75 лет и старше**.

Не требуется подбора дозы у **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени**. Имеется ограниченный опыт применения препарата у **пациентов с умеренной почечной недостаточностью**. В настоящее время применение препарата Виктоза® у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, в т.ч. у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности**, противопоказано.

В настоящее время имеется ограниченный опыт применения препарата Виктоза® у пациентов с печеночной недостаточностью, поэтому противопоказано использовать его у **пациентов, страдающих печеночной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени**.

Отсутствие данных по применению препарата Виктоза® у **пациентов в возрасте до 18 лет** не позволяет рекомендовать его для лечения больных данной группы.

Руководство по использованию

Препарат Виктоза® нельзя использовать, если он выглядит иначе, чем прозрачная и бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Препарат Виктоза® нельзя использовать, если он подвергся замораживанию.

Препарат Виктоза® можно вводить при помощи игл длиной до 8 мм и толщиной до 32G. Шприц-ручка предназначена для использования в комбинации с одноразовыми инъекционными иглами НовоФайн® или НовоТвист®.

Инъекционные иглы не включены в упаковку.

Пациент должен быть проинформирован о том, что использованную иглу следует выбрасывать после каждой инъекции, а также о том, что нельзя хранить шприц-ручку с присоединенной иглой. Такая мера позволит предотвратить загрязнение, инфицирование и утечку препарата из шприц-ручки и гарантирует точность дозирования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В ходе клинических исследований наиболее часто сообщалось о побочных эффектах со стороны ЖКТ: тошнота и диарея (зарегистрировано у >10% пациентов); рвота, запор, боли в области живота и диспептические явления (зарегистрировано у ≥1%, но ≤10% пациентов).

В начале терапии препаратом Виктоза® указанные желудочно-кишечные побочные явления могут встречаться чаще, но по мере продолжения лечения реакции обычно уменьшаются в течение нескольких дней или недель. Побочные реакции в виде головной боли и инфекций верхних дыхательных путей наблюдались относительно часто (1-10% пациентов). Кроме того, возможно развитие гипогликемических состояний, особенно при применении препарата Виктоза® в сочетании с производными сульфонилмочевины (зарегистрировано у >10% пациентов). Тяжелые гипогликемии главным образом развиваются на фоне комбинированного применения препарата Виктоза® с производными сульфонилмочевины.

О серьезных побочных эффектах сообщалось очень редко.

В таблице 1 приведены сведения о побочных эффектах, выявленных в ходе долгосрочных контролируемых клинических исследований III фазы препарата Виктоза® и при спонтанных (постмаркетинговых) сообщениях. Представлены побочные реакции, выявленные в ходе долгосрочных клинических исследований III фазы с частотой развития >5% при условии, что их частота была выше в группе пациентов, получавших препарат Виктоза®, по сравнению с таковой в группе пациентов, получавших препараты сравнения. Также включены побочные реакции с частотой развития ≥1%, при условии, что их частота была в 2 и более раз выше частоты побочных реакций в группах пациентов, получавших терапию препаратами сравнения.

Частота остальных спонтанных (постмаркетинговых) сообщений была рассчитана исходя из их встречаемости в ходе клинических исследований III фазы.

Все представленные ниже побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований и в постмаркетинговом периоде, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных реакций определена как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 до <1/1000).

Таблица 1. Побочные реакции, выявленные в ходе долгосрочных плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы и спонтанных (постмаркетинговых) сообщений

Органы и системы/ побочные реакции	Частота развития	
	III фаза исследований	Спонтанные сообщения
Нарушения метаболизма и питания		
Гипогликемия	Часто	
Анорексия	Часто	
Снижение аппетита	Часто	
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Часто	
Нарушения со стороны ЖКТ		
Тошнота	Очень часто	
Диарея	Очень часто	
Рвота	Часто	
Диспепсия	Часто	
Боли в верхней части живота	Часто	
Запор	Часто	
Гастрит	Часто	
Метеоризм	Часто	
Вздутие живота	Часто	
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Часто	
Отрыжка	Часто	
Панкреатит (включая острый панкреонекроз)		Очень редко
Нарушения иммунной системы		
Анафилактические реакции		Редко
Инфекции и инвазии		
Инфекции верхних дыхательных путей	Часто	
Общие расстройства и реакции в месте введения		
Недомогание		Нечасто
Реакции в месте введения	Часто	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Острая почечная недостаточность*		Нечасто
Нарушения функции почек*		Нечасто
Нарушения обмена веществ и питания		
Обезвоживание*		Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Крапивница		Нечасто
Сыпь		Часто
Зуд		Нечасто
Нарушения со стороны сердца		
Увеличение ЧСС		Часто

n=2501 пациенты, получающие терапию препаратом Виктоза®

* см. раздел "Особые указания"

Описание отдельных побочных реакций

Гипогликемия

Большинство эпизодов подтвержденной гипогликемии, зарегистрированных в ходе клинических исследований, были легкими.

Во время клинических исследований при применении препарата Виктоза® в виде монотерапии не отмечено случаев возникновения тяжелой гипогликемии.

Тяжелые гипогликемии могут возникать нечасто и, главным образом, наблюдаются при применении препарата Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины (0.02 случая/пациента в год). При применении препарата Виктоза® в сочетании с другими пероральными гипогликемическими препаратами (не производными сульфонилмочевины) развитие гипогликемии наблюдалось очень редко (0.001 случаев/пациента в год).

В ходе терапии лираглутидом в дозе 1.8 мг в сочетании с инсулином детемир и метформином не было отмечено случаев тяжелых гипогликемий. Частота случаев легкой гипогликемии составила 0.228 случая/пациента в год. В группах пациентов, получавших терапию лираглутидом 1.8 мг и метформином, частота случаев легкой гипогликемии составила 0.034 и 0.115 случая/пациента в год соответственно.

Побочные реакции со стороны ЖКТ

В большинстве случаев тошнота имела легкий или умеренный характер, была преходящей и редко приводила к отмене терапии.

20.7% пациентов, получавших препарат Виктоза® в комбинации с метформином, перенесли минимум один эпизод тошноты, а 12.6% – по крайней мере, один эпизод диареи. При применении препарата Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины у 9.1% пациентов отмечен минимум один эпизод тошноты, и у 7.9% – по крайней мере, по одному случаю развития диареи.

В ходе долгосрочных контролируемых клинических исследований (26 недель или более) частота прекращения участия пациентов в исследовании из-за развития побочных эффектов составила 7.8% в группе пациентов, получавших препарат Виктоза®, и 3.4% в группе пациентов, получавших препараты сравнения. Наиболее частыми побочными реакциями, которые приводили к отмене препарата Виктоза®, были тошнота (2.8% пациентов) и рвота (1.5%).

У пациентов в возрасте старше 70 лет частота развития побочных реакций со стороны ЖКТ при применении препарата Виктоза® может быть выше.

При применении препарата Виктоза® у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК ≤60-90 мл/мин) частота побочных реакций со стороны ЖКТ может быть выше.

Иммуногенность

Учитывая возможность иммуногенного влияния белковых и пептидных лекарственных препаратов, применение препарата Виктоза® у пациентов может привести к образованию антител к лираглутиду. Образование антител отмечается в среднем у 8.6% пациентов. Образование антител не приводит к снижению эффективности препарата Виктоза®.

Реакции в месте введения

В ходе долгосрочных (26 недель или более) контролируемых исследований приблизительно у 2% пациентов, получавших препарат Виктоза®, отмечались реакции в месте введения препарата. Эти реакции носили, как правило, легкий характер.

Панкреатит

Сообщалось о нескольких случаях развития острого панкреатита (<0.2%) в ходе долгосрочных клинических исследований. Имеются сообщения о случаях развития панкреатита в пострегистрационном периоде. Частота развития панкреатита не отличается от таковой в данной популяции (пациенты с сахарным диабетом 2 типа). Данные, позволяющие подтвердить или опровергнуть причинно-следственную взаимосвязь развития панкреатита с применением препарата Виктоза®, отсутствуют.

Побочные реакции со стороны щитовидной железы

Общая частота побочных реакций со стороны щитовидной железы во всех промежуточных и долгосрочных клинических исследованиях при применении лираглутида, плацебо и препаратов сравнения составляет 33.5; 30.0 и 21.7 случаев на 1000 пациенто-лет суммарного воздействия соответственно; а частота развития серьезных побочных реакций – соответственно 5.4; 2.1 и 1.2 случаев.

Наиболее частыми побочными эффектами со стороны щитовидной железы были новообразования щитовидной железы, повышение концентрации кальцитонина в сыворотке крови и зоб. Частота этих явлений на 1000 пациенто-лет воздействия составила 6.8; 10.9 и 5.4 случаев соответственно у пациентов, получавших лираглутид, по сравнению с 6.4; 10.7 и 2.1 случаев – у пациентов, получавших плацебо, и 2.4; 6.0 и 1.8 случаев – у пациентов, получавших препараты сравнения.

Аллергические реакции

В пострегистрационном периоде сообщалось о возникновении аллергических реакций, таких как крапивница, сыпь и зуд.

В пострегистрационном периоде при применении препарата Виктоза® описано несколько случаев анафилактических реакций, сопровождаемых такими симптомами как артериальная гипотензия, учащенное сердцебиение, одышка, отек.

Увеличение ЧСС

Сообщалось о случаях увеличения ЧСС при применении препарата Виктоза®. В долгосрочных клинических исследованиях при применении препарата Виктоза® среднее увеличение ЧСС от исходного уровня составило от 2 до 3 ударов/мин. Долгосрочные клинические последствия не были установлены.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам, входящим в состав препарата;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

Препарат не следует использовать у пациентов с сахарным диабетом 1 типа; при диабетическом кетоацидозе.

Не рекомендуется применять у пациентов:

- с тяжелыми нарушениями функции почек;
- с нарушениями функции печени;
- с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA;
- с воспалительными заболеваниями кишечника;
- с парезом желудка;
- у детей младше 18 лет.

В связи с ограниченным опытом применения рекомендуется применять *с осторожностью* у пациентов с сердечной недостаточностью I-II функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA), нарушениями функции почек средней степени тяжести, в возрасте 75 лет и старше.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватные данные по применению препарата Виктоза® у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность препарата. Потенциальный риск для людей неизвестен.

Препарат Виктоза® нельзя использовать при беременности, вместо него рекомендуется проводить лечение инсулином. Если пациентка готовится к беременности, либо беременность уже наступила, терапию препаратом Виктоза® необходимо немедленно прекратить.

Неизвестно, выделяется ли лираглутид с грудным молоком женщин. Исследования на животных показали, что проникновение лираглутида и метаболитов близкой структурной связи в грудное молоко является низким. Опыт применения препарата Виктоза® у кормящих женщин отсутствует; применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение препарата Виктоза® противопоказано у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Виктоза® не заменяет инсулин.

Назначение лираглутида у пациентов, уже получающих инсулин, не изучалось.

Опыт применения препарата Виктоза® у пациентов с сердечной недостаточностью I-II функциональных классов в соответствии с функциональной классификацией хронической сердечной недостаточности NYHA ограничен. Отсутствует опыт применения препарата Виктоза® у пациентов с сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов в соответствии с классификацией хронической сердечной недостаточности NYHA.

Опыт применения препарата Виктоза® у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим парезом желудка ограничен, поэтому применение препарата в данных группах пациентов противопоказано. Применение препарата Виктоза® ассоциируется с развитием преходящих побочных реакций со стороны ЖКТ, таких как тошнота, рвота и диарея.

Применение других агонистов ГПП-1 ассоциировалось с риском развития панкреатита. Сообщалось о нескольких случаях острого панкреатита. Пациенты должны быть информированы о характерных симптомах острого панкреатита: постоянные сильные боли в области живота. При подозрении на панкреатит терапия препаратом Виктоза® и другими потенциально опасными лекарственными средствами должна быть немедленно прекращена.

В ходе клинических исследований препарата Виктоза® у отдельных пациентов (в частности, у пациентов, уже имеющих заболевания щитовидной железы) сообщалось о побочных явлениях со стороны щитовидной железы, включая повышение концентрации кальцитонина в сыворотке крови, зоб и новообразования щитовидной железы.

В ходе проведения клинических исследований сообщалось о появлении признаков и симптомов дегидратации и почечной недостаточности у пациентов, принимавших препарат Виктоза®. Пациенты, получающие препарат Виктоза® должны быть предупреждены о возможном риске обезвоживания в связи с побочными эффектами со стороны ЖКТ и о необходимости соблюдения ими мер предосторожности, чтобы избежать развития гиповолемии.

Пациенты, получающие препарат Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины, имеют повышенный риск развития гипогликемии. Риск развития гипогликемии можно снизить, уменьшив дозу производных сульфонилмочевины.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований о влиянии препарата Виктоза® на способность управления транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось. Маловероятно, что лираглутид может влиять на способность управления транспортными средствами или работу с механизмами.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что им следует соблюдать меры предосторожности во избежание развития у них гипогликемии во время управления транспортными средствами и при работе с механизмами, особенно при применении препарата Виктоза® в комбинации с производными сульфонилмочевины.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: в ходе клинических исследований и постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях применения препарата Виктоза® в дозах, до 40 раз превышающих среднюю рекомендуемую дозу (72 мг), что сопровождалось развитием тяжелой тошноты и рвоты. Случаев тяжелой гипогликемии не отмечалось. Все пациенты выздоровели полностью без осложнений.

Лечение: в случае передозировки препарата Виктоза® рекомендуется проведение соответствующей симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Оценка взаимодействия лекарственных средств in vitro

Лираглутид показал очень низкую способность к лекарственному фармакокинетическому взаимодействию, обусловленному метаболизмом в системе цитохрома P450, а также связыванием с белками плазмы.

Оценка взаимодействия лекарственных средств in vivo

Небольшая задержка опорожнения желудка при применении лираглутида может оказывать влияние на всасывание сопутствующих пероральных лекарственных препаратов. Исследования лекарственного взаимодействия не показали какого-либо клинически значимого замедления всасывания этих препаратов. У нескольких пациентов, получавших лечение препаратом Виктоза®, отмечалось минимум по одному эпизоду острой диареи. Диарея может оказывать влияние на всасывание пероральных лекарственных препаратов, которые используются одновременно с препаратом Виктоза®.

Парацетамол

Однократное применение парацетамола в дозе 1000 мг на фоне применения лираглутида не вызывает изменение системной экспозиции. C_{max} парацетамола в плазме снизилась на 31%, а среднее время достижения C_{max} в плазме крови увеличилось на 15 мин. При одновременном приеме лираглутида и парацетамола коррекции дозы последнего не требуется.

Аторвастатин

Однократное применение аторвастатина в дозе 40 мг на фоне применения лираглутида не вызывает изменение системной экспозиции. Таким образом, на фоне приема препарата Виктоза® коррекции дозы аторвастатина не требуется. C_{max} аторвастатина в плазме снизилась на 38%, а среднее значение времени достижения C_{max} в плазме на фоне приема лираглутида увеличилось с 1 до 3 ч.

Гризеофульвин

Однократное применение гризеофульвина в дозе 500 мг на фоне применения лираглутида не вызывает изменение системной экспозиции. C_{max} гризеофульвина возросла на 37%, в то время как среднее значение времени достижения C_{max} в плазме не изменилось. Коррекции дозы гризеофульвина и других лекарственных средств, имеющих низкую растворимость и высокую проницаемость, не требуется.

Дигоксин

При одновременном однократном введении дигоксина в дозе 1 мг и лираглутида отмечалось уменьшение AUC дигоксина на 16%; C_{max} дигоксина снизилась на 31%. Среднее значение времени достижения C_{max} дигоксина в плазме увеличилось с 1 до 1.5 ч. Исходя из полученных результатов, коррекция дозы дигоксина на фоне приема лираглутида не требуется.

Лизиноприл

Однократное применение лизиноприла в дозе 20 мг на фоне применения лираглутида привело к уменьшению AUC лизиноприла на 15%; C_{max} лизиноприла снизилась на 27%. Среднее значение времени достижения C_{max} лизиноприла в плазме на фоне приема лираглутида увеличилось с 6 до 8 ч.

Пероральные контрацептивы

C_{max} этинилэстрадиола и левоноргестрела после их однократного применения на фоне терапии лираглутидом снизилась на 12% и 13% соответственно. Применение обоих препаратов вместе с лираглутидом сопровождалось увеличением времени достижения C_{max} этих лекарственных средств на 1.5 часа. Клинически значимого эффекта на системную экспозицию этинилэстрадиола и левоноргестрела в организме лираглутид не оказывает. Таким образом, ожидаемый контрацептивный эффект обоих лекарственных средств на фоне терапии лираглутидом не изменяется.

Варфарин и другие производные кумарина

Исследования по взаимодействию не проводились. В начале лечения препаратом Виктоза® у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется чаще проводить мониторинг МНО.

Инсулин

Не было выявлено фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия лираглутида с инсулином детемир, при однократном применении инсулина детемир в дозе 0.5 ЕД/кг с лираглутидом в дозе 1.8 мг у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Фармацевтическая несовместимость

Вещества, добавленные к препарату Виктоза®, могут вызвать деградацию лираглутида. Препарат Виктоза® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, в т.ч. с инфузионными растворами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре от 2° до 8°C (в холодильнике; не замораживать. Срок годности – 30 мес. Не использовать по истечении срока, указанного на этикетке шприц-ручки и упаковке.

Шприц-ручку, находящуюся в использовании, следует использовать в течение 1 месяца. Хранить при температуре не выше 30°C или от 2° до 8°C (в холодильнике); не замораживать. Закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Ново Нордиск ООО
119330 Москва, Ломоносовский пр-т 38, оф. 11
Тел.: (495) 956-11-32; Факс: (495) 956-50-13

ВИНПОЦЕТИН-АКРИ® (VINPOCETINE-AKRI®)

VINPOCETINE

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской, допускается мраморность.

	1 таб.
винпоцетин	5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, кремния диоксид коллоидный (аэросил), крахмал картофельный, магния стеарат.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки.
50 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки.

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ВИТАПРОСТ® (VITAPROST)

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*** от голубого до светло-синего цвета, двояковыпуклые, допустимы вкрапления.

	1 таб.
экстракт простаты	100 мг,
в пересчете на водорастворимые пептиды	20 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 28.5 мг, лактозы моногидрат – 7.125 мг, кальция стеарата моногидрат – 2.5 мг, кросповидон – 9.275 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 102.6 мг.

Состав оболочки: акрил-из (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1), титана диоксид, тальк, триэтилцитрат, кремния диоксид коллоидный, натрия гидрокарбонат, натрия лаурилсульфат, индигокармин) – 25 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

✧ ***Суппозитории ректальные*** от белого до белого с желтоватым или серовато-буроватым оттенком цвета, торпедообразной формы.

	1 супп.
экстракт простаты	50 мг,
в пересчете водорастворимые пептиды	10 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый (витепсол, марки H15, W35; суппосир, марки NA15, NAS50) – достаточное количество до получения суппозитория массой 1.25 г.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ВИТАПРОСТ® ПЛЮС (VITAPROST PLUS)

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории ректальные*** от белого или почти белого до светло-кремового с сероватым оттенком цвета, торпедообразной формы.

	1 супп.
экстракт простаты	100 мг,
в пересчете на водорастворимые пептиды	20 мг
ломефлоксацина гидрохлорид	400 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый (витепсол) – достаточное количество до получения суппозитория массой 2.25 г.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ВИТАПРОСТ® ФОРТЕ (VITAPROST FORTE)

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории ректальные*** белого с желтоватым, кремового или сероватым оттенком цвета, торпедообразной формы; допускается появление белого налета на поверхности.

	1 супп.
экстракт простаты	100 мг,
в пересчете на водорастворимые пептиды	20 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый (витепсол, марки H15, W35, суппосир, марки NA15, NAS50) – достаточное количество для получения суппозитория массой 1.25 г.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ВИТРУМ® (VITRUM®)

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от персикового до беловато-персикового цвета, капсуловидные, с разделительной риской с одной стороны и гравировкой "VITRUM" – с другой; допускается наличие специфического запаха.

	1 таб.
ретинола ацетат (вит. A) и бетакаротен	5000 МЕ (1515 мкг)
альфа-токоферола ацетат (вит. E)	30 МЕ (30 мг)
колекальциферол (вит. D_3)	400 МЕ (10 мкг)
фитоменадион (вит. K_1)	25 мкг
аскорбиновая кислота (вит. C)	60 мг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	1.5 мг
рибофлавин (вит. B_2)	1.7 мг
кальция пантотенат в пересчете на пантотеновую кислоту (вит. B_5)	10 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	2 мг
фолиевая кислота (вит. B_9)	400 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	6 мкг
никотинамид (вит. PP)	20 мг
биотин (вит. H)	30 мкг
калия хлорид в пересчете на калий	40 мг
кальция гидрофосфат в пересчете на кальций	162 мг
магния оксид в пересчете на магний	100 мг
кальция гидрофосфат в пересчете на фосфор	125 мг
железа фумарат в пересчете на железо	18 мг
меди оксид в пересчете на медь	2 мг
цинка оксид в пересчете на цинк	15 мг
марганца сульфат в пересчете на марганец	2.5 мг
калия йодид в пересчете на йод	150 мкг
натрия молибдат в пересчете на молибден	25 мкг
натрия селенат в пересчете на селен	25 мкг
хрома хлорид в пересчете на хром	25 мкг
никеля сульфат в пересчете на никель	5 мкг
натрия метаванадат в пересчете на ванадий	10 мкг
олова хлорид в пересчете на олово	10 мкг
кремния диоксид в пересчете на кремний	10 мкг
калия хлорид в пересчете на хлорид	36.3 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 68.79 мг, стеариновая кислота – 42 мг, кроскармеллоза натрия – 28 мг, магния стеарат – 14 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 27.2 мг, титана диоксид – 12.47 мг, триацетин – 3 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.32 мг, краситель красный очаровательный (E129) – 0.01 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
120 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
130 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

VITRUM
VITAMINS & MINERALS
60 ТАБЛЕТОК
С БЕТА-КАРОТИНОМ
VITRUM
ВИТРУМ
КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ
VITRUM
ВИТРУМ®
КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Поливитаминный препарат с минералами. Действие препарата определяется свойствами активных веществ, входящих в его состав. Представляет собой современный сбалансированный комплекс, содержащий 13 витаминов и 17 минеральных веществ. Одна таблетка в день обеспечивает организм взрослого человека всеми витаминами и минеральными веществами, необходимыми для укрепления здоровья и поддержания хорошего самочувствия.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика гиповитаминоза, недостатка минеральных веществ и микроэлементов, в т.ч.:
- в период интенсивной умственной и физической нагрузки;
- в период выздоровления после перенесенных заболеваний;
- при недостаточном и несбалансированном питании.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым – по 1 таб./сут после еды. Длительность приема препарата врач определяет индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции к компонентам препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипервитаминоз A;
- гипервитаминоз D;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не превышать рекомендуемую дозу препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает влияния на способность к вождению автомобиля и управлению другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, слабость, желудочно-кишечные расстройства. В случае передозировки пациент должен обратиться к врачу.

Лечение: прием активированного угля внутрь, промывание желудка, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат содержит железо и кальций, поэтому при совместном применении антибиотиков группы тетрациклина, а также противомикробных средств – производных фторхинолона происходит замедление абсорбции последних из ЖКТ.

Аскорбиновая кислота усиливает действие и побочные эффекты противомикробных средств из группы сульфаниламидов.

Антацидные препараты, содержащие алюминий, магний, кальций, а также колестирамин, уменьшают всасывание железа.

При одновременном назначении диуретических средств из группы тиазидов увеличивается вероятность гиперкальциемии.

Не рекомендуется применять Витрум® совместно с препаратами, содержащими витамины A и D, т.к. увеличивается риск передозировки этих витаминов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре от 10° до 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

ВИТРУМ® БЬЮТИ (VITRUM® BEAUTY)

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** розовато-фиолетового цвета с редкими вкраплениями более темного цвета, овальные, двояковыпуклые, со специфическим запахом.

	1 таб.
бетакаротен	1700 МЕ (1.02 мг)
α-токоферола ацетат (вит. E)	10 МЕ (10 мг)
колекальциферол (вит. D_3)	67 МЕ (1.68 мкг)
аскорбиновая кислота (вит. C)	40 мг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	2 мг
рибофлавин (вит. B_2)	2 мг
пантотеновая кислота (в форме кальция пантотената) (вит. B_5)	10 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	5 мг
цианокобаламин (вит. B_{12})	4 мкг
фолиевая кислота (вит. B_c)	133 мкг
никотинамид (вит. PP)	10 мг
рутозид (вит. P)	10 мг
биотин (вит. H)	133 мкг
инозит	20 мг
холина тартрат	50 мг
биофлавоноиды	20 мг
бетаина гидрохлорид	10 мг
пара-аминобензойная кислота	10 мг
цистеин	3.3 мг
метионин	3.3 мг
папаин	3.3 мг
кальций (в форме кальция гидрофосфата)	200 мг
магний (в форме магния оксида)	50 мг
фосфор (в форме кальция гидрофосфата)	155 мг
железо (в форме хелатного аминокислотного комплекса)	2 мг
цинк (в форме цинка оксида)	5 мг
марганец (в форме марганца глюконата)	3.3 мг
йод (в форме калия йодида)	75 мкг
селен (в форме хелатного аминокислотного комплекса)	8.3 мкг
бор (в форме бора цитрата)	500 мкг
трава хвоща полевого	20 мг

Вспомогательные вещества: стеариновая кислота – 61.9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40.36 мг, магния стеарат – 13.81 мг, кремния диоксид – 7.4 мг, кроскармеллоза натрия – 7.4 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 30 мг, титана диоксид (E171) – 17 мг, краситель кармин (E120) – 2.9 мг, триацетин – 0.2 мг, краситель индигокармин (E132) – 0.06 мг, ванилин – 0.005 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
75 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
90 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

VITRUM
BEAUTY
ВИТРУМ® БЬЮТИ
60 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, действие которого определяется свойствами веществ, входящих в состав препарата.

Активные компоненты препарата являются важной составной частью ферментативных систем, участвующих в основных метаболических процессах.

Содержит аминокислоты, необходимые для формирования коллагена и других белков, способствующих улучшению структуры кожи, ногтей и волос; способствует нормализации обмена веществ, оказывает антиоксидантное действие.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение гиповитаминозов, недостатка минеральных веществ в организме;
- для восстановления обмена веществ, улучшения структуры кожи, ногтей, волос;
- при повышенных физических и умственных нагрузках;
- в период восстановления после продолжительных и/или тяжелых заболеваний, в т.ч. инфекционных;
- при несбалансированном и неполноценном питании.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым по 2 таб./сут после еды. Для достижения максимального эффекта возможно повышение дозы до 3 таб./сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Возможно окрашивание мочи в желтый цвет, что не имеет клинического значения и объясняется наличием в препарате рибофлавина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сухость во рту, слабость, потеря аппетита.

При случайной передозировке следует обратиться к врачу.

Лечение: прием активированного угля, промывание желудка; при необходимости проводят симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется одновременный прием других поливитаминных комплексов во избежание передозировки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 10° до 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

⋆ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС (VITRUM® BEAUTY LUXE)

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от светло-серого до темно-серого цвета, круглые, двояковыпуклые; допускается наличие специфического запаха.

	1 таб.
ретинола ацетат (вит. A)	3000 МЕ (1.03 мг)
D,L-α-токоферола ацетат (вит. E)	10 МЕ (10 мг)
колекальциферол (вит. D_3)	200 МЕ (5 мкг)
фитоменадион (вит. K_1)	70 мкг
аскорбиновая кислота (вит. C)	60 мг
тиамина гидрохлорид (вит. B_1)	1.5 мг
рибофлавин (вит. B_2)	1.7 мг
кальция пантотенат (вит. B_5)	6 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	2 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	150 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	2 мкг
никотинамид (вит. PP)	15 мг
биотин (вит. H)	15 мкг
калий (в форме калия хлорида)	20 мг
кальций (в форме кальция карбоната)	35.5 мг
магний (в форме магния оксида)	10 мг
фосфор (в форме кальция гидрофосфата)	22 мг
железо (в форме железа фумарата)	9 мг
медь (в форме меди оксида)	2 мг
цинк (в форме цинка оксида)	15 мг
марганец (в форме марганца сульфата)	2.5 мг
йод (в форме калия йодида)	150 мкг
молибден (в форме натрия молибдата)	12.5 мкг
селен (в форме натрия селената)	30 мкг
хром (в форме хрома хлорида)	12.5 мкг
никель (в форме никеля сульфата)	2.5 мкг
ванадий (в форме натрия метаванадата)	5 мкг
олово (в форме олова хлорида)	5 мкг
кремний (в форме натрия метасиликата)	5 мкг
хлорид (в форме калия хлорида)	20 мг
лютеин	100 мкг
порошок листьев гинкго двулопастного	20 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 3 мг, кремния диоксид – 8 мг, кроскармеллоза натрия – 5.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 16.2 мг, стеариновая кислота – 16.57 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3.89 мг, краситель опадрай II серый (титана диоксид, полидекстроза, гипромеллоза, триацетин, макрогол, краситель индигокармин (E132), краситель желтый солнечный закат (E110), краситель красный очаровательный AC (E129)) – 16.11 мг.

30 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
30 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

VITRUM
BEAUTY luxe
ВИТРУМ БЬЮТИ ЛЮКС
30 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Витаминно-минеральный комплекс с растительными компонентами, разработанный с учетом физиологических потребностей людей старшего возраста. Входящий в состав препарата лютеин необходим для профилактики возрастных болезней глаз; лекарственное растение гинкго билоба улучшает мозговое, периферическое кровообращение, способствует стимуляции мозговой деятельности, эффективен при нарушении памяти.

Витамин A – нормализует действие клеток эпителия кожи и слизистых оболочек глаз, дыхательных путей, пищеварительного тракта, участвует в обмене аминокислот, углеводов, в образовании белка в тканях, активизирует защитные силы организма.

Витамин D – участвует в минерализации костной ткани, влияет на общий обмен веществ при метаболизме кальция и фосфора.

Витамин E – поддерживает стабильность клеточных мембран, защищая их от разрушения, является сильным природным антиоксидантом. Замедляет старение тканей организма.

Витамин C – участвует в обменных процессах, укрепляет сосудистую стенку, участвует в процессе регенерации костей и хрящевой ткани, стимулирует деятельность эндокринных желез.

Витамин B_1 – нормализует деятельность центральной, периферической нервной систем, сердечно-сосудистой и эндокринной систем; участвует в углеводном обмене.

Витамин B_2 – участвует в процессах энергетического обмена и биологического окисления, защищает сетчатку глаза от избыточного воздействия ультрафиолета, улучшает работу нервной системы, кожи, слизистых оболочек.

Витамин B_6 – необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервных систем.

Витамин B_{12} – участвует в синтезе нуклеиновых кислот, оказывает влияние на процессы кроветворения, влияет на функционирование нервной системы; благотворно воздействует на жировой обмен в печени.

Биотин – принимает участие в обменных процессах, играет важную роль в реакциях синтеза глюкозы, жирных кислот, стероидных соединений и аминокислот.

Фолиевая кислота – участвует в процессах кроветворения, положительно влияет на жировой обмен в печени, обмен холестерина и ряда витаминов.

Никотинамид – регулирует окислительно-восстановительные процессы в организме, участвует в регуляции процессов клеточного дыхания, улучшает метаболизм сердечной мышцы, усиливает сократительную способность миокарда.

Пантотеновая кислота – участвует в метаболизме жирных кислот, нормализует липидный обмен, обеспечивает развитие и дифференциацию тканей.

Витамин K – необходим для процесса свертывания крови, способствует повышению устойчивости стенок сосудов.

Кальций – формирует и поддерживает костную ткань, обеспечивает нервно-мышечную проводимость, ритмичность сердечных сокращений, тонус кровеносных сосудов. Способствует метаболизму железа в организме.

Медь – способствует транспорту кислорода в ткани, отвечает за образование гемоглобина и формирование эритроцитов, стимулирует усвоение белков и углеводов, необходима для превращения поступающего в организм железа в гемоглобин, улучшает функцию щитовидной железы.

Йод – обеспечивает синтез гормонов щитовидной железы, участвует в росте и дифференциации клеток всех тканей, метаболизме всех видов.

Железо – отвечает за транспорт электронов, кислорода, обеспечивает окислительно-восстановительные реакции, входит в состав гемоглобина.

Магний – восстанавливает структуру костной ткани, усиливает защитные силы организма, снижает уровень холестерина в крови.

Фосфор – участвует в переносе энергии, входит в состав ДНК и РНК, регулирует обмен углеродов, вместе с витамином D и кальцием участвует в формировании костей.

Цинк – стимулирует синтез инсулина и других гормонов, положительно влияет на функционирование ЦНС.

Хром – участвует в регуляции содержания сахара в крови.

Марганец – способствует формированию и минерализации костной и хрящевой ткани, отвечает за нормальный метаболизм жира, синтез холестерина и нуклеотидов (ДНК).

Молибден – обеспечивает обмен пуринов и выработку мочевой кислоты.

Калий – транспортирует в клетки аминокислоты и глюкозу, отвечает за проводимость нервных импульсов, контролирует сокращения мышц (в т.ч. миокарда), обеспечивает стабильность АД.

Селен – антиоксидант, стимулирует защитные силы организма.

Олово – оказывает воздействие на активность ферментов, участвующих в обмене железа.

Никель – усиливает окислительные процессы в тканях, принимает участие в углеводном и липидном обменах.

Кремний – играет важную роль в формировании костной системы.

Ванадий – участвует в регуляции углеводного обмена, стимулирует утилизацию глюкозы, повышая активность инсулина.

Гингко билоба – улучшает мозговое кровообращение и снабжение мозга кислородом и глюкозой, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, регулируя кровенаполнение сосудов.

Лютеин – замедляет дистрофические процессы в сетчатке глаза, нейтрализует повреждающее действие ультрафиолета.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика состояний гиповитаминоза и дефицита минеральных веществ у людей пожилого возраста, развивающихся на фоне: периода выздоровления после длительных заболеваний, в т.ч. сезонных заболеваний, в послеоперационный период, после антибиотикотерапии; повышенной физической и умственной нагрузки; несбалансированного или неполноценного питания;
- рекомендуется лицам, проживающим в экологически неблагоприятных районах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь. **Взрослым** – по 1 таб./сут, после еды.

Курс лечения составляет 1 месяц. Повторные курсы следует проводить по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата противопоказано при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемую дозировку.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При случайной передозировке следует обратиться к врачу.

Лечение: прием внутрь активированного угля, промывание желудка, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется одновременный прием с другими препаратами, содержащими витамины A, E и D во избежание передозировки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 10° до 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ (VITRUM® BEAUTY ELITE)

зарегистрировано и произведено UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от розовато-фиолетового до темно-фиолетового цвета с синеватым оттенком, овальные, двояковыпуклые, с легким специфическим запахом.

	1 таб.
бетакаротен	1700 МЕ (1.02 мг)
α-токоферола ацетат (вит. E)	13.6 МЕ (10 мг)
колекальциферол (вит. D_3)	67.2 МЕ (1.68 мкг)
аскорбиновая кислота (вит. C)	40 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	133 мкг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	2 мг
рибофлавин (вит. B_2)	2 мг
пантотеновая кислота (в форме кальция пантотената) (вит. B_5)	10 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	5 мг
цианокобаламин (вит. B_{12})	4 мкг
никотинамид (вит. PP)	10 мг
рутозид (вит. P)	10 мг
биотин (вит. H)	133 мкг
пара-аминобензойная кислота	10 мг
папаин	3.3 мг
бетаина гидрохлорид	10 мг
инозитол	20 мг
холин	50 мг
цистеин	20 мг
аргинин	10 мг
лизин	20 мг
метионин	20 мг
кальций (в форме кальция гидрофосфата)	150 мг
магний (в форме магния оксида)	50 мг
фосфор (в форме кальция гидрофосфата)	155 мг
железо (в форме железа аминоата)	10 мг
цинк (в форме цинка оксида)	5 мг
марганец (в форме марганца глюконата)	3.33 мг
йод (в форме калия йодида)	75 мкг
селен (в форме селена аминоата)	8.3 мкг
бор (в форме бора цитрата)	500 мкг
листья алоэ барбадосского	25 мг
экстракт листьев чая	20 мг
экстракт виноградных косточек	20 мг
биофлавоноиды лимона	20 мг
экстракт листьев маслины европейской	20 мг
слоевища ламинарии	9 мг
экстракт листьев мяты перечной	5 мг
экстракт корневищ имбиря лекарственного	3 мг
экстракт листьев крапивы двудомной	3 мг
экстракт плодов аниса	3 мг
экстракт корневищ куркумы длинной	2 мг
экстракт травы хвоща полевого	2 мг
экстракт цветков лаванды	2 мг
экстракт коры коричника китайского	1 мг
экстракт листьев розмарина аптечного	1 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 69.47 мг, стеариновая кислота – 60.41 мг, кроскармеллоза натрия – 30.45 мг, магния стеарат – 13.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 9 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 21.26 мг, титана диоксид (E171) – 7.2 мг, триацетин – 0.04 мг, краситель кармин красный (E120) – 1.2 мг, индигокармин (E132) – 0.3 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
90 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

VITRUM
BEAUTY elite
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ
60 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный поливитаминный препарат с микро- и макроэлементами, а также с растительными компонентами, действие которого обусловлено эффектами веществ, входящих в его состав.

Активные компоненты препарата являются важной составной частью ферментативных систем, участвующих в основных метаболических процессах; стимулируют защитные силы организма и процессы регенерации кожи; способствуют улучшению структуры волос и ногтевых пластин; нормализуют работу пищеварительной системы, перистальтику кишечника; укрепляют стенки капилляров. Улучшают микроциркуляцию, уменьшают последствия стрессовых воздействий; обладают антиоксидантным действием, общеукрепляющим действием.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика гиповитаминозов, недостатка минеральных веществ в организме:

- при повышенных физических и умственных нагрузках;
- в период восстановления после заболеваний (в т.ч. инфекционных);
- при несбалансированном и неполноценном питании.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым назначают внутрь по 2 таб./сут после еды в течение 2 месяцев. Повторные курсы по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции, кожный зуд, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипотензия;
- тромбофлебит;
- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Не рекомендуется применять препарат при гипервитаминозе A и D.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания), в связи с недостатком данных о его применении в эти периоды.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять у пациентов с повышенным риском развития тромбозов: после операций на сердце, сосудах, аортокоронарного шунтирования.

Возможно окрашивание мочи в желтый цвет, что не имеет клинического значения и объясняется наличием в препарате рибофлавина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, слабость, желудочно-кишечные нарушения.

При случайной передозировке следует обратиться к врачу.

Лечение: активированный уголь внутрь; промывание желудка; проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется одновременный прием других аналогичных поливитаминных комплексов во избежание передозировки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 10° до 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ (VITRUM® VISION FORTE)

зарегистрировано и произведено UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от желтовато-белого с коричневатым оттенком до светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые; допускается наличие специфического запаха.

	1 таб.
аскорбиновая кислота (вит. C)	60 мг
α-токоферола ацетат (вит. E)	10 мг[1]
рибофлавин (вит. B_2)	1.2 мг
бетакаротен	1.5 мг
лютеин	6 мг
зеаксантин	0.5 мг
рутозид[2]	25 мг
селена аминоат в пересчете на селен	25 мкг
цинка оксид в пересчете на цинк	5 мг
черники обыкновенной плодов экстракт сухой с содержанием суммы антоцианов 25%[3]	60 мг

[1] – Эквивалентно 10 МЕ витамина E.

[2] – Синоним рутина.

[3] – Черники обыкновенной плодов экстракт сухой с содержанием суммы антоцианов 25%. Производящее растение: Черника обыкновенная – Vaccinium myrtillus L, семейство: Вересковые – Ericaceae.

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 350.07 мг, стеариновая кислота – 39.25 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 31.75 мг, кремния диоксид коллоидный – 15.5 мг, кроскармеллоза натрия – 14.5 мг, магния стеарат – 8 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 7.85 мг, титана диоксид – 3.85 мг, пропиленгликоль – 0.001 мг, макрогол-400 – 0.0001 мг, опадрай II желтый (поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид, макрогол-3350, лецитин соевый, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный) – 42.3 мг.

15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.
30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

60 ТАБЛЕТОК
VITRUM
VISION
FORTE
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ
КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ
СОДЕРЖИТ ЛЮТЕИН, ЗЕАКСАНТИН И ЧЕРНИКУ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Поливитаминно-минеральный комплекс с растительными компонентами. Содержит лютеин, зеаксантин и черники обыкновенной плодов экстракт. Оказывает антиоксидантное действие (защищает глазную ткань от воздействия свободных радикалов). Оказывает метаболическое действие, укрепляет капилляры глаза, усиливает остроту зрения (в т.ч. у больных с осложненной миопией), улучшает сумеречное зрение, улучшает зрение при повышенных нагрузках на глаза.

ПОКАЗАНИЯ

- зрительное утомление (усталость и боль в глазах) при чтении, ношении контактных линз, работе с компьютером;
- комплексная терапия близорукости различной степени;
- диабетическая ретинопатия;
- центральная и периферическая дистрофия сетчатки;
- в период восстановления после оперативных вмешательств на глазах;
- нарушение механизмов адаптации зрения к темноте.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 12 лет препарат назначают по 1 таб. 2 раза/сут после еды. Курс лечения составляет 3 мес. Повторные курсы – по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможность применения препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) врач определяет индивидуально.

Данные об особенностях медицинского применения препарата Витрум® Вижн Форте при беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает влияния на способность к вождению автомобиля и управлению другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, слабость, желудочно-кишечные расстройства. В случае передозировки пациент должен обратиться к врачу.

Лечение: прием активированного угля внутрь, промывание желудка, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется одновременный прием поливитаминных комплексов во избежание передозировки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре от 10° до 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

ВИТРУМ® КИДС (VITRUM KIDS)

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки жевательные*** в виде фигурок животных от светло-розового до темно-розового цвета, с небольшими вкраплениями светлого и темного цвета, с легким фруктовым вкусом и запахом.

	1 таб.
ретинола ацетат (вит. А)	2500 МЕ (860 мкг)
α-токоферола ацетат (вит. Е)	15 МЕ (15 мг)
колекальциферол (вит. D_3)	400 МЕ (10 мкг)
аскорбиновая кислота (вит. С)	60 мг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	1.05 мг
рибофлавин (вит. B_2)	1.2 мг
кальция пантотенат (вит. B_5)	5 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	1.05 мг
фолиевая кислота (вит. B_9)	300 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	4.5 мкг
никотинамид (вит. РР)	13.5 мг
биотин (вит. Н)	20 мкг
кальций (в форме кальция карбоната)	100 мг
магний (в форме магния фосфата)	40 мг
фосфор (в форме магния фосфата)	50 мг
железо (в форме железа фумарата)	15 мг
медь (в форме меди оксида)	1 мг
цинк (в форме цинка оксида)	10 мг
марганец (в форме марганца цитрата)	1 мг
йод (в форме калия йодида)	150 мкг
селен (в форме натрия селената)	25 мкг
хром (в форме хрома аминоата)	20 мкг

Вспомогательные вещества: сахароза – 488.53 мг, стеариновая кислота – 29.53 мг, кремния диоксид коллоидный – 12 мг, магния стеарат – 8 мг, ароматизатор клубничный – 10 мг, сукралоза – 1 мг, краситель красный очаровательный (Е129) – 1.6 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

с 4 до 7 лет
VITRUM
VITAMINS & MINERALS
60 ТАБЛЕТОК С КАЛЬЦИЕМ
Kids
ВИТРУМ® КИДС
КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сбалансированный комплекс витаминов и минералов способствует здоровому росту и умственному развитию детей. Специально подобранные дозы соответствуют ежедневной потребности ребенка с 4 до 7 лет в витаминах, макро- и микроэлементах. Фармакологическое действие препарата определяется свойствами входящих в его состав ингредиентов.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение гиповитаминоза и недостатка минеральных веществ у детей в период интенсивного роста;
- период выздоровления после перенесенных заболеваний;
- несбалансированное или неполноценное питание, пониженный аппетит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать внутрь после еды, тщательно разжевывая.

Назначают **детям в возрасте от 4 до 7 лет** – по 1 таб./сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции на компоненты препарата.

Возможно окрашивание мочи в интенсивный желтый цвет, что не представляет опасности, т.к. обусловлено наличием рибофлавина в составе препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипервитаминоз А и D;
- детский возраст до 4 лет;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Нет данных.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемую дозировку.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При случайной передозировке следует обратиться к врачу.

Лечение: активированный уголь внутрь, промывание желудка, симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется одновременный прием с другими препаратами, содержащими витамины А, Е, D и железо, во избежание передозировки.

Фосфаты и соли кальция снижают абсорбцию магния в ЖКТ; магний снижает всасывание тетрациклина.

Пиридоксин угнетает активность леводопы.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре 10-30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

⭑ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10 (VITRUM® LIFT-SKIN Q10)

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от светло-бежевого до светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые; допускается наличие специфического запаха.

	1 таб.
убидекаренон (коэнзим Q10)	30 мг
D,L-α-токоферола ацетат (вит. Е)	10 МЕ (10 мг)
цитрусовые биофлавоноиды	30 мг
экстракт виноградных косточек	30 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат – 463.5, целлюлоза микрокристаллическая – 70 мг, натрия кроскармеллоза – 18 мг, стеариновая кислота – 14 мг, магния стеарат – 7 мг, кремния диоксид – 3.5 мг.

Состав оболочки: опадрай желтый (гипромеллоза – 10.183 мг, макрогол – 7.004 мг, титана диоксид – 6.963 мг, железа оксид – 0.85 мг) – 25 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

120 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

VITRUM
LIFT-SKIN
Q10
Замедляет процесс старения, сохраняет кожу упругой и эластичной
30 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Действие препарата обусловлено комплексом компонентов, входящих в его состав. Антиоксидантный комплекс, который эффективно стимулирует выработку волокон эластина и коллагена, улучшая таким образом, структуру кожи и замедляя естественные (связанные с возрастом) или преждевременные (связанные с вредным воздействием окружающей среды) процессы изменения кожи. Повышает толерантность к физическим и умственным нагрузкам.

Коэнзим Q10 - 100% натуральный кофермент реакций клеточного метаболизма. Обладает антиоксидантными свойствами, защищает клетки кожи от вредного воздействия свободных радикалов.

Витамин Е защищает клетки от повреждения, замедляя окисление липидов и формирование свободных радикалов. Также участвует в формировании коллагеновых и эластиновых волокон межклеточного вещества, необходим для регенерации тканей. Витамин Е улучшает циркуляцию крови и укрепляет стенки капилляров.

Цитрусовые биофлаваноиды оказывают антиоксидантное действие, улучшают микроциркуляцию и регулируют проницаемость сосудистой стенки, что положительно влияет на тонус кожи. Обеспечивают эффективную защиту эластина и коллагена от разрушительного воздействия свободных радикалов, сохраняя кожу упругой и эластичной.

Экстракт виноградных косточек состоит из мощных антиоксидантов полифенолов, которые помогают сохранять и восстанавливать волокна коллагена, замедляют процессы старения кожи, улучшают эластичность и тонус сосудов.

ПОКАЗАНИЯ

- коррекция нарушений обменных процессов в коже на фоне возрастных изменений и связанных с воздействием неблагоприятных условий окружающей среды;
- повышенные физические и умственные нагрузки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют внутрь.

Взрослым – по 1 таб./сут во время еды. Курс лечения составляет 30 дней. Повторные курсы следует проводить по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции на компоненты препарата.

Прочие: тошнота, расстройство стула.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью следует применять при гипопротромбинемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации препарат следует применять только по рекомендации врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемую дозировку.

Не рекомендуется использовать одновременно с препаратами, содержащими витамин Е, во избежание передозировки.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При случайной передозировке следует обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременный прием больших доз витамина Е с железом, витамином К или антикоагулянтами (средствами, которые предотвращают свертывание крови), увеличивает время свертывания крови. Витамин Е усиливает эффект ГКС, НПВС, сердечных гликозидов. Повышает эффективность противоэпилептических препаратов у больных эпилепсией (если у пациентов повышено содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов). При одновременном приеме Витрум® Лифт-Скин Q10 с другими витаминно-минеральными препаратами, содержащими витамин Е, следует посоветоваться с врачом. Витамин Е увеличивает эффективность и уменьшает токсичность витаминов А, Д, сердечных гликозидов.

Назначение витамина Е в высоких дозах может вызвать дефицит витамина А в организме. Колестирамин, колестипол, минеральные масла снижают всасывание.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре 10-30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ (VITRUM® PRENATAL FORTE)

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки покрытые пленочной оболочкой*** от светло-серого до темно-серого цвета, капсуловидной формы, с гравировкой "PRENATAL" с одной стороны и "FORTE" – с другой, со специфическим запахом.

	1 таб.
ретинола ацетат (вит. А)	2500 МЕ (860 мкг)
бетакаротен	2500 МЕ (1500 мкг)
альфа-токоферола ацетата (вит. Е)	30 МЕ (30 мг)
колекальциферол (вит. D_3)	400 МЕ (10 мкг)
аскорбиновая кислота (вит. С)	120 мг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	3 мг
рибофлавин (вит. B_2)	3.4 мг
кальция пантотенат в пересчете на пантотеновую кислоту (вит. B_5)	10 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	10 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	800 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	12 мкг
никотинамид (вит. РР)	20 мг
биотин (вит. Н)	30 мкг
кальция карбонат в пересчете на кальций	200 мг
магния оксид в пересчете на магний	25 мг
железа фумарат в пересчете на железо	60 мг
меди оксид в пересчете на медь	2 мг
цинка оксид в пересчете на цинк	25 мг
марганца сульфат в пересчете на марганец	5 мг
калия йодид в пересчете на йод	150 мкг
натрия молибдат в пересчете на молибден	25 мкг
натрия селенат в пересчете на селен	20 мкг
хрома хлорид в пересчете на хром	25 мкг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 195.66 мг, стеариновая кислота – 45 мг, кроскармеллоза натрия – 28 мг, магния стеарат – 15 мг, кремния диоксид коллоидный – 7 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 19.5 мг, титана диоксид – 9.86 мг, триацетин – 0.6 мг, краситель бриллиантовый черный (Е151) – 0.036 мг, краситель красный очаровательный (Е129) – 0.004 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
120 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

100 ТАБЛЕТОК
VITRUM
Prenatal
Forte
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ
КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЖЕНЩИН ДО, ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Поливитаминный препарат с минералами. Действие препарата определяется свойствами витаминов и минералов, входящих в состав препарата. Обеспечивает восполнение дефицита витаминов и минеральных веществ в организме женщины в период подготовки к беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика гиповитаминозов и недостатка минеральных веществ в период подготовки к беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания;
- профилактика железодефицитной анемии у беременных, дефицита кальция в организме матери.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуется женщинам на этапе планирования беременности, при беременности и после родов принимать внутрь по 1 таб./сут после завтрака, запивая водой. Курс приема препарата по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции на компоненты препарата.

Прочие: возможно окрашивание мочи в интенсивный желтый цвет, что не представляет опасности, т.к. обусловлено наличием рибофлавина в составе препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипервитаминоз А и D;
- избыточное накопление железа в организме;
- гиперкальциемия;
- гиперкальциурия;
- мочекаменная болезнь;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемые дозы препарата.

Не рекомендуют принимать Витрум® Пренатал Форте одновременно с препаратами, в состав которых входят витамины А и D, поскольку при этом повышается риск развития передозировки указанных витаминов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, слабость, нарушение зрения, желудочно-кишечные расстройства.

Лечение: прием активированного угля внутрь, промывание желудка, проведение симптоматической терапии. В случае передозировки пациент должен обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Витрум® Пренатал Форте содержит железо и кальций, поэтому при совместном применении антибиотиков группы тетрациклина и противомикробных средств – производных фторхинолона происходит замедление абсорбции последних из ЖКТ.

Витамин С усиливает фармакологическое действие и побочные эффекты противомикробных средств из группы сульфаниламидов (в т.ч. возрастает риск развития кристаллурии).

При одновременном применении антацидных препаратов, в состав которых входят алюминий, кальций, магний, а также колестирамин происходит уменьшение абсорбции железа.

При совместном применении препарата Витрум® Пренатал Форте с тиазидными диуретиками увеличивается риск развития гиперкальциемии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре от 10° до 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

VIDAL
VIDAL
VIDAL

ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ (VITRUM® CENTURY)

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от светло-серого до темно-серого цвета, капсуловидные, с разделительной риской с одной стороны; на поперечном срезе – ядро от светло-серого до желтого цвета с более темными и более светлыми вкраплениями; допускается наличие специфического запаха.

	1 таб.
ретинола ацетат (вит. A) и бетакаротен	6000 МЕ,
что соответствует содержанию ретинола ацетата	2 мг
что соответствует содержанию бетакаротена	112 мкг
α-токоферола ацетат (вит. E)	45 МЕ (45 мг)
колекальциферол (вит. D_3)	400 МЕ (10 мкг)
фитоменадион (вит. K_1)	10 мкг
аскорбиновая кислота (вит. C)	60 мг
тиамина гидрохлорид (вит. B_1)	1.5 мг
рибофлавин (вит. B_2)	1.7 мг
пантотеновая кислота (в форме кальция пантотената) (вит. B_5)	10 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	3 мг
никотинамид (вит. PP)	20 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	200 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	25 мкг
биотин (вит. H)	30 мкг
калий (в форме калия хлорида)	80 мг
кальций (в форме кальция гидрофосфата)	200 мг
магний (в форме магния оксида)	100 мг
фосфор (в форме кальция гидрофосфата)	48 мг
железо (в форме железа фумарата)	9 мг
медь (в форме меди оксида)	2 мг
цинк (в форме цинка оксида)	15 мг
марганец (в форме марганца сульфата)	2.5 мг
йод (в форме калия йодида)	150 мкг
молибден (в форме натрия молибдата)	25 мкг
селен (в форме натрия селената)	20 мкг
хром (в форме хрома хлорида)	100 мкг
никель (в форме никеля сульфата)	5 мкг
ванадий (в форме натрия метаванадата)	10 мкг
бор (в форме натрия бората)	150 мкг
хлорид (в форме калия хлорида)	72 мг
кремний (в форме метасиликата натрия)	10 мкг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 41.18 мг, стеариновая кислота – 36.29 мг, кремния диоксид коллоидный – 30 мг, кроскармеллоза натрия – 16.67 мг, магния стеарат – 12 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 20.738 мг, триацетин – 0.003 мг, титана диоксид – 9.2 мг, краситель черный (индигокармин (E132), краситель солнечный закат желтый (E110), краситель красный очаровательный (E129)) – 0.04 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.015 мг, краситель красный очаровательный (E129) – 0.001 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

120 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

130 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, содержащий витамины и минеральные вещества в специально подобранных дозах, соответствующих потребностям организма людей старше 50 лет.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика гиповитаминозов и недостатка минеральных веществ у людей старше 50 лет, в т.ч.:
- в период интенсивных умственных и физических нагрузок;
- в период выздоровления после перенесенных заболеваний;
- при недостаточном и несбалансированном питании.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь по 1 таб./сут после еды. Курс приема препарата – 3-4 месяца. Повторные курсы – по рекомендации врача.

VITRUM
VITAMINS & MINERALS
100 ТАБЛЕТОК
VITRUM century
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ
КОМПЛЕКС ВИТАМИНОВ И МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 50 ЛЕТ

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции к компонентам препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- возраст до 50 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендуется консультация врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не превышать рекомендованную дозу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не оказывает влияния на способность к вождению транспортных средств и управление другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, слабость, желудочно-кишечные расстройства.

Лечение: активированный уголь внутрь, промывание желудка, симптоматическая терапия.

В случае передозировки необходимо обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат содержит железо и кальций и поэтому задерживает всасывание в кишечнике антибиотиков из группы тетрациклинов, а также противомикробных средств производных фторхинолона.

Витамин C усиливает действие и побочные эффекты противомикробных средств из группы сульфаниламидов.

Антацидные препараты, содержащие алюминий, магний, кальций, а также колестирамин, уменьшают всасывание железа.

При одновременном назначении тиазидных диуретиков увеличивается вероятность гиперкальциемии (повышенное содержание кальция в крови).

Не рекомендуется применять Витрум® Центури совместно с препаратами, содержащими витамины A и D, из-за повышения риска передозировки этих витаминов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре от 10° до 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

ВИТРУМ® ЮНИОР (VITRUM® JUNIOR)

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки жевательные*** от светло-коричневого до оранжевато-светло-коричневого цвета, со светлыми и темными вкраплениями, круглые, плоские, со скошенным краем, с разделительной риской с одной стороны, с легким фруктовым запахом.

	1 таб.
ретинола ацетат (вит. A)	5000 МЕ,
что соответствует содержанию ретинола	1.72 мг
α-токоферола ацетат (вит. E)	30 МЕ (30 мг)
колекальциферол (вит. D_3)	400 МЕ (10 мкг)
фитоменадион (вит. K_1)	10 мкг
аскорбиновая кислота (вит. C)	300 мг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	1.5 мг
рибофлавин (вит. B_2)	1.7 мг
кальция пантотенат (вит. B_5)	10 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	2 мг
фолиевая кислота (вит. B_9)	400 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	6 мкг
никотинамид (вит. PP)	20 мг
биотин (вит. H)	45 мкг
кальций (в форме кальция гидрофосфата)	160 мг
магний (в форме магния оксида)	40 мг
фосфор (в форме кальция гидрофосфата)	50 мг
железо (в форме железа фумарата)	18 мг
медь (в форме меди оксида)	2 мг
цинк (в форме цинка оксида)	15 мг
марганец (в форме марганца сульфата)	1 мг
йод (в форме калия йодида)	150 мкг
молибден (в форме натрия молибдата)	20 мкг
хром (в форме хрома хлорида)	20 мкг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 100 мг, сахароза – 250 мг, стеариновая кислота – 100 мг, кремния диоксид коллоидный – 7 мг, магния стеарат – 18 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 118.8 мг, лимонная кислота – 13 мг, ароматизатор апельсиновый – 15 мг, ароматизатор ананасовый – 3 мг, аспартам – 10 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 2 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

90 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

с 7 до 14 лет
VITRUM
VITAMINS & MINERALS
60 ТАБЛЕТОК с йодом
VITRUM JUNIOR

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, действие которого определяется эффектами входящих в его состав витаминов и минеральных веществ.

Специально подобранные дозы соответствуют ежедневной потребности ребенка в витаминах, макро- и микроэлементах. Способствует повышению неспецифических защитных сил организма.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение гиповитаминозов и недостатка макро- и микроэлементов у детей и подростков, в т.ч.:
- в период интенсивного роста;
- при повышенных физических и умственных нагрузках;
- в период выздоровления после перенесенных заболеваний;
- при несбалансированном или неполноценном питании.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь после еды, разжевав таблетку.

Детям старше 7 лет назначают по 1 таб./сут, **детям от 4 до 7 лет** – по 1/2 таб./сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции.

Возможно окрашивание мочи в интенсивный желтый цвет, возможно окрашивание стула в темный цвет, что не представляет опасности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- гипервитаминоз A и D;
- детский возраст до 4 лет;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, слабость, нарушение зрения, желудочно-кишечные нарушения.

При случайной передозировке обратиться к врачу.

Лечение: активированный уголь внутрь, промывание желудка, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется одновременный прием с другими препаратами, содержащими витамины и железо, во избежание передозировки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре 10-30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

ВОЛЬТАРЕН® (VOLTAREN®) суппозитории

DICLOFENAC

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
DELPHARM HUNINGUE S.A.S. (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суппозитории ректальные от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы, с гладкой или слегка неровной поверхностью, со слабым характерным запахом.

	1 супп.
диклофенак натрия	25 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый – до 1 г.

5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Суппозитории ректальные от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы, с гладкой или слегка неровной поверхностью, со слабым характерным запахом.

	1 супп.
диклофенак натрия	50 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый – до 2 г.

5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Суппозитории ректальные от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы, с гладкой или слегка неровной поверхностью, со слабым характерным запахом.

	1 супп.
диклофенак натрия	100 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый – до 2 г.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ВОЛЬТАРЕН® (VOLTAREN®) таблетки

DICLOFENAC

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS Saglik Gida ve Tarim Urunlery Sanayi ve Ticaret A.S. (Турция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, на одной стороне таблетки выдавлено "CG", на другой стороне – "BZ".

	1 таб.
диклофенак натрия	25 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10 мг, лактозы моногидрат – 16 мг, магния стеарат – 1 мг, крахмал кукурузный – 50 мг, повидон К30 – 2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 20 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.9 мг, макрогола глицерилгидроксистеарат – 90 мкг, краситель железа оксид желтый – 180 мкг, тальк – 1.7 мг, титана диоксид – 130 мкг.

Состав кишечнорастворимой оболочки: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) – 8.28 мг, макрогол 8000 – 830 мкг, силиконовая противовспенивающая эмульсия SE2 – 60 мкг, тальк – 830 мкг.

Состав окрашенной оболочки: гипромеллоза – 950 мкг, макрогола глицерилгидроксистеарат – 40 мкг, краситель железа оксид желтый – 90 мкг, тальк – 850 мкг, титана диоксид – 70 мкг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой светло-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, на одной стороне таблетки выдавлено "CG", на другой стороне – "GT".

	1 таб.
диклофенак натрия	50 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10 мг, лактозы моногидрат – 25 мг, магния стеарат – 1.5 мг, крахмал кукурузный – 74.5 мг, повидон К30 – 3 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 20 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3.29 мг, макрогола глицерилгидроксистеарат – 150 мкг, краситель железа оксид желтый – 310 мкг, краситель железа оксид красный – 20 мкг, тальк – 2.92 мг, титана диоксид – 310 мкг.

Состав кишечнорастворимой оболочки: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) – 12.42 мг, макрогол 8000 – 1.24 мг, силиконовая противовспенивающая эмульсия SE2 – 100 мкг, тальк – 1.24 мг.

Состав окрашенной оболочки: гипромеллоза – 1.41 мг, макрогола глицерилгидроксистеарат – 70 мкг, краситель железа оксид желтый – 130 мкг, краситель железа оксид красный – 10 мкг, тальк – 1.25 мг, титана диоксид – 130 мкг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ВОЛЬТАРЕН® (VOLTAREN®)

DICLOFENAC

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, на одной стороне нанесена черными чернилами маркировка "CG", на другой – "CGC".

	1 таб.
диклофенак натрия	100 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 3 мг, цетиловый спирт – 59 мг, магния стеарат – 3 мг, повидон К30 – 6 мг, сахароза – 119 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 4.242 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.039 мг, полисорбат 80 – 0.195 мг, тальк – 3.768 мг, титана диоксид – 0.754 мг.

Состав полировки: макрогол 8000, сахароза кристаллическая, чернила для маркировки, черные (глазурь фармацевтическая (раствор шеллака в этаноле), краситель железа оксид черный (Е172), пропиленгликоль (Е1520), аммония гидроксид 28% (Е527)).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ВОЛЬТАРЕН® (VOLTAREN®) раствор для в/м введения

DICLOFENAC

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения бесцветный или светло-желтый.

	1 мл	**1 амп.**
диклофенак натрия	25 мг	75 мг

Вспомогательные вещества: маннит (свободный от пирогенов) – 18 мг, пропиленгликоль дистиллированный – 600 мг, бензиловый спирт – 120 мг, натрия бисульфит – 2 мг, натрия гидроксид д/и – до рН 7.8-8.0, вода д/и – до 3 мл.

3 мл – ампулы стеклянные с точкой надлома или кольцом излома (5) – пачки картонные.

Г

⭑ГАБАГАММА® (GABAGAMMA)

GABAPENTIN

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
ARTESAN PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, №3, белого цвета; содержимое капсул – порошок белого цвета.

	1 капс.
габапентин	100 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, тальк, желатин, титана диоксид, железа оксид желтый, железа оксид красный.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №1, желтого цвета; содержимое капсул – порошок белого цвета.

	1 капс.
габапентин	300 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, тальк, желатин, титана диоксид, железа оксид желтый, железа оксид красный.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №0, оранжевого цвета; содержимое капсул – порошок белого цвета.

	1 капс.
габапентин	400 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, тальк, желатин, титана диоксид, железа оксид желтый, железа оксид красный.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

20 капсул
Габагамма® 300 мг
Габапентин
WÖRWAG PHARMA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептический препарат. Габапентин по строению сходен с нейротрансмиттером гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), однако его механизм действия отличается от других препаратов, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами (вальпроат, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы, ингибиторы захвата ГАМК, агонисты ГАМК и пролекарственные формы ГАМК). Он не обладает ГАМК-ергическими свойствами и не влияет за захват и метаболизм ГАМК. Предварительные исследования показали, что габапентин связывается с α_2-δ-субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов и снижает поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли.

Другими механизмами действия габапентина при нейропатической боли являются уменьшение глутамат-зависимой гибели нейронов, увеличение синтеза ГАМК, подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы.

Габапентин в клинически значимых концентрациях не связывается с рецепторами других распространенных препаратов или нейротрансмиттеров, включая рецепторы $ГАМК_а$, $ГАМК_в$, бензодиазепиновые, глутамата, глицина или N-метил-D-аспаратата. В отличие от фенитоина и карбамазепина габапентин не взаимодействует с натриевыми каналами in vitro. Габапентин частично ослаблял эффекты агониста глютаматных рецепторов N-метил-D-аспарата в некоторых тестах in vitro, но только в концентрации более 100 мкмоль, которая не достигается in vivo. Габапентин несколько уменьшает выброс моноаминовых нейротрансмиттеров in vitro.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Биодоступность габапентина не пропорциональна дозе. Так, при увеличении дозы она снижается. После приема внутрь C_{max} габапентина в плазме достигается через 2-3 ч. Абсолютная биодоступность габапентина в капсулах составляет около 60%. Пища, в т.ч. с большим содержанием жиров, не оказывает влияния на фармакокинетику.

Выведение габапентина из плазмы лучше всего описывается с помощью линейной модели. $T_{1/2}$ из плазмы не зависит от дозы и составляет в среднем 5-7 ч.

Фармакокинетика не меняется при повторном применении; равновесные концентрации в плазме можно предсказать на основании результатов однократного приема препарата.

Габапентин практически не связывается с белками плазмы (<3%) и имеет V_d – 57.7 л.

Метаболизм и выведение

Выводится исключительно почками в неизмененном виде, метаболизму не подвергается. Препарат не индуцирует окислительные ферменты печени со смешанной функцией, участвующие в метаболизме лекарственных средств.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Клиренс габапентина из плазмы снижается у пожилых людей и больных с нарушенной функцией почек. Константа скорости выведения, клиренс из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны клиренсу креатинина. Габапентин удаляется из плазмы при гемодиализе. У больных с нарушенной функцией почек и пациентов, получающих лечение гемодиализом, рекомендуется коррекция дозы.

ПОКАЗАНИЯ

- в комплексной терапии парциальных судорог со вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей старше 12 лет;
- болевой синдром при диабетической невропатии, постгерпетическая невралгия у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи или вместе с пищей. Если необходимо снизить дозу, отменить препарат или заменить его на альтернативное средство, это следует делать постепенно в течение минимум 1 недели.

*Нейропатическая боль у **взрослых***

Начальная доза составляет 900 мг/сут в 3 приема равными дозами; при необходимости, дозу постепенно увеличивают до максимальной – 3600 мг/сут. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (по 300 мг 3 раза/сут) или в течение первых 3-х дней дозу можно увеличивать постепенно до 900 мг/сут по следующей схеме:

1-й день: 300 мг препарата 1 раз/сут;
2-й день: по 300 мг 2 раза/сут;
3-й день: по 300 мг 3 раза/сут.

*Парциальные судороги у **взрослых и детей с 12 лет***

Эффективная доза – от 900 до 3600 мг/сут. Терапию можно начать с дозы 300 мг 3 раза/сут в первый день или увеличивать постепенно до 900 мг по схеме, описанной выше. В последующем доза может быть увеличена до 3600 мг/сут (разделенных на 3 равных приема). Максимальный интервал между дозами при трехкратном приеме препарата не должен превышать 12 ч во избежание возобновления судорог.

Нет необходимости контролировать концентрацию габапентина в плазме. Он может использоваться в комбинации с другими противосудорожными препаратами без учета изменения его концентрации в плазме или концентрации других противоэпилептических препаратов (ПЭП) в сыворотке.

*Подбор дозы при **почечной недостаточности***

Больным с почечной недостаточностью рекомендуется снижение дозы габапентина согласно таблице:

КК (мл/мин)	Суточная доза (мг/сут) (в 3 приема)
>80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150*-600
<15	150*-300

*- Назначают по 300 мг через день.

Больным, находящимся на гемодиализе, которые ранее не принимали габапентин, препарат рекомендуется назначать в насыщающей дозе 300-400 мг, а затем применять его по 200-300 мг через каждые 4 ч сеанса гемодиализа.

У ослабленных больных, а также у пациентов в тяжелом общем состоянии, с низкой массой тела и после трансплантации органов, повышение дозы должно проводиться постепенно с использованием дозировки 100 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций, отмечавшихся во время клинических исследований, которые проводились у пациентов, страдающих эпилепсией (в комплексной терапии и при монотерапии габапентином), и у пациентов с нейропатической болью, распределяется в следующем порядке: очень часто (более 10% случаев), часто (1%-10% случаев), нечасто (0.1%-1% случаев), редко (0.01%-0.1% случаев), очень редко (менее 0.01% случаев, включая сообщения о единичных побочных эффектах). Там, где отмечалась разная частота побочного действия, указана наибольшая частота. Частота побочных реакций, отмеченных в постмаркетинговых наблюдениях, не может быть оценена на основе имеющихся данных. В приведенных ниже данных их частота указана как "неизвестно". В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке убывания серьезности.

Инфекции и паразитарные заболевания: очень часто – вирусные заболевания; часто – пневмония, респираторные заболевания, инфекции мочевыводящих путей, инфекционные болезни, средний отит.

Со стороны системы кроветворения: часто – лейкопения; неизвестно – тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко – аллергические реакции (в т.ч. уртикарная сыпь); неизвестно – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром).

Со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия, повышение аппетита.

Со стороны психики: часто – враждебность, спутанность сознания и эмоциональная лабильность, депрессия, беспокойство, повышенная нервная возбудимость, нарушения мышления; неизвестно – галлюцинации.

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость, головокружение, атаксия; часто – судороги, гиперкинезы, дизартрия, амнезия, тремор, нарушения чувствительности, такие как парестезии, снижение чувствительности, нарушения координации движений, нистагм, повышение, снижение или отсутствие рефлексов; редко – гипокинезия; неизвестно – другие нарушения двигательных функций (в т.ч. дискинезия, дистония).

Со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения, такие как снижение остроты зрения, двоение в глазах.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – головокружение; неизвестно – звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – артериальная гипертензия, вазодилатация; редко – сердцебиение.

Со стороны дыхательной системы: часто – диспноэ, бронхиты, фарингиты, кашель, риниты.

Со стороны пищеварительной системы: часто – рвота, тошнота, стоматологические аномалии, гингивиты, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, сухость во рту и горле, метеоризм; неизвестно – панкреатиты, гепатиты, желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – отек лица, геморрагическая сыпь наиболее часто описываемая как синяки в результате физической травмы, сыпь, зуд, акне; неизвестно – синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек, многоформная эритема, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – боли в суставах, мышечные боли, боль в спине, судорожные подергивания; неизвестно – миоклонус.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: неизвестно – острая почечная недостаточность, недержание мочи.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто – импотенция; неизвестно – гипертрофия груди, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – усталость, лихорадка; часто – периферические отеки, нарушения походки, астения, боль, недомогание, гриппоподобный синдром; редко – генерализованные отеки; неизвестно – синдром отмены (в основном, беспокойство, бессонница, тошнота, боли, потливость), боль в груди. Сообщалось о случаях внезапной неожиданной смерти, когда причинная связь с лечением габапентином не была установлена.

Со стороны лабораторных и инструментальных исследований: часто – лейкопения, увеличение массы тела; редко – повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) и билирубина; неизвестно – колебания уровня глюкозы крови у пациентов с диабетом.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – случайная травма, перелом, ссадины.

При лечении габапентином есть сообщения о случаях острого панкреатита. Причинно-следственная связь с приемом габапентина не установлена.

Сообщалось о случаях миопатии с повышением уровня креатинкиназы у пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе.

Инфекции дыхательных путей, отит, бронхит и судороги у детей были зарегистрированы только в клинических исследованиях. Кроме того, в клинических исследованиях у детей в большинстве случаев были отмечены агрессивное поведение и гиперкинезы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острый панкреатит;
- наследственная недостаточность галактазы;
- дефицит лактазы;
- синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С осторожностью: почечная недостаточность, психотические заболевания.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Риск, связанный с эпилепсией и противоэпилептическими лекарственными средствами в целом

У матерей, получающих противоэпилептические лекарственные средства, в 2-3 раза увеличивается риск рождения детей с врожденными дефектами. Наиболее часто сообщалось о случаях рождения детей с заячьей губой, пороками развития сердечно-сосудистой системы и дефектами нервной трубки. Комплексная терапия несколькими противоэпилептическим препаратами повышает риск врожденных пороков развития в большей степени, чем монотерапия. Поэтому, когда это возможно, отдается предпочтение монотерапии. Женщинам в детородном возрасте, нуждающимся в противосудорожной терапии, необходимо проконсультироваться у специалиста. Необходимость продолжения лечения противосудорожными препаратами должна быть пересмотрена в случае планирования беременности. Не следует проводить резкую отмену противоэпилептических препаратов, т.к. это может привести к возобновлению судорожных припадков, что может иметь серьезные последствия для здоровья матери и ребенка. Задержка развития у детей, рожденных женщинами, страдающими эпилепсией, наблюдается редко. Дифференцировать, какими причинами обусловлена задержка развития: генетическими, социальными факторами, заболеванием матери эпилепсией, или применением противоэпилептических препаратов, не представляется возможным.

Риск, связанный с применением габапентина

Данные о применении габапентина у беременных отсутствуют.

В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека не известен. Габапентин не следует использовать во время беременности, если потенциальная польза для матери не перевешивает потенциальный риск для плода.

Определенные выводы относительно того, существует ли повышенный риск врожденных пороков развития, если во время беременности был использован габапентин, не могут быть сделаны, т.к. в каждом сообщении о применении габапентина при беременности, были эпилепсия как таковая и сопутствующая терапия противоэпилептическими лекарственными средствами.

Габапентин поступает в молоко матери. Поскольку влияние габапентина на детей при грудном вскармливании не известно, следует проявлять осторожность при назначении габапентина кормящей матери. Габапентин следует использовать у кормящих матерей, только если потенциальная польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Самоубийство, суицидальные мысли или ухудшение клинической картины

У пациентов, получающих противоэпилептические средства по нескольким показаниям, были зарегистрированы суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска не известен, и имеющиеся данные не позволяют исключить возможность повышения риска при применении габапентина.

Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами для выявления суицидальных мыслей и поведения. При появлении этих признаков необходимо назначить соответствующее лечение. Пациентам и лицам, ухаживающими за пациентами, должно быть рекомендовано обратиться к врачу при появлении признаков суицидальных мыслей или поведения.

Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS синдром)

У пациентов, принимающих противоэпилептические препараты, включая габапентин, были зарегистрированы тяжелые, угрожающие жизни, системные реакции гиперчувствительности, такие как лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром).

Необходимо отметить, что могут появиться ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка или увеличение лимфатических узлов (лимфоаденопатия), даже если сыпь отсутствует. Если появились такие признаки или симптомы, необходимо немедленно обследовать пациента. Применение габапентина должно быть прекращено, если не может быть установлена альтернативная причина этих симптомов.

В случае развития у пациента, проходящего курс лечения габапентином, острого панкреатита, следует отменить лечение габапентином.

Хотя синдром отмены при лечении габапентином не наблюдался, не рекомендуется резко прекращать лечение. Отмена любых противосудорожных средств у больных эпилепсией может спровоцировать эпилептический статус.

При лечении габапентиом, как и другими противосудорожными лекарственными средствами, у некоторых пациентов может увеличиться частота припадков или появление новых типов припадков. Монотерапия габапентином при лечении пациентов, устойчивых к терапии противосудорожными препаратами, не имеет успеха, как и при применении других противоэпилептических средств.

Габапентин не эффективен при первичных генерализованных припадках, таких как абсанс, и может усугубить эти припадки у некоторых пациентов. Габапентин следует использовать с осторожностью у пациентов со смешанными судорожными припадками, в т.ч. при абсанс-эпилепсии.

Пациенты 65 лет и старше

У пациентов 65 лет и старше систематических исследований с габапентином не проводились. В двойном слепом исследовании было показано, что у пациентов с нейропатической болью в возрасте 65 лет и старше в несколько более высоком проценте, чем у более молодых лиц, наблюдались сонливость, периферические отеки и астения. Наряду с этими наблюдениями, клинические исследования в этой возрастной группе не указывают на то, что профиль нежелательных явлений отличается от наблюдаемых у более молодых пациентов.

Дети 12 лет и старше

Влияние на обучение, интеллект, и развитие детей и подростков долгосрочной (более 36 недель) терапии габапентином изучено недостаточно. Поэтому преимущества длительной терапии должны быть оценены с учетом потенциального риска такого лечения.

Лабораторные показатели

При полуколичественном определении общего белка в моче с помощью тест-полосок могут быть получены ложно-положительные результаты. В этом случае рекомендуется подтвердить положительный результат другими аналитическими методами, например, методом Бюрета, турбидиметрическим или методом связывания красителями, или использовать альтернативные методы с самого начала.

Препарат Габагамма® содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией препарат противопоказан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Габапентин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Препарат действует на ЦНС и может вызвать сонливость, головокружение и другие симптомы. Если эти нежелательные явления выражены даже в легкой степени, они могут быть потенциально опасны при управлении транспортными средствами или при эксплуатации механизмов. Симптомы могут чаще появляться в начале лечения и при увеличении дозы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головокружение, диплопия, нарушение речи, сонливость, летаргия, диарея и усиление выраженности других побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия. Больным с тяжелой почечной недостаточностью может быть показан гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В исследовании с участием здоровых добровольцев (n=12) показано, что при совместном приеме морфина в капсулах с контролируемым высвобождением по 20 мг/капс. за 2 ч до приема габапентина, наблюдалось увеличение среднего значения AUC габапентина на 44% по сравнению с этим показателем без приема морфина. Пациенты, принимающие совместно морфин и габапентин, должны находиться под тщательным наблюдением в связи с риском развития симптомов угнетения ЦНС (сонливость). При появлении таких симптомов доза габапентина или морфина должна быть уменьшена.

Взаимодействия между габапентином и фенобарбиталом, фенитоином, вальпроевой кислотой или карбамазепином не наблюдалось. Равновесное состояние фармакокинетики габапентина одинаково для здоровых лиц и пациентов с эпилепсией, получающих другие противосудорожные средства.

Одновременное применение габапентина и пероральных контрацептивов, содержащих норэтиндрон и/или этинилэстрадиол, не влияет на фармакокинетику любого компонента.

При одновременном применении габапентина с антацидами, содержащими алюминий и магний, биодоступность габапентина снижается на 24%. Рекомендуется принимать габапентин примерно через 2 ч после приема антацидных препаратов.

При приеме пробенецида почечная экскреция габапентина не меняется.

При совместном приеме с циметидином наблюдается небольшое снижение почечной экскреции габапентина, которое не имеет клинического значения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG
117587 Москва
Варшавское ш. 125 Ж, корп. 6, эт. 11
Тел.: (495) 382-85-56; Факс: (495) 382-28-01

ГАДОВИСТ® (GADOVIST®)

GADOBUTROL

зарегистрировано и произведено
BAYER SCHERING PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения 1 ммоль/мл прозрачный, свободный от посторонних включений.

	1 мл
гадобутрол	604.72 мг,
что эквивалентно	1 ммоль

осмолярность при 37°С – 1117 мОсм/л раствора
осмоляльность при 37°С – 1603 мОсм/кг H_2O
вязкость при 37°С – 4.96 мПа×с

Вспомогательные вещества: натрия калкобутрол – 513 мкг, трометамол – 1.211 мг, хлористоводородная кислота 0.1М – до pH7.2±0.2, вода д/и – до 1 мл.

5 мл – шприцы бесцветного стекла (1) – блистеры (5) – пачки картонные.

7.5 мл – шприцы бесцветного стекла (1) – блистеры (5) – пачки картонные.

15 мл – флаконы бесцветного стекла (5) – пачки картонные.

30 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

15 мл – картриджи пластиковые вместимостью 65 мл (5) – пачки картонные.

30 мл – картриджи пластиковые вместимостью 65 мл (5) – пачки картонные.

☆ГАЛАЗОЛИН® (GALAZOLIN®)

XYLOMETAZOLINE

зарегистрировано и произведено
WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.
(Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли назальные 0.05%*** в виде бесцветной или почти бесцветной, прозрачной жидкости.

	1 мл
ксилометазолина гидрохлорид	0.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата додекагидрат – 2.5 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 3.68 мг, натрия хлорид – 3.3 мг, динатрия эдетат – 0.2 мг, бензалкония хлорид 50% – 0.2 мг, сорбитол – 20 мг, вода очищенная – до 1 мл.

10 мл – флаконы полиэтиленовые (1) со встроенной капельницей и навинчиваемой крышкой – пачки картонные.

10 мл – флаконы полиэтиленовые (1) со встроенной капельницей и навинчиваемой крышкой с контролем первого вскрытия – пачки картонные.

✧ ***Капли назальные 0.1%*** в виде бесцветной или почти бесцветной, прозрачной жидкости.

	1 мл
ксилометазолина гидрохлорид	1 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата додекагидрат – 2.5 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 3.68 мг, натрия хлорид – 3.3 мг, динатрия эдетат – 0.2 мг, бензалкония хлорид 50% – 0.2 мг, сорбитол – 20 мг, вода очищенная – до 1 мл.

10 мл – флаконы полиэтиленовые (1) со встроенной капельницей и навинчиваемой крышкой – пачки картонные.

10 мл – флаконы полиэтиленовые (1) со встроенной капельницей и навинчиваемой крышкой с контролем первого вскрытия – пачки картонные.

✧ ***Гель назальный 0.05%*** в виде бесцветной или почти бесцветной, прозрачной или слабо опалесцирующей, вязкой жидкости.

	1 г
ксилометазолина гидрохлорид	0.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат – 3.68 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат – 2.5 мг, натрия хлорид – 3.3 мг, сорбитол – 20 мг, динатрия эдетат – 0.2 мг, бензалкония хлорид (раствор 50%) – 0.2 мг, гиэтеллоза – 14 мг, глицерол – 40 мг, вода очищенная – до 1 г.

10 г – флаконы полиэтиленовые (1), укупоренные алюминиевым колпачком с насосом, с дозатором и аппликатором с предохранительной насадкой – пачки картонные.

✧ ***Гель назальный 0.1%*** в виде бесцветной или почти бесцветной, прозрачной или слабо опалесцирующей, вязкой жидкости.

	1 г
ксилометазолина гидрохлорид	1 мг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат – 3.68 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат – 2.5 мг, натрия хлорид – 3.3 мг, сорбитол – 20 мг, динатрия эдетат – 0.2 мг, бензалкония хлорид (раствор 50%) – 0.2 мг, гиэтеллоза – 14 мг, глицерол – 40 мг, вода очищенная – до 1 г.

10 г – флаконы полиэтиленовые (1), укупоренные алюминиевым колпачком с насосом, с дозатором и аппликатором с предохранительной насадкой – пачки картонные.

ГАЛАЗОЛИН®
Ксилометазолин
гель назальный, 0,05%
10 г
ГАЛАЗОЛИН®

ГАЛАЗОЛИН®
Ксилометазолин
гель назальный, 0,1%
10 г
ГАЛАЗОЛИН®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сосудосуживающий препарат для местного применения в ЛОР-практике. Альфа-адреномиметик из группы производных имидазола. В низких концентрациях действует на α_2-адренорецепторы, в высоких концентрациях оказывает действие на α_1-адренорецепторы.

При местном применении вызывает сужение кровеносных сосудов, что приводит к уменьшению отека и гиперемии слизистых оболочек носоглотки, уменьшает количество выделений из носа, облегчает носовое дыхание при ринитах.

Действие препарата начинается через 5-10 мин и сохраняется в течение 5-6 ч при применении в форме капель назальных и в течение 10 ч при применении в форме геля назального.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При применении препарата в рекомендуемых дозах ксилометазолин практически не подвергается системной абсорбции, концентрации в плазме настолько малы, что их невозможно определить современными аналитическими методами.

ПОКАЗАНИЯ

- острый ринит вирусного или бактериального генеза;
- аллергический ринит;
- острый синусит;
- хронический синусит в фазе обострения;
- поллиноз;
- средний отит (с целью уменьшения отека слизистой оболочки носоглотки и восстановления проходимости евстахиевой трубы).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Галазолин® в форме ***капель 0.05%*** назначают **детям в возрасте от 2 до 6 лет** по 1-2 капли в каждую ноздрю 1-2 раза/сут.

Галазолин® в форме *капель 0.1%* назначают **взрослым и детям старше 6 лет** по 2-3 капли в каждую ноздрю 2-3 раза/сут.

Галазолин® в форме капель назальных не следует применять более 3 раз/сут.

Галазолин® в форме *геля назального 0.05%:* **детям в возрасте от 3 до 12 лет** в среднем по 1 введению в каждую ноздрю каждые 8-10 ч.

При введении с помощью дозирующего устройства 1 доза геля назального 0.05% содержит 50 мкг ксилометазолина.

Галазолин® в форме *геля назального 0.1%:* **взрослым и детям старше 12 лет** в среднем по 1 введению в каждую ноздрю каждые 8-10 ч.

При введении с помощью дозирующего устройства 1 доза геля назального 0.1% содержит 100 мкг ксилометазолина.

Перед применением геля назального каждый раз необходимо снять насадку, затем нажать дозатор 3-5 раз до момента появления геля.

Не следует превышать указанные дозы. Курс лечения составляет не более 3-5 дней. Максимальная длительность применения – 2 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: при частом и/или длительном применении – раздражение и/или сухость слизистой оболочки носоглотки, жжение и парестезия слизистой оболочки полости носа, чиханье, гиперсекреция слизистой оболочки полости носа; редко – отек слизистой оболочки полости носа.

Системные реакции: редко – сердцебиение, тахикардия, пальпитация, аритмия, повышение АД (особенно у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы), головная боль, тошнота, рвота, бессонница, слабость, усталость, сонливости, нарушение зрения, аллергические реакции (удушье, вазомоторный отек); при длительном применении и/или при применении в высоких дозах – депрессия, медикаментозный ринит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- атрофический ринит;
- закрытоугольная глаукома;
- артериальная гипертензия;
- выраженный атеросклероз;
- тахикардия;
- гипертиреоз (для капель назальных);
- хирургическое вмешательство на мозговых оболочках (в анамнезе);
- одновременный прием ингибиторов МАО и период 14 дней после окончания их применения;
- одновременный прием трициклических антидепрессантов;
- беременность;
- детский возраст до 6 лет (для 0.1% капель назальных) и до 2 лет (для 0.05% капель назальных);
- детский возраст до 12 лет (для 0.1% геля назального) и до 3 лет (для 0.05% геля назального).

С *осторожностью* следует применять препарат в период лактации, при сахарном диабете, при стенокардии III-IV функционального класса, гиперплазии предстательной железы, феохромоцитоме (для капель назальных), при гипертиреозе (для геля назального).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности.

Данных о выделении ксилометазолина с грудным молоком не имеется. Необходимо с осторожностью назначать препарат женщинам в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед применением необходимо очистить носовые ходы.

Галазолин® как и другие симпатомиметики, с особой осторожностью следует применять у пациентов с гиперчувствительностью к адреномиметикам, проявляющейся бессонницей, головокружением, тремором, нарушением сердечного ритма и повышением АД.

Не следует применять препарат у пациентов с хроническим или вазомоторным ринитом, поскольку у них отмечается тенденция к применению препарата дольше 5 дней.

Продолжительное применение лекарственного препарата (более 2 недель) может привести к вторичному расширению кровеносных сосудов и впоследствии к вторичному медикаментозному риниту. Причиной данного заболевания является угнетение высвобождения норадреналина из нервных окончаний посредством возбуждения пресинаптических α_2-рецепторов.

Не следует превышать рекомендуемые дозы, особенно у детей и пациентов пожилого возраста.

Препарат содержит бензалкония хлорид, поэтому может вызывать раздражение слизистой оболочки носа.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию движущихся механизмов, если применяется в рекомендуемой дозе и в течение непродолжительного времени.

При длительном применении или применении в высоких дозах возможно появление нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и ЦНС. В случае развития побочных эффектов препарат может оказывать влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не отмечены случаи передозировки у взрослых. В случае применения слишком большой дозы или неправильного применения может наступить заглатывание капель и всасывание действующего вещества из ЖКТ. Это происходит, в основном, у детей. В этом случае наблюдается выраженный седативный эффект.

Симптомы: при случайном проглатывании препарата (чаще у детей) отмечается тахикардия, аритмия, повышение АД, сонливость, спутанность сознания, угнетение дыхания или нерегулярное дыхание.

Лечение: проводят симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Несовместим с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами.

При одновременном применении ксилометазолина с другими симпатомиметиками (например, эфедрином, псевдоэфедрином) происходит потенцирование действия. Данную комбинацию следует применять с осторожностью.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности капель назальных – 4 года, геля назального – 3 года.

Срок годности после первого вскрытия флакона с гелем назальным – 12 недель.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

☆ГАЛВУС (GALVUS®)

VILDAGLIPTIN

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)
или NOVARTIS FARMACEUTICA S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

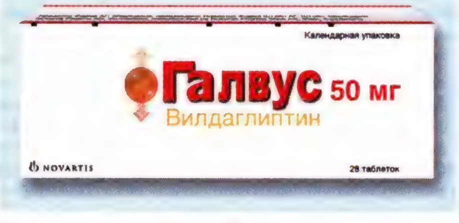
Таблетки от белого до светло-желтого цвета, круглые, гладкие, со скошенными краями; на одной стороне надпечатка "NVR", на другой – "FB".

1 таб.

вилдаглиптин .... 50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 95.68 мг, лактоза безводная – 47.82 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 4 мг, магния стеарат – 2.5 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральный гипогликемический препарат. Вилдаглиптин – представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4). Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 (>90%) вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) из кишечника в системный кровоток в течение всего дня.

Увеличивая концентрации ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает повышение чувствительности β-клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина.

При применении вилдаглиптина в дозе 50-100 мг/сут у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечается улучшение функции β-клеток поджелудочной железы. Степень улучшения функции β-клеток зависит от степени их исходного повреждения; так, у лиц без сахарного диабета (с нормальной концентрацией глюкозы в плазме крови) вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает уровень глюкозы.

Повышая концентрацию эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин увеличивает чувствительность α-клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение уровня избыточного глюкагона во время еды, в свою очередь, вызывает уменьшение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением концентраций ГПП-1 и ГИП, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как в прандиальный период, так и после приема пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечается снижение уровня липидов в плазме крови, однако этот эффект не связан с его действием на ГПП-1 или ГИП и улучшением функции β-клеток поджелудочной железы.

Известно, что повышение уровня ГПП-1 может приводить к замедлению опорожнения желудка, однако на фоне применения вилдаглиптина подобного эффекта не наблюдается.

При применении вилдаглиптина у 5795 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение от 12 до 52 недель в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом, или инсулином отмечается достоверное длительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы крови натощак.

При применении комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве начальной терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 24 недель отмечалось дозозависимое снижение показателей HbA_{1c} и массы тела в сравнении с монотерапией данными препаратами. Случаи развития гипогликемии были минимальны в обеих группах терапии.

В клиническом исследовании при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 раз/сут в течение 6 месяцев у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с почечной недостаточностью средней (СКФ $\geq$30 до $<$50 мл/мин/1.73 $м^2$) или тяжелой (СКФ$<$30 мл/мин/1.73 $м^2$) степени отмечалось клинически значимое снижение HbA_{1c} , по сравнению с группой, получающей плацебо.

В клиническом исследовании при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза/сут совместно/без метформина в комбинации с инсулином (средняя доза 41 ЕД/сут) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечено снижение показателя HbA_{1c} в конечной точке (-0.77%), при исходном показателе, в среднем, 8.8%. При этом различие с плацебо (-0.72%) было статистически достоверным. Частота гипогликемии в группе, получавшей исследуемый препарат, была сравнима с частотой гипогликемии в группе применения плацебо. В клиническом исследовании при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза/сут совместно с метформином ($\geq$1500 мг/сут) в комбинации с глимепиридом ($\geq$4 мг/сут) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа показатель HbA_{1c} статистически значимо снизился на 0.76% (исходный показатель, в среднем, 8.8%).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Вилдаглиптин быстро абсорбируется при приеме внутрь с абсолютной биодоступностью 85%. В терапевтическом диапазоне доз увеличение C_{max} вилдаглиптина в плазме и AUC практически прямо пропорционально повышению дозы препарата.

После приема внутрь натощак время достижения C_{max} вилдаглиптина в плазме крови составляет 1 ч

45 мин. При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции препарата снижается незначительно: отмечается уменьшение C_{max} на 19% и увеличение времени ее достижения до 2 ч 30 мин. Однако прием пищи не оказывает влияния на степень абсорбции и AUC.

Распределение

Связывание вилдаглиптина с белками плазмы низкое (9.3%). Препарат распределяется эквивалентно между плазмой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит предположительно экстраваскулярно, V_d в равновесном состоянии после в/в введения составляет 71 л.

Метаболизм

Биотрансформация является основным путем выведения вилдаглиптина. В организме у человека подвергается превращению 69% дозы препарата. Основной метаболит – LAY151 (57% дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза циано-компонента. Около 4% дозы препарата подвергаются амидному гидролизу.

В экспериментальных исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз препарата. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов цитохрома P450. Вилдаглиптин не является субстратом изоферментов CYP450, не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP450.

Выведение

После приема внутрь препарата около 85% дозы выводится почками и 15% – через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. $T_{1/2}$ после приема внутрь составляет около 3 ч независимо от дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол, ИМТ и этническая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетику вилдаглиптина.

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (6-10 баллов по классификации Чайлд-Пью) после однократного применения препарата отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 20% и 8% соответственно. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (12 баллов по классификации Чайлд-Пью) биодоступность вилдаглиптина повышается на 22%. Увеличение или уменьшение максимальной биодоступности вилдаглиптина, не превышающее 30%, не является клинически значимым. Корреляции между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлено.

У пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на гемодиализе отмечается повышение C_{max} вилдаглиптина на 8-66% и AUC на 32-134%, не коррелирующее с тяжестью нарушения функции почек, а также увеличение AUC неактивного метаболита LAY151 в 1.6-6.7 раза, зависящее от тяжести нарушения. $T_{1/2}$ вилдаглиптина не изменяется.

Максимальное увеличение биодоступности препарата на 32% (увеличение C_{max} на 18%) у людей старше 70 лет не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа:

- в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями;
- в комбинации с метформином в качестве начальной медикаментозной терапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений;
- в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом или с инсулином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами;
- в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии;
- в составе тройной комбинированной терапии: в комбинации с инсулином и метформином у пациентов, ранее получавших инсулин и метформин на фоне диетотерапии и физических упражнений и не достигших адекватного контроля гликемии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Галвус принимают внутрь независимо от приема пищи.

Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости.

Рекомендуемая доза препарата при *проведении монотерапии или в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионом или инсулином (в комбинации с метформином или без метформина)*, составляет 50 мг или 100 мг в сут. У пациентов с *более тяжелым течением сахарного диабета 2 типа, получающих лечение инсулином*, Галвус рекомендуется применять в дозе 100 мг/сут.

Рекомендованная доза препарата Галвус *в составе тройной комбинированной терапии (вилдаглиптин+производные сульфонилмочевины+метформин)* составляет 100 мг/сут.

Дозу 50 мг/сут следует назначать в 1 прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза/сут утром и вечером.

При *применении в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с производными сульфонилмочевины* рекомендуемая доза препарата Галвус составляет 50 мг 1 раз/сут утром. При назначении в комбинации с производными сульфонилмочевины эффективность терапии препаратом в дозе 100 мг/сут была сходной с таковой в дозе 50 мг/сут.

При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 100 мг для лучшего контроля гликемии возможно дополнительное назначение других гипогликемических препаратов: метформина, производных сульфонилмочевины, тиазолидиндиона или инсулина.

У **пациентов с легкими нарушениями функции почек и печени** не требуется коррекции режима дозирования препарата. У пациентов с **умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (включая терминальную стадию хронической почечной недостаточности на гемодиализе)** препарат следует применять в дозе 50 мг 1 раз/сут.

У **пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет)** не требуется коррекции режима дозирования препарата Галвус.

Поскольку опыта применения препарата Галвус у **детей и подростков младше 18 лет** нет, не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата Галвус в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами большинство нежелательных реакций были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. Корреляции между частотой нежелательных реакций и возрастом, полом, этнической принадлежностью, продолжительностью применения или режимом дозирования не выявлено.

Частота развития ангионевротических отеков на фоне терапии препаратом Галвус составляла ≥1/10 000, <1/1000 (редко) и была сходной с таковой в контрольной группе. Наиболее часто ангионевротический отек отмечался при назначении препарата в комбинации с ингибиторами АПФ. В большинстве случаев ангионевротический отек был умеренной степени тяжести и исчезал в ходе продолжения терапии вилдаглиптином.

На фоне терапии препаратом Галвус редко отмечались нарушения функции печени (включая гепатит) бессимптомного течения. В большинстве случаев данные нарушения и отклонения показателей функции печени от нормы разрешились самостоятельно без осложнений после прекращения терапии препаратом. При применении Галвуса в дозе 50 мг 1 раз/сут или 2 раза/сут частота повышения активности печеночных ферментов (АЛТ или АСТ ≥ 3×ВГН) составляла 0.2% или 0.3% соответственно (по сравнению с 0.2% в контрольной группе). Повышение активности печеночных ферментов в большинстве случаев были бессимптомными, не прогрессировали и не сопровождалась холестазом или желтухой.

Определение частоты нежелательных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (≤1/10 000), включая отдельные сообщения.

При применении препарата Галвус в качестве монотерапии

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз/сут или 2 раза/сут частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций (0.2% или 0.1% соответственно) была не выше таковой в группе плацебо (0.6%) или препарата сравнения (0.5%).

На фоне монотерапии препаратом Галвус в дозе 50 мг 1 раз/сут или 2 раза/сут частота развития гипогликемии без увеличения степени тяжести состояния составляла 0.5% (2 человека из 409) или 0.3% (4 из 1082), что сопоставимо с препаратом сравнения и плацебо (0.2%). При применении препарата Галвус в виде монотерапии не отмечалось повышения массы тела пациентов.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – запоры.

Со стороны организма в целом: нечасто – периферические отеки.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз/сут или 2 раза/сут в комбинации с метформином

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг/сут в комбинации с метформином частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0.4%; в группах вилдаглиптин (50 мг 2 раза/сут)+метформин и плацебо+метформин случаев отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций не отмечалось.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз/сут или 2 раза/сут в комбинации с метформином гипогликемия отмечалась в 0.9% и 0.5% случаев соответственно; в группе плацебо+метформин – 0.4%. В группе применения препарата Галвус не наблюдалось развития тяжелой гипогликемии. Комбинированная терапия вилдаглиптин+метформин не влияла на массу тела пациентов.

Со стороны нервной системы: часто – тремор, головокружение, головная боль.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в комбинации с метформином.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг/сут в комбинации с производными сульфонилмочевины

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг/сут в комбинации с глимепиридом частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0.6% (по сравнению с 0% в группе глимепирид+плацебо).

Частота развития гипогликемии у пациентов, получавших Галвус в дозе 50 мг/сут вместе с глимепиридом, составила 1.2% (по сравнению с 0.6% в группе плацебо+глимепирид). В группе применения препарата Галвус не наблюдалось развития тяжелой гипогликемии.

При применении препарата Галвус в рекомендованной дозе (50 мг/сут) в комбинации с глимепиридом не отмечалось увеличения массы тела пациентов.

Со стороны нервной системы: часто – тремор, головокружение, головная боль.

Со стороны организма в целом: часто – астения.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз/сут или 2 раза/сут в комбинации с производными тиазолидиндиона

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг/сут в комбинации с пиоглитазоном частота отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций составляла 0.7%; в группах вилдаглиптин (50 мг 2 раза/сут)+пиоглитазон и плацебо+пиоглитазон случаев отмены терапии в связи с развитием нежелательных реакций не отмечалось.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг/сут в комбинации с пиоглитазоном в дозе 45 мг гипогликемия не отмечалась; в группе вилдаглиптин (в дозе 50 мг 2 раза/сут)+пиоглитазон (в дозе 45 мг) гипогликемия отмечалась в 0.6% случаев, а у пациентов, получавших плацебо+пиоглитазон в дозе 45 мг, – в 1.9% случаев. В группе препарата Галвус не наблюдалось развития тяжелой гипогликемии. Среднее увеличение массы тела по сравнению с плацебо у пациентов, получавших Галвус в дозе 50 мг 1 раз/сут или 2 раза/сут вместе с пиоглитазоном, составляло + 0.1 кг или +1.3 кг соответственно.

При добавлении препарата Галвус в дозе 50 мг 1 раз/сут или 2 раза/сут к пиоглитазону в дозе 45 мг/сут частота развития периферических отеков составляла 8.2% и 7% соответственно (по сравнению с 2.5% на фоне монотерапии пиоглитазоном). Однако при назначении начальной комбинированной терапии вилдаглиптином в дозе 50 мг 1 раз/сут или 2 раза/сут вместе с пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут периферические отеки наблюдались у 3.5% или 6.1% пациентов соответственно (по сравнению с 9.3% на фоне монотерапии пиоглитазоном в дозе 30 мг/сут).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – периферические отеки.

Со стороны организма в целом: часто – увеличение массы тела.

При применении препарата Галвус в дозе 50 мг 2 раза/сут в комбинации с инсулином

При назначении препарата в комбинации с инсулином (в комбинации с метформиом или без метформина) частота отмены терапии вследствие развития побочных эффектов составляла 0.3% в группе пациентов, получающих вилдаглиптин, в группе, получающей плацебо, отмены терапии не было.

При назначении препарата в комбинации с инсулином (в комбинации в метформином или без метформина) не отмечалось повышения риска развития гипогликемии по сравнению с комбинацией плацебо+инсулин (14% в группе вилдаглиптина и 16.4% в группе плацебо). У 2 пациентов в группе вилдаглиптина и у 6 пациентов в группе плацебо развилась тяжелая гипогликемия.

На момент завершения исследования препарат не оказывал влияния на среднюю массу тела (масса тела увеличена на 0.6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, а в группе плацебо изменений не отмечено).

Нежелательные реакции у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут в комбинации с инсулином (с метформином или без него)

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, озноб.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – диарея, метеоризм.

Со стороны обмена веществ: часто – гипогликемия.

При применении препарата Галвус в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и метформином

Случаев отмены препарата, связанных с нежелательными реакциями в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом не отмечено. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота нежелательных реакций составила 0.6%.

Гипогликемия отмечалась обеих группах (5.1% в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1.9% в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен один эпизод тяжелой гипогликемии.

На момент завершения исследования значимого влияния на массу тела не выявлено (+0.6 кг в группе вилдаглиптина и – 0.1 кг в группе плацебо).

Нежелательные реакции у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза/сут в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, тремор.

Со стороны обмена веществ: часто – гипогликемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – гипергидроз.

Со стороны организма в целом: часто – утомляемость.

Постмаркетинговые исследования

Во время проведения постмаркетинговых исследований были выявлены следующие побочные реакции: редко – гепатит (обратим при прекращении терапии); частота неизвестна – крапивница, панкреатит, локальное шелушение кожи или образование волдырей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вилдаглиптину и любым другим компонентам препарата;
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Не рекомендуется применение вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, ввиду отсутствия данных клинических исследований о применении вилдаглиптина у этой группы пациентов.

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлена.

С осторожностью

Галвус не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, включая пациентов с повышенной активностью печеночных ферментов (АЛТ или АСТ > 2.5 раза выше ВГН).

Поскольку опыт применения препарата Галвус у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на гемодиализе ограничен, препарат рекомендуется применять с осторожностью у данной категории пациентов.

Поскольку данные о применении вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса по NYHA ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять Галвус у данной категории пациентов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Достаточных данных по применению препарата Галвус у беременных нет, в связи с чем препарат не следует применять при беременности. При нарушениях обмена глюкозы у беременных женщин отмечается повышение риска развития врожденной патологии, а также частоты неонатальной заболеваемости и смертности.

Для нормализации концентрации глюкозы крови при беременности рекомендуется терапия препаратами инсулина.

В *экспериментальных исследованиях* при назначении в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод.

Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин с грудным молоком у человека, Галвус не следует применять в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Сердечная недостаточность

Поскольку данные о применении вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса по классификации NYHA (таблица 1) ограничены и не позволяют сделать окончательный вывод, рекомендуется с осторожностью применять Галвус у данной категории пациентов.

Не рекомендуется применение вилдаглиптина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса IV по классификации NYHA, ввиду отсутствия данных клинических исследований о применении вилдаглиптина у этой группы пациентов.

Таблица 1. Нью-Йоркская классификация функционального состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью (в модификации), NYHA, 1964

Функциональный класс (ФК)	Ограничение физической активности и клинические проявления
I ФК	Ограничений в физической активности нет. Обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения.
II ФК	Умеренное ограничение физической активности. В покое какие-либо патологические симптомы отсутствуют. Обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку и другие симптомы.
III ФК	Выраженное ограничение физической активности. Больной комфортно себя чувствует только в состоянии покоя, но малейшие физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки.
IV ФК	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке.

Нарушения функции печени

Поскольку в редких случаях при применении вилдаглиптина отмечалось повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений), перед назначением препарата Галвус, а также регулярно в ходе первого года лечения препаратом (1 раз в 3 месяца), рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. Если у пациента выявлена повышенная активность аминотрансфераз, этот результат следует подтвердить повторным исследованием, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до тех пор, пока они не нормализуются. Если активность АСТ или АЛТ в 3 раза превышает ВГН (что подтверждается повторными исследованиями), препарат рекомендуется отменить.

При развитии желтухи или других признаков нарушения функции печени на фоне применения Галвуса терапию препаратом следует немедленно прекратить. После нормализации показателей функции печени лечение препаратом возобновлять нельзя.

При необходимости инсулинотерапии Галвус применяют только в комбинации с инсулином. Препарат не следует применять у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Галвус на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не установлено. При развитии головокружения на фоне лечения препаратом пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Галвус хорошо переносится при назначении в дозе до 200 мг/сут.

Симптомы: при применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться боли в мышцах; редко – легкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение концентрации липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы Галвуса до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей с парестезиями и повышение концентрации КФК, АЛТ, С-реактивного белка и миоглобина. Все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата.

Лечение: выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Галвус обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия.

Поскольку Галвус не является субстратом ферментов цитохрома Р450, а также не ингибирует и не индуцирует эти ферменты, взаимодействие препарата Галвус с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами Р450, маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин также не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинически значимого взаимодействия препарата Галвус с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином) не установлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года. Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА ООО
125315 Москва, Ленинградский пр-т 72/3
Тел.: (495) 967-12-70; Факс: (495) 967-12-68

ГАЛВУС МЕТ (GALVUS MET®)

VILDAGLIPTIN, METFORMIN

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)
или NOVARTIS PHARMA PRODUCTIONS GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета со слабым розоватым оттенком, овальные, со скошенными краями; на одной стороне маркировка "NVR", на другой – "LLO".

	1 таб.
вилдаглиптин	50 мг
метформина гидрохлорид	500 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 4000, тальк, железа оксид желтый (Е172), железа оксид красный (Е172).

6 шт. – блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета со слабым сероватым оттенком, овальные, со скошенными краями; на одной стороне маркировка "NVR", на другой – "SEH".

	1 таб.
вилдаглиптин	50 мг
метформина гидрохлорид	850 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (Е171), макрогол 4000, тальк, железа оксид желтый (Е172).

6 шт. – блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета с сероватым оттенком, овальные со скошенными краями; на одной стороне маркировка "NVR", на другой – "FLO".

	1 таб.
вилдаглиптин	50 мг
метформина гидрохлорид	1000 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза, магния стеарат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк, железа оксид желтый (E172).

6 шт. – блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (1, 3, 5, 6, 12, 18, 36) – пачки картонные.

Галвус Мет 50 мг + 1000 мг
Вилдаглиптин + Метформин
NOVARTIS
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный пероральный гипогликемический препарат. В состав препарата Галвус Мет входят два гипогликемических средства с разными механизмами действия: вилдаглиптин, относящийся к классу ингибиторов дипептидилпептидазы-4, и метформин (в форме гидрохлорида), представитель класса бигуанидов. Комбинация этих компонентов позволяет более эффективно контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 24 ч.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин – представитель класса стимуляторов островкового аппарата поджелудочной железы, селективно ингибирует фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), разрушающую глюкагоноподобный пептид 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП).

Быстрое и полное ингибирование активности ДПП-4 вызывает повышение как базальной, так и стимулированной приемом пищи секреции ГПП-1 и ГИП из кишечника в системный кровоток в течение всего дня.

Повышая концентрацию ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает увеличение чувствительности β-клеток поджелудочной железы к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина. Степень улучшения функции β-клеток зависит от степени их исходного повреждения; так, у лиц без сахарного диабета (с нормальной концентрацией глюкозы в плазме крови), вилдаглиптин не стимулирует секрецию инсулина и не снижает концентрацию глюкозы.

Повышая концентрацию эндогенного ГПП-1, вилдаглиптин увеличивает чувствительность α-клеток к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой регуляции секреции глюкагона. Снижение повышенной концентрации глюкагона во время еды, в свою очередь, вызывает уменьшение инсулинорезистентности.

Увеличение соотношения инсулин/глюкагон на фоне гипергликемии, обусловленное повышением концентрации ГПП-1 и ГИП, вызывает уменьшение продукции глюкозы печенью как во время, так и после приема пищи, что приводит к снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Кроме того, на фоне применения вилдаглиптина отмечалось снижение концентрации липидов в плазме крови после приема пищи, однако этот эффект не связан с его действием на ГПП-1 или ГИП и улучшением функции островковых клеток поджелудочной железы.

Известно, что повышение концентрации ГПП-1 может приводить к замедлению опорожнения желудка, однако на фоне применения вилдаглиптина подобного эффекта не наблюдается.

При применении вилдаглиптина у 5759 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 52 недель в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины, тиазолидиндионом, или инсулином отмечалось достоверное длительное снижение концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы крови натощак.

Метформин

Метформин улучшает толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, снижая концентрацию глюкозы в плазме как до, так и после еды. Метформин снижает продукцию глюкозы печенью, уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике и снижает инсулинорезистентность за счет усиления захвата и утилизации глюкозы периферическими тканями. В отличие от производных сульфонилмочевины, метформин не вызывает гипогликемии ни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ни у здоровых лиц (за исключением особых случаев). Терапия препаратом не приводит к развитию гиперинсулинемии. При применении метформина секреция инсулина не меняется, в то время как концентрация инсулина в плазме крови натощак и в течение дня может снижаться.

Метформин индуцирует внутриклеточный синтез гликогена, действуя на гликогенсинтазу, и усиливает транспорт глюкозы некоторыми мембранными белками-переносчиками глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

При применении метформина отмечается благоприятное влияние на метаболизм липопротеидов: снижение концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и ТГ, не связанное с влиянием препарата на концентрацию глюкозы в плазме.

Вилдаглиптин+ метформин

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином в суточных дозах 1500-3000 мг метформина и 50 мг вилдаглиптина 2 раза/сут в течение 1 года наблюдалось статистически значимое стойкое снижение концентрации глюкозы крови (определяемое по уменьшению показателя HbA_{1c}) и увеличение доли пациентов, у которых снижение показателя HbA_{1c} составило не менее 0.6-0.7% (по сравнению с группой пациентов, продолжавших получать только метформин).

У пациентов, получавших комбинацию вилдаглиптина и метформина, статистически значимого изменения массы тела по сравнению с исходным состоянием не отмечалось. Через 24 недели после начала лечения в группах пациентов, получавших вилдаглиптин в комбинации с метформином, отмечалось снижение систолического и диастолического АД у пациентов с артериальной гипертензией.

При применении комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве начальной терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа в течение 24 недель отмечалось дозозависимое снижение показателей HbA_{1c} и массы тела в сравнении с монотерапией данными препаратами. Случаи развития гипогликемии были минимальны в обеих группах терапии.

При применении вилдаглиптина (50 мг 2 раза/сут) совместно/без метформина в комбинации с инсулином (средняя доза 41 ЕД) у пациентов в клиническом исследовании показатель HbA_{1c} статистически значимо снижался – на 0.72% (начальный показатель – в среднем 8.8%). Частота гипогликемии в группе, получавшей лечение, была сравнима с частотой гипогликемии в группе плацебо.

При применении вилдаглиптина (50 мг 2 раза/сут) совместно с метформином (≥1500 мг) в комбинации с глимепиридом (≥4 мг/сут) у пациентов в клиническом исследовании показатель HbA_{1c} статистически значимо снизился – на 0.76% (со среднего уровня – 8.8%).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Вилдаглиптин

Всасывание

При приеме внутрь натощак вилдаглиптин быстро всасывается, а его C_{max} достигается через 1.75 ч после приема. При одновременном приеме с пищей скорость абсорбции вилдаглиптина снижается незначительно: отмечается уменьшение C_{max} на 19% и увеличение времени ее достижения до 2.5 ч. Однако прием пищи не оказывает влияния на степень абсорбции и AUC.

Вилдаглиптин быстро всасывается, а его абсолютная биодоступность после приема внутрь составляет 85%. C_{max} и AUC в терапевтическом диапазоне доз увеличиваются примерно пропорционально дозе.

Распределение

Связывание вилдаглиптина с белками плазмы крови низкое (9.3%). Препарат распределяется равномерно между плазмой и эритроцитами. Распределение вилдаглиптина происходит предположительно экстраваскулярно, V_d в равновесном состоянии после в/в введения составляет 71 л.

Метаболизм

Биотрансформация является основным путем выведения вилдаглиптина. В организме человека подвергается превращению 69% дозы препарата. Основной метаболит – LAY151 (57% дозы) фармакологически неактивен и является продуктом гидролиза циано-компонента. Около 4% дозы препарата подвергаются амидному гидролизу.

В экспериментальных исследованиях отмечается положительное влияние ДПП-4 на гидролиз препарата. Вилдаглиптин не метаболизируется при участии изоферментов цитохрома P450. По данным исследований in vitro, вилдаглиптин не является субстратом изоферментов CYP450, не ингибирует и не индуцирует изоферменты цитохрома P450.

Выведение

После приема внутрь препарата около 85% дозы выводится почками и 15% – через кишечник, почечная экскреция неизмененного вилдаглиптина составляет 23%. При в/в введении средний $T_{1/2}$ достигает 2 ч, общий плазменный клиренс и почечный клиренс вилдаглиптина составляют 41 л/ч и 13 л/ч соответственно. $T_{1/2}$ после приема внутрь составляет около 3 ч независимо от дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол, индекс массы тела и этническая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетику вилдаглиптина.

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (6-10 баллов по классификации Чайлд-Пью) после однократного применения препарата отмечается снижение биодоступности вилдаглиптина на 8% и 20%, соответственно. У больных с тяжелой печеночной недостаточностью (12 баллов по классификации Чайлд-Пью) биодоступность вилдаглиптина повышается на 22%. Максимальное изменение биодоступности вилдаглиптина, увеличение или уменьшение в среднем до 30%, не является клинически значимым. Корреляции между степенью тяжести нарушений функции печени и биодоступностью препарата не выявлено.

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек и у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на гемодиализе отмечается увеличение C_{max} вилдаглиптина на 8-66% и AUC на 32-134%, не коррелирующее с тяжестью нарушения функции почек, а также увеличение AUC неактивного метаболита LAY151 в 1.6-6.7 раза зависящее от тяжести нарушения. $T_{1/2}$ вилдаглиптина не изменяется. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени не требуется коррекции дозы вилдаглиптина.

Максимальное увеличение биодоступности препарата на 32% (увеличение C_{max} на 18%) у людей старше 70 лет не является клинически значимым и не влияет на ингибирование ДПП-4.

Фармакокинетические особенности вилдаглиптина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Метформин

Всасывание

Абсолютная биодоступность метформина при приеме внутрь в дозе 500 мг натощак составляла 50-60%. C_{max} достигается через 1.81-2.69 ч после приема. При увеличении дозы препарата от 500 мг до 1500 мг, либо при приеме внутрь в дозах от 850 мг до 2250 мг отмечалось более медленное увеличение фармакокинетических параметров (чем следовало бы ожидать для линейной зависимости). Этот эффект обусловлен не столько изменением выведения препарата, сколько замедлением его всасывания. На фоне приема пищи степень и скорость всасывания метформина также несколько снижались. Так, при однократном приеме препарата в дозе 850 мг вместе с пищей отмечалось снижение C_{max} и AUC примерно на 40% и 25%, и увеличение время достижения C_{max} на 35 мин. Клиническое значение данных фактов не установлено.

Распределение

При однократном приеме внутрь в дозе 850 мг – кажущийся V_d метформина составляет 654 ± 358 л. Препарат практически не связывается с белками плазмы, в то время как производные сульфонилмочевины связываются с ними более чем на 90%. Метформин проникает в эритроциты (вероятно усиление этого процесса со временем). При применении метформина по стандартной схеме (стандартные доза и частота приема) C_{ss} препарата в плазме крови достигается в течение 24-48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В ходе контролируемых клинических исследований C_{max} метформина в плазме крови не превышала 5 мкг/мл (даже при приеме в высоких дозах).

Выведение

При однократном в/в введении здоровым добровольцам метформин выводится почками в неизмененном виде. При этом не метаболизируется в печени (у человека не выявлено никаких метаболитов) и не выводится с желчью. Поскольку почечный клиренс метформина примерно в 3.5 раза превышает КК, основным путем элиминации препарата является канальцевая секреция. При приеме внутрь примерно 90% всосавшейся дозы выводится через почки в течение первых 24 ч; при этом $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 6.2 ч. $T_{1/2}$ метформина из цельной крови составляет около 17.6 ч, что указывает на накопление значительной части препарата в эритроцитах.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол пациентов не оказывает влияния на фармакокинетику метформина.

У пациентов с печеночной недостаточностью изучение фармакокинетических особенностей метформина не проводилось.

У пациентов со сниженной функцией почек (оцениваемой по КК) $T_{1/2}$ метформина из плазмы и цельной крови увеличивается, а его почечный клиренс снижается пропорционально снижению КК.

По ограниченным данным фармакокинетических исследований у здоровых людей в возрасте ≥ 65 лет отмечалось снижение суммарного плазменного клиренса метформина и увеличение $T_{1/2}$ и C_{max} по сравнению с молодыми лицами. Эти особенности фармакокинетики метформина у лиц старше 65 лет, вероятно, прежде всего, связаны с изменениями функции почек. Поэтому у пациентов старше 80 лет назначение препарата Галвус Мет возможно только при нормальном КК.

Фармакокинетические особенности метформина у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

Нет доказательств влияния этнической принадлежности пациентов на фармакокинетические особенности метформина. В контролируемых клинических исследованиях метформина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 различной этнической принадлежности гипогликемическое действие препарата проявлялось в одинаковой степени.

Вилдаглиптин + Метформин

В исследованиях показана биоэквивалентность по показателям AUC и C_{max} препарата Галвус Мет в трех разных дозировках (50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг и 50 мг/1000 мг) и вилдаглиптина и метформина, принятых в соответствующих дозах в виде отдельных таблеток.

Пища не влияет на степень и скорость всасывания вилдаглиптина в составе препарата Галвус Мет. Значения C_{max} и AUC метформина в составе препарата Галвус Мет при одновременном приеме с пищей снижались на 26% и 7% соответственно. Кроме того, на фоне приема пищи замедлялось всасывание метформина, что приводило к увеличению T_{max} (от 2 до 4 ч). Подобное изменение C_{max} и AUC на фоне приема пищи отмечалось и в случае применения метформина в отдельности, однако в последнем случае изменения были менее значительными.

Влияние пищи на фармакокинетику вилдаглиптина и метформина в составе препарата Галвус Мет не отличалось от такового при приеме обоих препаратов в отдельности.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа (в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями):

- при недостаточной эффективности монотерапии вилдаглиптином или метформином;
- у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде монопрепаратов;
- в комбинации с производными сульфонилмочевины (тройная комбинированная терапия) у пациентов, ранее получавших терапию производными сульфонилмочевины и метформином без достижения адекватного контроля гликемии;
- в составе тройной комбинированной терапии с инсулином у пациентов, ранее получавших инсулинотерапию в стабильной дозе и метформин без достижения адекватного контроля гликемии;
- в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических упражнений и необходимости улучшения контроля гликемии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют внутрь. Режим дозирования препарата Галвус Мет следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При применении препарата Галвус Мет не следует превышать рекомендованную максимальную суточную дозу вилдаглиптина (100 мг).

Рекомендуемую начальную дозу препарата Галвус Мет следует подбирать, учитывая уже применявшиеся у пациента схемы лечения вилдаглиптином и/или метформином. Для уменьшения выраженности побочных эффектов со стороны пищеварительной системы, характерных для метформина, Галвус Мет принимают во время еды.

Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии вилдаглиптином: лечение препаратом Галвус Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг 2 раза/сут, а после оценки терапевтического эффекта дозу можно постепенно увеличивать.

Начальная доза препарата Галвус Мет при неэффективности монотерапии метформином: в зависимости от дозы уже принимаемого метформина, лечение препаратом Галвус Мет можно начинать с одной таблетки дозировкой 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг 2 раза/сут.

Начальная доза препарата Галвус Мет у пациентов, ранее получавших комбинированную терапию вилдаглиптином и метформином в виде отдельных таблеток: в зависимости от доз уже принимаемых вилдаглиптина или метформина, лечение препаратом Галвус Мет следует начинать с таблетки максимально близкой по дозировке к существующему лечению 50 мг/500 мг, 50 мг/850 мг или 50 мг/1000 мг, и титровать по эффекту.

Начальная доза препарата Галвус Мет в качестве начальной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии и физических упражнений: в качестве стартовой терапии Галвус Мет следует назначать в начальной дозе 50 мг/500 мг 1 раз/сут и после оценки терапевтического эффекта постепенно титровать дозу до 50 мг/100 мг 2 раза/сут.

Комбинированная терапия препаратом Галвус Мет совместно с производными сульфонилмочевины или инсулином: доза препарата Галвус Мет рассчитывается из дозы вилдаглиптина 50 мг 2 раза/сут (100 мг/сут) и метформина в дозе, равной принимаемой ранее в виде монопрепарата.

Применение препарата Галвус Мет противопоказано у **пациентов с почечной недостаточностью или с нарушениями функции почек**, при концентрации креатинина сыворотки ≥1.5 мг% (>135 мкмол/л) для мужчин и ≥1.4 мг% (>110 мкмол/л) для женщин.

Метформин выводится почками. Поскольку у **пациентов старше 65 лет** часто отмечается снижение функции почек, данной категории пациентов Галвус Мет назначают в минимальной дозе, обеспечивающей нормализацию концентрации глюкозы, только после определения КК для подтверждения нормальной функции почек. При применении препарата у пациентов старше 65 лет необходимо регулярно контролировать функцию почек.

Поскольку безопасность и эффективность препарата Галвус Мет у **детей и подростков младше 18 лет** не изучена, применение препарата противопоказано у данной категории пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Представленные данные относятся к применению вилдаглиптина и метформина в качестве монотерапии и в комбинации.

Определение частоты развития нежелательных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); иногда (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные случаи.

Нежелательные реакции, возможно связанные с применением комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином (частота развития которых в группе вилдаглиптин+метформин отличалась от таковой на фоне применения плацебо и метформина более чем на 2%) представлены ниже.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, тремор.

При применении вилдаглиптина в комбинации с метформином в различных дозах гипогликемия отмечалась в 0.9% случаев (для сравнения в группе плацебо в комбинации с метформином – в 0.4%).

Частота нежелательных реакций *со стороны пищеварительной системы* на фоне комбинированной терапии вилдаглиптин/метформин составляла 12.9%. При применении метформина подобные нежелательные явления отмечались у 18.1% пациентов.

В группах пациентов, получавших метформин в комбинации с вилдаглиптином, нарушения со стороны ЖКТ отмечались с частотой 10-15%, а в группе пациентов, получавших метформин в комбинации с плацебо, – с частотой 18%.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.

Изучение применения комбинации вилдаглиптина и метформина в качестве стартовой терапии при сахарном диабете 2 типа не выявило рисков и дополнительных данных по безопасности применения.

При применении вилдаглиптина совместно с инсулином

В контролируемых клинических исследованиях при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 2 раза/сут в комбинации с инсулином в сочетании с метформином или без него, частота отмены терапии в связи с побочными реакциями составила 0.3% в группе вилдаглиптина, при этом в группе плацебо случаев отмены терапии не было.

Частота гипогликемии была сопоставимой в обеих группах (14% в группе вилдаглиптина и 16.4% в группе плацебо). В группе вилдаглиптина отмечены случаи тяжелой гипогликемии у 2 пациентов, в группе плацебо – у 6 пациентов.

На момент завершения исследования препарат не оказывал влияния на среднюю массу тела (масса тела увеличена на 0.6 кг по сравнению с исходной в группе вилдаглиптина, а в группе плацебо изменений не отмечено). Нежелательные явления у пациентов, получавших вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза/сут в комбинации с инсулином (с метформином или без него), представлены ниже.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, озноб.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – диарея, метеоризм.

Со стороны обмена веществ: часто – гипогликемия.

При применении вилдаглиптина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины

Случаев отмены препарата, связанных с нежелательными реакциями в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом, отмечено не было. В группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом частота нежелательных реакций составила 0.6%.

Гипогликемия отмечалась часто в обеих группах (5.1% в группе комбинированной терапии вилдаглиптином, метформином и глимепиридом и 1.9% в группе комбинированной терапии плацебо, метформином и глимепиридом). В группе вилдаглиптина отмечен 1 эпизод тяжелой гипогликемии.

На момент завершения исследования значимого влияния на массу тела выявлено не было (+0.6 кг в группе вилдаглиптина и -0.1 кг в группе плацебо).

Нежелательные реакции у пациентов, получавших вилдаглиптин 50 мг 2 раза/сут в комбинации с метформином и препаратами сульфонилмочевины, представлены ниже.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, тремор.

Со стороны обмена веществ: часто – гипогликемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – гипергидроз.

Общие реакции: часто – утомляемость.

При применении вилдаглиптина в качестве монотерапии

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: иногда – кожная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – артралгия.

Общие реакции: иногда – периферические отеки.

При применении комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином не отмечалось клинически значимого повышения частоты вышеуказанных нежелательных реакций, отмечавшихся при приеме вилдаглиптина.

На фоне монотерапии вилдаглиптином или метформином частота развития гипогликемии составляла 0.4% (иногда).

Монотерапия вилдаглиптином и комбинированное лечение вилдаглиптин+метформин не оказывали влияния на массу тела пациентов.

Долгосрочные клинические исследования продолжительностью до 2 лет не выявили каких-либо дополнительных отклонений профиля безопасности или непредвиденных рисков при применении вилдаглиптина в качестве монотерапии.

Постмаркетинговые исследования: во время проведения постмаркетинговых исследований были выявлены следующие побочные реакции: редко – гепатит (обратим при прекращении терапии); частота неизвестна – крапивница, панкреатит, локализованное шелушение кожи, волдыри.

Изменения со стороны лабораторных показателей: при применении вилдаглиптина в дозе 50 мг 1 раз/сут или 100 мг/сут (в 1 или 2 приема) в течение 1 года частота повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН составила 0.3% и 0.9% соответственно (0.3% в группе плацебо). Повышение активности АЛТ и АСТ, как правило, протекало бессимптомно, не нарастало и не сопровождалось холестазом или желтухой.

При применении метформина в качестве монотерапии

Со стороны обмена веществ: очень редко – снижение всасывания витамина B_{12}, лактацидоз. Поскольку уменьшение всасывания витамина B_{12} и снижение его сывороточной концентрации на фоне применения метформина отмечалось очень редко у пациентов, получавших препарат в течение длительного времени, данное нежелательное явление не имеет клинического значения. Учитывать возможность уменьшение всасывания витамина B_{12} следует только у пациентов с мегалобластной анемией.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита; часто – металлический привкус во рту.

Со стороны печени и желчных путей: очень редко – нарушения биохимических показателей функции печени. Отдельные случаи нарушения биохимических показателей функции печени или гепатита, которые наблюдались на фоне применения метформина, разрешались после отмены метформина.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко – кожные реакции (в частности эритема, зуд, крапивница).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность или нарушения функции почек: при уровне креатинина сыворотки крови ≥1.5 мг% (>135 мкмоль/л) для мужчин и ≥1.4 мг% (>110 мкмоль/л) для женщин;
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания);
- острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок);
- дыхательная недостаточность;
- нарушения функции печени;
- острый или хронический метаболический ацидоз (включая диабетический кетоацидоз в сочетании с комой или без таковой). Диабетический кетоацидоз должен корректироваться инсулинотерапией;
- лактацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- препарат не назначается за 2 суток перед хирургическими операциями, радиоизотопными, рентгенологическими исследованиями с введением контрастных средств и в течение 2 суток после их проведения;
- беременность;
- период лактации;
- сахарный диабет 1 типа;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлена);
- повышенная чувствительность к вилдаглиптину или метформину или любым другим компонентам препарата.

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени в ряде случаев отмечался лактацидоз, возможно являющийся одним из побочных эффектов метформина, Галвус Мет не следует применять у пациентов с заболеваниями печени или нарушениями печеночных биохимических показателей.

С *осторожностью* рекомендуется применять препараты, содержащие метформин, у пациентов старше 60 лет, а также при выполнении тяжелой физической работы в связи с повышенной опасностью развития лактацидоза.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Поскольку достаточных данных по применению препарата Галвус Мет у беременных нет, применение препарата при беременности противопоказано.

При нарушениях обмена глюкозы у беременных отмечается повышение риска развития врожденных аномалий, а также частоты неонатальной заболеваемости и смертности. Для нормализации концентрации глюкозы крови при беременности рекомендуется монотерапия инсулином.

В *экспериментальных исследованиях* при назначении вилдаглиптина в дозах, в 200 раз превышающих рекомендуемые, препарат не вызывал нарушения фертильности и раннего развития эмбриона и не оказывал тератогенного действия на плод. При назначении вилдаглиптина в комбинации с метформином в соотношении 1:10 также не было выявлено тератогенного действия на плод.

Поскольку неизвестно, выделяется ли вилдаглиптин или метформин с грудным молоком у человека, применение препарата Галвус Мет в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов, получающих инсулин, Галвус Мет не может заменить инсулин.

Поскольку при применении вилдаглиптина повышение активности аминотрансфераз (как правило, без клинических проявлений) отмечалось несколько чаще, чем в контрольной группе, перед назначением препарата Галвус Мет, а также регулярно в ходе лечения препаратом, рекомендуется определять биохимические показатели функции печени. Если у пациента выявлена повышенная активность аминотрансфераз, этот результат следует подтвердить повторным исследованием, а затем регулярно проводить определение биохимических показателей функции печени до тех пор, пока они не нормализуются. Если превышение активности АСТ или АЛТ в 3 или более раз выше ВГН подтверждено повторным исследованием, препарат рекомендуется отменить.

Лактацидоз представляет собой очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, возникающее при накоплении метформина в организме. Лактацидоз на фоне применения метформина отмечался, в основном, у больных сахарным диабетом с почечной недостаточностью высокой степени тяжести. Риск развития лактацидоза повышается у пациентов с сахарным диабетом, плохо поддающимся лечению, при кетоацидозе, длительном голодании, длительном злоупотреблением алкоголем, печеночной недостаточности и заболеваниях, вызывающих гипоксию.

При развитии лактацидоза отмечается одышка, боль в животе и гипотермия, за которой следует кома. Диагностическую ценность имеют следующие лабораторные показатели: снижение pH крови, сывороточная концентрация лактата выше 5 нмоль/л, а также увеличенный анионный интервал и повышенное соотношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз лекарственный препарат следует отменить, а пациента немедленно госпитализировать.

Поскольку метформин в значительной степени выводится почками, риск его накопления и развития лактацидоза тем выше, чем в большей степени нарушена функция почек. При применении препарата Галвус Мет следует регулярно проводить оценку почечной функции, особенно при следующих состояниях, способствующих ее нарушению: начальная фаза лечения гипотензивными препаратами, гипогликемическими средствами или НПВП. Как правило, функцию почек следует оценивать перед началом лечения препаратом Галвус Мет, а затем – не менее 1 раза в год для пациентов с нормальной функцией почек и не менее 2-4 раз в год для пациентов с креатинином сыворотки выше ВГН. У пациентов с высоким риском нарушения почечной функции, ее следует контролировать более 2-4 раз в год. При появлении признаков ухудшения функции почек Галвус Мет следует отменить.

При проведении рентгенологических исследований, требующих внутрисосудистого введения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, Галвус Мет следует временно отменить (за 48 ч до, а также в течение 48 ч после проведения исследования), поскольку внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может приводить к резкому ухудшению функции почек и увеличивать риск развития лактацидоза. Возобновить прием препарата Галвус Мет можно только после проведения повторной оценки функции почек.

При острой сердечно-сосудистой недостаточности (шок), острой сердечной недостаточности, остром инфаркте миокарда и других состояниях, для которых характерна гипоксия, возможно развитие лактацидоза и преренальной острой почечной недостаточности. При возникновении вышеуказанных состояний препарат следует немедленно отменить.

На время хирургических вмешательств (за исключением малых операций, не связанных с ограничением потребления пищи и жидкости) Галвус Мет следует отменить. Возобновить прием препарата можно после того, как пациент начнет самостоятельно принимать пищу и будет показано, что функция почек у него не нарушена.

Установлено, что этанол усиливает эффект метформина на метаболизм лактата. Пациентов следует предупреждать о недопустимости злоупотребления алкоголем на фоне применения препарата Галвус Мет.

Установлено, что метформин примерно в 7% случаев вызывает бессимптомное снижение сывороточной концентрации витамина B_{12}. Подобное снижение в очень редких случаях приводит к развитию анемии. По всей видимости, после отмены метформина и/или заместительной терапии витамином B_{12} сывороточная концентрация витамина B_{12} быстро нормализуется. Пациентам, получающим Галвус Мет, рекомендуется не реже 1 раза в год проводить общий анализ крови и в случае выявления каких-либо нарушений определять их причину и принимать соответствующие меры. По-видимому, у некоторых пациентов (например, у пациентов с недостаточным потреблением или нарушениями всасывания витамина B_{12} или кальция) имеется предрасположенность к снижению сывороточной концентрации витамина B_{12}. В подобных случаях можно рекомендовать определять сывороточную концентрацию витамина B_{12} не реже 1 раза в 2-3 года.

Если у пациента с сахарным диабетом 2 типа, ранее отвечавших на терапию, появились признаки ухудшения состояния (изменение лабораторных показателей или клинические проявления), причем симптоматика выражена нечетко, следует незамедлительно провести анализы для выявления кетоацидоза и/или лактацидоза. Если ацидоз в той или иной форме подтвержден, следует немедленно отменить Галвус Мет и принять надлежащие меры.

Обычно у пациентов, получающих только Галвус Мет, гипогликемия не отмечается, однако она может возникать на фоне низкокалорийной диеты (когда интенсивная физическая нагрузка не компенсируется калорийностью пищи), либо на фоне употребления алкоголя. Гипогликемия наиболее вероятна у пожилых, ослабленных или истощенных больных, а также на фоне гипопитуитаризма, надпочечниковой недостаточности или алкогольной интоксикации. У пациентов пожилого возраста и у лиц, получающих бета-адреноблокаторы, диагностика гипогликемии может быть затруднена.

При стрессе (лихорадке, травме, инфекции, хирургическом вмешательстве), возникшем у пациента, получающего гипогликемические средства по стабильной схеме, возможно резкое снижение эффективности последних на некоторое время. В данном случае может возникнуть необходимость отменить Галвус Мет и назначить инсулин. Возобновить лечение препаратом Галвус Мет можно после окончания острого периода.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Галвус Мет на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами не изучалось. При развитии головокружения на фоне применения препарата следует воздерживаться от управления автотранспортом и работы с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Вилдаглиптин

Симптомы: вилдаглиптин хорошо переносится при назначении в дозе до 200 мг/сут. При применении препарата в дозе 400 мг/сут могут наблюдаться боли в мышцах, редко – легкие и транзиторные парестезии, лихорадка, отеки и транзиторное повышение концентрации липазы (выше ВГН в 2 раза). При увеличении дозы вилдаглиптина до 600 мг/сут возможно развитие отеков конечностей, сопровождающихся парестезиями, и повышением концентрации КФК, АСТ, С-реактивного белка и миоглобина.

Лечение: все симптомы передозировки и изменения лабораторных показателей исчезают после прекращения применения препарата. Выведение препарата из организма с помощью диализа маловероятно. Однако основной гидролизный метаболит вилдаглиптина (LAY151) может быть удален из организма путем гемодиализа.

Метформин

Отмечено несколько случаев передозировки метформина, в т.ч. в результате приема внутрь препарата в количестве более 50 г.

Симптомы: при передозировке метформина примерно в 10% случаев наблюдалась гипогликемия (однако ее связь с приемом препарата не установлена); в 32% случаев – отмечался лактацидоз. Ранними симптомами лактацидоза являются тошнота, рвота, диарея, снижение температуры тела, боли в животе, боли в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

Лечение: метформин выводится из крови с помощью гемодиализа (с клиренсом до 170 мл/мин) без развития гемодинамических нарушений. Таким образом, гемодиализ может применяться для выведения метформина из крови при передозировке препарата. В случае передозировки необходимо проводить соответствующее симптоматическое лечение, основываясь на состоянии больного и клинических проявлениях.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Вилдаглиптин + Метформин

При одновременном применении вилдаглиптина (100 мг 1 раз/сут) и метформина (1000 мг 1 раз/сут) клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между ними отмечено не было. Ни в ходе клинических исследований, ни в ходе широкого клинического применения препарата Галвус Мет у пациентов, получавших другие сопутствующие препараты и вещества, непредвиденного взаимодействия выявлено не было.

Вилдаглиптин

Вилдаглиптин обладает низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Поскольку вилдаглиптин не является субстратом изоферментов цитохрома P450, а также не ингибирует и не индуцирует эти изоферменты, его взаимодействие с лекарственными препаратами, которые являются субстратами, ингибиторами или индукторами P450, маловероятно. При одновременном применении вилдаглиптин не влияет на скорость метаболизма препаратов, являющихся субстратами ферментов: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5.

Клинического значимого взаимодействия вилдаглиптина с препаратами, наиболее часто используемыми при лечении сахарного диабета 2 типа (глибенкламидом, пиоглитазоном, метформином) или обладающими узким терапевтическим диапазоном (амлодипином, дигоксином, рамиприлом, симвастатином, валсартаном, варфарином) не установлено.

Метформин

Фуросемид увеличивает C_{max} и AUC метформина, но не влияет на его почечный клиренс. Метформин снижает C_{max} и AUC фуросемида и не влияет на его почечный клиренс.

Нифедипин увеличивает всасывание, C_{max} и AUC метформина; кроме того, он увеличивает выведение его с мочой. Метформин практически не влияет на фармакокинетические параметры нифедипина.

Глибенкламид не влияет на фармакокинетические/фармакодинамические параметры метформина. Метформин, в целом, снижает C_{max} и AUC глибенкламида, однако величина эффекта сильно варьирует. По этой причине клиническое значение подобного взаимодействия остается неясным.

Органические катионы, например, амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм, ванкомицин и другие, выводящиеся почками путем канальцевой секреции, теоретически могут взаимодействовать с метформином, поскольку они конкурируют за общие системы транспорта почечных канальцев. Циметидин увеличивает как концентрацию метформина в плазме/крови, так и его AUC на 60% и 40% соответственно. Метформин не влияет на фармакокинетические параметры циметидина.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Галвус Мет вместе с препаратами, влияющими на функцию почек или распределение метформина в организме.

Некоторые препараты могут вызывать гипергликемию и способствуют снижению эффективности гипогликемических средств, к подобным препаратам относятся тиазиды и другие диуретики, ГКС, фенотиазины, препараты гормонов щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, антагонисты кальция и изониазид. При назначении подобных сопутствующих препаратов или, напротив, в случае их отмены рекомендуется тщательно контролировать эффективность метформина (его гипогликемическое действие) и, в случае необходимости, корректировать дозу препарата.

Не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем уровня содержания глюкозы.

Хлорпромазин при приеме в высоких дозах (100 мг/сут) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем уровня глюкозы.

Радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактацидоза у пациентов с сахарным диабетом на фоне функциональной почечной недостаточности.

Назначаемые в виде инъекций, бета$_2$-симпатомиметики повышают гликемию вследствие стимуляции β_2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

Поскольку при применении метформина у пациентов с острой алкогольной интоксикацией повышается риск развития лактацидоза (в особенности при голодании, истощении или печеночной недостаточности), при лечении препаратом Галвус Мет пациентам следует воздерживаться от употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 18 месяцев. Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА ООО
125315 Москва, Ленинградский пр-т 72/3
Тел.: (495) 967-12-70; Факс: (495) 967-12-68

ГАЛИДОР® (HALIDOR®)

BENCYCLANE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или серовато-белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой "HALIDOR" на одной стороне, со слабым характерным запахом.

	1 таб.
бенциклана фумарат	100 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, поливинилацетат, магния стеарат, карбомер 934 P, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, тальк.

50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный, без запаха.

	1 мл	1 амп.
бенциклана фумарат	25 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид для парентеральных лекарственных форм – 8 мг, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

2 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые контурные (10) – коробки картонные.

Галидор®
Бенциклан
50 таблеток
EGIS
Галидор®
Бенциклан
50 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Миотропный спазмолитик с выраженным вазодилатирующим действием. Сосудорасширяющее действие бенциклана в основном связано с его способностью блокировать кальциевые каналы, антисеротониновым действием, и в меньшей степени – с блокадой симпатических ганглиев. Бенциклан может вызывать дозозависимое подавление Na^+/K^+-зависимой АТФазы и агрегации тромбоцитов и эритроцитов, а также повышение эластичности эритроцитов. Эти эффекты наблюдаются в основном в периферических сосудах, коронарных артериях и мозговых сосудах.

Галидор®
Бенциклан
раствор для внутривенного
и внутримышечного введения
25 мг/мл
Стерильно.
10 x 2 мл
EGIS

Кроме того, бенциклан обладает спазмолитическим действием на висцеральную мускулатуру (ЖКТ, мочевыводящих путей, органов дыхания).

Препарат вызывает некоторое повышение ЧСС. Известно также его слабое транквилизирующее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь бенциклан абсорбируется из ЖКТ быстро и почти полностью. C_{max} в плазме крови достигается через 2-8 ч (обычно через 3 ч) после приема внутрь. Из-за эффекта "первого прохождения" через печень биодоступность препарата после приема внутрь составляет 25-35%.

Распределение

Примерно 30-40% количества бенциклана в циркулирующей крови связано с белками плазмы, 30% – с эритроцитами, 10% – с тромбоцитами; свободная фракция составляет 20%.

Метаболизм

Метаболизм осуществляется в печени, в основном по двум путям: деалкилирование дает деметилированное производное, разрыв эфирной связи дает бензойную кислоту, которая в дальнейшем превращается в гиппуровую.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 6-10 ч. Выводится преимущественно с мочой в виде неактивных метаболитов, однако также и в неизмененном виде (2-3%). Большинство метаболитов (90%) выводится в неконъюгированном виде, а небольшая часть – в конъюгированном виде (примерно 50% в виде конъюгата с глюкуроновой кислотой). Общий клиренс составляет 40 л/ч, почечный клиренс меньше 1 л/ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$ не изменяется у пожилых пациентов, а также при нарушении функций почек и печени.

ПОКАЗАНИЯ

Сосудистые заболевания:
- заболевания периферических сосудов – болезнь Рейно, другие заболевания с акроцианозом и спазмом сосудов, а также хронические облитерирующие заболевания артерий;
- заболевания мозговых сосудов: в комплексной терапии острой и хронической церебральной ишемии.

Устранение спазма внутренних органов:
- желудочно-кишечные заболевания – гастроэнтериты различной этиологии (особенно инфекционные), инфекционные и воспалительные колиты, функциональные заболевания толстого кишечника, тенезмы, послеоперационный метеоризм, холецистит, желчнокаменная болезнь, состояние после холецистэктомии, нарушения моторики при дискинезии сфинктера Одди, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комбинированной терапии);
- урологические синдромы: спазмы и тенезмы мочевого пузыря, сопутствующая терапия мочекаменной болезни (в сочетании с анальгетиками при почечной колике).

Подготовка к инструментальным методам исследования в урологии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Сосудистые заболевания

Внутрь Галидор® назначают по 100 мг 3 раза/сут в течение 2-3 месяцев. Максимальная суточная доза для приема внутрь составляет 400 мг. Интервал между курсами – 2-3 месяца.

Препарат также можно применять в виде в/в инфузий в суточной дозе 200 мг, разделенной на 2 введения. Перед проведением инфузии 100 мг (4 мл) препарата разводят в 100-200 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят в/в капельно в течение 1 ч 2 раза/сут.

Для *устранения спазма внутренних органов*

Внутрь Галидор® назначают в дозе 100-200 мг однократно, но не более 400 мг/сут. Для поддерживающей терапии назначают по 100 мг 3 раза/сут в течение 3-4 недель, затем по 100 мг 2 раза/сут. Продолжительность лечения определяется индивидуально в зависимости от исчезновения симптомов заболевания и, как правило, не превышает 1-2 месяца.

В острых случаях Галидор® вводят в/в медленно в дозе 100-200 мг (4-8 мл) или в/м глубоко в дозе 50 мг (2 мл). Перед в/в введением необходимое количество раствора разводят с помощью изотонического раствора натрия хлорида до 10-20 мл. Курс лечения составляет 2-3 недели с последующим переводом пациента, при необходимости, на прием препарата Галидор® внутрь.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, боль в животе, чувство сытости, тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

Со стороны ЦНС: беспокойство, головокружение, головная боль, нарушение походки, тремор, нарушения сна, бессонница, расстройства памяти; редко – преходящее спутанное состояние сознания, эпилептиформные припадки, галлюцинации; в единичных случаях – симптомы очагового поражения ЦНС.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – предсердная и желудочковая тахиаритмия (особенно при совместном введении с другими проаритмогенными препаратами).

Прочие: общее недомогание, увеличение массы тела, лейкопения, аллергические реакции; редко – тромбофлебит при в/в введении.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая дыхательная недостаточность;
- почечная недостаточность тяжелой степени;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- острый инфаркт миокарда;
- AV-блокада;
- эпилепсия и другие формы спазмофилии;
- недавно перенесенный геморрагический инсульт;
- черепно-мозговая травма (в течение последних 12 месяцев);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (недостаточный опыт применения);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные доклинических исследований не выявили никаких эмбриотоксических или тератогенных эффектов, однако адекватных и строго контролируемых клинических исследований по применению препарата Галидор® при беременности и в период лактации проведено не было. Поэтому введение препарата пациентам в I триместре беременности не рекомендуется.

При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания во время лечения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При одновременном назначении Галидора с препаратами, вызывающими гипокалиемию, сердечными гликозидами, с препаратами, угнетающими функции миокарда, суточная доза Галидора не должна превышать 150-200 мг.

При парентеральном применении следует менять места проведения инъекций, т.к. препарат может вызывать повреждение эндотелия сосудов и тромбофлебиты.

Следует воздерживаться от парентерального введения препарата больным с тяжелой сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточностью, предрасположенным к коллапсу, а также с гипертрофией предстательной железы и задержкой мочи (степень задержки повышается при расслаблении мышц мочевого пузыря).

При длительном применении Галидора рекомендуется систематическое (не реже 1 раза в 2 мес) проведение лабораторных исследований реологических свойств крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале курса лечения пациенты должны соблюдать особую осторожность при вождении транспортных средств и других потенциально опасных видах деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: увеличение ЧСС, снижение АД, коллапс, нарушение функции почек, недержание мочи, сонливость, беспокойство, в тяжелых случаях – эпилептиформные судорожные припадки. Значительная передозировка может вызвать тонические и клонические судороги.

Лечение: проведение симптоматической терапии. При приеме большого количества таблеток следует провести промывание желудка. Для лечения судорожных припадков рекомендуется применять бензодиазепины. Специфический антидот не известен. Данных о возможном выведении бенциклана посредством диализа нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Галидор® усиливает угнетающее влияние на ЦНС средств для наркоза и седативных препаратов.

При одновременном применении Галидора с симпатомиметиками повышается риск развития тахикардии, предсердных и желудочковых тахиаритмий.

При одновременном применении Галидора и препаратов, снижающих уровень калия в крови (в т.ч. диуретики, сердечные гликозиды), и хинидином возможна суммация проаритмогенных эффектов.

При одновременном применении Галидора с препаратами наперстянки повышается риск аритмии при передозировке сердечных гликозидов.

При одновременном применении Галидора с бета-адреноблокаторами может возникнуть необходимость подбора дозы бета-адреноблокатора из-за противоположности хронотропных эффектов (отрицательный у бета-адреноблокаторов и положительный у бенциклана).

При одновременном применении Галидора с блокаторами кальциевых каналов и другими антигипертензивными препаратами возможно усиление их эффекта.

При одновременном применении Галидора с лекарственными средствами, вызывающими побочные эффекты в виде спазмофилии, возможна суммация этих эффектов.

При одновременном применении Галидора с ацетилсалициловой кислотой возможно усиление торможения агрегации тромбоцитов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности таблеток – 5 лет. Срок годности раствора для инъекций – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ГАЛИУМ-ХЕЛЬ (GALIUM-HEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** бесцветные или светло-желтого цвета, прозрачные, со слегка пряным запахом.

	100 г
Galium aparine (галиум апарине) D3	4 г
Galium mollugo (галиум моллуго) D3	4 г
Sedum acre (седум акре) D3	5 г
Sempervivum tectorum (семпервивум текторум) D4	5 г
Clematis recta (клематис ректа) D4	5 г
Thuja occidentalis (туя окцидентались) D3	5 г
Caltha palustris (кальта палюстрис) D3	5 г
Ononis spinosa (ононис спиноза) D4	5 г
Juniperus communis (юниперус коммунис) D4	5 г
Hedera helix (хедера хеликс) D4	5 г
Betula alba (бетуля альба) D2	5 г
Saponaria officinalis (сапонария оффициналис) D4	5 г
Echinacea (эхинацея) D5	5 г
Calcium fluoratum (кальциум флюоратум) D8	5 г
Phosphorus (фосфорус) D8	5 г
Aurum metallicum (аурум металликум) D10	5 г
Argentum metallicum (аргентум металликум) D8	5 г
Apis mellifica (апис меллифика) D12	5 г
Acidum nitricum (ацидум нитрикум) D6	5 г
Pyrogeniun-Nosode (пирогениум-нозод) D6	5 г
Urtica urens (уртика уренс) D3	2 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

ГАЛОПЕРИДОЛ (HALOPERIDOL)

HALOPERIDOL

зарегистрировано
BIOKANOL PHARMA GmbH (Германия)
произведено
WEIMER PHARMA GmbH (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
галоперидол	5 мг

Вспомогательные вещества: молочная кислота 90% для инъекционных форм, вода д/и.

1 мл – ампулы темного стекла (10) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ГАЛОПЕРИДОЛ ДЕКАНОАТ (HALOPERIDOL DECANOATE)

HALOPERIDOL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения (масляный) прозрачный, желтого или зеленовато-желтого цвета.

	1 мл
галоперидола деканоат	70.52 мг,
что соответствует содержанию галоперидола	50 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт, кунжутное масло.

1 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

☆ГАНАТОН (GANATON)

ITOPRIDE

зарегистрировано
ABBOTT GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
ABBOTT JAPAN Co. Ltd. (Япония)
упаковано
ABBOTT JAPAN Co. Ltd. (Япония)
или ABBOTT GmbH & Co. KG (Германия)

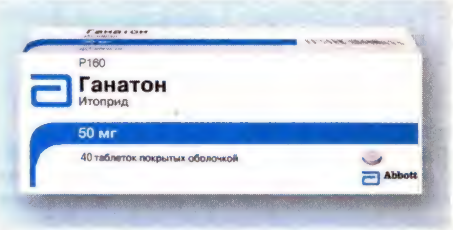
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой (пленочной) белого цвета, круглые, с риской на одной стороне и гравировкой "HC 803" – на другой.

	1 таб.
итоприда гидрохлорид	50 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 34.975 мг (включая избыток вследствие потери в массе при производстве – 2.93%), крахмал кукурузный – 15 мг, кармеллоза – 20 мг, кислота кремниевая безводная – 4 мг, магния стеарат – 1 мг, гипромеллоза – 4.4 мг, макрогол 6000 – 0.4 мг, титана диоксид – 0.2 мг, воск карнауба – 0.025 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, повышающий моторику ЖКТ. Стимулятор высвобождения ацетилхолина.

Итоприда гидрохлорид активирует пропульсивную моторику желудка за счет антагонизма с допаминовыми D_2-рецепторами и дозозависимого ингибирования активности ацетилхолинэстеразы. Итоприд активирует высвобождение ацетилхолина и подавляет его разрушение.

Препарат оказывает также противорвотный эффект за счет взаимодействия с D_2-рецепторами, расположенными в триггерной зоне. Итоприд вызывал дозозависимое подавление рвоты, вызванной апоморфином.

Итоприда гидрохлорид оказывает специфическое действие на верхний отдел ЖКТ, ускоряет транзит по желудку и улучшает его опорожнение.

Итоприда гидрохлорид не влияет на сывороточные уровни гастрина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Итоприда гидрохлорид быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Относительная биодоступность его составляет 60%, что связано с метаболизмом при первом прохождении через печень. Пища не оказывает влияния на биодоступность.

После приема 50 мг итоприда гидрохлорида внутрь C_{max} достигается через 0.5-0.75 ч и составляет 0.28 мкг/мл. При повторном приеме препарата в дозе 50-200 мг 3 раза/сут в течение 7 дней фармакокинетика препарата и его метаболитов была линейной, а кумуляция оказалась минимальной.

Распределение

Связывание с белками плазмы (в основном с альбумином) составляет 96%. Связывание с α_1-кислым гликопротеином составляет менее 15% от общего связывания.

Активно распределяется в тканях (V_d 6.1 л/кг) и обнаруживается в высоких концентрациях в почках, тонкой кишке, печени, надпочечниках и желудке. Проникает через ГЭБ в минимальных количествах. Выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Итоприд подвергается активной биотрансформации в печени. Идентифицированы 3 метаболита, только один из которых проявляет небольшую активность, которая не имеет фармакологического значения (примерно 2-3% от таковой итоприда). Первичным метаболитом является N-оксид, который образуется в результате окисления четвертичной амино-N-диметильной группы.

Итоприд метаболизируется под действием флавин-зависимой монооксигеназы (FMO3). Количество и эффективность изоферментов FMO у человека может отличаться в зависимости от генетического полиморфизма, который в редких случаях приводит к развитию аутосомно-рецессивного состояния, известного под названием триметиламинурии (синдром "запаха рыбы"). У больных с триметиламинурией $T_{1/2}$ итоприда увеличивается.

По данным фармакокинетических исследований in vivo итоприд не оказывает ингибирующего или индуцирующего действия на CYP2C19 и CYP2E1. Терапия итопридом не влияет на CYP или активность уридиндифосфатглюкуронизилтрансферазы.

Выведение

Итоприда гидрохлорид и его метаболиты выводятся в основном с мочой. Почечная экскреция итоприда и его N-оксида после однократного приема препарата внутрь в терапевтических дозах у здоровых людей составляла 3.7 и 75.4% соответственно.

Конечный $T_{1/2}$ итоприда гидрохлорида составляет около 6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение желудочно-кишечных симптомов, связанных с замедленной моторикой желудка и функциональной неязвенной диспепсией (хроническим гастритом), таких как:

- вздутие живота;
- чувство переполнения в желудке после приема пищи;
- боль или дискомфорт в эпигастральной области;
- анорексия;
- изжога;
- тошнота;
- рвота.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым назначают внутрь по 50 мг (1 таб.) 3 раза/сут до еды. Рекомендуемая суточная доза составляет 150 мг. Указанная доза может быть снижена с учетом возраста и симптомов больного.

В клинических исследованиях продолжительность лечения препаратом Ганатон была до 8 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения.

Аллергические реакции: гиперемия кожи, кожный зуд, сыпь, анафилаксия.

Со стороны эндокринной системы: повышение уровня пролактина, гинекомастия.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, тремор.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, запор, боль в животе, повышенное слюноотделение, тошнота, желтуха.

Изменения лабораторных показателей: повышение активности АСТ и АЛТ, ГГТ, ЩФ и уровня билирубина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- желудочно-кишечное кровотечение, механическая обструкция или перфорация ЖКТ;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 16 лет;
- повышенная чувствительность к итоприду или любому вспомогательному компоненту препарата.

С осторожностью

Вследствие усиления итопридом действия ацетилхолина, следует назначать с осторожностью из-за возможного развития холинергических побочных реакций у категории пациентов, для которых их появление может усугубить течение основного заболевания.

Итоприд следует назначать с осторожностью пациентам пожилого возраста в связи с частым снижением функции печени и почек, наличием сопутствующих заболеваний или другого лечения.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Нет достаточных данных применения итоприда гидрохлорида при беременности. Применение при беременности возможно только в случае, когда отсутствует альтернативная терапия, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Существует потенциальный риск развития побочных реакций у грудного ребенка, также имеются данные о выделении итоприда с молоком у крыс. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Итоприд усиливает действие ацетилхолина и может вызвать холинэргические побочные реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки у человека не описаны.

При передозировке показаны промывание желудка и симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Метаболическое взаимодействие вряд ли возможно, т.к. итоприд метаболизируется под действием флавиновой монооксигеназы, а не изоферментов системы цитохрома P450.

При одновременном применении Ганатона с варфарином, диазепамом, диклофенаком натрия, тиклопидина гидрохлоридом, нифедипином и никардипина гидрохлоридом изменений связывания итоприда с белками не наблюдалось.

Итоприд усиливает моторику желудка, поэтому он может повлиять на всасывание других одновременно применяемых внутрь препаратов. Особую осторожность следует соблюдать при применении препаратов с низким терапевтическим индексом, а также форм с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов с кишечнорастворимой оболочкой.

Противоязвенные средства, такие как циметидин, ранитидин, тепренон и цетраксат, не влияют на прокинетическое действие итоприда.

Антихолинергические средства могут ослабить эффект итоприда.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ГАРДАСИЛ® (GARDASIL®)

HUMAN PAPILLOMAVIRUS QUADRIVALENT VACCINE, RECOMBINANT

зарегистрировано
MERCK SHARP & DOHME B.V. (Нидерланды)
произведено
MERCK SHARP & DOHME Corp. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для в/м введения белого цвета, непрозрачная.

	1 доза (0.5 мл)
L1 белок вируса папилломы человека	120 мкг,
в т.ч. тип 6	20 мкг
тип 11	40 мкг
тип 16	40 мкг
тип 18	20 мкг

Вспомогательные вещества: алюминия гидроксифосфат сульфат аморфный – 225 мкг, натрия хлорид – 9.56 мг, L-гистидин – 780 мкг, полисорбат 80 – 50 мкг, натрия борат – 35 мкг, вода д/и – 0.5 мл.

Консервантов и антибиотиков не содержит.

0.5 мл – флаконы стеклянные вместимостью 3 мл (1) – пачки картонные.

0.5 мл – флаконы стеклянные вместимостью 3 мл (10) – пачки картонные.

0.5 мл – шприцы одноразовые стеклянные вместимостью 1.5 мл (1) – упаковки ячейковые контурные с крышкой (1) – пачки картонные.

0.5 мл – шприцы одноразовые стеклянные вместимостью 1.5 мл (10) – упаковки ячейковые контурные с крышкой (1) – пачки картонные.

0.5 мл – шприцы одноразовые стеклянные вместимостью 1.5 мл (1) с устройством для безопасного введения в комплекте с 1 или 2 стерильными иглами – упаковки ячейковые контурные с крышкой (1) – пачки картонные.

0.5 мл – шприцы одноразовые стеклянные вместимостью 1.5 мл (10) с устройством для безопасного введения в комплекте с 1 или 2 стерильными иглами – упаковки ячейковые контурные с крышкой (1) – пачки картонные.

1 флакон 0,5 мл – 1 доза
ГАРДАСИЛ®
Вакцина против вируса папилломы человека квадривалентная рекомбинантная (типов 6, 11, 16, 18)
Суспензия для внутримышечного введения
Стерильно

ГАСТРИКУМЕЛЬ (GASTRICUMEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки подъязычные гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, иногда с желтоватыми или сероватыми вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, без запаха.

	1 таб.
Argentum nitricum (аргентум нитрикум) D6	30 мг
Acidum arsenicosum (Arsenicum album) (ацидум арсеникозум (арсеникум альбум)) D6	30 мг
Pulsatilla pratensis (Pulsatilla) (пульсатилла пратенсис (пульсатилла)) D4	60 мг
Strychnos nux-vomica (Nux vomica) (стрихнос нукс-вомика (нукс вомика)) D4	60 мг
Carbo vegetabilis (карбо вегетабилис) D6	60 мг
Stibium sulfuratum nigrum (стибиум сульфуратум нигрум) D6	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ГЕКСИКОН® (HEXICON)

CHLORHEXIDINE

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории вагинальные*** белого или белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы, допускается мраморность поверхности.

	1 супп.
хлоргексидина биглюконат	16 мг

Вспомогательные вещества: полиэтиленоксидная основа (полиэтиленоксид 1500, полиэтиленоксид 400).

1 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ГЕКСОРАЛ® (HEXORAL®) аэрозоль для местного применения

HEXETIDINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
FAMAR ORLEANS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Аэрозоль для местного применения 0.2%*** в виде прозрачной бесцветной жидкости с запахом ментола.

	100 мл
гексэтидин	200 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 1.4 г, лимонной кислоты моногидрат – 70 мг, натрия сахаринат – 40 мг, левоментол – 70 мг, масло листьев эвкалипта прутовидного – 1.1 мг, натрия кальция эдетат – 100 мг, этанол 96% – 4.333 г, натрия гидроксид – q.s. до pH 5.5±0.2, вода очищенная – q.s. до 100 мл, азот – q.s. до 5 бар.

40 мл – баллоны аэрозольные алюминиевые (1) в комплекте с насадкой-распылителем – пачки картонные.

Гексэтидин
Гексорал
аэрозоль
для местного применения 0,2%
Активен в течение 12 часов
40 мл
Гексорал
Гексэтидин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептическое средство.

Противомикробное действие препарата Гексорал® связано с подавлением окислительных реакций метаболизма бактерий (антагонист тиамина). Препарат обладает широким спектром антибактериального и противогрибкового действия, в частности в отношении грамположительных бактерий и грибов рода Candida, однако Гексорал® может также оказывать эффект при лечении инфекций, вызванных, например, Pseudomonas aeruginosa или Proteus. В концентрации 100 мг/мл препарат подавляет большинство штаммов бактерий. Развитие устойчивости не наблюдалось. Гексэтидин оказывает слабое анестезирующее действие на слизистую оболочку.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гексэтидин очень хорошо адгезируется на слизистой оболочке и практически не всасывается. После однократного применения препарата следы активного вещества обнаруживают на слизистой десен в течение 65 ч. В бляшках на зубах активные концентрации сохраняются в течение 10-14 ч после применения.

ПОКАЗАНИЯ

- воспалительные и инфекционные заболевания полости рта и глотки;
- при комплексном лечении тяжелых лихорадочных или гнойных заболеваний полости рта и глотки, требующих назначения антибиотиков и сульфаниламидов, тонзиллит;
- ангины (в т.ч. ангины с поражением боковых валиков, ангины Плаут-Винцента);
- фарингит;
- гингивит и кровоточивость десен;
- периодонтопатии (заболевания периодонта и их симптомы);
- стоматит (воспаление слизистой оболочки полости рта), глоссит (воспаление языка), афтозные язвы (болезненное воспаление с поверхностными дефектами тканей) с целью профилактики суперинфекций;
- инфицирование альвеол (лунок зубов) после удаления зубов;
- грибковые инфекции полости рта и глотки, особенно кандидозный стоматит (молочница);
- до и после операций в полости рта и глотки;
- дополнительная гигиена полости рта при общих заболеваниях;
- устранение неприятного запаха изо рта, особенно в случае разрушающихся опухолей полости рта и глотки;
- вспомогательное средство при лечении простудных заболеваний.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослые и дети старше 3 лет: применяют местно в виде распылений в полости рта и глотки. Разовую дозу вводят в течение 1-2 сек. Если не указано иное, применяют 2 раза/сут, предпочтительно утром и вечером.

Гексэтидин адгезируется на слизистой оболочке и благодаря этому дает стойкий эффект. В связи с этим препарат следует применять после еды. Гексорал® безопасен также и при более частом применении.

Длительность лечения определяется врачом.

Не применять у детей в возрасте до 3 лет.

Общие рекомендации по применению

Препарат распыляют в полости рта или глотке. С помощью аэрозоля можно легко и быстро обработать пораженные участки. Необходимо выполнить следующие действия:

1. надеть на аэрозольный баллон насадку-распылитель;
2. направить конец насадки-распылителя на пораженный участок полости рта или глотки;
3. во время введения препарата флакон следует удерживать постоянно в вертикальном положении, как показано на рисунке;
4. ввести необходимое количество препарата, надавливая на головку насадки-распылителя в течение 1-2 сек, не дышать при введении аэрозоля.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В отдельных случаях: реакции повышенной чувствительности к препарату.

При длительном применении: возможно нарушение вкуса.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Сведений о каких-либо нежелательных эффектах при применении препарата Гексорал® при беременности и в период грудного вскармливания нет. Тем не менее, перед назначением препарата Гексорал® беременным или кормящим женщинам врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения, учитывая отсутствие достаточных данных о проникновении препарата через плацентарный барьер и выделении с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Специальных предписаний нет.

Использование в педиатрии

У детей можно применять препарат с такого возраста, когда нет опасности неконтролируемого его проглатывания или когда они не сопротивляются постороннему предмету (насадке-распылителю) во рту при применении аэрозоля и способны задерживать дыхание при впрыскивании препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Гексорал® аэрозоль не влияет на способность к управлению транспортными средствами и другим потенциально опасным видам деятельности.

Правила утилизации препарата

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Гексэтидин в указанной дозировке нетоксичен.

Симптомы: проглатывание больших количеств препарата приводит к рвоте, поэтому значительного всасывания не ожидается.

Лечение: промывание желудка необходимо в течение 2 ч после проглатывания избыточной дозы. При любых случаях передозировки пациент должен немедленно проконсультироваться с врачом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Гексорал® аэрозоль не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 2 года.

Содержимое аэрозольного баллона следует использовать в течение 6 месяцев после первого применения.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

ГЕКСОРАЛ® (HEXORAL®)

HEXETIDINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
McNeil Manufacturing (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для местного применения 0.1%*** в виде прозрачной жидкости красного цвета с запахом мяты.

	100 мл
гексэтидин	100 мг

Вспомогательные вещества: этанол 96% (4.33 г/100 мл раствора), полисорбат 60, масло мяты перечной, масло анисовое, лимонной кислоты моногидрат, натрия сахарин, левоментол, метилсалицилат, масло гвоздичное, масло эвкалиптовое, азорубин 85% (E122), вода очищенная.

200 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

Гексэтидин
Гексорал
раствор
для местного применения 0,1%
Активен в течение 12 часов
200 мл
Гексорал
200 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептическое средство.

Противомикробное действие препарата Гексорал® связано с подавлением окислительных реакций метаболизма бактерий (антагонист тиамина). Препарат обладает широким спектром антибактериального и противогрибкового действия, в частности в отношении грамположительных бактерий и грибов рода Candida, однако Гексорал® может также оказывать эффект при лечении инфекций, вызванных, например, Pseudomonas aeruginosa или Proteus. В концентрации 100 мг/мл препарат подавляет большинство штаммов бактерий. Развитие устойчивости не наблюдалось. Гексэтидин оказывает слабое анестезирующее действие на слизистую оболочку.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гексэтидин очень хорошо адгезируется на слизистой оболочке и практически не всасывается. После однократного применения препарата следы активного вещества обнаруживают на слизистой десен в течение 65 ч. В бляшках на зубах активные концентрации сохраняются в течение 10-14 ч после применения.

ПОКАЗАНИЯ

- воспалительные и инфекционные заболевания полости рта и глотки;
- при комплексном лечении тяжелых лихорадочных или гнойных заболеваний полости рта и глотки, требующих назначения антибиотиков и сульфаниламидов, тонзиллит;
- ангины (в т.ч. ангины с поражением боковых валиков, ангины Плаут-Винцента);
- фарингит;
- гингивит и кровоточивость десен;
- периодонтопатии (заболевания периодонта и их симптомы);
- стоматит (воспаление слизистой оболочки полости рта), глоссит (воспаление языка), афтозные язвы (болезненное воспаление с поверхностными дефектами тканей) с целью профилактики суперинфекций;
- инфицирование альвеол (лунок зубов) после удаления зубов;
- грибковые инфекции полости рта и глотки, особенно кандидозный стоматит (молочница);
- до и после операций в полости рта и глотки;
- дополнительная гигиена полости рта при общих заболеваниях;
- устранение неприятного запаха изо рта, особенно в случае разрушающихся опухолей полости рта и глотки;
- вспомогательное средство при лечении простудных заболеваний.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослые и дети старше 3 лет: применяют местно в виде полосканий полости рта и глотки не менее 30 сек 15 мл неразведенного раствора. Если не указано иное, применяют 2 раза/сут, предпочтительно утром и вечером.

Гексэтидин адгезируется на слизистой оболочке и благодаря этому дает стойкий эффект. В связи с этим препарат следует применять после еды. Гексорал® безопасен также и при более частом применении.

Гексорал® раствор для местного применения можно использовать только для полоскания полости рта и глотки. Раствор нельзя проглатывать.

Для полоскания необходимо всегда пользоваться неразведенным раствором.

При лечении заболеваний полости рта препарат можно наносить также с помощью тампона.

Длительность лечения определяется врачом.

Не применять у детей в возрасте до 3 лет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В отдельных случаях: реакции повышенной чувствительности к препарату.

При длительном применении: возможно нарушение вкуса.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Сведений о каких-либо нежелательных эффектах при применении препарата Гексорал® при беременности и в период грудного вскармливания нет. Тем не менее, перед назначением препарата Гексорал® беременным или кормящим женщинам врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения, учитывая отсутствие достаточных данных о проникновении препарата через плацентарный барьер и выделении с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Специальных предписаний нет.

Гексорал® раствор для местного применения можно применять для полоскания полости рта и глотки только в том случае, если пациент может выплюнуть раствор после полоскания.

Гексорал® раствор для местного применения содержит этанол 96% (4.33 г/100 мл раствора).

Использование в педиатрии

У детей препарат можно применять с такого возраста, когда нет опасности неконтролируемого проглатывания при применении раствора.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Гексэтидин в указанной дозировке нетоксичен.

Симптомы: проглатывание больших количеств препарата приводит к рвоте, поэтому значительного всасывания не ожидается. Случаев отравления алкоголем при передозировке описано не было. Острое алкогольное отравление очень маловероятно, но теоретически возможно при проглатывании большой дозы препарата маленьким ребенком.

Лечение: промывание желудка необходимо в течение 2 ч после проглатывания избыточной дозы. Проведение симптоматической терапии, как при алкогольной интоксикации. При любых случаях передозировки пациент должен немедленно проконсультироваться с врачом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Гексорал® не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

ГЕКСОРАЛ® ТАБС (HEXORAL® TABS)

CHLORHEXIDINE, BENZOCAINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
SOLDAN HOLDING+BONBONSPEZIALITATEN GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания*** круглые, двояковыпуклые, непрозрачные, с шероховатой поверхностью от желто-белого до желто-серого цвета; допускается неравномерность окрашивания, наличие пузырьков воздуха и незначительная неровность краев; возможно появление белого налета (опудривания).

	1 таб.
хлоргексидина дигидрохлорид	5 мг
бензокаин	1.5 мг

Вспомогательные вещества: изомальт – 2243.681 мг, масло мяты перечной – 0.9 мг, ментол – 0.645 мг, тимол – 0.045 мг, аспартам – 2.29 мг, вода очищенная – 45.789 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для местного применения. Двойное действие препарата обусловлено наличием 2 активных веществ. Антибактериальная активность препарата обусловлена наличием хлоргексидина. Действие местного анестетика бензокаина обеспечивает уменьшение болевых симптомов.

Гексорал® табс
ОБЛЕГЧАЮТ БОЛЬ В ГОРЛЕ за 15-30 секунд

Хлоргексидин обладает широким спектром антибактериального действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий; действует путем разрушения цитоплазматической мембраны бактериальной клетки. Малоэффективен в отношении дрожжевых грибов, дерматофитов, микобактерий, некоторых видов Pseudomonas и Proteus.

Хлоргексидин наиболее эффективен в нейтральной или слабощелочной среде. В кислой среде его активность уменьшается. Эффективность снижается в присутствии мыл, крови и гнойных выделений.

Применение таблеток для рассасывания с хлоргексидином приводит к значительному уменьшению содержания бактерий в слюне. Применение хлоргексидина в течение нескольких месяцев сопровождается уменьшением его эффективности за счет снижения чувствительности бактерий.

Бензокаин – местный анестетик, быстро и на продолжительное время облегчает боль в ротовой полости и глотке. Бензокаин проникает через липофильные участки клеточной мембраны и действует на периферические болевые рецепторы слизистой оболочки и кожи. Анестезирующее действие бензокаина наступает через 15-30 сек; по мере разбавления вещества слюной анестезирующее действие постепенно уменьшается (в течение 5-10 мин).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хлоргексидин

Нет клинических данных о всасывании хлоргексидина через слизистую полости рта человека. Хлоргексидин может сохраняться в слюне до 8 ч.

Бензокаин

Бензокаин малорастворим в воде, что обуславливает его медленную абсорбцию. Как и все эфирные производные ПАБК, расщепляется эстеразой в плазме крови и печени. В результате образуются ПАБК и этанол, метаболизирующийся до ацетилкофермента А. ПАБК подвергается конъюгации с глицином или выводится почками в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания глотки или ротовой полости:

- фарингит, ангина и другие воспалительные заболевания глотки;
- стоматит;
- гингивит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют местно. Таблетку следует медленно рассасывать во рту до полного растворения.

Препарат следует начинать применять сразу же после появления первых симптомов заболевания и продолжать прием в течение нескольких дней после исчезновения симптомов.

Взрослые и дети старше 12 лет: как правило, назначают по 1 таб. каждые 1-2 ч по необходимости, но не более 8 таб./сут.

Дети в возрасте 4-12 лет: назначают до 4 таб./сут.

Применение у детей возможно только по назначению врача.

Не следует применять препарат у **детей в возрасте до 4 лет**.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении препарата, были классифицированы следующим образом: очень частые (≥10%), частые (≥1%, но <10%), нечастые (≥0.1%, но <1%), редкие (≥0.01%, но <0.1%), очень редкие (<0.01%), частота неизвестна (частота возникновения не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Указанные ниже нежелательные реакции были классифицированы согласно данным клинических или эпидемиологических исследований, либо, когда число случаев неизвестно или информация о нежелательной реакции выявлена при анализе литературных данных, указана "частота неизвестна".

По данным спонтанных сообщений о нежелательных реакциях*

Со стороны ЖКТ: частота неизвестна – снижение чувствительности слизистой оболочки полости рта, временное онемение языка, нарушение вкуса (дисгевзия), изменение цвета зубов, изменение цвета языка (обратимое), изменение цвета силикатных и композитных материалов реставрации зубов, образование зубного налета (зубного камня), стоматит, отслоение слизистой оболочки полости рта, глоссодиния, увеличение околоушных слюнных желез.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – реакции гиперчувствительности (в т.ч. крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции, анафилактический шок).

Со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – метгемоглобинемия.

* Согласно литературным данным.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или отмечаются любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, пациенту следует сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- раневые и язвенные поражения ротовой полости или глотки;
- низкая концентрация холинэстеразы в плазме крови;
- фенилкетонурия;
- детский возраст до 4 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Отсутствует достаточный опыт применения препарата Гексорал® табс у беременных и кормящих женщин.

Применение препарата Гексорал® табс при беременности и в период лактации возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск вредного воздействия для плода и ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Бензокаин может вызывать метгемоглобинемию. Это состояние проявляется такими симптомами как изменение цвета кожных покровов, губ и ногтевых лож на серый или голубой цвет или их побледнение, головная боль, предобморочное состояние, одышка, утомляемость и тахикардия. Появление перечисленных симптомов указывает на наличие метгемоглобина от умеренного до высокого количества и значительное снижение кислородтранспортной функции крови. Дети и пациенты пожилого возраста могут быть подвержены более высокому риску развития метгемоглобинемии.

У детей препарат следует применять под наблюдением взрослых.

Препарат содержит в своем составе аспартам, который является производным фенилаланина, что представляет опасность для пациентов с фенилкетонурией.

Применение препарата противопоказано при наличии раневых и язвенных поражений полости рта и горла.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у детей раннего возраста и у лиц с аспирацией или нарушениями глотания ввиду опасности удушья.

Если лекарственный препарат пришел в негодность или истек срок годности, не следует выбрасывать его в сточные воды и на улицу. Необходимо поместить препарат в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Гекорал® табс не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При правильном применении передозировка препарата невозможна, т.к. хлоргексидин практически не всасывается в кровь, а количество всасываемого бензокаина крайне мало.

Хлоргексидин

Хлоргексидина гидрохлорид плохо растворим в воде, все случаи передозировки описаны только при приеме хорошо растворимого в воде хлоргексидина глюконата.

Симптомы: повреждения слизистой оболочки при прямом контакте с хлоргексидина глюконатом, а также систематическое обратимое увеличение концентрации печеночного фермента.

Лечение: специфическое лечение отсутствует.

Бензокаин

Передозировка возможна только при неправильном применении.

Симптомы: возможно токсическое влияние на ЦНС, проявляющееся вначале тремором, рвотой, судорогами, а позже – угнетением ЦНС. За счет угнетения дыхания возможна кома. Высокие токсичные концентрации вызывают брадикардию, блокаду AV-проводимости и остановку сердца. Бензокаин может вызывать метгемоглобинемию (особенно у детей), сопровождающуюся удушьем и цианозом.

Лечение: вызвать рвоту и промыть желудок. Возможно назначение активированного угля. При гипоксии и аноксии рекомендуется искусственное дыхание с кислородной поддержкой, при остановке сердца – массаж сердца. При судорогах назначают диазепам или быстродействующие барбитураты (противопоказано при аноксических судорогах); в особо тяжелых случаях после интубирования и искусственного дыхания применяется суксаметония хлорид. Кровообращение поддерживают введением плазмы крови или растворов электролитов. При метгемоглобинемии можно применять до 50 мл 1% раствора метиленового синего в/в.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бензокаин за счет образования метаболита 4-аминобензойной кислоты снижает антибактериальную активность сульфонамидов и аминосалицилатов.

Сахароза, полисорбат 80, нерастворимые соли магния, цинка и кальция уменьшают действие хлоргексидина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

ГЕКСОРАЛ® ТАБС КЛАССИК (HEXORAL® TABS CLASSIC)

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories (Индия)
отделение фирмы
J.B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания (апельсиновые)*** оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, с шероховатой поверхностью; допускается неравномерность окрашивания, наличие пузырьков воздуха и незначительная неровность краев.

	1 таб.
амилметакрезол	0.6 мг
2,4-дихлорбензиловый спирт	1.2 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза – 830.4 мг, лимонной кислоты моногидрат – 21 мг, апельсина масло – 7.515 мг, аниса семян масло – 2.53 мг, мяты полевой листьев масло – 1.32 мг, краситель солнечный закат желтый – 0.30 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (2) – пачки картонные.
4 шт. – стрипы алюминиевые (3) – пачки картонные.
4 шт. – стрипы алюминиевые (4) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры Ал/ПВХ (2) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры Ал/ПВХ (3) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки для рассасывания (лимонные)*** желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с шероховатой поверхностью; допускается неравномерность окрашивания, наличие пузырьков воздуха и незначительная неровность краев.

	1 таб.
амилметакрезол	0.6 мг
2,4-дихлорбензиловый спирт	1.2 мг

Вспомогательные вещества: сахароза -1618 мг, декстроза – 830.4 мг, лимонной кислоты моногидрат – 21 мг, аниса семян масло – 2.53 мг, мяты полевой листьев масло – 1.32 мг, лимона масла концентрат – 7.7 мг, краситель хинолиновый желтый – 0.175 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (2) – пачки картонные.
4 шт. – стрипы алюминиевые (3) – пачки картонные.
4 шт. – стрипы алюминиевые (4) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры Ал/ПВХ (2) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры Ал/ПВХ (3) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки для рассасывания (медово-лимонные)*** от коричневато-желтого до коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с шероховатой поверхностью; допускается неравномерность окрашивания, наличие пузырьков воздуха и незначительная неровность краев.

	1 таб.
амилметакрезол	0.6 мг
2,4-дихлорбензиловый спирт	1.2 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза – 830.4 мг, мяты полевой листьев масло – 1.25 мг, лимона масло – 1.25 мг, ароматизатор медовый – 7.5 мг, краситель карамель – 0.625 мг, краситель солнечный закат желтый – 0.0375 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (2) – пачки картонные.
4 шт. – стрипы алюминиевые (3) – пачки картонные.
4 шт. – стрипы алюминиевые (4) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры Ал/ПВХ (2) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры Ал/ПВХ (3) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки для рассасывания (черносмородиновые)*** фиолетового цвета, круглые, двояковыпуклые, с шероховатой поверхностью; допускается неравномерность окрашивания, наличие пузырьков воздуха и незначительная неровность краев.

	1 таб.
амилметакрезол	0.6 мг
2,4-дихлорбензиловый спирт	1.2 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза – 830.4 мг, лимонной кислоты моногидрат – 15 мг, мяты полевой листьев масло – 1.25 мг, ароматизатор черносмородиновый – 6.25 мг, краситель азорубин – 0.0625 мг, краситель бриллиантовый голубой – 0.0275 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (2) – пачки картонные.
4 шт. – стрипы алюминиевые (3) – пачки картонные.
4 шт. – стрипы алюминиевые (4) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры Ал/ПВХ (2) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры Ал/ПВХ (3) – пачки картонные.

ГЕМЗАР® (GEMZAR®)

GEMCITABINE

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
ELI LILLY & Company (США)
или LILLY FRANCE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до почти белого цвета.

	1 фл.
гемцитабина гидрохлорид	228 мг,
что соответствует содержанию гемцитабина	200 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 200 мг, натрия ацетат – 12.5 мг.

Флаконы из стекла типа I (1) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до почти белого цвета.

	1 фл.
гемцитабина гидрохлорид	1.14 г,
что соответствует содержанию гемцитабина	1 г

Вспомогательные вещества: маннитол – 1000 мг, натрия ацетат – 62.5 мг.

Флаконы из стекла типа I (1) – пачки картонные.

ГЕМЦИТАБИН-АКТАВИС (GEMCITABINE-ACTAVIS)

GEMCITABINE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы от белого до почти белого цвета.

	1 фл.
гемцитабина гидрохлорид	228 мг,
что соответствует содержанию гемцитабина	200 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 200 мг, натрия ацетата тригидрат – 20.74 мг (соответствующий натрия ацетату безводному – 12.5 мг), натрия гидроксид (1М раствор) – до pH 3.0 (2.8-3.2).

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 10 мл (1) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы от белого до почти белого цвета.

	1 фл.
гемцитабина гидрохлорид	1.14 г,
что соответствует содержанию гемцитабина	1 г

Вспомогательные вещества: маннитол – 1 г, натрия ацетата тригидрат – 103.7 мг (соответствующий натрия ацетату безводному – 62.5 мг), натрия гидроксид (1М раствор) – до pH 3.0 (2.8-3.2).

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 50 мл (1) – пачки картонные.

ГЕПАР КОМПОЗИТУМ® (HEPAR COMPOSITUM®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м и п/к введения гомеопатический бесцветный или светло-розового цвета, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Hepar suis (гепар суис) D8	22 мкл
Cyanocobalaminum (цианокобаламин) D4	22 мкл
Duodenum suis (дуоденум суис) D10	22 мкл
Thymus suis (тимус суис) D10	22 мкл
Colon suis (колон суис) D10	22 мкл
Vesica fellea suis (везика фелеа суис) D10	22 мкл
Pankreas suis (панкреас суис) D10	22 мкл
China (хинное дерево) D4	22 мкл
Lycopodium clavatum (плаун булавовидный) D4	22 мкл
Chelidonium majus (чистотел большой) D4	22 мкл
Silybum marianum (расторопша пятнистая) D3	22 мкл
Histaminum (гистамин) D10	22 мкл
Sulfur (сера) D13	22 мкл
Avena sativa (овес посевной) D6	22 мкл
Fel tauri (фел таури) D8	22 мкл
Natrium oxalaceticum (натрия диэтилоксалацетат) D10	22 мкл
Acidum α-ketoglutaricum (кислота α-кетоглутаровая) D10	22 мкл
Acidum malicum (кислота яблочная) D10	22 мкл
Acidum fumaricum (кислота фумаровая) D10	22 мкл
Acidum alpha-liponicum (кислота альфа-липоевая) D8	22 мкл
Acidum oroticum monohydricum (кислота оротовая) D6	22 мкл
Cholesterinum (холестерин) D10	22 мкл
Calcium carbonicum Hahnemanni (кальция карбонат субстанция по Ганеману) D28	22 мкл
Taraxacum officinale (одуванчик лекарственный) D4	22 мкл
Cynara scolymus (артишок колючий) D6	22 мкл
Veratrum album (черемица белая) D4	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

ГЕПАРОИД ЗЕНТИВА (HEPAROID ZENTIVA)

HEPARINOIDS

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения*** эмульсионная, типа "масло в воде", белого или почти белого цвета.

	30 г
гепариноид*	0.06 г

* с активностью 100 МЕ/1 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый – 1.05 г, парафин жидкий – 2.85 г, цетилстеариловый спирт (цетиловый спирт – 60%, стеариловый спирт – 40%) – 0.9 г, стеариновая кислота – 0.6 г, воск пчелиный белый – 0.3 г, спирты жирные этоксилированные (C_{12}-C_{14}) – 0.42 г, моноглицериды дистиллированные – 0.48 г, пропиленгликоль – 1.5 г, троламин – 0.045 г, метилпарагидроксибензоат – 0.06 г, пропилпарагидроксибензоат – 0.015 г, вода очищенная – 21.66 г.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ГЕПАРОИД ЗЕНТИВА
ZENTIVA

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

ГЕПАСОЛ-НЕО (HEPASOL-NEO)

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий 8% прозрачный, от бесцветного до слабо-желтого цвета.

	1 л
L-валин	10.08 г
L-изолейцин	10.4 г
L-лейцин	13.09 г
L-лизина моноацетат	9.71 г,
что соответствует содержанию L-лизина	6.88 г
L-метионин	1.1 г
L-треонин	4.4 г
L-фенилаланин	880 мг
L-триптофан	700 мг
L-аланин	4.64 г
L-аргинин	10.72 г
глицин	5.82 г
L-гистидин	2.8 г
L-пролин	5.73 г
L-серин	2.24 г
ацетилцистеин	700 мг,
что соответствует содержанию L-цистеина	520 мг

энергетическая ценность 320 ккал/л (1344 кДж/л)
осмолярность 770 мОсм/л
pH 5.7-6.3

Вспомогательные вещества: ледяная уксусная кислота – 4.42 г, вода д/и – до 1 л.

500 мл – флаконы стеклянные (1) в комплекте с пластиковым держателем – пачки картонные.

500 мл – флаконы стеклянные (10) в комплекте с пластиковыми держателями (10 шт.) – коробки картонные

ГЕПАТРОМБИН (HEPATROMBIN)

HEPARIN SODIUM, ALLANTOIN, DEXPANTHENOL

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** бесцветный, прозрачный, с характерным запахом.

	100 г
гепарин натрия	30 000 МЕ
аллантоин	250 мг
декспантенол	250 мг

Вспомогательные вещества: карбомер – 933 мг, левоментол – 20 мг, динатрия эдетат – 100 мг, троламин – 550 мг, масло хвои горной сосны – 80 мг, масло хвои сосны обыкновенной – 80 мг, масло лимона – 20 мг, сорбитол – 2 г, изопропанол – 25.37 г, софтиген 767 (макрогола-6-глицерилкаприлокапрат) – 200 мг, полисорбат – 500 мг, вода очищенная – 68.485 мл.

40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Гель для наружного применения*** бесцветный, прозрачный, с характерным запахом.

	100 г
гепарин натрия	50 000 МЕ
аллантоин	250 мг
декспантенол	250 мг

Вспомогательные вещества: карбомер 940 – 1.1 г, левоментол – 20 мг, динатрия эдетат – 100 мг, триэтаноламин – 590 мг, масло сосны обыкновенной (Pini silvestris) – 80 мг, масло кедрового стланика (Pini pumilionis) – 80 мг, эфирное масло лимона – 20 мг, сорбитол 70% некристаллизующийся – 2 г, изопропанол – 25.37 г, софтиген 767 – 200 мг, полисорбат 80 – 1 г, вода очищенная – 68.86 мл.

40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения*** белого цвета, однородная, с характерным запахом.

	100 г
гепарин натрия	30 000 МЕ
аллантоин	300 мг
декспантенол	400 мг

Вспомогательные вещества: бронопол – 100 мг, карбомер – 660 мг, воск микрокристаллический – 6 г, трисалкилмакрогола фосфат – 3 г, левоментол – 150 мг, парафин жидкий – 6 г, пурцелинол – 3 г, глицериды жирных кислот – 6.15 г, динатрия эдетат – 100 мг, троламин – 220 мг, вазелин – 5 г, вода очищенная – 68.4 мл.

40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения*** белого цвета, однородная, с характерным запахом.

	100 г
гепарин натрия	50 000 МЕ
аллантоин	300 мг
декспантенол	400 мг

Вспомогательные вещества: бронопол – 100 мг, карбомер – 660 мг, воск микрокристаллический – 6 г, трисалкилмакрогола фосфат – 3 г, левоментол – 150 мг, парафин жидкий – 6 г, пурцелинол – 3 г, глицериды жирных кислот – 6.5 г, динатрия эдетат – 100 мг, троламин – 220 мг, вазелин – 5 г, вода очищенная – 68.4 мл.

40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ГЕПАТРОМБИН Г (HEPATROMBIN H)

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для ректального и наружного применения*** желтовато-белого цвета, полупрозрачная, гелеобразная.

	1 г
гепарин натрия	65 МЕ*
преднизолона ацетат	2.233 мг
лауромакрогол 600	30 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый – 50 мг, парафин жидкий – 797.11 мг, ланолин – 50 мг, кремния диоксид коллоидный – 70 мг.

20 г – тубы алюминиевые (1) в комплекте с наконечником для ректального введения – пачки картонные.

✧ ***Суппозитории ректальные*** белого цвета, конические; на срезе – белого цвета, гомогенные.

	1 супп.
гепарин натрия	120 МЕ*
преднизолона ацетат	1.675 мг
лауромакрогол 600	30 мг

Вспомогательные вещества: триглицериды среднецепочные – 1.08 мг, кремния диоксид коллоидный – 11.4 мг, жир твердый (Novata B) – 1801.2 мг, глицерил тристеарат – 27.5 мг.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные из ПВХ (2) – пачки картонные.

* 1 МЕ гепарина натрия – антикоагулянтная активность, соответствует активности 7.7 мкг II Международного стандарта гепарина (ВОЗ).

☆ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

ADEMETIONINE

зарегистрировано
ABBOTT SRL (Италия)
произведено
BIOLOGICI ITALIA Laboratories S.R.L. (Италия)
или FAMAR L' Aigle (Франция)
или HOSPIRA S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в и в/м введения от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета без посторонних включений; растворитель – прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета, без посторонних включений; восстановленный раствор – прозрачный, от бесцветного до желтого цвета, без видимого осадка.

	1 фл.
адеметионина 1,4-бутандисульфонат	760 мг,
что соответствует содержанию иона адеметионина	400 мг

Растворитель: L-лизин – 324.4 мг, натрия гидроксид – 11.5 мг, вода д/и – до 5 мл.

Флаконы (5) в комплекте с растворителем (амп. 5 мл 5 шт.) – пачки картонные.

P380
ГЕПТРАЛ®
Адеметионин
400 мг
лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
Внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях.
Внутрипеченочный холестаз у беременных.
Симптомы депрессии.
Эбботт С.р.Л. Италия
Производитель:
Фамар Л'Эйль, Франция
Регистрационное удостоверение №
Abbott
ГЕПТРАЛ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гепатопротектор, обладает антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие. Обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами.

Восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге. Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях: трансметилирования, транссульфурирования, трансаминирования. В реакциях трансметилирования адеметионин отдает метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфатирования адеметионина является предшественником цистеина, таурина, глютатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки).

Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. После декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом, что уменьшает риск фиброзирования.

Оказывает холеретическое действие. Адеметионин нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящую систему. Эффективен при внутрипеченочном (внутридольковом и междольковом) варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сами сульфатированные желчные кислоты дополнительно защищают мембраны клеток печени от токсического действия несульфатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазе). У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т.ч. уровня прямого билирубина, активности ЩФ, аминотрансфераз. Холеретический и гепатопротекторный эффект сохраняется до 3 мес после прекращения лечения.

Показана эффективность при гепатопатиях, обусловленных гепатотоксическими препаратами.

Назначение пациентам с опиоидной наркоманией, сопровождающейся поражением печени, приводит к регрессии клинических проявлений абстиненции, улучшению функционального состояния печени и процессов микросомального окисления.

Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение 2 недель лечения. Препарат эффективен при рекуррентных эндогенной и невротической депрессиях, резистентных к амитриптилину. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии.

Назначение препарата при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Биодоступность при парентеральном введении – 96%, C_{max} достигается в плазме через 45 мин.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови незначительное, составляет ≤ 5%. Проникает через ГЭБ. Отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости.

Метаболизм

Биотрансформируется в печени. Процесс образования, расходования и повторного образования адеметионина называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзависимые метилазы используют адеметионин в качестве субстрата для продукции S-аденозилгомоцистеина, который затем гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозилгомоцистеингидралазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метальной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В итоге метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Выведение

$T_{1/2}$ – 1.5 ч. Выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях:
- жировая дистрофия печени;
- хронический гепатит;

- токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы);
- хронический бескаменный холецистит;
- холангит;
- цирроз печени;
- энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (включая алкогольную).

Внутрипеченочный холестаз у беременных.

Симптомы депрессии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют в/в или в/м.

Лиофилизат нужно растворять в специально прилагаемом растворителе непосредственно перед введением. Остаток препарата должен быть утилизирован.

Препарат нельзя смешивать с щелочными растворами и растворами, содержащими ионы кальция.

В случае, если лиофилизат имеет цвет, отличный от почти белого до белого с желтоватым оттенком (вследствие трещины во флаконе или воздействия тепла), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется.

Препарат Гептрал® при в/в применении вводят очень медленно.

Начальная терапия

Рекомендуемая доза составляет 5-12 мг/кг/сут в/в или в/м.

Внутрипеченочный холестаз

Препарат вводят в дозе от 400 мг/сут до 800 мг/сут (1-2 фл./сут) в течение 2-х недель.

Депрессия

Препарат вводят в дозе от 400 мг/сут до 800 мг/сут (1-2 фл./сут) в течение 15-20 дней.

При необходимости поддерживающей терапии рекомендуется продолжить прием препарата Гептрал® в виде таблеток в дозе 800-1600 мг/сут на протяжении 2-4 недель.

Пожилые пациенты

Клинический опыт применения препарата Гептрал® не выявил каких-либо различий в его эффективности у пациентов пожилого возраста и пациентов более молодого возраста. Однако, учитывая высокую вероятность имеющихся нарушений функции печени, почек или сердца, другой сопутствующей патологии или одновременной терапии с другими лекарственными средствами, дозу препарата Гептрал® пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

Пациенты с почечной недостаточностью

Исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Гептрал® у таких пациентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Параметры фармакокинетики адеметионина сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Дети

Применение препарата Гептрал® у детей противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Среди наиболее частых побочных реакций отмечены: тошнота, боль в животе и диарея. Ниже приведены обобщенные данные о побочных реакциях, которые были выявлены в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении адеметионина как в таблетках, так и в инъекционной лекарственной форме.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, анафилактоидные или анафилактические реакции (в т.ч. гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, снижение АД, повышение АД, тахикардия, брадикардия).

Со стороны дыхательной системы: отек гортани.

Со стороны кожных покровов: реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), отек Квинке, повышенная потливость, кожные реакции, кожно-аллергические реакции (в т.ч. сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема).

Инфекции и инвазии: инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезии, тревога, спутанность сознания, бессонница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: "приливы", флебит поверхностных вен, сердечно-сосудистые нарушения.

Со стороны пищеварительной системы: вздутие живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, печеночная колика, цирроз печени.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, мышечные спазмы.

Прочие: астения, озноб, гриппоподобный синдром, недомогание, периферические отеки, лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатион бета-синтетазы, нарушение метаболизма цианокобаламина);
- возраст до 18 лет;
- гиперчувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при биполярных расстройствах; в I триместре беременности и в периоде грудного вскармливания (применение возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка); одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин); препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан; пациентам пожилого возраста, при почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение адеметионина в высоких дозах в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов.

Применение препарата Гептрал® в I триместре беременности и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Учитывая тонизирующий эффект препарата, его не рекомендуется применять перед сном.

При применении препарата Гептрал® у пациентов с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Не рекомендуется назначать адеметионин пациентам с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин.

У пациентов с депрессией имеется повышенный риск суицида и других серьезных нежелательных явлений, поэтому во время лечения адеметионином такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для оценки и лечения симптомов депрессии. Пациенты должны информировать врача в случае, если отмечающиеся у них симптомы депрессии не уменьшаются или усугубляются при терапии адеметионином.

Также имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требуется, в нескольких случаях состояние тревоги исчезало после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты может снизить содержание адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, при беременности или вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев), следует контролировать содержание витаминов в плазме крови. Если недостаточность обнаружена, рекомендован прием цианокобаламина и фолиевой кислоты до начала лечения адеметионином или одновременный прием с адеметионином.

При иммунологическом анализе применение адеметионина может способствовать ложному определению показателя высокого содержания гомоцистеина в крови. Для пациентов, принимающих адеметионин, рекомендовано использовать неиммунологические методы анализа для определения уровня гомоцистеина.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется водить автомобиль и работать с механизмами во время приема препарата до тех пор, пока пациент не будет уверены, что терапия не влияет на способность заниматься подобного вида деятельностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка препарата Гептрал® маловероятна. В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Известного лекарственного взаимодействия препарата Гептрал® с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно и следует с осторожностью назначать адеметионин вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также фитопрепаратами и препаратами, содержащими триптофан.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®) таблетки

ADEMETIONINE

зарегистрировано
ABBOTT SrL (Италия)
произведено
ABBOTT SrL (Италия)
или HOSPIRA S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

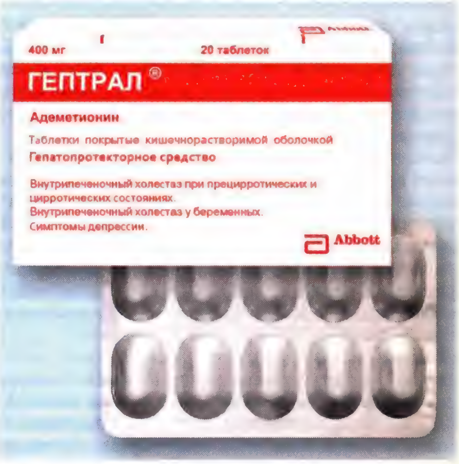
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, пленочной, от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
адеметионина 1,4-бутандисульфонат	760 мг,
что соответствует содержанию иона адеметионина	400 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 4.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 93.6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 17.6 мг, магния стеарат – 4.4 мг.

Состав оболочки: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) – 27.6 мг, макрогол 6000 – 8.07 мг, полисорбат 80 – 440 мкг, симетикон (эмульсия 30%) – 130 мкг, натрия гидроксид – 360 мкг, тальк – 18.4 мг, вода – q.s.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.


400 мг
20 таблеток
ГЕПТРАЛ®
Адеметионин
Таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой
Гепатопротекторное средство
Внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях.
Внутрипеченочный холестаз у беременных.
Симптомы депрессии.
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гепатопротектор, обладает антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие. Обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами.

Восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге. Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях: трансметилирования, транссульфурирования, трансаминирования. В реакциях трансметилирования адеметионин отдает метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот, белков, гормонов и др. В реакциях транссульфатирования адеметионина является предшественником цистеина, таурина, глютатиона (обеспечивая окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования (включается в биохимические реакции цикла трикарбоновых кислот и восполняет энергетический потенциал клетки).

Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. После декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом, что уменьшает риск фиброзирования.

Оказывает холеретическое действие. Адеметионин нормализует синтез эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах, что повышает текучесть и поляризацию мембран. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует пассажу желчных кислот в желчевыводящую систему. Эффективен при внутрипеченочном (внутридольковом и междольковом) варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сами сульфатированные желчные кислоты дополнительно защищают мембраны клеток печени от токсического действия несульфатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазе). У пациентов с диффузными заболеваниями печени (цирроз, гепатит) с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т.ч. уровня прямого билирубина, активности ЩФ, аминотрансфераз. Холеретический и гепатопротекторный эффект сохраняется до 3 мес после прекращения лечения.

Показана эффективность при гепатопатиях, обусловленных гепатотоксическими препаратами.

Назначение пациентам с опиоидной наркоманией, сопровождающейся поражением печени, приводит к регрессии клинических проявлений абстиненции, улучшению функционального состояния печени и процессов микросомального окисления.

Антидепрессивная активность проявляется постепенно, начиная с конца первой недели лечения, и стабилизируется в течение 2 недель лечения. Препарат эффективен при рекуррентных эндогенной и невротической депрессиях, резистентных к амитриптилину. Обладает способностью прерывать рецидивы депрессии.

Назначение препарата при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблетки покрыты пленочной оболочкой, растворяющейся только в кишечнике, благодаря этому адеметионин высвобождается в двенадцатиперстной кишке.

Всасывание

Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет 5%, увеличивается при приеме натощак. C_{max} адеметионина в плазме являются дозозависимыми и составляют 0.5-1 мл/л через 3-5 ч после однократного приема внутрь в дозах от 400 до 1000 мг. C_{max} адеметионина в плазме снижаются до исходного уровня в течение 24 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови незначительное, составляет ≤ 5%. Проникает через ГЭБ. Отмечается значительное увеличение концентрации адеметионина в спинномозговой жидкости.

Метаболизм

Биотрансформируется в печени. Процесс образования, расходования и повторного образования адеметионина называется циклом адеметионина. На первом этапе этого цикла адеметионинзависимые метилазы используют адеметионин в качестве субстрата для продукции S-аденозилгомоцистеина, который затем гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью S-аденозилгомоцистеингидралазы. Гомоцистеин, в свою очередь, подвергается обратной трансформации до метионина путем переноса метальной группы от 5-метилтетрагидрофолата. В итоге метионин может быть преобразован в адеметионин, завершая цикл.

Выведение

$T_{1/2}$ – 1.5 ч. Выводится почками. В исследованиях у здоровых добровольцев при приеме внутрь меченного (метил ^{14}C) S-аденозил-L-метионина в моче было обнаружено 15.5±1.5% радиоактивности через 48 ч, а в кале – 23.5±3.5% радиоактивности через 72 ч. Таким образом, около 60% было задепонировано.

ПОКАЗАНИЯ

Внутрипеченочный холестаз при прецирротических и цирротических состояниях, который может наблюдаться при следующих заболеваниях:

- жировая дистрофия печени;
- хронический гепатит;
- токсические поражения печени различной этиологии, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные и противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы);
- хронический бескаменный холецистит;
- холангит;
- цирроз печени;
- энцефалопатия, в т.ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (включая алкогольную).

Внутрипеченочный холестаз у беременных.

Симптомы депрессии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желательно принимать их в первой половине дня между приемами пищи.

Таблетки препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом внутрь. В случае, если таблетки имеют цвет, отличный от белого до белого с желтоватым оттенком (вследствие негерметичности алюминиевой фольги), препарат Гептрал® использовать не рекомендуется.

Начальная терапия

Рекомендуемая доза составляет 10-25 мг/кг/сут.

Внутрипеченочный холестаз

Доза составляет от 800 мг/сут до 1600 мг/сут.

Депрессия

Доза составляет от 800 мг/сут до 1600 мг/сут.

Длительность терапии определяется врачом.

Пациенты пожилого возраста

Клинический опыт применения препарата Гептрал® не выявил каких-либо различий в его эффективности у пациентов пожилого возраста и пациентов более молодого возраста. Однако, учитывая высокую вероятность имеющихся нарушений функции печени, почек или сердца, другой сопутствующей патологии или одновременной терапии с другими лекарственными средствами, дозу препарата Гептрал® пожилым пациентам следует подбирать с осторожностью, начиная применение препарата с нижнего предела диапазона доз.

Пациенты с почечной недостаточностью

Исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось, в связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Гептрал® у таких пациентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Параметры фармакокинетики адеметионина сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Дети

Применение препарата Гептрал® у детей противопоказано (эффективность и безопасность не установлены).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Среди наиболее частых побочных реакций отмечены: тошнота, боль в животе и диарея. Ниже приведены обобщенные данные о побочных реакциях, которые были выявлены в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении адеметионина как в таблетках, так и в инъекционной лекарственной форме.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, анафилактоидные или анафилактические реакции (в т.ч. гиперемия кожных покровов, одышка, бронхоспазм, боль в спине, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, снижение АД, повышение АД, тахикардия, брадикардия).

Со стороны дыхательной системы: отек гортани.

Со стороны кожных покровов: реакции в месте введения (очень редко с некрозом кожи), отек Квинке, повышенная потливость, кожные реакции, кожно-аллергические реакции (в т.ч. сыпь, кожный зуд, крапивница, эритема).

Инфекции и инвазии: инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезии, тревога, спутанность сознания, бессонница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: "приливы", флебит поверхностных вен, сердечно-сосудистые нарушения.

Со стороны пищеварительной системы: вздутие живота, боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, эзофагит, метеоризм, желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, печеночная колика, цирроз печени.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, мышечные спазмы.

Прочие: астения, озноб, гриппоподобный синдром, недомогание, периферические отеки, лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл, и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина B_{12});
- возраст до 18 лет (опыт медицинского применения у детей ограничен);
- гиперчувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при биполярных расстройствах; в I триместре беременности и в периоде грудного вскармливания (применение возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода и ребенка); одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС); трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин); препаратами растительного происхождения и препаратами, содержащими триптофан; пациентам пожилого возраста, при почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение адеметионина в высоких дозах в III триместре беременности не вызывало никаких нежелательных эффектов.

Применение препарата Гептрал® в I триместре беременности и в период грудного вскармливания возможно, только если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется применять его перед сном.

При применении препарата Гептрал® у пациентов с циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим систематический контроль содержания азота в крови. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Не рекомендуется применять адеметионин у пациентов с биполярными расстройствами. Есть сообщения о переходе депрессии в гипоманию или манию у пациентов, принимавших адеметионин.

У пациентов с депрессией имеется повышенный риск суицида и других серьезных нежелательных явлений, поэтому во время лечения адеметионином такие пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врача для оценки и лечения симптомов депрессии. Пациенты должны информировать врача в случае, если отмечающиеся у них симптомы депрессии не уменьшаются или усугубляются при терапии адеметионином.

Также имеются сообщения о внезапном появлении или нарастании тревоги у пациентов, принимающих адеметионин. В большинстве случаев отмена терапии не требуется, в нескольких случаях состояние тревоги исчезало после снижения дозы или отмены препарата.

Поскольку дефицит цианокобаламина и фолиевой кислоты может снизить содержание адеметионина у пациентов группы риска (с анемией, заболеваниями печени, при беременности или вероятностью витаминной недостаточности, в связи с другими заболеваниями или диетой, например, у вегетарианцев), следует контролировать содержание витаминов в плазме крови. Если недостаточность обнаружена, рекомендован прием цианокобаламина и фолиевой кислотой до начала лечения адеметионином или однодневный прием с адеметионином.

При иммунологическом анализе применение адеметионина может способствовать ложному определению показателя высокого содержания гомоцистеина в крови. Для пациентов, принимающих адеметионин, рекомендовано использовать неиммунологические методы анализа для определения содержания гомоцистеина.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

У некоторых пациентов при приеме препарата Гептрал® может возникнуть головокружение. Не рекомендуется водить автомобиль и работать с механизмами во время приема препарата до тех пор, пока пациент не будет уверен, что терапия не влияет на способность заниматься подобного рода деятельностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка препарата Гептрал® маловероятна. В случае передозировки рекомендуется наблюдение за пациентом и проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Известного лекарственного взаимодействия препарата Гептрал® с другими лекарственными средствами не наблюдалось.

Есть сообщение о синдроме избытка серотонина у пациента, принимавшего адеметионин и кломипрамин. Считается, что такое взаимодействие возможно и следует с осторожностью назначать адеметионин вместе с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами (такими как кломипрамин), а также фитопрепаратами и препаратами, содержащими триптофан.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА (HERBION® COWSLIP SYRUP)

PRIMULAE RADIX, THYME

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Сироп*** коричневого цвета, со специфическим запахом; допускается наличие опалесценции.

	5 мл
жидкий экстракт корней первоцвета весеннего (1:2-4.6)*	1.03 г
жидкий экстракт травы тимьяна обыкновенного (1:3.3)**	2.06 г

* приготовлен из корней первоцвета (Primula veris L., f. Primulaceae), воды очищенной (экстрагент), в соотношении 1:2-4.6 (в среднем из 1 части растительного сырья получают 3.3 части экстракта).

** приготовлен из травы тимьяна (Thymus vulganis L., f. Lamiaceae), воды очищенной (экстрагент), в соотношении 1:3.3 (из 1 части растительного сырья получают 3.3 части экстракта).

Вспомогательные вещества: левоментол – 0.06 мг, метилпарагидроксибензоат (E218) – 8.75 мг, сахароза – 3.16 мг.

150 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозировочной ложкой – пачки картонные.

Гербион®
сироп первоцвета
Отхаркивающее средство растительного происхождения
сироп
150 мл
KRKA
Гербион®
сироп первоцвета

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат растительного происхождения. Оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, противомикробное действие, способствует уменьшению вязкости мокроты и лучшему отхождению мокроты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Гербион® сироп первоцвета не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве отхаркивающего препарата в комплексной терапии:
- воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем с трудно отделяемой мокротой (в т.ч. бронхит, трахеит, трахеобронхит);
- при острых респираторных заболеваниях, сопровождающихся сухим кашлем.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством теплой воды. Перед употреблением содержимое флакона следует взбалтывать.

Взрослым препарат назначают по 3 мерные ложки (15 мл) 3-4 раза/сут после еды.

Детям старше 14 лет назначают по 2 мерные ложки (10 мл) 3-4 раза/сут; **детям в возрасте от 5 до 14 лет** – по 1 мерной ложке (5 мл) 3 раза/сут; **детям в возрасте от 2 до 5 лет** – по 1/2 мерной ложки (2.5 мл) 3 раза/сут.

Продолжительность лечения – 2-3 недели. Увеличение длительности или проведение повторного курса лечения возможно после консультации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

Редко: тошнота, рвота, диарея.

В случае появления побочных эффектов следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- дети после перенесенного острого обструктивного ларингита (круп);
- бронхиальная астма;
- сахарный диабет;
- наследственная непереносимость фруктозы;
- синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы и врожденная недостаточность сахаразы/изомальтазы;
- детский возраст до 2 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата, а также к препаратам, содержащим активные вещества растений семейства первоцветные и семейства яснотковые.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременным и кормящим женщинам применять препарат не рекомендуется (в связи с недостаточностью данных по безопасности применения препарата у данной категории пациентов).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В 1 мерной ложке сиропа (5 мл) содержится 3.16 г сахарозы. При соблюдении рекомендаций по режиму дозирования пациент получает на прием от 3.16 г (1 мерная ложка – 5 мл, соответствует 0.316 ХЕ) до 9.48 г (3 мерных ложки – 15 мл, соответствует 0.948 ХЕ) сахарозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к управлению транспортными средствами и работе с другими сложными техническими устройствами, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Гербион® сироп первоцвета не сообщалось.

В случае передозировки сапонинсодержащих препаратов возможны расстройства со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея).

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат Гербион® сироп первоцвета не следует назначать одновременно с противокашлевыми препаратами и лекарственными средствами, уменьшающими образование мокроты, т.к. это затрудняет откашливание разжиженной мокроты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Не хранить в холодильнике. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА (HERBION PLANTAIN SYRUP)

PLANTAGINIS LANCEOLATAE HERBA, MALLOW FLOWER, ASCORBIC ACID

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Сироп*** от коричневого до красновато-коричневого цвета с характерным запахом; допускается незначительная опалесценция.

	5 мл
жидкий экстракт листьев подорожника ланцетовидного (1:5)*	1.25 г
жидкий экстракт цветков мальвы (1:5)**	1.25 г
аскорбиновая кислота	65 мг

* – приготовлен из листьев подорожника ланцетовидного (Plantaginis lanceolantae, семейство подорожниковые – Plantaginaceae), воды очищенной (экстрагент), в соотношении 1:5 (из 1 части растительного сырья получают 5 частей экстракта).

** – приготовлен из цветков мальвы (Malvae sylvestris, семейство мальвовые – Malvaceae), воды очищенной (экстрагент), в соотношении 1:5 (из 1 части растительного сырья получают 5 частей экстракта).

Вспомогательные вещества: сахароза, метилпарагидроксибензоат (E218), апельсина масло.

150 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозировочной ложкой – пачки картонные.

Гербион®
сироп подорожника
Для облегчения сухого кашля
сироп с экстрактами подорожника ланцетовидного и мальвы
150 мл
KRKA
Гербион®
сироп подорожника

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат растительного происхождения. Оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, противомикробное (бактериостатическое) действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Гербион® сироп подорожника не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- в комплексной терапии воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей, сопровождающихся сухим кашлем;
- при сухом кашле курильщика.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 14 лет препарат назначают по 2 мерные ложки (10 мл) 3-5 раз/сут; **детям в возрасте от 7 до 14 лет** – по 1-2 мерные ложки (5-10 мл) 3 раза/сут; **детям в возрасте от 2 до 7 лет** – по 1 мерной ложки (5 мл) 3 раза/сут.

Продолжительность лечения – 2-3 недели. Увеличение длительности или проведение повторного курса лечения возможно после консультации врача.

Препарат следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством чая или теплой воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

В случае развития побочных эффектов следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет;
- врожденная непереносимость фруктозы;
- синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы;
- врожденная недостаточность сахаразы/изомальтазы;
- детский возраст до 2 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременным и кормящим женщинам применять препарат не рекомендуется (в связи с недостаточностью данных по безопасности применения препарата у данной категории пациентов).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В 1 мерной ложке сиропа (5 мл) содержится 4 г сахарозы. При соблюдении рекомендаций по режиму дозирования пациент получает на прием от 4 г (1 мерная ложка, что соответствует 0.4 ХЕ) до 8 г (2 мерные ложки, что соответствует 0.8 ХЕ) сахарозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Гербион® сироп подорожника не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат Гербион® сироп подорожника не следует назначать одновременно с противокашлевыми препаратами и лекарственными средствами, уменьшающими образование мокроты, т.к. это затрудняет откашливание разжиженной мокроты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Не хранить в холодильнике. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ГЕРЦЕПТИН® (HERCEPTIN) 150 мг

TRASTUZUMAB

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
или Roche Diagnostics GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до светло-желтого цвета; восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

	1 фл.
трастузумаб	150 мг

Вспомогательные вещества: L-гистидина гидрохлорид – 3.36 мг, L-гистидин – 2.16 мг, α,α-трегалозы дигидрат – 136.2 мг, полисорбат 20 – 0.6 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Герцептин®
трастузумаб
150 мг
лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
1 флакон
Roche
Герцептин®
трастузумаб
150 мг
лиофилизат для приготовления раствора для инфузий

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG_1, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющих комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.

Прото-онкоген HER2 или c-erB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального ростового фактора.

Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) у 25-30% больных и в ткани распространенного рака желудка у 6.8-42.6% больных. Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора HER2.

Исследования показывают, что больные раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с больными без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли.

Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2 in vivo и in vitro. In vitro антитело-зависимая клеточная цитотоксичность трастузумаба преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2.

Иммуногенность

Антитела к трастузумабу были обнаружены у одной из 903 пациенток с РМЖ, получавших препарат в монотерапии или в комбинации с химиотерапией, при этом явления аллергии на Герцептин® у нее отсутствовали.

Данные по иммуногенности при применении препарата Герцептин® для лечения рака желудка отсутствуют.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика трастузумаба изучалась у больных с метастатическим РМЖ (мРМЖ) и ранними стадиями РМЖ, а также у больных распространенным раком желудка. Специальных исследований по изучению межлекарственного взаимодействия не проводилось.

Рак молочной железы

При введении препарата в виде коротких в/в инфузий в дозе 10, 50, 100, 250 и 500 мг 1 раз в неделю фармакокинетика носила нелинейный характер. При увеличении дозы клиренс препарата снижался.

Период полувыведения ($T_{1/2}$)

$T_{1/2}$ составляет 28-38 дней, следовательно, период выведения после отмены препарата – до 27 недель (190 дней или 5 периодов полувыведения).

Фармакокинетика трастузумаба на фоне равновесного состояния

Равновесное состояние должно быть достигнуто примерно через 25 недель.

При использовании популяционного фармакокинетического метода (двухкамерная модель, модель-зависимый анализ) оценки данных исследований I фазы, II фазы и III фазы при метастатическом РМЖ медиана ожидаемой AUC в равновесном состоянии через 3 недели составила 1677 мг×сут/л после введения 3 доз (2 мг/кг) еженедельно и 1793 мг×сут/л при введении через 3 недели в дозе 6 мг/кг. Рассчитанные медианы C_{max} составили 104 мг/л и 189 мг/л, а C_{min} – 64.9 мг/л и 47.3 мг/л, соответственно. При использовании модель-независимого или "некамерного" метода анализа (non-compartmental analysis, NCA) средняя C_{min} в равновесном состоянии к 13 циклу (37 неделя) составила 63 мг/л у пациенток с ранними стадиями РМЖ, получавшими трастузумаб в нагрузочной дозе 8 мг/кг, затем в поддерживающей 6 мг/кг, через 3 недели, и была сравнима с таковой у больных с мРМЖ, получавших трастузумаб еженедельно.

Клиренс

Типичный клиренс трастузумаба (для пациента с массой тела 68 кг) составил 0.241 л/сут.

Объем распределения

Во всех клинических исследованиях объем распределения в центральной камере (V_c) составлял 3.02 л, в периферической (V_p) – 2.68 л для типичного пациента.

Циркулирующий внеклеточный домен HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген)

В сыворотке крови некоторых пациенток с РМЖ и HER2 гиперэкспрессией обнаружен циркулирующий внеклеточный домен HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген). У 64% обследованных пациенток в исходных образцах сыворотки обнаружен "слущивающийся" с клетки антиген в концентрации, достигавшей 1880 нг/мл (медиана 11 нг/мл). Пациентки, имевшие высокий уровень концентрации "слущивающегося" с клетки антигена, вероятно, могли иметь более низкую C_{min}. Однако у большинства пациенток с повышенным уровнем "слущивающегося" с клетки антигена при введении препарата еженедельно целевая концентрация трастузумаба в сыворотке достигалась к 6 неделе. Значимой связи между исходным уровнем "слущивающегося" с клетки антигена и клиническим ответом не наблюдалось.

Распространенный рак желудка

Фармакокинетика трастузумаба на фоне равновесного состояния

Для оценки фармакокинетики трастузумаба на фоне равновесного состояния у пациентов с распространенным раком желудка после введения трастузумаба в нагрузочной дозе 8 мг/кг, с последующим введением 6 мг/кг каждые 3 недели применялся нелинейный двухкамерный популяционный фармакокинетический метод с использованием данных исследования III фазы.

Наблюдавшиеся уровни концентрации трастузумаба в сыворотке крови были ниже, таким образом, обнаружено, что общий клиренс препарата у пациентов с распространенным раком желудка выше, чем у пациенток с РМЖ, получающих трастузумаб в той же дозе. Причина этого неизвестна.

При высоких концентрациях общий клиренс носит преимущественно линейный характер, а $T_{1/2}$ составляет около 26 дней.

Медиана предполагаемого показателя AUC (в равновесном состоянии в течение 3-недельного периода) составляет 1213 мг×сут/л, медиана C_{max} в равновесном состоянии – 132 мг/л, медиана C_{min} – 27.6 мг/л.

Данные об уровне циркулирующего внеклеточного домена HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген) в сыворотке пациентов с раком желудка отсутствуют.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Отдельные фармакокинетические исследования у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводились.

Пожилой возраст

Возраст не влияет на распределение трастузумаба.

ПОКАЗАНИЯ

Рак молочной железы

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе.

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неоадъювантной или адъювантной) и лучевой терапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом;
- в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатина;
- в комбинации с неоадъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин®, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Распространенный рак желудка

Распространенная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в комбинации с капецитабином или в/в введением фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения препаратом Герцептин® является обязательным.

Герцептин® вводят только в/в капельно! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

Герцептин® не совместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка. Герцептин® нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Герцептин® совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена.

Приготовление раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению раствора

Содержимое флакона с 150 мг препарата Герцептин® растворяют в 7.2 мл стерильной воды для инъекций.

Во время растворения следует аккуратно обращаться с препаратом. При растворении следует избегать избыточного пенообразования, последнее может затруднить набор нужной дозы препарата из флакона.

1. Стерильным шприцем медленно ввести 7.2 мл стерильной воды для инъекций во флакон с 150 мг препарата Герцептин®, направляя струю жидкости прямо на лиофилизат.

2. Для растворения аккуратно покачать флакон вращательными движениями. Не встряхивать!

При растворении препарата нередко образуется небольшое количество пены. Во избежание этого необходимо дать раствору постоять около 5 минут. Приготовленный раствор должен быть прозрачным и бесцветным или иметь бледно-желтый цвет.

Условия хранения приготовленного раствора

Флакон со 150 мг препарата используется только однократно.

Раствор препарата Герцептин® физически и химически стабилен в течение 24 ч при температуре 2-8°С после растворения стерильной водой для инъекций. Не замораживать!

Приготовление раствора для инфузии следует осуществлять непосредственно после растворения лиофилизата. В исключительных случаях раствор после растворения лиофилизата может храниться не более 24 ч при температуре 2-8°С, если растворение лиофилизата происходило в контролированных и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, растворявший лиофилизат.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Определить объем раствора:

- необходимый для введения нагрузочной дозы трастузумаба, равной 4 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 2 мг/кг, определяется по следующей формуле:

Объем (мл) = масса тела (кг)×доза (4 мг/кг нагрузочная или 2 мг/кг поддерживающая)/21 (мг/мл, концентрация приготовленного раствора);

- необходимый для введения нагрузочной дозы трастузумаба, равной 8 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 6 мг/кг каждые 3 недели, определяется по следующей формуле:

Объем (мл) = масса тела (кг)×доза (8 мг/кг нагрузочная или 6 мг/кг поддерживающая)/21 (мг/мл, концентрация приготовленного раствора).

Из флакона с растворившимся лиофилизатом следует набрать соответствующий объем и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления.

В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузий может храниться не более 24 ч при температуре 2-8°С, если растворение лиофилизата и приготовление раствора для инфузий происходило в контролированных и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Стандартный режим дозирования

Во время каждого введения трастузумаба необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет появления озноба, лихорадки и других инфузионных реакций (в течение 6 ч после начала первой инфузии и в течение 2 ч после начала последующих инфузий). Должен быть доступен набор для оказания экстренной помощи, а инфузию должен проводить медицинский специалист, опытный в лечении анафилаксии.

В случае появления инфузионных реакций инфузию прерывают. После исчезновения симптомов инфузионных реакций легкой и умеренной степени тяжести согласно NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака в США)возможно возобновление инфузии. В случае развития тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Герцептин®.

Метастатический рак молочной железы

Еженедельное введение

Нагрузочная доза: 4 мг/кг массы тела в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Альтернативное введение – через 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Применение в комбинации с паклитакселом или доцетакселом

Паклитаксел или доцетаксел вводились на следующий день после введения препарата Герцептин® (рекомендации по дозированию см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению) или сразу же после последующего введения препарата Герцептин®, если при предшествовавшем введении Герцептин® переносился хорошо.

Применение в комбинации с ингибитором ароматазы

Герцептин® и анастрозол вводились в день 1. Ограничений по времени введения препарата Герцептин® и анастрозола не было (рекомендации по дозированию см. в инструкции по медицинскому применению анастрозола или других ингибиторов ароматазы).

Ранние стадии рака молочной железы

Еженедельное введение

При еженедельном введении Герцептин® вводится в *нагрузочной дозе* 4 мг/кг массы тела, далее – в *поддерживающей* 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной. Нагрузочная доза вводится в виде 90-минутной в/в капельной инфузии. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Введение через 3 недели

При введении через 3 недели *нагрузочная доза:* 8 мг/кг массы тела (в виде 90-минутной в/в капельной инфузии).

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Применение препарата Герцептин® при ранних стадиях рака молочной железы изучено в комбинации с химиотерапией согласно схемам, описанным ниже.

Применение в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

Паклитаксел:

- 80 мг/м^2 в виде длительной в/в инфузии, еженедельно, в течение 12 недель или
- 175 мг/м^2 в виде длительной в/в инфузии, каждые 3 недели в течение 4 циклов (в день 1 каждого цикла);

Доцетаксел:

- 100 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 1 ч, каждые 3 недели, в течение 4 циклов (начиная в день 2 в цикле 5, далее в день 1 в каждый последующий цикл);

Герцептин®:

- начиная с первой дозы паклитаксела или доцетаксела, Герцептин® вводился согласно еженедельной схеме во время химиотерапии (нагрузочная доза 4 мг/кг, далее в поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю).

В дальнейшем монотерапия препаратом Герцептин® продолжалась согласно еженедельной схеме после применения в комбинации с паклитакселом или согласно введению через 3 недели после применения в комбинации с доцетакселом. Общая продолжительность терапии препаратом Герцептин® от момента первого введения составила 1 год, независимо от количества полученных или пропущенных доз. Если паклитаксел или доцетаксел и препарат Герцептин® должны были вводиться в один день, то паклитаксел или доцетаксел вводился первым.

Применение в комбинации с доцетакселом и карбоплатином

Доцетаксел/карбоплатин (каждые 3 недели в течение 6 циклов, начиная со дня 2 первого цикла, далее в день 1 в каждый последующий цикл):

- доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 1 ч, за которым следовал карбоплатин в дозе для достижения целевой AUC – 6 мг/мл/мин, в виде в/в инфузии, в течение 30-60 мин.

Герцептин®:

Герцептин® совместно с химиотерапией вводился согласно еженедельной схеме (нагрузочная доза 4 мг/кг, далее – в поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю). После химиотерапии монотерапия препаратом Герцептин® продолжалась согласно введению через 3 недели. Общая продолжительность терапии препаратом Герцептин® от момента первого введения составила 1 год, независимо от количества полученных или пропущенных доз. Если доцетаксел, карбоплатин и препарат Герцептин® должны были вводиться в один день, то первым вводился доцетаксел, за которым следовал карбоплатин, далее Герцептин®.

Неоадъювантная-адъювантная терапия

Герцептин® вводился согласно режиму каждые 3 недели в комбинации с неоадъювантной химиотерапией (10 циклов):

- доксорубицин 60 мг/м^2 и паклитаксел 150 мг/м^2, каждые 3 недели, в течение 3 циклов;
- далее – паклитаксел 150 мг/м^2, каждые 3 недели, в течение 4 циклов;
- далее – циклофосфамид, метотрексат и фторурацил в день 1 и 8, каждые 4 недели, в течение 3 циклов.

После проведения оперативного вмешательства адъювантная монотерапия препаратом Герцептин® продолжалась согласно режиму каждые 3 недели. Общая продолжительность терапии препаратом Герцептин® составила 1 год.

Распространенный рак желудка

Введение через 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Метастатический и ранние стадии РМЖ и распространенный рак желудка

Продолжительность терапии

Лечение препаратом Герцептин® у пациентов с метастатическим РМЖ или распространенным раком желудка проводится до прогрессирования заболевания. Пациенты с ранними стадиями РМЖ должны получать терапию препаратом Герцептин® в течение 1 года или до рецидива заболевания (в зависимости от того, что произойдет быстрее).

Пропуск в плановом введении

Если пропуск в плановом введении трастузумаба составил *7 дней или менее*, следует как можно быстрее ввести препарат в обычной поддерживающей дозе (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела), не ожидая следующего планового введения. Далее вводить препарат в поддерживающей дозе (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела) в соответствии с установленным графиком.

Если перерыв в введении препарата составил *более 7 дней*, необходимо снова ввести нагрузочную дозу трастузумаба (еженедельный режим: 4 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 8 мг/кг массы тела), в виде 90-минутной в/в капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела).

Коррекция дозы

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом Герцептин® может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены (согласно соответствующим рекомендациям в инструкциях по применению паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы), при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

Особые указания по дозированию

Снижение дозы препарата Герцептин® у **больных пожилого возраста** не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при использовании препарата Герцептин®, являются: кардиотоксичность, инфузионные реакции, гематотоксичность (в частности нейтропения) и нарушения со стороны легких.

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (не может быть вычислена на основе имеющихся данных). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности.

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении препарата Герцептин® как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях и при постмаркетинговом использовании. Частота указана в соответствии с максимально встречавшейся в базовых клинических исследованиях.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – пневмония[1] (<1%), нейтропенический сепсис, цистит, Herpes zoster, инфекции, грипп, назофарингит, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, рожа, флегмона; нечасто – сепсис.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): неизвестно – прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения; часто – анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения; неизвестно – гипопротромбинемия.

Со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности; неизвестно – анафилактические реакции[1], анафилактический шок[1].

Со стороны обмена веществ: часто – снижение массы тела, анорексия; неизвестно – гиперкалиемия.

Со стороны психики: часто – тревога, депрессия, бессонница, нарушение мышления.

Со стороны нервной системы: очень часто – тремор[2], головокружение, головные боли; часто – периферическая невропатия, парестезии, мышечный гипертонус, сонливость, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), атаксия; редко – парез; неизвестно – отек мозга.

Со стороны органа зрения: очень часто – конъюнктивит, повышенное слезоотделение; часто – сухость глаз; неизвестно – отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – глухота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – снижение и повышение АД[2], нарушение сердечного ритма[2], сердцебиение[2], трепетание (предсердий или желудочков)[2], снижение фракции выброса левого желудочка[3], "приливы"; часто – сердечная недостаточность (застойная)[1] (2%), суправентрикулярная тахиаритмия[1,2], кардиомиопатия, артериальная гипотензия[1,2], вазодилатация; нечасто – перикардиальный выпот; неизвестно – кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм "галопа".

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – хрипы[1,2], одышка[1] (14%), кашель, носовое кровотечение, ринорея; часто – бронхиальная астма, нарушение функции легких, фарингит; нечасто – плевральный выпот[1]; редко – пневмонит; неизвестно – легочный фиброз[1], дыхательная недостаточность[1], инфильтрация легких[1], острый отек легких[1], острый респираторный дистресс-синдром[1], бронхоспазм[1], гипоксия[1], снижение насыщения гемоглобина кислородом[1], отек гортани, ортопноэ, отек легкого.

Со стороны ЖКТ: очень часто – диарея, рвота, тошнота, отек губ[2], боли в животе; часто – панкреатит, диспепсия, геморрой, запор, сухость во рту.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гепатит, болезненность в области печени, гепатоцеллюлярное повреждение; редко – желтуха; неизвестно – печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – эритема, сыпь, отек лица[2]; часто – акне, алопеция, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, нарушение структуры ногтей, зуд; неизвестно – ангионевротический отек, дерматит, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто – артралгия, мышечная скованность[2], миалгия; часто – артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – заболевание почек; неизвестно – мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: неизвестно – олигогидрамнион, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия почек у плода.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто – воспаление молочной железы/мастит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения, боли в груди, озноб, слабость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, лихорадка; часто – периферические отеки, недомогание, мукозит, отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – ушиб.

[1] - нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

[2] - нежелательные реакции, которые в основном сообщались в ассоциации с инфузионными реакциями. Точное процентное количество не установлено.

[3] - нежелательные реакции наблюдались при комбинированной терапии после антрациклинов и в комбинации с таксанами.

В скобках представлен точный процентный показатель частоты для тех терминов, которые сообщались вместе с фатальным исходом с частотой "часто" или "очень часто". Процентный показатель относится к общему числу этих явлений с фатальным исходом и без него.

Следующие нежелательные реакции сообщались в базовых клинических исследованиях с частотой ≥1/10 в любой из групп терапии без значимой разницы между группой терапии, содержащей Герцептин®, и группой терапии сравнения: летаргия, гипестезия, боли в конечностях, боль во рту и глотке, лимфедема, повышение массы тела, онихоклазия, костно-мышечная боль, фарингит, бронхит, дискомфорт в груди, боль в эпигастрии, гастрит, стоматит, вертиго, артериальная гипертензия, икота, ладонно-подошвенный синдром, боль в области молочных желез, онихорексис, одышка при физической нагрузке и дизурия.

Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Подсчитано, что около 40% пациентов, получающих Герцептин®, испытывают инфузионные реакции в той или иной форме. Однако большинство инфузионных реакций являются легкими и умеренными по степени тяжести (согласно NCI-CTC) и имеют тенденцию возникать в начале лечения, т.е. во время 1, 2 и 3-й инфузии, при последующих введениях возникают реже. Реакции включают в себя (но не ограничиваются) следующие симптомы: озноб, лихорадка, сыпь, тошнота и рвота, одышка и головная боль. Тяжелые анафилактические реакции, требующие немедленных дополнительных медицинских вмешательств, чаще всего могут возникать во время первой или второй инфузий препарата Герцептин®, такие реакции ассоциировались с летальным исходом.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность (сердечная недостаточность) II-IV функционального класса по NYHA является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин® и ассоциировалась с фатальным исходом. В 3 базовых клинических исследованиях применения трастузумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (симптоматическая застойная сердечная недостаточность) не отличалась от таковой у пациенток, получавших только химиотерапию (т.е. без препарата Герцептин®), и у пациенток, получавших таксаны и Герцептин® последовательно (0.3-0.4%). Частота была наибольшей у пациенток, получавших Герцептин® совместно с таксанами (2%).

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин® у пациентов, испытавших явления кардиотоксичности, не изучалась проспективно. Однако состояние большинства пациентов, испытывавших сердечную недостаточность в базовых исследованиях, улучшилось при назначении стандартной терапии, которая включала диуретики, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ.

Большинство пациентов с кардиальными симптомами и признаками клинической пользы от терапии препаратом Герцептин® продолжили терапию без возникновения дополнительных клинически значимых кардиальных явлений.

Опыт использования препарата Герцептин® в комбинации с низкодозовыми режимами антрациклинов в неоадъювантной терапии ограничен.

Гематологическая токсичность

Очень часто возникала фебрильная нейтропения. Нежелательные реакции, возникающие часто, включают в себя анемию, лейкопению, тромбоцитопению и нейтропению. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

Нарушения со стороны легких

С применением препарата Герцептин® ассоциируются тяжелые нежелательные явления со стороны легких (в т.ч. с фатальным исходом). Данные реакции включают в себя (но не ограничиваются): инфильтраты в легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие или требующая поддерживающей терапии кислородом;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* применять при ИБС, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваниях легких или метастазах в легкие, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Герцептин® и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная продолжит получать терапию препаратом Герцептин®, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей. Неизвестно, влияет ли Герцептин® на репродуктивную способность у женщин. *Результаты экспериментов на животных* не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод.

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Герцептин®.

Стерильная вода для инъекций, использующаяся для растворения содержимого флакона со 150 мг препарата Герцептин®, не содержит бензиловый спирт.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом Герцептин® следует проводить только под наблюдением онколога.

HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

Герцептин® должен использоваться у пациенток с метастатическим РМЖ или ранними стадиями РМЖ только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации in situ (FISH или SISH). Следует использовать точные и валидированные методы определения.

Герцептин® должен использоваться у пациентов с метастатическим раком желудка только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом ИГХ как ИГХ2+ и подтвержденной результатами SISH или FISH, или ИГХ3+. Следует использовать точные и валидированные методы определения.

В настоящее время отсутствуют данные из клинических исследований о пациентах, получавших Герцептин® повторно после применения в адъювантной терапии.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Нечасто при введении препарата Герцептин® возникали серьезные инфузионные нежелательные реакции: одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, артериальная гипертензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахиаритмия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница и ангионевротический отек. Большинство из них возникало во время инфузии или в течение 2.5 ч от начала первого введения. При возникновении инфузионной реакции следует остановить введение. Следует тщательно наблюдать за пациентом до устранения всех симптомов.

Эффективная терапия серьезных реакций заключается в применении ингаляции кислорода, бета-адреностимуляторов, ГКС.

В случае развития тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Герцептин®.

В редких случаях данные реакции ассоциировались с фатальным исходом. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким больным не следует проводить терапию препаратом Герцептин®.

Сообщались случаи, при которых после первоначального улучшения наблюдалось ухудшение состояния, а также случаи с отсроченным стремительным ухудшением состояния. Летальный исход возникал в течение часов или одной недели после инфузии. В очень редких случаях у пациентов появлялись симптомы инфузионных реакций или легочные симптомы (через более чем 6 ч после начала введения препарата Герцептин®). Следует предупредить пациентов о возможном отсроченном развитии этих симптомов и о необходимости немедленного контакта с лечащим врачом в случае их возникновения.

Нарушения со стороны легких

При применении препарата Герцептин® в пострегистрационном периоде регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом. Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают: ранее проводимую или сопутствующую терапию другими антинеопластическими препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорельбин и лучевая терапия). Данные явления могут возникнуть как во время инфузии (как проявления инфузионных реакций), так и отсрочено. Риск тяжелых реакций со стороны легких выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое. Поэтому такие пациенты не должны получать препарат Герцептин®. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за развития пневмонита.

Кардиотоксичность

Общие указания

Сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA), отмечавшаяся после терапии препаратом Герцептин® в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), может быть средней степени тяжести или тяжелого течения и в ряде случаев может привести к летальному исходу.

Больные, которым планируется назначение препарата Герцептин®, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ, эхокардиографию и/или радиоизотопную вентрикулографию или МРТ.

До начала лечения препаратом Герцептин® необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его применения.

Поскольку $T_{1/2}$ препарата Герцептин® составляет около 28-38 дней, препарат может находиться в крови до 27 недель после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин®, возможно повышение риска кардиотоксичности. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 27 недель после завершения терапии препаратом Герцептин®. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования пациенток, у которых при обследовании перед началом лечения выявляются подозрения на сердечно-сосудистые заболевания.

У всех пациенток следует мониторировать функцию сердца во время лечения (например, каждые 12 недель). В результате мониторинга можно выявить пациенток, у которых развились нарушения функции сердца.

У пациенток с бессимптомным нарушением функции сердца может оказаться полезным более частое проведение мониторинга (например, каждые 6-8 недель). При продолжительном ухудшении функции левого желудочка, не проявляющемся симптоматически, целесообразно рассмотреть вопрос об отмене препарата, если клиническая польза от его применения отсутствует. Следует соблюдать осторожность во время лечения пациенток с симптоматической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией или документально подтвержденным поражением коронарных артерий в анамнезе, а также больных ранними стадиями рака молочной железы с ФВЛЖ ≤ 55%.

При падении ФВЛЖ до значений ниже 50% и на 10 пунктов относительно значения перед началом терапии, следует приостановить лечение и провести повторную оценку ФВЛЖ не позднее чем через 3 недели. Если ФВЛЖ не улучшилась или продолжилось ее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата, если польза от его применения у данной пациентки не превосходит риск. Такие пациентки должны быть обследованы кардиологом и находиться под его наблюдением.

Если на фоне терапии препаратом Герцептин® развивается симптоматическая сердечная недостаточность, необходимо провести соответствующую стандартную медикаментозную терапию. Следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Герцептин® при развитии клинически значимой сердечной недостаточности, если польза от применения препарата у конкретной пациентки не превосходит риск.

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин® у пациенток, у которых развилась кардиотоксичность, не изучалась в проспективных клинических исследованиях. У большинства пациенток наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии в базовых клинических исследованиях. В качестве стандартной терапии применялись диуретики, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ. При наличии клинической пользы от применения препарата Герцептин® большинство пациенток с побочными реакциями со стороны сердца продолжили терапию без проявления дополнительных клинически значимых реакций со стороны сердца.

Метастатический рак молочной железы

Не рекомендуется применять препарат Герцептин® совместно в комбинации с антрациклинами для лечения метастатического рака молочной железы.

Риск развития кардиотоксичности у пациенток с метастатическим раком молочной железы повышен при предшествующей терапии антрациклинами, однако он ниже по сравнению с таковым при одновременном применении антрациклинов и препарата Герцептин®.

Ранние стадии рака молочной железы

Пациенткам с ранними стадиями рака молочной железы следует проводить кардиологическое обследование перед началом лечения, каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата. Рекомендуется более длительный мониторинг после лечения препаратом Герцептин® в комбинации с антрациклинами с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата Герцептин® или далее, если наблюдается продолжительное снижение ФВЛЖ.

Адъювантная терапия

Не рекомендуется применять препарат Герцептин® совместно в комбинации с антрациклинами в составе адъювантной терапии. У пациенток с ранними стадиями рака молочной железы, получавших Герцептин® после химиотерапии на основе антрациклинов, наблюдалось повышение частоты симптоматических и бессимптомных нежелательных явлений со стороны сердца по сравнению с таковыми, получавшими химиотерапию доцетакселом и карбоплатином (режимы, не содержащие препараты антрациклинового ряда). При этом разница была больше в случаях совместного применения препарата Герцептин® и таксанов, чем при последовательном использовании.

Независимо от использовавшегося режима, большинство симптоматических кардиальных явлений возникало в первые 18 месяцев лечения. В одном из 3 проведенных базовых исследований (с медианой периода последующего наблюдения 5.5 лет) наблюдалось продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных явлений или явлений, связанных со снижением ФВЛЖ: у 2.37% пациенток, получавших Герцептин® совместно с таксанами после терапии антрациклинами, по сравнению с 1% пациенток в группах сравнения (в группе терапии антрациклинами и циклофосфамидом, далее таксанами, и в группе терапии таксанами, карбоплатином и препаратом Герцептин®).

Поскольку больные на ранних стадиях рака молочной железы с установленной в анамнезе застойной сердечной недостаточностью, неконтролируемыми аритмиями высокого риска, стенокардией, требующей медикаментозного лечения, клинически значимыми пороками сердца, признаками трансмурального инфаркта миокарда по данным ЭКГ, плохо контролируемой артериальной гипертензией не принимали участие в клиническом исследовании, то информация о соотношении польза/риск у таких пациентов отсутствует, и следовательно лечение препаратом таким пациентам не рекомендуется.

Неоадъювантная-адъювантная терапия

Для пациенток с ранними стадиями рака молочной железы, которым может быть назначена неоадъювантная-адъювантная терапия, применение препарата Герцептин® совместно с антрациклинами рекомендовано только в случае, если они ранее не получали химиотерапию и только при использовании низкодозовых режимов терапии антрациклинами (максимальная суммарная доза доксорубицина 180 мг/м^2 или эпирубицина 360 мг/м^2).

У пациенток, получавших низкие дозы антрациклинов и Герцептин® в составе неоадъювантной терапии, не рекомендуется проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после проведения хирургического вмешательства.

Поскольку больные с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по NYHA, ФВЛЖ <55% по данным радиоизотопной вентрикулографии или эхокардиографии, наличием в анамнезе установленной застойной сердечной недостаточности, стенокардии, требующей медикаментозного лечения, признаками трансмурального инфаркта миокарда по данным ЭКГ, плохо контролируемой артериальной гипертензией (систолическое давление >180 мм рт.ст. или диастолическое >100 мм рт.ст.), клинически значимыми пороками сердца и неконтролируемыми аритмиями высокого риска не принимали участие в клиническом исследовании, лечение препаратом Герцептин® таким пациентам не рекомендуется.

Опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен. При применении препарата Герцептин® совместно с неоадъювантной химиотерапией, включавшей три цикла неоадъювантного доксорубицина (суммарная доза доксорубицина 180 мг/м^2), частота симптоматического нарушения функции сердца была низкой (1.7%).

Неоадъювантная-адъювантная терапия препаратом Герцептин® не рекомендуется пациенткам в возрасте старше 65 лет, поскольку клинический опыт у таких пациенток ограничен.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. В случае возникновения симптомов инфузионных реакций пациентам не следует управлять автомобилем или работать с механизмами до полного разрешения симптомов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях случаев передозировки препарата не наблюдалось. Введение препарата Герцептин® в разовых дозах более 10 мг/кг не изучалось. Препарат Герцептин® в дозах ≤10 мг/кг переносился хорошо.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин® не проводились.

В клинических исследованиях никаких клинически значимых взаимодействий с одновременно применяемыми препаратами (включая доксорубицин, паклитаксел, доцетаксел, капецитабин или цисплатин) не отмечалось.

Герцептин® не совместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.

Герцептин® нельзя смешивать или растворять вместе с другими лекарственными препаратами.

Признаков несовместимости между раствором препарата Герцептин® и инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена или полипропилена не наблюдалось.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности – 4 года. Не использовать по истечению срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

ГЕРЦЕПТИН® (HERCEPTIN) 440 мг

TRASTUZUMAB

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
производитель лиофилизата
Genentech Inc. (США)
производитель растворителя
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий от белого до светло-желтого цвета; восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

	1 фл.
трастузумаб	440 мг

Вспомогательные вещества: L-гистидина гидрохлорид – 9.9 мг, L-гистидин – 6.4 мг, α,α-трегалозы дигидрат – 400 мг, полисорбат 20 – 1.8 мг.

Растворитель (бактериостатическая вода д/и – 20 мл, содержащая 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта): бензиловый спирт – 229.9 мг, вода д/и – 20.9 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (фл. 1 шт.) – пачки картонные.

Герцептин®
трастузумаб
440 мг
лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
1 флакон с 440 мг трастузумаба + 1 флакон с 20 мл растворителя
Roche
Бактериостатическая вода для инъекций
20 мл
Герцептин
трастузумаб
440 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG_1, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющих комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.

Прото-онкоген HER2 или c-erB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального ростового фактора. Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) у 25-30% больных и в ткани распространенного рака желудка у 6.8-42.6% больных. Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора HER2.

Исследования показывают, что больные раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с больными без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли.

Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2 in vivo и in vitro. In vitro антитело-зависимая клеточная цитотоксичность трастузумаба преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2.

Иммуногенность

Антитела к трастузумабу были обнаружены у одной из 903 пациенток с РМЖ, получавших препарат в монотерапии или в комбинации с химиотерапией, при этом явления аллергии на Герцептин® у нее отсутствовали.

Данные по иммуногенности при применении препарата Герцептин® для лечения рака желудка отсутствуют.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика трастузумаба изучалась у больных с метастатическим РМЖ и ранними стадиями РМЖ, а также у больных распространенным раком желудка. Специальных исследований по изучению межлекарственного взаимодействия не проводилось.

Рак молочной железы

При введении препарата в виде коротких в/в инфузий в дозе 10, 50, 100, 250 и 500 мг 1 раз в неделю фармакокинетика носила нелинейный характер. При увеличении дозы клиренс препарата снижался.

Период полувыведения ($T_{1/2}$)

$T_{1/2}$ составляет 28-38 дней, следовательно, период выведения после отмены препарата – до 27 недель (190 дней или 5 периодов полувыведения).

Фармакокинетика трастузумаба на фоне равновесного состояния.

Равновесное состояние должно быть достигнуто примерно через 25 недель. При использовании популяционного фармакокинетического метода (двухкамерная модель, модель-зависимый анализ) оценки данных исследований I фазы, II фазы и III фазы при метастатическом РМЖ медиана ожидаемой AUC в равновесном состоянии через 3 недели составила 1677 мг×сут/л после введения 3 доз (2 мг/кг) еженедельно и 1793 мг×сут/л при введении через 3 недели в дозе 6 мг/кг. Рассчитанные медианы C_{max} составили 104 мг/л и 189 мг/л, а C_{min} – 64.9 мг/л и 47.3 мг/л, соответственно. При использовании модель-независимого или "некамерного" метода анализа (non-compartmental analysis, NCA) средняя C_{min} в равновесном состоянии к 13 циклу (37 неделя) составила 63 мг/л у пациенток с ранними стадиями РМЖ, получавшими трастузумаб в нагрузочной дозе 8 мг/кг, затем в поддерживающей 6 мг/кг, через 3 недели, и была сравнима с таковой у больных с мРМЖ, получавших трастузумаб еженедельно.

Клиренс

Типичный клиренс трастузумаба (для пациента с массой тела 68 кг) составил 0.241 л/сут.

Объем распределения

Во всех клинических исследованиях объем распределения в центральной камере (V_c) составлял 3.02 л, в периферической (V_p) – 2.68 л для типичного пациента.

Циркулирующий внеклеточный домен HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген)

В сыворотке крови некоторых пациенток с РМЖ и HER2 гиперэкспрессией обнаружен циркулирующий внеклеточный домен HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген). У 64% обследованных пациенток в исходных образцах сыворотки обнаружен "слущивающийся" с клетки антиген в концентрации, достигавшей 1880 нг/мл (медиана 11 нг/мл). Пациентки, имевшие высокий уровень концентрации "слущивающегося" с клетки антигена, вероятно, могли иметь более низкую C_{min}. Однако у большинства пациенток с повышенным уровнем "слущивающегося" с клетки антигена при введении препарата еженедельно целевая концентрация трастузумаба в сыворотке достигалась к 6 неделе. Значимой связи между исходным уровнем "слущивающегося" с клетки антигена и клиническим ответом не наблюдалось.

Распространенный рак желудка

Фармакокинетика трастузумаба на фоне равновесного состояния

Для оценки фармакокинетики трастузумаба на фоне равновесного состояния у пациентов с распространенным раком желудка после введения трастузумаба в нагрузочной дозе 8 мг/кг, с последующим введением 6 мг/кг каждые 3 недели применялся нелинейный двухкамерный популяционный фармакокинетический метод с использованием данных исследования III фазы.

Наблюдавшиеся уровни концентрации трастузумаба в сыворотке крови были ниже, таким образом, обнаружено, что общий клиренс препарата у пациентов с распространенным раком желудка выше, чем у пациенток с РМЖ, получающих трастузумаб в той же дозе. Причина этого неизвестна.

При высоких концентрациях общий клиренс носит преимущественно линейный характер, а $T_{1/2}$ составляет около 26 дней.

Медиана предполагаемого показателя AUC (в равновесном состоянии в течение 3 недельного периода) составляет 1213 мг×сут/л, медиана C_{max} в равновесном состоянии – 132 мг/л, медиана C_{min} – 27.6 мг/л. Данные об уровне циркулирующего внеклеточного домена HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген) в сыворотке пациентов с раком желудка отсутствуют.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Отдельные фармакокинетические исследования у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводились.

Возраст не влияет на распределение трастузумаба.

ПОКАЗАНИЯ

Рак молочной железы

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе.

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неоадъювантной или адъювантной) и лучевой терапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом;
- в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатина;
- в комбинации с неоадъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин® при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Распространенный рак желудка

Распространенная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в комбинации с капецитабином или в/в введением фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения препаратом Герцептин® является обязательным.

Герцептин® вводят только в/в капельно! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

Герцептин® не совместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка. Герцептин® нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Герцептин® совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена.

Приготовление раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению концентрата

Содержимое флакона с препаратом Герцептин® разводят в 20 мл поставляемой вместе с препаратом бактериостатической воде для инъекций, содержащей 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта. В результате получается концентрат раствора, пригодный для многократного использования, содержащий 21 мг трастузумаба в 1 мл и имеющий pH=6.0.

Во время растворения следует аккуратно обращаться с препаратом. При растворении следует избегать избыточного пенообразования, последнее может затруднить набор нужной дозы препарата из флакона.

1. Стерильным шприцем медленно ввести 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон с 440 мг препарата Герцептин®, направляя струю жидкости прямо на лиофилизат.

2. Для растворения аккуратно покачать флакон вращательными движениями. Не встряхивать!

При растворении препарата нередко образуется небольшое количество пены. Во избежание этого необходимо дать раствору постоять около 5 мин. Приготовленный концентрат должен быть прозрачным и бесцветным или иметь бледно-желтый цвет.

Концентрат раствора препарата Герцептин®, приготовленный на бактериостатической воде для инъекций, стабилен в течение 28 дней при температуре 2-8°С. Приготовленный концентрат содержит консервант и поэтому может использоваться многократно. Через 28 дней неиспользованный остаток концентрата следует выбросить. Не замораживать!

В качестве растворителя препарата Герцептин® 440 мг допускается использование стерильной воды для инъекций (без консерванта). Применения других растворителей следует избегать. В случае использования в качестве растворителя стерильной воды для инъекций, концентрат физически и химически стабилен только в течение 24 ч при температуре 2-8°С и должен быть выброшен по истечении этого времени. Не замораживать!

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Определить объем раствора:

- необходимый для введения нагрузочной дозы трастузумаба, равной 4 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 2 мг/кг, определяется по следующей формуле:

Объем (мл) = масса тела (кг)×доза (4 мг/кг нагрузочная или 2 мг/кг поддерживающая)/21 (мг/мл, концентрация приготовленного раствора);

- необходимый для введения нагрузочной дозы трастузумаба, равной 8 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 6 мг/кг каждые 3 недели, определяется по следующей формуле:

Объем (мл) = масса тела (кг)×доза (8 мг/кг нагрузочная или 6 мг/кг поддерживающая)/21 (мг/мл, концентрация приготовленного раствора).

Из флакона с приготовленным концентратом следует набрать соответствующий объем и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления.

В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузий может храниться не более 24 ч при температуре 2-8°С, если растворение концентрата и приготовление раствора для инфузий происходило в контролированных и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Стандартный режим дозирования

Во время каждого введения трастузумаба необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет появления озноба, лихорадки и других инфузионных реакций (в течение 6 ч после начала первой инфузии и в течение 2 ч после начала последующих инфузий). Должен быть доступен набор для оказания экстренной помощи, а инфузию должен проводить медицинский специалист, опытный в лечении анафилаксии.

В случае появления инфузионных реакций инфузию прерывают. После исчезновения симптомов инфузионных реакций легкой и умеренной степени тяжести согласно NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака в США) возможно возобновление инфузии. В случае развития тяжелых жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Герцептин®.

Метастатический рак молочной железы

Еженедельное введение

Нагрузочная доза: 4 мг/кг массы тела в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Альтернативное введение – через 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Применение в комбинации с паклитакселом или доцетакселом

Паклитаксел или доцетаксел вводились на следующий день после введения препарата Герцептин® (рекомендации по дозированию см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению) или сразу же после последующего введения препарата Герцептин®, если при предшествовавшем введении Герцептин® переносился хорошо.

Применение в комбинации с ингибитором ароматазы

Герцептин® и анастрозол вводились в день 1. Ограничений по времени введения препарата Герцептин® и анастрозола не было (рекомендации по дозированию см. в инструкции по медицинскому применению анастрозола или других ингибиторов ароматазы).

Ранние стадии рака молочной железы

Еженедельное введение

При еженедельном введении Герцептин® вводится в *нагрузочной дозе* 4 мг/кг массы тела, далее – в *поддерживающей* 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной. Нагрузочная доза вводится в виде 90-минутной в/в капельной инфузии. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Введение через 3 недели

При введении через 3 недели *нагрузочная доза*: 8 мг/кг массы тела (в виде 90-минутной в/в капельной инфузии).

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Применение препарата Герцептин® при ранних стадиях рака молочной железы изучено в комбинации с химиотерапией согласно схемам, описанным ниже:

Применение в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

Паклитаксел:

- 80 мг/м^2 в виде длительной в/в инфузии, еженедельно, в течение 12 недель или
- 175 мг/м^2 в виде длительной в/в инфузии, каждые 3 недели в течение 4 циклов (в день 1 каждого цикла).

Доцетаксел:

- 100 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 1 ч, каждые 3 недели, в течение 4 циклов (начиная в день 2 в цикле 5, далее в день 1 в каждый последующий цикл).

Герцептин®:

- начиная с первой дозы паклитаксела или доцетаксела, Герцептин® вводился согласно еженедельной схеме во время химиотерапии (нагрузочная доза 4 мг/кг, далее в поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю).

В дальнейшем монотерапия препаратом Герцептин® продолжалась согласно еженедельной схеме после применения в комбинации с паклитакселом или согласно введению через 3 недели после применения в комбинации с доцетакселом. Общая продолжительность терапии препаратом Герцептин® от момента первого введения составила 1 год, независимо от количества полученных или пропущенных доз. Если паклитаксел или доцетаксел и препарат Герцептин® должны были вводиться в один день, то паклитаксел или доцетаксел вводился первым.

Применение в комбинации с доцетакселом и карбоплатином

Доцетаксел/карбоплатин (каждые 3 недели в течение 6 циклов, начиная со дня 2 первого цикла, далее в день 1 в каждый последующий цикл):

- доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 1 ч, за которым следовал карбоплатин в дозе для достижения целевой AUC – 6 мг/мл/мин, в виде в/в инфузии, в течение 30-60 мин.

Герцептин®:

- Герцептин® совместно с химиотерапией вводился согласно еженедельной схеме (нагрузочная доза 4 мг/кг, далее в поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю). После химиотерапии монотерапия препаратом Герцептин® продолжалась согласно введению через 3 недели. Общая продолжительность терапии препаратом Герцептин® от момента первого введения составила 1 год, независимо от количества полученных или пропущенных доз. Если доцетаксел, карбоплатин и препарат Герцептин® должны были вводиться в один день, то первым вводился доцетаксел, за которым следовал карбоплатин, далее Герцептин®.

Неоадъювантная-адъювантная терапия

Герцептин® вводился согласно режиму каждые 3 недели в комбинации с неоадъювантной химиотерапией (10 циклов):

- доксорубицин 60 мг/м^2 и паклитаксел 150 мг/м^2, каждые 3 недели, в течение 3 циклов;
- далее – паклитаксел 150 мг/м^2, каждые 3 недели, в течение 4 циклов;
- далее – циклофосфамид, метотрексат и фторурацил в день 1 и 8, каждые 4 недели, в течение 3 циклов.

После проведения оперативного вмешательства адъювантная монотерапия препаратом Герцептин® продолжалась согласно режиму каждые 3 недели. Общая продолжительность терапии препаратом Герцептин® составила 1 год.

Распространенный рак желудка

Введение через 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Метастатический и ранние стадии РМЖ и распространенный рак желудка

Продолжительность терапии

Лечение препаратом Герцептин® у пациентов с метастатическим РМЖ или распространенным раком желудка проводится до прогрессирования заболевания. Пациенты с ранними стадиями РМЖ должны получать терапию препаратом Герцептин® в течение 1 года или до рецидива заболевания (в зависимости от того, что произойдет быстрее).

Пропуск в плановом введении

Если пропуск в плановом введении трастузумаба составил *7 дней или менее*, следует как можно быстрее ввести препарат в обычной поддерживающей дозе (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела), не ожидая следующего планового введения. Далее вводить препарат в поддерживающей дозе (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела) в соответствии с ранее установленным графиком.

Если перерыв во введении препарата составил *более 7 дней*, необходимо снова ввести нагрузочную дозу трастузумаба (еженедельный режим: 4 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 8 мг/кг массы тела), в виде 90-минутной в/в капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела).

Коррекция дозы

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом Герцептин® может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены (согласно соответствующим рекомендациям в инструкциях по применению паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы), при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

Особые указания по дозированию

Пациенты пожилого возраста

Снижение дозы препарата Герцептин® у **больных пожилого возраста** не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при использовании препарата Герцептин®, являются: кардиотоксичность, инфузионные реакции, гематотоксичность (в частности, нейтропения) и нарушения со стороны легких.

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (не может быть вычислена на основе имеющихся данных). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности.

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении препарата Герцептин® как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях и при постмаркетинговом использовании. Частота указана в соответствии с максимально встречавшейся в базовых клинических исследованиях.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – пневмония[1] (<1%), нейтропенический сепсис, цистит, Herpes zoster, инфекции, грипп, назофарингит, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, рожа, флегмона; нечасто – сепсис.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): неизвестно – прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения; часто – анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения; неизвестно – гипопротромбинемия.

Со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности; неизвестно – анафилактические реакции[1], анафилактический шок[1].

Со стороны обмена веществ: часто – снижение массы тела, анорексия; неизвестно – гиперкалиемия.

Со стороны психики: часто – тревога, депрессия, бессонница, нарушение мышления.

Со стороны нервной системы: очень часто – тремор[2], головокружение, головные боли; часто – периферическая невропатия, парестезии, мышечный гипертонус, сонливость, дисгевзия (искажение вкусового восприятия), атаксия; редко – парез; неизвестно – отек мозга.

Со стороны органа зрения: очень часто – конъюнктивит, повышенное слезоотделение; часто – сухость глаз; неизвестно – отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – глухота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – снижение и повышение АД[2], нарушение сердечного ритма[2], сердцебиение[2], трепетание предсердий или желудочков[2], снижение фракции выброса левого желудочка[3], "приливы"; часто – сердечная недостаточность (застойная)[1] (2%), суправентрикулярная тахиаритмия[1,2], кардиомиопатия, артериальная гипотензия[1,2], вазодилатация; нечасто – перикардиальный выпот; неизвестно – кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм "галопа".

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – хрипы[1,2], одышка[1] (14%), кашель, носовое кровотечение, ринорея; часто – бронхиальная астма, нарушение функции легких, фарингит; нечасто – плевральный выпот[1]; редко – пневмонит; неизвестно – легочный фиброз[1], дыхательная недостаточность[1], инфильтрация легких[1], острый отек легких[1], острый респираторный дистресс-синдром[1], бронхоспазм[1], гипоксия[1], снижение насыщения гемоглобина кислородом[1], отек гортани, ортопноэ, отек легкого.

Со стороны ЖКТ: очень часто – диарея, рвота, тошнота, отек губ[2], боли в животе; часто – панкреатит, диспепсия, геморрой, запор, сухость во рту.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гепатит, болезненность в области печени, гепатоцеллюлярное повреждение; редко – желтуха; неизвестно – печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – эритема, сыпь, отек лица[2]; часто – акне, алопеция, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, нарушение структуры ногтей, зуд; неизвестно – ангионевротический отек, дерматит, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто – артралгия, мышечная скованность[2], миалгия; часто – артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – заболевание почек; неизвестно – мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: неизвестно – олигогидрамнион, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия почек у плода.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто – воспаление молочной железы/мастит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения, боли в груди, озноб, слабость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, лихорадка; часто – периферические отеки, недомогание, мукозит, отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – ушиб.

[1] - нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

[2] - нежелательные реакции, которые в основном сообщались в ассоциации с инфузионными реакциями. Точное процентное количество не установлено.

[3] - нежелательные реакции наблюдались при комбинированной терапии после антрациклинов и в комбинации с таксанами.

В скобках представлен точный процентный показатель частоты для тех терминов, которые сообщались вместе с фатальным исходом с частотой "часто" или "очень часто". Процентный показатель относится к общему числу этих явлений с фатальным исходом и без него.

Следующие нежелательные реакции сообщались в базовых клинических исследованиях с частотой ≥1/10 в любой из групп терапии, без значимой разницы между группой терапии, содержащей Герцептин®, и группой терапии сравнения: летаргия, гипестезия, боли в конечностях, боль во рту и глотке, лимфедема, повышение массы тела, онихоклазия, костно-мышечная боль, фарингит, бронхит, дискомфорт в груди, боль в эпигастрии, гастрит, стоматит, вертиго, артериальная гипертензия, икота, ладонно-подошвенный синдром, боль в области молочных желез, онихорексис, одышка при физической нагрузке и дизурия.

Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Подсчитано, что около 40% пациентов, получающих Герцептин®, испытывают инфузионные реакции в той или иной форме. Однако большинство инфузионных реакций являются легкими и умеренными по степени тяжести (согласно NCI-CTC) и имеют тенденцию возникать в начале лечения, т.е. во время 1, 2 и 3-й инфузий, при последующих введениях возникают реже. Реакции включают в себя (но не ограничиваются) следующие симптомы: озноб, лихорадка, сыпь, тошнота и рвота, одышка и головная боль. Тяжелые анафилактические реакции, требующие немедленных дополнительных медицинских вмешательств, чаще всего могут возникать во время первой или второй инфузии препарата Герцептин®, такие реакции ассоциировались с летальным исходом.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность (сердечная недостаточность) II-IV функционального класса по NYHA является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин® и ассоциировалась с фатальным исходом. В 3 базовых клинических исследованиях применения трастузумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (симптоматическая застойная сердечная недостаточность) не отличалась от таковой у пациенток, получавших только химиотерапию (т.е. без препарата Герцептин®), и у пациенток, получавших таксаны и Герцептин® последовательно (0.3-0.4%). Частота была наибольшей у пациенток, получавших Герцептин® совместно с таксанами (2%).

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин® у пациентов, испытывавших явления кардиотоксичности, не изучалась проспективно. Однако состояние большинства пациентов, испытывавших сердечную недостаточность в базовых исследованиях, улучшилось при назначении стандартной терапии, которая включала диуретики, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ.

Большинство пациентов с кардиальными симптомами и признаками клинической пользы от терапии препаратом Герцептин® продолжили терапию без возникновения дополнительных клинически значимых кардиальных явлений.

Опыт использования препарата Герцептин® в комбинации с низкодозовыми режимами антрациклинов в неоадъювантной терапии ограничен.

Гематологическая токсичность

Очень часто возникала фебрильная нейтропения. Нежелательные реакции, возникающие часто, включают в себя анемию, лейкопению, тромбоцитопению и нейтропению. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

Нарушения со стороны легких

С применением препарата Герцептин® ассоциируются тяжелые нежелательные явления со стороны легких (в т.ч. с фатальным исходом). Данные реакции включают в себя (но не ограничиваются): инфильтраты в легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие, или требующая поддерживающей терапии кислородом;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата, в т.ч. к бензиловому спирту, содержащемуся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону 440 мг.

С *осторожностью* применять при ИБС, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваниях легких или метастазах в легкие, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Герцептин® и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная продолжит получать терапию препаратом Герцептин®, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей. Неизвестно, влияет ли Герцептин® на репродуктивную способность у женщин. *Результаты экспериментов на животных* не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод.

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Герцептин®.

Бензиловый спирт, содержащийся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону 440 мг, оказывает токсическое действие у новорожденных и детей до 3 лет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом Герцептин® следует проводить только под наблюдением онколога. HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

Герцептин® должен использоваться у пациенток с метастатическим РМЖ или ранними стадиями РМЖ только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации in situ (FISH или SISH). Следует использовать точные и валидированные методы определения.

Герцептин® должен использоваться у пациентов с метастатическим раком желудка только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом ИГХ как ИГХ2+ и подтвержденной результатами SISH или FISH, или ИГХ3+. Следует использовать точные и валидированные методы определения.

В настоящее время отсутствуют данные из клинических исследований о пациентах, получавших Герцептин® повторно после применения в адъювантной терапии.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Нечасто при введении препарата Герцептин® возникали серьезные инфузионные нежелательные реакции: одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, артериальная гипертензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахиаритмия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница и ангионевротический отек. Большинство из них возникало во время инфузии или в течение 2.5 ч от начала первого введения. При возникновении инфузионной реакции следует остановить введение. Следует тщательно наблюдать за пациентом до устранения всех симптомов. Эффективная терапия серьезных реакций заключается в применении ингаляции кислорода, бета-адреностимуляторов, ГКС. В случае развития тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Герцептин®.

В редких случаях данные реакции ассоциировались с фатальным исходом. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким больным не следует проводить терапию препаратом Герцептин®.

Сообщались случаи, при которых после первоначального улучшения наблюдалось ухудшение состояния, а также случаи с отсроченным стремительным ухудшением состояния. Летальный исход возникал в течение часов или одной недели после инфузии. В очень редких случаях у пациентов появлялись симптомы инфузионных реакций или легочные симптомы (через более чем 6 ч после начала введения препарата Герцептин®). Следует предупредить пациентов о возможном отсроченном развитии этих симптомов и о необходимости немедленного контакта с лечащим врачом в случае их возникновения.

Нарушения со стороны легких

При применении препарата Герцептин® в пострегистрационном периоде регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом. Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают: ранее проводимую или сопутствующую терапию другими анти-неопластическими препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорельбин и лучевая терапия). Данные явления могут возникнуть как во время инфузии (как проявления инфузионных реакций), так и отсрочено. Риск тяжелых реакций со стороны легких выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое. Поэтому такие пациенты не должны получать препарат Герцептин®. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за развития пневмонита.

Кардиотоксичность

Общие указания

Сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA), отмечавшаяся после терапии препаратом Герцептин® в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), может быть средней степени тяжести или тяжелого течения и в ряде случаев может привести к летальному исходу.

Больные, которым планируется назначение препарата Герцептин®, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ, эхокардиографию и/или радиоизотопную вентрикулографию или МРТ.

До начала лечения препаратом Герцептин® необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его применения.

Поскольку $T_{1/2}$ препарата Герцептин® составляет около 28-38 дней, препарат может находиться в крови до 27 недель после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин®, возможно повышение риска кардиотоксичности. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 27 недель после завершения терапии препаратом Герцептин®. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования у пациенток, у которых при обследовании перед началом лечения выявляются подозрения на сердечно-сосудистые заболевания.

У всех пациенток следует мониторировать функцию сердца во время лечения (например, каждые 12 недель).

В результате мониторинга можно выявить пациенток, у которых развилась нарушения функции сердца.

У пациенток с бессимптомным нарушением функции сердца может оказаться полезным более частое проведение мониторинга (например, каждые 6-8 недель). При продолжительном ухудшении функции левого желудочка, не проявляющемся симптоматически, целесообразно рассмотреть вопрос об отмене препарата, если клиническая польза от его применения отсутствует. Следует соблюдать осторожность во время лечения пациенток с симптоматической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией или документально подтвержденным поражением коронарных артерий в анамнезе, а также больных ранними стадиями рака молочной железы с фракцией выброса левого желудочка ≤55%.

При падении ФВЛЖ до значений ниже 50% и на 10 пунктов относительно значения перед началом терапии, следует приостановить лечение и провести повторную оценку ФВЛЖ не позднее чем через 3 недели. Если ФВЛЖ не улучшилась или продолжилось ее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата, если польза от его применения у данной пациентки не превосходит риск. Такие пациентки должны быть обследованы кардиологом и находиться под его наблюдением.

Если на фоне терапии препаратом Герцептин® развивается симптоматическая сердечная недостаточность, необходимо провести соответствующую стандартную медикаментозную терапию. Следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Герцептин® при развитии клинически значимой сердечной недостаточности, если польза от применения препарата у конкретной пациентки не превосходит риск.

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин® у пациенток, у которых развилась кардиотоксичность, не изучалась в проспективных клинических исследованиях. У большинства пациенток наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии в базовых клинических исследованиях. В качестве стандартной терапии применялись диуретики, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ. При наличии клинической пользы от применения препарата Герцептин® большинство пациенток с побочными реакциями со стороны сердца продолжили терапию без проявления дополнительных клинически значимых реакций со стороны сердца.

Метастатический рак молочной железы

Не рекомендуется применять Герцептин® совместно в комбинации с антрациклинами для лечения метастатического рака молочной железы.

Риск развития кардиотоксичности у пациенток с метастатическим раком молочной железы повышен при предшествующей терапии антрациклинами, однако он ниже по сравнению с таковым при одновременном применении антрациклинов и препарата Герцептин®.

Ранние стадии рака молочной железы

Пациенткам с ранними стадиями рака молочной железы следует проводить кардиологическое обследование перед началом лечения, каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата. Рекомендуется более длительный мониторинг после лечения препаратом Герцептин® в комбинации с антрациклинами с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата Герцептин® или далее, если наблюдается продолжительное снижение ФВЛЖ.

Адъювантная терапия

Не рекомендуется применять препарат Герцептин® совместно в комбинации с антрациклинами в составе адъювантной терапии. У пациенток с ранними стадиями РМЖ, получавших Герцептин® после химиотерапии на основе антрациклинов, наблюдалось повышение частоты симптоматических и бессимптомных нежелательных явлений со стороны сердца по сравнению с таковыми, получавшими химиотерапию доцетакселом и карбоплатином (режимы, не содержащие препараты антрациклинового ряда). При этом разница была больше в случаях совместного применения препарата Герцептин® и таксанов, чем при последовательном применении. Независимо от использовавшегося режима, большинство симптоматических кардиальных явлений возникало в первые 18 месяцев лечения. В одном из 3 проведенных базовых исследований (с медианой периода последующего наблюдения 5.5 лет) наблюдалось продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных явлений или явлений, связанных со снижением ФВЛЖ: у 2.37% пациенток, получавших Герцептин® совместно с таксанами после терапии антрациклинами, по сравнению с 1% пациенток в группах сравнения (в группе терапии антрациклинами и циклофосфамидом, далее таксанами, и в группе терапии таксанами, карбоплатином и препаратом Герцептин®).

Поскольку больные на ранних стадиях РМЖ с установленной застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, неконтролируемыми аритмиями высокого риска, стенокардией, требующей медикаментозного лечения, клинически значимыми пороками сердца, признаками трансмурального инфаркта миокарда по данным ЭКГ, плохо контролируемой артериальной гипертензией не принимали участие в клиническом исследовании, то информация о соотношении польза/риск у таких пациентов отсутствует, и следовательно лечение препаратом таким пациентам не рекомендуется.

Неоадъювантная-адъювантная терапия

Для пациенток с ранними стадиями РМЖ, которым может быть назначена неоадъювантная-адъювантная терапия, применение препарата Герцептин® совместно с антрациклинами рекомендовано только в случае, если они ранее не получали химиотерапию и только при использовании низкодозовых режимов терапии антрациклинами (максимальная суммарная доза доксорубицина 180 мг/м^2 или эпирубицина 360 мг/м^2).

У пациенток, получавших низкие дозы антрациклинов и Герцептин® в составе неоадъювантной терапии, не рекомендуется проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после проведения хирургического вмешательства.

Поскольку больные с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по NYHA, ФВЛЖ <55% по данным радиоизотопной вентрикулографии или эхокардиографии, наличием в анамнезе установленной застойной сердечной недостаточности, стенокардии, требующей медикаментозного лечения, признаками трансмурального инфаркта миокарда по данным ЭКГ, плохо контролируемой артериальной гипертензией (систолическое давление >180 мм рт.ст. или диастолическое >100 мм рт.ст.), клинически значимыми пороками сердца и неконтролируемыми аритмиями высокого риска не принимали участие в клиническом исследовании, лечение препаратом Герцептин® таким пациентам не рекомендуется.

Опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен. При применении препарата Герцептин® совместно с неоадъювантной химиотерапией, включавшей три цикла неоадъювантного доксорубицина (суммарная доза доксорубицина 180 мг/м^2), частота симптоматического нарушения функции сердца была низкой (1.7%).

Неоадъювантная-адъювантная терапия препаратом Герцептин® не рекомендуется пациенткам в возрасте старше 65 лет, поскольку клинический опыт у таких пациенток ограничен.

Дополнительная информация

При назначении препарата Герцептин® больному с гиперчувствительностью к бензиловому спирту, препарат нужно растворять водой для инъекций, при этом из каждого многодозового флакона можно отбирать только одну дозу. Оставшийся препарат следует выбрасывать.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. В случае возникновения симптомов инфузионных реакций пациентам не следует управлять автомобилем или работать с механизмами до полного разрешения симптомов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях случаев передозировки препарата не наблюдалось. Введение препарата Герцептин® в разовых дозах более 10 мг/кг не изучалось. Препарат Герцептин® в дозах ≤10 мг/кг переносился хорошо.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин® у человека не проводились.

В клинических исследованиях никаких клинически значимых взаимодействий с одновременно применяемыми препаратами (включая доксорубицин, паклитаксел, доцетаксел, капецитабин или цисплатин) не отмечалось.

Герцептин® не совместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.

Герцептин® нельзя смешивать или растворять вместе с другими лекарственными препаратами.

Признаков несовместимости между раствором препарата Герцептин® и инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена или полипропилена не наблюдалось.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности – 4 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

ГЕССЕДИЛ (GESSEDIL®)

OXALIPLATIN

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
ONCOTEC PHARMA PRODUKTION GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до сероватого цвета.

	1 фл.	1 мл готового р-ра
оксалиплатин	50 мг	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 450 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до сероватого цвета.

	1 фл.	1 мл готового р-ра
оксалиплатин	100 мг	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 900 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

☆ГЕСТАРЕЛЛА® (GESTARELLA)

ETHINYLESTRADIOL, GESTODENE

зарегистрировано
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)
произведено
HAUPT PHARMA MUNSTER GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, блестящие, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
этинилэстрадиол	20 мкг
гестоден	75 мкг

Вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат – 0.14 мг, лактозы моногидрат – 36.865 мг, крахмал кукурузный – 16 мг, повидон 25 – 1.7 мг, магния стеарат – 0.2 мг.

Состав оболочки: сахароза – 19.631 мг, повидон 90 F – 0.2 мг, макрогол 6000 – 2.18 мг, кальция карбонат – 8.697 мг, тальк – 4.242 мг, воск горный гликолиевый – 0.05 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Гестарелла
Гестарелла

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Монофазный низкодозированный комбинированный гестаген-эстрогенный (гестоден, производное 19-нортестостерона, и этинилэстрадиол) контрацептивный препарат. Воздействуя на центральные и периферические механизмы, препарат угнетает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза, тормозит созревание фолликулов, препятствует процессу овуляции, снижает восприимчивость эндометрия к бластоцисте и повышает вязкость секрета шейки матки, затрудняя проникновение сперматозоидов в полость матки.

Помимо контрацептивного эффекта при регулярном приеме препарат оказывает также и лечебное действие, нормализуя гормональный статус, и тем самым, способствуя предупреждению развития ряда гинекологических заболеваний, в т.ч. числе, рака эндометрия и яичников. На фоне применения препарата устанавливаются регулярные менструальноподобные кровотечения, болевые ощущения менее выражены, интенсивность кровотечений уменьшается, в результате этого снижается один из факторов риска развития железодефицитной анемии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Этинилэстрадиол

Всасывание

При приеме внутрь этинилэстрадиол быстро и полно всасывается. C_{max} составляет приблизительно 65 пг/мл и достигается через 1.7 ч. Во время всасывания и "первичного прохождения" через печень этинилэстрадиол подвергается интенсивному метаболизму, в результате этого биодоступность при приеме внутрь в среднем составляет 45% с большой межиндивидуальной вариабельностью (около 20-65%).

Распределение

Этинилэстрадиол практически полностью связывается с альбумином плазмы крови (приблизительно 98%) и индуцирует синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). V_d составляет около 2.8-8.6 л/кг.

С учетом вариабельности $T_{1/2}$ в заключительной фазе и ежедневного приема препарата C_{ss} этинилэстрадиола в плазме крови достигается приблизительно через 1 неделю.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации, как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Основной путь метаболизма – ароматическое гидроксилирование. Клиренс этинилэстрадиола составляет 2.3-7 мл/мин/кг.

Выведение

Снижение концентрации этинилэстрадиола происходит в две фазы, которые характеризуются $T_{1/2}$ около 1 ч и 10-20 ч соответственно. В неизмененном виде этинилэстрадиол не выводится, его метаболиты выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6 соответственно. $T_{1/2}$ составляет около 24 ч.

Гестоден

Всасывание

При приеме внутрь гестоден быстро и полностью всасывается. C_{max} составляет около 4 нг/мл и достигается приблизительно через 1 ч после приема однократной дозы. Биодоступность составляет 99%.

Распределение

Гестоден связывается с альбумином плазмы крови и ГСПГ. Около 1.3% от общей концентрации препарата в плазме крови находится в форме свободного стероида, примерно 68% специфично связано с ГСПГ.

Индукция этинилэстрадиолом синтеза ГСПГ оказывает влияние на связывание гестодена с белками плазмы крови, что приводит к повышению фракции, связанной с ГСПГ, и снижению фракции, связанной с альбумином.

V_d составляет 0.7 л/кг.

Фармакокинетика гестодена зависит от концентрации ГСПГ в плазме крови, который повышается в 2 раза при введении его вместе с этинилэстрадиолом. После многократного введения концентрация гестодена в плазме крови увеличивается примерно в 4 раза, и C_{ss} препарата достигается в течение второй половины терапевтического цикла.

Метаболизм

Гестоден почти полностью подвергается метаболизму. Скорость метаболического клиренса из плазмы крови составляет около 0.8 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация гестодена снижается в две фазы. Заключительная фаза характеризуется $T_{1/2}$ 12-15 ч. В неизмененном виде гестоден не выводится. Его метаболиты выводятся почками и через кишечник в приблизительном соотношении 6:4. $T_{1/2}$ метаболитов составляет около 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

– пероральная контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Гестарелла® принимают в определенном порядке, указанном на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время. Таблетки принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды. В течение 21 дня ежедневно последовательно принимают по одной таблетке.

Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать на следующий день после 7-дневного перерыва, во время которого возникает менструальноподобное кровотечение. Кровотечение, как правило, начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Как начать прием препарата Гестарелла®

Если в предыдущий месяц гормональная контрацепция не проводилась.

Прием таблеток следует начинать в первый день естественного менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Также начинать прием можно со 2 по 5 день менструального цикла, но при этом необходимо применять барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней первого цикла.

Переход с другого комбинированного перорального контрацептивного препарата, влагалищного кольца или трансдермального пластыря

Прием препарата Гестарелла® лучше всего начинать сразу на следующий день после приема последней активной таблетки (последней таблетки, содержащей активное вещество) предыдущего контрацептивного препарата, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва в приеме таблеток (для препаратов с 21 таблеткой в упаковке) или после приема плацебо-таблеток предыдущего контрацептивного препарата (для препаратов с 28 таблетками в упаковке). В случае трансдермального пластыря женщина должна начать прием препарата на следующий день после его снятия, но ни в коем случае не позднее дня, когда необходимо вводить новое кольцо или наклеивать следующий пластырь.

Переход с контрацептивов, содержащих только прогестагены ("мини-пили", инъекции, имплантат), или внутриматочной системы (ВМС), высвобождающей прогестаген

Переход с "мини-пили" возможен в любое время, с имплантата или ВМС в день их удаления, с инъекций в день, когда должна быть сделана следующая инъекция, но во всех этих случаях необходимо применять дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема препарата Гестарелла®.

Применение после аборта в I триместре беременности

Женщина может начать прием препарата немедленно. В этом случае применение дополнительных контрацептивных методов не требуется.

Применение после родов или аборта во II триместре беременности

Прием препарата начинают после родов, при отсутствии грудного вскармливания ребенка, или аборта во II триместре беременности. Прием препарата Гестарелла® следует начать между 21 и 28 днем после родов или аборта во время II триместра. Если женщина начнет прием позже, то необходимо применять дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако, если половой контакт был до начала приема препарата, необходимо исключить беременность перед началом применения контрацептивного препарата, или женщина должна дождаться своего первого менструальноподобного кровотечения.

Обычно первый менструальный цикл после окончания приема препарата удлинен на 1 неделю. Если в течение 2-3 месяцев нормальный цикл не восстанавливается, необходимо проконсультироваться с врачом.

Прием пропущенных таблеток

При опоздании в приеме таблетки **менее чем на 12 ч**, контрацептивная защита не нарушается. Таблетку необходимо принять немедленно, как только женщина вспомнит о пропущенной таблетке, следующую таблетку следует принять в обычное время.

При опоздании в приеме таблетки **более чем на 12 ч**, контрацептивная защита может быть снижена. В этом случае, необходимо руководствоваться следующими основными правилами и принимать соответствующие меры:

1. Прием таблеток никогда не должен прерываться более чем на 7 дней.
2. Для достижения необходимого угнетения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуется 7-дневный период непрерывного приема таблеток.

В соответствии с указанными выше правилами, рекомендуется следующее.

Первая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только она вспомнит об этом, даже если это будет означать прием одновременно двух таблеток. После этого таблетки следует принимать в обычное время. Дополнительно в течение следующих 7 дней необходимо применять барьерный метод контрацепции, например, презерватив. Если женщина жила половой жизнью в предыдущие 7 дней, необходимо учитывать возможность возникновения беременности. Чем больше количество пропущенных таблеток и чем ближе пропуск к перерыву в приеме препарата, тем выше риск наступления беременности.

Вторая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу же, как только она вспомнит об этом, даже если это будет означать прием одновременно двух таблеток. После этого таблетки следует принимать в обычное время. Если таблетки принимались регулярно в течение 7 дней перед первой пропущенной таблеткой, дополнительных контрацептивных мер не требуется. Если женщина принимала таблетки нерегулярно или пропустила более одной таблетки, необходимо проводить дополнительные контрацептивные меры в течение 7 дней.

Третья неделя приема препарата

Из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток существует высокий риск снижения надежности контрацепции. Однако, несмотря на это, корректируя схему приема препарата, снижение контрацептивной защиты можно предотвратить. При выполнении одного из двух нижеследующих указаний, необходимость в других контрацептивных мероприятиях отсутствует при условии, что женщина правильно принимала таблетки в течение 7 дней до первой пропущенной таблетки. В противном случае, женщина должна придерживаться первой рекомендации и принимать другие дополнительные контрацептивные меры в течение 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только она вспомнит об этом, даже если это будет означать прием одновременно двух таблеток. После этого таблетки следует принимать в обычное время. Женщина должна начать прием из следующей упаковки сразу после завершения приема таблеток из предыдущей упаковки. Таким образом, перерыв между упаковками будет отсутствовать. Кровотечение "отмены" маловероятно, пока не закончится вторая упаковка, но могут отмечаться скудные кровянистые выделения или обильное кровотечение из влагалища.
2. Женщина может также прекратить прием таблеток из текущей упаковки. В этом случае необходимо сделать перерыв на 7 дней, включая дни пропуска, затем начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина забывала принимать таблетки и в перерыве в приеме таблеток у нее отсутствует кровотечение "отмены", необходимо исключить беременность.

Прием в случае желудочно-кишечных нарушений

Если у женщины была рвота или диарея в течение 4 ч после приема таблеток, всасывание может быть неполным и должны быть приняты дополнительные меры контрацепции. В этих случаях следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблетки.

Изменение дня начала менструального цикла

Если женщина хочет отсрочить день начала менструального кровотечения, она должна начать прием препарата Гестарелла® из следующей упаковки без перерыва. Продолжать прием препарата из новой упаковки возможно так долго, как желает женщина (вплоть до окончания таблеток в упаковке). В этот период могут возникать "прорывные" кровотечения или мажущие выделения. После 7-дневного перерыва женщина должна возобновить регулярный прием препарата.

Если женщина хочет перенести начало кровотечения на другой день недели, то следует сократить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько она хочет. Чем короче этот интервал, тем выше риск возникновения кровотечения "отмены" и появления "прорывных" кровотечений и мажущих выделений во время приема второй упаковки (также как и в случае переноса начала кровотечения).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций (в соответствии с классификацией ВОЗ): очень часто (≥10%); часто (≥1% и <10%); нечасто (≥0.1% и <1%); редко (≥0.01% и <0.1 %); очень редко (<0.01%).

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, боли в животе; нечасто – рвота, диарея; редко – холестаз; очень редко – панкреатит, холестаз, гепатоцеллюлярная аденома.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: часто – чувство напряжения, болезненность молочных желез, ациклические кровянистые выделения или кровотечения из влагалища в течение первых нескольких месяцев приема, болезненные менструальноподобные кровотечения; отсутствие менструальноподобного кровотечения; нечасто – увеличение молочных желез; редко – выделения из молочных желез, сухость влагалища, повышение либидо.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – мигрень.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – тромбофлебит, тромбоэмболия.

Со стороны органов чувств: очень редко – снижение слуха; редко – нарушение зрения, плохая переносимость контактных линз.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, в т.ч. уртикарная; редко – эритема узловатая, эритема многоформная; очень редко – при длительном применении – хлоазма (очаговая пигментация).

Прочие: часто – увеличение массы тела, тревога, депрессия; нечасто – снижение либидо, отеки, повышение концентрации липидов в крови; редко – аллергические реакции (отек век, конъюнктивит), головокружение, снижение массы тела; очень редко – нарушение обмена ионов натрия и кальция.

Сообщалось о следующих серьезных побочных реакций у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы: венозные тромбоэмболические нарушения, артериальные тромбоэмболические нарушения, цереброваскулярные нарушения, повышение артериального давления, гипертриглицеридемия, снижение толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность, опухоли печени (доброкачественные и злокачественные), нарушение функциональных показателей печени, хлоазма. Возникновение или ухудшение состояний, для которых связь с применением комбинированных пероральных контрацептивов не доказана: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом; болезнь Крона; язвенный колит; рак шейки матки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения);
- выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца (легочная гипертензия, фибрилляция предсердий, подострый бактериальный эндокардит), заболевания коронарных артерий, курение в возрасте старше 35 лет, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения, расширенное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией, обширная травма, операции на нижних конечностях;
- сахарный диабет 1 и 2 типа с сосудистыми осложнениями (ангиопатия, ретинопатия);
- ожирение (ИМТ более 30 кг/м^2);
- неконтролируемая артериальная гипертензия (показатели АД 160/100 мм рт. ст. и выше);
- печеночная недостаточность и острое заболевание или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функциональных проб печени не нормализовались;
- доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе;
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- мигрень с очаговой неврологической симптоматикой (в настоящее время или в анамнезе);
- эпилепсия;
- гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочных желез (в т.ч. в анамнезе), гиперпролактинемия, воспалительные заболевания женских половых органов (сальпингоофорит, эндометрит);
- детский и подростковый (до наступления менархе) возраст;
- кровотечения из влагалища неясного генеза;
- беременность, в т.ч. предполагаемая;
- период грудного вскармливания;
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность lapp или нарушенная всасываемость глюкозы и галактозы, непереносимость фруктозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит лактозы моногидрат и сахарозу);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью:

- наличие факторов риска венозного или артериального тромбоза: инфаркт миокарда, тромбозы, тромбоэмболии, цереброваскулярные нарушения в молодом возрасте у родственников 1-й степени родства в анамнезе;
- избыточная масса тела (ИМТ в пределах от 25 до 29.9 кг/м^2);
- атеросклероз и дислипопротеинемия;
- сахарный диабет без сосудистых осложнений;
- контролируемая артериальная гипертензия (АД не выше 160/100 мм рт.ст.);
- мигрень без очаговой неврологической симптоматики;
- варикозное расширение вен;
- нарушения функции почек;
- фиброзно-кистозная мастопатия, миома матки;
- отосклероз;
- рассеянный склероз;
- порфирия;
- системная красная волчанка;
- хорея Сиденгама;
- хлоазма;
- нарушения зрения и непереносимость контактных линз;
- заболевания печени в анамнезе, при нормальных показателях функциональных проб печени; желтуха или холестаз при предшествующей беременности или на фоне приема половых гормонов в анамнезе, врожденная гипербилирубинемия (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора);
- серповидно-клеточная анемия, гемолитико-уремический синдром;
- болезни Крона и язвенный колит;
- тетания;
- флебит поверхностных вен.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Гестарелла® противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания). Т. к. активные вещества, входящие в состав препарата, в небольших количествах выделяются с грудным молоком, во время приема препарат грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В связи с тем, что контрацептивное действие препарата Гестарелла® в основном проявляется к 14 дню от начала приема, то в первые 2 недели приема препарата рекомендуется дополнительно применять негормональные (барьерные) методы контрацепции.

В случаях появления ациклических кровянистых выделений в первые несколько месяцев приема препарата Гестарелла® прерывать курс не следует, поскольку, как правило, легкие кровотечения проходят самостоятельно после адаптации организма к препарату. При повторном возникновении таких выделений, увеличении их интенсивности, необычно сильных и обильных менструальноподобных кровотечений необходима консультация врача, также как и при отсутствии менструальноподобной реакции в период 7-дневного интервала между приемом препарата.

При применении препарата Гестарелла® следует учитывать, что на фоне приема гормональных контрацептивов могут изменяться периодичность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, ректальная температура и свойства цервикальной слизи.

При рвоте, диарее в течение 3-4 ч с момента приема препарата его контрацептивный эффект может снижаться. В этом случае, не прекращая приема препарата, следует одновременно использовать дополнительные негормональные (барьерные) методы контрацепции.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Имеются данные об увеличении частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии при приеме комбинированных пероральных контрацептивов (КПК). Однако частота возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ), развивающейся при приеме КПК, меньше, чем частота ВТЭ, возникающей при беременности (6 случаев на 10 000 беременных женщин в год).

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, описаны крайне редкие случаи тромбоза других кровеносных сосудов, например, печеночных, мезентериальных, почечных артерий и вен, центральной вены сетчатки и ее ветвей. Связь с приемом КПК не была доказана. Женщине необходимо прекратить прием препарата и обратиться к врачу при развитии симптомов венозного или артериального тромбоза, или цереброваскулярных нарушений, которые могут включать: односторонний отек и боль в нижней конечности; внезапную сильную боль в груди, с иррадиацией или без иррадиации в левую руку; внезапную одышку; внезапную атаку кашля; любую необычную сильную и длительную головную боль; внезапную частичную или полную потерю зрения; диплопию; нечленораздельную речь или афазию; головокружение; потерю сознания с/или без судорожного припадка; слабость или значительную потерю чувствительности, внезапно появившуюся с одной стороны или в одной части тела; двигательные нарушения: симптомы "острого живота". Риск тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск в дальнейшем повышается, особенно у женщин старше 35 лет); при наличии:
- семейного анамнеза (случаи венозной или артериальной тромбоэмболии, возникшие когда-либо

у близких родственников или родителей в молодом возрасте): в случае наследственной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КПК;

-ожирения (ИМТ выше 30 кг/м²);

-дислипопротеинемии;

-артериальной гипертензии (показатели АД >160/100 мм рт. ст.);

-мигрени;

-заболеваний клапанов сердца;

-фибрилляции предсердий;

-длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на ногах или обширной травмы. В этих ситуациях желательно прекратить применение препарата Гестарелла® (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации.

Следует учитывать повышенный риск тромбоэмболии в послеродовом периоде. Циркуляторные нарушения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени при применении комбинированных пероральных контрацептивов (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

Опухоли

Одним из существенных факторов риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном применении КПК. Однако связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные относятся к особенностям полового поведения или скринингу на предмет патологии шейки матки.

Также было выявлено, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, которые использовали КПК, но связь с их приемом доказана не была. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КПК.

В редких случаях на фоне применения КПК наблюдалось развитие опухолей печени. Это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза в случае появлении сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения.

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема препарата Гестарелла®.

Хотя небольшое повышение артериального давления (не выше 160/100 мм рт.ст.) было описано у многих женщин, принимающих КПК, клинически значимое повышение показателей АД отмечалось редко. Тем не менее, если во время приема препарата Гестарелла® развивается стойкое, клинически значимое повышение артериального давления (АД≥ 160/100 мм рт.ст.), следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата Гестарелла® может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Такие состояния, как желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, формирование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама, герпес при беременности, потеря слуха, связанная с отосклерозом, могут развиваться или ухудшаться как при беременности, так и во время приема КПК, но причинная связь с их приемом доказана не была. Также были описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КПК.

Острые заболевания или обострение хронических заболеваний печени могут потребовать прекращения применения препарата Гестарелла® до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время предшествующей беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата Гестарелла®.

Хотя КПК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, использующих низкодозированные КПК (<0.05 мг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема препарата Гестарелла®.

Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата Гестарелла® должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Лабораторные тесты

Прием препарата Гестарелла® может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрация транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры системы свертывания крови. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Влияние на менструальный цикл

При применении препарата Гестарелла® могут возникать нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или "прорывные" кровотечения), в особенности во время первого месяца применения. По этой причине целесообразно выяснять причину нерегулярных кровотечений только после адаптации организма, т.е. приблизительно после трех циклов применения препарата.

Если нерегулярные кровотечения продолжаются или возникают после предшествующих регулярных циклов, необходимо провести соответствующие диагностические процедуры, чтобы исключить злокачественную опухоль или беременность.

У некоторых женщин кровотечение "отмены" не возникает во время перерыва в приеме таблеток. Если препарат принимался в соответствии с инструкцией, возникновение беременности маловероятно. Однако если таблетки принимались нерегулярно, или кровотечение "отмены" не возникло 2 раза подряд, то до продолжения применения препарата необходимо исключить беременность.

Медицинские осмотры

Перед началом применения препарата женщине следует пройти тщательное общее медицинское и гинекологическое обследование, включая измерение АД, ЧСС, определение индекса массы тела, ультразвуковое обследование органов брюшной полости и малого таза, обследование молочных желез, цитологическое исследование эпителия шейки матки. Необходимо исключить беременность и нарушения со стороны системы свертывания крови.

Частота и характер таких обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики, с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Учитывая профиль зарегистрированных побочных эффектов (нарушение зрения, головокружение) в период применения препарата Гестарелла® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, кровотечение из влагалища.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Барбитураты, некоторые противоэпилептические лекарственные средства (карбамазепин, фенитоин) способны усиливать метаболизм входящих в состав препарата половых гормонов.

Длительное применение препаратов-индукторов микросомальных ферментов печени, в результате которого увеличивается клиренс половых гормонов, может служить причиной появления "прорывных" кровотечений и/или снижения контрацептивной эффективности препарата Гестарелла®. К таким лекарственным средствам относится: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин и рифампицин; также есть предположения в отношении окскарбазепина, топирамата, фелбамата, ритонавира, гризеофульвина и препаратов, содержащих зверобой продырявленный.

Также потенциально могут усиливать печеночный метаболизм половых гормонов ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации.

При одновременном применении препарата Гестарелла® с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени и в течение 28 дней после их отмены необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции

Снижение эффективной концентрации препарата Гестарелла® наблюдается при одновременном назначении некоторых антибиотиков (ампициллина, тетрациклина) вследствие изменения микрофлоры в кишечнике, во время терапии и в течение 7 дней после их отмены необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

НПВС снижают эффективность препарата Гестарелла®.

Может потребоваться коррекция режима дозирования гипогликемических препаратов. Пероральные контрацептивные препараты могут оказывать влияние на метаболизм других лекарственных средств, поэтому их концентрации в плазме и тканях могут повышаться (например, циклоспорин) или снижаться (например, ламотриджин).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

ГИЛЕНИА® (GILENIA)

FINGOLIMOD

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, непрозрачные, с белым корпусом и ярко-желтой крышечкой, с напечатанным черными чернилами "FTY 0.5 mg" на крышечке и двумя радиальными полосами, напечатанными на корпусе желтыми чернилами; содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

	1 капс.
финголимода гидрохлорид	560 мкг,
что соответствует содержанию финголимода	500 мкг

Вспомогательные вещества: маннитол – 46.48 мг, магния стеарат – 0.96 мг.

Оболочка капсулы: краситель железа оксид желтый (E172) – 0.164 мг, титана диоксид (E171) – 1.022 мг, желатин – 46.81 мг, печатные чернила черные (шеллак (E904), этанол абсолютный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода очищенная, раствор аммиака концентрированный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный), печатные чернила желтые (шеллак (E904), этанол абсолютный, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, раствор аммиака концентрированный, краситель железа оксид желтый, титана диоксид, диметикон).

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

ГИНЕКОХЕЛЬ® (GYNACOHEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** в виде прозрачной жидкости от слабо светло-желтого до светло-желтого цвета, с запахом этанола.

	100 г
Apis mellifica (Apis) (апис меллифика (апис)) D4	10 г
Ammonium bromatum (аммониум броматум) D4	10 г
Lilium lancifolium (Lilium tigrinum) (лилиум ланцифолиум (лилиум тигринум)) D4	10 г
Aurum jodatum (Aurum iodatum) (аурум йодатум (аурум иодатум)) D12	10 г
Crabro vespa (Vespa crabro) (крабро веспа (веспа крабро)) D4	10 г
Helonias dioica (Chamaelirium luteum) (хелониас диоика (хамаелириум лютеум)) D4	10 г
Palladium metallicum (палладиум металликум) D12	10 г
Platinum metallicum (платинум металликум) D12	10 г
Naja naja (Naja tripudians) (ная ная (ная трипудианс)) D12	10 г
Melilotus officinalis (мелилотус оффициналис) D3	5 г
Viburnum opulus (вибурнум опулюс) D2	5 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) – пачки картонные.

ГИНЕПРИСТОН® (GYNEPRISTON)

MIFEPRISTONE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
ОБНИНСКАЯ химико-фармацевтическая компания ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от светло-желтого до светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические.

	1 таб.
мифепристон	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 74.6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 4.5 мг, кальция стеарат – 900 мкг.

1 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
2 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
1 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
2 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

ГИНЕСТРИЛ® (GYNESTRIL)

MIFEPRISTONE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
ОБНИНСКАЯ химико-фармацевтическая компания ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от светло-желтого цвета до светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком, плоскоцилиндрические, с фаской.

	1 таб.
мифепристон	50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 66.1 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 13.5 мг, тальк – 4.05 мг, кальция стеарат – 1.35 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.
10 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
20 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

ГИНКГО БИЛОБА (GINKGO BILOBA)

GINKGO BILOBA

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, желтого цвета; содержимое капсул – порошок или уплотненная масса желтовато-коричневатого цвета с частицами коричневого и белого цвета, распадающаяся при нажатии.

	1 капс.
сухой экстракт листьев гинкго двулопастного	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 95 мг, кроскармеллоза натрия – 7.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 3 мг, тальк – 3 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: титана диоксид – 2%, железа оксид желтый (железа оксид) – 0.6286%, желатин – до 100%.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, желтого цвета; содержимое капсул – порошок или уплотненная масса желтовато-коричневатого цвета с частицами коричневого и белого цвета, распадающаяся при нажатии.

	1 капс.
сухой экстракт листьев гинкго двулопастного	80 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 190 мг, кроскармеллоза натрия – 15 мг, кремния диоксид коллоидный – 6 мг, тальк – 6 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: титана диоксид – 2%, железа оксид желтый (железа оксид) – 0.6286%, желатин – до 100%.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

ГИНОФОРТ® (GYNOFORT®)

BUTOCONAZOLE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
KV PHARMACEUTICAL COMPANY (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем вагинальный однородный, от белого до белого с серым оттенком цвета, свободный от посторонних частиц и без видимого расслоения.

	1 г
бутоконазола нитрат	20 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол, масло минеральное, глицерола моностеарат, полиглицерил-3-олеат, воск, кремния диоксид коллоидный, динатрия эдетат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, пропиленгликоль, вода.

5 г – аппликаторы полипропиленовые (1) – пеналы полистероловые (1) – пакеты ламинированные (1) – пачки картонные.

Гинофорт®
бутоконазол
крем вагинальный 2%

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковый препарат, производное имидазола. Оказывает фунгицидное действие.

Активен в отношении грибов рода Candida, Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton.

Блокируя в клеточной мембране гриба образование эргостерола из ланостерола, увеличивает проницаемость мембраны, что приводит к лизису клетки гриба.

Вагинальный крем обладает высокой биоадгезивностью. При интравагинальном применении бутоконазол находится на слизистой оболочке влагалища в течение 4-5 дней.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При интравагинальном применении системная абсорбция составляет 1.7% от введенной дозы. C_{max} достигается через 13 ч и составляет 2-18.6 нг/мл.

Метаболизм и выведение

Подвергается интенсивному метаболизму, частично выводится через кишечник и почки.

ПОКАЗАНИЯ

– кандидоз влагалища, вызванный Candida albicans.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают интравагинально однократно. Содержимое одного аппликатора (около 5 г крема) вводят глубоко во влагалище. Препарат можно применять в любое время суток.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: жжение, зуд, болезненность и отек стенки влагалища.

Прочие: боли и/или спазмы в нижней части живота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– беременность;
– период лактации (грудного вскармливания);
– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае сохранения клинических симптомов инфекции после завершения лечения следует повторить микробиологическое исследование для подтверждения диагноза.

Появление раздражения слизистой оболочки влагалища или болезненных ощущений служит показанием к прекращению применения препарата.

Крем Гинофорт® содержит минеральное масло, повреждающее изделия из латекса или резины (в т.ч. презервативы или внутривлагалищные диафрагмы), поэтому в течение 72 ч после применения препарата не следует использовать данные средства контрацепции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Гинофорт® не сообщалось. При случайном приеме препарата внутрь необходимо промыть желудок и провести симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данных о лекарственном взаимодействии препарата Гинофорт® нет.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускают по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

☆ГИОТРИФ® (GIOTRIF®)

AFATINIB

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до слабо желтоватого цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с гравировкой символа компании Берингер Ингельхайм на одной стороне и "T20" – на другой; на поперечном срезе – ядро почти белого цвета.

	1 таб.
афатиниба дималеат	29.56 мг,
что соответствует содержанию афатиниба	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 123.86 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 18.48 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.9 мг, кросповидон – 3.6 мг, магния стеарат – 3.6 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910 – 2.5 мг, макрогол 400 – 0.5 мг, титана диоксид (E171) – 1.2 мг, тальк – 0.65 мг, полисорбат 80 – 0.15 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с гравировкой символа компании Берингер Ингельхайм на одной стороне и "T30" – на другой; на поперечном срезе – ядро почти белого цвета.

	1 таб.
афатиниба дималеат	44.34 мг,
что соответствует содержанию афатиниба	30 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 185.79 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 27.72 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1.35 мг, кросповидон – 5.4 мг, магния стеарат – 5.4 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910 – 3.5 мг, макрогол 400 – 0.7 мг, титана диоксид (E171) – 0.6825 мг, тальк – 1.6625 мг, полисорбат 80 – 0.21 мг, краситель индигокармин лак алюминиевый 11-14% (E132) – 0.245 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с гравировкой символа компании Берингер Ингельхайм на одной стороне и "T40" – на другой; на поперечном срезе – ядро почти белого цвета.

	1 таб.
афатиниба дималеат	59.12 мг,
что соответствует содержанию афатиниба	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 247.72 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 36.96 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1.8 мг, кросповидон – 7.2 мг, магния стеарат – 7.2 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910 – 4 мг, макрогол 400 – 0.8 мг, титана диоксид (E171) – 1.808 мг, тальк – 1.04 мг, полисорбат 80 – 0.24 мг, краситель индигокармин лак алюминиевый 11-14% (E132) – 0.112 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой символа компании Берингер Ингельхайм на одной стороне и "T50" – на другой; на поперечном срезе – ядро почти белого цвета.

	1 таб.
афатиниба дималеат	73.9 мг,
что соответствует содержанию афатиниба	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 309.65 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 46.2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2.25 мг, кросповидон – 9 мг, магния стеарат – 9 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910 – 5 мг, макрогол 400 – 1 мг, титана диоксид (E171) – 0.97 мг, тальк – 2.375 мг, полисорбат 80 – 0.3 мг, краситель индигокармин лак алюминиевый 11-14% (E132) – 0.35 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ГИОТРИФ
афатиниб
40 мг
таблетки покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток
Boehringer Ingelheim
ГИОТРИФ
афатиниб
40 мг
таблетки покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинтирозинкиназы. Афатиниб – мощный, селективный и необратимый блокатор протеинтирозинкиназы рецепторов семейства ErbB (рецепторы эпидермального фактора роста). Афатиниб ковалентно связывается и необратимо блокирует передачу сигналов от всех гомо- и гетеродимеров, образованных семейством ErbB (EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3 и ErbB4).

На доклинических моделях опухолей, создаваемых путем нарушений регуляции системы ErbB, афатиниб, применяющийся в качестве единственного препарата, эффективно блокирует рецепторы ErbB, и приводит к ингибированию опухолевого роста или к регрессу опухоли. Особенно чувствительны к лечению афатинибом модели немелкоклеточного рака легкого, вызываемого мутациями EGFR (L858R или Del 19). Афатиниб сохраняет существенную противоопухолевую активность in vitro на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого и in vivo на моделях опухолей (модели с использованием ксенотрансплантатов или трансгенные модели), которые индуцируются мутантными изоформами EGFR (например, T790M) с известной резистентностью к обратимым ингибиторам EGFR, таким как эрлотиниб и гефитиниб.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После применения препарата Гиотриф® внутрь C_{max} афатиниба отмечалась примерно через 2-5 ч. В диапазоне доз от 20 мг до 50 мг средние значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ увеличивались в пропорциональной степени. Применение препарата вместе с пищей приводило к существенному уменьшению экспозиции афатиниба в крови примерно на 50% (C_{max}) и на 39% ($AUC_{0-\infty}$) по сравнению с применением натощак. Установлено, что в случае употребления пищи в течение 3 ч до приема препарата Гиотриф® или через 1 ч после приема препарата значения AUC в равновесном состоянии в период приема уменьшались в среднем на 26%. После приема внутрь в виде таблеток средняя относительная биодоступность по сравнению с раствором для приема внутрь составляет 92% (отношение скорригированных средних величин $AUC_{0-\infty}$).

Связывание афатиниба с белками плазмы человека in vitro составляет около 95%. C_{ss} афатиниба в плазме достигается в течение 8 дней после многократного применения афатиниба.

Метаболизм и выведение

Метаболические реакции, катализируемые ферментами, играют незначительную роль в метаболизме афатиниба in vivo. Основными циркулирующими метаболитами афатиниба являются продукты ковалентной связи с белками.

После приема раствора, содержащего 15 мг афатиниба, внутрь 85.4% от величины дозы обнаруживается в кале и 4.3% – в моче. Неизмененный афатиниб составлял 88% от величины выводящейся дозы. Конечный $T_{1/2}$ составляет 37 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Значимого влияния возраста (в диапазоне от 28 до 87 лет) на фармакокинетику афатиниба не установлено. Специальных исследований у детей не проводилось.

По сравнению с пациентом с массой тела 62 кг (средняя масса тела во всей популяции пациентов) экспозиция афатиниба в плазме крови (AUC) у пациента с массой тела 42 кг увеличивается на 26%, а у пациента с массой тела 95 кг уменьшается на 22%.

У женщин концентрация афатиниба в плазме (оценка AUC с коррекцией в отношении массы тела) была на 15% выше, чем у мужчин.

Статистически значимого различия фармакокинетики афатиниба между различными расами не отмечалось.

Почками выводится менее 5% от однократной дозы афатиниба. Экспозиция афатиниба умеренно увеличивается по мере снижения КК. У пациентов с нарушениями функции почек легкими или средней степени тяжести изменение дозы не требуется.

Афатиниб выводится, главным образом, с желчью и затем с калом. У пациентов с легкими (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) нарушениями функции печени и у здоровых испытуемых после применения однократной дозы препарата (50 мг) экспозиция афатиниба в крови была сходной. У пациентов с легкими или средней степени тяжести нарушениями функции печени изменения начальной дозы не требуются. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика афатиниба не изучалась.

Влияние на экспозицию афатиниба активности ЛДГ, ЩФ и концентрации общего белка, оценки по опроснику ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group/Восточная Объединенная Онкологическая Группа) было клинически не значимо. Наличие в анамнезе курения, употребления алкоголя или метастазов в печени не оказывали значимого влияния на фармакокинетику афатиниба.

ПОКАЗАНИЯ

- в качестве монотерапии пациентам, ранее не получавшим ингибиторы тирозинкиназы, для лечения местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 ч до приема пищи или спустя 3 ч после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой.

При *немелкоклеточном раке легкого* в качестве терапии первой линии или у пациентов, которые ранее не получали ингибиторы протеинтирозинкиназы EGFR рекомендуемая доза составляет 40 мг 1 раз/сут. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности (таблица 1).

Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг.

Особые указания по дозированию

Повышение дозы

В случае переносимости препарата Гиотриф® в дозе 40 мг/сут в течение первых 3 недель лечения, т.е. в случае отсутствия диареи, кожной сыпи, стоматита и других вызываемых препаратом нежелательных явлений (степень тяжести >1 по классификации CTCAE[1]) доза препарата может быть увеличена до 50 мг/сут. Дозу не следует повышать в тех случаях, когда ранее она была снижена.

Изменение дозы в случае развития нежелательных реакций

Преодолеть нежелательные реакции организма (например, тяжелую непрекращающуюся диарею или кожную сыпь) можно путем перерыва в лечении или уменьшения дозы препарата (таблица 1).

Таблица 1. Информация об изменении дозы в случае нежелательных реакций

Степень тяжести побочных реакций (в соответствии с классификацией CTCAE)	Рекомендуемая коррекция дозы препарата Гиотриф®	
1 или 2 степень тяжести	Перерыв не требуется[2]	Дозирование не изменяется
2 степень тяжести (затянувшиеся[3] или непереносимые реакции) или ≥3 степени тяжести	Перерыв до снижения степени тяжести до 0/1[2]	Возобновление с постепенным снижением дозы каждый раз на 10 мг[4]

[1] Единые терминологические критерии для нежелательных явлений NCI (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0).

[2] В случае развития диареи должны незамедлительно применяться противодиарейные средства (например, лоперамид). Их применение продолжается до прекращения диареи.

[3] Для диареи – более 48 ч, для сыпи – более 7 дней.

[4] Если пациент не переносит дозу 20 мг/сут, следует иметь в виду окончательную отмену препарата.

Если у пациента развиваются острые или усиливаются хронические респираторные симптомы, следует принимать во внимание возможность развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ). В этих случаях Гиотриф® следует временно отменить до получения результатов обследования. Если наличие ИБЛ подтверждается, лечение препаратом следует отменить. При необходимости проводится соответствующее лечение.

Пропуск дозы

Если доза препарата пропущена, ее нужно принять в тот же день, как только пациент вспомнит об этом. Но если до приема следующей запланированной дозы осталось не более 8 ч, пропущенную дозу принимать не следует.

Нарушение функции почек

У пациентов с легкими или средней степени тяжести **нарушениями функции почек** изменения начальной дозы препарата не требуется. Лечение препаратом Гиотриф® пациентов с **тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин)** не рекомендуется.

Нарушения функции печени

У пациентов с легкими или умеренными **нарушениями функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью)** изменения начальной дозы препарата не требуется. У пациентов с **тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью)** афатиниб не изучался. Лечение препаратом Гиотриф® у этих пациентов не рекомендуется.

Возраст, раса, пол

Изменения дозы в зависимости от возраста, расы или пола пациентов не требуется.

Альтернативный способ приема

Если прием целых таблеток препарата невозможен, они могут быть диспергированы примерно в 100 мл негазированной питьевой воды. Другие жидкости для этого не используются. Таблетку следует поместить в воду, не разламывая, и периодически размешивать взвесь в течение 15 мин до тех пор, пока таблетка не распадется на очень мелкие частицы. Полученную взвесь нужно принять незамедлительно. Стакан следует ополоснуть примерно 100 мл воды, которую также нужно выпить. Дисперсия также может применяться с помощью желудочного зонда.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (>1/10); часто (>1/100; ≤1/10); нечасто (>1/1000; ≤1/100); редко (>1/10 000; ≤1/1000); очень редко (≤1/10 000).

Со стороны нервной системы: часто – нарушение вкусовой чувствительности.

Со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит, сухость глаз; нечасто – кератит.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – кровотечение из носа; часто – ринорея; нечасто – интерстициальная болезнь легких; одышка*, кашель*, пневмонит*, дистресс-синдром*.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, стоматит; часто – хейлит, диспепсия: тошнота*, рвота*, запор*.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – повышение активности АЛТ, АСТ; повышение концентрации общего билирубина*, цитолитический гепатит*, печеночная недостаточность*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, акнеформный дерматит, зуд, сухость кожи; часто – ладонно-подошвенный синдром (эритродизестезия); изменения ногтей*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность*.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – спазмы мышц, боль в спине*.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – нарушение функции почек/почечная недостаточность.

Со стороны обмена веществ: очень часто – снижение аппетита; часто – обезвоживание, гипокалиемия.

Инфекции и инвазии: очень часто – паронихия; часто – цистит.

Общие реакции: часто – пирексия; утомляемость*.

Нарушения, выявленные при исследованиях: часто – уменьшение массы тела; анемия*, нейтропения*, повышение активности ЩФ*.

* – данные побочные реакции наблюдались при проведении клинических исследований, однако связь с приемом препарата Гиотриф® не доказана.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата;
- тяжелые нарушения функции печени;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания).

С осторожностью: кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения фракции выброса левого желудочка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/глюкозы или дефицит лактазы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Исследований у беременных женщин не проводилось. Поэтому потенциальный риск для человека неизвестен. В доклинических исследованиях афатниба при использовании доз, достигавших и превышавших летальные дозы для самок животных, признаков тератогенности не отмечалось. Нежелательные изменения отмечались только при использовании доз, значительно превышавших токсические.

Женщинам с сохраненной способностью к зачатию следует рекомендовать избегать беременности во время лечения. Во время терапии и в течение, по крайней мере, 2 недель после применения последней дозы препарата должны использоваться адекватные методы контрацепции. Если Гиотриф® используется во время беременности, или если беременность развивается во время использования препарата Гиотриф®, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.

Грудное вскармливание

На основании данных доклинических исследований проникновение афатнниба в грудное молоко считается вероятным. Нельзя исключить наличие риска для грудного ребенка. Во время лечения пациентам следует рекомендовать отказываться от кормления грудью.

Фертильность

Исследований фертильности с использованием препарата Гиотриф® у человека не проводилось. Существующие доклинические данные о токсикологии свидетельствуют о влиянии препарата на репродуктивные органы в случае применения высоких доз. Поэтому исключить отрицательное воздействие терапии на фертильность у человека не представляется возможным.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Оценка статуса мутации EGFR

Для оценки статуса мутации EGFR у пациента важно использовать хорошо апробированный и надежный метод, чтобы избежать ложноотрицательных или ложноположительных результатов.

Диарея

Профилактическое лечение диареи имеет важное значение, особенно в первые 6 недель терапии при появлении первых признаков. Лечение состоит в восполнении потери воды организмом и одновременном применении противодиарейных средств (лоперамид), дозу которых при необходимости следует повышать до максимально рекомендуемой. Антидиарейные средства должны находиться в распоряжении пациентов, чтобы лечение могло начинаться при первых признаках диареи и продолжаться до тех пор, пока жидкий стул не будет отсутствовать в течение 12 ч. У пациентов с тяжелой диареей может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение терапии. В случае развития обезвоживания может потребоваться в/в применение электролитов и жидкостей.

Кожные реакции

Пациентам, которые вынуждены находиться на солнце, рекомендуется носить солнцезащитную одежду и/или использовать солнцезащитные экраны. Своевременное вмешательство при дерматологических реакциях (например, смягчающие средства, антибиотики) может позволить продолжить лечение.

У пациентов с затянувшимися или выраженными кожными реакциями могут также потребоваться временное прерывание терапии, уменьшение дозы, дополнительное терапевтическое вмешательство и консультация специалиста, имеющего опыт лечения подобных дерматологических реакций. В случае развития у пациента серьезной буллезной сыпи, волдырей или эксфолиативных изменений лечение препаратом нужно прервать или прекратить.

Женский пол, низкая масса тела и сопутствующие нарушения функции почек

У женщин, у пациентов с более низкой массой тела и при сопутствующих нарушениях функции почек может повышаться риск развития нежелательных явлений, таких как диарея, сыпь/акне и стоматит. При наличии этих факторов риска рекомендуется более тщательный контроль состояния пациентов.

Интерстициальные болезни легких

Исследований у пациентов с наличием ИБЛ в анамнезе не проводилось. У всех пациентов с острым началом и/или с необъяснимым усилением легочных симптомов (одышка, кашель, лихорадка) должно проводиться тщательное обследование для исключения ИБЛ. До завершения этого обследования прием препарата нужно прервать. Если диагноз ИБЛ установлен, Гиотриф® следует отменить. При необходимости следует назначить соответствующее лечение.

Значительные нарушения функции печени

У пациентов с сопутствующими заболеваниями печени рекомендуется периодическая проверка функции печени. В случае ухудшения функции печени может потребоваться прерывание лечения препаратом. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени лечение препаратом нужно прекратить.

Кератит

В случае возникновения таких впервые возникших или усилившихся симптомов, как воспаление глаз, слезотечение, светобоязнь, нечеткость зрения, боль в глазах и/или покраснение глаз, пациент должен незамедлительно проконсультироваться с офтальмологом. Если диагноз язвенного кератита подтверждается, лечение препаратом Гиотриф® следует прервать или прекратить. Необходимо тщательно взвесить пользу и риск продолжения лечения. У пациентов с кератитом, язвенным кератитом или выраженной сухостью глаз в анамнезе Гиотриф® следует применять с осторожностью. Фактором риска возникновения кератита и язв роговицы также является использование контактных линз.

Функция левого желудочка сердца

Ингибирование рецептора HER2 может приводить к дисфункции левого желудочка. В суточной дозе 50 мг после однократного и многократного применения у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями не вызывает существенного удлинения интервала QTcF. Изменений показателей, которые бы вызывали клиническую обеспокоенность, не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии существенного влияния на интервал QTcF. Однако у пациентов с нарушениями фракции выброса левого желудочка или у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями сердца Гиотриф® не изучался. У пациентов с факторами риска заболеваний сердца и заболеваниями, которые могут нарушать фракцию выброса левого желудочка, перед назначением препарата Гиотриф® и во время лечения рекомендуется оценивать фракцию выброса левого желудочка. В случае развития во время лечения признаков/симптомов поражения сердца следует проводить мониторирование состояния сердца, включая оценку фракции выброса левого желудочка.

В тех случаях, когда значения фракции выброса левого желудочка снижаются ниже нижней границы нормы, установленной в данном медицинском учреждении, рекомендуется консультация кардиолога и рассмотрение вопроса о прерывании или прекращении лечения препаратом.

Влияние препарата на способность управления транспортными средствами, механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность к управлению транспортными средствами и другим потенциально опасными видами деятельности, требующим повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: в клинических исследованиях у ограниченного числа пациентов изучались дозы 160 мг 1 раз/сут в течение 3 дней и 100 мг 1 раз/сут в течение 2 недель. Нежелательными реакциями, которые наблюдались при приеме препарата в этих дозах были, прежде всего, кожные высыпания (сыпь/акне) и желудочно-кишечные расстройства (в основном, диарея). Применение препарата в дозе 360 мг совместно с другими лекарственными средствами сопровождалось следующими нежелательными реакциями: тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, боли в животе и повышение уровня амилазы (превышавший ВГН более чем в 1.5 раза).

Лечение: при подозрении на передозировку необходимо отменить Гиотриф® и проводить симптоматическую терапию. При наличии показаний удалить невсосавшейся афатиниб можно путем промывания желудка или вызвав рвоту. Специфического антидота на случай передозировки нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие с индукторами/ингибиторами Р-гликопротеина

На основании данных, полученных in vitro, установлено, что афатиниб является субстратом для Р-гликопротеина. Изменения концентраций других субстратов Р-гликопротеина в плазме во время применения препарата Гиотриф® считается маловероятным. Клинические данные указывают, что одновременное применение сильных ингибиторов или индукторов Р-гликопротеина может изменять воздействие афатиниба.

Гиотриф® можно безопасно комбинировать с ингибиторами Р-гликопротеина (такими как ритонавир) одновременно с приемом или после приема препарата Гиотриф®. Если же сильные ингибиторы Р-гликопротеина (включая, например, ритонавир, циклоспорин, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, верапамил, хинидин, такролимус, нелфинавир, саквинавир и амиодарон) применяются до приема препарата Гиотриф®, возможно увеличение воздействия афатиниба; в этих случаях Гиотриф® необходимо применять с осторожностью.

Сильные индукторы Р-гликопротеина (включая, например, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал или зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) могут уменьшать экспозицию афатиниба.

Лекарственные транспортные системы

Данные, полученные in vitro, свидетельствуют о том, что лекарственное взаимодействие с афатинибом вследствие ингибирования транспортных молекул OATB1B1, OATP1B3, OATP2B1, OAT1, OAT3, OCT1, 0CT2 и OCT3 маловероятны. Исследования in vitro показали, что афатиниб является субстратом и ингибитором транспортера белка резистентности к раку молочной железы.

Влияние индукторов и ингибиторов изоферментов CYP на афатиниб

Данные, полученные in vitro, свидетельствуют о том, что лекарственное взаимодействие с афатинибом вследствие ингибирования или индукции изоферментов CYP одновременно применяющимися лекарственными препаратами маловероятны. У человека установлено, что метаболические реакции, катализируемые ферментами, играют в метаболизме афатиниба незначительную роль. Приблизительно 2% от величины дозы афатиниба метаболизировались FMO3 и путем CYP3A4-зависимого N-деметилирования, содержание метаболитов было настолько низким, что не определялось количественно.

UDP-глюкуронозилтрансфераза 1A1

Данные, полученные in vitro, свидетельствуют о том, что лекарственное взаимодействие с афатинибом вследствие ингибирования UDP-глюкуронозилтрансферазы 1A1 маловероятно.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, в плотно укупоренном флаконе, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

ГИРЕЛЬ (GIREEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** белого или желтовато-белого цвета, иногда с желтыми или черными вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; запах практически отсутствует.

	1 таб.
Aconitum napellus (Aconitum) (аконитум напеллус (аконитум)) D4	120 мг
Bryonia (бриония) D4	60 мг
Lachesis mutus (Lachesis) (лахезис мутус (лахезис)) D12	60 мг
Eupatorium perfoliatum (эупаториум перфолиатум) D3	30 мг
Phosphorus (фосфорус) D5	30 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ГИСТАН-Н (GISTAN-H)

MOMETASONE

зарегистрировано и произведено
OXFORD Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем для наружного применения белого цвета, однородный.

	1 г
мометазона фуроат	1 мг

Вспомогательные вещества: воск эмульсионный – 0.095 г, натрия цитрат – 0.001 г, парафин жидкий – 0.03566 г, парафин мягкий белый – 0.18564 г, пропиленгликоль – 0.06 г, хлорокрезол – 0.001 г, цетомакрогол – 0.002 г, вода – до 1 г.

5 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

OXFORD
Гистан-Н
МОМЕТАЗОН
15 г

ГИСТАФЕН® (HISTAFEN)

SEQUIFENADINE

зарегистрировано и произведено
OLAINFARM AS (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

	1 таб.
сехифенадин (в форме гидрохлорида)	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 302 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, крахмал кукурузный – 20 мг, кремния диоксид – 2 мг, магния стеарат – 6 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

ГИСТАФЕН®
СЕХИФЕНАДИН
20 таблеток по 50 мг
OlainFarm

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов с антисеротониновой активностью. Умеренно блокирует серотониновые $5HT_1$-рецепторы, ослабляя действие медиаторов аллергии гистамина и серотонина. Гистамин вызывает клинические проявления аллергического воспаления: отек (увеличивается проницаемость капилляров), гиперемию кожи (расширение сосудов), кожный зуд и боль.

Особенность сехифенадина заключается в том, что он оказывает антигистаминное действие не только блокируя гистаминовые H_1-рецепторы, но и снижая содержание гистамина в тканях путем ускорения его разрушения диаминоксидазой.

При аллергических заболеваниях также повышается уровень серотонина в крови. Серотонин повышает АД, вызывает бронхоспазм, увеличивает проницаемость капилляров, усиливает действие медиаторов воспаления – гистамина, брадикинина, простагландинов. Сехифенадин предотвращает или ослабляет спазмогенное влияние гистамина и серотонина на гладкую мускулатуру бронхов, кишечника, сосудов; нарушение проницаемости капилляров и развитие отеков.

Сехифенадин оказывает выраженное противозудное и антиэкссудативное действие продолжительного характера.

Влияет на иммунологическую реактивность организма, снижая количество B-лимфоцитов в селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, а также снижает повышенную концентрацию иммуноглобулинов классов A и G.

Незначительно проникает через ГЭБ, чем объясняется отсутствие выраженного угнетающего влияния на ЦНС, однако в отдельных случаях при индивидуальной повышенной чувствительности наблюдается легкий седативный эффект.

При приеме сехифенадина не наблюдают изменения биохимических показателей крови и мочи, препарат не влияет на АД, показатели ЭКГ, содержание глюкозы и холестерина в крови, не влияет на показатели ЭЭГ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Сехифенадин быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч.

Распределение

Накапливается преимущественно в легких, печени; самая низкая концентрация – в головном мозге.

Метаболизм

Метаболизируется путем окисления, образуя фармакологически неактивный метаболит.

Выведение

После приема в однократной дозе 50 мг $T_{1/2}$ составляет 12 ч. После повторных доз $T_{1/2}$ укорачивается до 5-8 ч, т.е. препарат не кумулирует в организме.

Через кишечник из организма выводится 50% дозы, почками – 20%. Около 30% выводится в неизмененном виде, 40-50% – в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

- аллергический ринит;
- аллергический конъюнктивит;
- поллиноз;
- крапивница;
- отек Квинке;
- аллергические зудящие дерматозы (в т.ч. атопический дерматит);
- профилактика заболеваний аллергического характера до периода их сезонного обострения и поддерживающая терапия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь после еды, запивая водой.

Взрослым при *острых и хронических аллергических заболеваниях* назначают по 50-100 мг 2-3 раза/сут. Обычно терапевтический эффект наступает через 3 дня после начала лечения. Длительность курса лечения составляет 5-15 дней.

С целью *профилактики заболеваний аллергического характера до периода их сезонного обострения и для поддерживающей терапии* назначают по 50 мг 2 раза/сут. Прием препарата рекомендуется начать за 2 недели до ожидаемого воздействия сезонного аллергена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, боль в эпигастрии, диспепсия, усиление аппетита.

Со стороны ЦНС: головная боль, сонливость; при применении в высоких дозах возможны возбуждение, бессонница.

Прочие: редко – лейкопения, нарушения менструального цикла, учащение мочеиспускания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- бронхиальная астма;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- одновременное применение ингибиторов МАО;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- в состав таблетки входит лактоза, поэтому препарат не следует применять при дефиците лактазы, редкой наследственной непереносимости лактозы или глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушениях функции почек, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Отсутствуют клинические исследования о применении препарата у детей и пациентов старческого (более 70 лет) возраста.

Таблетки сехифенадина можно сочетать с препаратами для местного применения (мазь, глазные капли, капли для носа).

В большинстве случаев сонливость уменьшается или исчезает через 2-5 дней от начала лечения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, работа которых требует быстрых психомоторных реакций (в т.ч. водители транспорта), в период лечения необходимо воздержаться от вождения транспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сухость слизистых оболочек, головная боль, рвота, боль в животе.

Лечение: симптоматическая терапия. Антидот неизвестен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Сехифенадин не усиливает угнетающее действие снотворных средств и алкоголя на ЦНС, однако в период лечения следует воздержаться от употребления алкоголя.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

ГЛАУПРОСТ (GLAUPROST)

LATANOPROST

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные 0.005% прозрачные, бесцветные.

	1 мл
латанопрост	50 мкг

Вспомогательные вещества: динатрия гидрофосфата додекагидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, бензалкония хлорид, вода очищенная.

2.5 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – пачки картонные.
2.5 мл – флакон-капельницы полимерные (3) – пачки картонные.
5 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – пачки картонные.
5 мл – флакон-капельницы полимерные (3) – пачки картонные.

0,005%
1 флакон-капельница
по 2,5 мл
ГЛАУПРОСТ
ЛАТАНОПРОСТ
КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
ГЛАУПРОС

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомный препарат. Является аналогом простагландина $F_{2\alpha}$ и селективным агонистом FP-рецепторов.

Снижает внутриглазное давление путем увеличения оттока водянистой влаги, главным образом, по увеосклеральному пути, а также через трабекулярную сеть. Не оказывает достоверного влияния на продукцию водянистой влаги и не влияет на гематоофтальмический барьер.

Снижение внутриглазного давления начинается через 3-4 ч после введения препарата, максимальный эффект отмечается через 8-12 ч, действие продолжается в течение не менее 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Хорошо проникает через роговицу, при этом происходит гидролиз до биологически активной формы. Время достижения C_{max} в водянистой влаге – 2 ч после местного применения.

Метаболизм и выведение

В тканях глаза кислота латанопроста практически не метаболизируется; метаболизм происходит главным образом в печени.

$T_{1/2}$ – 17 мин. Основные метаболиты – 1,2-динор- и 1,2,3,4-тетранор-метаболиты не обладают или обладают слабой биологической активностью. Выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

– открытоугольная глаукома;

– повышение внутриглазного давления.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В конъюнктивальный мешок пораженного глаза закапывают по 1 капле 1 раз/сут вечером; при пропуске дозы следующую вводят в обычном режиме (т.е. дозу не удваивают).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны органа зрения: раздражение глаз (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела), блефарит, гиперемия конъюнктивы, боль в глазах, усиление пигментации радужки, преходящие точечные эрозии эпителия, отек век, отек и эрозии роговицы, конъюнктивит, удлинение, утолщение, увеличение числа и усиление пигментации ресниц и пушковых волос, ирит/увеит, кератит, макулярный отек (в т.ч. цистоидный), изменение направления роста ресниц, иногда вызывающее раздражение глаза, затуманивание зрения.

Дерматологические реакции: сыпь, потемнение кожи век и местные кожные реакции со стороны век.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль.

Со стороны дыхательной системы: бронхиальная астма (в т.ч. острые приступы или обострение заболевания у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе), одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в мышцах, боли в суставах.

Прочие: неспецифические боли в груди.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– возраст до 18 лет;

– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с афакией, псевдоафакией с разрывом задней капсулы хрусталика, у пациентов с известными факторами риска макулярного отека (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отека, в т.ч. цистоидного), у пациентов с воспалительной, неоваскулярной или врожденной глаукомой (из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение Глаупроста при беременности возможно только под контролем врача и только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает риск развития возможных побочных эффектов у плода.

Латанопрост и его метаболиты могут выделяться с грудным молоком. При необходимости назначения Глаупроста в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение препарата Глаупрост вызывает постепенное изменение цвета глаз за счет увеличения количества коричневого пигмента в радужке. Этот эффект выявляется преимущественно у пациентов со смешанной окраской радужки, например, сине-коричневой, серо-коричневой, зелено-коричневой или желто-коричневой, что объясняется увеличением содержания меланина в стромальных меланоцитах радужки. Обычно коричневая пигментация распространяется концентрически вокруг зрачка к периферии радужки глаз, при этом вся радужка или ее части могут приобрести более интенсивный коричневый цвет. В случае интенсивного изменения пигментации глаз терапию прекращают.

У пациентов с равномерно окрашенными глазами синего, серого, зеленого или коричневого цвета изменения цвета глаз после 2 лет применения препарата наблюдаются очень редко. Развившееся изменение цвета может быть необратимым. До начала лечения больных следует проинформировать о возможности изменения цвета глаз.

У пациентов, применяющих капли только в один глаз, возможно развитие гетерохромии.

Латанопрост может вызвать постепенные изменения ресниц и пушковых волос, такие как удлинение, утолщение, усиление пигментации, увеличение густоты и изменение направления роста ресниц. Изменения ресниц являются обратимыми и проходят после прекращения лечения.

Препарат содержит бензалкония хлорид, который может адсорбироваться контактными линзами. Перед закапыванием глазных капель контактные линзы следует вынимать; вставлять линзы можно только через 15 мин после закапывания.

При назначении комбинированной терапии глазные капли различных лекарственных средств следует вводить с интервалом не менее 5 мин.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, у которых после применения глазных капель наблюдается преходящее затуманивание зрения, не рекомендуется вождение транспортных средств или работа с механизмами до его восстановления.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: раздражение слизистой оболочки глаза, гиперемия конъюнктивы или эписклеры.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное закапывание двух аналогов простагландинов может вызвать парадоксальное повышение внутриглазного давления.

Фармацевтически несовместим с глазными каплями, содержащими тиомерсал, – происходит преципитация.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности – 3 года. После вскрытия флакона препарат следует хранить при температуре не выше 25°C и использовать в течение 42 дней.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.
Представительство в России
121596 Москва
Горбунова ул. 2, стр. 204, оф. 612
Тел.: (495) 269-00-39

ГЛИДИАБ® (GLYDIAB®)

GLICLAZIDE

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или белого с желтоватым или кремовым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

	1 таб.
гликлазид	80 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 23.44 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 32 мг, крахмал картофельный – 13.43 мг, гипромеллоза – 2.33 мг, магния стеарат – 1.6 мг, тальк – 800 мкг, карбоксиметилкрахмал натрия – 6.4 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

ГЛИДИАБ® МВ (GLYDIAB® MR)

GLICLAZIDE

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки с модифицированным высвобождением белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской; допускается наличие мраморности.

	1 таб.
гликлазид	30 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 44 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 123 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, магния стеарат – 2 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ГЛИМЕКОМБ® (GLIMECOMB)

GLICLAZIDE, METFORMIN

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от белого до белого с кремоватым или желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской; допускается наличие мраморности.

	1 таб.
гликлазид	40 мг
метформина гидрохлорид	500 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол, повидон, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

⭐ГЛУТОКСИМ® (GLUTOXIM®)

зарегистрировано и произведено
ФАРМА ВАМ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

	1 амп.
глутамил-цистеинил-глицин динатрия	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетат, уксусная кислота (разведенная до pH 6.0), вода д/и.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

Раствор для инъекций бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

	1 мл	1 амп.
глутамил-цистеинил-глицин динатрия	10 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетат, уксусная кислота (разведенная до pH 6.0), вода д/и.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

Раствор для инъекций бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

	1 амп.
глутамил-цистеинил-глицин динатрия	30 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетат, уксусная кислота (разведенная до pH 6.0), вода д/и.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

Раствор для инъекций бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

	1 мл	1 амп.
глутамил-цистеинил-глицин динатрия	30 мг	60 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетат, уксусная кислота (разведенная до pH 6.0), вода д/и.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

PHARMA V.A.M.
ГЛУТОКСИМ®
РАСТВОР ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ 30МГ/МЛ
5 АМПУЛ ПО 2МЛ
2мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Глутоксим® оказывает иммуномодулирующее, гемостимулирующее, детоксицирующее, гепатопротекторное действие, подавляет лекарственную устойчивость опухолевых клеток к антибиотикам антрациклинового ряда, алкилирующим средствам; позволяет преодолеть лекарственную устойчивость Mycobacterium tuberculosis к изониазиду, ассоциированную с генами katG (ген каталазы-пероксидазы) и inhA (ген енол-АПБ-редуктазы). Глутоксим® потенцирует действие доксорубицина на опухолевые клетки, средств химиотерапии (изониазида, рифампицина, рифабутина, циклосерина, капреомицина, левофлоксацина, катионного антимикробного пептида каталецидина) на Mycobacterium tuberculosis.

Иммуномодулирующее действие препарата Глутоксим® обусловлено рецептор-опосредованным влиянием на кальций зависимые сигнальные пути макрофагов, что приводит к повышению:

- выживаемости и функциональной дееспособности тканевых макрофагов;
- экзоцитоза подмембранных гранул с внутриклеточно паразитирующими формами Mycobacterium tuberculosis;
- активности лизосомальных ферментов;
- образования активных форм кислорода;
- поглощения и гибели микроорганизмов;
- секреции цитокинов: интерлейкина 1, интерленкина 6, ФНО, интерферонов, эритропоэтина, интерлейкина 2; катионных противомикробных пептидов-дефенсинов, каталецидинов.

Гемостимулирующее действие препарата Глутоксим® обусловлено рецептор-опосредованным усилением костномозгового кроветворения: процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза. Действие на клетки-предшественники разных линий форменных элементов крови опосредовано функционированием МАР- и инозитол киназной системами, приводит к повышению устойчивости дифференцирующихся гемопоэтических клеток, восстанавливает их чувствительность к действию эндогенных факторов гемопоэза.

Детоксицирующий и гепатопротекторный эффекты препарата обусловлены рецептор-опосредованным усилением экспрессии ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков, включая глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемоксигеназы-1, повышением внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона, обеспечивающих защиту клеточных структур от токсического действия радикалов.

Глутоксим® оказывает прямое ингибирующее действие на активность фактора множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток – белок Р-гликопротеин (Pgp), который определяет устойчивость опухолевых клеток к действию средств химиотерапии, включая антрациклиновые антибиотики, препараты алкилирующего действия.

Глутоксим® инициирует реакцию трансформации изониазида – пролекарство, в фармакологически активную форму – изоникотиновую кислоту, обладающую бактериостатическим действием на Mycobacterium tuberculosis, что позволяет преодолеть лекарственную резистентность Mycobacterium tuberculosis, обусловленную негативной трансформацией генов katG (ген каталазы-пероксидазы) и inhA (ген енол-АПБ-редуктазы).

Глутоксим® стимулирует процессы экзоцитоза везикул из макрофагов с внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами, включая Mycobacterium tuberculosis, обеспечивая их удаление из фармакологического убежища и делая доступными для действия антибактериальных препаратов, включая изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин.

Глутоксим® усиливает секрецию катионных пептидов – дефенсинов и каталецидинов макрофагами, стимулирует их поглощение микобактериями туберкулеза, определяя опосредованное антибактериальное действие препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Относится к группе естественных метаболитов, что определяет особенности его метаболизма существующими клеточными ферментативными системами. После в/м, в/в или п/к введения биодоступность превышает 90%. Отмечается линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме крови. C_{max} после в/в введения достигается в течение 2-5 мин, после в/м введения – в течение 7-10 мин.

Метаболизм и выведение

Как естественный продукт пептидной природы метаболизируется в органах и тканях организма. Выводится с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение вторичных иммунодефицитных состояний, связанных с радиационными, химическими и инфекционными факторами;
- восстановление подавленных иммунных реакций и угнетенного состояния костномозгового кроветворения;
- повышение устойчивости организма к различным воздействиям (инфекция, интоксикация, радиация);
- в качестве гепатопротекторного средства при хронических вирусных гепатитах В и С;
- потенцирование лечебных эффектов антибактериальной терапии хронических обструктивных заболеваний легких;
- профилактика послеоперационных гнойных осложнений;
- тяжелые, распространенные формы туберкулеза различной локализации (в составе комплексной терапии);
- туберкулез, резистентный к лекарственной терапии;
- профилактика обострений хронического гепатита у больных туберкулезом на фоне противотуберкулезной терапии;
- лечение токсических осложнений противотуберкулезной терапии;
- в составе комплексной терапии неосложненных форм псориаза, в т.ч. в составе комплексной терапии каплевидной и экссудативной форм псориаза, при псориатической эритродермии и артропатическом псориазе, у пациентов с токсическим или вирусным гепатитами, проявлениями неспецифического синдрома хронических заболеваний;
- в составе комплексной терапии злокачественных новообразований – для профилактики и лечения токсических проявлений химио- и лучевой терапии (способствует снижению гемо- и гепатотоксического действия).

Глутоксим® способствует эффективному восстановлению функций костномозгового кроветворения при проведении противоопухолевой терапии. Глутоксим® устраняет или сглаживает проявления неспецифического синдрома болезни (анемия, усталость, снижение аппетита, повышенная болевая чувствительность).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым препарат вводят в/в, в/м и п/к в дозе 5-40 мг ежедневно в зависимости от тяжести заболевания. Курсовая доза – 50-300 мг.

С *профилактической целью* препарат применяют в/м в дозе 5-10 мг ежедневно в течение 2 недель.

При *туберкулезе (в составе комплексной терапии)* препарат назначают в/м по 60 мг 1 раз/сут ежедневно в первые 10 дней, последующие 20 дней Глутоксим® вводят в/м в дозе 60 мг через день. При необходимости проводят повторный курс лечения через 1-6 мес.

В составе *комплексной терапии неосложненных форм псориаза* Глутоксим® применяют в/м ежедневно в суточной дозе 10 мг в течение 15 дней, затем еще в течение 5 недель 2 раза в неделю в суточной дозе 10 мг. Всего 25 инъекций на курс лечения.

В качестве *средства сопровождения химиотерапии в онкологии* Глутоксим® вводят п/к в дозе 60 мг за 1.5-2 ч до применения противоопухолевых средств. Далее между курсами химиотерапии препарат вводят п/к в дозе 60 мг через день. При следующем курсе химиотерапии схема применения препарата повторяется.

В качестве *средства сопровождения лучевой терапии* Глутоксим® вводится п/к в дозе 60 мг через 0.5-1 ч после очередного сеанса облучения через день на протяжении всего курса лучевой терапии.

Глутоксим® можно вводить в одном шприце с водорастворимыми лекарственными средствами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: в отдельных случаях – повышение температуры тела (37.1-37.5°С), болезненность в месте введения препарата (для уменьшения болезненности возможно введение препарата одновременно с 1-2 мл 0.5% раствора новокаина).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические исследования применения препарата Глутоксим® при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводились.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Глутоксим® – российский инновационный препарат, представитель нового класса лекарственных средств – регуляторов защитных систем организма (innate defense regulators, IDR). Препараты данной группы, согласно их фармакологической активности, относятся к антибиотическим адъювантам: основным эффектом Глутоксима является потенцирование противотуберкулезной химиотерапии, в т.ч. повышение доступности микобактерий туберкулеза действию лекарственных препаратов и преодоление лекарственной устойчивости возбудителя.

Согласно результатам фундаментальных и клинических исследований, Глутоксим® усиливает секрецию макрофагами эндогенных антибиотиков – катионных антимикробных пептидов (КАП) (дефенсинов и каталецидинов), стимулирует их поглощение микобактериями. Действие КАП приводит, главным образом, к нарушению структуры и функций цитоплазматической мембраны возбудителя, что, в свою очередь, ведет к гибели последнего. Антибактериальная активность препарата Глутоксим® проявляется при его введении in vivo, требует для своей реализации наличия способного к мобилизации пула эндогенных КАП, т. е. по отношению к действию препарата КАП выступают эффекторными молекулами, предопределяя его непрямой антибактериальный эффект.

Действие препарата дополняется эффектом преодоления лекарственной устойчивости Mycobacterium tuberculosis к изониазиду. Глутоксим® инициирует реакцию трансформации изониазида (пролекарства) в фармакологически активную форму – изоникотиновую кислоту, обладающую антимикобактериальным действием в отношении возбудителя, что позволяет преодолеть лекарственную устойчивость Mycobacterium tuberculosis, обусловленную негативной трансформацией генов katG (ген каталазы-пероксидазы) и inhA (ген енол-АПБ-редуктазы). Действие препарата сопровождается увеличением продукции пероксинитрита и нитозоглутатиона – соединений, обладающих самостоятельным бактерицидным действием.

Показано также, что Глутоксим® ограничивает возможности внутриклеточного паразитирования микобактерий туберкулеза. Препарат стимулирует экзоцитоз (выведение) везикул с внутриклеточно паразитирующими микобактериями из макрофагов, обеспечивая их удаление из фармакологического убежища и делая доступными для действия антибактериальных препаратов, включая изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин. Фармакологический эффект Глутоксима применительно к антибактериальной активности перечисленных антибиотиков является потенцирующим, так как повышает доступность мишени (микроорганизмов) действию лекарства.

Глутоксим® увеличивает частоту прекращения бактериовыделения и сокращает сроки абациллирования мокроты. К концу 2-го месяца лечения среди больных, получавших Глутоксим®, бактериовыделение прекратилось у 91.1% больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом (vs 61.1% в контрольной группе) и у 75.1% пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (vs 38.9% в контроле) ($p<0.05$). Ускорение прекращения бактериовыделения определяет высокую клинико-экономическую эффективность препарата. При применении препарата Глутоксим® сокращаются сроки рассасывания инфильтративных и очаговых изменений в легких: к концу 2-го месяца лечения, рассасывание инфильтративных и очаговых изменений было выявлено у 93.2% больных, получавших наряду с химиотерапией Глутоксим® (vs 62.2% пациентов контрольной группы) ($p<0.05$). По окончании 4 месяцев полихимиотерапии закрытие полостей распада произошло у 88.3% больных, получавших Глутоксим® (vs 70.8% пациентов контрольной группы) ($p<0.05$).

Глутоксим® улучшает переносимость противотуберкулезной химиотерапии: токсические реакции (повышение активности АЛТ, АСТ, содержания билирубина, креатинина в сыворотке крови) наблюдались лишь у 4.3% больных, в то время как к контрольной группе – у 11.1% пациентов ($p<0.05$). Токсико-аллергические реакции (эозинофилия, снижение аппетита, тяжесть и боли в правом подреберье, тошнота, вызванные использованием рифампицина и высоких доз изониазида) при назначении препарата Глутоксим® отмечались существенно реже – у 6.4% пациентов, при 20% в контрольной группе ($p<0.05$). Симптомы интоксикации (повышенная температура тела, слабость, плохое самочувствие и т.д.) у пациентов, получавших Глутоксим®, купировались преимущественно в первые 2 месяца лечения. Глутоксим® предупреждает обострение хронического гепатита при проведении химиотерапии при туберкулезе, а при уже развившемся медикаментозном поражении печени – позволяет продолжать химиотерапию в полном объеме, не прибегая к ее временной отмене. Глутоксим® более чем в 4 раза снижает частоту развития токсического гепатита.

Глутоксим® в комплексе с химиотерапией позволяет в сжатые сроки подготовить пациентов к оперативному лечению – препарат увеличивает частоту абациллирования мокроты и способствует исчезновению или существенному уменьшению частоты и интенсивности клинико-лабораторных симптомов болезни у больных, которым предстоит хирургическое лечение. У пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получавших в предоперационном периоде наряду с противотуберкулезной химиотерапией Глутоксим®, в 2 раза чаще (59.6% vs 28.9%) отмечается положительная динамика клинико-лабораторных симптомов болезни, прекращение бактериовыделения наблюдается в 1.9 раза чаще (38.3% vs 20% – в контроле). Глутоксим® улучшает непосредственные результаты хирургического лечения. Восстановление пневматизации легочной ткани к 21 суткам послеоперационного периода происходит у 82% больных, получавших наряду с противотуберкулезной химиотерапией Глутоксим®, и лишь у 35% пациентов, получавших только химиотерапию. Послеоперационные осложнения (эмпиема плевры, прогрессирование специфического процесса, неспецифическая пневмония) у пациентов получавших Глутоксим®, развиваются в 4.5 раза реже (6.9% vs 32%) чем у больных, получавших только химиотерапию ($p<0.05$). Выздоровление без осложнений отмечено у 64.9% оперированных, тогда как в контрольной группе – только у 41.4% ($p<0.05$). Средние сроки пребывания в стационаре у пациентов, получавших Глутоксим®, были короче в 1.5 раза и составили 42.1±1.7 койко-дня, а пациентов, получавших только химиотерапию, – 62.3±8.1 койко-дня ($p<0.05$).

Глутоксим® улучшает переносимость химио-, лучевой и химиолучевой терапии в онкологии. Глутоксим® восстанавливает угнетенную химиотерапией и раковой интоксикацией чувствительность рецепторов стволовых клеток к эндогенным и экзогенным колониестимулирующим факторам и эритропоэтинам. Благодаря этому происходит восстановление лейкоцитарного, тромбоцитарного и эритроцитарного ростков кроветворения. Препарат позволяет уменьшить частоту развития лейкопении и тромбоцитопении либо сместить глубокую гематологическую токсичность в область умеренной. Присоединение Глутоксима при проведении химиотерапии у больных с морфологически подтвержденным НМРЛ IIIb-IV стадии по схеме этопозид + цисплатин, не получавших ранее химио- и лучевой терапии, позволило снизить частоту развития глубокой нейтропении (3 и 4 степени токсичности по ВОЗ) в 2.5 раза ($p=0.002$), частоту развития общей тромбоцитопении – в 1.6 раза ($p<0.04$). У больных раком шейки матки, получающих радикальный курс лучевой терапии, на фоне Глутоксима количество лейкоцитов в периферической крови было достоверно выше, чем в группе контроля, получавшей только стандартную лучевую терапию.

Глутоксим® способствует предупреждению или уменьшению выраженности реакций кожи (дерматитов) и слизистых (мукозитов, стоматитов, ректитов, цервицитов) на облучение и воздействие химиопрепаратов. Осложнения в виде ранних лучевых ректитов у больных раком шейки матки III стадии на фоне применения препарата Глутоксим® развиваются реже (6.15% vs 16.0%), восстановление функций тазовых органов происходит быстрее ($p<0.04$). Применение Глутоксима® у пациентов с опухолями орофарингеальной области способствует значительному снижению выраженности субъективных проявлений радиоэпителиита – существенно снижается частота появления кровоточивости десен, возникновения очагового эпителиита. Уменьшалась частота таких жалоб, как сухость во рту, боль при глотании, изменение вкуса.

Глутоксим® способствует улучшению или сохранению качества жизни больных, получающих ХТ/ЛТ, обеспечивает возможность проведения всех требуемых курсов ХТ. У больных с опухолями орофарингеальной области III-IV стадии, получавших лучевую терапию, Глутоксим® способствует восстановлению качества жизни – индекс Карновского возрастает до 90% (при 50-60% в контроле) ($p<0.05$). За счет улучшения переносимости Глутоксим® способствует проведению химио-, лучевой и химиолучевой терапии в полном объеме, без редукции запланированных курсов. В клинических исследованиях продемонстрировано увеличение частоты положительных ответов на радикальный курс лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки. Частота достижения полной ремиссии составила 77% (в контрольной группе – 38%). Отмечено более быстрое восстановление показателей периферической крови и улучшение общего состояния пациенток на фоне лучевой терапии.

Глутоксим® способствует увеличению частоты полной (в т.ч. морфологической) ремиссии и безрецидивной выживаемости. Частота положительных ответов на лучевую терапию у больных раком орофарингеальной области III-IV стадии (полная + частичная ремиссия) в группе больных, получавших Глутоксим®, была существенно выше, чем в контрольной группе – 83.4% и 61.5% соответственно. У больных HER-2(-) раком молочной железы II-III стадии присоединение к неоадьювантной терапии препарата Глугоксим® привело к удвоению достигавшейся ранее частоты полной морфологической ремиссии. При химиотерапии больных резистентным к препаратам платины раком яичников с включением препарата Глутоксим® медиана безрецидивной выживаемости составила 15.4 недель, в то время как без использования препарата по данным исторического контроля, этот показатель составлял 8 недель у пациентов с таким же по интенсивности лечением. Средний период безрецидивной выживаемости составил 19.4 недель. Включение препарата Глутоксим® в схему химиотерапии показало клиническую целесообразность (полная ремиссия+частичная ремиссия+стабилизация) у 60% пациентов.

При назначении препарата Глутоксим® пациентам с псориазом, согласно результатам клинических исследований, у пациентов наблюдался более быстрый (на 5-6 день терапии) и полный регресс высыпаний (инфильтрации, шелушения, отечности), уменьшался зуд и улучшалось качество жизни: индекс PASI снижался с 39.5±4.0 до 11.7±5.2, в то время как у пациентов, получавших стандартную терапию – с 26.1±2.6 только до 21.0±2.9 ($p<0.05$). При артропатической форме уменьшалась интенсивность артралгий. При сопутствующем псориазу поражении печени, Глутоксим® продемонстрировал гепатопротекторное и токсикомодифицирующее действие: через 7-10 дней терапии отмечалось уменьшение симптоматики со стороны печени – уменьшались или прекращались боли и/или тяжесть в правом подреберье, нормализовались показатели трансаминаз АЛТ с 65.9 ±34.5 Е/л до 45.9±15.0, АСТ с 98.1±25.4 Е/л до 45.5±13.4 Е/л ($p<0.03$), сокращались сроки пребывания пациентов в стационаре в среднем на 14.2±5.8 суток ($p<0.05$). Продемонстрировано достоверное увеличение ремиссии псориаза: при присоединении к терапии препарата Глутоксим® срок ремиссии составил в течение 6 мес – у 19% пациентов, в течение года – у 20.8% пациентов, более 1 года – у 51.2% пациентов, 1.5 года и более – у 9% пациентов.

В составе комплексной терапии инфекций, передаваемых половым путем, Глутоксим®, как антибиотический адъювант, способствует увеличению эффективности (потенцированию) этиотропной антибактериальной терапии урогенитальных инфекций (УГИ), одного из факторов формирования глубоких нарушений репродуктивной сферы (вплоть до бесплодия), снижает риск развития последующих рецидивов УГИ. Согласно результатам клинических исследований, эффективность терапии УГИ через 1 месяц после окончания лечения по результатам ПЦР (элиминация возбудителя) в группе пациентов, получавших лишь антибактериальную терапию, составила 64.5-73.6%, а в группе, получавшей наряду с антибактериальной терапией Глутоксим® – 97.4%-98.7%. При включении в схему препарата Глутоксим® также достоверно реже выявлялись рецидивы инфекции, причем отмечалось снижение вероятности повторного развития УГИ (при повторном инфицировании или реинфекции) на протяжении последующих за терапией 12 месяцев наблюдения.

Глутоксим® способствует увеличению эффективности комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин. Включение препарата Глутоксим® в схемы лечения хронического воспалительного процесса внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста повышает эффективность лечения. Отмечается восстановление функции иммунной системы, в т.ч. на местном уровне: происходит активация и нормализация показателей неспецифической защиты – например, концентрации секреторного IgA и IgA цервикальной слизи. Купируются проявления воспалительной реакции (быстрый регресс болевого синдрома в течение первых 7 суток), отмечается улучшение качества жизни пациенток и стойкое клиническое выздоровление у 96.8% пациенток.

Глутоксим® способствует увеличению эффективности комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний мужских половых органов, в т.ч. осложненных экскреторно-токсическим бесплодием. В результате проведенных исследований эффективности включения препарата Глутоксим® в схемы лечения был выявлен выраженный противовоспалительный эффект: при световой микроскопии секрета предстательной железы до лечения лейкоциты 91.3±11.2 в поле зрения, после лечения – снижение до 11.9±1.8 ($p<0.05$), элиминация патогенных микроорганизмов из секрета у 91.4% пациентов после курса лечения, улучшение основных показателей спермограммы – достоверное увеличение объема эякулята и количества сперматозоидов, исчезновение пиоспермии у 82.9% больных. Улучшается качество жизни пациентов за счет практической нормализации мочеиспускания и уменьшения отрицательных ощущений по индексам IPSS и качества жизни. Введение препарата Глутоксим® в схемы лечения хронического бактериального простатита (ХБП) сокращает время терапии до 3 недель (против стандартных 4-6 недель). В комплексной терапии ХБП в сочетании с УГИ включение препарата Глутоксим® позволяет увеличить сроки ремиссии и уменьшить частоту рецидивов в 3 раза. Включение препарата Глутоксим® в схемы лечения ХБП способствует улучшению эрекционной и эякуляторной составляющей копулятивного цикла мужчины.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Глутоксим® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Глутоксим®, при сочетанном применении, потенцирует бактериостатический эффект изониазида, рифампицина, рифабутина, циклосерина, капреомицина, левофлоксацина на Mycobacterium tuberculosis, антрациклинового антибиотика доксорубицина, алкилирующего средства – этопозида на опухолевые клетки.

Глутоксим® снижает терапевтичеекпй эффект нифедипина и верапамила.

Ингибиторы циклооксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты – индометацин, мелоксикам – снижают или полностью подавляют фармакологическое действие препарата Глутоксим®.

В качестве раствора-носителя для инфузионного введения используют изотопический раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФАРМА ВАМ ЗАО
190121 Санкт-Петербург, Псковская ул. 17
Тел.: (812) 714-10-10; Факс: (812) 495-14-33

ГлюкаГен® 1 мг ГипоКит (GlucaGen® 1 mg HypoKit)

GLUCAGON

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций в виде порошка или пористой массы белого цвета; приготовленный раствор прозрачный, бесцветный.

	1 фл.
глюкагона гидрохлорид генно-инженерный	1 мг (1 МЕ)

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат.

Растворитель: вода д/и – 1 мл.

Флаконы (1) в комплекте с растворителем (шприцы 1 шт.) – пеналы пластиковые.

ГЛЮКОБАЙ® (GLUCOBAY)

ACARBOSE

зарегистрировано и произведено
BAYER SCHERING PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой фирменной маркировки (байеровский крест) на одной стороне и дозировки "G50" – на другой.

	1 таб.
акарбоза	50 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 250 мкг, магния стеарат – 500 мкг, крахмал кукурузный – 54.25 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской с двух сторон; на одной из сторон гравировка, обозначающая дозировку – "G100".

	1 таб.
акарбоза	100 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 500 мкг, магния стеарат – 1 мг, крахмал кукурузный – 108.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

☆ГЛЮКОВАНС® (GLUCOVANCE®)

GLIBENCLAMIDE, METFORMIN

зарегистрировано и произведено
MERCK SANTE s.a.s. (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с гравировкой "2.5" на одной стороне.

	1 таб.
глибенкламид	2.5 мг
метформина гидрохлорид	500 мг

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 14 мг, повидон К30 – 20 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 56.5 мг, магния стеарат – 7 мг.

Состав оболочки: опадрай OY-L-24808 розовый – 12 мг (лактозы моногидрат – 36%, гипромеллоза 15сР – 28%, титана диоксид – 24.39%, макрогол – 10%, железа оксид желтый – 1.3%, железа оксид красный – 0.3%, железа оксид черный – 0.01%), вода очищенная – q.s.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с гравировкой "5" на одной стороне.

	1 таб.
глибенкламид	5 мг
метформина гидрохлорид	500 мг

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 14 мг, повидон К30 – 20 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 54 мг, магния стеарат – 7 мг.

Состав оболочки: опадрай 31-F-22700 желтый – 12 мг (лактозы моногидрат – 36%, гипромеллоза 15сР – 28%, титана диоксид – 20.42%, макрогол – 10%, краситель хинолин желтый – 3%, железа оксид желтый – 2.5%, железа оксид красный – 0.08%), вода очищенная – q.s.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ГЛЮКОВАНС® 5мг + 500мг
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Глибенкламид + Метформин
Для приема внутрь
30 таблеток
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный гипогликемический препарат для перорального применения.

Глюкованс® представляет собой фиксированную комбинацию двух пероральных гипогликемических средств различных фармакологических групп: метформина и глибенкламида.

Метформин относится к группе бигуанидов и снижает содержание как базальной, так и постпрандиальной глюкозы в плазме крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Имеет 3 механизма действия:
- снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину, потребление и утилизацию глюкозы клетками в мышцах;
- задерживает всасывание глюкозы из ЖКТ.

Оказывает также благоприятное действие на липидный состав крови, снижая уровень общего холестерина, ЛПНП и ТГ.

Глибенкламид относится к группе производных сульфонилмочевины II поколения. Содержание глюкозы при приеме глибенкламида снижается в результате стимуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы.

Метформин и глибенкламид имеют различные механизмы действия, но взаимно дополняют гипогликемическую активность друг друга. Комбинация двух гипогликемических средств имеет синергический эффект в отношении снижения содержания глюкозы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Глибенкламид

Всасывание и распределение

При приеме внутрь абсорбция из ЖКТ составляет более 95%. Глибенкламид, входящий в состав препарата Глюкованс®, является микронизированным. C_{max} в плазме достигается примерно за 4 ч. V_d – около 10 л. Связывание с белками плазмы составляет 99%.

Метаболизм и выведение

Почти полностью метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, которые выводятся почками (40%) и с желчью (60%). $T_{1/2}$ – от 4 до 11 ч.

Метформин

Всасывание и распределение

Метформин после приема внутрь абсорбируется из ЖКТ достаточно полно. C_{max} в плазме достигается в течение 2.5 ч. Абсолютная биодоступность составляет от 50 до 60%.

Метформин быстро распределяется в тканях, практически не связывается с белками плазмы.

Метаболизм и выведение

$T_{1/2}$ составляет в среднем 6.5 ч. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Примерно 20-30% метформина выводится через ЖКТ в неизменном виде.

Сочетание метформина и глибенкламида в одной лекарственной форме имеет ту же биодоступность, что и при приеме таблеток, содержащих метформин или глибенкламид изолированно. На биодоступность метформина в сочетании с глибенкламидом не влияет прием пищи, также как и на биодоступность глибенкламида. Однако скорость абсорбции глибенкламида возрастает при приеме пищи.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушении функции почек почечный клиренс снижается, также как и КК, при этом $T_{1/2}$ увеличивается, что приводит к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа у взрослых:
- при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей монотерапии метформином или производным сульфонилмочевины;
- для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производным сульфонилмочевины) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня гликемии.

Начальная доза препарата Глюкованс® составляет 1 таб. 2.5 мг/500 мг или 5 мг/500 мг 1 раз/сут. Во избежание гипогликемии начальная доза не должна превышать суточную дозу глибенкламида (или эквивалентную дозу другого ранее принимаемого препарата сульфонилмочевины) или метформина, если они применялись в качестве терапии первой линии. Рекомендуется увеличивать дозу не более чем на 5 мг глибенкламида/500 мг метформина в сут каждые 2 или более недель для достижения адекватного контроля содержания глюкозы в крови.

Замещение предшествующей комбинированной терапии метформином и глибенкламидом: начальная доза не должна превышать суточную дозу глибенкламида (или эквивалентную дозу другого препарата сульфонилмочевины) и метформина, принимаемых ранее. Каждые 2 или более недель после начала лечения дозу препарата корректируют в зависимости от уровня гликемии.

Максимальная суточная доза составляет 4 таб. препарата Глюкованс® 5 мг/500 мг или 6 таб. препарата Глюкованс® 2.5 мг/500 мг.

Режим дозирования устанавливается индивидуально.

Для дозировок 2.5 мг/500 мг и 5 мг/500 мг:
- 1 раз/сут, утром во время завтрака – при назначении 1 таб. в сут;
- 2 раза/сут, утром и вечером – при назначении 2 или 4 таб. в сут.

Для дозировки 2.5 мг/500 мг:
- 3 раза/сут, утром, днем и вечером – при назначении 3, 5 или 6 таб. в сут.

Для дозировки 5 мг/500 мг:
- 3 раза/сут, утром, днем и вечером – при назначении 3 таб. в сут.

Таблетки следует принимать во время еды. Каждый прием препарата должен сопровождаться приемом пищи с достаточно высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии.

Для **пациентов пожилого возраста** дозу устанавливают с учетом состояния функции почек. Начальная доза не должна превышать 1 таб. препарата Глюкованс® 2.5 мг/500 мг. Необходимо проводить регулярную оценку функции почек.

Препарат Глюкованс® не рекомендован для применения у **детей.**

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (≥1/10 000), единичные случаи (не могут оцениваться при имеющихся данных).

Со стороны обмена веществ: гипогликемия; редко – приступы печеночной порфирии и кожной порфирии; очень редко – лактацидоз. При длительном применении метформина – снижение всасывания витамина B_{12}, сопровождавшееся снижением его концентрации в сыворотке крови. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии. Дисульфирамоподобная реакция при употреблении алкоголя.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Данные симптомы чаще встречаются в начале лечения и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для профилактики развития указанных симптомов рекомендуется принимать препарат в 2 или 3 приема; медленное повышение дозы препарата также улучшает его переносимость. Очень редко – нарушение показателей функции печени или гепатит, требующие прекращения лечения.

Со стороны органов кроветворения: редко – лейкопения и тромбоцитопения; очень редко – агранулоцитоз, гемолитическая анемия, аплазия костного мозга и панцитопения. Данные нежелательные явления исчезают после отмены препарата.

Со стороны органов чувств: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту). В начале лечения может возникнуть временное нарушение зрения из-за снижения содержания глюкозы в крови.

Со стороны кожных покровов: редко – зуд, макуло-папулезная сыпь; очень редко – многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Аллергические реакции: редко – крапивница; очень редко – кожный или висцеральный аллергический васкулит, анафилактический шок. Возможны реакции перекрестной гиперчувствительности к сульфонамидам и их производным.

Лабораторные показатели: нечасто – увеличение концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови от средней до умеренной степени; очень редко – гипонатриемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- диабетическая прекома, диабетическая кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (КК <60 мл/мин);
- острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств;
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность;
- порфирия;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- одновременный прием миконазола;
- обширные хирургические операции;
- хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- лактацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины.

Не рекомендуется применять препарат у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактацидоза.

Глюкованс® содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С *осторожностью* следует применять при лихорадочном синдроме, надпочечниковой недостаточности, гипофункции передней доли гипофиза, заболеваниях щитовидной железы с некомпенсированным нарушением ее функции.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата противопоказано при беременности. Пациентку следует предупредить о том, что в период лечения препаратом Глюкованс® необходимо информировать врача о планируемой беременности и о наступлении беременности. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности в период применения препарата Глюкованс®, препарат следует отменить и назначить лечение инсулином.

Глюкованс® противопоказан в период грудного вскармливания, поскольку отсутствуют данные о способности активных веществ препарата проникать в грудное молоко.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения препаратом Глюкованс® необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в крови натощак и после еды.

Лактацидоз

Лактацидоз является крайне редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактацидоза у пациентов, получавших метформин, возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как плохо контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Следует учитывать риск развития лактацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспептическими расстройствами, болью в животе и сильным недомоганием. В тяжелых случаях может отмечаться ацидотическая одышка, гипоксия, гипотермия и кома.

Диагностическими лабораторными показателями являются: низкий показатель pH крови, концентрация лактата в плазме выше 5 ммоль/л, повышенный анионный интервал и соотношение лактат/пируват.

Гипогликемия

Глюкованс® содержит глибенкламид, поэтому прием препарата сопровождается риском возникновения гипогликемии у пациента. Постепенное титрование дозы после начала лечения может предотвратить возникновение гипогликемии. Данное лечение может быть назначено только пациенту, придерживающемуся режима регулярного приема пищи (включая завтрак). Важно, чтобы потребление углеводов было регулярным, т.к. риск развития гипогликемии увеличивается при позднем приеме пищи, недостаточном или несбалансированном потребление углеводов. Развитие гипогликемии наиболее вероятно при гипокалорийной диете, после интенсивной или продолжительной физической нагрузки, при употреблении алкоголя или при приеме комбинации гипогликемических средств.

Из-за компенсаторных реакций, вызванных гипогликемией, может возникать потливость, чувство страха, тахикардия, артериальная гипертензия, сердцебиение, стенокардия и аритмия. Последние симптомы могут отсутствовать, если гипогликемия развивается медленно, в случае вегетативной невропатии или при одновременном приеме бета-адреноблокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина или симпатомиметиков.

Другими симптомами гипогликемии у больных сахарным диабетом могут являться головная боль, голод, тошнота, рвота, выраженная усталость, расстройства сна, возбужденное состояние, агрессия, нарушение концентрации внимания и психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, нарушение зрения, дрожь, паралич, парестезия, головокружение, делирий, судороги, сонливость, бессознательное состояние, поверхностное дыхание и брадикардия.

Осторожное назначение препарата, подбор дозы и надлежащие инструкции для пациента являются важными для снижения риска развития гипогликемии. Если у пациента повторяются приступы гипогликемии, которые являются либо тяжелыми, либо связанными с незнанием симптомов, следует рассмотреть возможность лечения другими гипогликемическими средствами.

Факторы, способствующие развитию гипогликемии:

-одновременное употребление алкоголя, особенно при голодании;

-отказ или (особенно касается пожилых пациентов) неспособность пациента взаимодействовать с врачом и следовать рекомендациям, изложенным в инструкции по применению;

-плохое питание, нерегулярный прием пищи, голодание или изменения в диете;

-дисбаланс между физической нагрузкой и приемом углеводов;

-почечная недостаточность;

-тяжелая печеночная недостаточность;

-передозировка препарата Глюкованс®;

-отдельные эндокринные нарушения: недостаточность функции щитовидной железы, гипофиза и надпочечников;

-одновременный прием отдельных лекарственных препаратов.

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетика и/или фармакодинамика может меняться у пациентов с печеночной недостаточностью или тяжелой почечной недостаточностью. Возникающая у таких пациентов гипогликемия может быть продолжительной, в этом случае следует начать соответствующее лечение.

Нестабильность содержания глюкозы в крови

В случае хирургического вмешательства или другой причины декомпенсации сахарного диабета, рекомендуется предусмотреть временный переход на инсулинотерапию. Симптомами гипергликемии являются учащенное мочеиспускание, выраженная жажда, сухость кожи.

За 48 ч до планового хирургического вмешательства или в/в введения йодсодержащего рентгеноконтрастного средства прием препарата Глюкованс® следует прекратить. Лечение рекомендуется возобновить через 48 ч и только после того как функция почек была оценена и признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять КК и/или содержание креатинина в сыворотке крови: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2-4 раза в год у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с КК на ВГН.

Рекомендуется соблюдать особую осторожность в случаях, когда функция почек может быть нарушена, например, у пациентов пожилого возраста, или в случае начала антигипертензивной терапии, приема диуретиков или НПВС.

Другие меры предосторожности

Пациент должен сообщить врачу о появлении бронхолегочной инфекции или инфекционного заболевания мочеполовых органов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны быть информированы о риске возникновения гипогликемии и должны соблюдать меры предосторожности при управлении автомобилем и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно развитие гипогликемии из-за наличия производного сульфонилмочевины в составе препарата. Длительная передозировка или наличие сопряженных факторов риска могут спровоцировать развитие лактацидоза, т.к. в состав препарата входит метформин.

Лечение: легкие и умеренные симптомы гипогликемии без потери сознания и неврологических проявлений могут быть скорректированы немедленным потреблением сахара. Необходимо выполнить коррекцию дозы и/или изменить режим питания. Возникновение тяжелых гипогликемических реакций у больных сахарным диабетом, сопровождающихся комой, пароксизмом или другими неврологическими расстройствами, требует оказания неотложной медицинской помощи. Необходимо в/в введение раствора декстрозы сразу после установления диагноза или возникновения подозрения на гипогликемию, до госпитализации пациента. После восстановления сознания необходимо дать больному пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

Лактацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактацидоза должно проводиться в клинике. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим выводить лактат и метформин, является гемодиализ.

Клиренс глибенкламида в плазме крови может увеличиваться у пациентов с заболеваниями печени. Поскольку глибенкламид активно связывается с белками крови, то препарат не элиминируется при диализе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

Связанные с применением глибенкламида

При одновременном применении с препаратом Глюкованс® миконазол способен провоцировать развитие гипогликемии (вплоть до развития комы).

Связанные с применением метформина

В зависимости от функции почек прием препарата следует прекратить за 48 ч до или после в/в введения йодсодержащих контрастных средств.

Нерекомендуемые комбинации

Связанные с применением производных сульфонилмочевины

Очень редко наблюдается дисульфирамоподобная реакция (непереносимость алкоголя) при одновременном приеме этанола и глибенкламида. Прием алкоголя может увеличивать гипогликемическое действие (посредством ингибирования компенсаторных реакций или задержки его метаболической инактивации), что может способствовать развитию гипогликемической комы. В период лечения препаратом Глюкованс® следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Фенилбутазон повышает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (замещая производные сульфонилмочевины в местах связывания с белком и/или уменьшая их элиминацию). Предпочтительно использовать другие противовоспалительные средства, которые характеризуются менее выраженным взаимодействием, или предупреждать пациента о необходимости самостоятельного контроля уровня гликемии. При необходимости, следует скорректировать дозу при совместном применении противовоспалительного средства и после его прекращения.

Связанные с применением глибенкламида

Бозентан в комбинации с глибенкламидом повышает риск гепатотоксического действия. Рекомендуется избегать одновременного приема этих препаратов. Также возможно уменьшение гипогликемического эффекта глибенкламида.

Связанные с применением метформина

Риск развития лактацидоза усиливается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания, или плохого питания, или печеночной недостаточности. В период лечения препаратом Глюкованс® следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Связанные с применением всех гипогликемических средств

Хлорпромазин в высоких дозах (100 мг/сут) вызывает повышение уровня гликемии (снижая выброс инсулина). При одновременном применении следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; при необходимости, следует корректировать дозу гипогликемического препарата в ходе одновременного применения нейролептика и после прекращения его применения.

ГКС и тетракозактид вызывают увеличение содержания глюкозы в крови, иногда сопровождающееся кетозом (ГКС вызывают снижение толерантности к глюкозе). При одновременном применении следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; при необходимости, следует скорректировать дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения ГКС и после прекращения их применения.

Даназол оказывает гипергликемическое действие. При необходимости лечения даназолом и при прекращении приема последнего требуется коррекция дозы препарата Глюкованс® под контролем уровня гликемии.

Бета$_2$-адреномиметики за счет стимуляции β_2-адренорецепторов повышают концентрацию глюкозы в крови. При одновременном применении следует предупредить пациента и установить контроль содержания глюкозы в крови, возможен перевод на инсулинотерапию.

Диуретики способны увеличивать содержание глюкозы в крови. При одновременном применении следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы препарата Глюкованс® в ходе одновременного применения с диуретиками и после прекращения их применения.

Применение ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл) способствует снижению содержания глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата Глюкованс® в ходе одновременного применения с ингибиторами АПФ и после прекращения их применения.

Связанные с применением метформина

Лактацидоз, возникающий при приеме метформина на фоне функциональной почечной недостаточности, вызванной приемом диуретиков, особенно "петлевых".

Связанные с применением глибенкламида

Бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и симпатомиметики маскируют некоторые симптомы гипогликемии: сердцебиение и тахикардию; большинство неселективных бета-адреноблокаторов повышают частоту развития и тяжесть гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения.

При одновременном применении с флуконазолом происходит увеличение $T_{1/2}$ глибенкламида с возможным возникновением проявлений гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы препарата Глюкованс® в ходе одновременного лечения флуконазолом и после прекращения его применения.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Связанные с применением глибенкламида

Глюкованс® способен уменьшать антидиуретический эффект десмопрессина.

На фоне применения глибенкламида имеется риск развития гипогликемии при назначении антибактериальных лекарственных средств производных сульфаниламида, фторхинолонов, антикоагулянтов (производных кумарина), ингибиторов МАО, хлорамфеникола, пентоксифиллина, гиполипидемических препаратов из группы фибратов, дизопирамида.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ООО "Никомед Дистрибъюшн Сентэ"
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-центр "Фьюжн Парк"
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 937-33-05

☆ГЛЮКОФАЖ® (GLUCOPHAGE®)

METFORMIN

зарегистрировано
MERCK SANTE s.a.s. (Франция)
произведено
MERCK SANTE s.a.s. (Франция)
или MERCK S.L. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – однородная белая масса.

1 таб.
метформина гидрохлорид .... 500 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 20 мг, магния стеарат – 5.0 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 4.0 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – однородная белая масса.

1 таб.
метформина гидрохлорид .... 850 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 34 мг, магния стеарат – 8.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 6.8 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с обеих сторон и гравировкой "1000" на одной стороне; на поперечном разрезе – однородная белая масса.

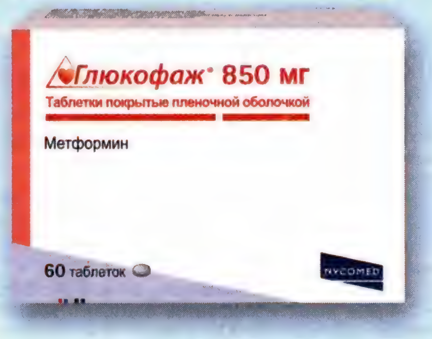
1 таб.
метформина гидрохлорид .... 1000 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 40 мг, магния стеарат – 10.0 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай чистый – 21 мг (гипромеллоза – 90.90%, макрогол 400 – 4.550%, макрогол 8000 – 4.550%).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Глюкофаж® 500 мг
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Метформин
60 таблеток
NYCOMED



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов.

Глюкофаж® снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического действия у здоровых лиц.

Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, ЛПНП и ТГ.

На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь метформин достаточно полно абсорбируется из ЖКТ. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. C_{max} в плазме составляет приблизительно 2 мкг/мл или 15 мкмоль и достигается через 2.5 ч.

Распределение

Метформин быстро распределяется в ткани организма. Практически не связывается с белками плазмы.

Метаболизм

В очень незначительной степени подвергается метаболизму и выводится почками.

Выведение

Клиренс метформина у здоровых лиц составляет 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем КК), что свидетельствует об активной канальцевой секреции. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 6.5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ возрастает, появляется риск кумуляции метформина в организме.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:

- у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими препаратами, или с инсулином;
- у детей в возрасте 10 лет и старше в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь.

Взрослые

Монотерапия и комбинированная терапия с другими пероральными гипогликемическими средствами

Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза/сут после или во время приема пищи. Возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови.

Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема.

Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.

Пациенты, получающие метформин в дозах 2000-3000 мг/сут, могут быть переведены на прием препарата Глюкофаж® 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема.

В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата необходимо прекратить прием другого препарата и начать прием препарата Глюкофаж® в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином

Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза/сут, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови.

Дети и подростки

У детей в возрасте 10 лет и старше Глюкофаж® можно применять как в виде монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 1 раз/сут после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема.

Пациенты пожилого возраста

Из-за возможного снижения функции почек дозу метформина необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек (определять содержание креатинина в сыворотке крови не менее 2-4 раз в год).

Глюкофаж® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000). Побочное действие представлено в порядке снижения значимости.

Со стороны обмена веществ: очень редко – лактацидоз; при длительном применении возможно снижение всасывания витамина B_{12}. Снижение уровня витамина B_{12} необходимо принимать во внимание у пациентов с мегалобластной анемией.

Со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто эти симптомы возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин 2 или 3 раза/сут во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – эритема, зуд, сыпь.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение показателей функции печени, гепатит. После отмены метформина побочные реакции полностью исчезают.

Опубликованные данные, постмаркетинговые данные, а также данные контролируемых клинических исследований в ограниченной детской популяции в возрастной группе от 10 до 16 лет показывают, что побочные эффекты у детей по характеру и тяжести схожи с таковыми у взрослых пациентов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к компонентам препарата;
– диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома;
– почечная недостаточность или нарушение функции почек (КК <60 мл/мин);
– острые состояния, при которых имеется риск развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок;
– клинические выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
– обширные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инсулинотерапии);
– печеночная недостаточность, нарушения функции печени;
– хронический алкоголизм, острое отравление этанолом;
– беременность;
– лактацидоз (в т.ч. в анамнезе);
– период не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного средства;
– соблюдение гипокалорийной диеты (<1000 ккал/сут).

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (что связано с повышенным риском развития у них лактацидоза); в период грудного вскармливания.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности.

Декомпенсированный сахарный диабет при беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной смертности. Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что применение метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей.

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина, препарат должен быть отменен, и назначена инсулинотерапия. Необходимо поддерживать содержание глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме для снижения риска возникновения пороков развития плода.

Метформин выделяется с грудным молоком. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендовано. Решение о прекращении грудного вскармливания следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лактацидоз

Лактацидоз является редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактацидоза.

Следует учитывать риск развития лактацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими симптомами, болью в животе и выраженной астенией. Лактацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой.

Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови (<7.25), содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять КК: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2-4 раза в год у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с КК на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пациентов пожилого возраста, при одновременном применении антигипертензивных препаратов, диуретиков или НПВС.

Использование в педиатрии

Диагноз сахарного диабета 2 типа должен быть подтвержден до начала лечения метформином.

В ходе клинических исследований продолжительностью 1 год было показано, что метформин не влияет на рост и половое созревание. Однако в виду отсутствия долгосрочных данных, рекомендован тщательный контроль последующего влияния метформина на эти параметры у детей, особенно в период полового созревания. Наиболее тщательный контроль необходим **детям в возрасте 10-12 лет**.

Другие меры предосторожности

Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут).

Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.

Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (в т.ч. производными сульфонилмочевины, репаглинидом).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Монотерапия препаратом Глюкофаж® не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее, следует предостеречь пациентов о риске гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (в т.ч. с производными сульфонилмочевины, инсулином, репаглинидом).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при применении метформина в дозе 85 г (в 42.5 раз превышающей максимальную суточную дозу) не наблюдалось гипогликемии, однако отмечалось развитие лактацидоза.

Значительная передозировка или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактацидоза.

Лечение: немедленная отмена препарата Глюкофаж®, срочная госпитализация, определение концентрации лактата в крови; при необходимости проводят симптоматическую терапию. Для выведения из организма лактата и метформина наиболее эффективен гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактацидоза. Лечение препаратом Глюкофаж® необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь – при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактацидоза, особенно в случае:
- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печеночной недостаточности.

Во время применения препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Не рекомендуется одновременное применение даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® под контролем концентрации глюкозы в крови.

Хлорпромазин при применении в высоких дозах (100 мг/сут) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем концентрации глюкозы в крови.

ГКС для системного и местного применения снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата Глюкофаж® под контролем концентрации глюкозы в крови.

Одновременный прием "петлевых" диуретиков может привести к развитию лактацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать Глюкофаж®, если КК менее 60 мл/мин.

Бета$_2$-адреномиметики в виде инъекций повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции β_2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначить инсулин.

При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Ингибиторы АПФ и другие антигипертензивные лекарственные средства могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении препарата Глюкофаж® с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Нифедипин повышает абсорбцию и C_{max} метформина.

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max}.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности для таблеток 500 мг и 850 мг – 5 лет. Срок годности для таблеток 1000 мг – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ООО "Никомед Дистрибъюшн Сентэ"
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-центр "Фьюжн Парк"
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 937-33-05

☆ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (GLUCOPHAGE® LONG) 500 мг

METFORMIN

зарегистрировано и произведено
MERCK SANTE s.a.s. (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с гравировкой "500" на одной стороне.

	1 таб.
метформина гидрохлорид	500 мг

Вспомогательные вещества: кармеллоза натрия – 50 мг, гипромеллоза 2910 – 10 мг, гипромеллоза 2208 – 358 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 102 мг, магния стеарат – 3.5 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

ГЛЮКОФАЖ ЛОНГ 500 мг
Таблетки пролонгированного действия
Метформин
60 таблеток
NYCOMED

Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

На фоне применения метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После перорального приема препарата в форме таблетки пролонгированного действия всасывание метформина замедленно по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения C_{max} метформина при приеме таблеток Глюкофаж® Лонг пролонгированного действия составляет 7 ч. В то же время T_{max} для таблетки с обычным высвобождением составляет 2.5 ч.

В равновесном состоянии, идентичном C_{ss} метформина в форме таблеток с обычным профилем высвобождения, C_{max} и AUC увеличиваются не пропорционально дозе. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия AUC аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением 2 раза/сут.

Колебания C_{max} и AUC у отдельных пациентов в случае приема метформина в форме таблеток пролонгированного действия аналогичны тем же показателями, как и в случае приема таблеток с обычным профилем высвобождения.

Всасывание метформина из таблеток пролонгированного действия не изменяется в зависимости от приема пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительное. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. Средний V_d колеблется в диапазоне 63-276 л.

Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

Метаболизм

Метаболитов у человека не обнаружено.

Выведение

После перорального приема $T_{1/2}$ составляет около 6.5 ч. Метформин выводится в неизмененном виде почками. Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально КК, увеличивается $T_{1/2}$, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок (особенно у пациентов с ожирением):

- в качестве монотерапии;
- в сочетании с другими пероральными гипогликемическими препаратами, или в сочетании с инсулином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут, во время ужина. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Дозу препарата Глюкофаж® Лонг следует подбирать индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови.

Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациенту необходимо сообщить об этом врачу.

В случае пропуска очередной дозы следующую дозу следует принять в обычное время. Нельзя удваивать дозу препарата Глюкофаж® Лонг.

Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами

Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемая начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 500 мг (1 таб.) 1 раз/сут во время ужина.

В зависимости от содержания глюкозы в плазме крови, через каждые 10-15 дней дозу медленно увеличивают на 500 мг до максимальной суточной дозы. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Максимальная суточная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 2000 мг (4 таб.). Если контроль содержания глюкозы не достигается при максимальной суточной дозе, принимаемой 1 раз/сут во время ужина, то можно рассмотреть возможность разделения этой дозы на несколько приемов в день по следующей схеме: 2 таб. во время завтрака и 2 таб. во время ужина.

Если адекватный контроль гликемии не достигается при применении препарата Глюкофаж® Лонг в дозе 2000 мг, возможен переход на метформин в форме таблеток с обычным профилем высвобождения (например, Глюкофаж®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) с максимальной суточной дозой 3000 мг.

Для пациентов, уже получающих лечение метформином, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть равной суточной дозе препарата в форме таблеток с обычным профилем высвобождения.

Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным профилем высвобождения в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на Глюкофаж® Лонг.

В случае планирования перехода с другого гипогликемического средства: необходимо прекратить прием другого препарата и начать прием препарата Глюкофаж® Лонг в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином

Для достижения лучшего контроля содержания глюкозы в крови метформин можно применять в комбинации с инсулином. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 500 мг (1 таб.) 1 раз/сут во время ужина, а дозу инсулина подбирают, исходя из результатов измерения содержания глюкозы в плазме крови.

У пациентов пожилого возраста и пациентов со сниженной функцией почек дозу корректируют на основании оценки почечной функции, которую необходимо проводить регулярно, не менее 2 раз в год.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), единичные – не могут оцениваться при имеющихся данных.

Со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко – нарушение показателей функции печени или гепатит; после отмены метформина нежелательные явления полностью исчезают.

Со стороны кожных покровов: очень редко – эритема, зуд, крапивница.

Со стороны обмена веществ: очень редко – лактацидоз. При длительном приеме метформина возможно снижение всасывания витамина B_{12}. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или отмечаются другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, пациенту необходимо сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (КК <60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, в т.ч. дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных и мочевыводящих путей), шок;
- клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии;
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- лактацидоз (в т.ч. и в анамнезе);
- применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества;
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- беременность;
- детский и подростковый возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактацидоза; в период лактации (грудного вскармливания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Декомпенсированый сахарный диабет при беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной смертности.

Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что применение метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей.

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне применения метформина препарат следует отменить и назначить инсулинотерапию. Необходимо поддерживать концентрацию глюкозы в крови на уровне, наиболее близком к норме для снижения риска возникновения пороков развития плода.

Метформин выводится с грудным молоком. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период кормления грудью не рекомендовано. Решение о прекращении кормления грудью следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лактацидоз

Лактацидоз является крайне редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактацидоза у пациентов, получавших метформин, возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как плохо контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактацидоза.

Следует учитывать риск развития лактацидоза при появлении неспецифических признаков таких, как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсией, болью в животе, общей слабостью и сильным недомоганием.

Лактацидоз характеризуется ацидотической одышкой, рвотой, болью в животе, мышечными судорогами и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови (<7.25), содержание лактата в плазме крови >5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на лактацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения, и регулярно в последующем, необходимо определять КК: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2-4 раза в год у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с КК на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пациентов пожилого возраста, при одновременном применении гипотензивных препаратов, диуретиков или НПВС.

Другие меры предосторожности

Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня.

Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут). Также пациентам следует регулярно выполнять физические упражнения.

Пациентам следует сообщать врачу о каком-либо проводимом лечении и любых инфекционных заболеваниях, таких как инфекции дыхательных и мочевыводящих путей.

Следует регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.

Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом). Симптомами гипогликемии являются слабость, головная боль, головокружение, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение, нарушение зрения или нарушение концентрации внимания.

Необходимо предупредить пациента, что неактивные компоненты препарата Глюкофаж® Лонг могут выделяться в неизмененном виде через кишечник, что не влияет на терапевтическую активность препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Монотерапия препаратом Глюкофаж® Лонг не вызывает гипогликемии, и поэтому не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Тем не менее, следует предостеречь пациентов о риске гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при применении метформина в дозе 85 г (в 42.5 раз превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось, однако в этом случае наблюдалось развитие лактацидоза. Значительная передозировка или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактацидоза.

Лечение: в случае появления признаков лактацидоза лечение препаратом необходимо немедленно прекратить, пациента срочно госпитализировать и, определив концентрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

На фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактацидоза. Глюкофаж® Лонг следует отменить за 48 ч до и не возобновлять ранее 48 ч после рентгенологического исследования с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Прием этанола повышает риск развития лактацидоза во время острой алкогольной интоксикации, особенно в случае недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты, а также печеночной недостаточности. Во время лечения не следует применять лекарственные средства, содержащие этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Лекарственные средства с непрямым гипергликемическим действием (например, ГКС и тетракозактид для системного и местного применения), бета$_2$-адреномиметики, даназол, хлорпромазин при приеме в высоких дозах (100 мг/сут) и диуретики: может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза препарата Глюкофаж® Лонг может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения, исходя из уровня гликемии.

Одновременный прием "петлевых" диуретиков может привести к развитию лактацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать Глюкофаж® Лонг, если КК менее 60 мл/мин.

Антигипертензивные лекарственные средства класса ингибиторов АПФ могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении препарата Глюкофаж® Лонг с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Нифедипин повышает абсорбцию и C_{max} метформина.

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max}.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ООО "Никомед Дистрибъюшн Сентэ"
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-центр "Фьюжн Парк"
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 937-33-05

☆ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (GLUCOPHAGE® LONG) 750 мг

METFORMIN

зарегистрировано
MERCK SANTE s.a.s. (Франция)
произведено
MERCK KGaA (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с гравировкой "750" на одной стороне и "Merck" – на другой.

	1 таб.
метформина гидрохлорид	750 мг

Вспомогательные вещества: кармеллоза натрия – 37.5 мг, гипромеллоза 2208 – 294.24 мг, магния стеарат – 5.3 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ГЛЮКОФАЖ ЛОНГ 750 мг
Таблетки пролонгированного действия
Метформин
60 таблеток
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

На фоне применения метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После перорального приема препарата в форме таблетки пролонгированного действия всасывание метформина замедленно по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. После приема внутрь 2 таб. (1500 мг) препарата Глюкофаж® Лонг среднее время достижения C_{max} метформина (1193 нг/мл) в плазме крови составляет 5 ч (в промежутке 4-12 ч). В то же время T_{max} для таблетки с обычным высвобождением составляет 2.5 ч.

В равновесном состоянии, идентичном C_{ss} метформина в форме таблеток с обычным профилем высвобождения, C_{max} и AUC увеличиваются не пропорционально дозе. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия AUC аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением 2 раза/сут.

Колебания C_{max} и AUC у отдельных пациентов в случае приема метформина в форме таблеток пролонгированного действия аналогичны тем же показателями, как и в случае приема таблеток с обычным профилем высвобождения.

Всасывание метформина из таблеток пролонгированного действия не изменяется в зависимости от приема пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительное. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. Средний V_d колеблется в диапазоне 63-276 л.

Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

Метаболизм

Метаболитов у человека не обнаружено.

Выведение

После перорального приема $T_{1/2}$ составляет около 6.5 ч. Метформин выводится в неизмененном виде почками. Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально КК, увеличивается $T_{1/2}$, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок (особенно у пациентов с ожирением):

- в качестве монотерапии;
- в сочетании с другими пероральными гипогликемическими препаратами, или в сочетании с инсулином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут, во время ужина. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Дозу препарата Глюкофаж® Лонг следует подбирать индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови.

Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациенту необходимо сообщить об этом врачу.

В случае пропуска очередной дозы следующую дозу следует принять в обычное время. Нельзя удваивать дозу препарата Глюкофаж® Лонг.

Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами

Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемая начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 1 таб. 1 раз/сут.

Через каждые 10-15 дней проведенного лечения дозу рекомендуется скорректировать на основании результатов измерения концентрации глюкозы крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Рекомендованная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 1500 мг (2 таб.) 1 раз/сут. Если при приеме рекомендованной дозы не удается достичь адекватного контроля гликемии, возможно увеличение дозы до максимальной – 2250 мг (3 таб.) 1 раз/сут.

Если адекватный контроль гликемии не достигается при приеме 3 таб. по 750 мг 1 раз/сут, то возможен переход на препарат метформина с обычным высвобождением активного вещества (например, Глюкофаж®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) с максимальной суточной дозой 3000 мг.

Для пациентов, уже получающих лечение таблетками метформина, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением. Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендуется переход на Глюкофаж® Лонг.

В случае планирования перехода с другого гипогликемического средства: необходимо прекратить прием другого препарата и начать прием препарата Глюкофаж® Лонг в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином

Для достижения лучшего контроля концентрации глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет 1 таб. 750 мг 1 раз/сут во время ужина, при этом дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения содержания глюкозы в крови.

У пациентов пожилого возраста и пациентов со сниженной функцией почек дозу корректируют на основании оценки почечной функции, которую необходимо проводить регулярно, не менее 2 раз в год.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), единичные – не могут оцениваться при имеющихся данных.

Со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко – нарушение показателей функции печени или гепатит; после отмены метформина нежелательные явления полностью исчезают.

Со стороны кожных покровов: очень редко – эритема, зуд, крапивница.

Со стороны обмена веществ: очень редко – лактацидоз. При длительном приеме метформина возможно снижение всасывания витамина B_{12}. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или отмечаются другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, пациенту необходимо сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (КК <60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, в т.ч. дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных и мочевыводящих путей), шок;
- клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии;
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- лактацидоз (в т.ч. и в анамнезе);
- применение в течение не менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества;
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- беременность;
- детский и подростковый возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактацидоза; в период лактации (грудного вскармливания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Декомпенсированный сахарный диабет при беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной смертности.

Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что применение метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей.

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне применения метформина препарат следует отменить и назначить инсулинотерапию. Необходимо поддерживать концентрацию глюкозы в крови на уровне, наиболее близком к норме для снижения риска возникновения пороков развития плода.

Метформин выводится с грудным молоком. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период кормления грудью не рекомендовано. Решение о прекращении кормления грудью следует принимать с учетом пользы грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лактацидоз

Лактацидоз является крайне редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактацидоза у пациентов, получавших метформин, возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как плохо контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактацидоза.

Следует учитывать риск развития лактацидоза при появлении неспецифических признаков таких, как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсией, болью в животе, общей слабостью и сильным недомоганием.

Лактацидоз характеризуется ацидотической одышкой, рвотой, болью в животе, мышечными судорогами и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови (<7.25), содержание лактата в плазме крови >5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на лактацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения, и регулярно в последующем, необходимо определять КК: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2-4 раза в год у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с КК на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пациентов пожилого возраста, при одновременном применении гипотензивных препаратов, диуретиков или НПВС.

Другие меры предосторожности

Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня.

Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут). Также пациентам следует регулярно выполнять физические упражнения.

Пациентам следует сообщать врачу о каком-либо проводимом лечении и любых инфекционных заболеваниях, таких как инфекции дыхательных и мочевыводящих путей.

Следует регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.

Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом). Симптомами гипогликемии являются слабость, головная боль, головокружение, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение, нарушение зрения или нарушение концентрации внимания.

Необходимо предупредить пациента, что неактивные компоненты препарата Глюкофаж® Лонг могут выделяться в неизменном виде через кишечник, что не влияет на терапевтическую активность препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Монотерапия препаратом Глюкофаж® Лонг не вызывает гипогликемии, и поэтому не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Тем не менее, следует предостеречь пациентов о риске гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при применении метформина в дозе 85 г (в 42.5 раз превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось, однако в этом случае наблюдалось развитие лактацидоза. Значительная передозировка или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактацидоза.

Лечение: в случае появления признаков лактацидоза лечение препаратом необходимо немедленно прекратить, пациента срочно госпитализировать и, определив концентрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

На фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактацидоза. Глюкофаж® Лонг следует отменить за 48 ч до и не возобновлять ранее 48 ч после рентгенологического исследования с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Прием этанола повышает риск развития лактацидоза во время острой алкогольной интоксикации, особенно в случае недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты, а также печеночной недостаточности. Во время лечения не следует применять лекарственные средства, содержащие этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Лекарственные средства с непрямым гипергликемическим действием (например, ГКС и тетракозактид для системного и местного применения), бета$_2$-адреномиметики, даназол, хлорпромазин при приеме в высоких дозах (100 мг/сут) и диуретики: может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза препарата Глюкофаж® Лонг может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения, исходя из уровня гликемии.

Одновременный прием "петлевых" диуретиков может привести к развитию лактацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать Глюкофаж® Лонг, если КК менее 60 мл/мин.

Антигипертензивные лекарственные средства класса ингибиторов АПФ могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении препарата Глюкофаж® Лонг с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Нифедипин повышает абсорбцию и C_{max} метформина.

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max}.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ООО "Никомед Дистрибъюшн Сентэ"
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-центр "Фьюжн Парк"
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 937-33-05

ГЛЮРЕНОРМ® (GLURENORM®)

GLIQUIDONE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM ELLAS A.E. (Греция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, гладкие, круглые, со скошенными краями, с риской на одной стороне и с гравировкой "57С" по обе стороны риски; на другой стороне выгравирован логотип фирмы.

	1 таб.
гликвидон	30 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 134.6 мг, крахмал кукурузный высушенный – 70 мг, крахмал кукурузный растворимый – 5 мг, магния стеарат – 0.4 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.

Глюренорм®
гликвидон
30 мг
60 таблеток
Для приема внутрь
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемический препарат для перорального применения, производное сульфонилмочевины II поколения. Обладает панкреатическим и внепанкреатическим эффектами. Стимулирует секрецию инсулина, потенцируя глюкозо-опосредованный путь образования инсулина. В опытах на животных было показано, что Глюренорм® уменьшает инсулинорезистентность в печени и жировой ткани посредством увеличения рецепторов к инсулину, а также стимуляции пострецепторного механизма, опосредованного инсулином.

Гипогликемический эффект развивается через 60-90 минут после приема внутрь, максимум действия наступает через 2-3 ч и длится около 8-10 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь однократной дозы гликвидона (15 мг или 30 мг) препарат быстро и практически полностью (80-95%) всасывается из ЖКТ, достигая концентрации в плазме 0.65 мкг/мл (диапазон 0.12-2.14 мкг/мл). Среднее время достижения C_{max} препарата в плазме составляет 2 ч 15 мин (диапазон: 1.25-4.75 ч). Значение $AUC_{0-\infty}$ составляет 5.1 мкг×ч/мл (диапазон: 1.5-10.1 мкг×ч/мл).

Не имеется различий в фармакокинетических показателях у пациентов с сахарным диабетом и у здоровых лиц.

Распределение

Гликвидон имеет высокое сродство к белкам плазмы (>99%). Нет данных о возможном прохождении гликвидона или его метаболитов через ГЭБ или плаценту. Нет данных о возможности проникновения гликвидона в грудное молоко.

Метаболизм

Гликвидон полностью метаболизируется печенью, главным образом гидроксилированием и деметилированием. Метаболиты гликвидона не имеют или имеют слабо выраженную фармакологическую активность по сравнению с исходным веществом.

Выведение

Основная часть метаболитов выводится через кишечник. Почками выводится лишь небольшая часть метаболитов. В исследованиях показано, что после приема внутрь около 86% меченного изотопом препарата (^{14}C) выводится через кишечник. Независимо от дозы и способа введения, почками выводится около 5% (в виде метаболитов) от введенного количества препарата. Уровень выведения Глюренорма почками остается минимальным даже при регулярном назначении.

$T_{1/2}$ составляет 1.2 ч (в диапазоне – 0.4-3.0 ч), конечный $T_{1/2}$ составляет, приблизительно, 8 ч (в диапазоне – 5.7-9.4 ч).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пожилых пациентов и пациентов среднего возраста фармакокинетические показатели аналогичны. Основная часть препарата выводится через кишечник. Есть данные о том, что метаболизм препарата не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью. Выведение гликвидона почками незначительно, у пациентов с нарушением функции почек препарат не накапливается.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 2 типа у пациентов среднего и пожилого возраста (при неэффективности диетотерапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют внутрь. Необходимо соблюдать рекомендации врача относительно дозы препарата и соблюдения диеты. Не следует прекращать прием препарата без консультации с врачом.

Начальная доза Глюренорма обычно составляет 1/2 таб. (15 мг) во время завтрака. Препарат необходимо принимать в начале еды. После приема Глюренорма, прием пищи не следует пропускать.

Если прием 1/2 таб. (15 мг) не приводит к адекватному улучшению, после консультации с врачом, дозу следует постепенно увеличить. Если суточная доза Глюренорма не превышает 2 таб. (60 мг), она может быть назначена в 1 прием, во время завтрака.

При назначении более высокой дозы, лучший эффект может быть достигнут при приеме суточной дозы, разделенной на 2-3 приема. В этом случае самая высокая доза должна быть принята за завтраком. Увеличение дозы более 4 таб. (120 мг)/сут обычно не приводит к дальнейшему увеличению эффективности.

Максимальная суточная доза – 4 таб. (120 мг).

Пациенты с нарушением функции почек

Около 5% метаболитов препарата выводится почками. У пациентов с нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Прием дозы, превышающей 75 мг, у пациентов с нарушением функции печени требует тщательного контроля состояния пациента. Препарат не следует назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, т.к. 95% дозы метаболизируется в печени и выводится через кишечник.

Комбинированная терапия

При недостаточном клиническом эффекте монотерапии препаратом Глюренорм® может быть рекомендовано только дополнительное назначение метформина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, парестезия, чувство усталости.

Со стороны органа зрения: нарушения аккомодации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, экстрасистолия, сердечно-сосудистая недостаточность, гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, запор, диарея, чувство дискомфорта в области живота, сухость полости рта, холестаз.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, реакция фотосенсибилизации.

Прочие: боль в грудной клетке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический ацидоз, кетоацидоз, прекома и кома;
- состояние после резекции поджелудочной железы;
- острая перемежающаяся порфирия;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- некоторые острые состояния (например, инфекционные заболевания или большие хирургические операции);
- редкие наследственные заболевания, такие как галактоземия, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период лактации (период грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе);
- повышенная чувствительность к сульфаниламидам.

С *осторожностью*

- лихорадочный синдром;
- заболевания щитовидной железы (с нарушением функции);
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- алкоголизм.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Нет данных по применению гликвидона у женщин в период беременности и грудного вскармливания.

Неизвестно, проникает ли гликвидон или его метаболиты в грудное молоко. У беременных женщин с сахарным диабетом необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в плазме. Прием пероральных антидиабетических средств у беременных женщин не обеспечивает должного контроля уровня углеводного обмена. Поэтому применение препарата Глюренорм® в период беременности и кормления грудью противопоказано.

В случае возникновения беременности или при планировании беременности в период применения препарата Глюренорм®, препарат следует отменить и перейти на инсулин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентам с сахарным диабетом необходимо строго соблюдать рекомендации врача. Особенно тщательный контроль нужен при подборе дозы или при переходе с другого гипогликемического препарата.

Пероральные гипогликемические средства не должны заменять лечебную диету, которая позволяет контролировать массу тела пациента. Пропуск приема пищи или несоблюдение рекомендаций врача может значительно снизить концентрацию глюкозы в крови и привести к потере сознания. При приеме таблетки до еды, а не как рекомендовано, в начале еды, влияние препарата на концентрацию глюкозы в крови более выражено, что повышает риск развития гипогликемии.

При появлении симптомов гипогликемии необходимо незамедлительно принять пищу, содержащую сахар. В случае сохраняющегося гипогликемического состояния следует немедленно обратиться к врачу.

Физическая нагрузка может усилить гипогликемическое действие.

Алкоголь или стресс могут усиливать или уменьшать гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины.

Применение производных сульфонилмочевины у пациентов, страдающих недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, может привести к гемолитической анемии. Т.к. Глюренорм® относится к производным сульфонилмочевины, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и, по возможности, необходимо принять решение о смене препарата.

Одна таблетка преапарата Глюренорм® содержит 134.6 мг лактозы (538.4 мг лактозы в максимальной суточной дозе). Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как галактоземия, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, не должны принимать Глюренорм®.

Гликвидон относится к производным сульфонилмочевины короткого действия и поэтому применяется у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с повышенным риском гипогликемии, например, у пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек.

Поскольку выведение гликвидона почками незначительно, Глюренорм® может применяться у пациентов с почечными нарушениями и диабетической нефропатией. Однако лечение пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует проводить под тщательным медицинским наблюдением.

Есть данные, что применение гликвидона у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих сопутствующие заболевания печени, эффективно и безопасно. Только выведение неактивных метаболитов у таких пациентов несколько задерживается. Однако пациентам с сахарным диабетом и сопутствующими тяжелыми нарушениями функции печени назначение препарата не рекомендуется.

Во время клинических исследований выявлено, что применение препарата Глюренорм® в течение 18 и 30 месяцев не приводило к увеличению массы тела, даже были отмечены случаи снижения массы тела на 1-2 кг. В сравнительных исследованиях с другими производными сульфонилмочевины было доказано, что у пациентов, принимающих Глюренорм® более года, нет значительных изменений массы тела.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Однако пациенты должны быть предупреждены о таких проявлениях гипогликемии как сонливость, головокружение, нарушение аккомодации, которые могут возникнуть на фоне приема препарата. Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами. При гипогликемических состояниях следует избегать управления транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка производными сульфонилмочевины может привести к гипогликемии.

Симптомы: тахикардия, повышенное потоотделение, чувство голода, сердцебиение, тремор, головная боль, бессонница, раздражительность, нарушение речи и зрения, двигательное беспокойство и потеря сознания.

Лечение: в случае появления симптомов гипогликемии следует принять внутрь глюкозу (декстрозу) или продукты, богатые углеводами. При тяжелой гипогликемии (потеря сознания, кома) в/в вводят декстрозу. После восстановления сознания – прием легкоусвояемых углеводов (во избежание повторного развития гипогликемии).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно усиление гипогликемического действия при одновременном назначении гликвидона и ингибиторов АПФ, аллопуринола, анальгетиков и НПВС, противогрибковых препаратов, хлорамфеникола, кларитромицина, клофибрата, производных кумарина, фторхинолонов, гепарина, ингибиторов МАО, сульфинпиразона, сульфониламидов, тетрациклинов и трициклических антидепрессантов, циклофосфамида и его производных, инсулина и пероральных гипогликемических средств.

Бета-адреноблокаторы, симпатолитики (включая клонидин), резерпин и гуанетидин могут усиливать гипогликемический эффект и одновременно маскировать симптомы гипогликемии.

Возможно уменьшение гипогликемического действия при одновременном назначении гликвидона и аминоглутетимида, симпатомиметиков, ГКС, тиреоидных гормонов, глюкагона, тиазидных и "петлевых" диуретиков, пероральных контрацептивов, диазоксида, фенотиазина и препаратов, содержащих никотиновую кислоту.

Барбитураты, рифампицин и фенитоин также могут уменьшать гипогликемический эффект гликвидона.

Усиление или ослабление гипогликемического эффекта гликвидона было описано при приеме блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов (циметидин, ранитидин) и этанола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

ГОРДОКС® (GORDOX®)

APROTININ

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения бесцветный или слегка окрашенный.

	1 мл	1 амп.
апротинин	10 000 КИЕ	100 000 КИЕ

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 85 мг, бензиловый спирт – 100 мг, вода д/и – до 10 мл.

10 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – поддоны пластиковые (5) в комплекте с двумя дополнительными поддонами – коробки картонные.

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
VIDAL
VIDAL
VIDAL

ГОРМЕЛЬ СН (HORMEEL SN)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** бесцветные или светло-желтого цвета, прозрачные, с запахом этанола.

	100 г
Sepia officinalis (Sepia) (сепия оффициналис (сепия)) D6	5 г
Calcium carbonicum Hahnemanni (Conchae) (кальциум карбоникум Ганеманни (конхе)) D8	10 г
Acidum nitricum (ацидум нитрикум) D4	5 г
Conyza canadensis (Erigeron canadensis) (кониза канаденсис (эригерон канаденсис)) D3	5 г
Viburnum opulus (вибурнум опулюс) D3	5 г
Pulsatilla pratensis (Pulsatilla) (пульсатилла пратензис (пульсатилла)) D4	5 г
Cyclamen purpurascens (Cyclamen) (цикламен пурпуресценс (цикламен)) D4	5 г
Strychnos ignatii (Ignatia) (стрихнос игнатии (игнатия)) D6	5 г
Aquilegia vulgaris (Aquilegia) (аквилегия вульгарис (аквилегия)) D4	10 г
Origanum majorana (Majorana) (ориганум майорана (майорана)) D4	10 г
Myristica fragrans (Nux moschata) (миристика фрагранс (нукс мошата)) D6	10 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

ГРАНДАКСИН® (GRANDAXIN®)

TOFISOPAM

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или серовато-белого цвета, круглые, плоские, в виде диска, с фаской, с гравировкой "GRANDAX" на одной стороне и с риской на другой стороне, без запаха или почти без запаха.

	1 таб.
тофизопам	50 мг

Вспомогательные вещества: стеариновая кислота – 1 мг, магния стеарат – 1 мг, желатин – 3.5 мг, тальк – 2 мг, крахмал картофельный – 20.5 мг, лактозы моногидрат – 92 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Грандаксин®
Тофизопам
50 мг
60 таблеток
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Транквилизатор. Препарат из группы производных бензодиазепина (атипичное производное бензодиазепина). Оказывает анксиолитическое действие, практически не сопровождающееся седативным, миорелаксирующим, противосудорожным эффектом. Является психовегетативным регулятором, устраняет различные формы вегетативных нарушений. Обладает умеренной стимулирующей активностью.

Вследствие отсутствия миорелаксирующего эффекта препарат можно применять у больных с миопатией и миастенией.

Вследствие атипичности химической структуры, в отличие от классических производных бензодиазепина, Грандаксин® в терапевтических дозах не потенцирует действие алкоголя и практически не вызывает развитие физической, психической зависимости и синдрома отмены.

Грандаксин® относится к дневным транквилизаторам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается в течение 2 ч, после этого концентрация в плазме снижается моноэкспоненциально.

Распределение

Тофизопам не кумулирует в организме.

Метаболизм

Метаболиты тофизопама не обладают фармакологической активностью.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 6-8 ч.

Выводится главным образом с мочой (60-80%) в форме конъюгатов с глюкуроновой кислотой и в меньшей степени (около 30%) – с калом.

ПОКАЗАНИЯ

- неврозы и неврозоподобные состояния (состояния, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, умеренно выраженной тревогой, апатией, пониженной активностью, навязчивыми переживаниями);
- реактивная депрессия с умеренно выраженными психопатологическими симптомами;
- расстройство психической адаптации (посттравматическое стрессовое расстройство);
- климактерический синдром (как самостоятельное средство, а также в комбинации с гормональными препаратами);
- синдром предменструального напряжения;
- кардиалгии (в виде монотерапии или в комбинации с другими препаратами);
- синдром алкогольной абстиненции;
- миастения, миопатии, неврогенные мышечные атрофии и другие патологические состояния со вторичными невротическими симптомами в случаях, когда противопоказаны анксиолитики с выраженным миорелаксирующим действием.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально с учетом состояния больного, клинической формы заболевания и индивидуальной чувствительности к препарату.

Взрослым назначают по 50-100 мг (1-2 таб.) 1-3 раза/сут. При нерегулярном применении можно принять 1-2 таб. Максимальная суточная доза – 300 мг.

Пациентам пожилого возраста и пациентам с почечной недостаточностью суточную дозу снижают примерно в 2 раза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, бессонница, повышенная раздражительность, психомоторное возбуждение, спутанность сознания, судорожные припадки у больных эпилепсией.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, запор, метеоризм, тошнота, сухость во рту; в отдельных случаях – холестатическая желтуха.

Аллергические реакции: кожный зуд, экзантема (в т.ч. скарлатиноподобная экзантема).

Со стороны костно-мышечной системы: напряжение мышц, боль в мышцах.

Со стороны дыхательной системы: угнетение дыхания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- состояния, сопровождающиеся выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью или глубокой депрессией;
- дыхательная недостаточность в стадии декомпенсации;
- синдром остановки дыхания во сне (в анамнезе);
- одновременное применение с такролимусом, сиролимусом, циклоспорином;
- I триместр беременности;
- период лактации (грудного вскармливания);
- непереносимость галактозы, врожденная недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозы моногидрат);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата или любым другим бензодиазепинам.

С *осторожностью* следует назначать препарат при декомпенсированном хроническом респираторном дистресс-синдроме, острой дыхательной недостаточности в анамнезе, закрытоугольной глаукоме, эпилепсии, органических поражениях головного мозга (например, при атеросклерозе).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Грандаксин® противопоказан к применению в I триместре беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует учитывать, что у пациентов с задержкой психического развития, пожилых больных, у пациентов с нарушениями функции почек и/или печени чаще, чем у других пациентов, могут наблюдаться побочные эффекты.

Не рекомендуется применять тофизопам при хроническом психозе, фобии или навязчивых состояниях. В этих случаях возрастает риск суицидальных попыток и агрессивного поведения. Поэтому Грандаксин® не рекомендован в качестве монотерапии депрессии или депрессии, сопровождающейся тревогой.

Необходима осторожность при лечении пациентов с деперсонализацией, а также с органическим поражением головного мозга (например, с атеросклерозом).

У больных с эпилепсией тофизопам может повышать порог судорожной готовности.

Каждая таблетка Грандаксина содержит 92 мг лактозы, что следует учитывать пациентам с непереносимостью лактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Грандаксин® существенно не снижает внимание и способность концентрироваться.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: после приема препарата в высоких дозах (50-120 мг/кг массы тела) возможно подавление функций ЦНС: рвота, спутанность сознания, кома, угнетение дыхания и/или эпилептические припадки.

Лечение: при выраженном подавлении функций ЦНС не рекомендуется вызывать рвоту, следует промыть желудок. Введение активированного угля помогает уменьшить всасывание препарата. Следует постоянно следить за физиологическими параметрами и применять соответствующую симптоматическую терапию. При угнетении дыхания можно проводить искусственную вентиляцию легких. Введение стимуляторов ЦНС не рекомендуется. Гипотензию лучше всего устранять в/в введением жидкостей и переводом пациента в положение Тренделенбурга. Если эти меры не восстанавливают нормальное АД, можно ввести допамин или норэпинефрин (норадреналин). Диализ и форсированный диурез не эффективны. В экстренных случаях возможно применение специфического антагониста бензодиазепина – флумазенила, однако его применение при передозировке тофизопамом клинически не протестировано.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение такролимуса, сиролимуса, циклоспорина и Грандаксина противопоказано. Концентрация в плазме крови препаратов, которые метаболизируются при участии изофермента CYP3A4, может увеличиться при одновременном приеме с тофизопамом.

Применение Грандаксина с препаратами, подавляющими функции ЦНС (анальгетики, средства для общей анестезии, антидепрессанты, блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, седативные, снотворные препараты, антипсихотические препараты), усиливает их эффекты (например, седативный эффект или угнетение дыхания).

Индукторы печеночных ферментов (этанол, никотин, барбитураты, противоэпилептические средства) могут усилить метаболизм тофизопама, что может привести к снижению его концентрации в плазме крови и ослаблению терапевтического эффекта.

Некоторые противогрибковые препараты (кетоконазол, итраконазол) могут замедлить печеночный метаболизм тофизопама, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови.

Некоторые антигипертензивные препараты (клонидин, блокаторы кальциевых каналов) могут усилить эффекты Грандаксина.

Бета-адреноблокаторы могут замедлить метаболизм тофизопама, однако этот эффект не имеет клинического значения.

Тофизопам при одновременном применении может повысить уровень дигоксина в плазме крови.

Бензодиазепины, в т.ч. тофизопам, могут повлиять на антикоагулянтный эффект варфарина.

Длительное одновременное применение дисульфирама может угнетать метаболизм тофизопама.

Антацидные средства могут влиять на всасывание тофизопама.

Циметидин и омепразол при одновременном применении угнетают метаболизм тофизопама.

Пероральные контрацептивные средства могут снижать интенсивность метаболизма тофизопама.

Тофизопам ослабляет угнетающее действие этанола на ЦНС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ГРИППЕКС® (GRIPPEX)

PARACETAMOL, PSEUDOEPHEDRINE, DEXTROMETHORPHAN

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской с двух сторон и риской с одной стороны.

	1 таб.
парацетамол	325 мг*
псевдоэфедрина гидрохлорид	30 мг**
декстрометорфана гидробромид (в форме моногидрата)	10 мг***

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 90.86 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 63 мг, кроскармеллоза натрия – 15 мг, стеариновая кислота – 12 мг, магния стеарат – 6 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг.

12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

* – закладывается с учетом избытка в количестве 370.14 мг
** – закладывается с учетом избытка в количестве 30.75 мг
*** – закладывается с учетом избытка в количестве 10.25 мг

ГРИППЕКС
ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОЕ ОБЛЕГЧЕНИЕ СИМПТОМОВ ОРЗ И "ПРОСТУДЫ"
ГРИППЕКС
повышенная температура •
озноб •
ощущение заложенности носа •
боль в горле •
кашель •
головная боль •
боль в мышцах и в суставах •
12 ТАБЛЕТОК

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Таблетки Гриппекс® содержат парацетамол (анальгетик-антипиретик), псевдоэфедрин (симпатомиметик) и декстрометорфан (противокашлевое средство). Препарат облегчает выраженность симптомов, обычно сопровождающих "простудные" заболевания.

Парацетамол снижает повышенную температуру тела и облегчает боль. Парацетамол блокирует ЦОГ только в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции (в воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ), что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Отсутствие влияния на синтез простагландинов в периферических тканях обусловливает отсутствие у него отрицательного влияния на водно-солевой обмен (задержка натрия и воды) и слизистую оболочку ЖКТ.

Псевдоэфедрин способствует сужению сосудов слизистой оболочки носа и глотки, уменьшает отек слизистых оболочек и пазух носа, вследствие чего облегчается дыхание.

Декстрометорфан угнетает возбудимость кашлевого центра, подавляет кашель любого происхождения, не вызывает эффекта привыкания.

Гриппекс® обеспечивает эффективное облегчение симптомов ОРЗ и "простуды": повышенная температура, озноб, ощущение заложенности носа, боль в горле, кашель, головная боль, боль в мышцах и в суставах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинеткие препарата Гриппекс не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение "простудных" заболеваний.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь.

Взрослым и детям старше 12 лет – по 1-2 таб. не более 4 раз/сут. Интервал между приемами должен быть не менее 4 ч. Длительность применения препарата – не более 3-5 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При использовании в рекомендованных дозах побочные эффекты препарата возникают редко.

Со стороны ЦНС: иногда (более 0.1%, но менее 1%) – сонливость, раздражительность и возбуждение; редко (более 0.01%, но менее 0.1%) – головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: иногда (более 0.1%, но менее 1%) – тошнота, сухость во рту; редко (более 0.01%, но менее 0.1%) – боль в эпигастрии; при длительном применении в высоких дозах – гепатотоксическое действие.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко (более 0.01%, но менее 0.1%) – повышение АД, тахикардия.

Аллергические реакции: редко (более 0.01%, но менее 0.1%) – кожная сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке.

Со стороны системы кроветворения: редко (более 0.01%, но менее 0.1%) – анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз; при длительном применении в высоких дозах – гемолитическая анемия, апластическая анемия, панцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: при длительном применении в высоких дозах – почечная колика, интерстициальный нефрит, капиллярный некроз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек;
- тяжелая артериальная гипертензия;
- тяжелая ИБС (в т.ч. стенокардия);
- одновременный прием ингибиторов МАО, а также прием препарата в течение последующих 2 недель после окончания лечения ингибиторами МАО;
- одновременный прием с антидепрессантами, препаратами для лечения болезни Паркинсона;
- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к парацетамолу, псевдоэфедрину, декстрометорфану или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с синдромом Жильбера, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, заболеваниями крови (тяжелые формы анемий), а также пациентам пожилого возраста. Пациенты с легким и умеренным снижением функции почек и печени могут принимать препарат Гриппекс® только по рекомендации врача.

Не рекомендуется прием препарата пациентам с заболеваниями сердца (стенокардией), артериальной гипертензией, заболеваниями щитовидной железы, повышенным внутриглазным давлением, сахарным диабетом и нарушениями мочеиспускания, связанными с гиперплазией предстательной железы, за исключением тех случаев, когда прием препарата рекомендован врачом.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у ослабленных и истощенных пациентов и у больных алкоголизмом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется назначать препарат при беременности и в период лактации (грудного вскармливания), т.к. безопасность его применения окончательно не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Без рекомендации врача не следует принимать препарат более 5 дней. Если состояние не улучшается или даже ухудшается, необходимо проконсультироваться с врачом.

Следует воздерживаться от употребления алкоголя во время приема препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На фоне применения препарата возможно снижение психомоторных реакций, поэтому пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: у пациентов, особенно с нарушениями функции почек и печени, передозировка парацетамола может вызвать бледность кожных покровов, анорексию, тошноту, рвоту и тяжелые повреждения печени. Развернутая клиническая картина поражения печени проявляется через 1-6 дней. Редко нарушения функции печени развиваются молниеносно и могут осложняться почечной недостаточностью (тубулярный некроз). Передозировка псевдоэфедрина может вызвать возбуждение, повышение АД и нарушения ритма сердца. Передозировка декстрометорфана может стать причиной тошноты, рвоты, головокружения, сонливости, нарушения зрения, заторможенности, нарушения координации движений и затруднения дыхания.

Пациента следует предупредить, что при случайной передозировке необходимо срочно обратиться к врачу.

Лечение: промывание желудка с последующим назначением активированного угля; при необходимости проводят симптоматическую терапию, вводят метионин в течение 8-9 ч после передозировки, ацетилцистеин – в течение 12 ч.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пациенту следует информировать лечащего врача о том, что он принимает какие-либо другие лекарственные препараты.

В случае применения метоклопрамида, домперидона, колестирамина и варфарина перед началом приема Гриппекса следует проконсультироваться с врачом.

Не следует принимать препарат Гриппекс® одновременно с барбитуратами, противоэпилептическими препаратами, рифампицином, хлорамфениколом, дигидроэрготамином, метилдопой, флуоксетином или галоперидолом.

При одновременном применении псевдоэфедрина с ингибиторами МАО возможно развитие гипертонического криза.

Препарат Гриппекс® не следует принимать одновременно с другими препаратами, содержащими парацетамол.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 10° до 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

☆ГРИППОЛ® ПЛЮС (GRIPPOL® PLUS)

INACTIVATED INFLUENZA VACCINE (SURFACE ANTIGEN), AZOXIMER BROMIDE

зарегистрировано и произведено
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для в/м и п/к введения в виде бесцветной или с желтоватым оттенком слегка опалесцирующей жидкости.

	1 доза (0.5 мл)
гемагглютинин эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа*:	
подтип А (H_1N_1)	5 мкг
подтип А (H_3N_2)	5 мкг
тип В	5 мкг
азоксимера бромид**	500 мкг

Не содержит консерванта.

0.5 мл – шприцы одноразовые (1) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
0.5 мл – шприцы одноразовые (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
0.5 мл – шприцы одноразовые (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
0.5 мл – шприцы одноразовые (10) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
0.5 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
0.5 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
0.5 мл – ампулы (5) – пачки картонные.
0.5 мл – ампулы (10) – пачки картонные.
0.5 мл – флаконы (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
0.5 мл – флаконы (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
0.5 мл – флаконы (5) – пачки картонные.
0.5 мл – флаконы (10) – пачки картонные.

* производство ABBOTT BIOLOGICALS B.V., Нидерланды.

** иммуноадъювант Полиоксидоний® в фосфатно-солевом буфере.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогриппозная вакцина.

Иммунобиологические свойства

Вызывает формирование высокого уровня специфического иммунитета против гриппа. Защитный эффект после вакцинации, как правило, наступает через 8-12 дней и сохраняется до 12 месяцев, в т.ч. и у пожилых лиц. Защитные титры антител к вирусам гриппа после вакцинации лиц разного возраста определяются у 75-95% вакцинированных.

Включение в вакцинный препарат иммуномодулятора полиоксидоний (азоксимера бромид), обладающего широким спектром иммунофармакологического действия, обеспечивает увеличение иммуногенности и стабильности антигенов, позволяет повысить иммунологическую память, существенно снизить прививочную дозу антигенов, повысить устойчивость организма к другим инфекциям за счет коррекции иммунного статуса.

НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ
Гриппол® плюс

ПОКАЗАНИЯ

Специфическая профилактика гриппа у детей с 6-месячного возраста, подростков и взрослых без ограничения возраста.

Вакцина особенно показана лицам с высоким риском возникновения осложнений в случае заболевания гриппом:

- старше 60 лет, детям дошкольного возраста, школьникам;
- взрослым и детям, часто болеющим ОРЗ, страдающим хроническими соматическими заболеваниями, в т.ч. болезнями и пороками развития ЦНС, сердечно-сосудистой системы и бронхолегочной системы, бронхиальной астмой, хроническими заболеваниями почек, сахарным диабетом, болезнями обмена веществ, аутоиммунными заболеваниями, аллергическими заболеваниями (кроме аллергии к куриным белкам), хронической анемией, врожденным или приобретенным иммунодефицитом, ВИЧ-инфицированным;

Вакцина также показана лицам, по роду профессии имеющим высокий риск заболевания гриппом или заражения им других лиц, в т.ч.:

- медработникам, работникам образовательных учреждений, сферы социального обслуживания, транспорта, торговли, полиции, военнослужащим.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вакцинацию проводят ежегодно в осенне-зимний период. Возможна вакцинация в начале эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Детям старше 3 лет, подросткам и взрослым вакцину вводят в/м или глубоко п/к в верхнюю треть наружной поверхности плеча (в дельтовидную мышцу), **детям в возрасте от 6 до 35 мес** – в/м в переднебоковую поверхность бедра.

Детям в возрасте от 6 до 35 мес включительно вводят по 0.25 мл двукратно с интервалом 3-4 недели.

Детям старше 36 мес и взрослым вакцину вводят однократно в дозе 0.5 мл.

Ранее не болевшим гриппом и не вакцинированным детям возможно двукратное введение вакцины с интервалом 3-4 недели.

Пациентам с иммунодефицитом и получающим иммуносупрессивную терапию возможно введение вакцины двукратно по 0.5 мл с интервалом 3-4 недели.

Правила введения вакцины

Перед применением вакцину следует выдержать до комнатной температуры и хорошо встряхнуть. Снять защитную крышку с иглы и удалить воздух из шприца, удерживая его в вертикальном положении иглой вверх и медленно нажимая на поршень. Для иммунизации детей, которым показано введение 0.25 мл (1/2 дозы) вакцины, необходимо удалить половину содержимого шприца, надавив на поршень до специальной риски, отмеченной на корпусе шприца, или до метки красного цвета, нанесенной на край этикетки, и ввести оставшиеся 0.25 мл.

Вскрытие ампул и флаконов и процедуру вакцинации осуществляют при строгом соблюдении правил асептики и антисептики: перед вскрытием ампульный нож, шейку ампулы или пробку флакона протирают ватой, смоченной 70% этиловым спиртом, вскрывают ампулу или прокалывают иглой резиновую пробку флакона, набирают вакцину в шприц одноразового применения и удаляют из шприца избыток воздуха. Спиртом протирают кожу в месте инъекции. Препарат во вскрытой ампуле или флаконе хранению не подлежит.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Вакцина является высокоочищенным препаратом, хорошо переносится детьми и взрослыми.

Часто (>1/100, <1/10): местные реакции в виде болезненности, гиперемии, уплотнения и отека в месте введения; общие реакции – недомогание, слабость, субфебрильная температура.

Нечасто (>1/1000, <1/100): общие реакции в виде легкого насморка, боли в горле, головной боли и повышения температуры выше субфебрильной. Указанные реакции обычно проходят самостоятельно в течение 1-2 суток.

Редко (>1/10000, <1/1000): аллергические реакции, в т.ч. немедленного типа.

Очень редко (<1/10000): со стороны нервной системы – невралгия, парестезия, неврологические расстройства; со стороны опорно-двигательного аппарата – миалгия.

Пациент должен быть проинформирован о необходимости сообщить врачу о любых выраженных или не указанных в данной инструкции побочных реакциях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аллергические реакции на куриный белок и компоненты вакцины;
- аллергические реакции на ранее вводимые гриппозные вакцины;
- острые лихорадочные состояния или обострение хронического заболевания (вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии);
- нетяжелые ОРВИ, острые кишечные заболевания (вакцинацию проводят после нормализации температуры).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Доклинические исследования показали, что вакцина гриппозная инактивированная полимер-субъединичная не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием. Решение о вакцинации беременных врач принимает индивидуально с учетом риска заражения гриппом и возможных осложнений гриппозной инфекции. Наиболее безопасна вакцинация во II и III триместрах беременности.

Грудное вскармливание не является противопоказанием для вакцинации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В день прививки вакцинируемые должны быть осмотрены врачом (фельдшером) с обязательной термометрией. При температуре выше 37.0°С вакцинацию не проводят.

Не пригоден к применению препарат в ампулах, флаконах, шприцах с нарушенной целостностью или маркировкой, при изменении физических свойств (цвета, прозрачности), при истекшем сроке годности, нарушении требований к условиям хранения.

Вакцину запрещается вводить в/в.

Рекламации на качество препарата по физическим свойствам, фасовке, упаковке и информацию о случаях повышенной реактогенности или развития поствакцинальных осложнений с обязательным указанием номера серии и даты изготовления с последующим представлением медицинской документации направлять в адрес предприятия-производителя ООО "НПО Петровакс Фарм" и в Федеральную Службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Влияние на способность к вождению автомобиля или управление машинами и механизмами

Гриппол® плюс не оказывает влияния на способность к вождению автомобиля или управление машинами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сведения о передозировке вакцины Гриппол® плюс отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Гриппол® плюс можно применять одновременно с инактивированными и живыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок (за исключением БЦЖ и БЦЖ-М) и инактивированными вакцинами календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (за исключением антирабических). При этом следует учитывать противопоказания к каждой из применяемых вакцин, препараты следует вводить в разные участки тела разными шприцами.

Вакцину можно вводить на фоне базисной терапии основного заболевания. Вакцинация пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды, цитотоксические препараты, радиотерапия), может быть менее эффективной.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Препарат, подвергшийся замораживанию, применению не подлежит. Срок годности – 1 год. Препарат с истекшим сроком годности применению не подлежит.

Транспортирование всеми видами крытого транспорта в светонепроницаемых контейнерах при температуре от 2° до 8°С, в условиях, исключающих замораживание. Допускается транспортирование при температуре до 25°С в течение 6 ч.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

НПО Петровакс Фарм ООО
142143 Московская обл., Подольский р-н
с. Покров, Сосновая ул. 1
Тел./Факс: (495) 926-21-07
Телефон горячей линии: (495) 768-81-50

ГРОПРИНОСИН (GROPRINOSIN)

INOSINE PRANOBEX

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
инозин пранобекс	500 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 85 мг, поливинилпирролидон К25 – 45 мг, магния стеарат – 10 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

GROPRINOSIN 500 mg
ГРОПРИНОСИН 500 мг
инозин пранобекс
20 таблеток
20

GROPRINOSIN 500 mg
ГРОПРИНОСИН 500 мг
инозин пранобекс
30 таблеток
30

ГРОПРИНОСИН 500 мг
инозин пранобекс
50 таблеток
50

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуностимулирующий препарат с противовирусным действием. Представляет собой комплекс, содержащий инозин и соль 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом в молярном соотношении 1:3.

Эффективность комплекса определяется присутствием инозина, второй компонент повышает его доступность для лимфоцитов. Гроприносин блокирует размножение вирусных частиц путем повреждения генетического аппарата, стимулирует активность макрофагов, пролиферацию лимфоцитов и образование цитокинов.

Уменьшает клинические проявления вирусных заболеваний, ускоряет реконвалесценцию, повышает резистентность организма.

При назначении Гроприносина в качестве вспомогательного лекарственного средства при инфекционном поражении слизистых оболочек и кожи, вызванном вирусом Herpes simplex, происходит более быстрое заживление пораженной поверхности, чем при лечении традиционным способом. Реже возникают новые пузырьки, отек, эрозии и рецидивы болезни. При своевременном применении препарата сокращается частота возникновения вирусных инфекций, снижается длительность и тяжесть заболевания.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь препарат быстро и практически полностью (> 90 %) всасывается и обладает хорошей биодоступностью. При приеме внутрь в дозе 1500 мг C_{max} инозина пранобекса достигается через 1 ч и составляет 600 мкг/мл. Не определяется в крови спустя 2 ч после приема.

Распределение и метаболизм

Инозин пранобекс состоит из инозина и соли р-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом. Каждый из компонентов инозина пранобекса быстро подвергается метаболизму. Практически 100 % метаболитов обнаруживаются в моче в интервале от 8 до 24 ч с момента приема. Инозин подвергается метаболизму по циклу, типичному для пуриновых нуклеотидов, с образованием мочевой кислоты, концентрация которой в сыворотке крови может повышаться. В результате возможно образование кристаллов мочевой кислоты в мочевых путях. Повышение концентрации мочевой кислоты носит нелинейный характер и может изменяться на ± 10% в течение 1-3 ч после приема препарата внутрь. В результате метаболизма р-ацетамидобензойной кислоты образуется о-ацилглюкуронид; N,N-диметиламино-2-пропанол метаболизируется до N-оксида. AUC р-ацетамидобензойной кислоты >88 %, AUC N, N – диметиламино-2-пропанола >77%. Кумуляции препарата в организме не обнаружено.

Выведение

Инозин и его метаболиты экскретируются с мочой. При достижении равновесной концентрации при приеме ежедневной дозы 4 г суточная экскреция с мочой р-ацетамидобензойной кислоты и ее метаболита составляет примерно 85 % принятой дозы; $T_{1/2}$ – 50 мин. $T_{1/2}$ N,N- диметиламино-2-пропанола – 3-5 ч.

Полная элиминация инозин пранобекса и его метаболитов из организма наступает в течение 48 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- иммунодефицитные состояния, вызванные вирусными инфекциями у пациентов с нормальной и ослабленной иммунной системой, в т.ч. заболевания, вызванные вирусами Herpes simplex типов 1 и 2 (включая генитальный герпес и герпес другой локализации);
- подострый склерозирующий панэнцефалит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь после еды, через равные промежутки времени (8 или 6 ч) 3-4 раза/сут.

Таблетки принимают, запивая небольшим количеством воды.

Взрослым назначают от 6 до 8 таб./сут в 3-4 приема.

Детям в возрасте от 3 до 12 лет назначают в дозе 50 мг/кг/сут, разделенной на 3-4 приема.

Как у **взрослых, так и у детей**, при *тяжелых инфекционных заболеваниях* доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела/сут, разделенных на 4-6 приемов. Максимальная суточная доза у **взрослых** составляет 3-4 г, максимальная суточная доза у **детей** – 50 мг/кг.

При *острых заболеваниях* лечение обычно продолжается от 5 до 14 дней. После исчезновения симптомов лечение следует продолжить в течение 1-2 дней или более, в зависимости от показаний.

При *хронических рецидивирующих заболеваниях* лечение у **взрослых и детей** проводится курсами продолжительностью 5-10 дней с интервалами 8 дней. Длительность поддерживающего лечения может составить до 30 дней, при этом доза может быть снижена до 0.5-1 г/сут.

Лечение инфекций, вызванных вирусом герпеса, **у взрослых и детей:** следует провести несколько курсов, продолжительностью 5-10 дней до исчезновения симптомов. Для сокращения количества рецидивов рекомендуется проводить поддерживающее лечение по 1 таб. 2 раза/сут на протяжении 30 дней.

Необходимости в коррекции дозы у **пациентов пожилого возраста** нет, препарат применяется так же, как у пациентов среднего возраста. У пожилых пациентов чаще происходит повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче, чем у пациентов среднего возраста.

Препарат применяется у **детей старше 3 лет**.

На фоне лечения препаратом Гроприносин у **пациентов с печеночной недостаточностью** следует каждые 2 недели проводить контроль содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче. Контроль активности печеночных ферментов рекомендуется проводить каждые 4 недели при длительных курсах лечения препаратом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные действия определяются как частые (>1/100 и <1/10) и нечастые (>1/1000 и <1/1000).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, утомляемость, плохое самочувствие; нечасто – нервозность, сонливость, бессонница.

Со стороны ЖКТ: часто – снижение аппетита, тошнота, рвота, боль в эпигастрии; нечасто – диарея, запор.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – повышение активности печеночных ферментов, ЩФ.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – зуд, сыпь.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – полиурия.

Аллергические реакции: нечасто – пятнисто-папулезная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в суставах, обострение подагры.

Прочие: часто – повышение концентрации азота мочевины крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- подагра;
- мочекаменная болезнь;
- аритмия;
- хроническая почечная недостаточность;
- детский возраст до 3 лет (масса тела до 15-20 кг);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат с ингибиторами ксантиноксидазы, диуретиками, зидовудином, при острой почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания), т.к. его безопасность у данной категории пациентов не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гроприносин, как и другие противовирусные средства, наиболее эффективен при острых вирусных инфекциях, если лечение начато на ранней стадии болезни (лучше с первых суток).

Поскольку инозин выводится из организма в форме мочевой кислоты, при длительном применении рекомендуется периодически контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и моче. Пациенты со значительно повышенной концентрацией мочевой кислоты в организме могут одновременно принимать препараты, понижающие ее концентрацию.

Необходимо контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови при назначении Гроприносина одновременно с препаратами, увеличивающими концентрацию мочевой кислоты, или препаратами, нарушающими функцию почек.

Гроприносин следует с осторожностью применять у пациентов с острой печеночной недостаточностью, поскольку препарат подвергается метаболизму в печени.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Гроприносин на психомоторные функции организма и способность управлять транспортными средствами и движущимися механизмами не исследовалось. При применении препарата следует учитывать возможность возникновения головокружения и сонливости.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке показано промывание желудка и симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессанты ослабляют иммуностимулирующий эффект препарата Гроприносин.

Гроприносин следует применять с осторожностью пациентам, принимающим одновременно ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол), или "петлевые" диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота), т.к. это может приводить к повышению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови.

Совместное применение препарата Гроприносин с зидовудином приводит к увеличению концентрации зидовудина в плазме крови и удлиняет его период полувыведения. Таким образом, при совместном применении препарата Гроприносин с зидовудином может потребоваться коррекция дозы зидовудина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ГУДЛАК (GUDLAC)

LACTULOSE

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-TROYAN AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Сироп*** прозрачный, вязкий, от светло-желтого до коричневато-желтого цвета, с запахом карамели.

	1 мл
лактулоза (в форме жидкой лактулозы)	667 мг

Вспомогательные вещества: калия сорбат (Е202) – 0.7 мг, ароматизатор карамельный 12788 – 2 мг, вода очищенная – до 1 мл.

15 мл – пакетики из многослойной фольги (10) – пачки картонные.

200 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерным стаканчиком – пачки картонные.

☆ГУТТАЛАКС® (GUTTALAX®)

SODIUM PICOSULFATE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

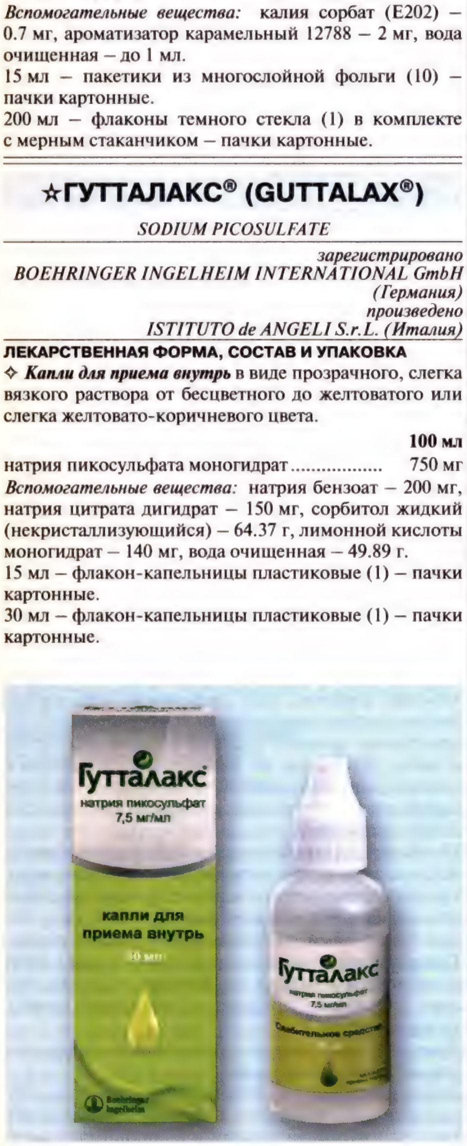
✧ ***Капли для приема внутрь*** в виде прозрачного, слегка вязкого раствора от бесцветного до желтоватого или слегка желтовато-коричневого цвета.

	100 мл
натрия пикосульфата моногидрат	750 мг

Вспомогательные вещества: натрия бензоат – 200 мг, натрия цитрата дигидрат – 150 мг, сорбитол жидкий (некристаллизующийся) – 64.37 г, лимонной кислоты моногидрат – 140 мг, вода очищенная – 49.89 г.

15 мл – флакон-капельницы пластиковые (1) – пачки картонные.

30 мл – флакон-капельницы пластиковые (1) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Слабительный препарат. Действующее вещество – натрия пикосульфат – представляет собой слабительное триарилметановой группы.

Как местное слабительное, натрия пикосульфат после бактериального расщепления в толстом кишечнике оказывает стимулирующее действие на слизистую оболочку толстой кишки, увеличивая перистальтику, способствует накоплению воды и электролитов в толстой кишке. Это приводит к стимуляции акта дефекации, уменьшению времени эвакуации и размягчению стула.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь натрия пикосульфат поступает в толстую кишку. Абсорбция препарата незначительна, что исключает его энтерогепатическую циркуляцию. В толстой кишке происходит расщепление натрия пикосульфата с образованием активного метаболита, бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метана. Время развития слабительного эффекта препарата определяется скоростью высвобождения активного метаболита и составляет 6-12 ч.

В системный кровоток поступает незначительная часть препарата.

Взаимосвязь между слабительным эффектом активного метаболита и его концентрацией в сыворотке крови отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве слабительного средства в следующих случаях:
- запоры, обусловленные атонией и гипотонией толстой кишки (в т.ч. в пожилом возрасте, у лежачих больных, после операций, после родов и в период лактации);
- запоры, вызванные приемом лекарственных средств;
- для регулирования стула при геморрое, проктите, анальных трещинах (для размягчения консистенции кала);
- заболевания желчного пузыря, синдром раздраженной кишки с преобладанием запоров;
- запор, обусловленный дисбактериозом кишечника, нарушениями диеты.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь.

Взрослым и детям старше 10 лет назначают 10-20 капель (5-10 мг); **детям 4-10 лет** – 5-10 капель (2.5-5 мг).

Рекомендуемая доза для **детей младше 4 лет** составляет 250 мкг/кг массы тела (это соответствует 1 капле препарата на 2 кг массы тела).

Для получения слабительного эффекта в утренние часы препарат следует принимать накануне на ночь.

Препарат не обязательно растворять в жидкости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: дискомфорт; тошнота, рвота, спазмы и боли в области живота, диарея.

Со стороны нервной системы: головокружение и обморок. Головокружение и обморок, возникающие после приема препарата, могут быть связаны с вазовагальной реакцией (например, напряжением при дефекации, спазмами в области живота).

Возможны реакции повышенной чувствительности со стороны иммунной системы, включая ангионевротический отек и кожные реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- кишечная непроходимость;
- обструктивные заболевания кишечника;
- острые воспалительные заболевания кишечника;
- острые заболевания органов брюшной полости, включая аппендицит;
- сильные боли в животе, сопровождающие тошнотой и рвотой, что может быть симптомом вышеназванных тяжелых состояний;
- тяжелая дегидратация;
- повышенная чувствительность к натрия пикосульфату и другим компонентам препарата.

Пациенты с редким наследственным заболеванием непереносимости фруктозы не должны принимать препарат.

С осторожностью

Во II и III триместрах беременности (как и при использовании других слабительных средств) прием препарата возможен только по назначению врача. Активный метаболит и его глюкурониды не выделяются с грудным молоком. Таким образом, препарат может быть использован в период грудного вскармливания.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о достоверных и хорошо контролируемых исследованиях у беременных женщин отсутствуют. Длительный опыт применения не выявил отрицательного влияния препарата на беременность. Прием препарата в I триместре беременности противопоказан.

Исследования о влиянии препарата на фертильность не проводились. В ходе доклинических исследований тератогенных эффектов на репродуктивность выявлено не было.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется принимать препарат ежедневно без консультации врача более 10 дней. Длительный прием препарата в высоких дозах может приводить к обезвоживанию, нарушению электролитного баланса, гипокалиемии.

Головокружение и обмороки наблюдались у пациентов, принимавших препарат Гутталакс®. Анализ показал, что эти случаи связаны с обмороком при дефекации (или обмороком, вызванным напряжением при дефекации), или с вазовагальной реакцией на боль в животе, которая может быть обусловлена запором, и не обязательно связана с приемом препарата.

В 1 мл капель содержится 450 мг сорбитола. В максимальной рекомендованной суточной дозе для лечения взрослых и детей 4-10 лет содержится 600 мг и 300 мг сорбитола соответственно.

Препарат не обладает вкусовыми качествами, поэтому детям его можно добавлять в пищу. Дети должны принимать препарат только по назначению врача.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Несмотря на это пациентам следует сообщать, что у них вследствие вазовагальной реакции (т.е. во время спазма кишечника) могут возникать головокружение и/или обморок. Если у пациентов возникает спазм кишечника, они должны избегать потенциально опасных видов деятельности, в т.ч. вождения автотранспорта или управления механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при приеме высоких доз возможны диарея, обезвоживание, снижение АД, нарушение водно-электролитного баланса, гипокалиемия, судороги. Кроме того, имеются сообщения о случаях ишемии мускулатуры толстой кишки, связанных с приемом доз Гутталакса, значительно превышающих рекомендованные для обычного лечения запора.

Гутталакс®, как и другие слабительные, при хронической передозировке может привести к хронической диарее, болях в области живота, гипокалиемии, вторичному гиперальдостеронизму, мочекаменной болезни. В связи с хроническим злоупотреблением слабительными может развиться повреждение почечных канальцев, метаболический алкалоз и мышечная слабость, связанная с гипокалиемией.

Лечение: для уменьшения абсорбции препарата после приема внутрь можно вызвать рвоту или провести промывание желудка. Может потребоваться восполнение жидкости и коррекция баланса электролитов, а также назначение спазмолитических средств.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Гутталакса в высоких дозах и диуретиков или ГКС повышается риск развития электролитных нарушений (гипокалиемия).

Одновременное назначение антибиотиков может уменьшить слабительное действие Гутталакса.

Нарушение электролитного баланса может повышать чувствительность к сердечным гликозидам.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°С; не замораживать. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

☆ГУТТАЛАКС® (GUTTALAX®) таблетки

SODIUM PICOSULFATE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
DELPHARM REIMS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белые, круглые, плоскоцилиндрические со скошенными краями, на одной стороне таблетки выгравировано "5L" по обе стороны разделительной риски, на другой стороне – логотип фирмы, практически без запаха.

	1 таб.
натрия пикосульфата моногидрат	5.187 мг,
что соответствует содержанию натрия пикосульфата	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 71 мг, крахмал кукурузный – 41.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.7 мг, крахмал картофельный гидролизованный – 0.3 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

20 шт. – тубы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

50 шт. – тубы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Гутталакс
Натрия пикосульфат
таблетки, 5 мг
для приема внутрь
50 таблеток
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Слабительный препарат. Действующее вещество – натрия пикосульфат – представляет собой слабительное триарилметановой группы.

Как местное слабительное натрия пикосульфат после бактериального расщепления в толстом кишечнике оказывает стимулирующее действие на слизистую толстого кишечника, увеличивая перистальтику, способствует накоплению воды и электролитов в толстом кишечнике. Это приводит к стимуляции акта дефекации, уменьшению времени эвакуации и размягчению стула.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После перорального приема натрия пикосульфат проходит в неизмененном виде через желудок и тонкую кишку, поступая в толстую кишку. Абсорбция препарата незначительна, что исключает его энтерогепатическую циркуляцию.

В толстой кишке происходит расщепление натрия пикосульфата с образованием активного метаболита, бис-(п- гидроксифенил)-пиридил-2-метана. Время развития слабительного эффекта препарата определяется скоростью высвобождения активного метаболита и составляет 6-12 ч.

В системный кровоток поступает незначительная часть препарата.

Взаимосвязь между слабительным эффектом активного метаболита и его концентрацией в сыворотке крови отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве слабительного средства в следующих случаях:

- запор, обусловленный атонией и гипотонией толстой кишки (в т.ч. в пожилом возрасте, у лежачих больных, после операций, после родов и в период лактации);
- запор, вызванный приемом лекарственных средств;
- для регулирования стула при геморрое, проктите, анальных трещинах (для размягчения консистенции кала);
- заболевания желчного пузыря, синдром раздраженной кишки с преобладанием запоров;
- запор, обусловленный дисбактериозом кишечника, нарушениями диеты.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Таблетки необходимо запивать достаточным количеством жидкости.

Взрослым и детям старше 10 лет назначают по 1-2 таб. (5-10 мг).

Детям в возрасте 4-10 лет назначают по 1/2-1 таб. (2.5-5 мг).

Для получения слабительного эффекта в утренние часы следует принимать препарат накануне на ночь.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЖКТ: дискомфорт, тошнота, рвота, спазмы и боли в области живота, диарея.

Со стороны нервной системы: головокружение и обморок. Головокружение и обморок, возникающие после приема препарата, по-видимому, связаны с вазовагальным ответом (например, напряжением при дефекации, спазмами в области живота).

Со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек и кожные реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кишечная непроходимость;
- обструктивные заболевания кишечника;
- острые заболевания органов брюшной полости, включая аппендицит;
- острые воспалительные заболевания кишечника;
- сильные боли в животе, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, что может быть признаком вышеназванных тяжелых состояний;
- тяжелая дегидратация;
- редкие наследственные нарушения, такие как непереносимость галактозы, например, галактоземия, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 4 лет;
- повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В течение длительного опыта применения препарата нежелательных явлений во время беременности выявлено не было. Однако, в виду отсутствия исследований, применение препарата Гутталакс® при беременности рекомендовано только в случаях, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. При беременности препарат может быть применен только после консультации со специалистом.

Активный метаболит и его глюкурониды не выделяются с грудным молоком. Таким образом, препарат может быть использован в период грудного вскармливания.

Исследования о влиянии препарата на фертильность не проводились. В ходе доклинических исследований тератогенных эффектов на репродуктивность выявлено не было.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применять препарат ежедневно без консультации врача более 10 дней. Длительный прием высоких доз препарата может приводить к потере жидкости, нарушению баланса электролитов, гипокалиемии.

Головокружение и обмороки наблюдались у пациентов принимавших препарат Гутталакс®. Анализ показал, что эти случаи связаны с обмороком при дефекации (или обмороком, вызванным напряжением при дефекации), или с вазовагальным ответом на боль в животе, которая может быть обусловлена запором, и не обязательно связана с приемом препарата.

В одной таблетке (5 мг) содержится 67.5 мг лактозы. В максимальной рекомендованной суточной дозе для лечения взрослых и детей старше 10 лет и для детей 4-10 лет содержится 135.0 мг и 67.5 мг лактозы соответственно.

Дети старше 4 лет должны принимать препарат только по назначению врача.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами не проводилось. Несмотря на это пациентам следует сообщать, что у них вследствие вазовагальной реакции (т.е. во время спазма кишечника) могут возникать головокружение и/или обморок. Если у пациентов возникает спазм кишечника, они должны избегать потенциально опасных видов деятельности, в т.ч. вождения автотранспорта или управления механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

При приеме в высоких дозах возможны диарея, обезвоживание, снижение АД, нарушение водно-электролитного баланса, гипокалиемия, судороги.

Кроме того, имеются сообщения о случаях ишемии мускулатуры толстого кишечника, связанных с приемом препарата в дозах, значительно превышающих рекомендованные для обычного лечения запора.

Препарат Гутталакс®, как и другие слабительные, при хронической передозировке может привести к хронической диарее, болях в области живота, гипокалиемии, вторичному гиперальдостеронизму, мочекаменной болезни. В связи с хроническим злоупотреблением слабительными может развиться повреждение почечных канальцев, метаболический алкалоз и мышечная слабость, связанная с гипокалиемией.

Лечение

Для уменьшения абсорбции препарата после приема внутрь можно вызвать рвоту или провести промывание желудка. Может потребоваться восполнение жидкости и коррекция баланса электролитов, а также назначение спазмолитических средств.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Диуретики или глюкокортикостероиды увеличивают риск нарушения электролитного баланса (гипокалиемии) при приеме препарата в высоких дозах.

Нарушение электролитного баланса может повышать чувствительность к сердечным гликозидам.

Совместное применение препарата и антибиотиков может снижать послабляющий эффект препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить при температуре не выше 25°C, в недоступном для детей месте. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

Д

Д-ПАНТЕНОЛ (D-PANTHENOL)

DEXPANTHENOL

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 5%*** гомогенный, белого цвета, со специфическим запахом.

	1 г
декспантенол	50 мг

Вспомогательные вещества: кетомакрогол – 40 мг, цетеарил октаноат – 50 мг, цетанол – 40 мг, диметикон – 5 мг, глицерил моностеарат – 40 мг, пропиленгликоль – 50 мг, метилпарагидроксибензоат – 0.7 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.3 мг, вода очищенная – 723.8 мг, ароматизатор Seaside 2026 – 0.2 мг.

25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения 5%*** однородная, светло-желтого цвета, с характерным запахом ланолина.

	1 г
декспантенол	50 мг

Вспомогательные вещества: фенонип – 4 мг, ланолин – 160 мг, воск пчелиный белый – 50 мг, парафин белый мягкий – 210.8 мг, диметикон – 5 мг, эмульгатор LANETTE SX – 20 мг, пропиленгликоль – 20 мг, бутилгидроксианизол – 0.1 мг, бутилгидрокситолуен – 0.1 мг, декаметилциклопентасилоксан – 20 мг, магния сульфат гептагидрат – 5 мг, протегин В – 295 мг, вода очищенная – 160 мг.

25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ДАКСАС (DAXAS®)

ROFLUMILAST

зарегистрировано и произведено
TAKEDA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, D-образные, с гравировкой "D" на одной стороне; на изломе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
рофлумиласт	500 мкг

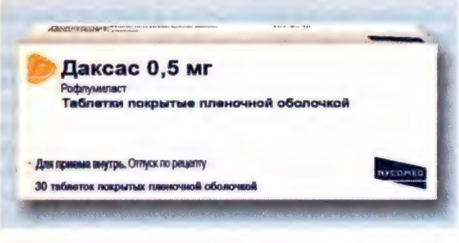
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 198.64 мг, крахмал кукурузный – 53.56 мг, повидон К90 – 3.9 мг, магния стеарат – 2.6 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910 – 3 мг, макрогол 4000 – 4 мг, титана диоксид (E171) – 1.25 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.25 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.


Даксас 0,5 мг
Рофлумиласт
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Для приема внутрь. Отпуск по рецепту
30 таблеток покрытых пленочной оболочкой
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовоспалительный препарат, ингибитор ФДЭ4. Действие рофлумиласта направлено на устранение воспалительных процессов, связанных с ХОБЛ. Механизм действия заключается в ингибировании ФДЭ4, основного циклического аденозинмонофосфата – метаболизирующего фермента, содержащегося в клетках, участвующих в воспалительных процессах, и являющегося важным звеном в патогенезе ХОБЛ. Действие рофлумиласта, главным образом, направлено на ФДЭ4А, 4В и 4D, с аналогичным потенциалом в наномолярном диапазоне. Аффинность к типу ФДЭ4С в 5-10 раз ниже. Данный механизм действия и селективность также применимы к N-оксиду, который является основным активным метаболитом рофлумиласта.

Ингибирование ФДЭ4 ведет к повышению показателя внутриклеточного цАМФ и уменьшению дисфункции лейкоцитов, гладкомышечных клеток дыхательных путей и легочных сосудов, эндотелиальных клеток и эпителиальных клеток дыхательных путей, а также фибробластов в эксперименте. Стимуляция человеческих нейтрофилов, моноцитов, макрофагов или лимфоцитов (in vitro) показала, что рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта тормозит высвобождение медиаторов воспаления, таких как лейкотриен В4, активные формы кислорода, ФНОα, интерферон гамма и гранзим В.

У пациентов с ХОБЛ рофлумиласт понижает показатель нейтрофилов в мокроте, а также снижает приток нейтрофилов и эозинофилов в дыхательные пути здоровых добровольцев, получавших эндотоксин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Рофлумиласт активно метаболизируется в человеческом организме с образованием основного фармакодинамически активного метаболита N-оксида рофлумиласта. Т.к. рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта участвуют в ингибировании активности ФДЭ (in vivo), фармакокинетика описана исходя из оценки общего ингибирующего эффекта на ФДЭ4.

Фармакокинетика рофлумиласта и его метаболита N-оксида пропорциональна дозе в диапазоне от 0.25 мг до 1 мг.

Всасывание

После приема внутрь 0.5 мг полная биодоступность рофлумиласта составляет примерно 80%. C_{max} рофлумиласта в плазме обычно достигается через 1 ч после приема (в пределах от 0.5 до 2 ч) натощак. C_{max} N-оксида достигается через 8 ч (от 4 до 13 ч). Прием пищи не влияет на общую ингибирующую активность ФДЭ4, но задерживает T_{Cmax} рофлумиласта на 1 ч и снижает C_{max} примерно на 40%. Однако прием пищи не влияет на C_{max} и T_{Cmax} N-оксида рофлумиласт.

Распределение

Связывание с белками плазмы рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта составляет примерно 99% и 97% соответственно. При однократной дозе рофлумиласта 0.5 мг V_d составляет около 2.9 л/кг. Благодаря физико-химическим свойствам, рофлумиласт легко распределяется по органам и тканям, включая жировую ткань. Ранняя фаза распределения с характерным проникновением в ткани сопровождается фазой выведения из жировой ткани, которая обусловлена, скорее всего, интенсивным распадом исходного вещества с образованием N-оксид рофлумиласта.

Данные доклинических исследований рофлумиласта с радиоактивной меткой показывают низкое проникновение через ГЭБ. Нет никаких данных о специфической кумуляции или задержке рофлумиласта или его метаболитов в органах и жировой ткани.

Метаболизм

Рофлумиласт активно метаболизируется, причем реакции проходят в два этапа: этап I (изоферменты системы цитохрома P450) и этап II (конъюгация). N-оксидный метаболит является основным метаболитом, обнаруживаемым в плазме крови человека. AUC для N-оксида в среднем оказывается примерно в 10 раз больше, чем AUC для рофлумиласта. Таким образом, N-оксидный метаболит считается более важным веществом для обеспечения общей ингибирующей активности в отношении ФДЭ4 in vivo.

Исследования in vitro и клинические исследования взаимодействия позволяют утверждать, что метаболизм рофлумиласта с образованием N-оксидного метаболита осуществляется при участии изоферментов CYP1A2 и 3A4. На основании результатов дополнительных исследований, проведенных in vitro на микросомах из печени человека, терапевтические концентрации рофлумиласта и N-оксид рофлумиласта в плазме крови не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 или 4A9/11. Поэтому вероятность значимого взаимодействия с веществами, метаболизирующимися этими изоферментами цитохрома P450 крайне мала. Кроме того, в исследованиях in vitro показано отсутствие индукции изоферментов CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 или 3A4/5 и лишь слабую индукцию CYP2B6 под действием рофлумиласта.

Выведение

После кратковременной в/в инфузии плазменный клиренс рофлумиласта составляет около 9.6 л/ч. После перорального приема $T_{1/2}$ рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта в плазме составляет примерно 17 ч и 30 ч соответственно. Стабильная концентрация рофлумиласта и его метаболита N-оксида достигается примерно через 4 дня для рофлумиласта и 6 дней для N-оксида рофлумиласта после приема одной дозы в сут. После в/в или приема внутрь рофлумиласта с радиоактивной меткой около 20% радиоактивности было обнаружено в кале и 70% в моче, в виде неактивных метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, женщин и лиц не европеоидной расы общая ингибирующая активность ФДЭ4 увеличивалась. Общая ингибирующая активность ФДЭ4 несколько снижалась у курильщиков. Ни одно из этих изменений нельзя рассматривать как клинически значимое. Поэтому не рекомендуется проводить никаких коррекций доз в отношении этих групп пациентов.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 10-30 мл/мин) общая ингибирующая активность ФДЭ4 снижалась на 9% (коррекция дозы не требуется).

Фармакокинетика рофлумиласта при приеме 1 раз/сут была исследована у 16 пациентов легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Ингибирующая активность ФДЭ4 повышалась примерно на 20% у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайлд-Пью, и примерно на 90% у пациентов с печеночной недостаточностью класса В по классификации Чайлд-Пью.

ПОКАЗАНИЯ

- в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (постбронходилатационный ОФВ1 должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь в дозе 500 мкг 1 раз/сут. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Имеются данные клинических исследований о длительности приема препарата Даксас до одного года.

У **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** коррекция дозы не требуется.

Клинических данных о применении препарата Даксас у **пациентов с нарушением функции печени класса А по классификации Чайлд-Пью** недостаточно, чтобы рекомендовать коррекцию дозы, поэтому препарат следует применять с осторожностью при лечении таких пациентов.

У **пациентов с заболеваниями почек** коррекция дозы не требуется.

Таблетки необходимо запивать водой и принимать ежедневно в одно и то же время независимо от приема пищи.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто: диарея (5.9%), снижение массы тела (3.4%), тошнота (2.9%), боли в животе (1.9%) и головная боль (1.7%). Эти побочные реакции, главным образом, возникают в течение первых недель лечения и в большинстве случаев исчезают по мере продолжения лечения; большинство из них носят легкий или умеренный характер.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, боли в животе; нечасто – гастрит, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диспепсия; редко – гематохезия, запор, повышение активности ГГТ, АСТ.

Со стороны психики: часто – бессонница; нечасто – тревожность; редко – нервозность, депрессия. При проведении клинических исследований получены сообщения о редких случаях суицидального мышления и поведения (в т.ч. завершенное самоубийство). Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать своему врачу обо всех проявлениях суицидального мышления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: редко – инфекции дыхательных путей (кроме пневмонии).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – тремор, вертиго, головокружение; редко – дисгевзия.

Со стороны эндокринной системы: редко – гинекомастия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение массы тела, снижение аппетита.

Дерматологические реакции: нечасто – сыпь.

Аллергические реакции: нечасто – гиперчувствительность; редко – крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – спазмы мускулатуры и мышечная слабость, миалгия, боли в спине; редко – увеличение КФК в крови.

Прочие: нечасто – недомогание, астения, утомляемость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлд-Пью);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Противопоказания вследствие отсутствия достаточного опыта применения:

- серьезные иммунодефицитные заболевания (в т.ч. ВИЧ-инфекция, рассеянный склероз, системная красная волчанка, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия);
- серьезные острые инфекционные заболевания (такие как туберкулез или острый гепатит),
- рак (кроме базально-клеточной карциномы, медленно растущего типа рака кожи);
- хроническая сердечная недостаточность функционального класса 3 и 4 по классификации NYHA;
- лечение иммунодепрессивными препаратами (такими как метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, этанерцепт, а также у пациентов, получающих постоянную поддерживающую терапию пероральными ГКС);
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозно-галактозная мальабсорбция;
- депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения.

С *осторожностью* следует применять препарат при психических расстройствах в анамнезе; при легкой форме печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью); лечении ингибитором изофермента CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата Даксас при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Данные по применению рофлумиласта у беременных женщин ограничены.

Не рекомендуется назначать препарат **женщинам детородного возраста**, не использующим надежные методы контрацепции.

Нельзя исключить, что грудной ребенок получит препарат при грудном вскармливании, поэтому в случае необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

При исследовании сперматогенеза человека рофлумиласт в дозе 500 мкг не оказывал влияния на параметры спермы или половые гормоны при лечении в течение 3 месяцев и в период последующих 3 месяцев после прекращения лечения.

В *экспериментальных исследованиях* на животных показано, что рофлумиласт проникает через плацентарный барьер; обладает репродуктивной токсичностью. Фармакокинетические данные, полученные на животных, показали выделение рофлумиласта или его метаболитов с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Даксас – нестероидное противовоспалительное средство, предназначенное для поддерживающего лечения больных ХОБЛ тяжелого течения с частыми обострениями. В связи с тем обстоятельством, что в общей популяции ХОБЛ существенно преобладают пациенты в возрасте старше 40 лет, при назначении препарата пациентам до 40 лет требуется спирометрическое подтверждение диагноза ХОБЛ.

Согласно показаниям к применению препарата, необходимо, чтобы значение постбронходилатационного ОФВ1 составляло менее 50% от рассчитанного должного показателя.

Даксас не предназначен для лечения острого приступа одышки (острого бронхоспазма). Пациента следует предупредить о том, что для облегчения острого приступа важно всегда иметь назначенный врачом препарат, чтобы купировать приступ. Даксас в таком случае не эффективен.

В ходе исследований, проведенных в течение года, чаще наблюдалось снижение массы тела у пациентов, получавших Даксас, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. После прекращения приема препарата Даксас у большинства пациентов масса тела восстанавливалась в течение 3 месяцев.

У пациентов с недостаточной массой тела следует контролировать ее при каждом визите к врачу. Пациентам следует советовать регулярно контролировать массу своего тела. В случае необъяснимого или клинически значимого снижения массы тела, необходимо прекратить прием препарата Даксас и отслеживать динамику.

Вследствие отсутствия достаточного опыта, не следует начинать лечение препаратом Даксас пациентам, получающим постоянную поддерживающую терапию пероральными ГКС, за исключением краткосрочных курсов системных ГКС.

Опыт применения препарата Даксас у пациентов с латентными инфекциями, такими как туберкулез, вирусный гепатит, вирусный герпес и опоясывающий лишай, ограничен.

Применение препарата Даксас ассоциировано с повышенным риском таких психических расстройств как бессонница, тревожность, нервозность и депрессия. В ходе клинических исследований выявлены редкие случаи проявления суицидального мышления и поведения. Поэтому, если пациенты сообщают о ранее проявлявшихся симптомов со стороны психики или такие симптомы проявляются у них в настоящее время, или если планируется сопутствующая терапия другими лекарственными средствами, связанная с вероятностью появления психических нарушений, следует провести тщательную оценку риска и пользы, связанных с началом или продолжением лечения препаратом Даксас. Пациентов следует проинструктировать о необходимости уведомлять врача, назначившего лечение, о любых изменениях в поведении, настроении или появлении суицидальных мыслей любого характера.

Несмотря на то, что неблагоприятные реакции такие, как диарея, тошнота, боли в животе и головная боль возникают в основном в первые недели лечения и в большинстве случаев проходят при продолжении лечения, в случае сохранения данных симптомов следует пересмотреть вопрос о лечении препаратом Даксас.

Непереносимость может возникать в случае особых популяций больных, в частности, у чернокожих некурящих женщин или пациентов, получающих лечение ингибитором CYP1A2 флувоксамином или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксацином и циметидином.

Нет клинических данных, касающихся сопутствующего лечения теофиллином в качестве поддерживающей терапии. Поэтому сопутствующее лечение теофиллином не рекомендовано.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Из-за возможности развития побочных реакций пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В ходе первой фазы клинических исследований после приема однократной пероральной дозы 2.5 мг и однократной дозы 5 мг (в 10 раз больше рекомендованной дозы) чаще наблюдались следующие *симптомы:* головная боль, нарушения работы ЖКТ, тахикардия, головокружение, помутнение сознания, потливость и артериальная гипотензия.

Лечение: в случае передозировки рекомендуется проводить соответствующую симптоматическую терапию. Рофлумиласт в значительной степени связывается с белками плазмы, поэтому гемодиализ не является эффективным методом его выведения. Нет данных, поддается ли рофлумиласт перитонеальному диализу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Основным этапом в метаболизме рофлумиласта является N-окисление с образованием N-оксид рофлумиласта при участии изоферментов CYP3A4 и CYP1A2. И рофлумиласт и N-оксид рофлумиласта обладают внутренней ингибирующей активностью в отношении ФДЭ4. Поэтому после приема рофлумиласта общая ингибирующая активность ФДЭ4 представляет собой суммарное воздействие как рофлумиласта, так и N-оксида рофлумиласта. Клинические исследования взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP3A4, эритромицином и кетоконазолом, показали увеличение общей ингибирующей активности ФДЭ4 на 9%. Исследования взаимодействия с ингибитором изофермента CYP1A2, флувоксамином, и ингибиторами CYP3A4 и CYP31A2, эноксацином и циметидином, показали увеличение общей ингибирующей активности ФДЭ4 – 59%, 25% и 47% соответственно. Комбинированное применение препарата Даксас с этими активными веществами может привести к усилению действия и развитию непереносимости. В этом случае необходимо пересмотреть вопрос о лечении препаратом Даксас.

Прием индуктора изоферментов системы цитохрома P450 рифампицина привел к снижению общей ингибирующей активности ФДЭ4 примерно на 60%. Поэтому применение мощных индукторов этой ферментной системы (например, фенобарбитала, карбамазепина, фенитоина) может привести к снижению терапевтического эффекта рофлумиласта.

Одновременный прием с теофиллином привел к повышению на 8% общей ингибирующей активности ФДЭ4. При исследовании взаимодействия с пероральными контрацептивами, содержащими гестоден и этинилэстрадиол, общая ингибирующая активность ФДЭ4 увеличилась на 17%.

Не наблюдалось никакого взаимодействия с ингаляционными препаратами сальбутамол, формотерол, будесонид и применяемыми внутрь препаратами монтелукаст, дигоксин, варфарин, силденафил и мидазолам.

Одновременный прием с антацидными препаратами (комбинация алюминия гидроксида и магния гидроксида) не изменил показатели всасывания или фармакокинетические свойства рофлумиласта или N-оксида рофлумиласта.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

☆ДАЛАЦИН® (DALACIN®)

CLINDAMYCIN

зарегистрировано и произведено
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суппозитории вагинальные твердые, торпедообразной формы, с гладкой поверхностью, белого или почти белого цвета.

	1 супп.
клиндамицин (в форме фосфата)	100 мг

Вспомогательные вещества: твердый жир (Witepsol H-32, смесь триглицеридов, диглицеридов и моноглицеридов) – около 2.4 г.

3 шт. – стрипы из ламинированной фольги (1) – пачки картонные.

3 шт. – стрипы из ламинированной фольги (1) в комплекте с аппликатором – пачки картонные.

Pfizer
ДАЛАЦИН®
100 мг клиндамицин
суппозитории вагинальные
3 суппозитория
1 аппликатор

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы линкозамидов для местного применения.

Клиндамицина фосфат не активен in vitro, но быстро гидролизуется in vivo с образованием клиндамицина, обладающего антибактериальной активностью. Клиндамицин ингибирует синтез белков в микробной клетке за счет взаимодействия с 50S-субъединицей рибосом.

В условиях in vitro к клиндамицину чувствительны следующие микроорганизмы, вызывающие бактериальные вагинозы: Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., Mycoplasma hominis, Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После применения клиндамицина интравагинально в дозе 100 мг 1 раз/сут (в форме суппозиториев) в течение 3 дней примерно 30% (6-70 %) введенной дозы клиндамицина всасывается в системный кровоток, при этом AUC составляет 3.2 мкг/ч/мл (0.42-11 мкг/ч/мл). C_{max} в сыворотке крови достигается спустя примерно 5 ч (1-10 ч) после введения вагинального суппозитория и составляет на 3-й день терапии в среднем 0.27 мкг/мл (0.03-0.67 мкг/мл).

Системное действие клиндамицина при введении интравагинально значительно слабее, чем при введении в терапевтических дозах внутрь или в/в.

Выведение

В среднем $T_{1/2}$ составляет 11 ч (4-35 ч).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

В клинических исследованиях клиндамицина в форме вагинальных суппозиториев участвовало недостаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы можно было оценить разницу в клиническом ответе на терапию между указанной возрастной группой и более молодыми пациентами.

ПОКАЗАНИЯ

– бактериальный вагиноз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая доза составляет 1 суппозиторий интравагинально предпочтительно перед сном в течение 3 дней подряд.

Правила использования препарата

Введение суппозиториев без аппликатора

1. Необходимо извлечь суппозиторий из фольги.
2. В положении лежа на спине подтянуть колени к груди.
3. Осторожно ввести суппозиторий во влагалище с помощью среднего пальца руки как можно глубже.

Введение суппозиториев с помощью аппликатора

1. Пластиковый аппликатор, находящийся в упаковке с препаратом, предназначен для облегчения введения суппозитория во влагалище.
2. Необходимо извлечь суппозиторий из фольги.
3. Следует поместить плоский конец суппозитория в отверстие аппликатора.
4. В положении лежа на спине подтянуть колени к груди.
5. Держа аппликатор горизонтально за ребристый конец корпуса, осторожно ввести его во влагалище как можно глубже.
6. Медленно нажимая на поршень, ввести суппозиторий во влагалище.
7. Следует осторожно извлечь аппликатор из влагалища.
8. После каждого использования аппликатор следует вымыть теплой водой с мылом и дать ему полностью высохнуть.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность применения клиндамицина в форме свечей исследовалась на небеременных женщинах. Частота возникновения перечисленных ниже побочных эффектов составляет менее 10%.

Со стороны половой системы: раздражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, боль во влагалище, вагинальный кандидоз, нарушения менструального цикла, выделения из влагалища, вагинальные инфекции.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, пиелонефрит.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота.

Со стороны кожных покровов: кожный зуд, сыпь.

Со стороны организма в целом: грибковые инфекции, спазмы в животе, головная боль, локализованная боль в животе, лихорадка, боль в боку, генерализованная боль.

Местные реакции: боль, зуд, локальный отек в месте введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- антибиотик-ассоциированный колит в анамнезе;
- возраст до 18 лет (данные по безопасности и эффективности отсутствуют);
- повышенная чувствительность к клиндамицину, линкомицину или любому компоненту препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных контролируемых исследований по применению препарата при беременности не проводилось, поэтому Далацин® суппозитории вагинальные можно применять при беременности только по абсолютным показаниям, т.е. когда потенциальная польза терапии препаратом для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли клиндамицин с грудным молоком после интравагинального применения. Клиндамицин обнаруживается в грудном молоке после перорального или парентерального введения, поэтому в период лактации следует либо отменить препарат, либо прекратить грудное вскармливание, учитывая степень важности применения препарата для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До назначения препарата с помощью соответствующих лабораторных методов следует исключить вульвовагинит, вызванный Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Candida albicans и вирусом Herpes simplex.

Интравагинальное применение клиндамицина может привести к усиленному росту нечувствительных микроорганизмов, особенно дрожжеподобных грибов.

Применение клиндамицина (как и практически всех антибиотиков) внутрь или парентерально связано с развитием тяжелой диареи и в ряде случаев псевдомембранозного колита. При развитии выраженной или длительной диареи препарат следует отменить и при необходимости провести соответствующие диагностические и лечебные мероприятия.

Пациенток необходимо предупредить о том, что во время терапии препаратом следует избегать половых контактов, а также применения других средств для интравагинального введения (тампоны, спринцевание).

Препарат содержит компоненты, которые могут уменьшать прочность изделий из латекса или каучука (презервативы, противозачаточные вагинальные диафрагмы). Поэтому использование подобных изделий во время лечения Далацином и в течение 72 ч после применения не рекомендуется.

Не рекомендуется применение препарата Далацин® суппозитории вагинальные в период менструации. Следует отложить начало терапии до окончания менструации.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и занятию потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При интравагинальном применении суппозиториев Далацин® возможна абсорбция клиндамицина в количествах, достаточных для развития системных реакций.

Случайное попадание препарата в ЖКТ может вызвать системные эффекты, сходные с теми, которые возникают после приема внутрь клиндамицина в терапевтических дозах. К возможным системным побочным эффектам можно отнести диарею, геморрагическую диарею, включая псевдомембранозный колит.

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Существует перекрестная устойчивость микроорганизмов к клиндамицину и линкомицину.

В условиях in vitro продемонстрирован антагонизм между клиндамицином и эритромицином.

Установлено, что клиндамицин нарушает нейромышечную передачу и, следовательно, может усиливать действие миорелаксантов периферического действия, поэтому препарат следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты данной группы.

Поскольку информация о применении с другими препаратами для интравагинального введения отсутствует, совместное применение препарата с другими интравагинальными средствами не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Не замораживать. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

☆ДАЛАЦИН® (DALACIN®) гель для наружного применения

CLINDAMYCIN

зарегистрировано и произведено
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 1%*** в виде прозрачной, бесцветной, вязкой массы.

	1 г
клиндамицин (в форме фосфата)	10 мг

Вспомогательные вещества: аллантоин – 2 мг, метилпарабен – 3 мг, пропиленгликоль – 50 мг, полиэтиленгликоль – 100 мг, карбомер 934P – 7.5 мг, натрия гидроксида раствор 40% – q.s., вода очищенная – q.s. до 1 г.

30 г – тубы (1) – пачки картонные.

Pfizer
ДАЛАЦИН®
30 г
1% КЛИНДАМИЦИН
гель для наружного применения

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы линкозамидов для местного применения.

Клиндамицина фосфат не активен in vitro, но после нанесения на кожу быстро гидролизуется фосфатазами в протоках сальных желез с образованием клиндамицина, обладающего антибактериальной активностью. Показана чувствительность всех исследованных штаммов Propionibacterium acnes к клиндамицину in vitro (МПК 0.4 мкг/мл), что объясняет эффективность препарата при лечении вульгарных угрей.

После нанесения клиндамицина на кожу количество свободных жирных кислот на поверхности кожи уменьшается примерно с 14% до 2%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После наружного применения 1% геля клиндамицина фосфата в сыворотке крови и в моче определяются очень низкие концентрации клиндамицина.

Показана активность клиндамицина в комедонах у пациентов с вульгарными угрями. Средняя концентрация антибиотика в содержимом комедона после нанесения раствора клиндамицина в изопропиловом спирте и воде (10 мг/мл) в течение 4 недель в среднем составила 597 мкг/г содержимого комедон (0-1490 мкг/г).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

При проведении клинических исследований не было включено достаточное количество пациентов в возрасте старше 65 лет, чтобы возможно было оценить, имеются ли отличия в фармакокинетике у пациентов пожилого возраста по сравнению с более молодыми.

ПОКАЗАНИЯ

– вульгарные угри.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Наружно. Тонкий слой геля наносят на пораженную область чистой сухой кожи 2 раза/сут.

Для получения удовлетворительных результатов лечение следует продолжать в течение 6-8 недель, а при необходимости можно продолжить до 6 мес.

Если после применения препарата в течение нескольких месяцев эффективность терапии снижается, следует сделать перерыв в лечении на 4 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны органа зрения: чувство жжения в глазах.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диспептические расстройства (диарея, тошнота, рвота), колит, псевдомембранозный колит.

Со стороны кожных покровов: наиболее часто – сухость кожи; раздражение кожи, контактный дерматит, повышение продукции сальных желез, крапивница.

Прочие: фолликулит, вызванный грамотрицательной флорой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– антибиотик-ассоциированный колит в анамнезе;
– возраст до 12 лет (данные по безопасности и эффективности отсутствуют);
– повышенная чувствительность к клиндамицину или линкомицину в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В исследованиях на животных при введении клиндамицина п/к или внутрь ухудшения фертильности, а также каких-либо отрицательных влияний на плод не обнаружено, за исключением случаев применения препарата в дозах, токсичных для матери. Результаты исследований на животных не всегда можно экстраполировать на человека. В клинических исследованиях при системном введении препарата женщинам во II и III триместрах беременности не отмечали увеличения частоты врожденных аномалий развития. Исследований применения препарата у женщин в I триместре беременности не проводилось. Препарат следует назначать при беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли клиндамицин с грудным молоком после наружного применения. Клиндамицин обнаруживается в грудном молоке после перорального или парентерального введения, поэтому в период лактации следует либо отменить препарат, либо прекратить грудное вскармливание, учитывая степень важности применения препарата для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать попадания препарата на слизистую оболочку глаз и полости рта.

После нанесения геля следует тщательно вымыть руки. При случайном контакте с чувствительными поверхностями (глаза, ссадины на коже, слизистые оболочки) следует обильно промыть данную область прохладной водой.

Применение клиндамицина (как и других антибиотиков) внутрь или парентерально в ряде случаев связано с развитием тяжелой диареи и псевдомембранозного колита. При наружном применении клиндамицина случаи возникновения диареи и колита редки, тем не менее, следует проявлять осторожность, и при развитии выраженной или продолжительной диареи препарат следует отменить и при необходимости провести соответствующие диагностические и лечебные мероприятия. Обычно начало диареи, колита и псевдомембранозного колита отмечается в течение нескольких недель после завершения пероральной и парентеральной терапии клиндамицином. В случае тяжелой диареи следует решить вопрос о целесообразности проведения колоноскопии. Назначение препаратов, снижающих моторику ЖКТ, таких как опиоидные анальгетики и дифеноксилат с атропином, может продлить и/или ухудшить течение данного осложнения. Было установлено, что ванкомицин эффективен в отношении антибиотик-ассоциированного псевдомембранозного колита, вызванного Clostridium difficile. Обычная доза, разделенная на 3-4 введения для взрослых, составляет от 500 мг до 2 г ванкомицина/сут внутрь в течение 7-10 дней.

Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами

Нет оснований полагать, что применение препарата Далацин® может оказывать влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при местном применении клиндамицин может всасываться в количествах, вызывающих системные эффекты; к возможным системным побочным эффектам можно отнести диарею, геморрагическую диарею, включая псевдомембранозный колит.

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Существует перекрестная устойчивость микроорганизмов к клиндамицину и линкомицину.

Был отмечен антагонизм между клиндамицином и эритромицином.

Установлено, что клиндамицин нарушает нейромышечную передачу и, следовательно, может усиливать действие других миорелаксантов периферического действия, поэтому препарат следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты данной группы.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Не замораживать. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

☆ДАЛАЦИН® (DALACIN®) крем вагинальный

CLINDAMYCIN

зарегистрировано и произведено
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем вагинальный 2% белого цвета.

	1 г
клиндамицин (в форме фосфата)	20 мг

Вспомогательные вещества: сорбитана моностеарат – 20 мг, полисорбат 60 – 50 мг, пропиленгликоль – 50 мг, стеариновая кислота – 21.4 мг, цетостеариловый спирт – 32.1 мг, цетилпальмитат – 32.1 мг, масло минеральное – 64.2 мг, бензиловый спирт – 10 мг, вода очищенная – q.s.

20 г – тубы из полиэтилена/алюминиевой фольги (1) в комплекте с аппликаторами (3 шт.) – пачки картонные.

40 г – тубы из полиэтилена/алюминиевой фольги (1) в комплекте с аппликаторами (7 шт.) – пачки картонные.

Pfizer
ДАЛАЦИН®
2% КЛИНДАМИЦИН
крем вагинальный
20 г
3 аппликатора

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы линкозамидов для местного применения.

Клиндамицина фосфат не активен in vitro, но быстро гидролизуется in vivo с образованием клиндамицина, обладающего антибактериальной активностью.

Клиндамицин ингибирует синтез белка в микробной клетке за счет взаимодействия с 50S-субъединицей рибосом.

In vitro к клиндамицину чувствительны следующие микроорганизмы, вызывающие бактериальные вагинозы: Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., Mycoplasma hominis, Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После интравагинального применения клиндамицина в дозе 100 мг/сут однократно в течение 7 дней C_{max} клиндамицина в плазме крови достигается через 10 ч (4-24 ч) и составляет в 1-й день в среднем 18 нг/мл (4-47 нг/мл), а на 7-й день – 25 нг/мл (6-61 нг/мл), при этом системная абсорбция составляет около 4% (0.6-11%) от введенной дозы.

У женщин с бактериальными вагинозами при аналогичном режиме дозирования системной абсорбции подвергается около 4% клиндамицина (с меньшим разбросом 2-8%), C_{max} достигается через 14 ч (4-24 ч) после введения и составляет в первый день в среднем 13 нг/мл (6-34 нг/мл), а на 7-й день – 16 нг/мл (7-26 нг/мл).

Системное воздействие клиндамицина при интравагинальном применении менее выражено, чем при введении внутрь или в/в.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 1.5-2.6 ч. После повторного интравагинального введения клиндамицин почти не кумулирует.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

В клинических исследованиях клиндамицина 2% крема вагинального участвовало недостаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы можно было оценить разницу в клиническом ответе на терапию между указанной возрастной группой и более молодыми пациентами. В имеющихся сообщениях из клинического опыта не было отмечено разницы в ответе пожилых пациентов и более молодых.

ПОКАЗАНИЯ

– бактериальный вагиноз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

1 полный аппликатор (5 г крема, примерно 100 мг клиндамицина) вводят во влагалище предпочтительно перед сном в течение 3 или 7 дней подряд.

Правила использования препарата

В упаковке с 20 г крема находится 3 пластмассовых аппликатора, а в упаковке с 40 г – 7 аппликаторов, предназначенных для правильного введения крема во влагалище.

1. Снять колпачок тюбика с кремом. Навинтить пластмассовый аппликатор на снабженное резьбой горлышко тюбика.
2. Скатывая тюбик с противоположного конца, следует осторожно выдавить крем в аппликатор. Аппликатор заполнен, когда его поршень доходит до упора.
3. Отвинтить аппликатор от тюбика и завернуть колпачок.
4. В положении лежа на спине подтянуть колени к груди.
5. Держа аппликатор горизонтально, следует осторожно ввести его во влагалище как можно глубже, не вызывая неприятных ощущений.
5. Медленно нажимая на поршень до упора, ввести крем во влагалище.
6. Осторожно извлечь аппликатор из влагалища и выбросить его.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота возникновения перечисленных ниже побочных эффектов – менее 10%.

Со стороны половой системы: вагинальный кандидоз, раздражение слизистой оболочки вульвы и влагалища, вульвовагинит, трихомонадный вагинит, вагинальные инфекции, нарушения менструального цикла, боль во влагалище, маточное кровотечение, выделения из влагалища, аномальные роды, эндометриоз.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, инфекции мочевыводящих путей, протеинурия.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, запор, диспепсия, метеоризм, желудочно-кишечные расстройства, неприятный запах изо рта, извращение вкуса.

Со стороны кожных покровов: сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь, эритема, кандидоз кожи, крапивница.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, вертиго.

Со стороны эндокринной системы: глюкозурия, гипертиреоз.

Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны организма в целом: грибковые инфекции, генерализованная боль в животе, локализованная боль в животе, бактериальные инфекции, спазмы в животе, боль внизу живота, вздутие живота, генерализованная боль, боль в спине, отклонение результатов микробиологических анализов от нормы, аллергические реакции.

Местные реакции: зуд и воспалительный отек в месте введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- антибиотик-ассоциированный колит в анамнезе;
- возраст до 18 лет (данные по безопасности, эффективности отсутствуют);
- повышенная чувствительность к клиндамицину, линкомицину или любому компоненту препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и контролируемых исследований по применению препарата в I триместре беременности не проводилось. Применение Далацина в I триместре беременности возможно только по абсолютным показаниям, т.е. в том случае, если предполагаемая польза терапии препаратом для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При применении клиндамицина интравагинально во II и III триместрах беременности не отмечалось увеличения частоты врожденных аномалий плода. Аномальные роды имели место у 1.1% женщин по сравнению с 0.5% в группе плацебо, если Далацин® крем вагинальный применялся во II триместре в течение 7 дней.

Неизвестно, выделяется ли клиндамицин с грудным молоком после интравагинального применения. Клиндамицин обнаруживается в грудном молоке после приема внутрь или парентерального введения. Поэтому в период лактации следует либо отменить применение препарата, либо прекратить грудное вскармливание, учитывая степень важности применения препарата для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До назначения препарата с помощью специальных лабораторных методов следует исключить следующих возможных возбудителей вульвовагинита: Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Candida albicans и вирус Herpes simplex.

Интравагинальное применение Далацина может привести к усиленному росту нечувствительных к препарату микроорганизмов, особенно дрожжеподобных грибов.

При применении клиндамицина (как и практически всех антибиотиков) внутрь или интравагинально возможно развитие тяжелой диареи и в ряде случаев псевдомембранозного колита. В связи с этим при возникновении на фоне терапии Далацином выраженной или длительной диареи следует отменить препарат и при необходимости провести диагностические и лечебные мероприятия.

Пациентка должна быть информирована о том, что во время применения вагинального крема следует избегать половых контактов, а также использования других видов изделий, предназначенных для интравагинального введения (например, тампонов, спринцеваний).

Не рекомендуется применение препарата Далацин® в период менструации. Следует отложить начало терапии до окончания менструации.

Далацин® содержит компоненты, которые могут уменьшать прочность изделий из латекса или каучука (презервативы, противозачаточные вагинальные диафрагмы). Поэтому использование подобных изделий во время лечения Далацином и в течение 72 ч после применения не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет оснований полагать, что применение препарата может оказывать влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При интравагинальном применении крема Далацин® возможна абсорбция клиндамицина в количествах, достаточных для развития системных реакций.

Случайное попадание препарата в ЖКТ также может вызвать системные эффекты, сходные с теми, которые возникают после приема внутрь клиндамицина в терапевтических дозах. К возможным системным побочным эффектам можно отнести диарею, геморрагическую диарею, включая псевдомембранозный колит.

Лечение: при необходимости проводят симптоматическую и поддерживающую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Существует перекрестная устойчивость микроорганизмов к клиндамицину и линкомицину.

В условиях in vitro продемонстрирован антагонизм между клиндамицином и эритромицином.

Установлено, что клиндамицин нарушает нейромышечную передачу и, следовательно, может усиливать действие миорелаксантов периферического действия, поэтому препарат следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты данной группы.

Совместное применение с другими препаратами для интравагинального введения не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

☆ДАЛЬНЕВА® (DALNEVA®)

AMLODIPINE, PERINDOPRIL

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.935 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
периндоприла эрбумин А субстанция-гранулы	21 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	4 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 80.075 мг, крахмал прежелатинизированный – 21 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8.4 мг, натрия гидрокарбонат – 0.76 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.43 мг, магния стеарат – 1.4 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
периндоприла эрбумин А субстанция-гранулы	21 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	4 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 181.91 мг, крахмал прежелатинизированный – 42 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 16.8 мг, натрия гидрокарбонат – 0.76 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.86 мг, магния стеарат – 2.8 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.935 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
периндоприла эрбумин А субстанция-гранулы	42 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	8 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 167.085 мг, крахмал прежелатинизированный – 42 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 16.8 мг, натрия гидрокарбонат – 1.52 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.86 мг, магния стеарат – 2.8 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской и риской на одной стороне.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
периндоприла эрбумин А субстанция-гранулы	42 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	8 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 160.15 мг, крахмал прежелатинизированный – 42 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 16.8 мг, натрия гидрокарбонат – 1.52 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.86 мг, магния стеарат – 2.8 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Дальнева 5 мг + 4 мг
таблетки
Амлодипин + периндоприл
30 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор АПФ. АПФ или киназа II является экзопептидазой, осуществляющей превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество – ангиотензин II, кроме того АПФ разрушает брадикинин, обладающий сосудорасширяющим действием, до неактивного гектапептида. Подавление активности АПФ приводит к снижению ангиотензина II, повышению активности ренина в плазме крови и ослаблению секреции альдостерона. Поскольку АПФ также разрушает брадикинин, подавление АПФ приводит и к повышению активности калликреин-кининовой системы.

Периндоприл действует посредством своего активного метаболита, периндоприлата. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ in vitro. Периндоприл оказывает терапевтический эффект при любой степени артериальной гипертензии, снижая систолическое и диастолическое АД в положении лежа и стоя.

Уменьшает ОПСС, в результате чего усиливается периферический кровоток без изменений ЧСС.

Почечный кровоток, как правило, усиливается, в то время как СКФ не меняется.

Гипотензивный эффект достигает своего максимума через 4-6 ч после однократного приема периндоприла внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Гипотензивное действие через 24 ч после однократного приема внутрь составляет около 87-100% от максимального гипотензивного эффекта.

Снижение АД развивается быстро. Терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией.

Прекращение терапии не приводит к развитию синдрома отмены.

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Амлодипин

Производное дигидропиридина – блокатор медленных кальциевых каналов, оказывает антиангинальное и гипотензивное действие. Блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку на миокард, снижает потребность миокарда в кислороде, расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванный курением). У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, увеличивает время до наступления приступа стенокардии и ишемической депрессии сегмента ST на ЭКГ, снижает частоту приступов стенокардии и потребление нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительный дозозависимый гипотензивный эффект. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении больного лежа и стоя). Ортостатическая гипотензия при назначении амлодипина встречается достаточно редко. Не вызывает снижения фракции выброса левого желудочка.

Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения ЧСС, тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает СКФ, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при лечении пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6-10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Величина абсорбции амлодипина и периндоприла при применении препарата Дальнева® существенно не отличается от таковой при применении монопрепаратов.

Периндоприл

Всасывание

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается и достигает C_{max} в плазме крови в течение 1 ч. Прием пищи уменьшает биодоступность периндоприла, поэтому препарат следует принимать 1 раз/сут, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от величины его дозы.

Распределение

Связывание периндоприлата с белками плазмы крови (в основном, с АПФ) составляет 20%, и зависит от его концентрации. V_d свободного периндоприлата составляет примерно 0.2 л/кг.

Метаболизм

Периндоприл не обладает фармакологической активностью, является пролекарством. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита – периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч после приема внутрь.

Выведение

$T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет, приблизительно, 1 ч.

Периндоприлат выводится почками, $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет примерно 17 ч, поэтому C_{ss} достигается в течение 4 дней после приема внутрь.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедлено у пациентов пожилого возраста и у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью, поэтому наблюдение за такими пациентами должно включать в себя регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Диализный клиренс периндоприлата равен 70 мл/мин. Фармакокинетика периндоприла изменена у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс уменьшается в 2 раза, но количество образующегося периндоприлата не уменьшается, поэтому коррекции дозы не требуется.

Амлодипин

Всасывание

Амлодипин хорошо всасывается при приеме внутрь в терапевтических дозах. C_{max} в плазме крови достигается через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

V_d составляет примерно 21 л/кг. Исследования in vitro показали, что примерно 97.5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Конечный $T_{1/2}$ из плазмы крови – 35-50 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз/сут.

Примерно 60 % принятой дозы выводится почками, 10% – в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Время достижения C_{max} в плазме крови одинаково у пациентов пожилого возраста и молодых. Имеется тенденция к снижению клиренса амлодипина у пациентов пожилого возраста, что сопровождается увеличением AUC. Рекомендуемый режим дозирования для пациентов пожилого возраста такой же, как для пациентов более молодого возраста, хотя увеличение дозы следует проводить с осторожностью.

$T_{1/2}$ амлодипина удлиняется у пациентов с нарушениями функции печени.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия и/или ИБС: стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, по 1 таб. 1 раз/сут, предпочтительно утром перед приемом пищи.

Доза препарата Дальнева® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной стенокардией.

При необходимости, доза препарата Дальнева® может быть изменена, на основании индивидуального подбора доз отдельных компонентов: (амлодипин 5 мг + периндоприл 4 мг) или (амлодипин 10 мг + периндоприл 4 мг) или (амлодипин 5 мг + периндоприл 8 мг) или (амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг).

Максимальная суточная доза: амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг.

Препарат Дальнева® можно назначать **пациентам с КК более 60 мл/мин**. Препарат Дальнева® противопоказан к применению у **пациентов с КК менее 60 мл/мин**. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности.

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Дальнева® у **пациентов с печеночной недостаточностью**, т.к. отсутствуют рекомендации по дозам препарата у таких пациентов.

При применении препарата Дальнева® у **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требуется.

Препарат Дальнева® не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет**, т.к. отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто $(\geq 1/10)$; часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10\,000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита.

Со стороны иммунной системы: нечасто – крапивница.

Метаболические нарушения: нечасто – увеличение массы тела, уменьшение массы тела; очень редко – гипергликемия, частота неизвестна – гипогликемия.

Со стороны нервной системы: часто – сонливость, головокружение, головная боль, парестезии, вертиго; нечасто – бессонница, лабильность настроения, нарушение сна, тремор, гипестезии; очень редко – периферическая невропатия, спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: часто – нарушения зрения, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, выраженное снижение АД; нечасто – обморок; редко – боль за грудиной; очень редко – стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, аритмии (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия и мерцательная аритмия), инсульт, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка, кашель; нечасто – ринит, бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор; нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение вкусового восприятия, изменение ритма дефекации; очень редко – панкреатит, гиперплазия десен, гастрит, гепатит, холестатическая желтуха, цитолитический или холестатический гепатит.

Со стороны кожных покровов: часто – кожный зуд, кожная сыпь; нечасто – ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, алопеция, геморрагическая сыпь, фотосенсибилизация, повышенная потливость; очень редко – отек Квинке, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – спазмы мышц; нечасто – артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, почечная недостаточность; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – импотенция, гинекомастия.

Прочие: часто – периферические отеки, астения, повышенная утомляемость; нечасто – боль в грудной клетке, недомогание.

Лабораторные показатели: редко – повышение концентрации билирубина; очень редко – повышение активности АСТ, АЛТ (наиболее часто – в сочетании с холестазом); частота неизвестна – повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Дополнительные данные по амлодипину: зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома при применении блокаторов медленных кальциевых каналов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Периндоприл

- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ.

Амлодипин

- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- шок, включая кардиогенный шок;
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например, выраженный стеноз аорты);
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина.

Дальнева®

- почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* печеночная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; аортальный и/или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной функционирующей почки; почечная недостаточность (КК <60 мл/мин); системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия); терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); сниженный ОЦК (прием диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, рвота, диарея); атеросклероз; цереброваскулярные заболевания; реноваскулярная гипертензия; сахарный диабет; применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и препаратов лития; гиперкалиемия; хирургическое вмешательство/общая анестезия; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран (риск развития анафилактоидных реакций); проведение афереза ЛПНП с помощью декстран сульфата; одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых); состояние после трансплантации почки (отсутствие клинических данных); пожилой возраст; применение у пациентов негроидной расы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Дальнева® противопоказано при беременности.

Препарат Дальнева® не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне применения препарата необходимо прекратить его прием как можно быстрее и назначить другую разрешенную к применению при беременности гипотензивную терапию. Соответствующих контролируемых исследований применения ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата на плод в I триместре беременности свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ не приводит к порокам развития плода, однако увеличение риска нельзя исключить. Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижению функции почек, олигогидрамниону, замедлению оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II или III триместрах беременности, рекомендуется провести УЗИ для оценки состояния костей черепа и функции почек плода.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ при беременности, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Не рекомендуется применять препарат Дальнева® в период лактации, т.к. отсутствует соответствующий клинический опыт применения амлодипина и периндоприла как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. При необходимости применения препарата Дальнева® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особые указания, относящиеся к амлодипину и к периндоприлу, применимы и к препарату Дальнева®.

Периндоприл

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек (отек Квинке)

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, губ, языка, голосовых складок, и/или гортани. При появлении этих симптомов применение препарата Дальнева® следует немедленно прекратить; пациент должен находиться под наблюдением до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью.

Если ангионевротический отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно или для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком языка или гортани, может привести к обструкции дыхательных путей и летальному исходу. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести п/к эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0.3 или 0.5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с применением ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития на фоне применения препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С-1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения применения ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Анафилактоидные реакции при проведении процедур десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (Hymenoptera). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, развития анафилактоидных реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала проведения процедуры десенсибилизации.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП с помощью декстран сульфата

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП с использованием высокопроточных мембран.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа и применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможны случаи нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко и проходит самостоятельно после отмены ингибиторов АПФ.

Периндоприл необходимо с большой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями соединительной ткани и одновременно получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, особенно при существующих нарушениях функции почек. У некоторых пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. В случае назначения периндоприла рекомендуется контроль количества лейкоцитов в плазме крови. Пациента следует предупредить о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, повышение температуры тела) необходимо обратиться к врачу.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в т.ч. у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нарушением водно-электролитного баланса)

При циррозе печени, сопровождающимся отеками и асцитом, артериальной гипотензией, хронической сердечной недостаточностью может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови (на фоне диеты с ограничением поваренной соли длительного приема диуретиков).

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду РААС, в связи с этим возможно резкое снижение АД и/или повышение концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующее о развитии острой почечной недостаточности, что чаще наблюдается при приеме первой дозы или в течение первых 2 недель терапии препаратом Дальнева®.

Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко возникает у пациентов без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой диеты с ограничением поваренной соли, гемодиализе, при диарее или рвоте, или у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензией с высокой активностью ренина. У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии следует тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Дальнева®.

Те же меры предосторожности относятся к пациентам со стенокардией или цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует перевести в горизонтальное положение в низким изголовьем. При необходимости – восполнить ОЦК в/в введением 0.9% раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения препарата Дальнева®. После восстановления ОЦК и АД лечение препаратом Дальнева® может быть продолжено.

Аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ следует с осторожностью применять у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также у пациентов с митральным стенозом.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Одновременное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей поваренной соли не рекомендуется.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой непродуктивный кашель, который исчезает после отмены препаратов этой группы. При появлении сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с применением ингибитора АПФ.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови являются необходимым условием в лечении таких пациентов. У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, принимавших ингибиторы АПФ, отмечалось повышение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови, обратимое после отмены терапии. Эти изменения более вероятны у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с реноваскулярной гипертензией существует повышенный риск тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без очевидных признаков существующих заболеваний почек, которые принимали периндоприл одновременно с диуретиком, отмечалось небольшое и временное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. Эти изменения чаще развиваются у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

Редко применение ингибиторов АПФ сопровождается синдромом, развитие которого начинается с холестатической желтухи и который затем прогрессирует до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Если во время применения ингибитора АПФ появляется желтуха или повышается активность печеночных трансаминаз, ингибитор АПФ следует немедленно отменить, а пациент должен оставаться под соответствующим медицинским наблюдением.

Этнические особенности

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне применения ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, возможно, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у больных с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина плазмы крови.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству и/или общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, если применяются средства для общей анестезии с гипотензивным действием. Это связано с блокированием образования ангиотензина II на фоне компенсаторного повышения активности ренина. Если развитие артериальной гипотензии связано с описанным механизмом, следует увеличить ОЦК. Рекомендуется прекратить применение препарата за 24 ч до хирургического вмешательства.

Гиперкалиемия

На фоне терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл, у некоторых пациентов может повышаться содержание калия в плазме крови. Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, интеркурентные состояния, в частности, дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), лекарственные препараты или добавки содержанием калия, калийсодержащие заменители пищевой соли или одновременное применение других препаратов, повышающих содержание калия в плазме крови (например, гепарин). Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда угрожающие жизни аритмии. При необходимости одновременного применения периндоприла и одного из указанных выше средств, следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь и/или инсулин, в первые несколько месяцев терапии ингибиторами АПФ необходим усиленный контроль концентрации глюкозы в крови.

Амлодипин

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ амлодипина удлиняется. При назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать активность печеночных ферментов.

Пациенты с сердечной недостаточностью

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (III и IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение следует проводить с осторожностью, в связи с возможностью развития отека легких.

Использование в педиатрии

Препарат Дальнева® противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности препарата у этой возрастной группы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с возможностью возникновения головокружения и других побочных эффектов на фоне применения препарата Дальнева® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о передозировке препаратом Дальнева® отсутствует.

Периндоприл

Данные о передозировке периндоприлом ограничены.

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция легких, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением ОЦК. При выраженном снижении АД следует перевести пациента в горизонтальное положение с низким изголовьем, при необходимости провести мероприятия по восстановлению ОЦК (например, в/в инфузия 0.9% раствором натрия хлорида). Также возможно в/в введение катехоламинов. С помощью гемодиализа можно удалить периндоприл из системного кровотока. При брадикардии, резистентной к терапии, может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходим динамический контроль общего состояния, концентрации креатинина и электролитов в плазме крови.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипином ограничена.

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой системы, возвышенное положение нижних конечностей, контроль ОЦК и диуреза, симптоматическая и поддерживающая терапия. Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов – в/в введение раствора кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Периндоприл

Нерекомендованные комбинации

Калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли: несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, у некоторых пациентов при применении периндоприла может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли могут привести к существенному повышению содержания калия в плазме крови, поэтому их применение одновременно с ингибиторами АПФ не рекомендовано. Если одновременная терапия необходима (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременная терапия периндоприлом и препаратами лития не рекомендуется. При необходимости комбинированной терапии проводить ее следует под регулярным контролем концентрации лития в плазме крови.

Эстрамустин: одновременное применение сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Комбинации, требующие особой осторожности

НПВС, в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (более 3 г/сут) и неселективные НПВС: применение НПВС может привести к снижению диуретического, натрийуретического и гипотензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при применении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациентам в этом случае необходимо компенсировать потерю жидкости тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Гипогликемические препараты (для приема внутрь и/или инсулин): применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина или производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие эпизодов гипогликемии отмечалось очень редко (возможно имеет место увеличение толерантности к глюкозе, приводящее к уменьшению потребности в инсулине).

Комбинации, требующие внимания

Диуретики (тиазидные и "петлевые"): у пациентов, принимающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, в начале применения ингибиторов АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития артериальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, повышением потребления жидкости и/или поваренной соли перед началом терапии, начиная терапию с низких доз периндоприла с дальнейшим постепенным их увеличением.

Симпатомиметики: симпатомиметики могут ослаблять гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: у пациентов, получающих одновременную инъекционную терапию препаратами золота (натрия ауротиомалат) и ингибиторами АПФ, включая периндоприл, редко отмечаются нитратоподобные реакции (приливы крови к коже лица, тошнота, рвота, снижение АД).

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, ГКС (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Амлодипин

Нерекомендованные комбинации

Дантролен (в/в введение): в экспериментах на животных после введения верапамила и дантролена (в/в) наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистой недостаточности, ассоциированные с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения блокаторов медленных кальциевых каналов, в т.ч. и амлодипина, и дантролена.

Комбинации, требующие особой осторожности

Индукторы CYP3A4 (рифампицин, препараты зверобоя продырявленного, противосудорожные средства, такие как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон): возможно снижение плазменной концентрации амлодипина вследствие усиления его метаболизма в печени. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амлодипина и индукторов микросомального окисления и при необходимости корректировать дозу амлодипина.

Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (ингибиторы протеаз, противогрибковые препараты из группы азолов (итраконазол и кетоконазол), антибиотики из группы макролидов, такие как эритромицин и кларитромицин, а также верапамил и дилтиазем): возможно увеличение плазменной концентрации амлодипина и усиление риска развития побочных эффектов, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении и, при необходимости, корректировать дозу амлодипина.

Комбинации, требующие внимания

Одновременное применение бета-адреноблокаторов (бисопролол, метопролол) и альфа- и бета-адреноблокатора карведилола, применяемых при хронической сердечной недостаточности: повышает риск развития артериальной гипотензии и ухудшение течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с неконтролируемой или латентно протекающей хронической сердечной недостаточностью (усиление инотропного эффекта). Кроме этого, бета-адреноблокаторы могут уменьшить чрезмерную рефлекторную сердечную симпатическую активацию на фоне сопутствующей хронической сердечной недостаточности.

Другие комбинации

В монотерапии амлодипин безопасно применять одновременно с *тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами пролонгированного действия, нитроглицерином (для подъязычного применения), дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидами (алюминия гидроксид коллоидный, магния гидроксид), симетиконом, циметидином, НПВС, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.*

Отсутствует взаимодействие следующих лекарственных средств с амлодипином:

- при одновременном применении амлодипина и *циметидина* фармакокинетические параметры амлодипина не менялись;
- при одновременном применении амлодипина и *силденафила* не отмечено усиления гипотензивного эффекта каждого из препаратов;
- прием 240 мл грейпфрутового сока вместе с однократной дозой амлодипина (10 мг внутрь) не оказывал значимого влияния на фармакокинетику амлодипина.

Амлодипин не влияет на фармакокинетику следующих лекарственных препаратов:

- *аторвастатин:* повторный прием амлодипина в дозе 10 мг в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг не приводит к существенному изменению фармакокинетических параметров аторвастатина в равновесном состоянии;
- *дигоксин:* одновременное применение амлодипина и дигоксина не сопровождается изменением концентрации дигоксина в сыворотке крови и почечного клиренса дигоксина у здоровых добровольцев;
- *варфарин:* у здоровых добровольцев мужского пола, принимавших варфарин, добавление амлодипина не оказывает существенного влияния на изменение показателя протромбинового времени, обусловленного варфарином;
- *циклоспорин:* амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры циклоспорина.

Дальнева®

Комбинации, требующие особого внимания

Баклофен: возможно потенцирование гипотензивного действия. Необходим контроль АД и функции почек, а также коррекция дозы амлодипина.

Комбинации, требующие внимания

Антигипертензивные препараты (например, бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры: возможно усиление гипотензивного эффекта периндоприла и амлодипина.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с *нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами*, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид: снижение гипотензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): усиление гипотензивного действия и повышение риска ортостатической гипотензии.

Амифостин: может потенцировать гипотензивный эффект амлодипина.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии: усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С, в оригинальной упаковке. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ДАПСОН-ФАТОЛ (DAPSON-FATOL)

DAPSONE

зарегистрировано
RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
произведено
FATOL ARZNEIMITTEL
subsidiary of RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской для разлома на одной стороне.

	1 таб.
дапсон	50 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 10 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 11 мг, лактозы моногидрат – 21 мг, коповидон – 3 мг, кросповидон – 3 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, магния стеарат (растительный) – 1 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Описание активных веществ
см. Раздел 3

ДЕВИРС® (DEVIRS)

RIBAVIRIN

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем для наружного применения 7.5% белого или почти белого цвета, однородный.

	100 г
рибавирин	7.5 г

Вспомогательные вещества: глицерил моностеарат (глицерол моностеарат 40-50) – 2 г, макрогола-6 цетостеарилового спирта эфир (макрогола-6 цетостеариловый эфир) – 1.5 г, макрогола-25 цетостеарилового спирта эфир (макрогола-25 цетостеариловый эфир) – 1.5 г, цетостеариловый спирт – 5 г, парафин жидкий (масло вазелиновое) – 5 г, метилпарагидроксибензоат (метилгидроксибензоат, метилпарабен, нипагин) – 0.1 г, пропилпарагидроксибензоат (пропилгидроксибензоат, пропилпарабен, нипазол) – 0.02 г, вода очищенная – до 100 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ДЕВИРС®
15 г
ВЕРТЕКС
ДЕВИРС®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусный препарат. Рибавиринтрифосфат (РТФ) является мощным ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФ-дегидрогеназы), вирусной РНК-полимеразы и вирусной мРНК-гуанилилтрансферазы. Ингибирование последней прекращает кэппирование мРНК, что приводит к значительному истощению внутриклеточных запасов гуанозинтрифосфата и ингибированию синтеза вирусной РНК и белка. Рибавирин также встраивается в вирусный геном, вызывая летальные мутации, с последующим снижением патогенности вируса. Рибавирин ингибирует репликацию новых вирионов, что обеспечивает снижение вирусной нагрузки, селективно ингибирует синтез вирусной РНК, не подавляя синтез РНК в нормально функционирующих клетках.

Наиболее чувствительные к рибавирину ДНК-вирусы – вирус простого герпеса, аденовирусы, ЦМВ, вирусы группы оспы, болезни Марека; РНК-вирусы – вирусы гриппа А, В, парамиксовирусы (парагриппа, эпидемического паротита, ньюкаслской болезни), реовирусы, аренавирусы (вирус лихорадки Ласса, боливийской геморрагической лихорадки), буньявирусы (вирус лихорадки Долины Рифт, вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки), хантавирусы (вирус геморрагической лихорадки с почечным или легочным синдромом), онкогенные РНК-вирусы.

Нечувствительные к рибавирину ДНК-вирусы: Varicella zoster, вирус псевдобешенства, натуральной коровьей оспы; РНК-вирусы: энтеровирусы, риновирусы, вирус энцефалита леса Семлики.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При нанесении на кожу и местно системная абсорбция минимальна и практически незначима.

ПОКАЗАНИЯ

В виде монотерапии или в комбинации с другими лекарственными формами рибавирина для приема внутрь и парентерального применения при следующих заболеваниях:

- инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусами Herpes simplex 1 и 2 типов, различной локализации, в т.ч. в области гениталий;
- опоясывающий герпес (в составе комплексной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно.

Крем наносят на пораженные участки кожи и слизистой оболочки (предварительно вымытые и высушенные) равномерным тонким слоем, слегка втирая. Применять 5 раз/сут до полного исчезновения симптомов заболевания.

При отсутствии улучшения в течение 8 дней применения препарата следует прекратить прием и обратиться к врачу.

Для получения наилучшего эффекта лечение следует начинать как можно раньше при первом появлении симптомов заболевания.

При применении крема Девирс® в комбинации с одной из лекарственных форм рибавирина для приема внутрь или в/в введения дозу крема следует уменьшить.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: возможна кожная сыпь, крапивница, экзантема.

Прочие: выпадение волос, изменение содержания тиреотропного гормона (ТТГ); крайне редко – симптомы аутоиммунных заболеваний.

Наблюдаемые эффекты, как правило, обратимы, не влияют на эффективность лечения и прекращаются после окончания лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к рибавирину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при почечной недостаточности, у женщин и мужчин репродуктивного возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение крема при беременности и в период лактации противопоказано.

Женщины и мужчины репродуктивного возраста во время лечения и в течение 7 месяцев после окончания терапии должны использовать эффективные контрацептивные средства.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применять для лечения офтальмогерпеса, не наносить в области глаз.

С особой осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препарата Девирс® не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Девирс® не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ВЕРТЕКС ЗАО
199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А
Тел./Факс: (812) 322-76-38

☆ДЕЗАЛ (DESAL)

DESLORATADINE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
SPECIFAR S.A. (Греция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для приема внутрь*** прозрачный, бесцветный, свободный от посторонних частиц.

	1 мл
дезлоратадин	0.5 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 147.15 мг, пропиленгликоль – 102.3 мг, лимонной кислоты моногидрат – 21.06 мг, натрия цитрата дигидрат – 16.38 мг, гипромеллоза 2910 – 2 мг, сукралоза – 1 мг, динатрия эдетат – 0.04 мг, ароматизатор "тутти-фрутти" – 0.03 мг.

50 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой объемом 2.5 мл или 5 мл или шприцем-дозатором объемом 5 мл – пачки картонные.

60 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой объемом 2.5 мл или 5 мл или шприцем-дозатором объемом 5 мл – пачки картонные.

100 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой объемом 2.5 мл или 5 мл или шприцем-дозатором объемом 5 мл – пачки картонные.

120 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой объемом 2.5 мл или 5 мл или шприцем-дозатором объемом 5 мл – пачки картонные.

150 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой объемом 2.5 мл или 5 мл или шприцем-дозатором объемом 5 мл – пачки картонные.

300 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой объемом 2.5 мл или 5 мл или шприцем-дозатором объемом 5 мл – пачки картонные.

actavis
дезлоратадин
Дезал
ОТ АЛЛЕРГИИ
Противоаллергическое средство – Н1-гистаминовых рецепторов блокатор
0,5 мг/мл
Раствор для приёма внутрь
100 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигистаминный препарат длительного действия, блокатор периферических гистаминовых H_1-рецепторов. Дезлоратадин является первичным активным метаболитом лоратадина. Ингибирует каскад реакций аллергического воспаления, в т.ч. высвобождение провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, высвобождение провоспалительных хемокинов, продукцию супероксидных анионов активированными полиморфноядерными нейтрофилами, адгезию и хемотаксис эозинофилов, выделение молекул адгезии, таких как Р-селектин, IgE-опосредованное высвобождение гистамина, простагландина D_2 и лейкотриена C_4. Таким образом, препарат предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противоэкссудативным действием, уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, спазма гладкой мускулатуры.

Препарат не оказывает воздействия на ЦНС, практически не обладает седативным эффектом (не вызывает сонливости) и не влияет на скорость психомоторных реакций при приеме в рекомендованных дозах. Не вызывает удлинение интервала QT на ЭКГ.

Действие дезлоратадина начинается в течение 30 минут после приема внутрь и продолжается в течение 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Прием дезлоратадина в форме раствора для приема внутрь эквивалентен его применению в форме таблеток, содержащих аналогичное количество активного вещества.

Всасывание

После приема препарата внутрь дезлоратадин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Определяется в плазме крови через 30 мин, а C_{max} достигается приблизительно через 3 ч. Не наблюдалось клинически значимых изменений концентрации дезлоратадина в плазме крови при многократном приеме кетоконазола и эритромицина. Биодоступность дезлоратадина пропорциональна дозе при приеме дозы в интервале от 5 мг до 20 мг.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 83-87%. При применении у взрослых и подростков в течение 14 дней в дозе от 5 мг до 20 мг 1 раз/сут признаков клинически значимой кумуляции дезлоратадина не отмечается. Степень кумуляции дезлоратадина согласуется со значением $T_{1/2}$ и частотой его применения 1 раз/сут. Значения AUC и C_{max} у детей были аналогичны таковым у взрослых, получавших 5 мг дезлоратадина.

Одновременный прием пищи или грейпфрутового сока не влияет на распределение дезлоратадина (при приеме в дозе 7.5 мг 1 раз/сут). Не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Ферменты, отвечающие за метаболизм дезлоратадина, пока не известны, поэтому нельзя полностью исключать взаимодействия с некоторыми лекарственными средствами. Не является ингибитором CYP3A4 и CYP2D6 и не является субстратом или ингибитором Р-гликопротеина. Интенсивно метаболизируется в печени путем гидроксилирования с образованием 3-ОН-дезлоратадина, который затем глюкуронизируется.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет около 27 ч. Дезлоратадин выводится из организма в виде глюкуронидного соединения и в небольшом количестве в неизмененном виде (с мочой – меньше 2% и через кишечник – меньше 7%).

ПОКАЗАНИЯ

Для облегчения или устранения симптомов:
- аллергического ринита (чиханье, заложенность носа, ринорея, зуд в носу, зуд неба, зуд и покраснение глаз, слезотечение);
- крапивницы (кожный зуд, сыпь).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Детям в возрасте от 1 года до 5 лет – по 2.5 мл раствора (1.25 мг) 1 раз/сут.

Детям в возрасте от 6 до 11 лет – по 5 мл раствора (2.5 мг) 1 раз/сут.

Взрослым и подросткам (от 12 лет и старше) – по 10 мл раствора (5 мг) 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У детей в возрасте от 2 до 11 лет при применении дезлоратадина частота побочных эффектов была такой же, как при применении плацебо.

У детей в возрасте до 2 лет при применении дезлоратадина отмечались следующие побочные эффекты, частота которых была несколько выше, чем при применении плацебо: диарея (3.7%), повышение температуры тела (2.3%), бессонница (2.3%).

У взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше при применении дезлоратадина отмечались следующие побочные эффекты, частота которых была несколько выше, чем при применении плацебо: повышенная утомляемость (1.2%), сухость во рту (0.8%), головная боль (0.6%).

При применении препарата у взрослых и подростков в рекомендуемой дозе 5 мг/сут частота возникновения сонливости не выше, чем при применении плацебо.

В ходе постмаркетингового наблюдения очень редко отмечались следующие побочные реакции.

Психические нарушения: галлюцинации.

Со стороны ЦНС: головокружение, сонливость, бессонница, психомоторная гиперактивность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности ферментов печени, повышение концентрации билирубина, гепатит.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Аллергические реакции: анафилаксия, ангионевротический отек, зуд, сыпь, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному или какому-либо вспомогательному веществу препарата;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 1 года (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственные заболевания – непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы/галактозы или недостаточность сахаразы/изомальтазы в организме (в связи с наличием сорбитола в составе препарата).

С *осторожностью* следует применять препарат при почечной недостаточности тяжелой степени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Назначение препарата при беременности противопоказано в связи с отсутствием клинических данных о безопасности его применения в данный период.

Дезлоратадин выделяется с грудным молоком, поэтому его применение в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эффективность и безопасность препарата Дезал у детей в возрасте до 1 года не установлена.

Дифференциальный диагноз между аллергическим ринитом и ринитом иного происхождения у детей в возрасте до 2 лет представляет определенные трудности. При проведении дифференциального диагноза следует обратить внимание на наличие или отсутствие очагов инфекции или структурных аномалий верхних отделов дыхательных путей, провести тщательный сбор анамнеза, обследование, а также соответствующие лабораторные исследования и кожные тесты.

У приблизительно 6% взрослых и детей в возрасте от 2 до 11 лет наблюдается низкая способность дезлоратадина к метаболизму, дезлоратадин у данной группы пациентов выводится медленнее. Профиль безопасности дезлоратадина у детей в возрасте от 2 до 11 лет с низким уровнем метаболизма аналогичен таковому у детей с нормальным метаболизмом дезлоратадина. Действие дезлоратадина на детей младше 2 лет с низким уровнем метаболизма не изучалось.

В случае выраженного нарушения функции почек препарат Дезал следует принимать с осторожностью.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

В исследованиях влияния дезлоратадина на способность к вождению автотранспорта не наблюдалось нарушения концентрации внимания. Однако следует учитывать, что очень редко у некоторых пациентов возможно развитие сонливости, в данном случае следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: прием в дозе, превышающей рекомендованную в 9 раз (45 мг), не приводил к появлению каких-либо клинически значимых симптомов. Возможно развитие сонливости.

Лечение: необходимо промывание желудка, прием активированного угля; при необходимости – симптоматическая терапия. Дезлоратадин не выводится при гемодиализе, эффективность перитонеального диализа не установлена.

При случайном приеме внутрь большого количества препарата пациент должен срочно обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами не выявлено (в т.ч. с кетоконазолом и эритромицином).

Дезлоратадин не усиливает действие этанола на ЦНС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

ДЕЗАЛ (DESAL) таблетки

DESLORATADINE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS Ltd. (Мальта)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** голубого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "LT" на одной стороне.

	1 таб.
дезлоратадин	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 55 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 15 мг, маннитол – 22 мг, тальк – 2.5 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай голубой 03F20404 (гипромеллоза 6сР – 1.9 мг, титана диоксид (E171) – 0.61 мг, макрогол 6000 – 0.34 мг, краситель индигокармин алюминиевый лак (E132) – 0.14 мг) – около 3 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

actavis
деслоратадин
Дезал
ОТ АЛЛЕРГИИ
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
Противоаллергическое средство – H1-гистаминовых рецепторов блокатор
5 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигистаминный препарат длительного действия, блокатор периферических гистаминовых H_1-рецепторов. Дезлоратадин является первичным активным метаболитом лоратадина. Ингибирует каскад реакций аллергического воспаления, в т.ч. высвобождение провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-13, высвобождение провоспалительных хемокинов, продукцию супероксидных анионов активированными полиморфноядерными нейтрофилами, адгезию и хемотаксис эозинофилов, выделение молекул адгезии, таких как Р-селектин, IgE-опосредованное высвобождение гистамина, простагландина D_2 и лейкотриена C_4.

Таким образом, предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противоэкссудативным действием, уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, спазма гладкой мускулатуры.

Препарат не оказывает воздействия на ЦНС, практически не обладает седативным эффектом (не вызывает сонливости) и не влияет на скорость психомоторных реакций при приеме в рекомендованных дозах. Не вызывает удлинение интервала QT на ЭКГ.

Действие дезлоратадина начинается в течение 30 минут после приема внутрь и продолжается в течение 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь дезлоратадин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Определяется в плазме крови через 30 мин, а C_{max} достигается приблизительно через 3 ч. Не наблюдалось клинически значимых изменений концентрации дезлоратадина в плазме крови при многократном приеме кетоконазола и эритромицина. Биодоступность дезлоратадина пропорциональна дозе при приеме дозы в интервале от 5 мг до 20 мг.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 83-87%. При применении у взрослых и подростков в течение 14 дней в дозе от 5 мг до 20 мг 1 раз/сут признаков клинически значимой кумуляции дезлоратадина не отмечается. Степень кумуляции дезлоратадина согласуется со значением $T_{1/2}$ и частотой его применения 1 раз/сут. Значения AUC и C_{max} у детей были аналогичны таковым у взрослых, получавших 5 мг дезлоратадина.

Одновременный прием пищи или грейпфрутового сока не влияет на распределение дезлоратадина (при приеме в дозе 7.5 мг 1 раз/сут). Не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Ферменты, отвечающие за метаболизм дезлоратадина, пока не известны, поэтому нельзя полностью исключать взаимодействия с некоторыми лекарственными средствами. Не является ингибитором CYP3A4 и CYP2D6 и не является субстратом или ингибитором Р-гликопротеина. Интенсивно метаболизируется в печени путем гидроксилирования с образованием 3-ОН-дезлоратадина, который затем глюкуронизируется.

Выведение

Терминальная фаза $T_{1/2}$ составляет около 27 ч. Дезлоратадин выводится из организма в виде глюкуронидного соединения и в небольшом количестве в неизмененном виде (с мочой – меньше 2% и через кишечник – меньше 7%).

ПОКАЗАНИЯ

Для облегчения или устранения симптомов:
- аллергического ринита (чихание, заложенность носа, ринорея, зуд в носу, зуд неба, зуд и покраснение глаз, слезотечение);
- крапивницы (кожный зуд, сыпь).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослым и подросткам (от 12 лет и старше) – по 5 мг (1 таб.) 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Чаще других отмечаются следующие нежелательные реакции: повышенная утомляемость (1.2%), сухость слизистой оболочки полости рта (0.8%), головная боль (0.6%).

При применении препарата у взрослых и подростков в рекомендуемой дозе 5 мг/сут частота возникновения сонливости не выше, чем при применении плацебо.

В ходе постмаркетингового наблюдения очень редко отмечались следующие побочные реакции.

Психические нарушения: галлюцинации.

Со стороны ЦНС: головокружение, сонливость, бессонница, психомоторная гиперактивность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности ферментов печени, повышение концентрации билирубина, гепатит.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Аллергические реакции: анафилаксия, ангионевротический отек, зуд, сыпь, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к активному или какому-либо вспомогательному веществу препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при тяжелой почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Назначение препарата при беременности не рекомендуется в связи с отсутствием клинических данных о безопасности его применения в данный период.

Дезлоратадин выделяется с грудным молоком, поэтому его применение в период грудного вскармливания не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае выраженного нарушения функции почек препарат Дезал следует принимать с осторожностью.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

В исследованиях не было отмечено влияния дезлоратадина на управление транспортными средствами. Однако следует учитывать, что очень редко у некоторых пациентов возможно развитие сонливости, в данном случае следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: прием в дозе, превышающей рекомендованную в 9 раз (45 мг), не приводил к появлению каких-либо клинически значимых симптомов. Возможно развитие сонливости.

Лечение: необходимо промывание желудка, прием активированного угля; при необходимости – симптоматическая терапия. Дезлоратадин не выводится при гемодиализе, эффективность перитонеального диализа не установлена.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами не выявлено (в т.ч. с кетоконазолом и эритромицином).

Дезлоратадин не усиливает действие этанола на ЦНС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

ДЕЗЛОРАТАДИН (DESLORATADINE)

DESLORATADINE

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** голубого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
дезлоратадин	5 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 53 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 27.5 мг, крахмал кукурузный – 11 мг, тальк – 2.5 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: сухая смесь для пленочного покрытия (поливиниловый спирт – 40%, титана диоксид – 22.1%, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) – 20.2%, тальк – 14.8%, лак алюминиевый на основе красителя индигокармин – 2.8%, железа оксид желтый (железа оксид) – 0.1%) – 3 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

ДЕКАРИС (DECARIS)

LEVAMISOLE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
фасовка и упаковка
GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки круглые, плоские, светло-оранжевого цвета, с фаской, с меткой "+" на одной стороне, с легким абрикосовым запахом.

	1 таб.
левамизола гидрохлорид	59 мг,
что соответствует содержанию левамизола	50 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, натрия сахаринат, тальк, повидон, ароматизатор абрикосовый, магния стеарат, краситель солнечный закат желтый (E110).

2 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

Таблетки плоские, почти белого цвета, с фаской, с гравировкой "DECARIS 150" на одной стороне.

	1 таб.
левамизола гидрохлорид	177 мг,
что соответствует содержанию левамизола	150 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, сахароза, тальк, повидон, магния стеарат.

1 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

ДЕКСАТОБРОПТ (DEXATOBROPT)

DEXAMETHASONE, TOBRAMYCIN

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде суспензии белого или почти белого цвета, возможно присутствие осадка, который быстро рассеивается при легком взбалтывании.

	1 мл
дексаметазон	1 мг
тобрамицин	3 мг

Вспомогательные вещества: тилоксапол – 0.5 мг, гипромеллоза (HPMC 4000 cP) – 5 мг, натрия сульфат – 12 мг, натрия хлорид – 3.3 мг, динатрия эдетата дигидрат – 0.1 мг, бензалкония хлорид – 0.1 мг, натрия гидроксида 1М раствор или кислоты серной 1М раствор – до pH 5.0-6.0, вода очищенная – до 1 мл.

5 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – коробки картонные.

ДексаТобропт
Дексаметазон + Тобрамицин
капли глазные
5 мл
Rompharm Co
ДексаТобропт
5 мл
СТЕРИЛЬНО

☆ДЕПАКИН® (DEPAKINE®)

VALPROIC ACID

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
GRUPPO LEPETIT S.R.L. (Италия)

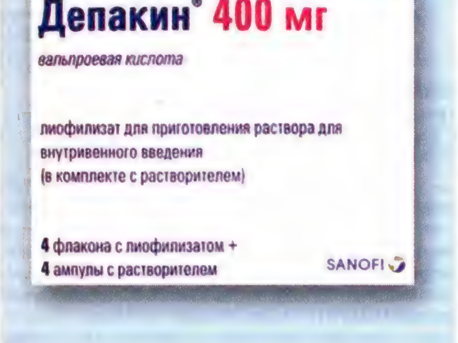
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения в виде спрессованной пористой массы от белого до почти белого цвета; допускается наличие отдельных фрагментов массы; приложенный растворитель – бесцветная прозрачная жидкость.

	1 фл.
вальпроат натрия	400 мг

Растворитель: вода д/и – 4 мл.

400 мг – флаконы стеклянные (1) в комплекте с растворителем (амп. 1 шт.) – упаковки ячейковые контурные пластиковые без покрытия (поддоны) (1) – пачки картонные внутренние (4) – пачки картонные.


Депакин® 400 мг
вальпроевая кислота
лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
(в комплекте с растворителем)
4 флакона с лиофилизатом +
4 ампулы с растворителем
SANOFI

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противосудорожный препарат. Обладает противосудорожным действием, эффективен при различных формах эпилепсии.

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существовании двух механизмов противосудорожного действия препарата Депакин®. Первый – это прямое фармакологическое действие, связанное с концентрацией вальпроевой кислоты в плазме крови и тканях головного мозга, которая воздействует на GABA-ергическую систему, вызывая повышение концентрации GABA в ЦНС и активируя GABA-ергическую передачу. Второй – по-видимому, является непрямым фармакологическим действием, связанным с остающимися в головном мозге метаболитами вальпроевой кислоты, либо с изменениями в нейротрансмиттерах или прямым воздействием на клеточные мембраны.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Биодоступность вальпроевой кислоты при в/в введении составляет 100%. Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) (определяются перед приемом первой в течение суток дозы препарата). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, т.к. при концентрациях вальпроевой кислоты более 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации.

При плазменной концентрации вальпроевой кислоты более 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

При курсовом приеме препарата C_{ss} в сыворотке крови достигается в течение 3-14 дней.

Распределение

Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) высокое (90-95%), дозозависимое и насыщаемое.

V_d зависит от возраста и обычно составляет 0.13-0.23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста 0.13-0.19 л/кг массы тела.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в плазме.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко у кормящих матерей. В равновесном состоянии концентрация вальпроевой кислоты в грудном молоке составляет 1-10% от ее концентрации в плазме.

Метаболизм

Метаболизируется путем бета-, омега- и омега-1-окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Выделено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на изоферменты системы цитохрома P450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на степень, как собственного метаболизма, так и на степень метаболизм других лекарственных средств, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Выводится в основном с мочой после бета-окисления и конъюгации. $T_{1/2}$ составляет 15-17 ч. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12.7 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связывание с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8.5-20%.

При гипопротеинемии общая концентрации вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и уменьшаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты.

При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

Значения $T_{1/2}$ у детей старше 2 месяцев возраста близки к таковым у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10%).

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении V_d вальпроевой кислоты в III триместре беременности, увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение концентрации вальпроевой кислоты в плазме. Кроме этого при беременности возможно изменение степени связывания вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

Инъекционная лекарственная форма вальпроевой кислоты показана для временного замещения ее пероральных лекарственных форм, применение которых временно невозможно.

У взрослых в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические);
- синдром Леннокса-Гасто;
- лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее);
- лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

У детей в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические);
- синдром Леннокса-Гасто;
- лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Простая замещающая терапия (например, перед хирургическим вмешательством)

Через 4-6 ч после последней пероральной дозы проводится в/в введение препарата, разведенного раствором натрия хлорида для инъекций (0.9%):

-или в виде непрерывной инфузии ранее применявшейся дозы в течение суток;

-или в виде 4 инфузий, продолжительность по 1 ч (в этом случае с каждой инфузией вводится 1/4 ранее применявшейся суточной дозы). Обычная средняя доза составляет 20-30 мг/кг/сут.

Ситуации, требующие быстрого достижения и поддержания эффективной концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови

В/в болюсное введение препарата в дозе 15 мг/кг в течение 5 мин; затем введение продолжают в виде постоянной в/в инфузии со скоростью 1 мг/кг/ч, с постепенной коррекцией скорости введения для обеспечения концентрации вальпроевой кислоты в крови около 75 мг/л. Далее скорость введения изменяют в зависимости от клинической картины.

После прекращения инфузии переход на лечение пероральными формами препарата Депакин® может происходить с применением прежней дозы или дозы, скорректированной с учетом клинического состояния пациента

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций (ВОЗ): очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Со стороны системы кроветворения: часто – анемия, тромбоцитопения; нечасто – панцитопения, лейкопения. После отмены препарата картина крови возвращается к норме. Редко – нарушения костномозгового кроветворения (включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка, агранулоцитоз), макроцитарная анемия, макроцитоз.

Со стороны свертывающей системы крови: часто – кровотечения и кровоизлияния; редко – снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), таких как увеличение протромбинового времени, увеличение АЧТВ, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО. Появление спонтанных синяков и кровотечения требуют отмены препарата и проведения клинического и лабораторного обследования.

Со стороны нервной системы: очень часто – тремор; часто – экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение (может возникать через несколько минут после в/в инъекции и исчезать спонтанно в течение нескольких минут); нечасто – кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия; редко – обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; частота неизвестна – седативный эффект, настороженность.

* ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Со стороны психики: нечасто – состояние спутанности сознания, агрессивность, ажитация, нарушение внимания (агрессивность, ажитация, нарушение внимания в основном наблюдались у пациентов детского возраста); редко – поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность, нарушения способности к обучению (эти нежелательные реакции в основном наблюдались у пациентов детского возраста).

Со стороны органа слуха: часто – глухота.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота (в т.ч. может возникать через несколько минут после в/в введения препарата и спонтанно исчезать через несколько минут); часто – боли в эпигастрии, диарея (которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии); нечасто – панкреатит, иногда с летальным исходом.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – поражения печени, что сопровождается отклонением от нормы показателей функционального состояния печения, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности печеночных трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях с летальным исходом.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – плевральный выпот.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – энурез, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности, например, крапивница; нечасто – ангионевротический отек; редко – синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), системная красная волчанка.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих Депакин® (механизм влияния препарата Депакин® на метаболизм костной ткани не установлен).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – преходящая или дозозависимая алопеция (включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников, а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза); нечасто – сыпь; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема; очень редко – гирсутизм, акне.

Со стороны эндокринной системы: нечасто – синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения; редко – гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ: часто – гипонатриемия, увеличение массы тела (т.к. увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистоза яичников); редко – гипераммониемия (случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени и необходимости прекращения лечения; случаи гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологических симптомов, в т.ч. развитие энцефалопатии, рвоты, атаксии), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования.

Со стороны сосудов: нечасто – васкулит.

Со стороны половой системы: часто – дисменорея; нечасто – аменорея; редко – мужское бесплодие.

Общие расстройства: нечасто – нетяжелые периферические отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из вспомогательных компонентов препарата;
- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников;
- тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- печеночная порфирия;
- геморрагический диатез, тромбоцитопения;
- комбинация с мефлохином, с препаратами зверобоя продырявленного.

С осторожностью

- у детей в возрасте до 3 лет из-за повышенного риска поражения печени;
- почечная недостаточность (требуется коррекция доз);
- пациенты, получающие несколько противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);
- одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
- одновременный прием нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);
- одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическим взаимодействием на уровне метаболизма или связывания с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты);
- одновременный прием с карбамазепином (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- одновременный прием с топираматом (риск развития энцефалопатии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии может являться фактором риска летального исхода как для матери, так и для плода.

В *экспериментальных исследованиях* репродуктивной токсичности, проведенных на мышах, крысах и кроликах, показано тератогенное действие вальпроевой кислоты.

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся от матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота встречаемости нарушений внутриутробного развития различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при приеме беременными женщинами некоторых других противоэпилептических препаратов.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями, получавшими при беременности вальпроевую кислоту в качестве монотерапии, составляла 10.73%. Имеющиеся данные указывают на дозозависимость неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на плод.

На основании имеющихся данных предполагается существование причинно-следственной связи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития, в частности снижения вербального IQ у детей, родившихся от матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери при беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (т.е. риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в качестве монотерапии).

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сут (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, Депакин® не следует применять при беременности и у женщин детородного возраста без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® или возможности отказа от его применения следует решить до начала применения препарата или пересмотреть в случае, если женщина, получающая Депакин®, планирует беременность.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин®. Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске и пользе от применения вальпроевой кислоты при беременности.

Перед назначением препарата следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой. Если после переоценки соотношения пользы и риска принято решение о продолжении лечения препаратом Депакин® при беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.

До наступления беременности к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг/сут) для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки.

Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у *новорожденных*, матери которых принимали вальпроевую кислоту при беременности. Этот геморрагический синдром, связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина K, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту при беременности, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму.

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали в III триместре беременности вальпроевую кислоту.

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту при беременности.

Экскреция вальпроевой кислоты с грудным молоком низкая, ее концентрация в грудном молоке составляет 1-10% от ее концентрации в плазме. Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин® можно планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность

У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие. Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистоз яичников, гиперандрогения) возможно снижение фертильности у женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом применения препарата Депакин® и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности печеночных ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и коагулограмму).

Тяжелое поражение печени

Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше 3 лет с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (т.к. салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

У детей старше 3 лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев поражение печени возникает в течение первых 6 месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска:

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. В случае появления данных симптомов пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения терапии.

Панкреатит

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение.

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, получающих Депакин®, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла

При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла, применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.

Пациенты с системной красной волчанкой

Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин® нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном коррекция диеты, для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом

Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, т.к. вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Использование в педиатрии

У детей младше 3 лет в случае необходимости применения вальпроевой кислоты рекомендуется применение препарата в качестве монотерапии. При этом перед началом лечения следует оценить соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3 лет следует избегать одновременного применения салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.

Этанол

Во время лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин® с бензодиазепинами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: кома с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом; описаны случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком мозга. Симптомы могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

При значительной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз благоприятный.

Лечение: в стационаре – промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 ч после приема внутрь содержимого флакона с лиофилизатом или раствора для в/в введения; мониторинг и коррекция функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, поддержание эффективного диуреза. В отдельных случаях с успехом применяли налоксон. В очень тяжелых случаях значительной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других *психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины* (рекомендуется клинический мониторинг и, при необходимости, коррекция дозы соответствующего препарата).

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточную концентрацию *лития.*

Вальпроевая кислота увеличивает концентрацию *фенобарбитала* в плазме (вследствие уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменной концентрации фенобарбитала.

Вальпроевая кислота увеличивает концентрацию *примидона* в плазме, что приводит к усилению его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Вальпроевая кислота снижает общую концентрацию *фенитоина* в плазме. Кроме того, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентрации фенитоина и его свободной фракции в крови.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *карбамазепина* сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, т.к. вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина.

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм *ламотриджина* в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к повышению токсичности ламотриджина, в частности к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации *зидовудина,* что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса *фелбамата* на 16%.

Усиление гипотензивного эффекта *нимодипина* (для приема внутрь и, по экстраполяции, для парентерального введения) в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозу вальпроевой кислоты следует корректировать в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

При сочетании *фелбамата* и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50% и соответственно увеличивается плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменную концентрацию вальпроевой кислоты.

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *препаратов зверобоя продырявленного* возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и *препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота)* возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *непрямых антикоагулянтов* требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови может увеличиваться при одновременном применении *циметидина или эритромицина* (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с *карбапенемами (панипенем, меропенем, имипенем)*, приводящее к 60-100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови за 2 дня совместной терапии, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия препарата Депакин®. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата Депакин® при одновременном применении рифампицина.

Другое взаимодействие

Одновременное применение вальпроевой кислоты и *топирамата* сопровождалось энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациентам, получающим данную комбинацию необходимо тщательное медицинское наблюдение на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность *эстроген-прогестагенных* препаратов у женщин, применяющих гормональную контрацепцию.

При приеме *этанолом и других потенциально гепатотоксичных препаратов* одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Одновременное применение *клоназепама* с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

При одновременном применении *лекарственных средств, обладающих миелотоксическим действием*, с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

Указатель фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

⭐ДЕПАКИН® ХРОНО (DEPAKINE® CHRONO)

VALPROIC ACID

зарегистрировано и произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой практически белого цвета, продолговатые, с риской с обеих сторон, без запаха или со слабым запахом.

	1 таб.
натрия вальпроат*	199.8 мг
вальпроевая кислота*	87 мг

Вспомогательные вещества: метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза) – 105.6 мг, этилцеллюлоза (20 мПа.с) – 7.2 мг, натрия сахарин – 6 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный – 32.4 мг, метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза) – 4.8 мг, 30% дисперсия полиакрилата – 16 мг, макрогол 6000 – 4.8 мг, тальк – 4.8 мг, титана диоксид – 0.8 мг.

50 шт. – флаконы полипропиленовые (2) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой практически белого цвета, продолговатые, с риской с обеих сторон, без запаха или со слабым запахом.

	1 таб.
натрия вальпроат**	333 мг
вальпроевая кислота**	145 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 4 мг, метилгидроксипропилцеллюлоза 4000 мПа.с (гипромеллоза) – 176 мг, этилцеллюлоза (20 мПа.с) – 12 мг, натрия сахарин – 10 мг, кремния диоксид коллоидный гидратированный – 50 мг, метилгидроксипропилцеллюлоза 6 мПа.с (гипромеллоза) – 7.2 мг, 30% дисперсия полиакрилата – 24 мг, макрогол 6000 – 7.2 мг, тальк – 7.2 мг, титана диоксид – 1.2 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

* сооответствует 300 мг вальпроевой кислоты в 1 таб.

** сооответствует 500 мг вальпроевой кислоты в 1 таб.

Депакин®
хроно 500 мг
Depakine®
chrono 500 mg
Вальпроат натрия и вальпроевая кислота/ Valproate Na and Valproic acid
Прием внутрь
Таблетки делимые
30 таблеток пролонгированного действия, покрытых оболочкой
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противосудорожный препарат, оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие. Проявляет противоэпилептическую активность при всех типах эпилепсий.

Основной механизм действия, по-видимому, связан с влиянием вальпроевой кислоты на GABA-ергическую систему: препарат повышает содержание GABA в ЦНС и активирует GABA-ергическую передачу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Биодоступность вальпроата натрия и вальпроевой кислоты при приеме внутрь близка к 100%.

При приеме таблеток Депакин® хроно 500 мг в дозе 1000 мг/сут C_{min} в плазме составляет 44.7±9.8 мкг/мл, а C_{max} в плазме составляет 81.6±15.8 мкг/мл. T_{max} в плазме составляет 6.58±2.23 ч. C_{ss} в плазме достигается в течение 3-4 дней регулярного приема препарата.

Средний терапевтический диапазон сывороточных концентраций вальпроевой кислоты составляет 50-100 мг/л. При обоснованной необходимости достижения более высокой концентраций вальпроевой кислоты в плазме крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, особенно дозозависимых, т.к. при концентрации вальпроевой кислоты более 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. При плазменной концентрации вальпроевой кислоты более 150 мг/л требуется снижение дозы препарата.

По сравнению с лекарственной формой, покрытой кишечно-растворимой оболочкой, препарат в форме таблетки с замедленным высвобождением в эквивалентных дозах характеризуется отсутствием латентного времени абсорбции, пролонгированной абсорбцией, идентичной биодоступностью, меньшим значением C_{max} (снижение C_{max} примерно на 25%), но с более стабильной фазой плато от 4 до 14 ч после приема, более линейной корреляцией между дозой и концентрацией препарата в плазме.

Распределение

Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) высокое (90-95%), дозозависимое и насыщаемое.

V_d зависит от возраста и обычно составляет 0.13-0.23 л/кг массы тела или у людей молодого возраста 0.13-0.19 л/кг массы тела.

Вальпроевая кислота проникает в цереброспинальную жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в плазме.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко у кормящих матерей. В равновесном состоянии концентрация вальпроевой кислоты в грудном молоке составляет 1-10% от ее концентрации в плазме.

Метаболизм

Метаболизируется путем бета-, омега- и омега-1-окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Выделено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на изоферменты системы цитохрома P450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на степень, как собственного метаболизма, так и на степень метаболизм других лекарственных средств, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Выводится в основном с мочой после бета-окисления и конъюгации. $T_{1/2}$ составляет 15-17 ч. Плазменный клиренс вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией составляет 12.7 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связывание с белками плазмы крови уменьшается. При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8.5-20%.

При гипопротеинемии общая концентрации вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и уменьшаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты.

При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами.

Значения $T_{1/2}$ у детей старше 2 месяцев возраста близки к таковым у взрослых.

У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч.

Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (10%)

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении V_d вальпроевой кислоты в III триместре беременности, увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение концентрации вальпроевой кислоты в плазме. Кроме этого при беременности возможно изменение степени связывания вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

У взрослых в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

– лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические);
– синдром Леннокса-Гасто;

- лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее);
- лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

У **детей** в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- лечение генерализованных эпилептических приступов (клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические);
- синдром Леннокса-Гасто;
- лечение парциальных эпилептических приступов (парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Депакин® хроно предназначен только для взрослых и детей старше 6 лет с массой тела более 17 кг!

Депакин® хроно представляет собой лекарственную форму замедленного высвобождения, это позволяет избежать резких подъемов концентрации вальпроевой кислоты в крови после приема препарата и более длительно поддерживает постоянную концентрацию вальпроевой кислоты в крови в течение суток.

Таблетки пролонгированного действия Депакин® хроно 300 мг или 500 мг можно делить для облегчения приема индивидуально подобранной дозы.

Таблетки принимают, не раздавливая и не разжевывая их.

Эпилепсия

Суточную дозу врач подбирает индивидуально.

Для предотвращения развития приступов эпилепсии препарат следует применять в минимальной эффективной дозе (особенно при беременности).

Суточную дозу устанавливают в соответствии с возрастом и массой тела пациента. Рекомендовано ступенчатое (постепенное) увеличение дозы до достижения минимальной эффективной дозы.

Не было обнаружено четкой связи между суточной дозой, концентрацией в плазме и терапевтическим эффектом. Поэтому оптимальную дозу следует устанавливать в основном по клиническому ответу. Определение уровня вальпроевой кислоты в плазме может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или имеется подозрение на развитие побочных эффектов. Диапазон терапевтической концентрации в крови обычно составляет 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л).

При монотерапии начальная доза обычно составляет 5-10 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела, затем эту дозу постепенно повышают каждые 4-7 дней из расчета 5 мг вальпроевой кислоты на кг массы тела до дозы, необходимой для достижения контроля над приступами эпилепсии.

Средние суточные дозы (при длительном применении):

для детей 6-14 лет (масса тела 20-30 кг) – 30 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (600-1200 мг);

для подростков (масса тела 40-60 кг) – 25 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1000-1500 мг);

для взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше) – в среднем 20 мг вальпроевой кислоты/кг массы тела (1200-2100 мг).

Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела пациента, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроату.

Если эпилепсия не поддается контролю при таких дозах, их можно увеличить под контролем состояния пациента и концентрации вальпроевой кислоты в крови. В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, а развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока.

Суточная доза может быть разделена на 1-2 приема, предпочтительно во время еды.

Применение в один прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Большинство пациентов, которые уже принимают Депакин® в лекарственной форме непролонгированного действия, могут быть переведены на Депакин® хроно сразу же или в течение нескольких дней, при этом пациенты должны продолжать принимать подобранную ранее суточную дозу.

Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Депакин® хроно следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом следует сразу уменьшить дозу противоэпилептического препарата, который пациент принимал ранее, особенно если это фенобарбитал. Отмену противоэпилептического препарата, который пациент принимал ранее, следует проводить постепенно.

Т.к. другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме и при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов) снижать суточную дозу вальпроевой кислоты.

При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами их следует добавлять к лечению постепенно.

Маниакальные эпизоды при биполярных расстройствах

Взрослые

Суточную дозу следует подбирать индивидуально.

Рекомендованная начальная суточная доза составляет 750 мг. Кроме этого в клинических исследованиях также показан приемлемый профиль безопасности для начальной дозы 20 мг вальпроата натрия на кг массы тела.

Депакин® хроно можно принимать 1 или 2 раза/сут. Дозу следует увеличивать как можно быстрее до достижения минимальной эффективной терапевтической дозы.

Среднее значение суточной дозы находится в диапазоне 1000-2000 мг вальпроата натрия.

Пациенты, получающие суточную дозу более 45 мг/кг/сут должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

При продолжении лечения маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах препарат применяют в индивидуально подобранной минимальной эффективной дозе.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата при лечении маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах у пациентов моложе 18 лет не оценивались.

Особые группы пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови, и при необходимости уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы, главным образом на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободной фракции и фракции, связанной с белками плазмы крови), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций (ВОЗ): очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Со стороны системы кроветворения: часто – тромбоцитопения; редко – панцитопения, анемия, лейкопения, нарушения костномозгового кроветворения, включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка; агранулоцитоз.

Со стороны свертывающей системы крови: сообщалось об изолированном снижении содержания фибриногена в крови и удлинении протромбинового времени, обычно не сопровождающихся клиническими проявлениями, особенно при применении в высоких дозах (вальпроевая кислота оказывает ингибирующее действие на вторую фазу агрегации тромбоцитов).

Со стороны нервной системы: нечасто – атаксия; очень редко – деменция, сочетающаяся с атрофией головного мозга, обратимые в течение нескольких недель или месяцев после отмены препарата, несколько случаев развития ступора и летаргии (иногда приводящие к преходящей коме/энцефалопатии; они могут быть изолированными или сочетаться с учащением судорожных припадков (несмотря на лечение), которые становятся реже при отмене препарата или уменьшении его дозы; эти случаи, главным образом, наблюдались во время проведения комбинированной терапии, в частности с фенобарбиталом или топираматом, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты), экстрапирамидные расстройства (могут быть необратимыми), включая обратимый паркинсонизм, преходящие и/или дозозависимые легкий постуральный тремор и сонливость, гипераммониемия, сочетающаяся с неврологической симптоматикой (в этом случае пациенту требуется дополнительное обследование).

Со стороны психики: нечасто – раздражительность, гиперактивное состояние, спутанность сознания, особенно в начале лечения; редко – изменения поведения, настроения, депрессия, чувство усталости, агрессивность, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство, дизартрия; частота неизвестна – галлюцинации.

Со стороны органа слуха: редко – обратимая или необратимая глухота.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – диплопия, нистагм, мелькание "мушек" перед глазами.

Со стороны пищеварительной системы: часто – в начале лечения тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, которые при продолжающемся приеме препарата обычно исчезают через несколько дней; редко – поражение печени; очень редко – панкреатит, иногда с летальным исходом.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – энурез. Имелось несколько отдельных сообщений о развитии обратимого синдрома Фанкони, механизм развития которого пока неясен.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – преходящая или дозозависимая алопеция; очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, сыпь.

Со стороны обмена веществ: часто – изолированная и умеренная гипераммониемия при отсутствии изменений показателей функциональных проб печени и неврологических проявлений, не требующая отмены препарата; очень редко – гипонатриемия, синдром нарушения секреции АДГ, увеличение массы тела (т.к. ожирение является фактором риска для развития синдрома поликистоза яичников, следует тщательно следить за пациентками с увеличением массы тела).

Со стороны сосудов: васкулит.

Общие расстройства: очень редко – небольшие периферические отеки.

Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), аллергические реакции, например, крапивница.

Со стороны половой системы: частота неизвестна – аменорея и дисменорея, мужское бесплодие.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из вспомогательных компонентов препарата;
- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников;
- тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы;
- тяжелые нарушения функции поджелудочной железы;
- печеночная порфирия;
- комбинация с мефлохином;
- комбинация с препаратами зверобоя продырявленного;
- детский возраст до 6 лет (риск попадания таблетки в дыхательные пути при глотании).

С осторожностью

- заболевания печени и поджелудочной железы в анамнезе;
- беременность;
- врожденные ферментопатии;
- угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- почечная недостаточность (требуется коррекция доз);
- гипопротеинемия;
- пациенты, получающие несколько противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска поражения печени);
- одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
- одновременный прием нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);
- одновременный прием фенобарбитала, примидона, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритроми-

цина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическим взаимодействием на уровне метаболизма или связывания с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты);

- одновременный прием с карбамазепином (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- одновременный прием с топираматом (риск развития энцефалопатии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии может являться фактором риска летального исхода как для матери, так и для плода.

В *экспериментальных исследованиях* репродуктивной токсичности, проведенных на мышах, крысах и кроликах, показано тератогенное действие вальпроевой кислоты.

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся от матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота встречаемости нарушений внутриутробного развития различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при приеме беременными женщинами некоторых других противоэпилептических препаратов.

На основании имеющихся данных предполагается существование взаимосвязи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития (особенно речевого развития) у детей, родившихся от матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери при беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой.

В связи с вышеизложенным, Депакин® хроно не следует применять при беременности и у женщин детородного возраста без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин® хроно или возможности отказа от его применения следует решить до начала применения препарата или пересмотреть в случае, если женщина, получающая Депакин® хроно, планирует беременность.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® хроно. Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске и пользе от применения вальпроевой кислоты при беременности. При назначении препарата необходимо исключить беременность.

Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний:

- при биполярном расстройстве следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой;
- при эпилепсии вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска.

Если после пересмотра соотношения пользы и риска принято решении о продолжении лечения препаратом Депакин® хроно при беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата с замедленным высвобождением.

За месяц до зачатия и в течение 2 месяцев после него к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг/сут), т.к. это может минимизировать риск пороков развития нервной трубки.

Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у *новорожденных*, матери которых принимали вальпроевую кислоту при беременности. Этот геморрагический синдром, связан с гипофибриногенемией и возможно обусловлен снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина K, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени.

Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму.

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали во время III триместра беременности вальпроевую кислоту.

Экскреция вальпроевой кислоты с грудным молоком низкая, ее концентрация в грудном молоке составляет 1-10% от ее концентрации в плазме. Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин® хроно матери могут планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Тяжелое поражение печени

Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше 3 лет с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний.

У детей старше 3 лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев поражение печени возникает в течение первых 6 месяцев лечения.

Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска:

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. В случае появления данных симптомов пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз) требует прекращения применения препарата Депакин® хроно. С целью предосторожности в случае, если пациенты получали одновременно салицилаты, их прием должен быть также прекращен, т.к. они метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота.

Панкреатит

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения диагноза панкреатита, в частности при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение.

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, получающих Депакин® хроно, следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла

При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла, применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.

Пациенты с системной красной волчанкой

Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин® хроно нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном коррекция диеты, для сведения этого явления к минимуму.

Контроль лабораторных показателей

Перед началом применения препарата Депакин® хроно и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени. Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, возможно незначительное повышение активности печеночных ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования лабораторных показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или при необходимости проведения хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений, рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и коагулограмму).

Использование в педиатрии

У детей младше 3 лет в случае необходимости применения вальпроевой кислоты рекомендуется применение препарата Депакин® в качестве монотерапии и в специальной лекарственной форме, предназначенной для детей. При этом перед началом лечения следует оценить соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3 лет следует избегать одновременного применения салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.

Этанол

Во время лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны быть предупреждены о риске возникновения сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании вальпроевой кислоты с бензодиазепинами.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность и обсудить с лечащим врачом возможность управления автотранспортом и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: кома с мышечной гипотонией, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом; описаны случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком мозга. Симптомы могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

При значительной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз благоприятный.

Лечение: в стационаре – промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 ч после приема препарата; мониторинг и коррекция функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, поддержание эффективного диуреза. В отдельных случаях с успехом применяли налоксон. В очень тяжелых случаях значительной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других *психотропных препаратов, таки как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины* (рекомендуется клинический мониторинг и, при необходимости, коррекция дозы соответствующего препарата).

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточную концентрацию *лития.*

Вальпроевая кислота увеличивает концентрацию *фенобарбитала* в плазме (вследствие уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменной концентрации фенобарбитала.

Вальпроевая кислота увеличивает концентрацию *примидона* в плазме, что приводит к усилению его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Вальпроевая кислота снижает общую концентрацию *фенитоина* в плазме. Кроме того, вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный метаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентрации фенитоина и его свободной фракции в крови.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *карбамазепина* сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, т.к. вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина.

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм *ламотриджина* в печени и увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к повышению токсичности ламотриджина, в частности к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации *зидовудина,* что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса *фелбамата* на 16%.

Усиление гипотензивного эффекта *нимодипина* (для приема внутрь и, по экстраполяции, для парентерального введения) в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) снижают плазменную концентрацию вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозу вальпроевой кислоты следует корректировать в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

При сочетании *фелбамата* и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50% и соответственно увеличивается плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменную концентрацию вальпроевой кислоты.

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *препаратов зверобоя продырявленного* возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и *препаратов, имеющих высокую и сильную связь с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота)* возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

При одновременном применении вальпроевой кислоты и *непрямых антикоагулянтов* требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Концентрация вальпроевой кислоты в плазме крови может увеличиваться при одновременном применении *циметидина или эритромицина* (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с *карбапенемами (панипенем, меропенем, имипенем),* приводящее к 60-100 % снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови за 2 дня совместной терапии, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрацию вальпроевой кислоты в плазме. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия препарата Депакин® хроно. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата Депакин® хроно при одновременном применении рифампицина.

Другое взаимодействие

Одновременное применение вальпроевой кислоты и *топирамата* сопровождалось энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациентам, получающим данную комбинацию необходимо тщательное медицинское наблюдение на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность *эстроген-прогестагенных* препаратов у женщин, применяющих гормональную контрацепцию.

При приеме *этанолом и других потенциально гепатотоксичных препаратов* одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Одновременное применение *клоназепама* с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

При одновременном применении *лекарственных средств, обладающих миелотоксическим действием,* с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре ниже 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

☆ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™ (DEPAKINE® CHRONOSPERE™)

VALPROIC ACID

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	66.66 мг
вальпроевая кислота	29.03 мг
в пересчете на вальпроат натрия	100 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый – 101.26 мг, глицерола дибегенат – 106.05 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) – пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) – пачки картонные.

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	166.76 мг
вальпроевая кислота	72.61 мг
в пересчете на вальпроат натрия	250 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый – 253.32 мг, глицерола дибегенат – 265.3 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) – пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) – пачки картонные.

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	333.3 мг
вальпроевая кислота	145.14 мг
в пересчете на вальпроат натрия	500 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый – 506.31 мг, глицерола дибегенат – 530.25 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) – пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) – пачки картонные.

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	500.06 мг
вальпроевая кислота	217.75 мг
в пересчете на вальпроат натрия	750 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый – 759.64 мг, глицерола дибегенат – 795.55 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) – пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) – пачки картонные.

Гранулы пролонгированного действия почти белого или слегка желтоватого цвета, воскообразные, легко сыпучие, без образования агломератов.

	1 пак.
вальпроат натрия	666.6 мг
вальпроевая кислота	290.27 мг
в пересчете на вальпроат натрия	1000 мг

Вспомогательные вещества: парафин твердый – 1012.63 мг, глицерола дибегенат – 1060.5 мг, кремния диоксид коллоидный водный*.

Пакетики трехслойные (30) – пачки картонные.
Пакетики трехслойные (50) – пачки картонные.

* добавляют разбрызгиванием после процесса охлаждения расплава и выражают в процентах от количества четырех других компонентов: 0.7% (приблизительное количество, абсорбируемое на гранулах: 0.56%).

100 мг
Депакин® Хроносфера™
вальпроевая кислота
Депакин® Хроносфера™
30 пакетиков
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептический препарат, оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие.

Проявляет противоэпилептическую активность при различных типах эпилепсии. Основной механизм действия, по-видимому, связан с воздействием вальпроевой кислоты на GABA-эргическую систему: повышает содержание GABA в ЦНС и активирует GABA-эргическую передачу.

Депакин® Хроносфера™ представляет собой гранулы пролонгированного действия, обеспечивающие более равномерные концентрации препарата в течение суток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Биодоступность вальпроевой кислоты при пероральном применении близка к 100%. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль. C_{max} препарата в плазме достигаются примерно через 7 ч после приема внутрь.

По сравнению с лекарственной формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, эквивалентные дозы препарата Депакин® Хроносфера™ характеризуются более длительной абсорбцией, идентичной биодоступностью, более линейной корреляцией между дозами и плазменной концентрацией вальпроевой кислоты (общей концентрации и концентрации свободной фракции). Кроме того, C_{max} и C_{max} свободной фракции вальпроевой кислоты в плазме являются более низкими (снижение составляет около 25%), но при этом имеется относительно более стабильная фаза плато плазменных концентраций от 4 до 14 ч после приема, величина колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин® Хроносфера™ по сравнению с лекарственной формой, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, уменьшается вдвое в результате чего вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток.

При курсовом приеме препарата C_{ss} вальпроевой кислоты в сыворотке крови достигается в течение 3-14 дней.

Обычно эффективными являются сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) (определяются перед приемом первой в течение суток дозы препарата) При сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты свыше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации.

Распределение

V_d зависит от возраста и обычно составляет 0.13-0.23 л/кг массы тела, у людей молодого возраста 0.13-0.19 л/кг массы тела. В связи с уменьшением величины колебаний плазменных концентраций при приеме препарата Депакин® Хроносфера™, вальпроевая кислота более равномерно распределяется в тканях в течение суток по сравнению с лекарственной формой вальпроевой кислоты с немедленным высвобождением.

Связывание вальпроевой кислоты с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) высокое (90-95%), дозозависимое и насыщаемое. Вальпроевая кислота проникает в спинномозговую жидкость и в головной мозг. Концентрация вальпроевой кислоты в ликворе составляет 10% от соответствующей концентрации в сыворотке крови, то есть, близка к концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови.

Вальпроевая кислота проникает в грудное молоко кормящих матерей. В состоянии достижения C_{ss} вальпроевой кислоты в сыворотке крови, ее концентрация в грудном молоке составляет до 10% от ее концентрации в сыворотке крови.

Метаболизм

Метаболизм вальпроевой кислоты осуществляется в печени путем глюкуронирования, а также бета-, омега-, и омега-1-окисления. Выявлено более 20 метаболитов, метаболиты после омега-окисления обладают гепатотоксическим действием.

Вальпроевая кислота не обладает индуцирующим эффектом на ферменты, входящие в метаболическую систему цитохрома P450: в отличие от большинства других противоэпилептических препаратов, вальпроевая кислота не влияет на степень, как собственного метаболизма, так и на степень метаболизма других веществ, таких как эстрогены, прогестагены и непрямые антикоагулянты.

Выведение

Вальпроевая кислота преимущественно выводится почками после конъюгации с глюкуроновой кислотой и бета-окисления.

При применении вальпроевой кислоты в монотерапии ее $T_{1/2}$ составляет 12-17 ч. При комбинации с противоэпилептическими препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (такими как примидон, фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин), плазменный клиренс вальпроевой кислоты увеличивается, а $T_{1/2}$ уменьшается, степень их изменения зависит от степени индукции микросомальных ферментов печени другими противоэпилептическими препаратами. $T_{1/2}$ у детей старше 2 месяцев близок к таковому у взрослых.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной и печеночной недостаточностью связывание с белками плазмы крови уменьшается.

При тяжелой почечной недостаточности концентрация свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты может повышаться до 8.5-20%.

При гипопротеинемии общая концентрации вальпроевой кислоты (свободная + связанная с белками плазмы крови фракции) может не изменяться, но может и снижаться из-за увеличения метаболизма свободной (не связанной с белками плазмы крови) фракции вальпроевой кислоты.

У пациентов с заболеваниями печени $T_{1/2}$ вальпроевой кислоты увеличивается.

При передозировке наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 30 ч. Гемодиализу подвергается только свободная фракция вальпроевой кислоты в крови (510%).

Особенности фармакокинетики при беременности

При увеличении V_d вальпроевой кислоты в III триместре беременности, увеличиваются ее почечный и печеночный клиренс. При этом, несмотря на прием препарата в постоянной дозе, возможно снижение сывороточных концентраций вальпроевой кислоты. Кроме этого, при беременности может изменяться связь вальпроевой кислоты с белками плазмы крови, что может приводить к увеличению содержания в сыворотке крови свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

У взрослых (в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами):

- для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто;
- для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее;
- лечение и профилактика биполярных аффективных расстройств.

У грудных детей (начиная с 6 месяца жизни) и детей (в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами):

- для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто;
- для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее;
- профилактика судорог при высокой температуре, когда такая профилактика необходима.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Депакин® Хроносфера™ является лекарственной формой, которая особенно хорошо подходит для лечения детей (если они способны проглотить мягкую пищу) или взрослых с затрудненным глотанием.

Депакин® Хроносфера™ представляет собой гранулы пролонгированного действия, обеспечивающие более равномерные концентрации вальпроевой кислоты в крови и, соответственно, более равномерное в течение суток ее распределение в тканях.

Биполярные аффективные расстройства

Доза должна подбираться и контролироваться лечащим врачом индивидуально. Суточная доза должна быть установлена с учетом возраста и массы тела пациента. Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела. Доза должна быть по возможности быстро увеличена до минимальной дозы, обеспечивающей требуемый терапевтический эффект.

Рекомендуемая поддерживающая доза для лечения биполярных расстройств находится в диапазоне между 1000 мг и 2000 мг (в пересчете на вальпроат натрия) в сутки. Доза должна подбираться в соответствии с индивидуальным клиническим ответом пациента. Для профилактики маниакальных состояний следует применять индивидуально подобранную минимальную клинически эффективную дозу.

Эпилепсия

В монотерапии начальная суточная доза составляет обычно 5-10 мг (в пересчете на вальпроат натрия) на кг массы тела, затем ее повышают на 5 мг/кг каждые 4-7 до достижения оптимальной дозы, позволяющей предупреждать возникновение приступов эпилепсии.

Средняя суточная доза:

- для **детей (до 14 лет)** – 30 мг/кг массы тела;
- для **подростков 14-18 лет** – 25 мг/кг массы тела;
- для **взрослых и пациентов пожилого возраста (масса тела от 60 кг и выше)** – 20 мг/кг массы тела.

Таким образом, рекомендуются представленные ниже суточные дозы.

Возраст пациентов	Масса тела	Средняя суточная доза*
Грудные дети в возрасте от 6 до 12 мес	Около 7.5-10 кг	150-300 мг
Дети от 1 до 3 лет	Около 10-15 кг	300-450 мг
Дети от 3 до 6 лет	Около 15-25 кг	450-750 мг
Дети от 7 до 14 лет	Около 25-40 кг	750-1200 мг
Подростки от 14 лет	Около 40-60 кг	1000-1500 мг
Взрослые	От 60 кг и выше	1200-2100 мг

* доза в пересчете на количество миллиграммов вальпроата натрия

Средняя суточная доза может быть увеличена под контролем концентрации вальпроевой кислоты в крови.

В некоторых случаях полный терапевтический эффект вальпроевой кислоты появляется не сразу, а развивается в течение 4-6 недель. Поэтому не следует увеличивать суточную дозу выше рекомендуемой средней суточной дозы раньше этого срока.

Хотя суточная доза определяется в зависимости от возраста и массы тела больного, следует принимать во внимание широкий спектр индивидуальной чувствительности к вальпроевой кислоте.

Четкой корреляции между суточной дозой, концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови и терапевтическим эффектом не установлено. Поэтому оптимальная доза препарата должна подбираться, главным образом, на основе клинического ответа.

Определение концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови может послужить дополнением к клиническому наблюдению, если эпилепсия не поддается контролю или подозревается развитие побочных эффектов. Обычно эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л). При обоснованной необходимости достижения более высоких концентраций в сыворотке крови следует тщательно взвешивать соотношение ожидаемой пользы и риска возникновения побочных эффектов, в особенности дозозависимых, т.к. при сывороточных концентрациях вальпроевой кислоты выше 100 мг/л ожидается увеличение побочных эффектов вплоть до развития интоксикации. Поэтому сывороточная концентрация, определяемая перед приемом первой дозы в сутки, не должна превышать 100 мг/л.

При переходе с лекарственных форм препарата Депакин® немедленного высвобождения или замедленного высвобождения, которые хорошо контролировали эпилепсию, на Депакин® Хроносфера™ рекомендуется сохранять ту же самую суточную дозу.

Для пациентов, принимавших ранее противоэпилептические средства, перевод на прием препарата Депакин® Хроносфера™ следует проводить постепенно, достигая оптимальной дозы препарата примерно в течение 2 недель. При этом сразу снижается доза принимавшегося ранее противоэпилептического препарата, особенно фенобарбитала. Если ранее принимавшийся противоэпилептический препарат отменяется, то его отмена должна проводиться постепенно.

При необходимости комбинации вальпроевой кислоты с другими противоэпилептическими средствами, их следует добавлять постепенно.

Так как другие противоэпилептические препараты могут обратимо индуцировать микросомальные ферменты печени, следует в течение 4-6 недель после приема последней дозы этих противоэпилептических препаратов мониторировать концентрации вальпроевой кислоты в крови и при необходимости (по мере уменьшения индуцирующего метаболизм эффекта этих препаратов) снижать суточную дозу препарата Депакин® Хроносфера™.

Хотя у **пациентов пожилого возраста** имеются изменения фармакокинетики вальпроевой кислоты, они имеют ограниченную клиническую значимость и доза вальпроевой кислоты у пациентов пожилого возраста должна подбираться в соответствии с достижением обеспечения контроля над приступами эпилепсии.

У **пациентов с почечной недостаточностью и/или гипопротеинемией** следует учитывать возможность увеличения концентрации свободной (терапевтически активной) фракции вальпроевой кислоты в сыворотке крови, и при необходимости уменьшать дозу вальпроевой кислоты, ориентируясь при подборе дозы, главным образом, на клиническую картину, а не на общее содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (свободной фракции и связанной с белками плазмы крови фракции вместе), чтобы избежать возможных ошибок в подборе дозы.

Способ применения

Препарат принимается внутрь.

Пакетики Депакин® Хроносфера™ 100 мг применяются только у детей и младенцев.

Пакетики Депакин® Хроносфера™ 1000 мг применяются только у взрослых.

Суточную дозу рекомендуется принимать в 1 или 2 приема, предпочтительно во время приема пищи. Применение в 1 прием возможно при хорошо контролируемой эпилепсии.

Препарат Депакин® Хроносфера™ должен насыпаться на поверхность мягкой пищи или напитка, холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре и т.д.).

Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя применять с горячей пищей или напитками (такими, как супы, кофе, чай и т.д.).

Препарат Депакин® Хроносфера™ нельзя насыпать в бутылочку с соской, т.к. гранулы могут забить отверстие соски.

Если Депакин® Хроносфера™ принимается с жидкостью, рекомендуется ополоснуть стакан небольшим количеством воды и выпить эту воду, т.к. гранулы могут прилипнуть к стеклу.

Смесь всегда следует проглатывать сразу, не разжевывая. Ее не следует сохранять для последующего приема.

Учитывая длительность процесса высвобождения действующего вещества и природу вспомогательных веществ, инертный матрикс гранулы не всасывается из пищеварительного тракта, а выводится с калом после полного высвобождения действующего вещества.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций (ВОЗ): очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Со стороны системы кроветворения: часто – анемия, тромбоцитопения; нечасто – панцитопения, лейкопения. После отмены препарата картина крови возвращается к норме. Редко – нарушения костномозгового кроветворения (включая изолированную аплазию клеток красного кровяного ростка, агранулоцитоз), макроцитарная анемия, макроцитоз.

Со стороны свертывающей системы крови: часто – кровотечения и кровоизлияния; редко – снижение содержания факторов свертывания крови (как минимум одного), таких как увеличение протромбинового времени, увеличение АЧТВ, увеличение тромбинового времени, увеличение МНО. Появление спонтанных синяков и кровотечения требуют отмены препарата и проведения клинического и лабораторного обследования.

Со стороны нервной системы: очень часто – тремор; часто – экстрапирамидные расстройства, ступор*, сонливость, судороги*, нарушения памяти, головная боль, нистагм, головокружение (может возникать через несколько минут после в/в инъекции и исчезать спонтанно в течение нескольких минут); нечасто – кома*, энцефалопатия*, летаргия*, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия; редко – обратимая деменция, сочетающаяся с обратимой атрофией головного мозга, когнитивные расстройства; частота неизвестна – седативный эффект, настороженность.

*Ступор и летаргия иногда приводили к преходящей коме/энцефалопатии и были или изолированными, или сочетались с учащением судорожных приступов на фоне лечения, а также уменьшались при отмене препарата или при уменьшении его дозы. Большая часть подобных случаев была описана на фоне комбинированной терапии, особенно при одновременном применении фенобарбитала или топирамата, или после резкого увеличения дозы вальпроевой кислоты.

Со стороны психики: нечасто – состояние спутанности сознания, агрессивность, ажитация, нарушение внимания (агрессивность, ажитация, нарушение внимания в основном наблюдались у пациентов детского возраста); редко – поведенческие расстройства, психомоторная гиперактивность, нарушения способности к обучению (эти нежелательные реакции в основном наблюдались у пациентов детского возраста).

Со стороны органа слуха: часто – глухота.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота (в т.ч. может возникать через несколько минут после в/в введения препарата и спонтанно исчезать через несколько минут); часто – боли в эпигастрии, диарея (которые часто возникают у некоторых больных в начале лечения, но, как правило, исчезают через несколько дней и не требуют прекращения терапии); нечасто – панкреатит, иногда с летальным исходом.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – поражения печени, что сопровождается отклонением от нормы показателей функционального состояния печени, таких как снижение протромбинового индекса, особенно в сочетании со значительным снижением содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличением концентрации билирубина и повышением активности печеночных трансаминаз в крови; печеночная недостаточность, в исключительных случаях с летальным исходом.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – плевральный выпот.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – энурез, обратимый синдром Фанкони (комплекс биохимических и клинических проявлений поражения почечных канальцев с нарушением канальцевой реабсорбции фосфата, глюкозы, аминокислот и бикарбоната), механизм развития которого пока неясен.

Со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности, например, крапивница; нечасто – ангионевротический отек; редко – синдром лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), системная красная волчанка.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – уменьшение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, длительно принимающих Депакин® Хроносфера™ (механизм влияния препарата Депакин® Хроносфера™ на метаболизм костной ткани не установлен).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – преходящая или дозозависимая алопеция (включая андрогенную алопецию на фоне развившихся гиперандрогении, поликистоза яичников, а также алопецию на фоне развившегося гипотиреоза); нечасто – сыпь; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема; очень редко – гирсутизм, акне.

Со стороны эндокринной системы: нечасто – синдром неадекватной секреции АДГ, гиперандрогения; редко – гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ: часто – гипонатриемия, увеличение массы тела (т.к. увеличение массы тела является фактором, способствующим развитию синдрома поликистоза яичников); редко – гипераммониемия (случаи изолированной и умеренной гипераммониемии без изменения показателей функции печени и необходимости прекращения лечения; случаи гипераммониемии, сопровождающейся появлением неврологических симптомов, в т.ч. развитие энцефалопатии, рвоты, атаксии), которая требовала прекращения приема вальпроевой кислоты и проведения дополнительного обследования.

Со стороны сосудов: нечасто – васкулит.

Со стороны половой системы: часто – дисменорея; нечасто – аменорея; редко – мужское бесплодие.

Общие расстройства: нечасто – нетяжелые периферические отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острый гепатит;
- хронический гепатит;
- тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и его близких кровных родственников;
- тяжелые поражения печени с летальным исходом при применении вальпроевой кислоты у близких кровных родственников пациента;
- тяжелые нарушения функции печени или поджелудочной железы;
- печеночная порфирия;
- геморрагический диатез, тромбоцитопения;
- комбинация с мефлохином;
- комбинации с препаратами зверобоя продырявленного;
- детский возраст до 6 месяцев;
- повышенная чувствительность к вальпроату натрия, вальпроевой кислоте, вальпроату семинатрия, вальпромиду или к какому-либо из компонентов препарата.

С *осторожностью*

- при заболеваниях печени и поджелудочной железы в анамнезе;
- при беременности;
- при врожденных ферментопатиях;
- при угнетении костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- при почечной недостаточности (требуется коррекция дозы);
- при гипопротеинемии;
- у пациентов, получающих несколько противосудорожных препаратов из-за повышенного риска поражения печени;
- при одновременном приеме препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы повторного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутирофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
- при одновременном приеме нейролептиков, ингибиторов МАО, антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов);
- при одновременном приеме фенобарбитала, примидина, фенитоина, ламотриджина, зидовудина, фелбамата, ацетилсалициловой кислоты, непрямых антикоагулянтов, циметидина, эритромицина, карбапенемов, рифампицина, нимодипина (в связи с фармакокинетическими взаимодействиями на уровне метаболизма или связи с белками плазмы крови возможно изменение плазменных концентраций или этих препаратов и/или вальпроевой кислоты);
- при одновременном применении карбамазепина (риск потенцирования токсических эффектов карбамазепина и снижения плазменной концентрации вальпроевой кислоты);
- при одновременном применении топирамата (риск развития энцефалопатии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности развитие генерализованных тонико-клонических эпилептических припадков, эпилептического статуса с развитием гипоксии может являться фактором риска летального исхода как для матери, так и для плода.

В *экспериментальных исследованиях* репродуктивной токсичности, проведенных на мышах, крысах и кроликах, показано тератогенное действие вальпроевой кислоты.

Имеющиеся клинические данные подтверждают, что у детей, родившихся от матерей с эпилепсией, получавших вальпроевую кислоту, наблюдается повышенная частота встречаемости нарушений внутриутробного развития различной степени тяжести (пороки развития нервной трубки; черепно-лицевые деформации; пороки развития конечностей, сердечно-сосудистой системы; а также множественные пороки внутриутробного развития, затрагивающие разные системы органов) по сравнению с частотой их встречаемости при приеме беременными женщинами некоторых других противоэпилептических препаратов.

Данные мета-анализа, включавшего регистровые и когортные исследования, показали, что частота врожденных пороков развития у детей, рожденных матерями, получавшими при беременности вальпроевую кислоту в качестве монотерапии, составляла 10.73%. Имеющиеся данные указывают на дозозависимость неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на плод.

На основании имеющихся данных предполагается существование причинно-следственной связи между внутриутробным воздействием вальпроевой кислоты и риском задержки развития, в частности снижения вербального IQ у детей, родившихся от матерей с эпилепсией, принимавших вальпроевую кислоту. Задержка развития часто сочетается с пороками развития и явлениями дисморфизма. Однако в случаях задержки развития у таких детей трудно точно установить причинно-следственную связь с приемом вальпроевой кислоты из-за возможности одновременного воздействия других факторов, таких как низкий уровень интеллекта матери или обоих родителей; генетические, социальные факторы, факторы внешней среды; недостаточная эффективность лечения, направленного на предотвращение эпилептических приступов у матери при беременности.

Также сообщалось о развитии различных аутистических расстройств у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроевой кислоты.

Как монотерапия вальпроевой кислотой, так и комбинированная терапия с включением вальпроевой кислоты, ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности, но по имеющимся данным комбинированная противоэпилептическая терапия, включающая вальпроевую кислоту, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода беременности по сравнению с монотерапией вальпроевой кислотой (т.е. риск развития нарушений у плода меньше при применении вальпроевой кислоты в качестве монотерапии).

Факторами риска возникновения пороков развития плода являются: доза более 1000 мг/сут (но меньшая доза не исключает этого риска) и сочетание вальпроевой кислоты с другими противосудорожными препаратами.

В связи с вышеизложенным, Депакин®Хроносфера™ не следует применять при беременности и у женщин детородного возраста без крайней необходимости. Его применение возможно, например, в ситуациях, когда другие противоэпилептические препараты неэффективны или пациентка их не переносит.

Вопрос о необходимости применения препарата Депакин®Хроносфера™ или возможности отказа от его применения следует решить до начала применения препарата или пересмотреть в случае, если женщина, получающая Депакин®Хроносфера™, планирует беременность.

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Депакин® Хроносфера™. Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о риске и пользе от применения вальпроевой кислоты при беременности.

Перед назначением препарата следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность или у нее диагностирована беременность, то следует провести переоценку необходимости лечения вальпроевой кислотой в зависимости от показаний:

- при показании биполярные расстройства следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения вальпроевой кислотой;
- при показании эпилепсия вопрос о продолжении лечения вальпроевой кислотой или ее отмене решается после переоценки соотношения пользы и риска.

Если после переоценки соотношения пользы и риска принято решение о продолжении лечения препаратом Депакин® Хроносфера™ при беременности, то рекомендуется применять его в минимальной эффективной суточной дозе, разделенной на несколько приемов. Следует отметить, что при беременности предпочтительным является применение лекарственных форм препарата пролонгированного высвобождения.

До наступления беременности к противоэпилептическому лечению следует добавить фолиевую кислоту (в дозе 5 мг/сут) для уменьшения риска возникновения пороков развития нервной трубки.

Следует осуществлять постоянный специальный пренатальный контроль для выявления возможных пороков формирования нервной трубки или других пороков развития плода.

Сообщалось о развитии единичных случаев геморрагического синдрома у *новорожденных*, матери которых принимали вальпроевую кислоту при беременности. Этот геморрагический синдром, связан с тромбоцитопенией, гипофибриногенемией и/или снижением содержания факторов свертывания крови. Также сообщалось о развитии афибриногенемии с летальным исходом. Этот геморрагический синдром следует отличать от дефицита витамина К, вызываемого фенобарбиталом и другими индукторами микросомальных ферментов печени. Поэтому у новорожденных, рожденных матерями, получавшими вальпроевую кислоту при беременности, следует обязательно определять количество тромбоцитов в крови, плазменную концентрацию фибриногена, факторы свертывания крови и коагулограмму.

Сообщалось о случаях гипогликемии у новорожденных, матери которых принимали в III триместре беременности вальпроевую кислоту.

Сообщалось о случаях развития гипотиреоза у новорожденных, матери которых принимали вальпроевую кислоту при беременности.

Экскреция вальпроевой кислоты с грудным молоком низкая, ее концентрация в грудном молоке составляет 1-10% от ее концентрации в плазме. Исходя из данных литературы и небольшого клинического опыта, при монотерапии препаратом Депакин® Хроносфера™ можно планировать грудное вскармливание, но при этом следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата, особенно вызываемые им гематологические нарушения.

Фертильность

У мужчин вальпроевая кислота может уменьшать подвижность сперматозоидов и вызывать мужское бесплодие. Кроме этого, в связи с возможностью развития нежелательных эффектов со стороны эндокринной системы и половых органов у женщин (таких как дисменорея, аменорея, поликистоз яичников, гиперандрогения) возможно снижение фертильности у женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом применения препарата Депакин® Хроносфера™ и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов из группы риска развития поражения печени, следует проводить исследование функции печени.

Как и при применении большинства противоэпилептических препаратов, при применении вальпроевой кислоты возможно незначительное повышение активности печеночных ферментов, особенно в начале лечения, которое протекает без клинических проявлений и является преходящим. У этих пациентов необходимо проведение более подробного исследования биологических показателей, включая протромбиновый индекс, и может потребоваться коррекция дозы препарата, а при необходимости и повторное клиническое и лабораторное обследование.

Перед началом терапии или хирургической операции, в случае спонтанного возникновения подкожных гематом или кровотечений рекомендуется провести гематологический анализ крови (определить лейкоцитарную формулу крови, включая количество тромбоцитов; время кровотечения и коагулограмму).

Тяжелое поражение печени

Клинический опыт показывает, что пациентами группы риска являются пациенты, получающие одновременно несколько противоэпилептических препаратов, дети младше 3 лет с тяжелыми судорожными приступами, особенно на фоне поражения головного мозга, задержки умственного развития и/или врожденных метаболических или дегенеративных заболеваний; пациенты, одновременно принимающие салицилаты (т.к. салицилаты метаболизируются по тому же метаболическому пути, что и вальпроевая кислота).

У детей старше 3 лет риск поражения печени значительно снижается и прогрессивно уменьшается по мере увеличения возраста пациента. В большинстве случаев поражение печени возникает в течение первых 6 месяцев лечения, чаще всего между 2 и 12 неделями лечения и обычно при применении вальпроевой кислоты в составе комбинированной противоэпилептической терапии.

Для ранней диагностики поражения печени обязательно клиническое наблюдение за пациентами. В частности следует обращать внимание на появление следующих симптомов, которые могут предшествовать возникновению желтухи, особенно у пациентов группы риска:

- неспецифические симптомы, особенно внезапно начавшиеся, такие как астения, анорексия, летаргия, сонливость, которые иногда сопровождаются повторяющейся рвотой и болями в животе;
- возобновление судорожных припадков у пациентов с эпилепсией.

Следует предупреждать пациентов или членов их семей (при применении препарата детьми) о том, что они должны немедленно сообщить о возникновении любого из этих симптомов лечащему врачу. В случае появления данных симптомов пациентам следует немедленно провести клиническое обследование и лабораторное исследование показателей функции печени.

Определение функциональных проб печени следует проводить перед началом лечения и затем периодически в течение первых 6 месяцев лечения. Среди обычных исследований наиболее информативны исследования, отражающие состояние белково-синтетической функции печени, особенно протромбиновый индекс. Подтверждение отклонения от нормы протромбинового индекса, особенно в сочетании с отклонениями от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение содержания фибриногена и факторов свертывания крови, увеличение концентрации билирубина и повышение активности трансаминаз), а также появление других симптомов, указывающих на поражение печени, требует прекращения терапии.

Панкреатит

Дети находятся в группе повышенного риска развития панкреатита, с увеличением возраста ребенка риск уменьшается. Тяжелые судороги, неврологические нарушения или противосудорожная терапия могут быть факторами риска развития панкреатита. Печеночная недостаточность, сочетающаяся с панкреатитом, увеличивает риск летального исхода.

Пациенты, у которых возникают сильные боли в животе, тошнота, рвота и/или анорексия, должны быть немедленно обследованы. В случае подтверждения панкреатита, в частности, при повышенной активности ферментов поджелудочной железы в крови, применение вальпроевой кислоты должно быть прекращено и начато соответствующее лечение.

Суицидальные мысли и попытки

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей или попыток у пациентов, получающих противоэпилептические препараты по некоторым показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и попыток. Механизм этого эффекта неизвестен. Поэтому пациентов, получающих Депакин® Хроносфера™ , следует постоянно контролировать на предмет суицидальных мыслей или попыток, а в случае их возникновения необходимо проводить соответствующее лечение. Пациентам и ухаживающим за ними лицам рекомендуется при появлении у пациента суицидальных мыслей или попыток немедленно обратиться к врачу.

Почечная недостаточность

Может потребоваться снижение дозы вальпроевой кислоты в связи с повышением концентрации ее свободной фракции в сыворотке крови. В случае невозможности мониторинга плазменных концентраций вальпроевой кислоты, дозу препарата следует корректировать на основании клинического наблюдения за пациентом.

Недостаточность ферментов карбамидного цикла

При подозрении на недостаточность ферментов карбамидного цикла, применение вальпроевой кислоты не рекомендуется. У таких пациентов было описано несколько случаев гипераммониемии со ступором или комой. В этих случаях исследования метаболизма следует проводить до начала лечения вальпроевой кислотой.

У детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами (анорексия, рвота, случаи цитолиза), летаргией или комой в анамнезе, с задержкой умственного развития или при семейном анамнезе гибели новорожденного или ребенка, до начала лечения вальпроевой кислотой должны быть проведены исследования метаболизма, в частности определение аммониемии (присутствия аммиака и его соединений в крови) натощак и после приема пищи.

Пациенты с системной красной волчанкой

Хотя показано, что в процессе лечения препаратом Депакин® Хроносфера™ нарушения функций иммунной системы встречаются исключительно редко, потенциальную пользу от его применения необходимо сравнить с потенциальным риском при назначении препарата пациентам с системной красной волчанкой.

Увеличение массы тела

Пациентов следует предупредить о риске повышения массы тела в начале лечения, и необходимо принять меры, в основном коррекция диеты, для сведения этого явления к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом

Учитывая возможность неблагоприятного воздействия вальпроевой кислоты на поджелудочную железу, при применении препарата у пациентов с сахарным диабетом следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. При исследовании мочи на наличие кетоновых тел у пациентов с сахарным диабетом возможно получение ложноположительных результатов, т.к. вальпроевая кислота выводится почками, частично в виде кетоновых тел.

Использование в педиатрии

У детей младше 3 лет в случае необходимости применения вальпроевой кислоты рекомендуется применение препарата в качестве монотерапии. При этом перед началом лечения следует оценить соотношение потенциальной пользы от применения вальпроевой кислоты и риска поражения печени и развития панкреатита при ее применении.

У детей младше 3 лет следует избегать одновременного применения салицилатов в связи с риском гепатотоксичности и кровотечений.

Этанол

Во время лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития сонливости, особенно в случае проведения комбинированной противосудорожной терапии или при сочетании препарата Депакин® Хроносфера™ с бензодиазепинами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: клинические проявления острой массивной передозировки обычно протекают в виде комы с гипотонией мышц, гипорефлексией, миозом, угнетением дыхания, метаболическим ацидозом. Описывались случаи внутричерепной гипертензии, связанной с отеком головного мозга. При массивной передозировке возможен летальный исход, однако обычно прогноз при передозировке благоприятный.

Симптомы передозировки могут варьировать, сообщалось о развитии судорожных припадков при очень высоких плазменных концентрациях вальпроевой кислоты.

Лечение: неотложная помощь при передозировке в стационаре должна быть следующей – промывание желудка, которое эффективно в течение 10-12 ч после приема препарата, наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной системы и поддержание эффективного диуреза. В отдельных случаях с успехом применялся налоксон. В очень тяжелых случаях массивной передозировки были эффективны гемодиализ и гемоперфузия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние вальпроевой кислоты на другие препараты

Нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты, бензодиазепины

Вальпроевая кислота может потенцировать действие других психотропных препаратов, таких как нейролептики, ингибиторы МАО, антидепрессанты и бензодиазепины; поэтому при их одновременном применении с вальпроевой кислотой рекомендуется тщательное медицинское наблюдение и, при необходимости, коррекция доз.

Препараты лития

Вальпроевая кислота не влияет на сывороточные концентрации лития.

Фенобарбитал

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации фенобарбитала (за счет уменьшения его печеночного метаболизма), в связи с чем возможно развитие седативного действия последнего, особенно у детей. Поэтому рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение первых 15 дней комбинированной терапии с немедленным снижением дозы фенобарбитала в случае развития седативного действия и, при необходимости, определение плазменных концентраций фенобарбитала.

Примидон

Вальпроевая кислота увеличивает плазменные концентрации примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седативное действие); при длительном лечении эти симптомы исчезают. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией дозы примидона при необходимости.

Фенитоин

Вальпроевая кислота снижает общие плазменные концентрации фенитоина. Кроме этого вальпроевая кислота повышает концентрацию свободной фракции фенитоина с возможностью развития симптомов передозировки (вальпроевая кислота вытесняет фенитоин из связи с белками плазмы крови и замедляет его печеночный катаболизм). Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за пациентом и определение концентраций фенитоина и его свободной фракции в крови.

Карбамазепин

При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина сообщалось о возникновении клинических проявлений токсичности карбамазепина, так как вальпроевая кислота может потенцировать токсические эффекты карбамазепина. Рекомендуется тщательное клиническое наблюдение за такими пациентами, особенно в начале комбинированной терапии с коррекцией, при необходимости, дозы карбамазепина.

Ламотриджин

Вальпроевая кислота замедляет метаболизм ламотриджина в печени и увеличивает период полувыведения ламотриджина почти в 2 раза. Это взаимодействие может приводить к увеличению токсичности ламотриджина, в частности к развитию тяжелых кожных реакций, включая токсический эпидермальный некролиз. Поэтому рекомендуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, коррекция (снижение) дозы ламотриджина.

Зидовудин

Вальпроевая кислота может повышать плазменные концентрации зидовудина, что приводит к увеличению токсичности зидовудина.

Фелбамат

Вальпроевая кислота может снижать средние значения клиренса фелбамата на 16%.

Нимодипин (для приема внутрь и, по экстраполяции, раствор для парентерального введения)

Усиление гипотензивного эффекта нимодипина в связи с повышением его плазменной концентрации (ингибирование метаболизма нимодипина вальпроевой кислотой).

Влияние других препаратов на вальпроевую кислоту

Противоэпилептические препараты, способные индуцировать микросомальные ферменты печени (включая фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) снижают плазменные концентрации вальпроевой кислоты. В случае комбинированной терапии дозы вальпроевой кислоты должны корректироваться в зависимости от клинической реакции и концентрации вальпроевой кислоты в крови.

Фелбамат

При сочетании фелбамата и вальпроевой кислоты клиренс вальпроевой кислоты снижается на 22-50% и, соответственно, увеличиваются плазменные концентрации вальпроевой кислоты. Следует контролировать плазменные концентрации вальпроевой кислоты.

Мефлохин

Мефлохин ускоряет метаболизм вальпроевой кислоты и сам способен вызывать судороги, поэтому при их одновременном применении возможно развитие эпилептического припадка.

Препараты зверобоя продырявленного

При одновременном применении вальпроевой кислоты и препаратов зверобоя продырявленного возможно снижение противосудорожной эффективности вальпроевой кислоты.

Препараты, имеющие сильное связывание с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота)

В случае одновременного применения вальпроевой кислоты и препаратов, имеющих сильное связывание с белками плазмы крови (ацетилсалициловая кислота), возможно повышение концентрации свободной фракции вальпроевой кислоты.

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении вальпроевой кислоты и непрямых антикоагулянтов требуется тщательный контроль протромбинового индекса.

Циметидин, эритромицин

Сывороточные концентрации вальпроевой кислоты могут увеличиваться в случае одновременного применения циметидина или эритромицина (в результате замедления ее печеночного метаболизма).

Карбапенемы (панипенем, меропенем, имипенем)

Снижение концентраций вальпроевой кислоты в крови при ее одновременном применении с карбапенемами, приводящее к 60-100% снижению концентрации вальпроевой кислоты в крови за два дня совместной терапии, которое иногда сочеталось с возникновением судорог. Следует избегать одновременного применения карбапенемов у пациентов с подобранной дозой вальпроевой кислоты в связи с их способностью быстро и интенсивно снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови. Если нельзя избежать лечения карбапенемами, следует проводить тщательный мониторинг концентраций вальпроевой кислоты в крови.

Рифампицин

Рифампицин может снижать концентрации вальпроевой кислоты в крови, что приводит к потере терапевтического действия вальпроевой кислоты. Поэтому может потребоваться увеличение дозы препарата при одновременном применении рифампицина.

Другие взаимодействия

Топирамат

Одновременное применение вальпроевой кислоты и топирамата ассоциировалось с энцефалопатией и/или гипераммониемией. Пациенты, получающие одновременно эти два препарата должны находиться под тщательным медицинским наблюдением на предмет развития симптомов гипераммониемической энцефалопатии.

Эстроген-прогестагенные препараты

Вальпроевая кислота не обладает способностью индуцировать ферменты печени и вследствие этого вальпроевая кислота не уменьшает эффективность эстроген-прогестагенных препаратов у женщин, пользующихся гормональными способами контрацепции.

Этанол и другие потенциально гепатотоксичные препараты

При их применении одновременно с вальпроевой кислотой возможно усиление гепатотоксического эффекта вальпроевой кислоты.

Клоназепам

Одновременное применение клоназепама с вальпроевой кислотой может приводить в единичных случаях к усилению выраженности абсансного статуса.

Миелотоксичные лекарственные средства

При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается риск угнетения костномозгового кроветворения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить при температуре не выше 25°C; не охлаждать и не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ

Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

ДЕПАНТОЛ® (DEPANTHOL)

DEXPANTHENOL, CHLORHEXIDINE

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории вагинальные*** белого или белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы; допускается мраморность поверхности.

	1 супп.
декспантенол	100 мг
хлоргексидина биглюконат (в форме 20% раствора)	16 мг

Вспомогательные вещества: основа для суппозиториев (макрогол 1500 (полиэтиленоксид 1500) – 92-98%, макрогол 400 (полиэтиленоксид 400) – 8-2%) – достаточное количество до получения суппозитория массой 3 г.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ДЕПАНТОЛ® (DEPANTHOL) крем

DEXPANTHENOL, CHLORHEXIDINE

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения*** белого или почти белого цвета.

	1 г
декспантенол	52.5 мг
хлоргексидина биглюконат (в форме 20% р-ра)	8.02 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 100 мг, макрогола цетостеарат (Eumulgin B2) – 16 мг, цетостеариловый спирт (цетиловый спирт не более 60%, стеариловый спирт не менее 40%) (Lanette O) – 54 мг, парафин жидкий (масло вазелиновое медицинское) – 100 мг, вазелин – 100 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат (натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный) – 200 мкг, калия дигидрофосфат (калий фосфорнокислый однозамещенный) – 7.8 мг, вода (вода очищенная) – до 1 г.

25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Указатель клинико-фармакологических групп см. Раздел Г (желтые страницы)

ДЕПРИМ® (DEPRIM®)

HYPERICI HERBA

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** зеленого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
сухой стандартизированный экстракт зверобоя (Hypericum perforatum)	60 мг,
в т.ч. гиперицин (общий)	300 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, тальк, воск карнаубский, глазурь зеленая, глазурь синяя, титана диоксид (E171).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ДЕПРИМ® ФОРТЕ (DEPRIM® FORTE)

HYPERICI HERBA

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №0, непрозрачные, зеленого цвета; содержимое капсул – компактные гранулы, зеленовато-коричневого или серовато-коричневого цвета с характерным запахом.

	1 капс.
сухой стандартизированный экстракт зверобоя (Hypericum perforatum)	425 мг,
в т.ч. гиперицин (общий)	1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза, кальция гидрофосфата дигидрат, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, желатин, натрия лаурилсульфат, вода, красители (диоксид титана (E171), хлорофиллово-медный комплекс (E141)), вода очищенная.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ДЕТРАЛЕКС® (DETRALEX®)

DIOSMIN, HESPERIDIN

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** оранжево-розового цвета, овальные; на изломе – от бледно-желтого до желтого цвета, неоднородной структуры.

	1 таб.
очищенная микронизированная флавоноидная фракция	500 мг,
в т.ч. диосмин (90%)	450 мг
флавоноиды в пересчете на гесперидин (10%)	50 мг

Вспомогательные вещества: желатин – 31 мг, магния стеарат – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 62 мг, натрия карбоксиметилкрахмал – 27 мг, тальк – 6 мг, вода очищенная – 20 мг.

Состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 0.710 мг, натрия лаурилсульфат – 0.033 мг, премикс для пленочной оболочки оранжево-розового цвета (глицерол – 0.415 мг, магния стеарат – 0.415 мг, гипромеллоза – 6.886 мг, краситель железа оксид желтый – 0.161 мг, краситель железа оксид красный – 0.054 мг, титана диоксид – 1.326 мг).

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, применяемый при нарушениях венозного кровообращения. Детралекс® обладает венотонизирующими и ангиопротекторными свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность. Результаты клинических исследований подтверждают фармакологическую активность препарата в отношении показателей венозной гемодинамики.

Статистически достоверный дозозависимый эффект был продемонстрирован для следующих венозных плетизмографических параметров: венозной емкости, венозной растяжимости, времени венозного опорожнения.

Оптимальное соотношение дозы и эффекта наблюдается при приеме 2 таблеток.

ДЕТРАЛЕКС® 500мг
Очищенная микронизированная флавоноидная фракция
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Отпускается без рецепта
Для приема внутрь
30 таблеток

Повышает венозный тонус: с помощью венозной окклюзионной плетизмографии было показано уменьшение времени венозного опорожнения. У пациентов с признаками выраженного нарушения микроциркуляции отмечается (статистически достоверное), по сравнению с плацебо, повышение капиллярной резистентности, оцененной ангиостереометрически, после терапии Детралексом.

Доказана терапевтическая эффективность при лечении функциональной и органической хронической венозной недостаточности нижних конечностей, а также в проктологии при лечении геморроя.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизм

Препарат подвергается активному метаболизму, что подтверждается присутствием феноловых кислот в моче.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 11 ч.

Выводится из организма в основном с калом. Почками выводится 14% от принятой дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическая терапия венозно-лимфатической недостаточности:

- ощущение тяжести в ногах;
- боль;
- утренняя усталость ног.

Симптоматическая терапия острого геморроя.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь.

Рекомендуемая доза при *венозно-лимфатической недостаточности* – 2 таб./сут (1 таб. – в середине дня и 1 таб. – вечером во время приема пищи).

Рекомендуемая доза при *остром геморрое* - 6 таб./сут (по 3 таб. утром и по 3 таб. вечером) в течение 4 дней, затем – по 4 таб./сут (по 2 таб. утром и по 2 таб. вечером) в течение последующих 3 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций представлена в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), умеренно (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<10 000), неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота, диспепсия; нечасто – колиты.

Со стороны ЦНС: редко – головокружение, головная боль, общее недомогание.

Со стороны кожных покровов: редко – сыпь, зуд, крапивница; неуточненной частоты – изолированный отек лица, губ, век; в исключительных случаях – ангионевротический отек.

Пациент должен быть информирован о том, что при появлении любых, в т.ч. не упомянутых в данной инструкции, нежелательных реакций и ощущений, а также об изменениях лабораторных показателей, следует сообщать врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

Не рекомендуется прием препарата кормящим женщинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

До настоящего времени не было сообщений о каких-либо побочных эффектах при применении препарата у беременных женщин.

Из-за отсутствия данных относительно экскреции препарата в грудное молоко, кормящим женщинам не рекомендуется прием препарата.

В *экспериментальных исследованиях* тератогенных эффектов Детралекса не наблюдалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При обострении геморроя назначение препарата Детралекс® не заменяет специфического лечения других анальных нарушений. Продолжительность лечения не должна превышать рекомендуемые сроки. В том случае, если симптомы не исчезают после рекомендуемого курса терапии, следует провести проктологическое обследование и пересмотреть проводимую терапию.

При наличии нарушений венозного кровообращения максимальный эффект лечения обеспечивается сочетанием со здоровым (сбалансированным) образом жизни: желательно избегать долгого пребывания на солнце, длительного пребывания на ногах, а также снизить избыточную массу тела. Пешие прогулки и, в некоторых случаях, ношение специальных чулок способствует улучшению циркуляции крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и выполнению работы, требующей высокой скорости психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки препарата Детралекс® не сообщалось.

При передозировке препарата пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Детралекс® не описано.

Следует проинформировать лечащего врача обо всех принимаемых пациентом лекарственных препаратах.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Специальных условий хранения не требуется. Препарат следует хранить в недоступных для детей местах.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

ДЖАКАВИ (JAKAVI)

RUXOLITINIB

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)
упаковано
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)
или ALLPACK GROUP AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, без фаски, с гравировкой "L5" на одной стороне и "NVR" – на другой.

	1 таб.
руксолитиниба фосфат	6.6 мг,
что соответствует содержанию руксолитиниба	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 71.45 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 68.35 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 4.8 мг, гипролоза – 3.2 мг, повидон – 3.2 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.6 мг, магния стеарат – 0.8 мг.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
60 шт. – банки (1) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, без фаски, с гравировкой "L15" на одной стороне и "NVR" – на другой.

	1 таб.
руксолитиниба фосфат	19.8 мг,
что соответствует содержанию руксолитиниба	15 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 214.35 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 205.05 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 14.4 мг, гипролоза – 9.6 мг, повидон – 9.6 мг, кремния диоксид коллоидный – 4.8 мг, магния стеарат – 2.4 мг.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
60 шт. – банки (1) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, без фаски, с гравировкой "L20" на одной стороне и "NVR" – на другой.

	1 таб.
руксолитиниба фосфат	26.4 мг,
что соответствует содержанию руксолитиниба	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 285.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 273.4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 19.2 мг, гипролоза – 12.8 мг, повидон – 12.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 6.4 мг, магния стеарат – 3.2 мг.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
60 шт. – банки (1) – пачки картонные.

ДЖЕС® (YAZ®)

ETHINYLESTRADIOL, DROSPIRENONE

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (активные) светло-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой в виде букв "DS" в правильном шестиграннике на одной стороне; на изломе – ядро от белого до почти белого цвета и светло-розовая оболочка (24 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол (в форме бетадекс клатрата)	20 мкг
дроспиренон	3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48.18 мг, крахмал кукурузный – 28 мг, магния стеарат – 0.8 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.5168 мг, тальк – 0.3036 мг, титана диоксид – 1.1748 мг, краситель железа оксид красный – 0.0048 мг.

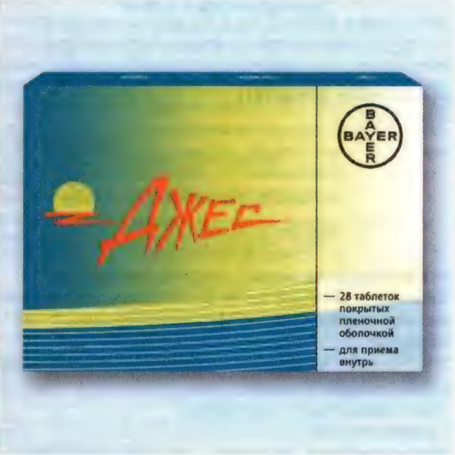
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (неактивные) белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой в виде букв "DP" в правильном шестиграннике на одной стороне; на изломе – ядро от белого до почти белого цвета и белая оболочка (4 шт. в блистере).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 52.1455 мг, крахмал кукурузный – 24 мг, повидон – 3.0545 мг, магния стеарат – 0.8 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.0112 мг, тальк – 0.2024 мг, титана диоксид – 0.7864 мг.

28 шт. – блистеры (1) – книжки-раскладушки (1) в комплекте с самоклеющимся календарем приема – пленка.

28 шт. – блистеры (1) – книжки-раскладушки (3) в комплекте с самоклеющимся календарем приема – пленка.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Монофазный пероральный контрацептив с антиминералокортикоидными и антиандрогенными свойствами.

Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивов основан на взаимодействии различных факторов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и изменение свойств цервикального секрета, в результате чего он становится малопроницаемым для сперматозоидов.

При правильном применении индекс Перля (число беременностей на 100 женщин в год) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность кровотечения, что снижает риск развития анемии. Кроме того, по данным эпидемиологических исследований, при применении комбинированных пероральных контрацептивов снижается риск развития рака эндометрия и рака яичников.

Дроспиренон, содержащийся в препарате Джес®, обладает антиминералокортикоидным действием. Предупреждает увеличение массы тела и появление отеков, связанных с вызываемой эстрогенами задержкой жидкости, что обеспечивает очень хорошую переносимость препарата. Дроспиренон оказывает положительное воздействие на предменструальный синдром (ПМС). Показана клиническая эффективность Джеса в облегчении симптомов тяжелой формы ПМС, таких как выраженные психоэмоциональные нарушения, нагрубание молочных желез, головная боль, боль в мышцах и суставах, увеличение массы тела и другие симптомы, ассоциированные с менструальным циклом.

Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению акне, жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого организмом.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Все это в сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с естественным прогестероном.

В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением ЛПВП.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дроспиренон

Всасывание

При приеме внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь C_{max} дроспиренона в сыворотке достигается примерно через 1-2 ч и составляет около 35 нг/мл. Биодоступность – 76-85%. По сравнению с приемом вещества натощак, прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3-5% от общей концентрации вещества в сыворотке присутствует в качестве свободного стероида. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПС не влияет на связывание дроспиренона белками сыворотки. Средний кажущийся V_d составляет 3.7±1.2 л/кг.

Во время циклового лечения C_{ss}^{max} дроспиренона в сыворотке достигается между 7 и 14 днем лечения и составляет приблизительно 60 нг/мл. Отмечалось повышение концентрации дроспиренона в сыворотке примерно в 2-3 раза (за счет кумуляции), что обуславливалось соотношением $T_{1/2}$ в терминальной фазе и интервала дозирования. Дальнейшее увеличение сывороточной концентрации дроспиренона отмечается между 1 и 6 циклами приема, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон экстенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона.

Выведение

После приема внутрь наблюдается двухфазное снижение уровня дроспиренона в сыворотке, с $T_{1/2}$, соответственно, 1.6±0.7 ч и 27±7.5 ч. Скорость метаболического клиренса дроспиренона в сыворотке составляет 1.5±0.2 мл/мин/кг. В неизмененном виде дроспиренон выводится только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона выводятся с калом и мочой в соотношении примерно 1.2:1.4. $T_{1/2}$ – 40 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

C_{ss} дроспиренона в сыворотке у женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин) были сравнимы с соответствующими показателями у женщин с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). У женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) сывороточный уровень дроспиренона был в среднем на 37% выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Лечение дроспиреноном хорошо переносилось во всех группах. Прием дроспиренона не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию калия в сыворотке. Фармакокинетика при почечной недостаточности тяжелой степени не изучалась.

Дроспиренон хорошо переносится пациентками с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью). Фармакокинетика при тяжелой печеночной недостаточности не изучалась.

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} после однократного приема внутрь достигается через 1-2 ч и составляет около 88-100 пг/мл. Абсолютная биодоступность в результате пресистемного конъюгирования и метаболизма при "первом прохождении" через печень составляет приблизительно 60%. Сопутствующий прием пищи снижает биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25% обследованных, тогда как у других субъектов подобных изменений не отмечалось.

Распределение

Этинилэстрадиол в значительной степени, но не специфически, связан с сывороточным альбумином (примерно 98.5%) и вызывает возрастание концентраций ГСПС в сыворотке. Кажущийся V_d составляет около 5 л/кг. C_{ss} достигается в течение второй половины цикла лечения, причем сывороточный уровень этинилэстрадиола увеличивается примерно в 1.4-2.1 раза.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемному конъюгированию в слизистой оболочке тонкой кишки и в печени. Этинилэстрадиол первично метаболизируется путем ароматического гидроксилирования, при этом образуются разнообразные гидроксилированные и метилированные метаболиты, представленные как в виде свободных метаболитов, так и в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами. Этинилэстрадиол полностью метаболизируется. Скорость метаболического клиренса этинилэстрадиола составляет около 5 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация этинилэстрадиола в сыворотке снижается двухфазно, $T_{1/2}$ терминальной фазы – 24 ч. Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов – 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- контрацепция;
- лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris);
- лечение тяжелой формы предменструального синдрома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать в порядке, указанном на упаковке, каждый день приблизительно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Таблетки принимают без перерыва в приеме. Следует принимать по 1 таб./сут последовательно в течение 28 дней. Каждую последующую упаковку следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки.

Кровотечение отмены, как правило, начинается на 2-3-й день после начала приема неактивных таблеток и может еще не завершиться до начала следующей упаковки.

Начало приема препарата

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце

Прием препарата начинают в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5-й день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

При переходе с других комбинированных пероральных контрацептивов, вагинального кольца или контрацептивного пластыря

Предпочтительно начать прием препарата на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием препарата Джес® следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены ("мини-пили", инъекционные формы, имплант), или с высвобождающего гестаген внутриматочного контрацептива (Мирена)

Женщина может перейти с приема "мини-пили" на Джес® в любой день (без перерыва), с импланта или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день его удаления, с инъекционного контрацептива – в день, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После аборта в I триместре беременности

Женщина может начать прием препарата немедленно. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительных мерах контрацепции.

После родов или аборта во II триместре беременности

Рекомендуется начать прием препарата на 21-28-й день после родов или аборта во II триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема Джеса должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Пропуск неактивных таблеток можно игнорировать. Тем не менее, их следует выбросить, чтобы случайно не продлить период приема неактивных таблеток. Следующие рекомендации относятся только к пропуску активных таблеток.

Если опоздание в приеме препарата составило *менее 12 ч*, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять пропущенную таблетку как можно скорее, а следующие принимать в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило *более 12 ч*, контрацептивная защита может быть снижена. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск таблеток к фазе приема неактивных таблеток, тем выше вероятность беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:
- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 4 дня;
- для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуются 7 дней непрерывного приема таблеток.

Соответственно, если опоздание в приеме активных таблеток составило более 12 ч (интервал с момента приема последней активной таблетки больше 36 ч), можно рекомендовать следующее:

С 1-го по 7-й день

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки она продолжает принимать в обычное время. Кроме того, в течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив). Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, следует учесть возможность наступления беременности.

С 8-го по 14-й день

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующие таблетки она продолжает принимать в обычное время.

При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных мер контрацепции. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

С 15-го по 24-й день

Риск снижения надежности неизбежен из-за приближающейся фазы приема неактивных таблеток. Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы. В противном случае необходимо использовать первую из следующих схем и дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся активные таблетки в упаковке. Четыре неактивные таблетки следует выбросить и незамедлительно начать прием таблеток из следующей упаковки. Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончатся активные таблетки во второй упаковке, но могут отмечаться мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема таблеток.

2. Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв не более 4 дней, включая дни пропуска таблеток, и затем начать прием препарата из новой упаковки.

Если женщина пропускала активные таблетки, и во время приема неактивных таблеток кровотечения отмены не наступило, необходимо исключить беременность.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные контрацептивные меры.

Если в течение 4 ч после приема активной таблетки произойдет рвота, следует ориентироваться на рекомендации при пропуске таблеток. Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема и переносить начало менструации на другой день недели, дополнительную активную таблетку следует принять из другой упаковки.

Как изменить менструальные циклы или как отсрочить наступление менструации

Чтобы *отсрочить наступление менструации*, женщине следует продолжить прием таблеток из следующей упаковки Джес®, пропустив неактивные таблетки из текущей упаковки. Таким образом, цикл может быть продлен, по желанию, на любой срок, пока не закончатся активные таблетки из второй упаковки. На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения. Регулярный прием Джес® затем возобновляется после окончания фазы приема неактивных таблеток.

Чтобы *перенести начало менструации* на другой день недели, женщине следует сократить следующую фазу приема неактивных таблеток на желаемое количество дней. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения отмены, и в дальнейшем будут мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема второй упаковки.

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Детям и подросткам препарат Джес® показан только после наступления менархе.

После наступления менопаузы препарат Джес® не показан.

Препарат Джес® противопоказан **женщинам с тяжелыми заболеваниями печени** до тех пор, пока показатели функции печени не нормализуются.

Препарат Джес® специально не изучался у **пациентов с нарушениями функции почек**. Имеющиеся данные не предполагают изменения лечения у таких пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сообщают о следующих наиболее распространенных побочных реакциях у женщин, применяющих Джес® по показаниям "Контрацепция" и "Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris)": тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза. Данные побочные реакции встречались более чем у 3% женщин. У пациенток, применяющих Джес® по показанию "Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома", сообщалось о следующих наиболее распространенных побочных реакциях (более чем у 10% женщин): тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения.

Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия.

Ниже приведена частота нежелательных реакций, о которых сообщающих в ходе клинических исследований препарата Джес® по показаниям "Контрацепция" и "Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris)" (n=3565), а также по показанию "Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома" (n=289). В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения нежелательной реакции, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. По частоте они разделяются на частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100) и редкие (≥1/10 000 и < 1/1000). Для дополнительных нежелательных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых наблюдений, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано "частота неизвестна".

Со стороны ЦНС: нечасто – мигрень.

Психические расстройства: часто – перепады настроения, депрессия/подавленное настроение; нечасто – снижение или отсутствие либидо[2].

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – венозная или артериальная тромбоэмболия (примерная частота по итогам эпидемиологических исследований, охватывающих группу комбинированных пероральных контрацептивов. Частота граничила с очень редкой. Термин включает в себя следующие нозологические единицы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт, инфаркт миокарда, церебральный инфаркт и геморрагический инсульт).

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота[1].

Со стороны кожи и ее придатков: частота неизвестна – многоформная эритема.

Со стороны половой системы: часто – боль в молочных железах[1], нерегулярные маточные кровотечения[1], кровотечения из половых путей неуточненного генеза.

Нежелательные явления были кодифицированы с использованием словаря MedDRA (Медицинский Словарь Регуляторной Деятельности). Различные термины MedDRA, отражающие один и тот же симптом, были сгруппированы вместе и представлены в качестве единственной побочной реакции, во избежание ослабления или размытия истинного эффекта.

[1] – Частота случаев в ходе исследований, оценивающих предменструального синдрома, была очень частой > 10/100.

[2] – Частота случаев в ходе исследований, оценивающих предменструального синдрома, была частой ≥1/100.

Дополнительная информация

Ниже перечислены побочные реакции с очень редкой частотой возникновения, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы пероральных комбинированных препаратов.

Опухоли
- частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, несколько повышена. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания;
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Другие состояния
- узловатая эритема;
- женщины с гипертриглицеридемией (повышенный риск панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов);
- гипертензия;
- состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, формирование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, хорея Сиденхема, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы;
- нарушения функции печени;
- изменения в толерантности к глюкозе или влияние на резистентность к инсулину;
- болезнь Крона, неспецифический язвенный колит;
- хлоазма;
- гиперчувствительность (включая такие симптомы как сыпь, крапивница).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Джес® противопоказан при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже; если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема, препарат следует немедленно отменить:
- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца; фибрилляция предсердий; заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия; серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией; курение в возрасте старше 35 лет);
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до тех пор, пока печеночные тесты не нормализуются);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- тяжелая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность;
- надпочечниковая недостаточность;

- выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- вагинальное кровотечение неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Джес®.

Применение с осторожностью

Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии (курение; тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников; ожирение; дислипопротеинемия; артериальная гипертензия; мигрень; заболевания клапанов сердца; нарушение сердечного ритма; длительная иммобилизация; серьезные хирургические вмешательства; обширная травма);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения (сахарный диабет; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; болезнь Крона и неспецифический язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; флебит поверхностных вен);
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденхема);
- послеродовый период.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Джес® не назначают при беременности и в период грудного вскармливания.

Если беременность выявляется во время приема препарата Джес®, препарат следует сразу же отменить. Однако обширные эпидемиологические исследования не выявили никакого повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавшими половые стероиды (в т.ч. комбинированные пероральные контрацептивы) до беременности, или тератогенного действия, когда половые стероиды принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

Существующие данные о результатах приема препарата Джес® во время беременности ограничены, что не позволяет сделать какие-то выводы о влиянии препарата на течение беременности, здоровье новорожденного и плода. Какие-либо значимые эпидемиологические данные по препарату Джес® в настоящее время отсутствуют.

Прием комбинированных пероральных контрацептивов может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому, их использование не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых стероидов и/или их метаболитов может выводиться с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска, женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением комбинированных пероральных контрацептивов и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания) при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального использования пероральных контрацептивов или возобновления использования одного и того же или разных комбинированных пероральных контрацептивов (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (< 50 мкг этинилэстрадиола), в 2-3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают комбинированные пероральные контрацептивы, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. ВТЭ может угрожать жизни или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен, или эмболия легочной артерии, может произойти при использовании любых комбинированных пероральных контрацептивов.

Крайне редко при использовании комбинированных пероральных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением комбинированных пероральных контрацептивов отсутствует. Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на ноге, боль или дискомфорт в ноге только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной ноге, покраснение или изменение окраски кожных покровов на ноге.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) следующие: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как симптомы других более или менее тяжелых событий (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, острый живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);
- при ожирении (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
- при наличии семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема комбинированных пероральных контрацептивов;
- при длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на ногах или обширной травмы. В этих ситуациях желательно прекратить использование комбинированных пероральных контрацептивов (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации;
- при дислипопротеинемии;
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при заболеваниях клапанов сердца;
- при фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии остается спорным. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитическом уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения комбинированных пероральных контрацептивов (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, относятся: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, недостаток антитромбина III, дефицит белка С, дефицит белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, антикоагулянт волчанки).

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (< 50 мкг этинилэстрадиола).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки, является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении комбинированных пероральных контрацептивов. Связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти находки связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы в настоящее время (относительный риск 1.24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы, биологическим действием пероральных контрацептивов или комбинацией обоих факторов. У женщин, использовавших комбинированные пероральные контрацептивы, выявляется клинически менее выраженный рак молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появлении сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Опухоли могут угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в сыворотке крови у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Существует теоретический риск развития гиперкалиемии у больных с нарушением почечной функции при изначальной концентрации калия на ВГН, одновременно принимающих лекарственные средства, приводящие к задержке калия в организме. Тем не менее, у женщин с повышенным риском развития гиперкалиемии рекомендуется определять концентрацию калия в плазме во время первого цикла приема препарата Джес®.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличия этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Хотя небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема комбинированных пероральных контрацептивов развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием комбинированных пероральных контрацептивов может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как было сообщено, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и неспецифического язвенного колита на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены комбинированных пероральных контрацептивов до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Хотя комбинированные пероральные контрацептивы могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, использующих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (< 50 мкг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема комбинированных пероральных контрацептивов должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Лабораторные тесты

Прием комбинированных пероральных контрацептивов может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, уровень транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Джес необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение АД, ЧСС, определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование (включая исследование молочных желез и цитологическое исследование цервикальной слизи), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в год.

Следует предупредить женщину, что комбинированные пероральные контрацептивы не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность комбинированных пероральных контрацептивных препаратов может быть снижена при пропуске таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Недостаточный контроль менструального цикла

На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, составляющего приблизительно три цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение отмены. Если комбинированные пероральные контрацептивы принимались согласно указаниям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, если до этого комбинированные пероральные контрацептивы принимались нерегулярно или, если отсутствуют подряд два кровотечения отмены, до продолжения приема препарата должна быть исключена беременность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. На основании суммарного опыта применения комбинированных оральных контрацептивов *симптомы*, которые могут отмечаться при передозировке активными таблетками: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения из влагалища или метроррагия.

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами (индукторы ферментов, некоторые антибиотики) может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной надежности. Женщины, принимающие эти препараты, должны временно использовать барьерные методы контрацепции дополнительно к препарату Джес®, или выбрать другой метод контрацепции.

Влияние на печеночный метаболизм

Применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов. К таким лекарственным средствам относятся фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин; также есть предположения в отношении окскарбазепина, топирамата, фелбамата, гризеофульвина и препаратов, содержащих зверобой. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации также потенциально могут влиять на печеночный метаболизм.

Влияние на кишечно-печеночную циркуляцию.

По данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную циркуляцию эстрогенов, тем самым, понижая концентрацию этинилэстрадиола.

Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Во время приема антибиотиков (таких как ампициллины и тетрациклины) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если период использования барьерного метода предохранения заканчивается позже, чем драже в упаковке, нужно переходить к следующей упаковке Джес® без обычного перерыва в приеме таблеток.

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому маловероятно влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона.

Пероральные комбинированные контрацептивы могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях.

На основании исследований взаимодействия in vitro, а также исследовании in vivo у женщин-добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных субстанций маловероятно.

Имеется теоретическая возможность повышения сывороточного уровня калия у женщин, получающих Джес® одновременно с другими препаратами, которые могут увеличивать сывороточный уровень калия. К этим препаратам относятся ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, некоторые противовоспалительные препараты, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между сывороточной концентрацией калия в сравнении с плацебо. Тем не менее, у женщин, принимающих препараты, которые могут увеличивать сывороточный уровень калия, рекомендуется определять концентрацию калия сыворотки во время первого цикла приема препарат Джес®.

Для выявления возможного взаимодействия следует ознакомиться с инструкциями по применению соответствующих лекарственных препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

☆ДЖЕС® ПЛЮС (YAZ® PLUS)

ETHINYLESTRADIOL, DROSPIRENONE, LEVOMEFOLATE CALCIUM

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (активные комбинированные) розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне с тиснением "Z+" в правильном шестиугольнике (24 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол (микронизированный, в форме бетадекс клатрата)	20 мкг
дроспиренон (микронизированный)	3 мг
кальция левомефолат (микронизированный)	451 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 45.329 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 24.8 мг, кроскармеллоза натрия – 3.2 мг, гипролоза (5 сР) – 1.6 мг, магния стеарат – 1.6 мг.

Состав оболочки: лак розовый – 2 мг или (альтернативно): гипромеллоза (5 сР) – 1.0112 мг, макрогол 6000 – 202.4 мкг, тальк – 202.4 мкг, титана диоксид – 558 мкг, краситель железа оксид красный – 26 мкг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (вспомогательные витаминные) светло-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне с тиснением "М+" в правильном шестиугольнике (4 шт. в блистере).

	1 таб.
кальция левомефолат	451 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48.349 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 24.8 мг, кроскармеллоза натрия – 3.2 мг, гипролоза (5 сР) – 1.6 мг, магния стеарат – 1.6 мг.

Состав оболочки: лак светло-оранжевый – 2 мг или (альтернативно): гипромеллоза (5 сР) – 1.0112 мг, макрогол 6000 – 202.4 мкг, тальк – 202.4 мкг, титана диоксид – 572.3 мкг, краситель железа оксид желтый – 8.9 мкг, краситель железа оксид красный – 2.8 мкг.

28 шт. – блистеры (1) – книжки-раскладушки (1) в комплекте с блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема – пленка.

28 шт. – блистеры (1) – книжки-раскладушки (3) в комплекте с блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема – пленка.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Джес® Плюс – низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, включающий активные таблетки и вспомогательные витаминные таблетки, содержащие кальция левомефолат.

BAYER
Джес Плюс
28 таблеток покрытых пленочной оболочкой
для приема внутрь

Контрацептивный эффект препарата Джес® Плюс в основном осуществляется за счет подавления овуляции и повышения вязкости цервикальной слизи. У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КПК), цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность, интенсивность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Имеются также данные о снижении риска рака эндометрия и яичников.

Дроспиренон, содержащийся в препарате Джес® Плюс, обладает антиминералокортикоидным действием и способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, что может проявляться в снижении массы тела и уменьшении вероятности появления периферических отеков. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению акне (угрей), жирности кожи и волос. Такой эффект дроспиренона подобен действию естественного прогестерона, вырабатываемого в женском организме. Это следует учитывать при выборе контрацептива, особенно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

Кислотная форма кальция левомефолата, по своей структуре идентична естественному L-5-метилтетрагидрофолату (L-5-метил-ТГФ), основной фолатной форме содержащейся в пище. Средняя концентрация в плазме крови людей, не использующих пищу, обогащенную фолиевой кислотой, составляет около 15 нмоль/л.

Левомефолат, в отличие от фолиевой кислоты, является биологически активной формой фолата. Благодаря этому он усваивается лучше, чем фолиевая кислота. Лемофолат показан для удовлетворения повышенной потребности и обеспечения необходимого содержания фолатов в организме женщины во время беременности и в период кормления грудью. Введение кальция левомефолата в состав перорального контрацептивного препарата снижает риск развития дефекта нервной трубки плода, если женщина забеременеет неожиданно, сразу же после прекращения применения контрацепции (или, в очень редких случаях, при применении пероральной контрацепции).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дроспиренон

Всасывание

После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь C_{max} дроспиренона в плазме крови, равная 35 нг/мл, достигается через 1-2 ч. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. По сравнению с приемом препарата натощак, прием пищи не влияет на его биодоступность.

Распределение

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3-5% от общей концентрации вещества в сыворотке присутствует в качестве свободного гормона. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы крови. Средний кажущийся V_d составляет 3.7±1.2 л/кг.

Во время первого курсового применения препарата равновесное состояние дроспиренона с концентрацией в плазме крови около 60 нг/мл достигается с 7-го по 14-й день применения препарата. Отмечалось повышение концентрации дроспиренона в плазме крови примерно в 2-3 раза (за счет кумуляции), что обуславливалось соотношением $T_{1/2}$ в терминальной фазе и интервала дозирования. Дальнейшее увеличение концентрации дроспиренона в плазме крови отмечается через 1-6 курсов применения препарата, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон экстенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, которые образуются без вовлечения системы цитохрома P450. В минимальной степени в метаболизме дроспиренона участвует изофермент 3A4 цитохрома P450. Дроспиренон способен снижать концентрацию фермента в плазме крови и активность изоферментов 1A1, 2C9 и 2C19 цитохрома P450 in vitro.

Выведение

После приема внутрь наблюдается двухфазное снижение уровня препарата в сыворотке, с $T_{1/2}$, соответственно, 1.6±0.7 ч и 27±7.5 ч. Скорость метаболического клиренса дроспиренона в плазме крови составляет 1.5±0.2 мл/мин/кг. В неизмененном виде дроспиренон экскретируется только в следовых количествах. Метаболиты дроспиренона экскретируются через ЖКТ и почки в соотношении примерно 1.2:1.4. $T_{1/2}$ метаболитов – около 40 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрация дроспиренона в плазме крови при достижении равновесного состояния была сопоставима у женщин с легким нарушением функции почек (КК 50-80 мл/мин) и у женщин с сохранной функцией почек (КК более 80 мл/мин). Тем не менее, у женщин с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37% выше, чем у пациенток с сохранной функцией почек. Не отмечено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона.

У женщин с умеренным нарушением функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью) AUC сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями C_{max} в фазы абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиренона у больных с умеренным нарушением функции печени оказался в 1.8 раз выше, чем у здоровых добровольцев с сохранной функцией печени.

У больных с умеренным нарушением функции печени отмечено снижение клиренса дроспиренона около 50% по сравнению с женщинами с сохранной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. Не отмечено изменений концентрации калия даже в случае сочетания факторов, предрасполагающих к его повышению (сопутствующий сахарный диабет или лечение спиронолактоном).

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} – около 33 пг/мл, достигается в течение 1-2 ч. Препарат подвергается пресистемному метаболизму в печени, его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 60%. Одновременный прием пищи в отдельных случаях сопровождается снижением биодоступности этинилэстрадиола на 25%.

Распределение

Этинилэстрадиол обладает неспецифическим, но прочным связыванием с альбумином плазмы крови (около 98.5%) и индуцирует повышение концентрации в плазме ГСПГ. Предполагаемый V_d составляет около 5 л/кг.

Равновесное состояние достигается во второй половине курса лечения, концентрация этинилэстрадиола в плазме крови увеличивается примерно в 1.4-2.1 раза.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в печени и в слизистой тонкой кишки. Основной путь метаболизма этинилэстрадиола – ароматическое гидроксилирование с образованием многочисленных метаболитов, которые находятся как в связанном, так и несвязанном состоянии. Скорость выведения этинилэстрадиола – около 5 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови снижается в 2 фазы, $T_{1/2}$ этинилэстрадиола во второй фазе составляет около 24 ч. Этинилэстрадиол выводится только в виде метаболитов почками и через ЖКТ в соотношении 4:6.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Изучалось влияние этнической принадлежности на параметры фармакокинетики в исследованиях при однократном и многократном дозировании дроспиренона и этинилэстрадиола у здоровых женщин европеоидной расы, а также у японок. Не установлено влияния этнической принадлежности на параметры фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола.

Кальция левомефолат

Всасывание

После приема внутрь кальция левомефолат быстро абсорбируется и включается в пул фолатов организма. После однократного приема внутрь 451 мкг кальция левомефолата через 0.5-1.5 ч C_{max} становится на 50 нмоль/л выше исходной концентрации.

Распределение

Фармакокинетика фолатов имеет двухфазный характер: определяются пул фолатов с быстрым и с медленным метаболизмом. Пул с быстрым метаболизмом, вероятно, представляют вновь поступившие в организм фолаты, что согласуется с $T_{1/2}$ кальция левомефолата, который составляет около 4-5 ч после его однократного приема внутрь в дозе 451 мкг. Пул с медленным метаболизмом отражает превращение полиглутамата фолата, $T_{1/2}$ которого составляет около 100 дней. Поступающие извне фолаты и фолаты, проходящие кишечно-печеночный цикл, обеспечивают поддержание постоянной концентрации L-5-метил-ТГФ в организме.

L-5-метил-ТГФ представляет основную форму существования фолатов в организме, в которой они доставляются к периферическим тканям для участия в клеточном фолатном метаболизме.

Равновесное состояние L-5-метил-ТГФ в плазме крови после приема внутрь 451 мкг кальция левомефолата достигается через 8-16 недель и зависит от его исходной концентрации. В эритроцитах C_{ss} достигается в более поздние сроки из-за продолжительности жизни эритроцитов, которая составляет около 120 дней.

Метаболизм

L-5-метил-ТГФ представляет основную фолатную транспортируемую форму в плазме крови. При сравнении 451 мкг кальция левомефолата и 400 мкг фолиевой кислоты, были установлены сходные механизмы метаболизма и для других значимых фолатов. Коферменты фолатов вовлечены в 3 основные сопряженные цикла метаболизма в цитоплазме клеток. Эти циклы необходимы для синтеза тимидина и пуринов, предшественников ДНК и РНК кислот, а также для синтеза метионина из гомоцистеина и превращения серина в глицин.

Выведение

L-5-метил-ТГФ выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов, а также через ЖКТ.

ПОКАЗАНИЯ

- контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме;
- контрацепция и лечение умеренной формы акне (acne vulgaris);
- контрацепция у женщин с дефицитом фолатов;
- контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема предыдущей.

Прием препарата Джес® Плюс начинается в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения).

В случае *рвоты или диареи* в период до 4 ч после приема таблеток, всасывание может быть неполным, и должны быть приняты дополнительные меры предохранения от нежелательной беременности.

Эффективность и безопасность препарата Джес® Плюс в качестве контрацептивного средства изучены у **женщин репродуктивного возраста**. Предполагается, что эффективность и безопасность препарата в постпубертатном **возрасте до 18 лет** аналогичны таковым у женщин после 18 лет. Применение препарата до наступления менархе не показано.

Препарат Джес® Плюс не применяется после менопаузы.

Препарат противопоказан к применению у женщин с **тяжелыми нарушениями функции печени**.

Препарат противопоказан к применению у **женщин с тяжелыми нарушениями функции почек и при острой почечной недостаточности.**

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее распространенные побочные реакции, о которых сообщалось в связи с применением препарата Джес®, следующие:

- тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного генеза (более чем у 3% женщин, применяющих препарат по показаниям "Контрацепция" и "Контрацепция и лечение умеренной формы угрей /acne vulgaris/");
- тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения (более чем у 10% женщин, применяющих препарат по показанию "Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома").

Серьезными побочными реакциями являются артериальная и венозная тромбоэмболия. Ниже приведена частота побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препаратов Джес® и Джес® Плюс по показанию "Контрацепция", а также по показаниям "Контрацепция и лечение умеренной формы угрей (acne vulgaris)" (n=3565) и "Контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома" (n=289) для препарата Джес®. В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения, побочные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. Частота возникновения нежелательных явлений классифицировалась следующим образом: частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100) и редкие (≥1/10 000 и <1/1000). Для дополнительных побочных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых наблюдений, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано "частота неизвестна".

Со стороны ЦНС: часто – мигрень.

Психические расстройства: часто – перепады настроения, депрессия/подавленное настроение; нечасто – уменьшение или потеря либидо[2].

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – венозная или артериальная тромбоэмболия (примерная частота по итогам эпидемиологических исследований, охватывающих группу комбинированных пероральных контрацептивов. Частота граничила с очень редкой. Термин включает в себя следующие нозологические единицы: окклюзия периферических глубоких вен, тромбоз и эмболия/окклюзия легочных сосудов, тромбоз, эмболия и инфаркт, инфаркт миокарда, церебральный инфаркт и геморрагический инсульт).

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота[1].

Со стороны кожи: частота неизвестна – многоформная эритема.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – боль в молочных железах[1], нерегулярные маточные кровотечения[1], кровотечения из половых путей неуточненного генеза.

Нежелательные явления были классифицированы с использованием словаря MedDRA (Медицинский Словарь Регуляторной Деятельности). Различные термины MedDRA, отражающие один и тот же симптом, были сгруппированы вместе и представлены в качестве единственной побочной реакции, во избежание ослабления или размытия истинного эффекта.

[1] - частота случаев в ходе исследований, оценивающих ПМС, была очень частой >10/100.

[2] - частота случаев в ходе исследований, оценивающих ПМС, была частой >1/100.

Дополнительно о венозных и артериальных тромбоэмболических осложнениях см. "Противопоказания" и "Особые указания".

Ниже перечислены побочные реакции с очень редкой частотой возникновения или с отсроченными симптомами, которые, как полагают, могут быть связаны с приемом препаратов из группы пероральных комбинированных контрацептивов (дополнительно см. "Противопоказания" и "Особые указания").

Опухоли

- частота диагностирования рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, несколько повышена. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания;
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные).

Другие состояния

- узловатая эритема;
- гипертриглицеридемия (повышенный риск панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов);
- повышение АД;
- состояния, развивающиеся или ухудшающиеся во время приема комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденхема, герпес беременных, потеря слуха, связанная с отосклерозом;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком прием эстрогенов может вызывать или усугублять его симптомы;
- нарушения функции печени;
- изменения толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность;
- болезнь Крона, язвенный колит;
- хлоазма;
- гиперчувствительность (включая такие симптомы как сыпь, крапивница).

Взаимодействие

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами (индукторы ферментов, некоторые антибиотики) может привести к "прорывным" кровотечениям и/или снижению контрацептивной эффективности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Джес® Плюс противопоказан при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие множественных или выраженных факторов риска венозного или артериального тромбоза;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб);
- тяжелая и/или острая почечная недостаточность;
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период кормления грудью;
- редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (из-за содержания лактозы);
- повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата Джес® Плюс.

С *осторожностью*

Следует оценивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Джес® Плюс в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденхема);
- послеродовый период.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности. Если беременность выявляется вовремя приема препарата Джес® Плюс, препарат следует сразу же отменить. Данные о результатах приема препарата Джес® Плюс при беременности ограничены, и не позволяют сделать какие-либо выводы о негативном влиянии препарата на беременность, здоровье плода и новорожденного ребенка. В то же время, обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, принимавшими КПК до беременности или тератогенного действия в случаях приема КПК по неосторожности в ранние сроки беременности. Конкретных эпидемиологических исследований в отношении препарата Джес® Плюс не проводилось.

Препарат противопоказан в период кормления грудью. Прием КПК может уменьшать количества грудного молока и изменять его состав, поэтому их применение не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может выводиться с молоком, однако не имеется подтверждения их негативного воздействия на здоровье ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Джес® Плюс в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата данного препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КПК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального использования комбинированных пероральных контрацептивов или возобновления использования одного и того же или разных комбинированных пероральных контрацептивов (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (< 50 мкг этинилэстрадиола) в 2-3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КПК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

ВТЭ может угрожать жизни или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен, или эмболия легочной артерии, может произойти при использовании любых комбинированных пероральных контрацептивов.

Крайне редко при использовании комбинированных пероральных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением комбинированных пероральных контрацептивов отсутствует.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ): односторонний отек нижней конечности или вдоль вены нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканьем; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более или менее тяжелых событий (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда.

Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, верхних или нижних конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него.

Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, острый живот.

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Джес® Плюс;
- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях желательно прекратить использование препарата Джес® Плюс (в случае планируемой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации;
- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитическом уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Джес® Плюс (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этого препарата.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относится следующее: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, недостаток антитромбина-III, недостаток белка С, недостаток белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, антикоагулянт волчанки).

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (< 50 мкг этинилэстрадиола).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КПК. Однако связь с приемом КПК не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний шейки матки и с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КПК в настоящее время (относительный риск 1.24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КПК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КПК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КПК. У женщин, когда-либо применявших КПК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КПК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных новообразований печени, которые у отдельных пациенток привели к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению.

При появлении сильных болей в области живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Опухоли могут угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Тем не менее, у больных с нарушением функции почек и исходной концентрацией калия на верхней границе нормы нельзя исключить риск развития гиперкалиемии на фоне приема лекарственных средств, приводящих к задержке калия в организме.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличия этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КПК.

Несмотря на то, что небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КПК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема препарата Джес® Плюс развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить этот препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КПК, но их связь с приемом КПК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка: гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КПК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать прекращения приема препарата Джес® Плюс до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата Джес® Плюс.

Хотя КПК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, применяющих препарат Джес® Плюс. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема данного препарата.

Иногда может развиться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата Джес® Плюс должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Фолаты могут маскировать нехватку витамина B$_{12}$.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований для выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований левомефолата кальция для выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека.

Лабораторные тесты

Прием препарата Джес® Плюс может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Имеется теоретическая возможность повышения концентрации калия в плазме крови у женщин, получающих препарат Джес® Плюс одновременно с другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в плазме крови. К этим препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между концентрацией калия в плазме в сравнении с плацебо.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Джес® Плюс может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений

На фоне приема препарата Джес® Плюс могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровянистые выделения и кровотечения из влагалища (мажущие кровянистые выделения или "прорывные" маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение "отмены". Если препарат Джес® Плюс принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при нерегулярном применении препарата Джес® Плюс и отсутствии двух подряд кровотечений "отмены", прием препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное физикальное обследование (включая измерение АД, ЧСС, определение индекса массы тела, обследование молочных желез), гинекологическое обследование, цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. При возобновлении приема препарата Джес® Плюс объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

Следует предупредить женщину, что препарат Джес® Плюс не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не сообщалось о случаях неблагоприятного влияния препарата Джес® Плюс на скорость психомоторных реакций; исследований по изучению влияния препарата на скорость психомоторных реакций не проводилось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки препарата Джес® Плюс не сообщалось.

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения из влагалища или метроррагия (чаще у молодых женщин).

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение. Кальция левомефолат и его метаболиты идентичны фолатам, входящим в состав натуральных продуктов, ежедневное потребление которых не наносит вреда организму. Прием кальция левомефолата в дозе 17 мг/сут (доза в 37 раз выше содержащейся в 1 таблетке препарата Джес® Плюс) в течение 12 недель хорошо переносился.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами может привести к "прорывным" маточным кровотечениям и/или снижению надежности контрацепции.

Взаимодействие, приводящее к снижению эффективности препарата Джес® Плюс

Влияние на печеночный метаболизм: применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов. К таким лекарственным средствам относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин. рифампицин, возможно также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации также потенциально могут влиять на метаболизм в печени.

Влияние на кишечно-печеночную рециркуляцию: по данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную рециркуляцию эстрогенов, тем самым снижая концентрацию этинилэстрадиола.

Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты печени, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Во время приема антибиотиков (за исключением рифампицина и гризеофульвина) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции. Если период применения барьерного метода контрацепции заканчивается позже, чем гормоносодержащие розовые таблетки в упаковке, следует пропустить прием оставшихся вспомогательных светло-оранжевых таблеток и начать прием препарата Джес® Плюс из новой упаковки без перерыва в приеме таблеток.

Взаимодействие, снижающее эффективность кальция левомефолата

Влияние на метаболизм фолатов: некоторые лекарственные препараты снижают концентрацию фолатов в крови или уменьшают эффективность кальция левомефолата путем ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы (например, метотрексат, триметоприм, сульфасалазин и триамтерен) или за счет уменьшения абсорбции фолатов (например, колестирамин) или за счет неизвестных механизмов (например, противоэпилептические препараты: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроевая кислота).

Влияние на метаболизм КПК (ингибиторы ферментов)

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона маловероятно.

Влияние КПК или кальция левомефолата на активность других лекарственных препаратов

КПК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

На основании исследований взаимодействия, а также исследований с участием женщин-добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве исследуемых субстратов, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных средств маловероятно.

Фолаты могут изменять фармакокинетику или фармакодинамику некоторых препаратов, влияющих на обмен фолатов, например, противоэпилептических препаратов (фенитоин), метотрексата или пириметамина, что может сопровождаться снижением (в основном, обратимым, при условии увеличения дозы влияющего на обмен фолатов препарата) их терапевтического действия. Назначение фолатов на фоне лечения такими препаратами рекомендуется, главным образом, для снижения токсичности последних.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

ДИАБЕТОН® МВ
(DIABETON® MR)

GLICLAZIDE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки с модифицированным высвобождением белые, овальные, двояковыпуклые, с насечкой и гравировкой "DIA" "60" на обеих сторонах.

	1 таб.
гликлазид	60 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 71.36 мг, мальтодекстрин – 22 мг, гипромеллоза 100 сР – 160 мг, магния стеарат – 1.6 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 5.04 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Хранить в недоступных для детей местах
Специальных условий хранения не требуется
ДИАБЕТОН МВ 60 мг
Гликлазид
Таблетки с модифицированным высвобождением
30 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральный гипогликемический препарат из группы производных сульфонилмочевины, который отличается от аналогичных препаратов наличием N-содержащего гетероциклического кольца с эндоциклической связью.

Гликлазид снижает концентрацию глюкозы в крови, стимулируя секрецию инсулина β-клетками островков Лангерганса. Повышение уровня постпрандиального инсулина и С-пептида сохраняется после 2 лет терапии. Помимо влияния на углеводный обмен гликлазид оказывает гемоваскулярные эффекты.

Влияние на секрецию инсулина

При сахарном диабете 2 типа препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливает вторую фазу секреции инсулина. Значительное повышение секреции инсулина наблюдается в ответ на стимуляцию, обусловленную приемом пищи и введением глюкозы.

Гемоваскулярные эффекты

Гликлазид снижает риск тромбозов мелких сосудов, влияя на механизмы, которые могут обуславливать развитие осложнений при сахарном диабете: частичное ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов и снижение концентрации факторов активации тромбоцитов (бета-тромбоглобулина, тромбоксана B_2), а также на восстановление фибринолитической активности сосудистого эндотелия и повышение активности тканевого активатора плазминогена.

Интенсивный гликемический контроль основанный на применении препарата Диабетон® МВ (гликозилированный гемоглобин (HbA1c) < 6.5%) достоверно снижает микро- и макрососудистые осложнения сахарного диабета 2 типа, в сравнении со стандартным гликемическим контролем (исследование ADVANCE).

Стратегия интенсивного гликемического контроля предусматривала назначение препарата Диабетон® МВ и повышение его дозы на фоне (или вместо) стандартной терапии перед добавлением к ней другого гипогликемического лекарственного средства (например, метформина, ингибитора альфа-глюкозидазы, производного тиазолидиндиона или инсулина). Средняя суточная доза препарата Диабетон® МВ у пациентов в группе интенсивного контроля составляла 103 мг, максимальная суточная доза составляла 120 мг.

На фоне применения препарата Диабетон® МВ в группе интенсивного гликемического контроля (средняя продолжительность наблюдения 4.8 лет, средний уровень HbA1c 6.5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний уровень HbA1c 7.3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, возникновения микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития почечных осложнений на 11%.

Преимущества интенсивного гликемического контроля на фоне приема препарата Диабетон® МВ не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне гипотензивной терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь гликлазид полностью абсорбируется. Концентрация гликлазида в плазме крови возрастает постепенно в течение первых 6 ч, уровень плато поддерживается от 6 до 12 ч. Индивидуальная вариабельность низкая.

Прием пищи не влияет на скорость или степень абсорбции гликлазида.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет приблизительно 95%. V_d – около 30 л. Прием препарата Диабетон® МВ в дозе 60 мг 1 раз/сут обеспечивает поддержание эффективной концентрации гликлазида в плазме крови более 24 ч.

Метаболизм

Гликлазид метаболизируется преимущественно в печени. Активные метаболиты в плазме отсутствуют.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет в среднем от 12 до 20 ч. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, менее 1% – с мочой в неизмененном виде.

Линейность

Взаимосвязь между принятой дозой (до 120 мг) и AUC является линейной.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У лиц пожилого возраста не наблюдается существенных изменений фармакокинетических параметров.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела;
- профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен только для **взрослых.**

Рекомендуемую дозу препарата следует принимать внутрь, 1 раз/сут, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза составляет 30-120 мг (1/2-2 таб.) в 1 прием. Рекомендуется проглотить таблетку или половину таблетки целиком, не разжевывая и не измельчая.

При пропуске одного или более приемов препарата нельзя принимать более высокую дозу в следующий прием, пропущенную дозу следует принять на следующий день. Как и в отношении других гипогликемических лекарственных средств, дозу препарата в каждом случае необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от концентрации глюкозы крови и HbA1c.

Начальная рекомендуемая доза для **взрослых (в т.ч. для лиц пожилого возраста ≥ 65 лет)** – 30 мг (1/2 таб.)/сут.

В случае адекватного контроля препарат в этой дозе может использоваться для поддерживающей терапии. При неадекватном гликемическом контроле суточная доза препарата может быть последовательно увеличена до 60 мг, 90 мг или 120 мг. Повышение дозы возможно не ранее, чем через 1 месяц терапии препаратом в ранее назначенной дозе. Исключение составляют пациенты, у которых концентрация глюкозы крови не снизился после 2 недель терапии. В таких случаях доза препарата может быть увеличена через 2 недели после начала приема.

Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата составляет 120 мг.

1 таб. с модифицированным высвобождением 60 мг эквивалентна 2 таб. с модифицированным высвобождением 30 мг. Наличие насечки на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу как 30 мг (1/2 таб. 60 мг), так и при необходимости 90 мг (1 таб. 60 мг и 1/2 таб. 60 мг).

Переход с приема препарата Диабетон® таблетки 80 мг на препарат Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг

1 таб. препарата Диабетон® 80 мг может быть заменена 1/2 таб. с модифицированным высвобождением Диабетон® МВ 60 мг. При переводе пациентов с препарата Диабетон® 80 мг на препарат Диабетон® МВ рекомендуется тщательный гликемический контроль.

Переход с приема другого гипогликемического лекарственного средства на препарат Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг

Препарат Диабетон® МВ таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг может применяться вместо другого гипогликемического средства для приема внутрь. При переводе на Диабетон® МВ пациентов, получающих другие гипогликемические препараты для приема внутрь, следует учитывать их дозу и период полувыведения. Как правило, переходного периода при этом не требуется. Начальная доза должна составлять 30 мг и затем должна титроваться в зависимости от концентрации глюкозы крови.

При замене препаратом Диабетон® МВ производных сульфонилмочевины с длительным периодом полувыведения для избежания гипогликемии, вызванной аддитивным эффектом двух гипогликемических средств, можно прекратить их прием на несколько дней. Начальная доза препарата Диабетон® МВ при этом также составляет 30 мг (1/2 таб. 60 мг) и при необходимости может быть повышена в дальнейшем, как описано выше.

Комбинированный прием с другим гипогликемическим лекарственным средством

Диабетон® МВ может применяться в сочетании с бигуанидинами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином.

При неадекватном гликемическом контроле следует назначить дополнительно инсулинотерапию с проведением тщательного медицинского контроля.

Особые группы пациентов

Коррекции дозы препарата для **пациентов старше 65 лет** не требуется.

Результаты клинических исследований показали, что коррекции дозы препарата у **пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести** не требуется. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля.

У **пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии** (недостаточное или несбалансированное питание; тяжелые или плохо компенсированные эндокринные расстройства – гипофизарная и надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз; отмена ГКС после их длительного приема и/или приема в высоких дозах; тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы – тяжелая ИБС, тяжелый атеросклероз сонных артерий, распространенный атеросклероз), рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг) препарата Диабетон® МВ.

Для достижения интенсивного гликемического контроля *в целях профилактики осложнений сахарного диабета* можно постепенно увеличивать дозу препарата Диабетон® МВ до 120 мг/сут в дополнение к диете и физическим упражнениям до достижения целевого уровня HbA1c. Следует помнить о риске развития гипогликемии. Кроме того, к терапии можно добавить другие гипогликемические лекарственные средства, например, метформин, ингибитор альфа-глюкозидазы, производное тиазолидиндиона или инсулин.

Данные об эффективности и безопасности применения препарата у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Учитывая опыт применения гликлазида, следует помнить о возможности развития следующих побочных эффектов.

Гипогликемия

Как и другие препараты группы сульфонилмочевины, Диабетон® МВ может вызывать гипогликемию в случае нерегулярного приема пищи и особенно, если прием пищи пропущен. Возможные симптомы гипогликемии: головная боль, сильное чувство голода, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, нарушение сна, раздражительность, возбуждение, снижение концентрации внимания, замедленная реакция, депрессия, спутанность сознания, нарушение зрения и речи, афазия, тремор, парезы, потеря самоконтроля, ощущение беспомощности, нарушение восприятия, головокружение, слабость, судороги, брадикардия, бред, поверхностное дыхание, сонливость, потеря сознания с возможным развитием комы, вплоть до летального исхода.

Также могут отмечаться андренергические реакции: повышенное потоотделение, "липкая" кожа, беспокойство, тахикардия, повышение АД, ощущение сердцебиения, аритмия и стенокардия.

Как правило, симптомы гипогликемии купируются приемом углеводов (сахара). Прием сахарозаменителей неэффективен. На фоне других производных сульфонилмочевины отмечались рецидивы гипогликемии после успешного ее купирования.

При тяжелой или длительной гипогликемии показана неотложная медицинская помощь, возможно, с госпитализацией, даже при наличии эффекта от приема углеводов.

Другие побочные эффекты

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запоры. Прием препарата во время завтрака позволяет избежать этих симптомов или минимизировать их.

Реже отмечаются следующие побочные эффекты.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макуло-папулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

Со стороны системы кроветворения: гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения) развиваются редко. Как правило, эти явления обратимы в случае прекращения терапии.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ); в единичных случаях – гепатит. При появлении холестатической желтухи необходимо прекратить терапию.

Эти явления обычно обратимы в случае прекращения терапии.

Со стороны органа зрения: могут возникать преходящие зрительные расстройства, вызванные изменением уровня глюкозы крови, особенно в начале терапии.

Побочные эффекты, присущие производным сульфонилмочевины: как и на фоне приема других производных сульфонилмочевины отмечались эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия. Отмечалось повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит. Эти проявления уменьшались со временем после отмены препаратов сульфонилмочевины, но в отдельных случаях приводили к жизнеугрожающей печеночной недостаточности.

Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований

В исследовании ADVANCE отмечалась незначительная разница частоты различных серьезных нежелательных явлений между двумя группами пациентов. Новых данных по безопасности получено не было. У небольшого числа пациентов отмечалась тяжелая гипогликемия, однако общая частота гипогликемии была низкой. Частота гипогликемии в группе интенсивного гликемического контроля была выше, чем в группе стандартного гликемического контроля. Большинство эпизодов гипогликемии в группе интенсивного гликемического контроля отмечалось на фоне сопутствующей инсулинотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность (в этих случаях рекомендуется применять инсулин);
- одновременный прием миконазола;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к гликлазиду или какому-либо из вспомогательных веществ препарата, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам.

В связи с тем, что в состав препарата входит лактоза, Диабетон® МВ не рекомендуется больным с врожденной непереносимостью лактозы, галактоземией, синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Не рекомендуется применять препарат в комбинации с фенилбутазоном или даназолом.

С *осторожностью* следует применять препарат при нерегулярном и/или несбалансированном питании, недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, гипотиреозе, надпочечниковой или гипофизарной недостаточности, почечной и/или печеночной недостаточности, длительной терапии ГКС, алкоголизме, у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Опыт применения гликлазида при беременности отсутствует. Данные о применении других производных сульфонилмочевины при беременности ограничены.

В *исследованиях* на лабораторных животных тератогенные эффекты гликлазида выявлены не были.

Для снижения риска развития врожденных пороков необходим оптимальный контроль (проведение соответствующей терапии) сахарного диабета.

Пероральные гипогликемические препараты при беременности не применяются. Инсулин является препаратом выбора для терапии сахарного диабета у беременных. Рекомендуется заменить прием пероральных гипогликемических препаратов на инсулинотерапию как в случае планируемой беременности, так и в том случае, если беременность наступила на фоне приема препарата.

Принимая во внимание отсутствие данных о поступлении гликлазида в грудное молоко и риск развития неонатальной гипогликемии, во время терапии препаратом кормление грудью противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гипогликемия

При назначении Диабетона МВ следует учитывать, что вследствие приема производных сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия, причем в некоторых случаях – в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и введения декстрозы (глюкозы) в течение нескольких дней.

Препарат может быть назначен только тем пациентам, питание которых регулярно и включает завтрак. Очень важно поддерживать достаточное поступление углеводов с пищей, т.к. риск развития гипогликемии возрастает при нерегулярном или недостаточном питании, а также при потреблении пищи, бедной углеводами. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, после продолжительных или энергичных физических упражнений, после употребления алкоголя или при приеме нескольких гипогликемических лекарственных средств одновременно.

Как правило, симптомы гипогликемии проходят после приема пищи, богатой углеводами (например, сахаром). Следует иметь в виду, что прием сахарозаменителей не способствует устранению гипогликемических симптомов. Опыт применения других производных сульфонилмочевины свидетельствует о том, что гипогликемия может рецидивировать, несмотря на эффективное первоначальное купирование этого состояния. В случае если гипогликемические симптомы обладают ярко выраженным характером или являются продолжительными, даже в случае временного улучшения состояния после приема пищи, богатой углеводами, необходимо оказание скорой медицинской помощи, вплоть до госпитализации.

Во избежание развития гипогликемии необходим тщательный индивидуальный подбор препаратов и режима дозирования, а также предоставление пациенту полной информации о предлагаемом лечении.

Повышенный риск развития гипогликемии может отмечаться в следующих случаях:

- отказ или неспособность пациента (особенно пожилого возраста) следовать назначениям врача и контролировать свое состояние;
- недостаточное и нерегулярное питание, пропуск приемов пищи, голодание и изменение рациона;
- дисбаланс между физической нагрузкой и количеством принимаемых углеводов;
- почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- передозировка препарата Диабетон® МВ;
- некоторые эндокринные расстройства (заболевания щитовидной железы, гипофизарная и надпочечниковая недостаточность);
- одновременный прием некоторых лекарственных средств.

Печеночная/почечная недостаточность

У больных с печеночной и/или почечной недостаточностью тяжелой степени возможно изменение фармакокинетических и/или фармакодинамических свойств гликлазида. Гипогликемия, развивающаяся у этих больных, может быть достаточно длительной, в таких случаях необходимо немедленное проведение соответствующей терапии.

Информация для пациентов

Необходимо проинформировать больного и членов его семьи о риске развития гипогликемии, ее симптомах и условиях, способствующих ее развитию. Больного необходимо проинформировать о потенциальном риске и преимуществах предлагаемого лечения. Больному необходимо разъяснить важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических упражнений и регулярного мониторинга показателей уровня глюкозы крови.

Недостаточный гликемический контроль

Гликемический контроль у больных, получающих терапию гипогликемическими средствами, может быть ослаблен в следующих случаях: лихорадка, травмы, инфекционные заболевания или большие хирургические вмешательства. При данных состояниях может возникнуть необходимость прекратить терапию препаратом Диабетон® МВ и назначить инсулинотерапию.

У многих пациентов эффективность пероральных гипогликемических средств, в т.ч. гликлазида, имеет тенденцию снижаться после продолжительного периода лечения. Этот эффект может быть обусловлен как прогрессированием заболевания, так и снижением терапевтического ответа на препарат. Данный феномен известен как вторичная лекарственная резистентность, которую необходимо отличать от первичной, при которой лекарственный препарат уже при первом назначении не дает ожидаемого клинического эффекта. Прежде чем диагностировать у больного вторичную лекарственную резистентность, необходимо оценить адекватность подбора дозы и соблюдение больным предписанной диеты.

Контроль лабораторных показателей

Для оценки гликемического контроля рекомендуется регулярное определение уровня глюкозы крови натощак и уровня гликозилированного гемоглобина. Кроме того, целесообразно регулярно проводить самоконтроль концентрации глюкозы крови.

Производные сульфонилмочевины могут вызвать гемолитическую анемию у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Поскольку гликлазид является производным сульфонилмочевины, необходимо соблюдать осторожность при его назначении пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Следует оценить возможность назначения гипогликемического препарата другой группы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с возможным развитием гипогликемии при применении препарата Диабетон® МВ, пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или выполнения работы, требующей высокой скорости физических и психических реакций, особенно в начале терапии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке производными сульфонилмочевины может развиться гипогликемия.

Лечение: при возникновении умеренных симптомов гипогликемии следует увеличить прием углеводов с пищей, уменьшить дозу препарата и/или изменить диету. Тщательный контроль состояния пациента необходимо продолжать до тех пор, пока лечащий врач не будет уверен, что здоровью больного ничего не угрожает.

Возможно развитие тяжелых гипогликемических состояний, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими нарушениями. При появлении таких симптомов необходимо оказание скорой медицинской помощи и немедленная госпитализация.

Если подозревают или диагностируют гипогликемическую кому, больному в/в струйно вводят 50 мл 20-30% раствора декстрозы (глюкозы). Затем в/в капельно 10% раствор декстрозы (глюкозы) для поддержания концентрации глюкозы в крови выше 1 г/л. Тщательный мониторинг необходимо проводить как минимум в течение последующих 48 ч. В дальнейшем, в зависимости от состояния больного, следует решить вопрос о необходимости дальнейшего контроля жизненных функций пациента.

Диализ неэффективен ввиду выраженного связывания гликлазида с белками плазмы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты и вещества, усиливающие действие гликлазида (способствуют увеличению риска развития гипогликемии)

Сочетания противопоказаны

Одновременное применение с миконазолом (для системного применения и при использовании геля на слизистой оболочке полости рта) приводит к усилению гипогликемического действия гликлазида (возможно развитие гипогликемии вплоть до состояния комы).

Сочетания не рекомендуются

Фенилбутазон (для системного применения) усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины, т.к. вытесняет их из связи с белками плазмы и/или замедляет их выведение из организма. Предпочтительно применение другого противовоспалительного препарата. Если прием фенилбутазона необходим, пациент должен быть предупрежден о необходимости гликемического контроля. При необходимости дозу препарата Диабетон® МВ следует корректировать во время приема фенилбутазона и после его окончания.

При одновременном применении с гликлазидом этанол усиливает гипогликемию, ингибируя компенсаторные реакции, и может способствовать развитию гипогликемической комы. Необходимо отказаться от приема лекарственных средств, в состав которых входит этанол, и от употребления алкоголя.

Сочетания, требующие предосторожностей

Прием гликлазида в комбинации с некоторыми лекарственными средствами (например, другими гипогликемическими средствами – инсулином, акарбозой, метформином, тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы-4, агонистами ГПП-1); бета-адреноблокаторами, флуконазолом; ингибиторами АПФ – каптоприлом, эналаприлом; блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов; ингибиторами МАО; сульфаниламидами, кларитромицином, НПВП) сопровождается усилением гипогликемического эффекта и риском гипогликемии.

Препараты, ослабляющие действие гликлазида (способствуют увеличению содержания глюкозы в крови)

Сочетания не рекомендуются

Даназол обладает диабетогенным эффектом. В случае если прием данного препарата необходим, пациенту рекомендуется тщательный контроль глюкозы в крови. При необходимости совместного приема препаратов, рекомендуется подбор дозы гипогликемического средства как во время приема даназола, так и после его отмены.

Сочетания, требующие предосторожностей

Совместное применение гликлазида с хлорпромазином в высоких дозах (более 100 мг/сут) может привести к повышению концентрации глюкозы в крови за счет снижения секреции инсулина. Рекомендуется тщательный гликемический контроль. При необходимости совместного приема препаратов, рекомендуется подбор дозы гипогликемического средства как во время приема нейролептика, так и после его отмены.

При одновременном применении ГКС (для системного и местного применения – внутрисуставное, накожное, ректальное введение) и тетракозактид повышают концентрацию глюкозы в крови с возможным развитием кетоацидоза (снижение толерантности к углеводам). Рекомендуется тщательный гликемический контроль, особенно в начале лечения. При необходимости совместного приема препаратов, может потребоваться коррекция дозы гипогликемического средства как во время приема ГКС, так и после их отмены.

При совместном применении бета$_2$-адреномиметики (ритодрин, сальбутамол, тербуталин в/в введение) способствуют повышению концентрации глюкозы в крови.

Необходимо уделять особое внимание важности самостоятельного гликемического контроля. При необходимости, рекомендуется перевести больного на терапию инсулином.

Сочетания, которые следует принимать во внимание

Производные сульфонилмочевины могут усиливать действие антикоагулянтов (например, варфарин) при совместном приеме. Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Особых условий хранения не требуется. Срок годности – 2 года; не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

ДИАГЛИНИД® (DIAGLINIDE)

REPAGLINIDE

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
(Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого с кремоватым или желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

1 таб.

репаглинид .... 500 мкг

Вспомогательные вещества: полоксамер – 3 мг, меглюмин – 10 мг, лактозы моногидрат – 47.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 33.7 мг, полакрилин калия – 4 мг, кремния диоксид коллоидный – 500 мкг, магния стеарат – 500 мкг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

Таблетки от светло-желтого до желтого цвета с вкраплениями, плоскоцилиндрические, с фаской.

1 таб.

репаглинид .... 1 мг

Вспомогательные вещества: полоксамер – 3 мг, меглюмин – 10 мг, лактозы моногидрат – 47.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 33.45 мг, полакрилин калия – 4 мг, кремния диоксид коллоидный – 500 мкг, магния стеарат – 500 мкг, краситель железа оксид желтый – 50 мкг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

Таблетки белого с кремоватым или желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

1 таб.

репаглинид .... 2 мг

Вспомогательные вещества: полоксамер – 3 мг, меглюмин – 13 мг, лактозы моногидрат – 61.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 45 мг, полакрилин калия – 4 мг, кремния диоксид коллоидный – 700 мкг, магния стеарат – 600 мкг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

ДИАГЛИТАЗОН® (DIAGLITAZON)

PIOGLITAZONE

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
(Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого с кремоватым или желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

1 таб.

пиоглитазона гидрохлорид .... 16.53 мг,
что соответствует содержанию
пиоглитазона .... 15 мг

Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки белого с кремоватым или желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

1 таб.

пиоглитазона гидрохлорид .... 33.06 мг,
что соответствует содержанию
пиоглитазона .... 30 мг

Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза (гидроксипропилцеллюлолоза), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки белого с кремоватым или желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

1 таб.

пиоглитазона гидрохлорид .... 49.59 мг,
что соответствует содержанию
пиоглитазона .... 45 мг

Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

ДИАКАРБ® (DIACARB)

ACETAZOLAMIDE

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)
упаковка
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)
или Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
ацетазоламид	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 80.76 мг, повидон – 8.64 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.8 мг, кроскармеллоза натрия – 7 мг, магния стеарат – 1.8 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

polpharma
30 таблеток
Диакарб®
250 мг
таблетки
ацетазоламид

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ацетазоламид является ингибитором карбоангидразы со слабой диуретической активностью. Механизм действия связан с угнетением высвобождения ионов натрия (Na^+) и водорода (H^+) в молекуле угольной кислоты. Ингибирование активности карбоангидразы ацетазоламидом подавляет синтез угольной кислоты в проксимальном канальце нефрона. Недостаток угольной кислоты, которая является источником ионов H^+, необходимых для замены на ионы Na^+, повышает экскрецию почками натрия и воды. В результате выделения больших количеств натрия в дистальной части нефрона, вызванного ацетазоламидом, увеличивается замещение ионов Na^+ на ионы калия (K^+), что приводит к большим потерям K^+ и развитию гипокалиемии.

Ацетазоламид повышает экскрецию гидрокарбонатов, что может привести к развитию метаболического ацидоза. Ацетазоламид вызывает выведение почками фосфатов, магния, кальция, что также может привести к метаболическим нарушениям.

Через 3 дня от начала применения ацетазоламид теряет свои диуретические свойства. После перерыва в лечении на несколько дней вновь назначенный ацетазоламид возобновляет диуретическое действие из-за восстановления нормальной активности карбоангидразы.

Ацетазоламид используется для лечения глаукомы. Угнетение карбоангидразы реснитчатого тела снижает секрецию водянистой влаги передней камеры глаза, что снижает внутриглазное давление. Толерантность к этому эффекту не развивается. Офтальмотонус при приеме ацетазоламида начинает снижаться через 40-60 мин, максимум действия наблюдают через 3-5 ч, внутриглазное давление остается ниже исходного уровня в течение 6-12 ч. В среднем внутриглазное давление снижается на 40-60% от исходного уровня.

Препарат применяется как вспомогательное средство при лечении эпилепсии, т.к. ингибирование карбоангидразы в нервных клетках головного мозга тормозит патологическую возбудимость.

Ацетазоламид используется для лечения ликвородинамических нарушений и внутричерепной гипертензии. Препарат подавляет активность карбоангидразы в головном мозге, в частности, в сосудистом сплетении желудочков со снижением продукции спинномозговой жидкости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь ацетазоламид хорошо абсорбируется из ЖКТ. После приема Диакарба в дозе 500 мг C_{max} активного вещества составляет 12-27 мкг/мл и достигается через 1-3 ч. Минимальная концентрация ацетазоламида в плазме сохраняется в течение 24 ч после приема препарата.

Распределение и метаболизм

Распределяется главным образом в эритроцитах, почках, мышцах, тканях глазного яблока и ЦНС. Проникает через плацентарный барьер, в небольшом количестве выделяется с грудным молоком.

Не кумулирует в тканях и не метаболизируется в организме.

Выведение

Выводится почками в неизмененном виде. Около 90% дозы выводится с мочой в течение 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- отечный синдром (слабой или умеренной выраженности, в сочетании с алкалозом);
- купирование острого приступа глаукомы, предоперационная подготовка больных, упорные случаи течения глаукомы (в комплексной терапии);
- при эпилепсии в качестве дополнительной терапии к противоэпилептическим средствам;
- острая "высотная" болезнь (препарат сокращает время акклиматизации);
- внутричерепная гипертензия (доброкачественная внутричерепная гипертензия, внутричерепная гипертензия после шунтирования желудочков) в комплексной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, строго по назначению врача.

В случае пропуска приема препарата, при очередном приеме не увеличивать дозу.

Отечный синдром

В начале лечения принимают по 250 мг утром. Для достижения максимального диуретического эффекта необходимо принимать Диакарб® 1 раз/сут через день или 2 дня подряд с однодневным перерывом. Повышение дозы не усиливает диуретический эффект.

Глаукома

Диакарб® следует принимать в составе комплексной терапии.

Взрослым при открытоугольной глаукоме препарат назначают в дозе 250 мг 1-4 раза/сут. Дозы, превышающие 1000 мг, не увеличивают терапевтический эффект. При *вторичной глаукоме* препарат назначают в дозе 250 мг каждые 4 ч в течение дня. У некоторых пациентов терапевтический эффект проявляется после кратковременного приема препарата в дозе 250 мг 2 раза/сут. При *острых приступах глаукомы* – по 250 мг 4 раза/сут.

Детям старше 3 лет при *приступах глаукомы* - 10-15 мг/кг массы тела/сут в 3-4 приема.

После 5 дней приема делают перерыв на 2 дня. При длительном лечении необходимо назначение препаратов калия, калийсберегающей диеты.

При подготовке к операции назначают по 250-500 мг накануне и утром в день операции.

Эпилепсия

Дозы для **взрослых**: 250-500 мг/сут в 1 прием в течение 3 дней, на 4-й день перерыв.

При одновременном применении ацетазоламида с другими противосудорожными препаратами в начале лечения применяют 250 мг 1 раз/сут, постепенно увеличивая дозу в случае необходимости.

Дозы для **детей старше 3 лет**: 8-30 мг/кг/сут, разделенные на 1-4 приема. Максимальная суточная доза – 750 мг.

Острая "высотная" болезнь

Рекомендуется применение препарата в дозе 500-1000 мг/сут. В случае *быстрого восхождения* – 1000 мг/сут.

Препарат следует применять за 24-48 ч до восхождения. В случае появления симптомов болезни лечение продолжают в течение следующих 48 ч или дольше, если это необходимо.

Внутричерепная гипертензия

Рекомендуется применение препарата в дозе 250 мг/сут или 125-250 мг каждые 8-12 ч. Максимальный терапевтический эффект достигается при приеме дозы 750 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: парестезии, нарушения слуха или шум в ушах, усталость, головокружение, атаксия, сонливость и дезориентация, судороги, вялый паралич и светобоязнь, нарушение осязания, печеночная энцефалопатия (на фоне печеночной недостаточности).

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, нарушение вкуса, фульминантный некроз печени.

Со стороны мочевыделительной системы: учащенное мочеиспускание, нефролитиаз.

Со стороны кроветворной системы: агранулоцитоз, тромбоцитопения, лейкопения и апластическая анемия, недостаточность костномозгового кроветворения, панцитопения, геморрагический диатез.

Аллергические реакции: кожная сыпь в форме многоформной эритемы, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, анафилаксия.

Лабораторные показатели: гематурия, глюкозурия, гипергликемия, гипокалиемия, гипонатриемия, нарушение водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния (метаболический ацидоз).

Прочие: преходящая близорукость, мышечная слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая почечная недостаточность;
- уремия;
- печеночная недостаточность (риск развития энцефалопатии);
- гипокалиемия;
- гипонатриемия;
- метаболический ацидоз;
- болезнь Аддисона;
- сахарный диабет;
- беременность (I триместр);
- период лактации;
- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* отеки печеночного и почечного генеза, одновременный прием с ацетилсалициловой кислотой (дозы более 300 мг/сут), легочная эмболия и эмфизема легких (риск развития ацидоза), беременность (II и III триместр).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Хорошо контролируемых клинических исследований применения препарата Диакарб® у беременных не проводилось. Поэтому при беременности препарат Диакарб® противопоказан в I триместре, а во II и III триместрах применяется с осторожностью и только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Ацетазоламид в небольшом количестве выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата Диакарб® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае повышенной чувствительности к препарату могут проявиться опасные для жизни побочные эффекты, например, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, фульминантный некроз печени, агранулоцитоз, апластическая анемия и геморрагический диатез. В случае проявления этих симптомов следует немедленно прекратить прием препарата.

Диакарб®, применяемый в дозах, превышающих рекомендуемые, не повышает диуреза, а может усилить сонливость и парестезии, а иногда также снизить диурез.

Препарат может вызвать ацидоз, поэтому должен с осторожностью применяться у больных с легочной эмболией и эмфиземой легких.

Препарат защелачивает мочу, Диакарб® следует осторожно применять у пациентов с сахарным диабетом в связи с повышенным риском гипергликемии.

В случае назначения на протяжении более 5 дней высок риск развития метаболического ацидоза.

Рекомендуется контроль картины крови и тромбоцитов в начале лечения, и в регулярные интервалы времени в ходе лечения, а также периодический контроль электролитов в сыворотке крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Диакарб®, особенно в высоких дозах, может вызвать сонливость, реже усталость, головокружение, атаксию и дезориентацию, поэтому во время лечения пациенты не должны управлять автотранспортом и работать с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки не описаны. Вероятными *симптомами* передозировки могут быть нарушения водно-электролитного баланса, метаболический ацидоз, а также нарушения со стороны центральной нервной системы.

Лечение: специфического антидота не существует. Лечение должно быть симптоматическое и поддерживающее. Следует контролировать содержание электролитов в крови, особенно калия, натрия, а также pH крови. В случае метаболического ацидоза применяется гидрокарбонат натрия. Ацетазоламид выводится с помощью гемодиализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ацетазоламид может усиливать действие антагонистов фолиевой кислоты, гипогликемических средств и пероральных антикоагулянтов.

Одновременное применение ацетазоламида и ацетилсалициловой кислоты может вызывать метаболический ацидоз и усиливать токсические эффекты на ЦНС.

При совместном применении с сердечными гликозидами или препаратами, повышающими АД, следует корректировать дозу ацетазоламида.

Ацетазоламид, повышает содержание фенитоина в сыворотке крови.

Ацетазоламид усиливает проявления остеомаляции, вызванной приемом противоэпилептических лекарственных средств.

Одновременное применение ацетазоламида и амфетамина, атропина или хинидина может усилить их побочное действие.

Потенцирование диуретического эффекта возникает при совместном применении с метилксантинами (аминофиллином).

Уменьшение диуретического эффекта происходит при комбинированном применении с хлоридом аммония и другими кислотообразующими диуретиками.

Усиление гипотензивного эффекта в отношении внутриглазного давления возможно при одновременном применении с холинергическими препаратами и бета-адреноблокаторами.

Ацетазоламид усиливает действие эфедрина.

Увеличивает концентрацию в плазме крови карбамазепина, недеполяризующих миорелаксантов.

Увеличивает выведение лития.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

ДИАМЕРИД® (DIAMERID)

GLIMEPIRIDE

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки розового с коричневым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской; допускаются незначительные вкрапления.

	1 таб.
глимепирид	1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, полоксамер, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид красный.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки от кремового до светло-желтого или желтого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской; допускаются незначительные вкрапления.

	1 таб.
глимепирид	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, полоксамер, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид желтый.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки розового с коричневым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской; допускаются незначительные вкрапления.

	1 таб.
глимепирид	3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, полоксамер, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид красный.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки от кремового до светло-желтого или желтого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской; допускаются незначительные вкрапления.

	1 таб.
глимепирид	4 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, полоксамер, кроскармеллоза натрия, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид желтый.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ДИАНЕ-35® (DIANE-35)

ETHINYLESTRADIOL, CYPROTERONE

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)
или BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Драже	**1 драже**
этинилэстрадиол	35 мкг
ципротерона ацетат	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 31.115 мг, крахмал кукурузный – 18 мг, повидон – 2.1 мг, тальк (магния гидросиликат) – 1.65 мг, магния стеарат – 0.1 мг.

Состав оболочки: сахароза – 19.371 мг, повидон 700 000 – 0.189 мг, макрогол 6000 – 2.148 мг, кальция карбонат – 8.606 мг, тальк (магния гидросиликат) – 4.198 мг, титана диоксид – 0.274 мг, глицерол – 0.137 мг, воск горный гликолиевый – 0.05 мг, железа (II) оксид – 0.027 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ДИАФЛЕКС РОМФАРМ (DIAFLEX ROMPHARM)

DIACEREIN

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, желтого цвета со слабым коричневым оттенком; содержимое капсул – порошок желтого цвета.

	1 капс.
диацереин	50 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 12.5 мг, лактозы моногидрат (капсулак 60) – до 250 мг.

Состав капсулы: титана диоксид – 750 мкг, краситель железа оксид желтый – 2.2125 мг, желатин – до 75 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

30 капсул
Диацереин 50 мг
ДИАФЛЕКС
РОМФАРМ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, производное антрахинолина, диацетилированное производное реина. Метаболизируясь до активного метаболита – реина, ингибирует активность интерлейкина-1, который играет важную роль в развитии воспаления и деградации хряща при остеоартрозе.

Ингибирует действие других цитокинов (в т.ч. интерлейкина-6, ФНОα). Действие развивается через 2-4 недели.

Диацереин обладает анальгезирующей и противовоспалительной активностью при пероральном приеме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. При однократном приеме в дозе 50 мг C_{max} в плазме – 3.15 мг/л. T_{max} – 144 мин. Биодоступность увеличивается на 25% при одновременном приеме с пищей.

Распределение

При многократном приеме в связи с кумуляцией препарата C_{max} в плазме увеличивается.

Связывание реина с белками плазмы (альбумином) практически 100%.

Реин проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Метаболизм

Диацереин полностью деацетилируется до реина.

Выведение

$T_{1/2}$ – 255 мин. Выводится почками в неизмененном виде (20%), в виде глюкуронида (60%), в виде сульфата – 20%.

ПОКАЗАНИЯ

– первичный и вторичный остеоартроз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, по 50 мг 2 раза/сут (утром и вечером), непрерывно длительно или курсами (не менее 4 мес).

Капсулы следует принимать после еды, проглатывая целиком, не разжевывая, запивая водой.

Диафлекс Ромфарм в течение первых 2 недель может вызвать ускорение транзита в кишечнике, поэтому рекомендуется начинать лечение с 50 мг (1 капс.)/сут (вечером, с пищей) в течение 4 недель. Затем дозу увеличивают до 100 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, лихорадка, бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Прочие: недомогание, интенсивное окрашивание мочи (в зависимости от pH) от желтого до коричневого цвета (не имеет клинического значения).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к антрахиноновым слабительным лекарственным средствам.

С *осторожностью:* тяжелая печеночная или почечная недостаточность, кишечная непроходимость, воспалительные заболевания кишечника.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации. При приеме препарата необходимо отменить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Продолжительность лечения может быть длительной.

До наступления терапевтического эффекта, диацереин можно принимать одновременно с анальгезирующими препаратами (в т.ч. ингибиторами ЦОГ).

Необходим периодический контроль показателей крови, функциональных проб печени (определение уровня печеночных трансаминаз), мочи (определение уровня креатинина и КК).

При ухудшении функции почек необходимо снизить дозу препарата. У пациентов с хронической почечной недостаточностью, при КК менее 30 мл/мин доза диацереина должна быть снижена до 50 мг/сут и затем оттитрована согласно переносимости и клинической эффективности.

Окрашивание мочи может затруднять интерпретацию результатов анализа мочи (например, на содержание глюкозы).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: диарея, слабость.

Лечение: проведение симптоматической терапии. При выраженной диарее необходим контроль электролитного состава плазмы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Диафлекс Ромфарм не рекомендуется принимать вместе с препаратами, увеличивающими объем содержимого кишечника (например, большое количество клетчатки).

Лекарственные средства, содержащие алюминия гидроксид и/или магния гидроксид, снижают биодоступность диацереина.

Антациды уменьшают абсорбцию препарата.

При одновременном приеме с антибиотиками или химиотерапевтическими препаратами, влияющими на микрофлору кишечника, может повыситься частота нежелательных явлений со стороны кишечника.

Одновременное применение со слабительными средствами не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.
Представительство в России
121596 Москва
Горбунова ул. 2, стр. 204, оф. 612
Тел.: (495) 269-00-39

ДИКЛОВИТ® (DICLOVIT)

DICLOFENAC

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суппозитории ректальные белого или белого с кремоватым оттенком цвета, торпедообразной формы.

1 супп.

диклофенак натрия .... 50 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый (витепсол – H15, W35; суппосир – NA15, NAS35) – достаточное количество до получения суппозитория массой 1.26 г.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ДИКЛОВИТ® (DICLOVIT) гель

DICLOFENAC

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель*** бесцветный или с желтоватым или с кремоватым оттенком, полупрозрачный.

100 г

диклофенак натрия .... 1 г

Вспомогательные вещества: молочная кислота 40% – 0.11 г, изопропанол (2-пропанол) – 15 г, этанол (спирт этиловый ректификованный) – 15 мг, натрия дисульфит (натрия метабисульфит) – 0.05 г, карбомер (карбопол) – до 1.5 г, троламин (2,2',2"-нитрилотриэтанол) – до 3 г (для получения геля с pH от 7.0 до 8.5), вода (вода очищенная) – до 100 г.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ДИКЛОФЕНАК-АКРИ® (DICLOFENAC-AKRI®)

DICLOFENAC

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 1%*** от белого до белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета, со специфическим запахом.

100 г

диклофенак натрия .... 1 г

Вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый ректификованный) – 25 г, пропиленгликоль – 5 г, карбомер 940 (карбопол 980) – 0.9 г, диэтаноламин – 1 г, парафин жидкий (масло вазелиновое) – 2.5 г, кокоил каприлокапрат – 2.5 г, макрогола цетостеарат (макрогола 20 цетостеариловый эфир) – 2 г, масло лавандовое – 0.05 г, масло цветков апельсина (масло нероливое) – 0.05 г, вода очищенная – до 100 г.

40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ДИЛАПРЕЛ® (DILAPREL)

RAMIPRIL

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, с корпусом белого цвета и крышечкой желтого цвета; содержимое капсул – порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

1 капс.

рамиприл .... 2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 143 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 3 мг, кальция стеарат – 1.5 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: желатин, титана диоксид, краситель железа оксид желтый.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, желтого цвета; содержимое капсул – порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

1 капс.

рамиприл .... 5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 140.5 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 3 мг, кальция стеарат – 1.5 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: желатин, титана диоксид, краситель железа оксид желтый.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, белого цвета; содержимое капсул – порошок или уплотненная масса белого или почти белого цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

1 капс.

рамиприл .... 10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 135.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 3 мг, кальция стеарат – 1.5 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: титана диоксид – 2%, желатин – до 100%.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ДИЛАПРЕЛ®
рамиприл
28 капсул
5 мг
ВЕРТЕКС

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат, ингибитор АПФ.

Образующийся под влиянием ферментов печени активный метаболит рамиприла – рамиприлат – является длительно действующим ингибитором АПФ, представляющим собой пептидилдипептидазу. АПФ в плазме крови и тканях катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II и распад брадикинина. Поэтому при приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению АД. Повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопротекторное и эндотелиопротекторное действие рамиприла за счет активации простагландиновой системы и, соответственно, увеличения синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению сывороточных концентраций ионов калия.

При снижении концентрации ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных реакций (в частности, сухого кашля) также связано с повышением активности брадикинина.

У *пациентов с артериальной гипертензией* прием рамиприла приводит к снижению АД в положении лежа и стоя без компенсаторного увеличения ЧСС. Рамиприл значительно снижает ОПСС, практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и скорости клубочковой фильтрации. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1-2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3-9 ч, и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3-4 неделе регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома отмены).

У пациентов с артериальной гипертензией рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

У *пациентов с хронической сердечной недостаточностью* рамиприл снижает ОПСС (уменьшение постнагрузки на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка, что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла уменьшает скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа и трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической и недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

У *пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний* вследствие либо сосудистых поражений (диагностированная ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе), либо сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение концентрации общего Хс, снижение концентрации Хс-ЛПВП, курение) присоединение рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации, и замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

У *пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда (2-9 сутки)*, при приеме рамиприла начиная с 3 по 10 сутки острого инфаркта миокарда снижается риск показателя смертности (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности до тяжелой (III-IV функциональный класс по классификации NYHA)/резистентной к терапии (на 27%), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26%).

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом (как с артериальной гипертензией, так и с нормальными показателями АД), рамиприл значительно снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ (50-60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на полноту всасывания. После приема рамиприла внутрь C_{max} рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 ч и 2-4 ч соответственно.

Биодоступность для рамиприла после приема внутрь 2.5-5 мг – 15-28%; для рамиприлата – 45%.

Распределение

Связывание с белками плазмы для рамиприла – 73%, рамиприлата – 56%. V_d рамиприла – 90 л, рамиприлата – 500 л.

После ежедневного приема в дозе 5 мг/сут стабильная концентрация рамиприлата в плазме крови достигается к 4 дню.

В исследованиях на животных было показано, что рамиприл выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

В печени метаболизируется с образованием активного метаболита рамиприлата (в 6 раз активнее ингибирует АПФ, чем рамиприл) и неактивных метаболитов – дикетопиперазинового эфира, дикетопиперазиновой кислоты, а также глюкуронидов рамиприла и рамиприлата. Все образуемые метаболиты, за исключением рамиприлата, фармакологической активности не имеют.

Выведение

$T_{1/2}$ рамиприла – 5.1 ч. В фазе распределения и элиминации снижение концентрации рамиприлата в сыворотке крови происходит с $T_{1/2}$ – 3 ч, затем следует переходная фаза с $T_{1/2}$ - 15 ч и длительная конечная фаза с очень низкими концентрациями рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ - 4-5 дней. $T_{1/2}$ увеличивается при ХПН.

Выводится почками – 60%, через кишечник – 40% (преимущественно в виде метаболитов).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушении функции почек выведение рамиприла и его метаболитов замедляется пропорционально снижению КК.

При нарушении функции печени замедляется превращение в рамиприлат.

При сердечной недостаточности концентрация рамиприлата повышается в 1.5-1.8 раза.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65-76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, в частности в комбинации с диуретиками);
- диабетическая или недиабетическая нефропатия, доклинические и клинически выраженные стадии, в т.ч. с выраженной протеинурией в особенности, при сочетании с артериальной гипертензией;
- снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском:

1) у пациентов с подтвержденной ИБС, инфарктом миокарда в анамнезе или без него, включая пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аорто-коронарное шунтирование,

2) у пациентов с инсультом в анамнезе,

3) у пациентов с окклюзионными поражениями периферических артерий,

4) у пациентов с сахарным диабетом с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, повышение плазменных концентраций общего Хс, снижение плазменных концентраций Хс-ЛПВП, курение);

- сердечная недостаточность, развившаяся в течение первых нескольких дней (со 2 по 9 сутки) после острого инфаркта миокарда.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Капсулы необходимо проглатывать целиком и запивать достаточным количеством (1/2 стакана) воды, независимо от приема пищи (т.е. капсулы можно принимать как до, так и во время или после еды).

Дозу подбирают в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости препарата.

Артериальная гипертензия

Начальная доза – 2.5 мг 1 раз/сут утром. Если при приеме препарата в этой дозе в течение 3 недель и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг/сут. При недостаточной эффективности препарата в дозе 5 мг через 2-3 недели она может быть еще удвоена до максимальной рекомендуемой суточной дозы 10 мг/сут. В качестве альтернативы к увеличению дозы до 10 мг/сут при недостаточном антигипертензивном эффекте суточной дозы 5 мг, возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности диуретиков или блокаторов медленных кальциевых каналов.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза – 1.25 мг/сут*. В зависимости от реакции пациента на проводимую терапию дозу можно увеличивать. Рекомендуется удваивать ее с интервалами в 1-2 недели. Дозы от 2.5 мг и более принимать 1 раз/сут или разделять на 2 приема. Максимальная суточная доза – 10 мг.

При сердечной недостаточности, развившейся в течение первых нескольких дней (со 2 по 9 сут) после острого инфаркта миокарда

Начальная доза – 5 мг, разделенная на 2 приема по 2.5 мг утром и вечером. Если пациент не переносит эту начальную дозу (наблюдается чрезмерное снижение АД), то рекомендуется в течение двух дней принимать по 1.25 мг 2 раза/сут*. Затем, в зависимости от реакции пациента, доза может быть увеличена. Рекомендуется, чтобы доза при ее увеличении удваивалась с интервалом 1-3 дня. Позднее, общую суточную дозу, которую вначале делили на 2 приема, можно назначать однократно. Максимальная рекомендуемая доза составляет 10 мг/сут.

В настоящее время опыт лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA), возникшей непосредственно после острого инфаркта миокарда, является недостаточным.

Если у таких пациентов принято решение о проведении лечения препаратом Дилапрел®, рекомендуется, чтобы лечение начиналось с наименьшей эффективной дозы – 1.25 мг 1 раз/сут*. Особую осторожность следует соблюдать при каждом увеличении дозы.

При диабетической или недиабетической нефропатии

Начальная доза – 1.25 мг 1 раз/сут*. Дозу можно увеличивать до 5 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза – 5 мг.

Особые группы пациентов

У пациентов с нарушением функции почек при **КК от 50 до 20 мл/мин** на 1.73 м^2 поверхности тела начальная суточная доза обычно составляет 1.25 мг*. Максимально допустимая суточная доза – 5 мг.

У пациентов с неполностью скорректированной потерей жидкости и электролитов, пациентов с тяжелой артериальной гипертензией, а также пациентов, для которых чрезмерное снижение АД представляет определенный риск (например, при тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных и мозговых артерий) начальную дозу снижают до 1.25 мг/сут*.

У пациентов, получающих предшествующую терапию диуретиками, необходимо при возможности отменить диуретики за 2-3 дня (в зависимости от продолжительности действия диуретиков) перед началом лечения препаратом Дилапрел® или, по крайней мере, сократить дозу принимаемых диуретиков. Лечение таких больных следует начинать с самой низкой дозы, равной 1.25 мг рамиприла* 1 раз/сут утром. После приема первой дозы и всякий раз после увеличения дозы рамиприла и/или "петлевых" диуретиков пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 8 ч во избежание неконтролируемой гипотензивной реакции.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) начальную дозу следует уменьшить до 1.25 мг/сут*.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция АД на прием препарата Дилапрел® может как усиливаться (за счет замедления выведения рамиприлата), так и уменьшаться (за счет замедления превращения малоактивного рамиприла в активный рамиприлат). Поэтому в начале лечения требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная допустимая суточная доза – 2.5 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥10%); часто (≥1%-<10%); нечасто (≥0.1%-<1%); редко (≥0.01%-<0.1%); очень редко (<0.01%, включая отдельные сообщения); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, синкопальные состояния, боли в груди; нечасто – ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркта миокарда, тахикардия, аритмии (появление или усиление), ощущение сердцебиения, периферические отеки, приливы крови к коже лица; редко – развитие или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит; частота неизвестна – синдром Рейно.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение количества выделенной мочи, усиление существующей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

Со стороны половой системы: нечасто – преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо; частота неизвестна – гинекомастия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, ощущение "легкости" в голове, чувство усталости; нечасто – головокружение, подавленное настроение, тревожность, повышенная возбудимость, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость; редко – тремор, астения, нарушение равновесия, спутанность сознания; частота неизвестна – ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций, парестезии (ощущение жжения), нарушение внимания, депрессия.

Со стороны органов чувств: нечасто – зрительные нарушения, включая расплывчатость зрения, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности); редко – конъюнктивит, нарушения слуха, шум в ушах; частота неизвестна – паросмия (нарушение восприятия запахов).

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечные судороги, миалгия; нечасто – артралгия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – воспалительные реакции в желудке и кишечнике, нарушение пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто – панкреатит, в т.ч. и с летальным исходом, повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интенстинальный ангионевротический отек, боли в животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови, анорексия, снижение аппетита; редко – глоссит, холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; частота неизвестна – афтозный стоматит, острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко).

Со стороны дыхательной системы: часто – сухой кашель (усиливающийся по ночам в положении лежа), синусит, бронхит, одышка; нечасто – бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Дерматологические реакции: часто – кожная сыпь, в частности макуло-папулезная; нечасто – кожный зуд, гипергидроз (повышенная потливость); редко – эксфолиативный дерматит, онихолизис; очень редко – реакции фотосенсибилизации; частота неизвестна – пемфигус, усугубление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция.

Аллергические реакции: нечасто – ангионевротический отек, в т.ч. и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу); редко – крапивница; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение концентрации антинуклеарных антител.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – эозинофилия; редко – лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение концентрации гемоглобина, тромбоцитопения; частота неизвестна – угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны лабораторных показателей: часто – повышение содержания калия в крови; частота неизвестна – снижение содержания натрия в крови. Сообщалось о случаях развития гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, которые принимали инсулин и пероральные гипогликемические лекарственные средства.

Прочие: нечасто – гипертермия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек (наследственный или идиопатический, а также после приема ингибиторов АПФ) в анамнезе (риск быстрого развития ангионевротического отека);
- гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);
- артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- первичный гиперальдостеронизм;
- выраженная почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин при поверхности тела 1.73 м^2);
- гемодиализ;
- нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВС, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (опыт клинического применения недостаточен);
- аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);
- гипосенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых, таких как пчелы, осы;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ или к любому из компонентов препарата.

Дополнительные противопоказания при применении препарата Дилапрел® в острой стадии инфаркта миокарда:

- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA);
- нестабильная стенокардия;
- опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца;
- легочное сердце.

С *осторожностью:*

- состояния, при которых чрезмерное снижение АД является особенно опасным (при атеросклеротических поражениях коронарных и мозговых артерий);

---

* в этом случае возможно применение препарата рамиприл в другой лекарственной форме – таблетки по 2.5 мг с риской.

- состояния, сопровождающиеся повышением активности РААС, при которых при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек (выраженная артериальная гипертензия, особенно злокачественная артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с гипотензивным действием; гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии при наличии обеих почек; предшествующий прием диуретиков; нарушения водно-электролитного баланса в результате недостаточного потребления жидкости и поваренной соли, диареи, рвоты, обильного потоотделения);
- нарушения функции печени (недостаточность опыта применения: возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС);
- сахарный диабет (риск развития гиперкалиемии);
- нарушения функции почек (КК > 20 мл/мин при поверхности тела 1.73 м^2) из-за риска развития гиперкалиемии и лейкопении;
- состояние после трансплантации почек;
- системные заболевания соединительной ткани, в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия миелотоксичными препаратами, способными вызывать изменения в картине периферической крови (возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза);
- пожилой возраст (риск усиления гипотензивного действия);
- гиперкалиемия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Дилапрел® противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Перед началом лечения следует убедиться в отсутствии беременности. Если пациентка забеременела в период лечения, необходимо как можно раньше заменить терапию препаратом Дилапрел® на другую терапию. В противном случае существует риск нарушения развития почек плода, снижения АД плода и новорожденного, нарушения функции почек, гиперкалиемии, гипоплазии костей черепа, олигогидрамниона, контрактуры конечностей, деформации черепа, гипоплазии легких, особенно в I триместре беременности.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств. У новорожденных имеется риск олигурии и неврологических расстройств, возможно, из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ (получаемых беременными и после родов).

Если лечение препаратом Дилапрел® необходимо в период лактации, то грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом Дилапрел® обычно является длительным, его продолжительность в каждом конкретном случае определяется врачом. Во время лечения требуется регулярный врачебный контроль, в частности, для пациентов с нарушением функций печени и почек.

Перед началом лечения препаратом Дилапрел® необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. У пациентов, ранее принимавших диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2-3 дня до начала приема препарата Дилапрел® (в этом случае следует тщательно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможностью развития у них декомпенсации в связи с увеличением ОЦК).

После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно "петлевых") необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если препарат Дилапрел® применяется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует тщательно контролировать АД, особенно в начале лечения, т.к. у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД.

При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в особенности в острой стадии инфаркта миокарда, лечение препаратом Дилапрел® следует начинать только в условиях стационара.

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко – развитием острой почечной недостаточности.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, т.к. они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ, в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек.

У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например, у пациентов с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий) лечение следует начинать под строгим медицинским наблюдением.

Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии, вследствие уменьшения ОЦК и снижения концентрации натрия в крови.

Во время лечения препаратом Дилапрел® не рекомендуется употреблять алкоголь.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного развития выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат.

У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отечности в области лица (губы, веки) или языка, либо нарушения глотания или дыхания пациент должен немедленно прекратить прием препарата.

Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки, или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания) может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: п/к введение 0.3-0.5 мг или в/в капельное введение 0.1 мг эпинефрина (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением ГКС (в/в, в/м или внутрь); также рекомендуется в/в введение антигистаминных средств (блокаторов H_1- и H_2-гистаминовых рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента C_1-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину ингибиторов фермента C_1-эстеразы. Пациента следует госпитализировать и обеспечить наблюдение за ним до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи интестинального ангионевротического отека, который проявлялся болями в животе с тошнотой и рвотой или без них; в некоторых случаях одновременно наблюдался и ангионевротический отек лица. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития у них интестинального ангионевротического отека.

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (пчелы, осы), и одновременный прием ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например, снижение АД, одышка, рвота, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например, пчелы, осы) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с использованием определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилнитрильных мембран). Необходимо избегать совместного применения препарата Дилапрел® и такого рода мембран, например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации. В данном случае предпочтительно использование других мембран или исключение приема ингибиторов АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Перед началом и во время терапии ингибиторами АПФ необходим подсчет общего числа лейкоцитов и определение лейкоцитарной формулы.

У больных с хронической сердечной недостаточностью прием препарата Дилапрел® может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко – развитием острой почечной недостаточности. Больные злокачественной артериальной гипертензией или сопутствующей декомпенсированной ХСН должны начинать лечение в условиях стационара.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратом Дилапрел® может быть или усиленной, или ослабленной. Кроме этого, у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения препаратом Дилапрел® (до 1 раза в месяц в первые 3-6 месяцев лечения) особенно важен у больных с повышенным риском нейтропении – при нарушении функции почек, системных заболеваниях соединительной ткани или у пациентов, получающих высокие дозы препарата, а также при первых признаках развития инфекции. При подтверждении нейтропении (число нейтрофилов меньше 2000/мкл) терапию ингибиторами АПФ следует прекратить.

При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с острой и хронической сердечной недостаточностью, нарушением функции почек, после трансплантации почек, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение концентрации сывороточного креатинина может быть показателем снижения функции почек).

Рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Особенно тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса, хронической сердечной недостаточностью.

Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови для выявления возможной лейкопении. Более регулярный контроль рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или у пациентов, получающих одновременно другие лекарственные средства, способные изменять картину периферической крови. Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у больных с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При появлении симптомов, обусловленных лейкопенией (например, лихорадки, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови.

При появлении желтухи или значимого повышения активности печеночных ферментов лечение препаратом Дилапрел® следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата Дилапрел® у детей и подростков до 18 лет не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом Дилапрел® необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно головокружение, особенно после приема начальной дозы ингибитора АПФ у больных, принимающих диуретики.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия, нарушение водно-электролитного равновесия, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: в легких случаях – промывание желудка, прием адсорбентов и натрия сульфата (желательно в течение 30 мин после приема). При выраженном снижении АД – восполнение ОЦК, восстановление показателей водно-электролитного баланса крови, в/в введение катехоламинов, ангиотензина II; при брадикардии – установка искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо контролировать сывороточные концентрации креатинина и электролитов. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

Использование некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилнитрильных мембран) при проведении гемодиализа или гемофильтрации, использование декстрана сульфата при аферезе ЛПНП увеличивает риск развития тяжелых анафилактических реакций.

Нерекомендуемые комбинации

С солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном) возможно более выраженное повышение содержания калия в сыворотке крови (при одновременном применении требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С антигипертензивными средствами (особенно диуретиками) и другими препаратами, снижающими АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами) отмечается потенцирование гипотензивного эффекта; при комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

С инъекционными препаратами золота редко возможны гиперемия лица, тошнота, рвота, гипотензия.

Со снотворными, наркотическими анальгетиками, средствами для общей анестезии и обезболивающими средствами возможно усиление гипотензивного действия.

С вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином) отмечается уменьшение антигипертензивного действия рамиприла, требуется регулярный контроль АД.

С аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, системными ГКС и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели, увеличивается совместное применение увеличивает риск развития лейкопении.

С солями лития отмечается повышение сывороточной концентрации лития и усиление кардио- и нейротоксического действия лития.

С гипогликемическими средствами для приема внутрь (производными сульфонилмочевины, бигуанидами), инсулином в связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием рамиприла возможно усиление гипогликемического эффекта этих препаратов вплоть до развития гипогликемии.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С НПВС (индометацин, ацетилсалициловая кислота) возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышения содержания калия в сыворотке крови.

С гепарином возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

С натрия хлоридом возможно ослабление антигипертензивного действия рамиприла и менее эффективное лечение симптомов хронической сердечной недостаточности.

С этанолом отмечается усиление симптомов вазодилатации; рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

С эстрогенами отмечается ослабление гипотензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых: ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например, пчел, ос) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным препаратом другого класса.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ВЕРТЕКС ЗАО

199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А
Тел./Факс: (812) 322-76-38

ДИМЕКСИД (DIMEXID)

DIMETHYL SULFOXIDE

зарегистрировано
БИОФАРМАКС ООО (Россия)
произведено
ФАРМАМЕД ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Гель для наружного применения 25% бесцветный или с желтоватым оттенком, прозрачный, со слабым специфическим запахом.

	100 г
диметилсульфоксид	25 г

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат (нипагин) – 0.05 г, пропилпарагидроксибензоат (нипазол) – 0.013 г, кармеллоза натрия (натрий карбоксиметилцеллюлоза) – 2 г, вода очищенная – до 100 г.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ДИМЕКСИД
ГЕЛЬ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 25 %
Фармамед.РФ
30 г
ДИМЕТИЛСУЛЬФОКСИД
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО
ДИМЕКСИД

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат с противовоспалительным и местным анальгезирующим действием. Обладает умеренными антисептическими свойствами и фибринолитическим эффектом.

Диметилсульфоксид угнетает воспалительную инфильтрацию тканей. Кроме того, диметилсульфоксид, способствует нормализации процессов фибринообразования, увеличивает микроциркуляцию в тканях, ингибируя агрегацию эритроцитов, повышает активность фагоцитов, подавляет хемотаксис нейтрофилов и снижает содержание циркулирующих иммунных комплексов.

Проникает через кожу, слизистые оболочки, клеточную стенку бактерий (повышает их чувствительность к антибиотикам) и другие биологические мембраны, повышает их проницаемость для лекарственных средств. Препарат малотоксичен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При аппликации препарата диметилсульфоксид обнаруживается в сыворотке крови через 8-15 мин, причем C_{max} отмечается через 2-8 ч. Как правило, через 30-36 ч диметилсульфоксид в сыворотке крови уже не выявляется.

При наружном применении препарата диметилсульфоксид проникает в суставную полость, в крови и тканях связывается с белками. Диметилсульфоксид не кумулирует.

Метаболизм и выведение

Диметилсульфоксид выводится из организма с мочой неизмененным и в виде продуктов окисления – диметилсульфона и диметилсульфата, а также в виде восстановленного продукта (диметилсульфида) выделяется с выдыхаемым воздухом.

ПОКАЗАНИЯ

- для снятия болевого синдрома при комплексной терапии ревматоидного артрита, болезни Бехтерева, деформирующего остеоартроза, артропатии, радикулита, невралгии тройничного нерва;
- для лечения ушибов, повреждения связок, травматических инфильтратов;
- при терапии узловатой эритемы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно.

Взрослым и детям старше 12 лет препарат наносят тонким слоем на пораженную область 1-2 раза/сут. Продолжительность лечения 10-14 дней. Повторные курсы могут проводиться не менее чем через 10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В процессе применения препарата может наблюдаться контактный дерматит, чесночный запах выдыхаемого воздуха, усиление пигментации кожи, аллергические реакции, эритематозные высыпания, сухость кожи, легкое жжение.

Некоторые пациенты плохо воспринимают запах препарата (тошнота, позывы на рвоту), в единичных случаях возможен бронхоспазм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые поражения печени;
- тяжелые поражения почек,
- стенокардия;
- инфаркт миокарда;
- выраженный атеросклероз;
- различные виды инсульта;
- глаукома;
- катаракта;
- кома;
- детский возраст до 12 лет;
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к препарату.

С *осторожностью* следует назначать Димексид одновременно с другими препаратами, в связи с тем, что он может усиливать не только активность, но и токсичность некоторых лекарственных средств.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Учитывая возможность индивидуальной непереносимости препарата, рекомендуется проводить лекарственную пробу на переносимость к нему. Для этого гель тонким слоем наносят на кожу локтевого сгиба. Появление резкого покраснения и зуда свидетельствует о повышенной чувствительности к Димексиду.

При возникновении в ходе лечения препаратом аллергических реакций применение препарата прекращают, назначают блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление дозозависимых побочных эффектов.

Лечение: препарат следует отменить, промыть поврежденное место, удалить препарат.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Совместим с гепарином, антибактериальными лекарственными средствами, НПВП.

Повышает чувствительность микроорганизмов к аминогликозидным и бета-лактамным антибиотикам, хлорамфениколу, рифампицину, гризеофульвину.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФАРМАМЕД ООО

194292 Санкт-Петербург
5-й Верхний пер. 19, лит. А
Тел.: (812) 647-02-46

ДИМИА® (DIMIA®)

ETHINYLESTRADIOL, DROSPIRENONE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "G73" на одной стороне таблетки, нанесенной методом тиснения; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
этинилэстрадиол	20 мкг
дроспиренон	3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48.53 мг, крахмал кукурузный – 16.6 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9.6 мг, сополимер макрогола и поливинилового спирта – 1.45 мг, магния стеарат – 0.8 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый 85G18490 – 2 мг (поливиниловый спирт – 0.88 мг, титана диоксид – 0.403 мг, макрогол 3350 – 0.247 мг, тальк – 0.4 мг, лецитин соевый – 0.07 мг).

ДИМИА®
3 мг +
0,02 мг
дроспиренон + этинилэстрадиол
таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки плацебо

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 42.39 мг, лактоза – 37.26 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9 мг, магния стеарат – 0.9 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.45 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II зеленый 85F21389 – 3 мг (поливиниловый спирт – 1.2 мг, титана диоксид – 0.7086 мг, макрогол 3350 – 0.606 мг, тальк – 0.444 мг, индигокармин – 0.0177 мг, краситель хинолиновый желтый – 0.0177 мг, краситель железа оксид черный – 0.003 мг, краситель солнечный закат желтый – 0.003 мг).

28 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

28 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Димиа® является комбинированным монофазным пероральным контрацептивным средством, содержащим дроспиренон и этинилэстрадиол. По своему фармакологическому профилю дроспиренон близок к натуральному прогестерону: не обладает эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью и характеризуется выраженным антиандрогенным и умеренным антиминералокортикоидным действием. Контрацептивный эффект основывается на взаимодействии различных факторов, важнейшими из которых являются торможение овуляции, увеличение вязкости секрета шейки матки и изменение эндометрия. Индекс Перля, показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин репродуктивного возраста в течение года применения контрацептива, составляет менее 1.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дроспиренон

Всасывание

При пероральном приеме дроспиренон быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} дроспиренона в сыворотке составляет около 38 нг/мл и достигается примерно через 1-2 ч после однократного приема.

Биодоступность – 76-85%. Одновременный прием с пищей не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

После приема внутрь концентрации дроспиренона в плазме крови уменьшались с конечным $T_{1/2}$ 31 ч. Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) или с кортикостероид-связывающим глобулином (транскортин). Всего 3-5% общей сывороточной концентрации дроспиренона существует в виде свободных стероидов. Индуцированное этинилэстрадиолом увеличение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона с сывороточными белками. Средний кажущийся V_d дроспиренона составляет 3.7±1.2 л/кг.

В ходе цикла лечения C_{ss}^{max} дроспиренона в плазме крови составляет около 70 нг/мл, она достигается после 8 дней лечения. Сывороточные концентрации дроспиренона увеличиваются примерно в 3 раза вследствие соотношения конечного $T_{1/2}$ и интервала дозирования.

Метаболизм

Дроспиренон активно метаболизируется после приема внутрь. Главные метаболиты в плазме крови – это кислотные формы дроспиренона, образовавшиеся при раскрытии лактонного кольца, и 4,5-дигидро-дроспиренон-3-сульфат, оба образуются без участия системы P450. Дроспиренон в малой степени метаболизируется CYP3A4 и способен ингибировать этот фермент, а также CYP1A1, CYP2C9 и CYP2C19 in vitro.

Выведение

Почечный клиренс метаболитов дроспиренона в сыворотке крови составляет 1.5±0.2 мл/мин/кг. Дроспиренон экскретируется только в следовых количествах в неизмененном виде. Метаболиты дроспиренона выводятся почками и через кишечник с соотношением экскреции около 1.2:1.4. $T_{1/2}$ метаболитов почками и через кишечник составляет около 40 ч.

Этинилэстрадиол

Всасывание

При пероральном приеме этинилэстрадиол всасывается быстро и полностью. C_{max} в сыворотке крови составляет около 33 пкг/мл и достигается в течение 1-2 ч после однократного приема внутрь. Абсолютная биодоступность в результате пресистемной конъюгации и пресистемного метаболизма составляет приблизительно 60%. Одновременный прием пищи уменьшал биодоступность этинилэстрадиола примерно у 25% обследованных пациенток; у других изменений не было.

Распределение

Сывороточные концентрации этинилэстрадиола уменьшались двухфазно, в фазе конечного распределения $T_{1/2}$ составляет примерно 24 ч. Этинилэстрадиол хорошо, но неспецифически связывается с сывороточным альбумином (примерно 98.5%) и индуцирует увеличение концентраций в сыворотке крови ГСПГ. Кажущийся V_d - около 5 л/кг. C_{ss} достигается во второй половине цикла лечения, а сывороточная концентрация этинилэстрадиола увеличивается в 2-2.3 раза.

Метаболизм

Этинилэстрадиол является субстратом пресистемной конъюгации в слизистой оболочке тонкого кишечника и в печени. Этинилэстрадиол первично метаболизируется путем ароматического гидроксилирования, при этом образуется широкий ряд гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют как в свободной форме, так и в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Почечный клиренс метаболитов этинилэстрадиола составляет примерно 5 мл/мин/кг.

Выведение

Неизмененный этинилэстрадиол практически не выводится из организма. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов составляет около 24 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушении функции почек

C_{ss} дроспиренона в плазме крови у женщин с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин) была сравнима с соответствующими показателями у женщин с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). У женщин с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК от 30 мл/мин до 50 мл/мин) концентрация дроспиренона в плазме крови была в среднем на 37% выше, чем у женщин с нормальной функцией почек. Дроспиренон хорошо переносился во всех группах. Прием дроспиренона не оказывал клинически значимого влияния на содержание калия в сыворотке крови. Фармакокинетика при почечной недостаточности тяжелой степени не изучалась.

При нарушении функции печени

Дроспиренон хорошо переносится пациентами с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по шкале Чайлд-Пью). Фармакокинетика при тяжелой печеночной недостаточности не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

– пероральная контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать ежедневно, примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды, в порядке, указанном на блистерной упаковке. Таблетки принимают в непрерывном режиме в течение 28 дней по 1 таб./сут. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Кровотечение "отмены" обычно начинается на 2-3 день после начала приема таблеток плацебо (последний ряд) и не обязательно заканчивается к началу следующей упаковки.

Как начать прием препарата Димиа®

Если *гормональные контрацептивы в последний месяц не использовались,* прием препарата Димиа® начинают в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Начало приема возможно и на 2-5 день менструального цикла, в этом случае необходимо дополнительное применение барьерного метода контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

Переход с других комбинированных контрацептивов (комбинированные пероральные контрацептивы в виде таблеток, вагинальное кольцо или трансдермальный пластырь)

Начать прием препарата Димиа® следует на следующий день после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток) или на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки (возможно и на следующий день после окончания обычного 7-дневного перерыва) – для препаратов, содержащих 21 таблетку в упаковке. В случае применения женщиной вагинального кольца или трансдермального пластыря прием препарата Димиа® предпочтительно начинать в день их удаления или – самое позднее – в день, когда планируется введение нового кольца или замена пластыря.

Переход с контрацептивов, содержащих только прогестагены (мини-пили, инъекции, имплантаты), или с внутриматочной системы (ВМС), выделяющей прогестагены.

Женщина может перейти от приема мини-пили на прием препарата Димиа® в любой день (с имплантата или с ВМС в день их удаления, с инъекционных форм препаратов – в день, когда должна была быть сделана следующая инъекция), но во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После аборта в I триместре беременности

Прием препарата Димиа® может быть начат по назначению врача в день прерывания беременности. При этом женщине не нужно предпринимать дополнительные меры контрацепции.

После родов или аборта во II триместре беременности.

Женщине рекомендуется начинать прием препарата на 21-28 день после родов (при условии, что она не кормит грудью) или аборта во II триместре беременности. Если прием начат позднее, женщина должна использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней после начала приема препарата Димиа®. С возобновлением половой жизни (до начала приема препарата Димиа®) должна быть исключена беременность.

Прием пропущенных таблеток

Пропуск таблетки плацебо из последнего (4-го) ряда блистера можно проигнорировать. Однако их следует выбросить во избежание непреднамеренного продления плацебо-фазы. Указания ниже относятся только к пропущенным таблеткам, содержащим действующие вещества.

Если опоздание в приеме таблетки составило *менее 12 ч*, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна как можно скорее принять пропущенную таблетку (как только вспомнит), а следующую таблетку – в обычное время.

Если опоздание *превышает 12 ч*, контрацептивная защита может быть снижена. При этом можно руководствоваться двумя основными правилами:

1. Прием таблеток никогда не должен прерываться более чем на 7 дней;

2. Для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы требуется 7 дней непрерывного приема таблеток.

В соответствии с этим женщинам можно дать следующие рекомендации:

Дни 1-7

Женщина должна принять пропущенную таблетку, как только вспомнит о ней, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем она должна принимать таблетки в обычное время. Кроме того, барьерный метод, например презерватив, следует использовать в течение последующих 7 дней. Если в предшествующие 7 дней случился половой контакт, следует учитывать возможность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе этот пропуск к 7-дневному перерыву в приеме препарата, тем выше риск наступления беременности.

Дни 8-14

Женщина должна принять пропущенную таблетку, как только вспомнит об этом, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем она должна принимать таблетки в обычное время. Если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, женщина принимала таблетки как положено, необходимости в дополнительных мерах контрацепции нет. Однако если она пропустила более 1 таблетки, необходим дополнительный метод контрацепции (барьерный – например, презерватив) в течение 7 дней.

Дни 15-24

Надежность метода неизбежно снижается, поскольку приближается фаза таблеток плацебо. Однако коррекция схемы приема таблеток еще может помочь в предупреждении беременности. При выполнении одной из двух нижеописанных схем, и если в предшествующие 7 дней перед пропуском таблетки женщина соблюдала режим приема препарата, необходимость в использовании дополнительных контрацептивных мер не возникнет. Если это не так, она должна выполнить первую из двух схем и использовать дополнительные меры предосторожности в течение следующих 7 дней.

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит о ней, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Затем она должна принимать таблетки в обычное время до тех пор, пока активные таблетки не закончатся. 4 плацебо таблетки из последнего ряда принимать не следует, нужно сразу начать прием таблеток из следующей блистерной упаковки. Вероятнее всего, кровотечения "отмены" не будет до конца второй упаковки, но могут наблюдаться «мажущие» кровянистые выделения или кровотечение "отмены" в дни приема препарата из второй упаковки.

2. Женщина может также прервать прием активных таблеток из начатой упаковки. Вместо этого она должна принять таблетки плацебо из последнего ряда в течение 4 дней, включая дни пропуска таблеток, а затем начать прием таблеток из следующей упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток, и впоследствии у нее не возникло кровотечение "отмены" в фазе таблеток плацебо, следует учесть возможность наступления беременности.

Применение препарата при желудочно-кишечном расстройстве

В случае тяжелых желудочно-кишечных расстройств (например, рвоты или диареи) всасывание препарата будет неполным, и потребуются дополнительные меры контрацепции. Если в течение 3-4 ч после приема активной таблетки возникла рвота, необходимо как можно быстрее принять новую (замещающую) таблетку. Если возможно, следующую таблетку нужно принимать в течение 12 ч с момента обычного времени приема таблеток. Если прошло более 12 ч, рекомендуется действовать в соответствии с указаниями при пропуске таблеток. Если женщина не хочет менять обычную схему приема таблеток, она должна принять дополнительную таблетку из другой упаковки.

Отсрочка менструальноподобного кровотечения "отмены"

Для отсрочки кровотечения женщина должна пропустить прием таблеток плацебо из начатой упаковки и начать прием таблеток дроспиренон + этинилэстрадиол из новой упаковки. Задержку можно продлевать до тех пор, пока не закончатся активные таблетки во второй упаковке. Во время задержки у женщины могут возникнуть ациклические обильные или мажущие кровянистые выделения из влагалища. Регулярный прием препарата Димиа® возобновляется после фазы плацебо.

Для сдвига кровотечения на другой день недели рекомендуется укоротить предстоящую фазу приема таблеток плацебо на желаемое количество дней. При укорочении цикла более вероятно, что у женщины не будет менструальноподобного кровотечения "отмены", а будут ациклические обильные или мажущие кровянистые выделения из влагалища при приеме следующей упаковки (так же, как при удлинении цикла).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Во время приема препарата Димиа® зарегистрированы следующие нежелательные явления:

Класс системы органов	Частые (≥1/100 до < 1/10)	Менее частые (≥1/1000 до < 1/100)	Редкие (≥ 1/10 000 до < 1/1000)
Инфекции и инвазии			кандидоз, в т.ч. ротовой полости
Со стороны крови и лимфатической системы			анемия, тромбоцитопения
Со стороны иммунной системы			аллергические реакции
Со стороны обмена веществ и питания		увеличение массы тела	повышенный аппетит, анорексия, гиперкалиемия, гипонатриемия, снижение массы тела
Со стороны психики	эмоциональная лабильность	депрессия, снижение либидо, нервозность, сонливость	аноргазмия, бессонница
Со стороны нервной системы	головная боль	головокружение, парестезии	вертиго, тремор
Со стороны органа зрения			конъюнктивит, сухость слизистой оболочки глаза, нарушения зрения
Со стороны сердечно-сосудистой системы		мигрень, варикозное расширение вен, повышение АД	тахикардия, флебит, поражение сосудов, носовое кровотечение, обморок
Со стороны пищеварительной системы	тошнота, боль в животе	рвота, диарея	
Со стороны печени и желчевыводящих путей			болезненность желчного пузыря, холецистит
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		сыпь (в т.ч. угревая), зуд	хлоазма, экзема, алопеция, угревой дерматит, сухость кожи, узловатая эритема, гипертрихоз, поражения кожи, кожные стрии, контактный дерматит, фотодерматит, кожные узелки
Со стороны костно-мышечной системы		боль в спине, боль в конечностях, мышечные судороги	
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	боль в груди, отсутствие кровотечений "отмены"	вагинальный кандидоз, тазовая боль, увеличение молочных желез, фиброкистоз молочной железы, выделения из влагалища, приливы крови, вагинит, ациклические кровянистые выделения, болезненные менструальноподобные кровотечения, обильные кровотечения "отмены", скудные менструальноподобные кровотечения, сухость слизистой оболочки влагалища, изменение цитологической картины в мазке по Папаниколау	болезненный половой акт, вульвовагинит, посткоитальное кровотечение, киста молочной железы, гиперплазия молочной железы, рак молочной железы, полипы шейки матки, атрофия эндометрия, киста яичника, увеличение матки
Общие расстройства		астения, усиленное потоотделение, отек (генерализованный отек, периферический отек, отек лица)	ощущение дискомфорта

У женщин, использующих комбинированные пероральные контрацептивы (КПК), отмечались следующие серьезные нежелательные явления:

- венозные тромбоэмболические заболевания;
- артериальные тромбоэмболические заболевания;
- опухоли печени;
- возникновение или обострение состояний, для которых связь с приемом КПК не доказана: болезнь Крона, язвенный колит, эпилепсия, мигрень, эндометриоз, миома матки, порфирия, системная красная волчанка, герпес во время предшествующей беременности, ревматическая хорея, гемолитико-уремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазма;
- острые или хронические заболевания печени могут повлечь необходимость прекращения приема КПК до нормализации показателей функциональных проб печени;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут индуцировать или усиливать симптомы ангионевротического отека.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Димиа®, как и другие комбинированные пероральные контрацептивные средства, противопоказан при любом состоянии из перечисленных ниже:

- тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз, тромбофлебит глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт, цереброваскулярные нарушения);
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия, объемное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с ИМТ > 30 кг/м^2;
- наследственная или приобретенная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, например, резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия и антитела против фосфолипидов (наличие антител к фосфолипидам — антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- существующее тяжелое заболевание печени (или в анамнезе) при условии, что функция печени и в настоящее время не нормализована;
- тяжелая хроническая или острая почечная недостаточность;
- опухоль печени (доброкачественная или злокачественная) в настоящее время или в анамнезе;
- гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов или молочной железы в настоящее время или в анамнезе;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, недостаточность лактазы lapp (лактазная недостаточность у некоторых народностей Севера);
- беременность и подозрение на нее;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к препарату или любому из компонентов препарата.

С *осторожностью*

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение в возрасте до 35 лет, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников);
- заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка (СКВ), гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона, язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени тяжелой степени (до нормализации функциональных проб печени);
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (в т.ч. желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности в анамнезе, малая хорея (болезнь Сиденхема), хлоазма;
- послеродовый период.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Димиа® противопоказан во время беременности.

Если беременность наступила во время применения препарата Димиа®, его прием следует немедленно прекратить. Расширенные эпидемиологические исследования не выявили ни увеличения риска врожденных дефектов у детей, родившихся от женщин, принимавших КПК перед беременностью, ни тератогенного действия КПК при их непреднамеренном приеме во время беременности.

Согласно данным доклинических исследований, нельзя исключить нежелательные эффекты, оказывающие влияние на течение беременности и развитие плода ввиду гормонального действия активных компонентов.

Препарат Димиа® может влиять на лактацию: уменьшать количество молока и изменять его состав. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболитов могут экскретироваться с молоком во время приема КПК. Эти количества могут влиять на ребенка. Применение препарата Димиа® во время грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если есть любые состояния/факторы риска из числа упомянутых ниже, пользу от приема КПК следует оценивать индивидуально для каждой женщины и обсуждать с ней перед началом применения. При обострении нежелательного явления или в случае появления любого из этих состояний или факторов риска женщина должна связаться с лечащим врачом. Врач должен решить, следует ли прервать прием КПК.

Нарушения кровообращения

Прием любого комбинированного перорального контрацептива увеличивает риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Повышение риска ВТЭ наиболее выражено на первом году применения женщиной комбинированного перорального контрацептива.

Эпидемиологические исследования показали, что частота ВТЭ у женщин с отсутствием факторов риска, принимавших низкие дозы эстрогенов (<0.05 мг этинилэстрадиола) в составе комбинированного перорального контрацептива, составляет примерно 20 случаев на 100 000 женщин-лет (для левоноргестрелсодержащих КПК "второго поколения") или 40 случаев на 100 000 женщин-лет (для дезогестрел/гестоденсодержащих КПК "третьего поколения"). У женщин, не пользующихся КПК, случается 5-10 ВТЭ и 60 беременностей на 100 000 женщин-лет. ВТЭ фатальна в 1-2% случаев.

Данные крупного, проспективного, с 3-направлениями исследования показали, что частота ВТЭ у женщин с другими факторами риска венозной тромбоэмболии или без них, применявших комбинацию этинилэстрадиола и дроспиренона, 0.03 мг + 3 мг, совпадает с частотой ВТЭ у женщин, применявших левоноргестрелсодержащие пероральные контрацептивы и другие КПК. Степень риска венозной тромбоэмболии при приеме препарата Димиа® в настоящее время не установлена.

Эпидемиологические исследования также выявили связь приема КПК с увеличением риска артериальной тромбоэмболии (инфаркт миокарда, транзиторные ишемические нарушения).

Очень редко у женщин, принимающих пероральные контрацептивы, происходил тромбоз других кровеносных сосудов, например вен и артерий печени, брыжейки, почек, головного мозга или сетчатки. Единого мнения относительно связи этих явлений с приемом гормональных контрацептивов нет.

Симптомы венозных или артериальных тромботических/тромбоэмболических явлений или острых нарушений мозгового кровообращения:

- необычная односторонняя боль и/или отечность нижних конечностей;
- внезапная сильная боль в груди, вне зависимости от того, отдает ли она в левую руку или нет;
- внезапная одышка;
- внезапное появление кашля;
- любая необычная тяжелая длительная головная боль;
- внезапная частичная или полная потеря зрения;
- диплопия;
- нарушенная речь или афазия;
- вертиго;
- коллапс с парциальными эпилептическими припадками или без них;
- слабость или очень заметное онемение, внезапно поразившее одну сторону или одну часть тела;
- двигательные расстройства;
- "острый" живот.

Перед началом приема КПК женщине следует проконсультироваться со специалистом.

Риск *венозных тромбоэмболических нарушений* при приеме КПК возрастает при:

- увеличении возраста;
- наследственной предрасположенности (венозная тромбоэмболия случалась когда-либо у братьев-сестер или родителей в относительно раннем возрасте);
- длительной иммобилизации, расширенном оперативном вмешательстве, любом хирургическом вмешательстве на нижних конечностях или крупной травме. В таких ситуациях рекомендуется прекратить прием препарата (в случае планового хирургического вмешательства минимум за четыре недели) и не возобновлять до истечения двух недель после полного восстановления подвижности. Если прием препарата не был прекращен заблаговременно, следует рассмотреть возможность антикоагулянтного лечения;
- ожирении (ИМТ более 30 кг/м^2);
- отсутствии единого мнения о возможной роли варикоза вен и поверхностного тромбофлебита при появлении или обострении венозного тромбоза.

Риск *артериальных тромбоэмболических осложнений или острого нарушения мозгового кровообращения* при приеме КПК возрастает при:

- увеличении возраста;
- курении (женщинам старше 35 лет настоятельно рекомендуется бросить курить, если они хотят принимать КПК);
- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени без очаговой неврологической симптоматики;
- ожирении (ИМТ более 30 кг/м^2);
- наследственной предрасположенности (артериальная тромбоэмболия когда-либо у братьев-сестер или родителей в относительно раннем возрасте). Если наследственная предрасположенность возможна, женщине следует проконсультироваться со специалистом перед началом приема КПК;
- поражении клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий.

Наличие одного серьезного фактора риска заболевания вен или нескольких факторов риска заболевания артерий также может являться противопоказанием. Также следует рассмотреть возможность антикоагулянтной терапии. Женщины, принимающие КПК, должны быть должным образом инструктированы о необходимости информирования лечащего врача в случае возникновения подозрений на симптомы тромбоза. В случае, если тромбоз заподозрен или подтвержден, прием КПК следует прекратить. Нужно начать адекватную альтернативную контрацепцию в силу тератогенности антикоагулянтной терапии (непрямыми антикоагулянтами – производными кумарина).

Следует учитывать увеличенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Другие медицинские состояния, связанные с нежелательными сосудистыми явлениями, включают сахарный диабет, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточную анемию.

Увеличение частоты или тяжести мигрени на фоне приема КПК может быть показанием к немедленной отмене комбинированных пероральных контрацептивов.

Опухоли

Самым значительным фактором риска развития рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека. В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном применении комбинированных пероральных контрацептивов, однако сохраняются противоречивые мнения относительно того, в какой степени эти находки относятся к сопутствующим факторам, например, исследованию на наличие рака шейки матки или применению барьерных методов контрацепции.

Мета-анализ результатов 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска (RR = 1.24) рака молочной железы у женщин, которые в настоящее время принимают КПК. Риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема КПК. Так как рак молочной железы редко развивается у женщин до 40 лет, увеличение числа диагностированных случаев рака молочной железы у применяющих КПК мало влияет на общую вероятность возникновения рака молочной железы. В этих исследованиях не было выявлено достаточных доказательств причинно-следственной связи. Повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у применяющих КПК, биологического действия КПК или комбинации обоих факторов. Диагностированный рак молочной железы у женщин, когда-либо принимавших КПК, клинически был менее тяжелым, что обусловлено ранней диагностикой заболевания.

Редко у женщин, принимавших КПК, возникали доброкачественные опухоли печени и, еще более редко, злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли были угрожающими жизни из-за внутрибрюшного кровотечения. Это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза в случае появления сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения.

Другие состояния

Прогестагеновый компонент препарата Димиа® – это антагонист альдостерона, удерживающий калий в организме. В большинстве случаев увеличение содержания калия не ожидается. Однако в клиническом исследовании у некоторых пациентов с легкими или умеренными заболеваниями почек, которые принимали калийсберегающие препараты, содержание калия в сыворотке незначительно возрастает во время приема дроспиренона. Следовательно, рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке во время первого цикла лечения у пациенток с почечной недостаточностью, у которых концентрация калия в сыворотке до лечения находилась на уровне верхней границы нормы и, особенно, при одновременном приеме калийсберегающих препаратов.

У женщин с гипертриглицеридемией или наследственной предрасположенностью к таковой может быть увеличен риск возникновения панкреатита при приеме КПК.

Хотя небольшое повышение АД отмечалось у многих женщин, принимавших КПК, клинически значимое повышение случалось редко. Только в этих редких случаях обосновано немедленное прекращение приема КПК. Если при приеме КПК у пациенток с сопутствующей артериальной гипертензией постоянно увеличивается АД или значительно повышенное давление нельзя скорректировать антигипертензивными препаратами, прием КПК следует прекратить. После нормализации АД с помощью антигипертензивных препаратов прием КПК можно возобновить.

Нижеперечисленные заболевания появлялись или обострялись и при беременности, и при приеме КПК, однако доказательства их взаимосвязи с приемом КПК неубедительны: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом, камни в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; ревматическая хорея (хорея Сиденхема); герпес при беременности; отосклероз с потерей слуха.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут индуцировать или усиливать симптомы отека.

Острые или хронические заболевания печени могут быть показанием к прекращению приема КПК до нормализации показателей функции печени. Рецидив холестатической желтухи и/или связанный с холестазом зуд, которые развивались при предшествующей беременности или при более раннем применении половых гормонов, служат показанием к прекращению приема КПК.

Хотя КПК могут влиять на периферическую резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, изменение схемы лечения у пациенток с сахарным диабетом на фоне приема КПК с низким содержанием гормонов (содержащих < 0.05 мг этинилэстрадиола) не показано. Однако следует внимательно наблюдать женщин с сахарным диабетом, особенно на ранних стадиях приема КПК.

Во время приема КПК наблюдалось усугубление эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита.

Хлоазма может возникать время от времени, особенно у женщин, у которых уже отмечалась хлоазма беременных в анамнезе. Женщины с тенденцией к хлоазме должны избегать воздействия солнца или ультрафиолета при приеме КПК.

Таблетки дроспиренон + этинилэстрадиол в оболочке содержат 48.53 мг моногидрата лактозы, таблетки плацебо содержат 37.26 мг безводной лактозы на таблетку. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы, которые соблюдают безлактозную диету, не должны принимать этот препарат.

У женщин с аллергией на соевый лецитин могут возникать аллергические реакции.

Эффективность и безопасность препарата Димиа® в качестве контрацептивного средства исследованы у женщин репродуктивного возраста. Предполагается, что в постпубертатном периоде до 18 лет эффективность и безопасность препарата аналогичны таковым у женщин после 18 лет. Применение препарата до установления менархе не показано.

Медицинские осмотры

Перед началом приема или повторным применением препарата Димиа® следует собрать полный медицинский анамнез (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Нужно измерить АД, провести врачебный осмотр, руководствуясь противопоказаниями и мерами предосторожности. Женщине нужно напомнить о необходимости внимательно прочитать инструкцию по применению и придерживаться указанных в ней рекомендаций. Периодичность и содержание обследования должны основываться на существующих практических руководствах. Частота проведения медицинских осмотров индивидуальна для каждой женщины, но должна проводиться не реже 1 раза в 6 месяцев.

Женщине нужно напомнить, что пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность КПК может снизиться, например, при пропуске приема таблеток дроспиренон + этинилэстрадиол, желудочно-кишечных расстройствах в период приема таблеток дроспиренон + этинилэстрадиол или одновременном приеме других лекарственных препаратов.

Недостаточный контроль цикла

Как при применении других КПК, у женщины могут случиться ациклические кровотечения (мажущие или кровотечение "отмены"), особенно в первые месяцы приема. Следовательно, оценку любых нерегулярных кровотечений следует проводить после трехмесячного адаптационного периода.

Если ациклические кровотечения повторяются или начинаются после нескольких регулярных циклов, следует учесть возможность развития расстройств негормональной природы и принять меры для исключения беременности или рака, включая лечебно-диагностическое выскабливание полости матки.

У некоторых женщин кровотечение "отмены" не наступает во время плацебо-фазы. Если КПК принимали в соответствии с инструкцией по применению, то маловероятно, что женщина беременна. Однако если правила приема были нарушены перед первым пропущенным менструальноподобным кровотечением "отмены", или если два кровотечения пропущены, перед продолжением приема КПК следует исключить беременность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки препарата Димиа® пока не было. На основании общего опыта применения комбинированных пероральных контрацептивов потенциальными *симптомами* передозировки могут быть: тошнота, рвота, незначительно выраженное кровотечение из влагалища.

Лечение: антидотов нет. Лечение должно быть симптоматическим.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние других лекарственных средств на препарат Димиа®

Взаимодействия между пероральными контрацептивами и другим лекарственными средствами может повлечь за собой ациклическое кровотечение и/или неэффективность контрацепции. Нижеописанные взаимодействия отражены в научной литературе.

Механизм взаимодействия с гидантоином, барбитуратами, примидоном, карбамазепином и рифампицином; окскарбазепином, топираматом, фелбаматом, ритонавиром, гризеофульвином и препаратами зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum) основывается на способности этих активных веществ индуцировать микросомальные ферменты печени. Максимальная индукция микросомальных ферментов печени не достигается в течение 2-3 недель, однако после этого сохраняется в течение минимум 4 недель после прекращения лекарственной терапии.

Неэффективность контрацепции также отмечалась при приеме антибиотиков, например, ампициллина и тетрациклина. Механизм этого явления не ясен.

Женщины при кратковременном лечении (до одной недели) любыми из вышеуказанных групп лекарственных средств или монопрепаратами должны временно использовать (в период одновременного приема других лекарственных средств и в течение еще 7 дней после его окончания), помимо КПК, барьерные методы контрацепции.

Женщины, получающие терапию рифампицином, кроме приема КПК, должны использовать барьерный метод контрацепции и продолжать его применение в течение 28 дней после прекращения лечения рифампицином. Если прием сопутствующих препаратов длится дольше срока окончания активных таблеток в упаковке, прием неактивных таблеток следует прекратить и сразу начать прием таблеток дроспиренон + этинилэстрадиол из следующей упаковки.

Если женщина постоянно принимает препараты – индукторы микросомальных ферментов печени, она должна использовать другие надежные негормональные методы контрацепции.

Основные метаболиты дроспиренона в человеческой плазме образуются без участия системы цитохрома P450. Ингибиторы цитохрома P450, следовательно, вряд ли будут влиять на метаболизм дроспиренона.

Влияние препарата Димиа® на другие лекарственные средства

Пероральные контрацептивы могут повлиять на метаболизм некоторых других действующих веществ. Соответственно, концентрации этих веществ в плазме крови или тканях могут либо увеличиваться (например, циклоспорина), либо уменьшаться (например, ламотриджина).

На основании исследований ингибирования in vitro и взаимодействий in vivo у женщин-добровольцев, принимавших омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве субстрата, влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других действующих веществ маловероятно.

Другие взаимодействия

У пациентов без почечной недостаточности одновременный прием дроспиренона и ингибиторов АПФ или НПВП не оказывает значительного влияния на содержание калия в сыворотке крови. Но все же одновременное применение препарата Димиа® с антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками не исследовалось. В этом случае в ходе первого цикла лечения нужно проконтролировать концентрацию сывороточного калия.

Лабораторные тесты

Прием контрацептивных стероидов может повлиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая определение биохимических показателей функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрации белков плазмы (переносчиков), например кортикостероид-связывающих белков и фракций липид/липопротеин, параметров углеводного метаболизма и параметров свертывания крови и фибринолиза. В целом изменения остаются в пределах диапазона нормальных значений. Дроспиренон является причиной увеличения активности ренина в плазме крови и – за счет небольшой атимінералокортикоидной активности – снижает концентрацию альдостерона в плазме.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

⭑ДИНАМИКО (DYNAMICO)

SILDENAFIL

зарегистрировано и произведено
PLIVA HRVATSKA d.o.o. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
силденафила цитрат	35.12 мг,
что соответствует содержанию силденафила	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 102.88 мг, кроскармеллоза натрия – 5.25 мг, гипролоза – 4.5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.75 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 31F58914 белый (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (E171), макрогол 4000, натрия цитрат) – 5.955 мг, индигокармин (E132) – 0.045 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
силденафила цитрат	70.24 мг,
что соответствует содержанию силденафила	50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 205.76 мг, кроскармеллоза натрия – 10.5 мг, гипролоза – 9 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1.5 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 31F58914 белый (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (E171), макрогол 4000, натрия цитрат) – 11.91 мг, индигокармин (E132) – 0.09 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с обеих сторон.

	1 таб.
силденафила цитрат	140.48 мг,
что соответствует содержанию силденафила	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 411.52 мг, кроскармеллоза натрия – 21 мг, гипролоза – 18 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 3 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 31F58914 белый (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (E171), макрогол 4000, натрия цитрат) – 23.82 мг, индигокармин (E132) – 0.18 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

TEVA
Силденафил
ДИНАМИКО
4 100

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения эректильной дисфункции, ингибитор ФДЭ5. Восстанавливает в условиях сексуальной стимуляции нарушенную эректильную функцию путем увеличения кровотока в половом члене.

Физиологический механизм эрекции включает высвобождение оксида азота (NO) в пещеристом теле вследствие полового возбуждения. NO активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь, цГМФ вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и, соответственно, приток крови в пещеристое тело полового члена.

Силденафил представляет собой селективный ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ5, которая вызывает распад цГМФ в пещеристом теле полового члена. Он не оказывает прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы пещеристого тела, но усиливает расслабляющий эффект оксида азота на эту ткань и увеличивает кровоток в половом члене. При активации цепи NO-цГМФ, наблюдающейся при сексуальной стимуляции, угнетение ФДЭ5 приводит к увеличению цГМФ в пещеристом теле. Фармакологический эффект достигается только при наличии сексуальной стимуляции.

Активность силденафила в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 – в 10 раз; ФДЭ1 – более чем в 80 раз; ФДЭ2 – ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 – более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ5, по сравнению с ФДЭ3, что имеет большое значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Силденафил обладает легким и кратковременным гипотензивным действием, в большинстве случаев не имеющим клинического проявления при приеме в рекомендованных дозах. Гипотензивное действие связано с вазодилатирующим эффектом силденафила из-за повышения содержания цГМФ в гладкомышечной оболочке сосудов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь быстро всасывается. C_{max} в плазме крови при приеме натощак достигается в течение 0.5-2 ч, биодоступность составляет в среднем 41% (25-63%). При приеме с пищей C_{max} снижается на 20-40% и достигается через 1.5-3 ч.

Распределение

Кажущийся V_d в равновесном состоянии составляет 105 л. Связывание силденафила и его основного активного метаболита с белками плазмы крови составляет 96% от введенной дозы и не является дозозависимым.

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени. Основным циркулирующим активным метаболитом является N-деметилметаболит, активность которого в отношении фосфодиэстеразы составляет 50% активности силденафила, а его концентрация в плазме достигает 40% концентрации силденафила. N-деметилметаболит подвергается дальнейшему метаболизму с $T_{1/2}$ 4 ч.

Выведение

Общий клиренс силденафила равен 41 л/ч. $T_{1/2}$ силденафила составляет 3-5 ч. Неактивные метаболиты выводятся кишечником (80%) и почками (13%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов старше 65 лет C_{max} силденафила и его активного метаболита увеличена приблизительно на 90% по сравнению с пациентами 18-45 лет из-за сниженного клиренса силденафила. Концентрация силденафила в плазме крови, не связанного с белками, составляет 40%.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин) фармакокинетика силденафила не изменяется при приеме 50 мг, а C_{max} и AUC для N-деметилметаболита увеличена на 73% и 126% соответственно. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) C_{max} и AUC увеличены на 88% и 100% соответственно, C_{max} и AUC N-деметилметаболита увеличены на 79% и 200% соответственно.

У пациентов с циррозом печени (классы A и B по шкале Чайлд-Пью) C_{max} и AUC увеличены на 47% и 84% соответственно.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Эффективен только при сексуальной стимуляции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, примерно за 1 ч до планируемой сексуальной активности, по 50 мг 1 раз/сут. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг.

Для **пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени (КК 30-80 мл/мин)** коррекции дозы не требуется.

Для **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин)** первая доза составляет 25 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 50 или 100 мг.

Для **пациентов пожилого возраста** первая доза составляет 25 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 50 или 100 мг.

Для **пациентов с легкой или компенсированной печеночной недостаточностью** первая доза составляет 25 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 50 или 100 мг.

Для пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, первая доза составляет 25 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 50 или 100 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥10%), часто (≥1%, но <10%), нечасто (≥0.1%, но <1%), редко (≥0.01%, но <0.1%), очень редко (<0.01%), включая единичные случаи.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, гипестезия; редко – инсульт, обморок; частота неизвестна – транзиторная ишемическая атака, судороги, в т.ч. рецидивирующие.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – приливы; нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; редко – повышение или снижение АД, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий; частота неизвестна – желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная смерть.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, нарушение цветовосприятия; нечасто – поражение конъюнктивы, нарушение слезотечения, усиленное восприятие света, нарушение четкости зрения, преходящая хроматопсия; редко – покраснение склер, боль в глазных яблоках; частота неизвестна – передняя ишемическая оптическая невропатия, окклюзия сосудов сетчатки, сужение полей зрения.

Со стороны органа слуха: нечасто – вертиго, шум в ушах; редко – глухота.

Со стороны органов дыхания: часто – заложенность носа; редко – носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия; нечасто – рвота, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны половой системы: частота неизвестна – приапизм, пролонгированная эрекция.

Прочие: редко – боль в груди, усталость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- одновременный прием донаторов оксида азота или органических нитратов или нитратов в любых лекарственных формах;
- одновременный прием ритонавира;
- пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна, в т.ч. с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, угрожающие жизни аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.), артериальная гипертензия (АД более 170/100 мм рт. ст.), недавно перенесенные нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда;
- пациентам с потерей зрения на один глаз вследствие передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза (независимо от того, произошло ли это вследствие приема ингибитора ФДЭ5 или нет);
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в т.ч. пигментный ретинит (меньшая часть таких пациентов имеет генетическое заболевание ФДЭ сетчатки);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- женский пол;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

С *осторожностью* следует применять препарат при синдроме множественной системной атрофии, обструкции выходного тракта левого желудочка (в т.ч. аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), анатомической деформации полового члена, приапизме, множественной миеломе, лейкозе, одновременно с приемом альфа-адреноблокаторов, при непереносимости лактозы, дефиците лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

У женщин препарат не применяется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед применением силденафила следует провести тщательное обследование пациента с целью диагностики эректильной дисфункции и определения причин ее возникновения.

Необходимо оценить риск развития серьезных побочных реакций, обусловленных сексуальной активностью, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также сопутствующим приемом лекарственных препаратов.

Силденафил вызывает мягкое снижение АД. Особенно подвержены гипотензивному эффекту силденафила пациенты с обструкцией левого желудочка или с редким синдромом множественной атрофии. Перед применением силденафила у таких пациентов необходимо исключить риск неблагоприятного влияния низкого АД во время сексуальной активности. Большинство побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются непосредственно после полового акта или спустя короткое время после него, в единичных случаях побочные реакции могут развиться до полового акта.

Не рекомендуется одновременное применение нескольких различных лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции.

Силденафил следует с осторожностью применять у пациентов с анатомическими деформациями полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), а также пациентам с заболеваниями, предрасполагающими к приапизму (серповидно-клеточная анемия, миеломная болезнь, лейкоз).

При возникновении дефекта зрения следует немедленно обратиться к врачу.

В дозах более 200 мг не повышается эффективность препарата, однако увеличивается частота и выраженность дозозависимых побочных эффектов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В случае развития побочных реакций со стороны нервной системы и органов чувств пациентам рекомендуется воздержаться от вождения автомобиля и управления механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при однократном приеме препарата в дозе до 800 мг нежелательные реакции (головная боль, приливы, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) были выражены сильнее и встречались чаще, чем при приеме в обычных дозах; дозы до 200 мг увеличивают частоту, но не выраженность нежелательных реакций.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 (кетоконазол, эритромицин, цимитидин) снижают метаболизм и увеличивают концентрацию силденафила в крови. В этом случае лечение силденафилом начинают с дозы 25 мг.

При одновременном применении с ритонавиром C_{max} силденафила повышается на 300%, AUC на 1000% и сохраняются на высоком уровне даже спустя сутки после приема силденафила.

Одновременное применение с саквинавиром C_{max} силденафила повышается на 140%, AUC на 210%.

Фармакокинетика ритонавира и саквинавира не изменяется при применении силденафила.

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект натрия нитропруссида.

Никорандил из-за нитратного компонента при взаимодействии с силденафилом может привести к тяжелой артериальной гипотензии.

Одновременный прием силденафила и органических нитратов и других донаторов оксида азота может привести к летальному исходу из-за взаимного усиления эффектов.

Силденафил усиливает гипотензивные эффекты блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ.

При одновременном применении повышает эффективность гипогликемических средств.

Азитромицин не оказывает влияния на фармакокинетику силденафила.

При одновременном применении силденафила и альфа-адреноблокаторов, в т.ч. доксазозина, особенно в первые 4 ч после приема силденафила, может наблюдаться выраженное понижение АД и ортостатическая гипотензия.

Грейпфрутовый сок может умеренно повышать концентрацию силденафила в крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

⋆ДИНОЛАК® (DINOLAK)

LACTULOSE, SIMETICONE

зарегистрировано
АВВА РУС ОАО (Россия)
произведено
PHARMADAN A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Эмульсия для приема внутрь*** от почти бесцветного до желтого цвета, мутная, однородная по внешнему виду.

	100 мл
лактулоза	66 г
симетикон	0.8 г

Вспомогательные вещества: лимонная кислота – 0.125 мг, повидон (поливинилпирролидон) – 2 г, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 0.45 мг.

100 мл – флаконы из полиэтилена высокой плотности в комплекте с мерным стаканчиком.

200 мл – флаконы из полиэтилена высокой плотности в комплекте с мерным стаканчиком.

500 мл – флаконы из полиэтилена высокой плотности в комплекте с мерным стаканчиком.

1000 мл – флаконы из полиэтилена высокой плотности в комплекте с мерным стаканчиком.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный слабительный препарат.

Лактулоза – синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. Под влиянием дисахаридаз микрофлоры толстого кишечника лактулоза расщепляется до моносахаридов, а затем до короткоцепочечных карбоновых кислот. Короткоцепо-

Динолак®
слабительное средство
100 мл
АВВА

Динолак®
лактулоза + симетикон
слабительное средство
200 мл
АВВА

эмульсия для приема внутрь
Динолак®
лактулоза + симетикон
слабительное средство
500 мл
АВВА

чечные карбоновые кислоты снижают уровень pH в толстом кишечнике, что сопровождается усилением перистальтики и подавлением роста протеолитической микрофлоры. Быстрая абсорбция короткоцепочечных жирных кислот в дистальных отделах толстой кишки улучшает всасывание воды, натрия и других электролитов.

В результате лактулоза оказывает слабительный эффект и нормализует работу кишечника, стимулируя рост и размножение нормальной микрофлоры кишечника (бифидогенный фактор).

После приема внутрь действие лактулозы наступает через 24-48 ч, что обусловлено транзитом препарата в толстый кишечник.

Симетикон – средство, обладающее пеногасящими свойствами. Снижая поверхностное натяжение на границе раздела фаз, затрудняет образование и способствует разрушению газовых пузырьков в содержимом ЖКТ. Высвобождаемые при этом газы могут поглощаться стенками кишечника или выводиться из организма.

Уменьшает чувство дискомфорта в области живота, иногда сопровождающего действие лактулозы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Лактулоза

У человека отсутствуют гидролазы, способные расщеплять дисахарид до соответствующих моносахаридов. Поэтому при приеме внутрь лактулоза практически не метаболизируется, не всасывается в желудке и тонком кишечнике и в неизменном виде поступает в толстый кишечник.

Выводится из организма с кишечным содержимым, только 3% препарата выводится почками.

Симетикон

При приеме внутрь в пищеварительном тракте не абсорбируется и выводится из организма в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- запор;
- регулирование стула при геморрое, необходимости хирургической операции на толстой кишке и перианальной области;
- печеночная энцефалопатия, печеночная прекома и кома (лечение и профилактика);
- гипераммониемия;
- лечение и профилактика дисбиозов различной этиологии;
- восстановление нормальной микрофлоры кишечника после антибиотикотерапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. При однократном назначении суточной дозы препарат следует принимать в одно и то же время (например, во время завтрака).

При *запоре* **детям до 1 года** назначают 5 мл/сут; **детям в возрасте от 1 года до 6 лет** – 5-10 мл/сут; **детям в возрасте от 7 до 14 лет** – 15 мл/сут; **детям в возрасте старше 14 лет и взрослым** – в первые три дня назначают по 15-45 мл/сут, затем – 10-30 мл/сут.

При *печеночной коме, прекоме, печеночной энцефалопатии и гипераммониемии* – по 30-50 мл 3 раза/сут. Суточная доза может составлять 90-190 мл, затем следует перейти на применение препарата в поддерживающей дозе, подобранной так, чтобы мягкий стул был максимально 2-3 раза/сут.

При *дисбактериозе кишечника* **детям в возрасте старше 7 лет и взрослым** назначают по 5 мл 1-2 раза/сут, доза подбирается индивидуально.

При приеме рекомендуется использовать мерный стаканчик. Перед употреблением препарат следует взбалтывать.

Во время терапии слабительными препаратами следует принимать достаточное количество жидкости (1.5-2 л/сут, что равно 6-8 стаканам).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата в высоких дозах при длительном лечении печеночной энцефалопатии у пациента могут развиваться нарушения водно-электролитного баланса, что может проявляться в виде слабости, повышенной утомляемости, головокружения, головной боли, тошноты, миалгии, аритмий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- галактоземия;
- непроходимость кишечника;
- непереносимость фруктозы, галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью следует принимать препарат при сахарном диабете.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости препарат можно назначать при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном применении (более 6 мес) рекомендуется периодическое определение содержания электролитов в плазме крови.

Необходимо учитывать, что препарат может содержать незначительные количества связанных сахаров (например, лактоза, галактоза, фруктоза). При лечении печеночной (пре)комы обычно применяют препарат в высоких дозах, и содержание в нем сахара должно учитываться в отношении пациентов с сахарным диабетом.

При лечении детей слабительные препараты следует применять в исключительных случаях, только под наблюдением врача.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата Динолак® не влияет на способность к вождению автомобиля или управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке могут отмечаться боли в области живота и диарея, что требует коррекции дозы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антациды и антибиотики, активные в отношении лакто- и бифидобактерий (неомицин, клиндамицин, рифаксимин), снижают эффект лактулозы.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ОТИСИФАРМ ОАО
123317 Москва, Тестовская ул. 10
Тел.: (495) 221-77-15, 221-18-00

ДИПИРИДАМОЛ (DIPYRIDAMOL)

DIPYRIDAMOLE

зарегистрировано и произведено
ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd. (Великобритания)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для приема внутрь ярко-желтого цвета, с характерным запахом миндаля.

	5 мл
дипиридамол	50 мг

Вспомогательные вещества: алюминия магния силикат – 12.5 мг, лимонной кислоты моногидрат (E330) – 7 мг, полисорбат 80 – 5 мг, натрия гидроортофосфат безводный (E339) – 13.2 мг, аммония глицирризинат – 5 мг, эмульсия симетикона 30% (Q7-2587) – 2.5 мг, мальтитол жидкий (E965) – 2.5 мг, пропиленгликоль (E1520) – 125 мг, метилпарагидроксибензоат (E218) – 6 мг, пропилпарагидроксибензоат (E216) – 1.5 мг, левоментол – 0.75 мг, ароматизатор Миндаль (F31209) (содержит этанол и пропиленгликоль) – 10 мг, камедь ксантановая (E415) – 17.5 мг, натрия гидроортофосфата безводного раствор 5% – q.s., лимонной кислоты моногидрата раствор 5% – q.s., вода очищенная до 5 мл.

150 мл – флаконы (1) – пачки картонные.

q.s. –количество, необходимое для получения pH 5.8±0.2

ДИПРОСАЛИК® (DIPROSALIC®)

BETAMETHASONE DIPROPIONATE, SALICYLIC ACID

зарегистрировано и произведено
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения*** почти белого цвета, мягкой консистенции, однородная, не содержит видимых частиц.

	1 г
бетаметазона дипропионат	640 мкг,
что соответствует содержанию бетаметазона	500 мкг
салициловая кислота	30 мг

Вспомогательные вещества: парафин жидкий – 100 мг, вазелин – 869.36 мг.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ДИПРОСАЛИК® мазь
для наружного применения
БЕТАМЕТАЗОН • САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА
Шеринг-Плау
30 г

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
VIDAL
VIDAL
VIDAL

ДИПРОСАЛИК® ЛОСЬОН (DIPROSALIC® LOTION)

BETAMETHASONE DIPROPIONATE, SALICYLIC ACID

зарегистрировано и произведено
SCHERING-PLOUGH (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для наружного применения*** бесцветный, полупрозрачный, вязкий, с характерным запахом изопропилового спирта, не содержит видимых частиц.

	1 г
бетаметазона дипропионат	640 мкг,
что соответствует содержанию бетаметазона	500 мкг
салициловая кислота	20 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат – 0.3 мг, гипромеллоза – 5 мг, натрия гидроксид – 5 мг, изопропанол – 392 мг, вода очищенная – q.s. до 1 г.

30 мл – флакон-капельницы пластиковые (1) – пачки картонные.

30 мл
Дипросалик®
лосьон
бетаметазон и салициловая кислота
раствор для наружного применения
Шеринг-Плау

ДИРОТОН® (DIROTON®)

LISINOPRIL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоские, в форме диска, с фаской, с маркировкой "2.5" на одной стороне и с риской – на другой.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	2.72 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	2.5 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннитол, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфата дигидрат.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, плоские, в форме диска, с фаской, с маркировкой "5" на одной стороне и с риской – на другой.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	5.44 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	5 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннитол, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфата дигидрат.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, четырехугольные, двояковыпуклые, с маркировкой "10" на одной стороне и с риской – на другой.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	10.89 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	10 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннитол, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфата дигидрат.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, пятиугольные, двояковыпуклые, с маркировкой "20" на одной стороне и с риской – на другой.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	21.77 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	20 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннитол, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфата дигидрат.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ДИРОТОН®
10 мг
лизиноприл
28 таблеток
28

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает ОПСС, АД, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у больных с хронической сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевые ренин-ангиотензиновые системы. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у больных хронической сердечной недостаточностью, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Начало действия препарата – через 1 ч, достигает максимума через 6-7 ч и сохраняется в течение 24 ч. Продолжительность эффекта зависит также от величины принятой дозы. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 месяца. При резкой отмене препарата не наблюдали выраженного повышения АД.

Диротон® уменьшает альбуминурию. У больных с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Не влияет на концентрацию глюкозы в крови у больных сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема лизиноприла внутрь C_{max} достигается через 7 ч. Средняя степень абсорбции лизиноприла составляет около 25%, при значительной межиндивидуальной вариабельности (6-60%). Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение

Лизиноприл слабо связывается с белками плазмы крови. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм

Лизиноприл не подвергается метаболизму.

Выведение

Выводится исключительно почками в неизмененном виде. После многократного приема эффективный $T_{1/2}$ составляет 12 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью абсорбция и клиренс лизиноприла снижены.

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$ лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

У пациентов пожилого возраста концентрация препарата в плазме крови и AUC в 2 раза больше, чем у молодых пациентов.

Лизиноприл выводится из организма путем гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная и реноваскулярная артериальная гипертензия (в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами);
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);
- острый инфаркт миокарда (в первые 24 ч со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности);
- диабетическая нефропатия (для снижения альбуминурии у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом при нормальном АД и у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом с артериальной гипертензией).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут, при всех показаниях, независимо от приема пищи, предпочтительно в одно и то же время суток.

При *эссенциальной гипертензии* больным, не получающим другие антигипертензивные средства, назначают по 10 мг 1 раз/сут. Обычная суточная поддерживающая доза – 20 мг. Максимальная суточная доза – 40 мг.

Полный эффект развивается обычно через 2-4 недели от начала лечения, что следует учесть при увеличении дозы. При недостаточном клиническом эффекте возможно комбинирование препарата с другими гипотензивными средствами.

Если пациент получал предварительное лечение диуретиками, то их прием необходимо прекратить за 2-3 дня до начала применения Диротона. Если невозможно отменить диуретики, то начальная доза Диротона не должна превышать 5 мг/сут. В этом случае после приема первой дозы рекомендуется врачебный контроль в течение нескольких часов (максимум действия достигается примерно через 6 ч), т.к. может развиться выраженное снижение АД.

При *реноваскулярной гипертензии или других состояниях с повышенной активностью РААС* также целесообразно назначать более низкую начальную дозу – 2.5-5 мг/сут под усиленным врачебным контролем (контроль АД, функции почек, концентрации калия в сыворотке крови). Поддерживающую дозу следует определить в зависимости от динамики АД.

При **почечной недостаточности** ввиду того, что лизиноприл выделяется почками, начальная доза должна быть определена в зависимости от КК, затем в соответствии с реакцией следует установить поддерживающую дозу в условиях частого контроля функции почек, концентрации калия и натрия в сыворотке крови.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза
30-70	5-10 мг
10-30	2.5-5 мг
менее 10 (включая больных, находящихся на гемодиализе)	2.5 мг

При *хронической сердечной недостаточности* начальная доза – 2.5 мг 1 раз/сут, которую можно постепенно увеличить через 3-5 дней до обычной, поддерживающей суточной дозы 5-20 мг. Доза не должна превышать максимальную суточную дозу 20 мг. При одновременном применении с диуретиками предварительно, по возможности, дозу диуретика следует снизить. Прежде, чем приступить к лечению препаратом Диротон® и позднее, в ходе лечения следует регулярно контролировать АД, функцию почек, содержание калия и натрия в крови во избежание развития артериальной гипотензии и связанного с ней нарушения функции почек.

При *остром инфаркте миокарда (в составе комбинированной терапии)* в первые сутки назначают 5 мг, на вторые сутки – повторно 5 мг, на третьи сутки – 10 мг, поддерживающая доза – 10 мг 1 раз/сут. У больных с острым инфарктом миокарда препарат следует применять в течение не менее 6 недель. При низком систолическом АД (менее 120 мм рт. ст.) лечение начинают с низкой дозы (2.5 мг/сут). В случае развития артериальной гипотензии, когда систолическое АД менее 100 мм рт. ст., поддерживающую дозу снижают до 5 мг/сут, в случае необходимости временно можно назначать по 2.5 мг/сут. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. более 1 ч) необходимо прекратить лечение препаратом.

При *диабетической нефропатии* у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом Диротон® применяется в дозе 10 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно повысить до 20 мг 1 раз/сут с целью достижения значений диастолического АД ниже 75 мм рт. ст. в положении сидя. Пациентам с инсулиннезависимым сахарным диабетом препарат назначают в той же дозе, с целью достижения значений диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. в положении сидя.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: головокружение, головная боль (5-6%), слабость, диарея, сухой кашель (3%), тошнота, рвота, ортостатическая гипотензия, кожная сыпь, боль в груди (1-3%).

Частота прочих побочных реакций – менее 1%.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД, боль в груди; редко – ортостатическая гипотензия, тахикардия, брадикардия, появление симптомов сердечной недостаточности, нарушение AV-проводимости, инфаркт миокарда.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в животе, сухость во рту, диарея, диспепсия, анорексия, нарушение вкуса, панкреатит, гепатит (гепатоцеллюлярный и холестатический), желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая), гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны кожных покровов: крапивница, повышенное потоотделение, фотосенсибилизация, кожный зуд, выпадение волос.

Со стороны ЦНС: лабильность настроения, нарушение концентрации внимания, парестезии, повышенная утомляемость, сонливость, судорожные подергивания мышц конечностей и губ; редко – астенический синдром, спутанность сознания.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, сухой кашель, бронхоспазм, апноэ.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, анемия (снижение концентрации гемоглобина, гематокрита, эритроцитопения).

Аллергические реакции: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани, интестинальный ангионевротический отек, васкулит, положительные реакции на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилия; в очень редких случаях – интерстициальный ангионевротический отек (отек интерстициальной ткани легких без выхода транссудата в просвет альвеол).

Со стороны мочеполовой системы: уремия, олигурия, анурия, нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, снижение потенции.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия и/или гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипохлоремия, гиперкальциемия, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение толерантности к глюкозе.

Прочие: артралгия, артрит, миалгия, лихорадка, обострение подагры.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- идиопатический ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. при применении ингибиторов АПФ);
- наследственный отек Квинке;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ.

С *осторожностью* следует назначать препарат при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, состоянии после трансплантации почки, почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин), стенозе устья аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, первичном гиперальдостеронизме, артериальной гипотензии, цереброваскулярных заболеваниях (в т.ч. недостаточности мозгового кровообращения), ИБС, тяжелых формах сахарного диабета, тяжелой хронической сердечной недостаточности, системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. склеродермии, системной красной волчанке), угнетении костномозгового кроветворения, гиповолемических состояниях (в т.ч. в результате диареи, рвоты); гипонатриемии (у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете, повышен риск развития артериальной гипотензии), пациентам пожилого возраста, при гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран (AN69®).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение Диротона при беременности противопоказано. Лизиноприл проникает через плацентарный барьер. При установлении беременности прием препарата следует прекратить как можно раньше. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативных влияниях препарата на плод в случае применения в I триместре нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется установить тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко нет. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема жидкости, вызванном терапией диуретиками, уменьшением содержания соли в пище, диализом, диареей или рвотой. При хронической сердечной недостаточности с одновременной почечной недостаточностью или без нее возможно выраженное снижение АД. Чаще выраженное снижение АД выявляется у больных с тяжелой стадией хронической сердечной недостаточности, как следствие применения диуретиков в высоких дозах, гипонатриемии или нарушенной функции почек. У таких больных лечение Диротоном надо начинать под строгим контролем врача (с осторожностью проводить подбор дозы препарата и диуретиков).

Подобных правил следует придерживаться при назначении Диротона больным ИБС, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата.

До начала лечения Диротоном, по возможности, следует нормализовать концентрацию натрия и/или восполнить потерянный объем жидкости, тщательно контролировать действие начальной дозы Диротона на АД пациента.

Лечение симптоматической артериальной гипотензии состоит из обеспечения постельного режима и, в случае необходимости, в/в введения жидкости (инфузия физиологического раствора). Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для лечения препаратом Диротон®, однако, может потребоваться временная отмена его, либо снижение дозы.

Лечение препаратом Диротон® противопоказано в случае кардиогенного шока и при остром инфаркте миокарда, если назначение вазодилататора может существенно ухудшить показатели гемодинамики, например, когда систолическое АД не превышает 100 мм рт. ст.

У больных с острым инфарктом миокарда снижение функции почек (концентрация креатинина в плазме крови более 177 мкмоль/л и/или протеинурия более 500 мг/24 ч) является противопоказанием для применения препарата Диротон®. В случае развития почечной недостаточности в ходе лечения лизиноприлом (концентрация креатинина в плазме крови более 265 мкмоль/л либо вдвое превышает исходный уровень), врач должен решить вопрос о необходимости прекращения лечения.

При двустороннем стенозе почечных артерий и стенозе почечной артерии единственной почки, а также при гипонатриемии и/или снижении ОЦК или недостаточности кровообращения артериальная гипотензия, вызванная приемом препарата Диротон®, может привести к снижению функции почек с последующим развитием обратимой (после отмены препарата) острой почечной недостаточности. Небольшое временное повышение концентрации мочевины в крови и креатинина может наблюдаться в случаях нарушенной функции почек, особенно на фоне одновременно проводимого лечения диуретиками. В случаях значительного снижения функции почек (КК менее 30 мл/мин) требуется осторожность и контроль почечной функции.

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани отмечался редко у больных, лечившихся ингибиторами АПФ, включая препарат Диротон®, который может возникнуть в любой период лечения. В таком случае лечение препаратом Диротон® необходимо как можно скорее прекратить и за больным установить наблюдение до полной регрессии симптомов. В случаях, когда возник отек только лица и губ, состояние чаще всего проходит без лечения, однако, возможно назначение антигистаминных средств. Ангионевротический отек с отеком гортани может быть фатальным. Когда охвачены язык, надгортанник или гортань может произойти обструкция дыхательных путей, поэтому надо немедленно проводить соответствующую терапию (0.3-0.5 мл раствора эпинефрина (адреналина) 1:1000 п/к, введение ГКС, антигистаминных препаратов) и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей. У больных, у которых в анамнезе уже был ангионевротический отек, не связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ, может быть повышен риск его развития во время лечения ингибитором АПФ.

Анафилактическая реакция отмечена и у больных, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран (AN69®), которые одновременно принимают Диротон®. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого антигипертензивного средства.

В отдельных случаях десенсибилизации против аллергенов членистоногих лечение ингибиторами АПФ сопровождалось реакциями повышенной чувствительности. Подобного можно избежать, если предварительно временно прервать прием ингибиторов АПФ.

У больных при обширном хирургическом вмешательстве или во время проведения общей анестезии ингибиторы АПФ (в частности, лизиноприл) могут блокировать образование ангиотензина II. Снижение АД, ассоциированное с этим механизмом действия, корректируется увеличением ОЦК. Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить врача-анестезиолога о применении препарата Диротон®.

Применение препарата в рекомендуемых дозах пациентами пожилого возраста может сопровождаться повышением концентрации лизиноприла в крови, поэтому подбор дозы требует особого внимания и осуществляется в зависимости от функции почек и АД больного. Вместе с тем, у пожилых и молодых пациентов антигипертензивный эффект препарата Диротон® выражен в одинаковой степени.

При применении ингибиторов АПФ отмечался кашель (сухой, длительный, который исчезает после прекращения лечения ингибиторами АПФ). При дифференциальном диагнозе кашля, надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

В некоторых случаях отмечалась гиперкалиемия. Факторы риска для развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет, прием препаратов калия или препаратов, вызывающих увеличение содержания калия в крови (например, гепарин), особенно у больных с нарушенной функцией почек.

В период лечения препаратом необходим регулярный контроль в плазме крови ионов калия, глюкозы, мочевины, липидов.

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. этанол усиливает гипотензивное действие препарата.

Следует соблюдать осторожность при выполнении физических упражнений, при жаркой погоде (риск развития дегидратации и чрезмерного снижения АД из-за снижения ОЦК).

Поскольку нельзя исключить потенциальный риск возникновения агранулоцитоза, требуется периодический контроль картины крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При появлении побочных реакций со стороны ЦНС не рекомендуется управление транспортными средствами, а также выполнение работы, связанной с повышенным риском.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, придание больному горизонтального положения с приподнятыми ногами, восполнение ОЦК (в/в введение плазмозамещающих растворов), симптоматическая терапия, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ОЦК, мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза. Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, повышается риск развития гиперкалиемии, особенно у больных с нарушенной функцией почек. Поэтому совместное назначение возможно только на основе индивидуального решения врача при регулярном контроле содержания калия в сыворотке крови и функции почек.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, диуретиками и другими гипотензивными средствами наблюдается усиление гипотензивного действия препарата.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат) в/в, описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

При одновременном применении с вазодилататорами, барбитуратами, фенотиазинами, трициклическими антидепрессантами, этанолом усиливается гипотензивное действие препарата.

При одновременном применении с НПВП (в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2), эстрогенами, а также адреномиметиками снижается антигипертензивное действие лизиноприла.

При одновременном применении с препаратами лития замедляется выведения лития из организма (усиление кардиотоксического и нейротоксического действия лития).

При одновременном применении с антацидами и колестирамином снижается всасывание в ЖКТ.

Препарат усиливает нейротоксичность салицилатов, ослабляет действие гипогликемических средств для приема внутрь, норэпинефрина, эпинефрина и противоподагрических препаратов, усиливает эффекты (включая побочные) сердечных гликозидов, действие периферических миорелаксантов, уменьшает выведение хинидина.

Уменьшает эффект пероральных контрацептивов.

При одновременном приеме метилдопы повышается риск развития гемолиза.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ДИСКУС КОМПОЗИТУМ (DISCUS COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Discus intervertebralis suis (дискус интервертебралис суис) D8	22 мкл
Acidum ascorbicum (ацидум аскорбикум) D6	22 мкл
Thiaminum hydrochloricum (тиаминум гидрохлорикум) D6	22 мкл
Natrium riboflavinum phosphoricum (натриум рибофлавинум фосфорикум) D6	22 мкл
Pyridoxinum hydrochloricum (пиридоксинум гидрохлорикум) D6	22 мкл
Nicotinamidum (никотинамидум) D6	22 мкл
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D10	22 мкл
Cartilago suis (картиляго суис) D8	22 мкл
Medulla ossis suis (медулла оссис суис) D10	22 мкл
Embryo totalis suis (эмбрио тоталис суис) D10	22 мкл
Suprarenalis glandula suis (супрареналис гландула суис) D10	22 мкл
Pulsatilla pratensis (пульсатилла пратенсис) D6	22 мкл
Hydrargyrum oxydatum rubrum (гидраргирум оксидатум рубрум) D10	22 мкл
Sulfur (сульфур) D28	22 мкл
Cimicifuga racemosa (цимицифуга рацемоза) D4	22 мкл
Ledum palustre (ледум палюстре) D4	22 мкл
Pseudognaphalium obtusifolium (псеудогнафалиум обтусифолиум) D3	22 мкл
Citrullus colocynthis (цитруллюс колоцинтис) D4	22 мкл
Secale cornutum (секале корнутум) D6	22 мкл
Argentum metallicum (аргентум металликум) D10	22 мкл
Zincum metallicum (цинкум металликум) D10	22 мкл
Cuprum aceticum (купрум ацетикум) D6	22 мкл
Aesculus hippocastanum (эскулюс гиппокаштанум) D6	22 мкл
Medorrhinum (медоринум) D18	22 мкл
Ranunculus bulbosus (ранункулюс бульбосус) D4	22 мкл
Ammonium chloratum (аммониум хлоратум) D8	22 мкл
Cinchona pubescens (цинхона пубесценс) D4	22 мкл
Kalium carbonicum (калиум карбоникум) D6	22 мкл
Sepia officinalis (сепия оффициналис) D10	22 мкл
Acidum picrinicum (ацидум пикриникум) D6	22 мкл
Berberis vulgaris (берберис вульгарис) D4	22 мкл
Acidum silicicum (ацидум силицикум) D6	22 мкл
Calcium phosphoricum (кальциум фосфорикум) D10	22 мкл
Acidum DL-alpha-liponicum (ацидум ДЛ-альфа-липоникум) D8	22 мкл
Natrium diethyloxalaceticum (натриум диэтилоксалацетикум) D6	22 мкл
Nadidum (надидум) D6	22 мкл
Coenzym A (коэнзим А) D10	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

5 ампул по 2,2 мл
Discus compositum
Дискус композитум
Гомеопатический лекарственный препарат
Раствор для внутримышечного введения
гомеопатический
-Heel

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Многокомпонентный гомеопатический препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

ПОКАЗАНИЯ

- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы, остеохондроз позвоночника).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают **взрослым** в/м по 1 ампуле 1-3 раза в неделю.

Курс лечения – 2-8 недель. Увеличение продолжительности курса лечения возможно по назначению врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции, в редких случаях может наблюдаться повышенное слюноотделение после приема препарата. В этих случаях применение препарата следует прекратить и обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью клинических данных);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период кормления грудью препарат может применяться только после предварительной консультации с врачом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При приеме гомеопатических лекарственных средств могут временно обостряться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прервать прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

При отсутствии терапевтического эффекта, а также появлении побочных эффектов, не описанных в инструкции, следует обратиться к врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Назначение комплексных гомеопатических препаратов не исключает использование других лекарственных средств, применяемых при данном заболевании.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БИОЛОГИШЕ ХАЙЛЬМИТТЕЛЬ
ХЕЕЛЬ ГмбХ
Эксклюзивный дистрибьютор в России
ЗАО "АРНЕБИЯ"
115193 Москва, Южнопортовая ул. 6/28
Тел.: (495) 913-84-97

ДИУВЕР (DIUVER)

TORASEMIDE

зарегистрировано и произведено
PLIVA HRVATSKA d.o.o. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой "915" на другой стороне.

	1 таб.
торасемид	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 58.44 мг, крахмал кукурузный – 14.56 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 0.8 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.6 мг, магния стеарат – 0.6 мг.

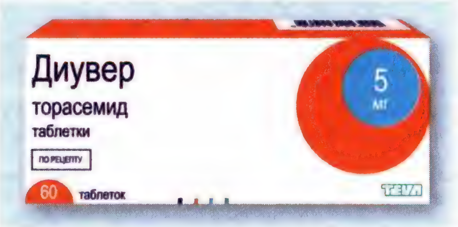
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой "916" на другой стороне.

	1 таб.
торасемид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 116.88 мг, крахмал кукурузный – 29.12 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 1.6 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1.2 мг, магния стеарат – 1.2 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

"Петлевой" диуретик. Основной механизм действия препарата обусловлен обратимым связыванием торасемида с контрансportером $Na^+/2Cl^-/K^+$, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящего отдела петли Генле. В результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия и уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды. Блокирует альдостероновые рецепторы в миокарде, уменьшает фиброз и улучшает диастолическую функцию миокарда.

Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом проявляет большую активность и его действие более продолжительно.

Максимальный диуретический эффект развивается через 2-3 ч после приема препарата внутрь.

Торасемид можно применять в течение длительного времени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь торасемид быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} торасемида в плазме достигается через 1-2 ч после приема препарата внутрь после еды. Биодоступность – 80-90% с незначительными индивидуальными вариациями.

Распределение

Связывание с белками плазмы – более 99%. Кажущийся V_d составляет 16 л.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени с участием изоферментов системы цитохрома P450. В результате последовательных реакций окисления, гидроксилирования или кольцевого гидроксилирования образуются 3 метаболита (M1, M3 и M5), связывание которых с белками плазмы составляет 86%, 95% и 97% соответственно. $T_{1/2}$ торасемида и его метаболитов составляет 3-4 ч и не изменяется при хронической почечной недостаточности. Общий клиренс составляет 40 мл/мин, почечный клиренс – 10 мл/мин.

В среднем около 83% от принятой дозы выводится почками: в неизмененном виде (24%) и в виде преимущественно неактивных метаболитов (M1 – 12%, M3 – 3%, M5 – 41%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности $T_{1/2}$ торасемида не изменяется, $T_{1/2}$ метаболитов M3 и M5 увеличивается. Торасемид и его метаболиты незначительно выводятся с помощью гемодиализа и гемофильтрации.

При печеночной недостаточности концентрация торасемида в плазме крови повышается вследствие снижения метаболизма препарата в печени.

У пациентов с сердечной или печеночной недостаточностью $T_{1/2}$ торасемида и метаболита M5 незначительно увеличен, кумуляция препарата маловероятна.

ПОКАЗАНИЯ

- отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, почек и легких;
- артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут после завтрака, запивая небольшим количеством воды.

Отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени, легких и почек

Терапевтическая доза составляет 5 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу следует постепенно увеличить до 20-40 мг 1 раз/сут, в отдельных случаях – до 200 мг/сут. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 2.5 мг (1/2 таб. 5 мг) 1 раз/сут. При необходимости доза может быть увеличена до 5 мг 1 раз/сут.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса: гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, метаболический алкалоз. Симптомами, указывающими на развитие нарушений электролитного и кислотно-щелочного состояния, могут быть головная боль, спутанность сознания, судороги, тетания, мышечная слабость, нарушения ритма сердца и диспепсические расстройства; гиповолемия и дегидратация (чаще у пациентов пожилого возраста), которые могут привести к гемоконцентрации с тенденцией к развитию тромбоза.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмии, снижение ОЦК.

Со стороны обмена веществ: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия; преходящее повышение концентрации креатинина и мочевины в крови; повышение концентрации мочевой кислоты в крови, что может вызвать или усилить проявления подагры; снижение толерантности к глюкозе (возможна манифестация латентно протекающего сахарного диабета).

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, острая задержка мочи (например, при гиперплазии предстательной железы, сужении мочеиспускательного канала, гидронефрозе); интерстициальный нефрит, гематурия, снижение потенции.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, внутрипеченочный холестаз, повышение активности печеночных ферментов, острый панкреатит.

Со стороны ЦНС и органа слуха: нарушение слуха, обычно обратимое, и/или шум в ушах, особенно у пациентов с почечной недостаточностью или гипопротеинемией (нефротический синдром), парестезии.

Со стороны кожных покровов: кожный зуд, крапивница, другие виды сыпи или буллезное поражение кожи, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, пурпура, лихорадка, васкулит, эозинофилия, фотосенсибилизация; тяжелые анафилактические или анафилактоидные реакции вплоть до шока, которые до настоящего времени были описаны лишь после в/в введения.

Со стороны периферической крови: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая или гемолитическая анемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к торасемиду;
- почечная недостаточность с анурией;
- печеночная кома и прекома;
- выраженная гипокалиемия;
- выраженная гипонатриемия;
- гиповолемия (с артериальной гипотензией или без нее) или дегидратация;
- резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии (включая одностороннее поражение мочевыводящих путей);
- гликозидная интоксикация;
- острый гломерулонефрит;
- декомпенсированный аортальный и митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- повышение центрального венозного давления (более 10 мм рт.ст.);
- гиперурикемия;
- возраст до 18 лет;
- период лактации;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- аллергия к сульфонамидам (сульфаниламидные противомикробные средства или препараты сульфонилмочевины).

С *осторожностью* следует назначать при артериальной гипотензии, стенозирующем атеросклерозе церебральных артерий, гипопротеинемии, предрасположенности к гиперурикемии, нарушении оттока мочи (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, сужении мочеиспускательного канала или гидронефроз), желудочковой аритмии в анамнезе, остром инфаркте миокарда (увеличение риска развития кардиогенного шока), при диарее, панкреатите, сахарном диабете (снижение толерантности к глюкозе), гепаторенальном синдроме, подагре, анемии, беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности Диувер можно применять только в том случае, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода, только под контролем врача и только в минимальных дозах.

Торасемид не обладает тератогенным эффектом и фетотоксичностью, проникает через плацентарный барьер, вызывая нарушения водно-электролитного обмена и тромбоцитопению у плода.

Неизвестно, выделяется ли торасемид с грудным молоком. При необходимости применения препарата Диувер в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Диуретический эффект сохраняется до 18 ч, это облегчает переносимость терапии из-за отсутствия очень частого мочеиспускания в первые часы после приема препарата внутрь, ограничивающего активность пациентов.

Применять строго по назначению врача.

Пациенты с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам и производным сульфонилмочевины могут иметь перекрестную чувствительность к препарату Диувер.

Пациентам, получающим высокие дозы препарата Диувер в течение длительного периода, во избежание развития гипонатриемиии, метаболического алкалоза и гипокалиемии, рекомендуется диета с достаточным содержанием поваренной соли и применение препаратов калия.

Повышенный риск развития нарушений водно-электролитного баланса отмечается у больных с почечной недостаточностью. В ходе курсового лечения необходимо периодически контролировать концентрацию электролитов в плазме крови (в т.ч. натрий, кальций, калий, магний), кислотно-основное состояние, остаточный азот, креатинин, мочевую кислоту и проводить при необходимости соответствующую коррекционную терапию (с большей кратностью у пациентов с частой рвотой и на фоне парентерально вводимых жидкостей).

При появлении или усилении азотемии и олигурии у пациентов с тяжелыми прогрессирующими заболеваниями почек, рекомендуется приостановить лечение.

Подбор режима дозирования у пациентов с асцитом на фоне цирроза печени следует проводить в условиях стационара (нарушения водно-электролитного баланса могут повлечь развитие печеночной комы). Данной категории пациентов показан регулярный контроль электролитов плазмы крови.

У больных сахарным диабетом или со сниженной толерантностью к глюкозе требуется периодический контроль концентрации глюкозы в крови и моче.

У больных в бессознательном состоянии, с гиперплазией предстательной железы, сужением мочеточников необходим контроль диуреза в связи с возможностью острой задержки мочи.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациенты должны воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: чрезмерно повышенный диурез, сопровождающийся снижением ОЦК и нарушением электролитного баланса крови, с последующим выраженным снижением АД, сонливостью, спутанностью сознания, коллапсом; возможны желудочно-кишечные расстройства.

Лечение: специфического антидота нет. Следует вызвать рвоту, провести промывание желудка, назначить активированный уголь. Снижение дозы или отмена препарата и одновременно восполнение ОЦК и показателей водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного баланса под контролем сывороточных концентраций электролитов, гематокрита, симптоматическое лечение. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Торасемид повышает концентрацию и риск развития нефро- и ототоксического действия цефалоспоринов, аминогликозидов, хлорамфеникола, этакриновой кислоты, цисплатина, амфотерицина В (вследствие конкурентного выведения почками).

Торасемид повышает эффективность диазоксида и теофиллина, снижает эффективность гипогликемических средств, аллопуринола.

Прессорные амины и торасемид взаимно снижают эффективность.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию торасемида в сыворотке крови.

При одновременном применении ГКС, амфотерицина В повышается риск развития гипокалиемии, с сердечными гликозидами – возрастает риск развития гликозидной интоксикации вследствие гипокалиемии (для высоко- и низкополярных) и удлинения $T_{1/2}$ (для низкополярных).

Торасемид снижает почечный клиренс препаратов лития и повышает вероятность развития интоксикации.

НПВС, сукральфат снижают диуретический эффект вследствие ингибирования синтеза простагландина, нарушения активности ренина в плазме крови и выведения альдостерона.

Торасемид усиливает гипотензивное действие гипотензивных средств, нервно-мышечную блокаду деполяризующих миорелаксантов (суксаметоний) и ослабляет действие недеполяризующих миорелаксантов (тубокурарин).

При одновременном приеме салицилатов в высоких дозах на фоне терапии торасемидом увеличивается риск проявления их токсичности (вследствие конкурентного выведения почками).

Последовательное или одновременное применение торасемида с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II может привести к сильному снижению АД. Этого можно избежать, снизив дозу торасемида или временно отменив его.

При одновременном применении с пробенецидом или метотрексатом возможно уменьшение эффективности торасемида (одинаковый путь секреции). С другой стороны торасемид может приводить к снижению почечной элиминации этих лекарственных средств.

При одновременном применении циклоспорина и торасемида увеличивается риск развития подагрического артрита вследствие того, что циклоспорин может вызвать нарушение экскреции уратов почками, а торасемид – гиперурикемию.

Сообщалось, что у пациентов с высоким риском развития нефропатии, получающих торасемид внутрь, при введении рентгеноконтрастных средств нарушения функций почек наблюдались чаще, чем у пациентов с высоким риском развития нефропатии, которым перед введением рентгеноконтрастных средств проводили в/в гидратацию.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте и температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

VIDAL
VIDAL
VIDAL

★ДИФЛЮКАН® (DIFLUCAN®)

FLUCONAZOLE

зарегистрировано и произведено
PFIZER PGM (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №4, с бирюзовой крышкой и белым корпусом, с маркировкой в виде логотипа "Pfizer" и "FLU-50" черного цвета; содержимое капсул – порошок от белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
флуконазол	50 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 49.708 мг, крахмал кукурузный – 16.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.117 мг, магния стеарат – 1.058 мг, натрия лаурилсульфат – 0.117 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид (Е171) – 4.47%, краситель синий патентованный (Е131) – 0.03%, желатин – до 100%.

Состав чернил: шеллаковая глазурь – 63%, железа оксид черный (Е172) – 25%, N-бутиловый спирт – 8.995%, промышленный метилированный спирт 74OP – 2%, лецитин соевый – 1%, противопенный компонент DC1510 – 0.005%.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, №1, с бирюзовыми крышкой и корпусом, с маркировкой в виде логотипа "Pfizer" и "FLU-150" черного цвета; содержимое капсул – порошок от белого до бледно-желтого цвета.

	1 капс.
флуконазол	150 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 149.123 мг, крахмал кукурузный – 49.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.352 мг, магния стеарат – 3.173 мг, натрия лаурилсульфат – 0.352 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид (Е171) – 1.47%, краситель синий патентованный (Е131) – 0.03%, желатин – до 100%.

Состав чернил: шеллаковая глазурь – 63%, железа оксид черный (Е172) – 25%, N-бутиловый спирт – 8.995%, промышленный метилированный спирт 74OP – 2%, лецитин соевый – 1%, противопенный компонент DC1510 – 0.005%.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь белого или почти белого цвета, свободный от видимых загрязнений.

	1 мл готовой susp.
флуконазол	10 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 4.2 мг, натрия бензоат – 2.37 мг, камедь ксантановая – 2.03 мг, титана диоксид (Е171) – 1 мг, сахароза – 576.23 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1 мг, натрия цитрата дигидрат – 3.17 мг, ароматизатор апельсиновый (содержит апельсиновое эфирное масло, мальтодекстрин и воду) – 10 мг.

50 мг – флаконы пластиковые объемом 5 мл (1) в комплекте с мерной ложкой – пачки картонные.

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
флуконазол	2 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9 мг, вода д/и – до 1 мл.

50 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

100 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

200 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Pfizer
ДИФЛЮКАН®
150 мг ФЛУКОНАЗОЛ капсулы
4 капсулы

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковый препарат триазольного ряда, является мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Показана активность флуконазола in vitro и при клинических инфекциях в отношении большинства следующих микроорганизмов: Candida alhicans, Candida glabrata (многие штаммы умеренно чувствительны), Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Cryptococcus neoformans.

Была показана активность флуконазола in vitro в отношении следующих микроорганизмов, однако клиническое значение этого неизвестно: Candida dubliniensis, Candida guilliermondii, Candida kefyr, Candida lusitaniae.

При приеме внутрь и при в/в введении флуконазол проявлял активность на различных моделях грибковых инфекций у животных. Продемонстрирована активность препарата при оппортунистических микозах, в т.ч. вызванных Candida spp. (включая генерализованный кандидоз у животных со сниженным иммунитетом), Cryptococcus neoformans (включая внутричерепные инфекции), Microsporum spp. и Trychoptyton spp. Установлена также активность флуконазола на моделях эндемических микозов у животных, включая инфекции, вызванные Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis (включая внутричерепные инфекции) и Histoplasma capsulatum у животных с нормальным и со сниженным иммунитетом.

Флуконазол обладает высокой специфичностью в отношении грибковых ферментов, зависимых от цитохрома P450. Терапия флуконазолом по 50 мг/сут в течение до 28 суток не влияет на концентрацию тестостерона в плазме у мужчин или концентрацию стероидов у женщин детородного возраста. Флуконазол в дозе 200-400 мг/сут не оказывал клинически значимого влияния на уровни эндогенных стероидов и их реакцию на стимуляцию АКТГ у здоровых мужчин-добровольцев.

Механизмы развития резистентности к флуконазолу

Резистентность к флуконазолу может развиться в следующих случаях: качественное или количественное изменение фермента, являющегося мишенью для флуконазола (ланостерил 14-α-деметилазы), уменьшение доступа к мишени флуконазола или комбинация этих механизмов.

Точечные мутации в гене ERG11, кодирующем фермент-мишень, приводят к видоизменению мишени и снижению аффинности к азолам. Увеличение экспрессии гена ERG11 приводит к продукции высоких концентраций фермента-мишени, что создает потребность в увеличении концентрации флуконазола во внутриклеточной жидкости для подавления всех молекул фермента в клетке.

Второй значительный механизм резистентности заключается в активном выведении флуконазола из внутриклеточного пространства посредством активации двух типов транспортеров, участвующих в активном выведении (эффлюксе) препаратов из грибковой клетки. К таким транспортерам относится главный посредник, кодируемый генами MDR (множественной лекарственной устойчивости), и суперсемейство АТФ-связывающей кассеты транспортеров, кодируемое генами CDR (генами резистентности грибов Candida spp. к азоловым антимикотикам).

Гиперэкспрессия гена MDR приводит к резистентности к флуконазолу, в то же время гиперэкспрессия генов CDR может приводить к резистентности к различным азолам.

Резистентность к Candida glabrata обычно опосредована гиперэкспрессией гена CDR, что приводит к резистентности ко многим азолам. Для тех штаммов, у которых МИК определяется как промежуточная (16-32 мкг/мл) рекомендуется применять максимальные дозы флуконазола.

Candida krusei следует рассматривать как возбудитель, резистентный к флуконазолу. Механизм резистентности связан со сниженной чувствительностью фермента-мишени к ингибирующему воздействию флуконазола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика флуконазола сходна при в/в введении и при приеме внутрь.

Всасывание

После приема внутрь флуконазол хорошо абсорбируется, его уровни в плазме крови (и общая биодоступность) превышают 90% от уровней флуконазола в плазме крови при в/в введении. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию при приеме внутрь. C_{max} достигается через 0.5-1.5 ч после приема флуконазола натощак. Концентрация в плазме крови пропорциональна дозе.

Распределение

90% C_{ss} достигается к 4-5-му дню после начала терапии (при многократном приеме 1 раз/сут).

Введение ударной дозы (в 1-й день), в 2 раза превышающей среднюю суточную дозу, позволяет достичь C_{ss} 90% ко 2-му дню.

V_d приближается к общему содержанию воды в организме. Связывание с белками плазмы крови низкое (11-12%).

Флуконазол хорошо проникает во все жидкости организма. Уровни флуконазола в слюне и мокроте сходны с его концентрациями в плазме крови.

У больных грибковым менингитом уровни флуконазола в спинномозговой жидкости составляют около 80% от его уровней в плазме крови.

В роговом слое, эпидермисе, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. Флуконазол накапливается в роговом слое. При приеме в дозе 50 мг 1 раз/сут концентрация флуконазола через 12 дней составила 73 мкг/г, а через 7 дней после прекращения лечения – только 5.8 мкг/г. При применении в дозе 150 мг 1 раз/нед. концентрация флуконазола в роговом слое на 7-й день составляла 23.4 мкг/г, а через 7 дней после приема второй дозы – 7.1 мкг/г. Концентрация флуконазола в ногтях после 4-месячного применения в дозе 150 мг 1 раз/нед. составила 4.05 мкг/г в здоровых и 1.8 мкг/г в пораженных ногтях; через 6 мес после завершения терапии флуконазол по-прежнему определялся в ногтях.

При сравнении концентраций в слюне и плазме крови после однократного приема флуконазола в дозе 100 мг в форме капсулы и суспензии для приема внутрь (полоскание и сохранение во рту в течение 2 мин и проглатывание) установлено, что C_{max} флуконазола в слюне после приема суспензии наблюдалась через 5 мин и в 182 раза превышала C_{max} в слюне после приема капсулы (достигалась через 4 ч). Примерно через 4 ч концентрации флуконазола в слюне были одинаковыми. Средняя AUC_{0-96} в слюне была значительно выше при приеме суспензии, чем капсулы. Существенных различий скорости выведения из слюны или показателей фармакокинетики в плазме крови при применении флуконазола в виде двух форм выпуска не выявлено.

Метаболизм и выведение

Флуконазол выводится, в основном, почками; примерно 80% введенной дозы обнаруживают в моче в неизмененном виде. Клиренс флуконазола пропорционален КК. Циркулирующие метаболиты не обнаружены.

$T_{1/2}$ из плазмы составляет около 30 ч. Длительный $T_{1/2}$ из плазмы позволяет принимать флуконазол однократно при вагинальном кандидозе и 1 раз/сут или 1 раз/нед. при других показаниях.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Таблица. Фармакокинетические параметры флуконазола у **детей**

Возраст	Доза	$T_{1/2}$ (ч)	AUC (мкг×ч/мл)
11 дней-11 мес	однократно в/в 3 мг/кг	23	110.1
9 мес-13 лет	однократно внутрь 2 мг/кг	25.0	94.7
	однократно внутрь 8 мг/кг	19.5	362.5
5-15 лет	многократно в/в 2 мг/кг	17.4*	67.4*
	многократно в/в 4 мг/кг	15.2*	139.1*
	многократно в/в 8 мг/кг	17.6*	196.1*
Средний возраст 7 лет	многократно внутрь 3 мг/кг	15.5	41.6

* – показатель, отмеченный в последний день.

Недоношенным детям (около 28 недель развития) флуконазол вводили в/в в дозе 6 мг/кг каждый 3-й день до введения максимум 5 доз в то время, пока дети оставались в ОИТ. Средний $T_{1/2}$ составил 74 ч (в пределах 44-185 ч) в 1-й день, с уменьшением на 7-й день в среднем до 53 ч (в пределах 30-131 ч) и на 13-й день в среднем до 47 ч (в пределах 27-68 ч). Значения AUC составляли 271 мкг×ч/мл (в пределах 173-385 мкг×ч/мл) в 1-й день, затем увеличивались до 490 мкг×ч/мл (в пределах 292-734 мкг×ч/мл) на 7-й день и снизились в среднем до 360 мкг×ч/мл (в пределах 167-566 мкг×ч/мл) к 13-му дню.

V_d составил 1183 мл/кг (в пределах 1070-1470 мл/кг) в 1-й день, затем увеличился в среднем до 1184 мл/кг (в пределах 510-2130 мл/кг) на 7-й день и до 1328 мл/кг (в пределах 1040-1680 мл/кг) на 13-й день.

У **пациентов пожилого возраста (65 лет и старше)** при однократном применении флуконазола в дозе 50 мг внутрь (в некоторых случаях с одновременным применением диуретика) установлено, что C_{max} достигалась через 1.3 ч после приема и составляла 1.54 мкг/мл, средние значения AUC 76.4±20.3 мкг×ч/мл, средний $T_{1/2}$ составлял 46.2 ч.

Значения этих фармакокинетических параметров выше, чем у молодых пациентов. Одновременное применение диуретиков не вызывало выраженного изменения AUC и C_{max}. КК (74 мл/мин), процент препарата, выводимого с мочой в неизмененном виде (0-24 ч, 22%) и почечный клиренс флуконазола (0.124 мл/мин/кг) у пожилых пациентов ниже по сравнению с молодыми. Более высокие значения фармакокинетических параметров у пожилых пациентов, принимающих флуконазол, вероятно, связаны с пониженной почечной функцией, характерной для пожилого возраста.

ПОКАЗАНИЯ

- криптококкоз, включая криптококковый менингит и инфекции другой локализации (например, легких, кожи), в т.ч. у больных с нормальным иммунным ответом и у больных СПИД, реципиентов пересаженных органов и больных с другими формами иммунодефицита; поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов криптококкоза у больных СПИД;
- генерализованный кандидоз, включая кандидемию, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивной кандидозной инфекции, такие как инфекции брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей, в т.ч. у больных со злокачественными опухолями, находящихся в ОИТ и получающих цитотоксические или иммуносупрессивные средства, а также у больных с другими факторами, предрасполагающими к развитию кандидоза;
- кандидоз слизистых оболочек, включая слизистые оболочки полости рта и глотки, пищевода, неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия, кожно-слизистый и хронический атрофический кандидоз полости рта (связанный с ношением зубных протезов), в т.ч. у больных с нормальной и подавленной иммунной функцией; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД;
- генитальный кандидоз; острый или рецидивирующий вагинальный кандидоз; профилактика с целью уменьшения частоты рецидивов вагинального кандидоза (3 и более эпизодов в год); кандидозный баланит;
- профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными опухолями, предрасположенных к развитию таких инфекций в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии;
- микозы кожи, включая микозы стоп, тела, паховой области, отрубевидный лишай, онихомикозы и кожные кандидозные инфекции;
- глубокие эндемические микозы у больных с нормальным иммунитетом, кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лечение можно начинать до получения результатов посева и других лабораторных исследований. Однако терапию необходимо изменить соответствующим образом, когда результаты этих исследований станут известными.

Суточная доза флуконазола зависит от характера и тяжести грибковой инфекции. При вагинальном кандидозе в большинстве случаев эффективен однократный прием препарата. При инфекциях, требующих повторного приема противогрибкового препарата, лечение следует продолжать до исчезновения клинических или лабораторных признаков грибковой инфекции. Больным СПИД и криптококковым менингитом или рецидивирующим орофарингеальным кандидозом для профилактики рецидива инфекции обычно необходима поддерживающая терапия.

Взрослым при *криптококковом менингите и криптококковых инфекциях* другой локализации в первый день назначают в среднем 400 мг, а затем продолжают лечение в дозе 200-400 мг 1 раз/сут. Длительность лечения криптококковых инфекций зависит от наличия клинического и микологического эффекта; при криптококковом менингите лечение обычно продолжают по крайней мере 6-8 недель.

Для *профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИД* после завершения полного курса первичного лечения терапию флуконазолом в дозе 200 мг/сут можно продолжать в течение очень длительного срока.

При *кандидемии, диссеминированном кандидозе* и других инвазивных кандидозных инфекциях доза составляет в среднем 400 мг в первые сутки, а затем по 200 мг/сут. В зависимости от выраженности клинического эффекта доза может быть увеличена до 400 мг/сут. Длительность терапии зависит от клинической эффективности.

При *орофарингеальном кандидозе* препарат назначают в среднем по 50-100 мг 1 раз/сут на 7-14 дней. При необходимости, у больных с выраженным снижением иммунитета, лечение можно продолжать в течение более длительного времени. При атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов, препарат назначают в средней дозе 50 мг 1 раз/сут в течение 14 дней в сочетании с местными антисептическими средствами для обработки протеза.

При *других кандидозных инфекциях слизистых оболочек* (за исключением генитального кандидоза), например эзофагите, неинвазивных бронхолегочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек, эффективная доза составляет в среднем 50-100 мг/сут при длительности лечения 14-30 дней.

Для *профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИД* после завершения полного курса первичной терапии флуконазол может быть назначен по 150 мг 1 раз/нед.

При *вагинальном кандидозе* флуконазол принимают однократно внутрь в дозе 150 мг.

Для *снижения частоты рецидивов вагинального кандидоза* препарат можно применить в дозе 150 мг 1 раз/мес. Длительность терапии определяют индивидуально; она варьирует от 4 до 12 мес. Некоторым больным может потребоваться более частое применение. Применение препарата в однократной дозе у детей в возрасте до 18 лет и пациентов старше 60 лет без назначения врача не рекомендуется.

При *баланите, вызванном Candida spp.*, флуконазол назначают однократно в дозе 150 мг внутрь.

Для *профилактики кандидоза* рекомендуемая доза флуконазола составляет 50-400 мг 1 раз/сут в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. При наличии высокого риска генерализованной инфекции, например у больных с выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз/сут. Дифлюкан® назначают за несколько дней до ожидаемого развития нейтропении и после увеличения числа нейтрофилов более 1000/мкл лечение продолжают еще в течение 7 сут.

При *инфекциях кожи, включая микозы стоп, гладкой кожи, паховой области и кандидозных инфекциях*, рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз/нед. или 50 мг 1 раз/сут. Длительность терапии в обычных случаях составляет 2-4 нед., однако при микозах стоп может потребоваться более длительная терапия (до 6 нед.).

При *отрубевидном лишае* рекомендуемая доза составляет 300 мг 1 раз/нед. в течение 2 недель; некоторым больным требуется третья доза 300 мг/нед., в то время как для некоторых больных оказывается достаточным однократный прием препарата в дозе 300-400 мг. Альтернативной схемой лечения является применение препарата по 50 мг 1 раз/сут в течение 2-4 нед.

При *онихомикозе* рекомендуемая доза составляет 150 мг 1 раз/нед. Лечение следует продолжать до замещения инфицированного ногтя (вырастания неинфицированного ногтя). Для повторного роста ногтей на пальцах рук и стоп обычно требуется 3-6 мес и 6-12 мес соответственно. Однако скорость роста может варьировать в широких пределах у разных людей, а также в зависимости от возраста. После успешного лечения длительно сохраняющихся хронических инфекций иногда наблюдается изменение формы ногтей.

При *глубоких эндемических микозах* может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут в течение до 2 лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она составляет при кокцидиоидомикозе – 11-24 мес, при паракокцидиоидомикозе – 2-17 мес, при споротрихозе – 1-16 мес и при гистоплазмозе – 3-17 мес.

У **детей**, как и при сходных инфекциях у взрослых, длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта. Суточная доза для детей не должна превышать таковую для взрослых. Дифлюкан® применяют ежедневно 1 раз/сут.

При *кандидозе слизистых оболочек* рекомендуемая доза препарата Дифлюкан® составляет 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг с целью более быстрого достижения постоянных равновесных концентраций.

Для лечения *генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции* рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

Для *подавления рецидива криптококкового менингита у детей больных СПИД* рекомендованная доза препарата Дифлюкан® составляет 6 мг/кг/сут.

Для *профилактики грибковых инфекций у больных со сниженным иммунитетом*, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии, препарат назначают по 3-12 мг/кг/сут в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении.

При применении препарата у **детей в возрасте 4 недель и менее** следует иметь в виду, что у новорожденных флуконазол выводится медленно.

В **первые 2 недели жизни** препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и детям более старшего возраста, но с интервалом 72 ч.

Детям в возрасте 3 и 4 недель жизни ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

У **пациентов пожилого возраста** при отсутствии признаков почечной недостаточности препарат назначают в средней дозе. **Пожилым пациентам с почечной недостаточностью (КК<50 мл/мин)** требуется коррекция режима дозирования.

Флуконазол выводится в основном с мочой в неизмененном виде. При однократном приеме изменение дозы не требуется. У **пациентов (включая детей) с нарушениями функции почек** при многократном применении препарата следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг, после этого суточную дозу (в зависимости от показаний) определяют по следующей таблице.

КК (мл/мин)	Процент рекомендуемой дозы
> 50	100%
≤ 50 (без диализа)	50%
Регулярный диализ	100% после каждого сеанса диализа

Пациенты, находящиеся на регулярном диализе должны получать 100% рекомендуемой дозы после каждого сеанса диализа. В день, когда диализ не проводится, пациенты должны получать уменьшенную (в зависимости от КК) дозу препарата.

Имеются ограниченные данные о применении флуконазола у пациентов с **недостаточностью функции печени**. В связи с этим, при применении препарата Дифлюкан® у данной категории пациентов следует соблюдать осторожность.

Правила использования препарата

Флуконазол можно принимать внутрь (в форме капсул и суспензии) или вводить в/в (в форме раствора для в/в введения) путем инфузии со скоростью не более 10 мл/мин; выбор пути введения зависит от клинического состояния больного. При переводе пациента с в/в введения на прием препарата внутрь или наоборот изменения суточной дозы не требуется.

Капсулы следует проглатывать целиком.

При приготовлении суспензии для приема внутрь к содержимому одного флакона следует добавить 24 мл воды и тщательно взболтать. Перед каждым применением суспензию следует взбалтывать.

Раствор препарата для в/в введения содержит 0.9% раствор натрия хлорида; в каждых 200 мг (флакон на 100 мл) содержится по 15 ммоль Na^+ и Cl^-. Поэтому у больных, которым требуется ограничение потребления натрия или жидкости, необходимо учитывать скорость введения жидкости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто встречались побочные эффекты, которые были зарегистрированы в клинических и постмаркетинговых (*) исследованиях препарата Дифлюкан®.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение*, судороги*, изменение вкуса*, парестезия, бессонница, сонливость, тремор.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, метеоризм, тошнота, диспепсия*, рвота*, сухость слизистой оболочки полости рта, запор, гепатотоксичность (в некоторых случаях с летальным исходом), повышение концентрации билирубина, сывороточной активности АЛТ и АСТ, ЩФ, нарушение функции печени*, гепатит*, гепатоцеллюлярный некроз*, желтуха*, холестаз, гепатоцеллюлярное повреждение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:* увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия, в т.ч. желудочковая тахисистолическая типа "пируэт".

Со стороны кожных покровов: сыпь, алопеция*, эксфолиативные кожные заболевания*, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез, повышенное потоотделение, лекарственная сыпь.

Со стороны системы кроветворения:* лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны обмена веществ:* повышение уровня холестерина и триглицеридов в плазме, гипокалиемия.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Аллергические реакции:* анафилактические реакции (включая ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд).

Прочие: слабость, астения, повышенная утомляемость, лихорадка, вертиго.

У некоторых больных, особенно с серьезными заболеваниями (СПИД, злокачественные новообразования), при лечении препаратом Дифлюкан® и сходными препаратами наблюдались изменения показателей крови, функции почек и печени, однако клиническое значение этих изменений и их связь с лечением не установлены.

Переносимость препарата обычно очень хорошая.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– одновременное применение терфенадина во время многократного применения флуконазола в дозе 400 мг/сут и более;
– одновременное применение с препаратами, увеличивающими интервал QT и метаболизирующимися с помощью изофермента CYP3A4, такими как цизаприд, астемизол, эритромицин, пимозид и хинидин;
– дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (для порошка для приготовления суспензии);
– непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы (для капсул);
– детский возраст до 3 лет (для капсул);
– повышенная чувствительность к флуконазолу, другим компонентам препарата или азольным веществам со сходной с флуконазолом структурой.

С *осторожностью* назначают препарат при нарушениях показателей функции печени, при нарушении функции почек, при появлении сыпи на фоне применения флуконазола у больных с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями, при одновременном применении терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут, при потенциально проаритмических состояниях у больных с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и контролируемых исследований безопасности применения препарата у беременных женщин не проводилось. Описаны случаи множественных врожденных пороков у новорожденных, матери которых в течение 3 и более месяцев получали терапию флуконазолом в высокой дозе (400-800 мг/сут) по поводу кокцидиоидомикоза. Были отмечены следующие нарушения развития: брахицефалия, нарушение развития лицевой части черепа, нарушение формирования свода черепа, волчья пасть, искривление бедренных костей, истончение и удлинение ребер, артрогрипоз и врожденные пороки сердца. В настоящее время нет доказательств связи перечисленных врожденных нарушений с применением флуконазола в низких дозах (150 мг однократно для лечения вульвовагинального кандидоза) в I триместре беременности.

Следует избегать применения флуконазола при беременности, за исключением случаев тяжелых и потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, когда ожидаемая польза лечения превышает возможный риск для плода. Поэтому **женщинам детородного возраста** следует использовать надежные средства контрацепции.

Флуконазол обнаруживают в грудном молоке в концентрациях, близких к плазменным, поэтому применять Дифлюкан® в период лактации (грудного вскармливания) не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Имелись сообщения о случаях суперинфекции, вызванной отличными от Candida aibicans штаммами Candida, которые часто обладают природной резистентностью к флуконазолу (например, Candida krusei). В подобных случаях может потребоваться альтернативная противогрибковая терапия.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическими изменениями печени, в т.ч. с летальным исходом, главным образом у больных с серьезными сопутствующими заболеваниями. Не отмечено явной зависимости гепатотоксических эффектов флуконазола от общей суточной дозы, длительности терапии, пола и возраста больного. Гепатотоксическое действие флуконазола обычно было обратимым; признаки его исчезали после прекращения терапии. Необходимо наблюдать больных, у которых во время лечения флуконазолом нарушаются показатели функции печени, с целью выявления признаков более серьезного поражения печени. При появлении клинических признаков или симптомов поражения печени, которые могут быть связаны с флуконазолом, препарат следует отменить.

Во время лечения флуконазолом у больных в редких случаях развивались эксфолиативные кожные реакции, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИД более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у больного, получающего лечение по поводу поверхностной грибковой инфекции, сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у больных с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы. Как и при применении других азолов, флуконазол в редких случаях может вызывать анафилактические реакции.

Одновременное применение флуконазола в дозах менее 400 мг/сут и терфенадина следует проводить под тщательным контролем.

Как и другие азолы, флуконазол может вызывать увеличение интервала QT на ЭКГ. При применении флуконазола увеличение интервала QT и мерцание/трепетание желудочков отмечали очень редко у больных с множественными факторами риска, такими как органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса и способствующая развитию подобных нарушений сопутствующая терапия. Поэтому таким пациентам с потенциально проаритмическими состояниями применять флуконазол следует с осторожностью.

Пациентам с заболеваниями печени, сердца и почек перед применением препарата Дифлюкан® рекомендуется проконсультироваться с врачом. При применении препарата Дифлюкан® 150 мг по поводу вагинального кандидоза пациенты должны быть предупреждены, что улучшение симптомов обычно наблюдается через 24 ч, но для их полного исчезновения иногда требуется несколько дней. При сохранении симптомов в течение нескольких дней, следует обратиться к врачу.

Доказательства эффективности флуконазола при лечении других видов эндемичных микозов, таких как паракокцидиоидомикоз, споротрихоз и гистоплазмоз ограничены, что не позволяет определить конкретные рекомендации по дозированию.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Опыт применения препарата Дифлюкан® свидетельствует о том, что ухудшение способности управлять автомобилем и механизмами, связанное с применением препарата, маловероятно.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В одном из случаев передозировки флуконазола у 42-летнего больного, инфицированного ВИЧ, после приема 8200 мг флуконазола появились галлюцинации и параноидальное поведение. Больной был госпитализирован, его состояние нормализовалось в течение 48 ч.

Лечение: в случае передозировки проводится симптоматическая терапия (в т.ч. поддерживающие меры и промывание желудка).

Флуконазол выводится в основном с мочой, поэтому форсированный диурез, вероятно, может ускорить его выведение. Сеанс гемодиализа длительностью 3 ч снижает уровень флуконазола в плазме примерно на 50%.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Однократный или многократный прием флуконазола в дозе 50 мг не влияет на метаболизм феназона (антипирина) при их одновременном приеме.

Одновременное применение флуконазола со следующими препаратами противопоказано

Цизаприд: при одновременном применении флуконазола и цизаприда возможны нежелательные реакции со стороны сердца, в т.ч. желудочковая тахисистолическая аритмия типа "пируэт". Применение флуконазола в дозе 200 мг 1 раз/сут и цизаприда в дозе 20 мг 4 раза/сут приводит к выраженному увеличению плазменных концентраций цизаприда и увеличению интервала QT на ЭКГ. Одновременный прием цизаприда и флуконазола противопоказан.

Терфенадин: при одновременном применении азольных противогрибковых средств и терфенадина возможно возникновение серьезных аритмий в результате увеличения интервала QT. При приеме флуконазола в дозе 200 мг/сут увеличения интервала QT не установлено, однако применение флуконазола в дозах 400 мг/сут и выше вызывает значительное увеличение концентрации терфенадина в плазме крови. Одновременный прием флуконазола в дозах 400 мг/сут и более с терфенадином противопоказан. Лечение флуконазолом в дозах менее 400 мг/сут в сочетании с терфенадином следует проводить под тщательным контролем.

Астемизол: одновременное применение флуконазола с астемизолом или другими препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами системы цитохрома P450, может сопровождаться повышением сывороточных концентраций этих средств. При повышении концентрации астемизола в плазме крови возможно удлинение интервала QT и в некоторых случаях развитие желудочковой тахисистолической аритмии "пируэт". Одновременное применение астемизола и флуконазола противопоказано.

Пимозид: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro или in vivo, одновременное применение флуконазола и пимозида может приводить к угнетению метаболизма пимозида. В свою очередь повышение плазменных концентраций пимозида может приводить к удлинению интервала QT и в некоторых случаях к развитию желудочковой тахисистолической аритмии типа "пируэт". Одновременное применение пимозида и флуконазола противопоказано.

Хинидин: несмотря на то, что не проводилось соответствующих исследований in vitro или in vivo, одновременное применение флуконазола и хинидина может также приводить к угнетению метаболизма хинидина. Применение хинидина связано с удлинением интервала QT и в некоторых случаях с развитием желудочковой тахисистолической аритмии типа "пируэт".

Одновременное применение хинидина и флуконазола противопоказано.

Эритромицин: одновременное применение флуконазола и эритромицина потенциально приводит к повышенному риску развития кардиотоксичности (удлинение интервала QT, желудочковая аритмия типа "пируэт") и, вследствие этого, внезапной сердечной смерти. Одновременное применение флуконазола и эритромицина противопоказано.

Следует соблюдать осторожность и, возможно, корректировать дозы при одновременном применении следующих препаратов и флуконазола

Препараты, влияющие на флуконазол

Гидрохлоротиазид: многократное применение гидрохлоротиазида одновременно с флуконазолом приводит к увеличению концентрации флуконазола в плазме крови на 40%. Эффект такой степени выраженности не требует изменения режима дозирования флуконазола у больных, получающих одновременно диуретики, однако врачу следует это учитывать.

Рифампицин: одновременное применение флуконазола и рифампицина приводит к уменьшению AUC на 25% и уменьшению $T_{1/2}$ флуконазола на 20%. У больных, одновременно принимающих рифампицин, необходимо учитывать целесообразность увеличения дозы флуконазола.

Препараты, на которые влияет флуконазол

Флуконазол является мощным ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19 и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Кроме того, помимо перечисленных далее эффектов, существует риск повышения в плазме крови концентраций и других лекарственных средств, метаболизируемых изоферментами CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 при одновременном приеме с флуконазолом. В связи с этим следует соблюдать осторожность при одновременном применении перечисленных препаратов, а при необходимости – подобных комбинаций. Пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Следует учитывать, что ингибирующий эффект флуконазола сохраняется в течение 4-5 дней после отмены препарата в связи с длительным $T_{1/2}$.

Алфентанил: отмечается уменьшение клиренса и V_d, увеличение $T_{1/2}$ алфентанила. Возможно, это связано с ингибированием изофермента CYP3A4 флуконазолом. Может потребоваться коррекция дозы алфентанила.

Амитриптилин, нортриптилин: увеличение эффекта. Концентрацию 5-нортриптилина и/или S-амитриптилина можно определить в начале комбинированной терапии с флуконазолом и через неделю после начала. При необходимости следует корректировать дозу амитриптилина/нортриптилина.

Амфотерицин В: в исследованиях на мышах (в т.ч. с иммуносупрессией) были отмечены следующие результаты: небольшой аддитивный противогрибковый эффект при системной инфекции, вызванной Candida albicans, отсутствие взаимодействия при внутричерепной инфекции, вызванной Cryptococcus neoformans и антагонизм при системной инфекции, вызванной A. fumigatus. Клиническое значение данных результатов не ясно.

Антикоагулянты: как и другие противогрибковые средства – производные азола, флуконазол при одновременном применении с варфарином увеличивает протромбиновое время (на 12%), в связи с чем возможно развитие кровотечений (гематомы, кровотечения из носа и ЖКТ, гематурия, мелена). У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты, необходимо постоянно контролировать протромбиновое время. Также следует оценить целесообразность коррекции дозы варфарина.

Азитромицин: при одновременном применении внутрь флуконазола в однократной дозе 800 мг с азитромицином в однократной дозе 1200 мг выраженного фармакокинетического взаимодействия не установлено.

Бензодиазепины (короткого действия): после приема внутрь мидазолама флуконазол существенно увеличивает концентрацию мидазолама и психомоторные эффекты, причем это влияние более выражено после приема флуконазола внутрь, чем при его применении в/в. При необходимости сопутствующей терапии бензодиазепинами пациентов, принимающих флуконазол, следует наблюдать с целью оценки целесообразности соответствующего снижения дозы бензодиазепина.

При одновременном приеме триазолама в однократной дозе флуконазол увеличивает AUC триазолама приблизительно на 50%, C_{max} – на 25-32% и $T_{1/2}$ на 25-50% вследствие угнетения метаболизма триазолама. Может понадобиться коррекция дозы триазолама.

Карбамазепин: флуконазол угнетает метаболизм карбамазепина и повышает концентрацию карбамазепина в плазме на 30%. Необходимо учитывать риск развития токсичности карбамазепина. Следует оценить необходимость коррекции дозы карбамазепина в зависимости от концентрации/эффекта.

Блокаторы кальциевых каналов: некоторые антагонисты кальциевых каналов (нифедипин, исрадипин, амлодипин, верапамил и фелодипин) метаболизируются изоферментом CYP3A4. Флуконазол увеличивает системную экспозицию антагонистов кальциевых каналов. Рекомендован контроль развития побочных эффектов.

Циклоспорин: у пациентов с трансплантированной почкой применение флуконазола в дозе 200 мг/сут приводит к медленному повышению концентрации циклоспорина. Однако при многократном приеме флуконазола в дозе 100 мг/сут изменения концентрации циклоспорина у реципиентов костного мозга не наблюдалось. При одновременном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови.

Циклофосфамид: при одновременном применении циклофосфамида и флуконазола отмечается увеличение сывороточных концентраций билирубина и креатинина. Данная комбинация допустима с учетом риска увеличения концентраций билирубина и креатинина.

Фентанил: имеется сообщение об одном летальном исходе, возможно связанном с одновременным приемом фентанила и флуконазола. Предполагается, что нарушения связаны с интоксикацией фентанилом. Было показано, что флуконазол значительно удлиняет время выведения фентанила. Следует учитывать, что повышение концентрации фентанила может привести к угнетению дыхательной функции.

Галофантрин: флуконазол может увеличивать концентрацию галофантрина в плазме крови в связи с ингибированием изофермента CYP3A4.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы: при одновременном применении флуконазола с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизируемыми изоферментом CYP3A4 (такими как, аторвастатин и симвастатин) или изоферментом CYP2D6 (такими как флувастатин), риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается. В случае необходимости одновременной терапии указанными препаратами, следует наблюдать пациентов с целью выявления симптомов миопатии и рабдомиолиза. Необходимо контролировать концентрацию креатининкиназы. В случае значительного увеличения концентрации креатининкиназы или если диагностируется или имеется подозрение на развитие миопатии или рабдомиолиза, терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы следует прекратить.

Лозартан: флуконазол угнетает метаболизм лозартана до его активного метаболита (Е-31 74), который отвечает за большую часть эффектов, связанных с антагонизмом к рецепторам ангиотензина II. Необходим регулярный контроль АД.

Метадон: флуконазол может увеличивать плазменную концентрацию метадона. Может понадобиться коррекция дозы метадона.

НПВП: C_{max} и AUC флурбипрофена увеличиваются на 23% и 81% соответственно. Аналогично C_{max} и AUC фармакологически активного изомера [S-(+)-ибупрофен] повышались на 15% и 82% соответственно при одновременном применении флуконазола с рацемическим ибупрофеном (400 мг). При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг/сут и целекоксиба в дозе 200 мг C_{max} и AUC целекоксиба увеличиваются на 68% и 134% соответственно. В данной комбинации возможно снижение дозы целекоксиба вдвое.

Несмотря на отсутствие целенаправленных исследований флуконазол может увеличивать системную экспозицию других НПВП, метаболизируемых изоферментом CYP2C9 (например, напроксен, лорноксикам, мелоксикам, диклофенак). Может понадобиться коррекция дозы НПВП.

При одновременном применении НПВП и флуконазола пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением с целью выявления и контроля нежелательных реакций и проявления токсичности, связанных с НПВП.

Пероральные контрацептивы: при одновременном применении комбинированного перорального контрацептива с флуконазолом в дозе 50 мг существенного влияния на уровень гормонов не установлено, тогда как при ежедневном приеме 200 мг флуконазола AUC этинилэстрадиола и левоноргестрела увеличивается на 40% и 24% соответственно, а при приеме 300 мг флуконазола 1 раз/нед. AUC этинилэстрадиола и норэтиндрона возрастает на 24% и 13% соответственно. Таким образом, многократное применение флуконазола в указанных дозах вряд ли может оказать влияние на эффективность комбинированного перорального контрацептивного средства.

Фенитоин: одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться клинически значимым повышением концентрации фенитоина. В случае необходимости одновременного применения обоих препаратов следует контролировать концентрацию фенитоина и соответствующим образом скорректировать его дозу с целью обеспечения терапевтической концентрации в плазме крови.

Преднизон: имеется сообщение о развитии острой недостаточности коры надпочечников у пациента после трансплантации печени на фоне отмены флуконазола после 3-месячного курса терапии. Предположительно, прекращение терапии флуконазолом вызвало повышение активности изофермента CYP3A4, что привело к усилению метаболизма преднизона.

Пациенты, получающие комбинированную терапию преднизоном и флуконазолом должны находиться под тщательным медицинским наблюдением при отмене приема флуконазола с целью оценки состояния коры надпочечников.

Рифабутин: одновременное применение флуконазола и рифабутина может привести к повышению плазменной концентрации последнего до 80%. При одновременном применении флуконазола и рифабутина описаны случаи увеита.

Больных, одновременно получающих рифабутин и флуконазол, необходимо тщательно наблюдать.

Саквинавир: AUC повышается приблизительно на 50 %, C_{max} – на 55%, клиренс саквинавира уменьшается приблизительно на 50% в связи с ингибированием печеночного метаболизма изофермента CYP3A4 и ингибированием P-гликопротеина. Может понадобиться коррекция дозы саквинавира.

Сиролимус: повышение концентрации сиролимуса в плазме крови, предположительно в связи с ингибированием метаболизма сиролимуса через угнетение изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Данная комбинация может применяться с соответствующей коррекцией дозы сиролимуса в зависимости от эффекта/концентрации.

Препараты сульфонилмочевины: флуконазол при одновременном приеме приводит к увеличению $T_{1/2}$ пероральных препаратов сульфонилмочевины (хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида). Больным сахарным диабетом можно назначать одновременно флуконазол и препараты сульфонилмочевины для приема внутрь, но при этом следует учитывать возможность развития гипогликемии, кроме того, необходим регулярный контроль содержания глюкозы в крови и, при необходимости, коррекция дозы препаратов сульфонилмочевины.

Такролимус: одновременное применение флуконазола и такролимуса (внутрь) приводит к повышению сывороточных концентраций последнего до 5 раз за счет ингибирования метаболизма такролимуса, происходящего в кишечнике посредством изофермента CYP3A4. Значительных изменений фармакокинетики препаратов не отмечено при применении такролимуса в/в. Описаны случаи нефротоксичности. Больным, одновременно получающим внутрь такролимус и флуконазол требуется тщательное наблюдение. Дозу такролимуса следует корректировать в зависимости от степени повышения его концентрации в крови.

Теофиллин: при одновременном применении с флуконазолом в дозе 200 мг в течение 14 дней средняя скорость плазменного клиренса теофиллина снижается на 18%. При назначении флуконазола больным, принимающим теофиллин в высоких дозах, или больным с повышенным риском развития токсического действия теофиллина следует наблюдать за появлением симптомов передозировки теофиллина и, при необходимости, скорректировать терапию соответствующим образом.

Тофацитиниб: экспозиция тофацитиниба увеличивается при его совместном применении с препаратами, которые являются одновременно умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазол). Возможно, может понадобиться коррекция дозы тофацитиниба.

Алкалоид барвинка: несмотря на отсутствие целенаправленных исследований, предполагается, что флуконазол может увеличивать концентрацию алкалоидов барвинка (например, винкристина и винбластина) в плазме крови и, таким образом, приводить к нейротоксичности, что, возможно, может быть связано с угнетением изофермента CYP3A4.

Витамин А: имеется сообщение об одном случае развития нежелательных реакций со стороны ЦНС в виде псевдоопухоли мозга при одновременном применении полностью трансретиноевой кислоты и флуконазола, которые исчезли после отмены флуконазола. Применение данной комбинации возможно, но следует помнить о возможности возникновения нежелательных реакций со стороны ЦНС.

Зидовудин: при одновременном применении с флуконазолом отмечается повышение C_{max} и AUC зидовудина на 84% и 74% соответственно. Данный эффект, вероятно, обусловлен снижением метаболизма последнего до его главного метаболита. До и после терапии с применением флуконазола в дозе 200 мг/сут в течение 15 дней больным СПИД и ARC (комплекс, связанный со СПИД) установлено значительное увеличение AUC зидовудина (20%).

Больных, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Вориконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4): одновременное применение вориконазола (по 400 мг 2 раза/сут в первый день, затем по 200 мг 2 раза/сут в течение 2.5 дней) и флуконазола (400 мг в первый день, затем по 200 мг/сут в течение 4 дней) приводит к увеличению концентрации и AUC вориконазола на 57% и 79% соответственно. Было показано, что данный эффект сохраняется при уменьшении дозы и/или уменьшении кратности приема любого из препаратов. Одновременное применение вориконазола и флуконазола не рекомендуется.

Исследования взаимодействия пероральных форм флуконазола при его одновременном приеме с пищей, циметидином, антацидами, а также после тотального облучения тела для подготовки к пересадке костного мозга показали, что эти факторы не оказывают клинически значимого влияния на всасывание флуконазола.

Перечисленное взаимодействие установлено при многократном применении флуконазола; взаимодействие с лекарственными средствами в результате однократного приема флуконазола, неизвестно. Врачам следует учитывать, что взаимодействие с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но оно возможно.

Фармацевтическое взаимодействие

Дифлюкан® – раствор для в/в введения совместим со следующими растворами: 20% раствор глюкозы, раствор Рингера, раствор Хартманна, раствор калия хлорида в глюкозе, 4.2% раствор натрия бикарбоната, аминофузин, изотонический физиологический раствор. Дифлюкан® можно вводить в инфузионную систему вместе с одним из перечисленных выше растворов. Хотя случаи специфической несовместимости флуконазола с другими средствами не описаны, тем не менее, смешивать его с любыми другими препаратами перед инфузией не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Капсулы следует хранить при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь следует хранить при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года. Готовую суспензию следует хранить при температуре не выше 30°C; не замораживать. Срок хранения готовой суспензии – 14 дней.

Раствор для в/в введения следует хранить при температуре не выше 30°С; не замораживать. Срок годности – 5 лет.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Препарат в форме капсул 150 мг разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска (только для терапии вагинального кандидоза, ранее подтвержденного врачом).

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

ДИЦЕТЕЛ® (DICETEL®)

PINAVERIUM BROMIDE

зарегистрировано и произведено
ABBOTT HEALTHCARE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "50" на одной стороне и значком "∇" под буквой "S" – на другой.

1 таб.

пинаверия бромид.. 50 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 79.35 мг, тальк – 3 мг, магния стеарат – 1.5 мг, крахмал прежелатинизированный – 17 мг, лактозы моногидрат – 18.5 мг.

Состав пленочной оболочки: бутилметакрилата сополимер – 8.176 мг, натрия лаурилсульфат – 0.818 мг, тальк – 6.473 мг, стеариновая кислота – 1.192 мг, сеписперс сухой 3203 – 0.341 мг (гипромеллоза (Е464) 55-65%, целлюлоза микрокристаллическая (Е460) 5-15%, титана диоксид (Е171) 20-30%, краситель солнечный закат желтый (лак алюминиевый) (Е110) 3%).

20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "100" на одной стороне и значком "∇" под буквой "S" – на другой.

1 таб.

пинаверия бромид.. 100 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 158.7 мг, тальк – 6 мг, магния стеарат – 3 мг, крахмал прежелатинизированный – 34 мг, лактозы моногидрат – 36.3 мг.

Состав пленочной оболочки: бутилметакрилата сополимер – 16.352 мг, натрия лаурилсульфат – 1.636 мг, тальк – 12.946 мг, стеариновая кислота – 2.384 мг, сеписперс сухой 3203 – 0.682 мг (гипромеллоза (Е464) 55-65%, целлюлоза микрокристаллическая (Е460) 5-15%, титана диоксид (Е171) 20-30%, краситель солнечный закат желтый (лак алюминиевый) (Е110) 3%).

20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Дицетел®
Dicetel®
100
пинаверия бромид 100 мг
20 таблеток покрытых пленочной оболочкой для приема внутрь
Для лечения спазмов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Спазмолитический препарат с селективным действием на ЖКТ. Ингибирует поступление кальция в клетки гладкой мускулатуры кишечника. Исследования на животных показали, что пинаверия бромид уменьшает эффекты от стимуляции чувствительных нейронов. Не обладает антихолинергическим действием. Не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь пинаверия бромид быстро всасывается и достигает C_{max} в плазме через 1 ч. Пинаверия бромид обладает высокой способностью связываться с белками плазмы (95-96%).

Метаболизм и выведение

Активно метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 1.5 ч. Абсолютная биодоступность очень низкая (менее 1%). Выводится из организма главным образом с калом.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение болей, нарушений транзита кишечного содержимого и дискомфорта, связанных с функциональными расстройствами работы кишечника;
- симптоматическое лечение болей, связанных с функциональными расстройствами желчевыводящих путей;
- подготовка к рентгенологическому исследованию ЖКТ с применением бария сульфата.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для приема внутрь.

Таблетки принимают во время еды целиком, не разжевывая и не рассасывая, запивая стаканом воды, чтобы предотвратить контакт пинаверия бромида со слизистой оболочкой пищевода.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг назначают в суточной дозе по 1 таб. 3 раза/сут или по 2 таб. 2 раза/сут. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 2 таб. 3 раза/сут. При *подготовке к рентгенологическому исследованию ЖКТ* – по 2 таб. 2 раза/сут в течение 3 дней перед исследованием.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг назначают в суточной дозе по 1 таб. 2 раза/сут. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 1 таб. 3 раза/сут. При *подготовке к рентгенологическому исследованию* - по 1 таб. 2 раза/сут в течение 3 дней перед исследованием.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Во время постмаркетингового применения сообщалось о следующих нежелательных явлениях. Сообщения носили спонтанный характер, и для точной оценки частоты случаев имеющихся данных недостаточно.

Со стороны пищеварительной системы: боль в области живота, диарея, тошнота, рвота, дисфагия. При неправильном приеме препарата возможно повреждение слизистой оболочки пищевода.

Со стороны кожных покровов: сыпь, зуд, крапивница, эритема.

Со стороны иммунной системы: повышенная чувствительность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности применение препарата у детей до 18 лет не рекомендовано.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Нет достаточных данных применения пинаверия бромида у беременных женщин. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение препарата при беременности допускается, если польза от применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кроме того, следует принять во внимание, что в состав препарата входит бром. В связи с этим назначение пинаверия бромида в конце беременности может вызвать неврологические расстройства (снижение АД, седацию) у новорожденного.

Нет достаточной информации о выведении пинаверия бромида с грудным молоком. Физико-химические и доступные данные по фармакодинамике и токсикологии препарата Дицетел® указывают на экскрецию препарата с молоком матери, в связи с чем риск для грудного ребенка не может быть исключен. Дицетел® не следует применять в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В связи с риском повреждения слизистой оболочки пищевода необходимо тщательно придерживаться рекомендаций по применению. Пациенты с эзофагитом и/или грыжей пищеводного отверстия должны уделять особое внимание правильному применению препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность к управлению автомобилем и другими механизмами не проводилось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: передозировка может привести к желудочно-кишечным расстройствам, таким как метеоризм и диарея.

Лечение: специальный антидот неизвестен; рекомендуется симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинические исследования не выявили каких-либо взаимодействий пинаверия бромида с сердечными гликозидами, пероральными гипогликемическими средствами, инсулином, пероральными антикоагулянтами и гепарином.

Одновременный прием антихолинергических средств может усилить купирование спазмов.

Не отмечалось влияние препарата на результаты лабораторных тестов по определению концентрации лекарственных средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА (DOXAZOSIN ZENTIVA)

DOXAZOSIN

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с гравировкой "ZX 1" на одной стороне.

1 таб.

доксазозина мезилат .... 1.213 мг,
что соответствует содержанию
доксазозина .... 1 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 40 мг, целлюлоза микрокристаллическая гранулированная – 31.267 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 45 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 1.2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.12 мг, натрия лаурилсульфат – 0.12 мг, магния стеарат – 1.08 мг.

15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "ZX 2" и риской для деления на одной стороне.

1 таб.

доксазозина мезилат .... 2.425 мг,
что соответствует содержанию
доксазозина .... 2 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 40 мг, целлюлоза микрокристаллическая гранулированная – 45 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30.055 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 1.2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.12 мг, натрия лаурилсульфат – 0.12 мг, магния стеарат – 1.08 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "ZX 4" и риской для деления на одной стороне.

1 таб.

доксазозина мезилат .... 4.85 мг,
что соответствует содержанию
доксазозина .... 4 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 80 мг, целлюлоза микрокристаллическая гранулированная – 90 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60.11 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 2.4 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.24 мг, натрия лаурилсульфат – 0.24 мг, магния стеарат – 2.16 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Доксазозин Зентива
Доксазозин
Таблетки 2 мг
Каждая таблетка содержит:
доксазозин 2 мг
(в виде доксазозина мезилата 2,425 мг)
АЛЬФА₁ - АДРЕНОБЛОКАТОР
Для приёма внутрь
ZENTIVA
таблеток 30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Назначение доксазозина больным с симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) приводит к значительному улучшению показателей уродинамики и уменьшению проявлений симптомов заболевания. Это действие препарата, связывают с селективной блокадой α_1-адренорецепторов, расположенных в мышечной строме и капсуле предстательной железы, шейке мочевого пузыря.

Доказано, что доксазозин является эффективным блокатором подтипа 1А α_1-адренорецепторов, которые составляют приблизительно 70% от всех подтипов α_1-адренорецепторов, находящихся в предстательной железе. Этим и объясняется его действие у пациентов с ДГПЖ.

Эффект лечения доксазозином и его безопасность доказаны при длительном применении препарата (более 48 месяцев).

Артериальная гипертензия

Применение доксазозина у больных артериальной гипертензией приводит к значимому снижению АД в результате уменьшения ОПСС. Появление этого эффекта связывают с селективной блокадой α_1-адренорецепторов, расположенных в кровеносных сосудах. При приеме препарата 1 раз/сут клинически значимый гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, АД снижается постепенно; максимальный эффект наблюдается обычно через 2-6 ч после приема препарата внутрь.

В отличие от неселективных α_1-адреноблокаторов при длительном лечении привыкание к препарату не развивается. При проведении поддерживающей терапии повышение активности ренина плазмы крови и тахикардия встречаются нечасто.

Доксазозин оказывает благоприятное влияние на липидный профиль крови, значительно повышая соотношение содержания липопротеидов высокой плотности к общему холестерину (атерогенный индекс) и значительно снижая содержание триглицеридов и общего холестерина.

Учитывая установленную связь артериальной гипертензии и липидного профиля крови с ИБС, нормализация АД и концентрации липидов на фоне приема доксазозина приводят к снижению риска развития ИБС. Наблюдалось, что лечение доксазозином приводило к регрессии гипертрофии левого желудочка, угнетению агрегации тромбоцитов и усилению активности тканевого активатора плазминогена. Кроме того, установлено, что доксазозин повышает чувствительность к инсулину у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе. Доксазозин не оказывает побочных эффектов на обмен веществ и может применяться у больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом, левожелудочковой недостаточностью и подагрой.

В контролируемых клинических исследованиях, проведенных у больных с артериальной гипертензией, лечение доксазозином сопровождалось более низкой частотой развития эректильной дисфункции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь доксазозин хорошо всасывается из ЖКТ (80-90%). C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема.

До 98% связывается с белками плазмы крови. Биодоступность – 69-70% (пресистемный метаболизм).

Метаболизм и выведение

Доксазозин подвергается значительной биотрансформации в печени, метаболиты фармакологической активностью не обладают.

Выведение препарата из плазмы является двухфазным, с конечным $T_{1/2}$ длительностью 22 ч. Большая часть принятого внутрь доксазозина выводится в виде неактивных метаболитов через кишечник, менее 5% принятой дозы выделяется в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с нарушенной функцией печени, а также при приеме препаратов, способных изменять печеночный метаболизм, может нарушаться процесс биотрансформации препарата.

Исследование фармакокинетики у пожилых больных и у больных с заболеваниями почек не выявили существенных фармакокинетических различий.

ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Доксазозин Зентива назначается внутрь независимо от приема пищи и может приниматься как утром, так и вечером. Таблетку необходимо проглатывать не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Рекомендуемая начальная доза препарата Доксазозин Зентива составляет 1 мг 1 раз/сут для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии и/или синкопального состояния (обморок). В зависимости от индивидуальных особенностей показателей уродинамики и наличия симптомов ДГПЖ дозу можно увеличить до 2 мг, а затем до 4 мг и до максимальной рекомендуемой дозы 8 мг. Рекомендуемый интервал для повышения дозы составляет 1-2 недели. Обычно рекомендуемая поддерживающая доза равна 2-4 мг 1 раз/сут.

Артериальная гипертензия

Доза варьирует от 1 мг/сут до 16 мг/сут. Лечение рекомендуется начинать с 1 мг 1 раз/сут в течение 1 или 2 недель для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии и/или синкопального состояния (обморок) (феномен "первой дозы"). После приема первой дозы пациенту необходимо мониторирование АД в течение 6-8 ч. Это требуется в связи с возможностью развития феномена "первой дозы", особенно выраженной на фоне предшествующего приема диуретиков.

В течение последующих 1 или 2 недель доза может быть увеличена до 2 мг 1 раз/сут.

Для достижения желаемого снижения АД, если необходимо, суточную дозу следует увеличивать постепенно, соблюдая равномерные интервалы до 4 мг, 8 мг и до максимальной – 16 мг в зависимости от выраженности реакции пациента на прием препарата. Обычно доза составляет 2-4 мг 1 раз/сут.

Если к терапии добавляется диуретик или другое гипотензивное средство необходимо корректировать дозу препарата Доксазозин Зентива в зависимости от состояния пациента с дальнейшим ее титрованием под контролем врача.

В случае если терапия препаратом Доксазозин Зентива была прервана на несколько дней, возобновлять применение препарата следует с начальной дозы.

У **пациентов пожилого возраста** коррекции дозы не требуется.

Фармакокинетика доксазозина у **пациентов с почечной недостаточностью** не меняется, а сам препарат не ухудшает имеющуюся почечную дисфункцию, поэтому у таких больных его применяют в обычных дозах.

У **пациентов с печеночной недостаточностью** препарат следует применять с осторожностью.

Применение препарата Доксазозин Зентива противопоказано у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия достаточных данных по эффективности и безопасности.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции разделены по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Для указания частоты встречаемости побочных эффектов была использована классификация ВОЗ: очень частые (≥10%); частые (≥1% и <10%); нечастые (≥0.1% и <1%); редкие (≥0.01% и <0.1%); очень редкие (<0.01%); неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости побочного эффекта не представляется возможным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: частые – инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны системы кроветворения: очень редкие – тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны иммунной системы: нечастые – аллергические лекарственные реакции; очень редкие – анафилактические реакции.

Со стороны обмена веществ и питания: нечастые – анорексия, повышенный аппетит, увеличение массы тела, подагра.

Со стороны психики: нечастые – возбуждение, беспокойство, бессонница, тревога, депрессия.

Со стороны нервной системы: частые – сонливость, головная боль, головокружение; нечастые – гипестезии, тремор, обморок, нарушение мозгового кровообращения; очень редко – парестезии.

Со стороны органа зрения: очень редкие – нечеткость зрительного восприятия; неизвестная частота – интраоперационный синдром атоничной радужки (вариант синдрома узкого зрачка).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго; нечастые – шум в ушах.

Со стороны сердца: частые – ощущение сердцебиения, тахикардия; нечастые – стенокардия, инфаркт миокарда; очень редкие – брадикардия, аритмия.

Со стороны сосудов: частые – выраженное снижение АД, постуральная гипотензия; очень редко – "приливы" крови к коже лица.

Со стороны дыхательной системы: частые – одышка, ринит, кашель, бронхит; нечастые – носовое кровотечение; очень редкие – бронхоспазм.

Со стороны ЖКТ: частые – боль в животе, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота; нечастые – метеоризм, диарея, запор, рвота, гастроэнтерит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редкие – холестаз, гепатит, желтуха.

Со стороны лабораторных показателей: очень редкие – повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частые – кожный зуд; нечастые – кожная сыпь; очень редкие – пурпура, алопеция, крапивница.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: частые – боль в спине, миалгия; нечастые – артралгия; редкие – мышечные спазмы, мышечная слабость.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: частые – цистит, недержание мочи; нечастые – учащение мочеиспускания, дизурия, гематурия; редкие – полиурия; очень редкие – никтурия, увеличение суточного диуреза.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечастые – эректильная дисфункция; очень редкие – гинекомастия, приапизм; неизвестная частота – ретроградная эякуляция.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: частые – астения, периферические отеки, боль в груди, гриппоподобный синдром; нечастые – отеки лица, боли различной локализации; очень редкие – утомляемость, недомогание.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая печеночная недостаточность (отсутствие опыта применения у данной категории пациентов);
- инфекции мочевыводящих путей;
- анурия;
- прогрессирующая почечная недостаточность;
- артериальная гипотензия с ортостатическими нарушениями (в т.ч. в анамнезе);
- гипотония (относится только к показанию доброкачественная гиперплазия предстательной железы);
- сопутствующая обструкция верхних мочевыводящих путей;
- хронические инфекции мочевыводящих путей;
- камни в мочевом пузыре;
- обструктивные расстройства органов ЖКТ;
- обструкция пищевода;
- уменьшение диаметра просвета органов ЖКТ любой степени;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);
- возраст до 18 лет;
- период грудного вскармливания (для лечения артериальной гипертензии);
- повышенная чувствительность к производным хиназолина (например, к празозину, теразозину, доксазозину), или к любому из вспомогательных компонентов препарата.

В качестве монотерапии:

- пациентам с переполнением мочевого пузыря;
- анурия с или без прогрессирующей почечной недостаточности.

С *осторожностью* следует применять препарат при отеке легких, вызванном стенозом митрального клапана или аортальным стенозом; сердечной недостаточности с повышенным сердечным выбросом; правожелудочковой недостаточности, обусловленной эмболией легочной артерии или экссудативным перикардитом; левожелудочковой недостаточности с низким давлением заполнения; нарушениях мозгового кровообращения; у пациентов пожилого возраста; одновременном применении с ингибиторами ФДЭ-5 (угроза возникновения симптоматической артериальной гипотензии); при печеночной недостаточности; при беременности; при проведении операции по поводу удаления катаракты.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Хотя в экспериментах на животных препарат не оказывал тератогенного действия, но при применении его в исключительно высоких дозах наблюдалось снижение выживаемости плода. Указанные дозы примерно в 300 раз превосходили максимальные рекомендуемые дозы для человека.

Из-за отсутствия адекватных хорошо контролируемых исследований у беременных женщин, безопасность применения препарата при беременности еще не установлена. В связи с этим при беременности препарат может быть назначен только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Доксазозин противопоказан в период кормления грудью, т.к. экспериментальные исследования у животных показали, что доксазозин накапливается в молоке лактирующих крыс. О выделении препарата в грудное молоко информация отсутствует.

При необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и при лечении любыми альфа$_1$-адреноблокаторами, в особенности в начале терапии, при лечении Доксазозин Зентива у очень незначительного процента пациентов может наблюдаться постуральная гипотензия, проявляющаяся головокружением и слабостью или же потерей сознания (обмороком). Перед началом лечения препаратом Доксазозин Зентива пациента необходимо предупредить, каким образом следует избегать симптомов развития постуральной гипотензии, в частности, необходимо воздерживаться от быстрых перемен положения тела. В начале лечения препаратом Доксазозин Зентива пациенту следует дать рекомендации о необходимости соблюдать осторожность в случае появления слабости или головокружения.

Препарат Доксазозин Зентива следует применять с осторожностью у пожилых пациентов в связи с возможностью развития ортостатической гипотензии. С возрастом увеличивается риск возникновения головокружения, нарушения зрения и обморока. Пациента необходимо проинформировать об увеличении риска развития ортостатической гипотензии при употреблении алкоголя, длительном стоянии или выполнении физических упражнений, а также при жаркой погоде.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)

Перед началом терапии ДГПЖ необходимо исключить злокачественное новообразование предстательной железы. У больных с ДГПЖ препарат можно назначать как при наличии артериальной гипертензии, так и при нормальных показателях АД. При применении препарата у больных с ДГПЖ с нормальными показателями АД изменение последних несущественно. При этом применение препарата Доксазозин Зентива у больных с сочетанием артериальной гипертензии и ДГПЖ возможно в качестве монотерапии.

Доксазозин не влияет на концентрацию простатспецифического антигена (ПСА) в плазме крови.

Интраоперационный синдром атоничной радужки

Интраоперационный синдром атоничной радужки (вариант синдрома узкого зрачка) наблюдался у некоторых пациентов при проведении операции по поводу удаления катаракты, которые получают или получали лечение альфа$_1$-адреноблокаторами. Так как интраоперационный синдром атоничной радужки может привести к учащению осложнений во время хирургических вмешательств, необходимо предупредить оперирующего хирурга о том, что альфа$_1$-адреноблокаторы принимаются на данный момент или принимались ранее до операции.

Совместное применение с ингибиторами ФДЭ-5

При одновременном применении доксазозина с ингибиторами ФДЭ-5 (например, с силденафилом, тадалафилом и варденафилом) следует соблюдать осторожность, так как оба препарата обладают сосудорасширяющими эффектами и могут привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии у некоторых пациентов. Для снижения риска развития ортостатической гипотензии лечение ингибиторами ФДЭ-5 рекомендуется начинать только в том случае, если гемодинамика пациента стабилизировалась на фоне применения альфа-адреноблокаторов. Кроме того, лечение ингибиторами ФДЭ-5 рекомендуется начинать с минимально возможной дозы и выдерживать 6-часовой интервал от приема доксазозина. Исследований препаратов с длительным высвобождением доксазозина не проводилось.

Нарушение функции печени

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Доксазозин Зентива, равно как и других лекарственных средств, полностью подвергающихся биотрансформации в печени, пациентам с нарушением функции печени, избегая назначения максимальных доз. Не рекомендуется применение препарата Доксазозин Зентива у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью из-за отсутствия достаточного опыта применения.

Препарат содержит лактозу. Пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией препарат противопоказан.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Т.к. в период лечения препаратом Доксазозин Зентива со стороны нервной системы могут возникать сонливость, головокружение и обморок, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда сопровождающееся обмороком.

Лечение: при появлении признаков передозировки необходимо промыть желудок и назначить активированный уголь, больного необходимо положить в горизонтальное положение, опустив голову вниз, приподнять ноги. Необходимо срочно обратиться к врачу. Проводится симптоматическая терапия. Т.к. доксазозин в высокой степени связывается с белками плазмы крови, гемодиализ не эффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Совместное применение препарата Доксазозин Зентива с ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (силденафил, тадалафил, тарденафил, варденафил) у некоторых пациентов может привести к симптоматической артериальной гипотензии.

Не рекомендуется принимать Доксазозин Зентива одновременно с другими блокаторами α_1-адренорецепторов.

Доксазозин Зентива усиливает гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов.

Доксазозин в высокой степени связывается с белками плазмы (98%). Данные исследований in vitro показали, что доксазозин не влияет на связывание с белками следующих препаратов: дигоксина, фенитоина, варфарина или индометацина.

Нежелательных лекарственных взаимодействий не наблюдались в клинических исследованиях с тиазидными диуретиками, фуросемидом, бета-адреноблокаторами, НПВС, антибиотиками, пероральными гипогликемическими препаратами, со средствами для выведения мочевой кислоты и антикоагулянтами.

Не было отмечено неблагоприятного взаимодействия при одновременном применении доксазозина с блокаторами медленных кальциевых каналов и ингибиторами АПФ.

При одновременном применении с индукторами микросомального окисления в печени возможно повышение эффективности доксазозина, с ингибиторами – снижение. Эстрогены и симпатомиметические средства могут снижать гипотензивное действие доксазозина. Устраняя альфа-адреностимулирующие эффекты адреналина, доксазозин может приводить к тахикардии и артериальной гипотензии.

В открытом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 22 здоровых мужчин-добровольцев, введение одной дозы доксазозина 1 мг/сут в первый день четырехдневного режима введения циметидина (400 мг внутрь 2 раза/сут) привело к увеличению на 10% средней AUC доксазозина без статистически значимых изменений в средних значениях C_{max} и $T_{1/2}$ доксазозина. Увеличение на 10% средней AUC для доксазозина с циметидином находится в пределах значения межиндивидуальной вариабельности (27%) средней AUC для доксазозина с плацебо.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре 10-25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

ДОКСИ-ХЕМ® (DOXI-HEM)

CALCIUM DOBESILATE

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, с непрозрачным корпусом светло-желтого цвета и крышечкой темно-зеленого цвета; содержимое капсул – порошок от белого до желтовато-белого цвета; допускается наличие конгломератов, которые превращаются в сыпучий порошок при легком нажатии стеклянной палочки.

	1 капс.
кальция добезилата моногидрат	521.51 мг,
что соответствует содержанию кальция добезилата	500 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.164 мг, магния стеарат – 8.326 мг.

Состав оболочки капсулы: корпус – титана диоксид (E171) – 0.864 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.144 мг; крышечка – краситель железа оксид черный (E172) – 0.192 мг, краситель индигокармин (E132) – 0.1728 мг, титана диоксид (E171) – 0.48 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.576 мг, желатин – до 96 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

☆ДОКТОР МОМ®
(DOKTOR MOM®)

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories (Индия)
отделение фирмы
J.B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Сироп*** темно-зеленого цвета, с запахом ананаса.

	100 мл
сухие экстракты, выделенные из:	
адатоды васики листьев, корней, цветков, коры (Adhatoda vasika)	600 мг
алоэ барбадосского листьев, сока и мякоти (Aloe barbadensis)	500 мг
базилика священного листьев, семян и корней (Ocinum sanctum)	1000 мг
девясила кистецветного корней (Inula racemosa)	200 мг
имбиря лекарственного корневищ (Zingiber officinale)	100 мг
куркумы длинной корневищ (Curcuma longa)	500 мг
паслена индийского корней, плодов, семян (Solanum indicum)	200 мг
перца кубебы плодов (Piper cubeba)	100 мг
солодки голой корней (Glycyrrhiza glabra)	600 мг
терминалии белерики плодов (Terminalia belerica)	200 мг
левоментол	60 мг

Вспомогательные вещества: сахароза, глицерол, лимонной кислоты моногидрат, натрия бензоат, метилпарагидроксибензоат натрия, пропилпарагидроксибензоат натрия, сорбиновая кислота, краситель BQ Супра (смесь красителей хинолинового желтого и бриллиантового голубого), ароматизатор ананасовый, вода очищенная.

100 мл – флаконы из полиэтилентерефталата зеленого цвета (1) в комплекте с мерным стаканчиком – пачки картонные.

ДОКТОР
МОМ
СИРОП ОТ КАШЛЯ
ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
100 мл
ДОКТОР
МОМ
СИРОП ОТ КАШЛЯ
ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат растительного происхождения; обладает бронхолитическим, муколитическим, отхаркивающим и противовоспалительным действием.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическая терапия острых и хронических заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся сухим кашлем или кашлем с трудноотделяемой мокротой:

- фарингит;
- ларингит, в т.ч. "лекторский";
- трахеит;
- бронхит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Детям в возрасте от 3 до 5 лет – по 1/2 чайной ложке (2.5 мл) 3 раза/сут; **в возрасте от 6 до 14 лет** – по 1/2-1 чайной ложке (2.5-5 мл) 3 раза/сут.

Взрослым и детям старше 14 лет – по 5-10 мл 3 раза/сут.

Курс лечения – 2-3 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В связи с отсутствием опыта применения у беременных и кормящих женщин назначение препарата данной группе не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат содержит сахар, что необходимо учитывать больным сахарным диабетом, а также лицам, находящимся на гипокалорийной диете.

В одной разовой дозе для взрослых (5-10 мл) содержится 3.75-7.5 г сахарозы, что соответствует 0.31-0.62 ХЕ.

Если лекарственный препарат пришел в негодность или истек срок годности – не выбрасывайте его в сточные воды или на улицу. Поместите препарат в пакет и положите его в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сведения о передозировке препарат до настоящего времени не поступали.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется одновременный прием с противокашлевыми препаратами в связи с возможностью нарушения отхождения разжиженной мокроты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С . Срок годности – 2 года. Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ (DOKTOR MOM® COLD RUB)

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories (Индия)
отделение фирмы
J.B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения*** полупрозрачная, белого или почти белого цвета, с запахом левоментола и камфоры.

	20 г
камфора	1.05 г
левоментол	0.61 г
ореха мускатного масло	0.11 мл
скипидарное масло	1.11 мл
тимол	0.02 г
эвкалиптовое масло	0.30 мл

Вспомогательные вещества: белый мягкий парафин – ск. треб. до 20 г.

20 г – банки полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ДОКТОР МОМ® РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ ОТ КАШЛЯ (DOKTOR MOM® HERBAL COUGH LOZENGES)

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories (Индия)
отделение фирмы
J.B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Пастилки (ананасовые)*** зеленого цвета, круглые, двояковыпуклые; допускается наличие пузырьков воздуха в пастилках и неровности краев.

	1 пастилка
сухие экстракты, выделенные из:	
солодки голой корней (Glycyrrhiza glabra)	15 мг
имбиря лекарственного корневищ (Zingiber officinale)	10 мг
эмблики лекарственной плодов (Emblica officinalis)	10 мг
левоментол	7 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза жидкая – 1037 мг, глицерол – 1.5 мг, лимонной кислоты моногидрат – 2 мг, метилпарагидроксибензоат – 5 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.5 мг, ароматизатор мятный (мятная эссенция) – 0.1 мг, ароматизатор ананасовый – 6.25 мг, краситель BQ Supra (смесь красителей бриллиантового голубого – 0.0134 мг и хинолина желтого – 0.0491 мг) – 0.0625 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (5) – пачки картонные.

✧ ***Пастилки (апельсиновые)*** оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые; допускается наличие пузырьков воздуха в пастилках и неровности краев.

	1 пастилка
сухие экстракты, выделенные из:	
солодки голой корней (Glycyrrhiza glabra)	15 мг
имбиря лекарственного корневищ (Zingiber officinale)	10 мг
эмблики лекарственной плодов (Emblica officinalis)	10 мг
левоментол	7 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза жидкая – 1037 мг, глицерол – 1.5 мг, лимонной кислоты моногидрат – 20 мг, метилпарагидроксибензоат – 5 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.5 мг, ароматизатор апельсиновый – 4.07 мг, ароматизатор мятный (мятная эссенция) – 0.012 мг, краситель солнечный закат желтый – 0.125 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (5) – пачки картонные.

✧ ***Пастилки (клубничные)*** от красного до вишнево-красного цвета, круглые, двояковыпуклые; допускается наличие пузырьков воздуха в пастилках и неровности краев.

	1 пастилка
сухие экстракты, выделенные из:	
солодки голой корней (Glycyrrhiza glabra)	15 мг
имбиря лекарственного корневищ (Zingiber officinale)	10 мг
эмблики лекарственной плодов (Emblica officinalis)	10 мг
левоментол	7 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза жидкая – 1037 мг, глицерол – 1.5 мг, лимонной кислоты моногидрат – 18 мг, метилпарагидроксибензоат – 5 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.5 мг, ароматизатор клубничный – 7.5 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) – 1.25 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (5) – пачки картонные.

✧ ***Пастилки (лимонные)*** от зеленовато-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; допускается наличие пузырьков воздуха в пастилках и неровности краев.

	1 пастилка
сухие экстракты, выделенные из:	
солодки голой корней (Glycyrrhiza glabra)	15 мг
имбиря лекарственного корневищ (Zingiber officinale)	10 мг
эмблики лекарственной плодов (Emblica officinalis)	10 мг
левоментол	7 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза жидкая – 1037 мг, глицерол – 1.5 мг, лимонной кислоты моногидрат – 25 мг, метилпарагидроксибензоат – 5 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.5 мг, лимона масло – 3.75 мг, ароматизатор мятный (мятная эссенция) – 0.125 мг, краситель хинолин желтый – 0.1 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (5) – пачки картонные.

✧ ***Пастилки (малиновые)*** от красного до темно-красного цвета, круглые, двояковыпуклые; допускается наличие пузырьков воздуха в пастилках и неровности краев.

	1 пастилка
сухие экстракты, выделенные из:	
солодки голой корней (Glycyrrhiza glabra)	15 мг
имбиря лекарственного корневищ (Zingiber officinale)	10 мг
эмблики лекарственной плодов (Emblica officinalis)	10 мг
левоментол	7 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза жидкая – 1037 мг, глицерол – 1.5 мг, метилпарагидроксибензоат – 5 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.5 мг, ароматизатор малиновый – 6.25 мг, краситель азорубин – 0.1 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (5) – пачки картонные.

✧ ***Пастилки (фруктовые)*** от красновато-фиолетового до фиолетового цвета, круглые, двояковыпуклые; допускается наличие пузырьков воздуха в пастилках и неровности краев.

	1 пастилка
сухие экстракты, выделенные из:	
солодки голой корней (Glycyrrhiza glabra)	15 мг
имбиря лекарственного корневищ (Zingiber officinale)	10 мг
эмблики лекарственной плодов (Emblica officinalis)	10 мг
левоментол	7 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза жидкая – 1037 мг, глицерол – 1.5 мг, лимонной кислоты моногидрат – 5 мг, метилпарагидроксибензоат – 5 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.5 мг, ароматизатор фруктовый – 7 мг, краситель виноградный (смесь красителей бриллиантового голубого – 0.022 мг и азорубина – 0.162 мг) – 0.184 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (5) – пачки картонные.

✧ ***Пастилки (ягодные)*** от розовато-коричневого до коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; допускается наличие пузырьков воздуха в пастилках и неровности краев.

	1 пастилка
сухие экстракты, выделенные из:	
солодки голой корней (Glycyrrhiza glabra)	15 мг
имбиря лекарственного корневищ (Zingiber officinale)	10 мг
эмблики лекарственной плодов (Emblica officinalis)	10 мг
левоментол	7 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 1618 мг, декстроза жидкая – 1037 мг, глицерол – 1.5 мг, лимонной кислоты моногидрат – 3 мг, метилпарагидроксибензоат – 5 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.5 мг, ароматизатор ягодный – 7 мг, красители: бриллиантовый голубой – 0.005 мг и азорубин – 0.025 мг.

4 шт. – стрипы алюминиевые (5) – пачки картонные.

ДОНОРМИЛ® (DONORMYL®)

DOXYLAMINE

зарегистрировано и произведено
BRISTOL-MYERS SQUIBB (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, прямоугольные, с риской на обеих сторонах.

	1 таб.
доксиламин сукцинат	15 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 1 мг, гипромеллоза – 2.3 мг, Сеписперс АР 7001 (гипромеллоза – 2-4%, титана диоксид CI 77891 – 25-31%, пропиленгликоль – 30-40%, вода – до 100%) – 0.7 мг.

30 шт. – тубы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ДОНОРМИЛ®
доксиламин
При расстройствах сна
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
UPSA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, при этом не изменяет фазы сна. Длительность действия – 6-8 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

C_{max} в среднем достигается через 2 ч после приема внутрь. Абсорбция высокая.

Метаболизм и выведение

Хорошо проникает через гистогематические барьеры (включая гематоэнцефалический барьер). Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ – около 10 ч. Выводится на 60% почками в неизменном виде, частично – через ЖКТ.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов старше 65 лет, а также при печеночной и почечной недостаточности $T_{1/2}$ может удлиняться. При повторении курсов лечения стабильная концентрация препарата и его метаболитов в плазме крови достигается позже и на более высоком уровне.

ПОКАЗАНИЯ

– преходящие нарушения сна.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. По 1/2-1 таб./сут, запивая небольшим количеством жидкости, за 15-30 мин до сна. Если лечение неэффективно, по рекомендации врача доза может быть увеличена до 2 таб.

Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу.

Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью

В связи с данными об увеличении концентрации в плазме и уменьшении плазменного клиренса доксиламина, рекомендуется коррекция дозы в сторону уменьшения.

Применение у пациентов старше 65 лет

Блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов следует с осторожностью назначать данной группе пациентов в связи с возможными головокружениями и замедленными реакциями с опасностью падения (например, при ночных пробуждениях после приема снотворных). Рекомендуется коррекция дозы в сторону уменьшения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: запор, сухость во рту.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения.

Со стороны органа зрения: нарушения аккомодации.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи.

Со стороны нервной системы: сонливость в дневное время (в этом случае доза препарата должна быть уменьшена).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- закрытоугольная глаукома;
- заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи;
- врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы;
- детский и подростковый возраст (до 15 лет);
- повышенная чувствительность к доксиламину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью:* пациентам со случаями апноэ в анамнезе – в связи с тем, что доксиламина сукцинат может усугублять синдром ночного апноэ (внезапная остановка дыхания во сне); пациентам старше 65 лет – в связи с возможными головокружениями и замедленными реакциями с опасностью падения (например, при ночных пробуждениях после приема снотворных), а также в связи с возможным увеличением $T_{1/2}$; пациентам с почечной и печеночной недостаточностью ($T_{1/2}$ может увеличиваться).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

На основании адекватных и хорошо контролируемых исследований, доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. В случае назначения данного препарата на поздних сроках беременности, следует принимать во внимание атропиноподобные и седативные свойства доксиламина при наблюдении за состоянием новорожденного.

Неизвестно, проникает ли доксиламин в грудное молоко. В связи с возможностью развития седативного или возбуждающего эффекта у ребенка, кормить грудью при применении препарата не следует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует принимать во внимание, что бессонница может быть вызвана рядом причин, при которых нет необходимости в назначении данного лекарственного препарата. Как все снотворные или седативные препараты, доксиламина сукцинат может усугублять синдром ночного апноэ (внезапная остановка дыхания во сне) – увеличивая число и продолжительность приступов апноэ.

В одной таблетке препарата содержится 100 мг лактозы моногидрата, что следует принимать во внимание у пациентов с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы lapp или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с возможной сонливостью в дневное время суток следует избегать управления автотранспортом, работы с механизмами и иных видов деятельности, требующих быстрых психических и двигательных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: дневная сонливость, возбуждение, расширение зрачка (мидриаз), нарушения аккомодации, сухость во рту, покраснение кожи лица и шеи (гиперемия), повышение температуры тела (гипертермия), синусовая тахикардия, расстройство сознания, галлюцинации, снижение настроения, тревога, нарушение координации движений, дрожь (тремор), непроизвольные движения (атетоз), судороги (эпилептический синдром), кома. Непроизвольные движения иногда являются предвестниками судорог, что может свидетельствовать о тяжелой степени отравления. Даже при отсутствии судорог тяжелые отравления доксиламином могут вызвать развитие рабдомиолиза, который часто сопровождается острой почечной недостаточностью. В таких случаях показана стандартная терапия с постоянным контролем уровня КФК.

При появлении симптомов отравления следует немедленно обратиться к врачу.

Лечение: симптоматическое (м-холиномиметики и др.), в качестве средства первой помощи показан прием активированного угля (в количестве 50 г – для взрослых и 1 г/кг массы тела для детей).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме препарата Донормил® с седативными антидепрессантами (амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тримипрамин), барбитуратами, бензодиазепинами, клонидином, производными морфина (анальгетиками, противокашлевыми препаратами), нейролептиками, анксиолитиками, седативными антигистаминовыми препаратами, центральными антигипертензивными препаратами, талидомидом, баклофеном, пизотифеном усиливается угнетающее действие на ЦНС.

При одновременном приеме с м-холиноблокирующими средствами (атропин, имипраминовые антидепрессанты, антипаркинсонические препараты, атропиновые спазмолитики, дизопирамид, фенотиазиновые нейролептики) повышается риск возникновения таких побочных эффектов, как задержка мочи, запор, сухость во рту.

Так как алкоголь усиливает седативный эффект большинства антагонистов гистаминовых H_1-рецепторов, в т.ч. и препарата Донормил®, необходимо избегать его одновременного употребления с алкогольными напитками и лекарственными препаратами, содержащими этанол.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат хранить в недоступном для детей месте при температуре 15-25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

ДОПЕГИТ® (DOPEGYT®)

METHYLDOPA

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белые или серовато-белые, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой "DOPEGYT" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
метилдопа сесквигидрат	282 мг,
что соответствует содержанию метилдопы	250 мг

Вспомогательные вещества: этилцеллюлоза – 8.8 мг, магния стеарат – 1 мг, крахмал кукурузный – 45.7 мг, стеариновая кислота – 3 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 3.5 мг, тальк – 6 мг.

50 шт. – флаконы коричневого стекла с ПЭ крышкой, с контролем первого вскрытия и амортизатором-гармошкой (1) – пачки картонные.

ДОРЗОПТ (DORZOPT)

DORZOLAMIDE

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные 2% прозрачные, бесцветные.

	1 мл
дорзоламид (в форме гидрохлорида)	20 мг

Вспомогательные вещества: гиэтиллоза, маннитол, лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид, бензалкония хлорид, вода очищенная.

5 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомный препарат, местный ингибитор карбоангидразы. Снижает секрецию внутриглазной жидкости, замедляя образование гидрокарбоната с последующим ослаблением переноса натрия и воды. Не вызывает спазм аккомодации, миоз, гемералопию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Проникает внутрь глаза преимущественно через роговицу (в меньшей степени через склеру или лимб). Системная абсорбция – низкая. После попадания в кровь быстро проникает в эритроциты, содержащие значительное количество карбоангидразы II.

2%
5 мл
ДОРЗОПТ
ДОРЗОЛАМИД
КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
ДОРЗОПТ

Распределение и метаболизм

Связывание с белками плазмы – 33%. Трансформируется в N-дезэтилированный метаболит, менее активный в отношении карбоангидразы II, но способный блокировать карбоангидразу I. При длительном применении накапливается в эритроцитах.

Выведение

Выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов. После отмены быстрая фаза выведения сменяется медленной, обусловленной постепенным высвобождением препарата из эритроцитов, с $T_{1/2}$ около 4 мес.

ПОКАЗАНИЯ

- открытоугольная (в т.ч. вторичная) глаукома;
- псевдоэксфолиативная глаукома;
- офтальмогипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Закапывают по 1 капле в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3 раза/сут. В комбинации с бета-адреноблокаторами для местного применения – по 1 капле 2 раза/сут. Если при лечении применяется несколько местных офтальмологических препаратов, то они вводятся с интервалом в 10 мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: жжение, парестезии, зуд в глазах, слезотечение, нечеткость зрительного восприятия, раздражение и отек век, конъюнктивит, поверхностный точечный кератит, блефарит, фотофобия; редко – иридоциклит, увеличение толщины роговицы, аллергические реакции, гипотония глаза, отслойка сетчатки у пациентов после антиглаукоматозных операций.

Системные реакции: горечь во рту, тошнота, головная боль, астения, нефроуролитиаз, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), агранулоцитоз, апластическая анемия, кожные высыпания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- хроническая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- гиперхлоремический ацидоз;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- одновременный пероральный прием ингибиторов карбоангидразы;
- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

С *осторожностью* назначают препарат при сахарном диабете, печеночной недостаточности, заболеваниях роговицы, применении у пациентов после антиглаукоматозных операций (риск гипотонии глаза, отслойки сетчатки).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Консервант бензалкония хлорид, содержащийся в препарате, может адсорбироваться мягкими контактными линзами, вызывая раздражение глаза и токсическое действие. Препарат применяют только после снятия контактных линз. Устанавливать контактные линзы следует не ранее, чем через 15 мин после закапывания.

Необходим контроль содержания калия, электролитов в сыворотке крови и ее pH.

У пациентов пожилого возраста может повышаться чувствительность к дорзоламиду, поэтому данной категории пациентов может потребоваться снижение дозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: нарушение водно-электролитного обмена, ацидоз, нарушения со стороны ЦНС.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Необходимо контролировать уровень электролитов (особенно калия) и уровень pH крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомные лекарственные средства (бета-адреноблокаторы, пилокарпин, дипивефрин, карбахол) усиливают действие дорзоламида.

При одновременном применении с ацетазоламидом повышается риск развития системных побочных эффектов.

Возможно усиление токсичности при приеме больших доз ацетилсалициловой кислоты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

После вскрытия флакон следует хранить не более 4 недель.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.
Представительство в России
121596 Москва
Горбунова ул. 2, стр. 204, оф. 612
Тел.: (495) 269-00-39

ДОРЗОПТ ПЛЮС (DORZOPT PLUS)

DORZOLAMIDE, TIMOLOL

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачного, бесцветного или почти бесцветного, слегка вязкого раствора.

	1 мл
дорзоламида гидрохлорид	22.26 мг,
что соответствует содержанию дорзоламида	20 мг
тимолола малеат	6.84 мг,
что соответствует содержанию тимолола	5 мг

Вспомогательные вещества: гиэтиллоза – 1 мг, лимонной кислоты моногидрат – 4 мг, натрия гидроксида раствор 1M – 0.066 мл, маннитол – 20 мг, бензалкония хлорид – 0.075 мг, натрия гидроксид раствор 1M/кислоты хлористоводородной раствор 1M – до pH 5.6±0.1, вода очищенная – до 1 мл.

5 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – пачки картонные.

5 мл
ДОРЗОПТ ПЛЮС
ДОРЗОЛАМИД+ТИМОЛОЛ&
20 мг/мл+5 мг/мл
КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
ДОРЗОПТ ПЛ
ДОРЗОЛАМИД + ТИ
20 мг/мл + 5 м

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомный препарат, содержит два активных компонента: дорзоламид и тимолол, каждый из которых уменьшает повышенное внутриглазное давление за счет снижения секреции внутриглазной жидкости. Совместное действие этих веществ в составе комбинированного препарата Дорзопт Плюс приводит к более выраженному снижению внутриглазного давления.

Дорзоламид – селективный ингибитор карбоангидразы II типа. Ингибирование карбоангидразы цилиарного тела приводит к снижению секреции внутриглазной жидкости, предположительно за счет уменьшения образования гидрокарбонат-ионов, что в свою очередь приводит к замедлению транспорта натрия и внутриглазной жидкости.

Тимолол – неселективный бета-адреноблокатор. Хотя точный механизм действия тимолола в снижении внутриглазного давления до сих пор не установлен, ряд исследований показали преимущественное снижение образования внутриглазной жидкости, а также незначительное усиление ее оттока.

Снижение внутриглазного давления наступает через 20 мин после инстилляции, достигает максимума через 2 ч и продолжается не менее 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дорзоламид

Всасывание и распределение

Проникает внутрь глаза преимущественно через роговицу (в меньшей степени через склеру или лимб). Системная абсорбция – низкая. После попадания в кровь быстро проникает в эритроциты, содержащие значительное количество карбоангидразы II. Связывание с белками плазмы – 33%.

Метаболизм и выведение

Трансформируется в N-дезэтилированный метаболит, менее активный в отношении карбоангидразы II, но способный блокировать карбоангидразу I. При длительном применении накапливается в эритроцитах. Выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов. После отмены быстрая фаза выведения сменяется медленной, обусловленной постепенным высвобождением дорзоламида из эритроцитов, с $T_{1/2}$ около 4 мес.

Тимолол

При местном применении тимолола проникает в системный кровоток. Концентрация тимолола в плазме изучалась у 6 пациентов при местном применении тимолола в форме глазных капель 0.5% 2 раза/сут. Средняя C_{max} после утреннего применения составила 0.46 нг/мл, после применения днем – 0.35 нг/мл.

ПОКАЗАНИЯ

Повышенное внутриглазное давление при:
- открытоугольной глаукоме;
- псевдоэксфолиативной глаукоме.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Закапывают по 1 капле в конъюнктивальный мешок 2 раза/сут.

Если при лечении применяется несколько местных офтальмологических лекарственных средств, то их введение должно происходить с интервалом в 10 мин.

Длительность лечения устанавливает врач в зависимости от клинического состояния пациента.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дорзоламид

Со стороны органа зрения: воспаление века, слезотечение, раздражение и шелушение века, иридоциклит, точечный кератит, транзиторная миопия (проходящая после отмены препарата).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, астения/усталость, парестезии.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, бронхоспазм, крапивница, зуд.

Прочие: носовое кровотечение, раздражение глотки, сухость во рту, сыпь.

Тимолол

Со стороны органа зрения: конъюнктивит, блефарит, кератит, снижение чувствительности роговицы, синдром сухого глаза; расстройства зрения, включающие изменения преломляющей способности глаза (в ряде случаев из-за отмены миотиков), диплопия, птоз.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: звон в ушах, парестезии, головная боль, астения, усталость, головокружение, депрессия, бессонница, ночные кошмары, снижение памяти, нарастание симптомов миастении.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, снижение АД, обморок, нарушения ритма, остановка сердца, отеки, синдром Рейно, снижение температуры рук и ног.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (преимущественно у пациентов с предшествующей бронхообструктивной патологией), кашель, боль в груди.

Дерматологические реакции: алопеция, псориазоподобная сыпь или обострение псориаза.

Аллергические реакции: анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница, локальная или генерализованная сыпь.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, диспепсия, сухость во рту.

Прочие: снижение либидо, болезнь Пейрони, системная красная волчанка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- бронхиальная астма (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- синусовая брадикардия;
- AV-блокада II и III степени;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- дистрофические процессы в роговице;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (т.к. эффективность и безопасность изучены недостаточно);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* печеночная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Дорзопт Плюс противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом применения препарата Дорзопт Плюс необходимо обеспечить адекватный контроль состояния сердечно-сосудистой системы. Пациенты с тяжелой патологией сердца в анамнезе и признаками сердечной недостаточности должны находиться под тщательным наблюдением.

Дорзопт Плюс содержит консервант бензалкония хлорид, который может осаждаться в мягких контактных линзах и оказывать повреждающее действие на ткани глаза. Поэтому пациентам, носящим мягкие контактные линзы, следует удалить их перед применением капель и установить обратно не ранее, чем через 20 мин после закапывания.

С осторожностью назначают препарат пациентам с сахарным диабетом, поскольку бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы острой гипогликемии.

Перед плановой хирургической операцией следует постепенно отменить препарат за 48 ч до общей анестезии, т.к. бета-адреноблокаторы усиливают действие миорелаксантов и средств для общей анестезии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы неумышленной передозировки тимолола в форме глазных капель с развитием системных эффектов передозировки бета-адреноблокаторов для системного применения: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм, остановка сердца.

Наиболее ожидаемыми симптомами передозировки дорзоламида являются нарушение электролитного баланса, развитие ацидоза, головная боль, астения/усталость, парестезия.

Лечение: проводят симптоматическую и поддерживающую терапию. Следует контролировать концентрацию электролитов (прежде всего натрия) и pH плазмы крови. В исследованиях также показано, что тимолол не выводится при диализе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследований взаимодействия Дорзопт Плюс с другими лекарственными средствами не проводилось.

Тем не менее, существует возможность усиления гипотензивного эффекта и/или развития выраженной брадикардии при совместном применении офтальмологического раствора тимолола и блокаторов медленных кальциевых каналов, симпатолитиков, бета-адреноблокаторов, антиаритмических средств (включая амиодарон), сердечных гликозидов, парасимпатомиметиков, опиоидных анальгетиков и ингибиторов МАО.

При совместном применении тимолола и ингибиторов изофермента CYP2D6 (например, хинидин или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) сообщалось о потенцированном эффекте системной блокады β-адренорецепторов (например, снижение ЧСС, депрессия).

Несмотря на то, что входящий в состав Дорзопт Плюс ингибитор карбоангидразы дорзоламид используется местно, он может проникать в системный кровоток. В клинических исследованиях применения офтальмологического раствора дорзоламида не было выявлено расстройств кислотно-щелочного равновесия. Тем не менее, при системном применении ингибиторов карбоангидразы эти расстройства известны, и в ряде случаев они могут сказываться на взаимодействии с другими лекарственными средствами (например, усиливать токсические реакции при применении салицилатов в высоких дозах).

Существует вероятность усиления, известных системных эффектов ингибирования карбоангидразы при комбинированном применении местных и системных ингибиторов карбоангидразы. Т.к. данные о применении подобной комбинации отсутствуют, совместное применение Дорзопт Плюс и системных ингибиторов карбоангидразы не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

После вскрытия флакона капли следует использовать в течение 4 недель.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.
Представительство в России
121596 Москва
Горбунова ул. 2, стр. 204, оф. 612
Тел.: (495) 269-00-39

ДОРМИПЛАНТ (DORMIPLANT®)

VALERIAN ROOT, MELISSA LEAF

зарегистрировано и произведено
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** синего цвета, однородные по форме, размеру и цвету; ядро таблеток коричневого цвета с включениями от белого до темно-коричневого.

	1 таб.
сухой экстракт корневищ с корнями валерианы* (3-6:1)	160 мг
сухой экстракт листьев мелиссы** (4-6:1)	80 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 2.5 мг, кросповидон – 15 мг, масло касторовое гидрогенизированное – 23 мг, кремния диоксид коллоидный – 11 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 67 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 20.08 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 2.51 мг, стеариновая кислота – 2.51 мг, титана диоксид (E171) – 2.421 мг, лак индигокарминовый (E132) – 1.639 мг, тальк – 0.46 мг, ванилин – 0.282 мг, натрия сахаринат – 0.049 мг, пеногасящая эмульсия в пересчете на сухое вещество – 0.049 мг.

* *Экстрагент:* этанол 62%.
** *Экстрагент:* этанол 30%.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ДОРМИПЛАНТ-ВАЛЕРИАНА (DORMIPLANT-VALERIANA®)

VALERIAN ROOT

зарегистрировано и произведено
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** серовато-голубого цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

	1 таб.
сухой экстракт корневищ с корнями валерианы* (3-6:1)	500 мг

* Valeriana officinalis L. (сем. Валериановые – Valerianaceae).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 162 мг, масло касторовое гидрированное – 40 мг, кроскармеллоза натрия – 30 мг, кремния диоксид коллоидный – 12 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав оболочки: целлюлоза микрокристаллическая – 5.35 мг, стеариновая кислота – 5.35 мг, гипромеллоза – 42.8 мг, титана диоксид (E171) – 5.2 мг, лак индигокарминовый (E132) – 3.5 мг, тальк – 1 мг, ванилин – 0.6 мг, натрия сахаринат – 0.1 мг, симетикон – 0.092 мг, метилцеллюлоза – 0.0077 мг, сорбиновая кислота – 0.0003 мг.

Экстрагент: этанол 70%.

25 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

ДОСТИНЕКС® (DOSTINEX®)

CABERGOLINE

зарегистрировано и произведено
PFIZER ITALIA S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, плоские, продолговатые; с маркировкой "P" и "U", разделенными насечкой, с одной стороны и "700" с короткими насечками сверху и снизу числа – с другой.

	1 таб.
каберголин	500 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 75.9 мг, лейцин – 3.6 мг.

2 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.
8 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

ДРАМИНА (DRAMINA)

DIMENHYDRINATE

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого цвета, круглые, плоские, с фасками и риской на одной стороне.

	1 таб.
дименгидринат	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, повидон, кросповидон.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

драмина
(дименгидринат)
таблетки 50 мг
Предотвращает укачивание в транспорте
10 таблеток

☆ДУЛЬКОЛАКС® (DULCOLAX®)

BISACODYL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
DELPHARM REIMS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*** бежево-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с ровной, гладкой, блестящей поверхностью и белым ядром.

	1 таб.
бисакодил	5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 8.3 мг, глицерол 85% – 0.2 мг, крахмал кукурузный растворимый – 1.5 мг, лактоза – 34.9 мг, магния стеарат – 0.1 мг.

Состав кишечнорастворимой оболочки: сахароза – 23.3819 мг, тальк – 16.1608 мг, акации камедь – 1.9354 мг, титана диоксид – 0.3995 мг, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:2) (Эудрагит S100) – 2.2147 мг, сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Эудрагит L100) – 0.9866 мг, масло семян клещевины обыкновенной (масло касторовое) – 0.9762 мг, магния стеарат – 3.8225 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) 6000 – 0.0462 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.0657 мг, воск пчелиный белый – 0.0015 мг, воск карнаубский – 0.003 мг, шеллак – 0.006 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Слабительный препарат, производное дифенилметана. Как местное слабительное средство с антирезорбтивным эффектом, бисакодил после гидролиза в толстой кишке увеличивает секрецию воды и электролитов в толстой кишке, ускоряет и увеличивает его перистальтику. Это приводит к стимуляции акта дефекации, уменьшению времени эвакуации и размягчению стула.

Дульколакс®
бисакодил
5 мг
Слабительное средство
Boehringer Ingelheim
20 таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой

Время развития слабительного эффекта препарата составляет 6-12 ч.

Бисакодил, являясь слабительным средством, действующим на уровне толстой кишки, стимулирует естественный процесс эвакуации в нижних отделах ЖКТ. Поэтому бисакодил не оказывает влияния на переваривание или всасывание калорийной пищи или незаменимых питательных веществ в тонкой кишке.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция незначительная. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, устойчивы к действию желудочно-кишечного сока. Бисакодил высвобождается в толстой кишке с образованием активного метаболита, бис-(п-гидроксифенил)-пиридил-2-метана, который оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку толстой кишки.

C_{max} активного метаболита в плазме после приема препарата достигается через 4-10 ч, слабительный эффект развивается через 6-12 ч. Взаимосвязь между слабительным эффектом бисакодила и концентрацией активного метаболита в плазме отсутствует.

Метаболизм и выведение

Препарат практически полностью метаболизируется в стенке кишечника и печени до неактивного глюкуронида. Метаболизм происходит под действием ферментов слизистой оболочки толстого кишечника.

$T_{1/2}$ составляет около 16.5 ч. Выведение активного метаболита происходит в основном с калом (до 51.8%), с мочой выделяется около 10.5%.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве слабительного средства в следующих случаях:

- запоры, обусловленные гипотонией толстой кишки (в т.ч. хронические);
- предоперационная подготовка, послеоперационное лечение;
- подготовка к инструментальным и рентгенологическим исследованиям;
- медицинские состояния, требующие облегчения дефекации.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки принимают внутрь, запивая достаточным количеством жидкости.

При *запорах* **взрослым и детям старше 10 лет** назначают 1-2 таб. (5-10 мг). Рекомендуется начинать с наименьшей дозы. Для того чтобы достичь регулярного стула, доза может повышаться до максимальной рекомендуемой (10 мг). Не следует превышать максимальную рекомендуемую суточную дозу.

Детям в возрасте 4-10 лет – 1 таб. (5 мг). Не следует превышать максимальную рекомендуемую суточную дозу (5 мг).

Для получения слабительного эффекта в утренние часы рекомендуется принимать препарат накануне на ночь.

Препарат не следует принимать вместе с продуктами, понижающими кислотность в верхнем отделе ЖКТ, такими как молоко, антациды или ингибиторы протонной помпы, чтобы избежать преждевременного растворения кишечнорастворимой оболочки.

При *подготовке к исследованиям, пред- и послеоперационного лечения, медицинских состояниях, которые требуют облегчения дефекации,* Дульколакс® должен применяться под медицинским наблюдением.

Рекомендуется применять по 2 таб. на ночь за сутки до исследования и по 2 таб. на ночь накануне операции или исследования. Возможно применение в комбинации с суппозиториями. Для взрослых в дополнение к 2-4 таб., принятым накануне, рекомендуется введение 1 суппозитория утром.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто сообщающимися побочными реакциями в ходе применения препарата являются спастические боли в животе и диарея.

Со стороны пищеварительной системы: спастические боли или дискомфорт в области живота, диарея (обезвоживание, мышечная слабость, судороги, снижение АД), тошнота, рвота, незначительное количество крови в кале, аноректальный дискомфорт, колит.

Со стороны нервной системы: головокружение, обморок. Данные побочные эффекты, возникающие после применения препарата, связаны с вазовагальной реакцией (т.е. вследствие кишечного спазма, напряжения при дефекации).

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кишечная непроходимость;
- обструктивные заболевания кишечника;
- острые заболевания органов брюшной полости, включая аппендицит;
- острые воспалительные заболевания кишечника;
- сильные боли в животе, связанные с тошнотой и рвотой, что может быть симптомом более тяжелого состояния;
- тяжелая дегидратация;
- детский возраст до 4 лет;
- повышенная чувствительность к бисакодилу или вспомогательным веществам.

В одной таблетке (5 мг) содержится 33.2 мг лактозы. Максимальная рекомендованная суточная доза таблеток для взрослых и детей старше 10 лет для лечения запоров и для проведения рентгенографического исследования содержит 66.4 мг и 132.8 мг лактозы соответственно. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, например, галактоземией, не должны принимать препарат.

В одной таблетке (5 мг) содержится 23.4 мг сахарозы. Максимальная рекомендованная суточная доза таблеток для взрослых и детей старше 10 лет для лечения запоров и для проведения рентгенографического исследования содержит 46.8 мг и 93.6 мг сахарозы соответственно. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью к фруктозе не должны принимать препарат.

Препарат следует назначать с *осторожностью* пациентам с печеночной и/или почечной недостаточностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В течение длительного опыта применения препарата нежелательных явлений при беременности выявлено не было. Однако, в виду отсутствия исследований, применение препарата Дульколакс® при беременности рекомендовано только в случаях, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Бисакодил не выделяется с грудным молоком.

При беременности и в период грудного вскармливания препарат может быть применен только после консультации со специалистом.

Клинических исследований влияния препарата на фертильность не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять препарат, как и все слабительные средства, регулярно или в течение длительного периода времени без установления причин запора. Длительный прием высоких доз препарата может приводить к потере жидкости, нарушению баланса электролитов, гипокалиемии.

Потеря жидкости через кишечник может привести к обезвоживанию, которое может сопровождаться такими симптомами, как жажда и олигурия. Обезвоживание может нанести вред организму (например, при почечной недостаточности, у пожилых пациентов), поэтому при вышеперечисленных симптомах прием препарата должен быть прекращен и может быть возобновлен только под наблюдением врача.

У пациентов может наблюдаться незначительное количество крови в кале. Данное проявление обычно слабо выражено и проходит самостоятельно.

Головокружение и/или обмороки наблюдались у пациентов, принимавших препарат Дульколакс®. Анализ показал, что эти случаи были связаны с обмороком при дефекации (или обмороком, вызванным напряжением при дефекации) или с вазовагальным ответом на боль в животе, которая могла быть обусловлена запором и не обязательно связаны с приемом препарата.

1 таблетка (5 мг) соответствует 0.006 ХЕ.

Дети должны принимать препарат после консультации с врачом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Несмотря на это пациентам следует сообщать, что у них вследствие вазовагальной реакции (т.е. во время спазма кишечника) могут возникать головокружение и/или обморок. Если у пациентов возникает спазм кишечника, они должны избегать потенциально опасных видов деятельности, в т.ч. вождения автотранспорта или управления механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При *острой передозировке* возможны: диарея, обезвоживание, снижение АД, нарушение водно-электролитного баланса, гипокалиемия, судороги.

При *хронической передозировке:* хроническая диарея, боли в области живота, гипокалиемия, гиперальдостеронизм, мочекаменная болезнь. В связи с хроническим злоупотреблением слабительными средствами может развиться повреждение почечных канальцев, метаболический алкалоз и мышечная слабость, связанная с гипокалиемией.

Лечение должно быть симптоматическим. Специфического антидота нет. Для уменьшения абсорбции препарата после приема внутрь можно вызвать рвоту или провести промывание желудка. Может потребоваться восполнение жидкости и коррекция баланса электролитов, а также назначение спазмолитических средств.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременный прием Дульколакса в высоких дозах и диуретиков или ГКС увеличивает риск нарушения электролитного баланса (гипокалиемии).

Нарушение электролитного баланса (гипокалиемия) усиливает действие сердечных гликозидов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

ДУЛЬКОЛАКС® (DULCOLAX®)

BISACODYL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории ректальные*** белого или слегка желтоватого цвета, торпедообразной формы с углублением в основании, с гладкой или слегка маслянистой поверхностью.

	1 супп.
бисакодил	10 мг

Вспомогательные вещества: витепсол W45 – 1690 мг.

6 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.

Дульколакс
Слабительное средство
Boehringer Ingelheim
6 суппозиториев ректальных
Дульколакс
10 мг

ДУОВИТ® (DUOVIT)

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Драже*** двух видов (40 шт. в пачке).

Драже красного цвета (витамины) (20 шт. в пачке)	**1 драже**
ретинола пальмитат (вит. A)	2.94 мг
α-токоферола ацетат (вит. E)	10 мг
колекальциферол (вит. D_3)	0.2 мг
аскорбиновая кислота (вит. C)	60 мг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	1 мг
рибофлавин (вит. B_2)	1.2 мг
кальция пантотенат (вит. B_5)	5 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	2 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	0.4 мг
цианокобаламин* (вит. B_{12})	3 мкг
никотинамид (вит. PP)	13 мг

* цианокобаламин 0.1% в маннитоле (3 мг)

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, масло апельсина 05073, полисорбат 80, глицерол, масло касторовое очищенное, сорбитол, декстроза жидкая, пеногаситель 1510, магния стеарат, краситель Опалюкс AS-F-2833G (краситель Ponceau 4R пунцовый (E124), краситель солнечный закат желтый (E110)), воск эмульсионный, сахароза.

Драже голубого цвета (минералы) (20 шт. в пачке)	**1 драже**
кальция гидрофосфата дигидрат	64.5 мг,
что соответствует содержанию кальция (Ca^{2+})	15 мг
что соответствует содержанию фосфора (P^{5+})	12 мг
магния лактата дигидрат	200 мг,
что соответствует содержанию магния (Mg^{2+})	20 мг
железа фумарат	30.3 мг,
что соответствует содержанию железа (Fe^{2+})	10 мг
меди сульфата пентагидрат	4 мг,
что соответствует содержанию меди (Cu^{2+})	1 мг
цинка сульфата гептагидрат	13.3 мг,
что соответствует содержанию цинка (Zn^{2+})	3 мг
марганца сульфата моногидрат	3.1 мг,
что соответствует содержанию марганца (Mn^{2+})	1 мг
натрия молибдата дигидрат	0.22 мг,
что соответствует содержанию молибдена (Mo^{6+})	0.1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, масло апельсина 05073, полисорбат 80, глицерол, масло касторовое очищенное, сорбитол, декстроза жидкая, пеногаситель 1510, магния стеарат, парафин жидкий, повидон, краситель индигокармин AS-20912 Blue (E132), воск эмульсионный, сахароза.

10 шт.(5 шт. драже красного цвета и 5 шт. драже голубого цвета) – блистеры (4) – пачки картонные.

ДУОДЕНОХЕЛЬ® (DUODENOHEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, иногда с желтоватыми или сероватыми вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; без запаха.

	1 таб.
Semecarpus anacardium (семекарпус анакардиум) D4	30 мг
Argentum nitricum (аргентум нитрикум) D6	30 мг
Ipecacuanha (ипекакуана) D4	30 мг
Iodum (йодум) D6	30 мг
Lachesis mutus (лахезис мутус) D12	60 мг
Petroleum rectificatum (петролеум ректификатум) D6	60 мг
Robinia pseudoacacia (робиния псеудоакация) D4	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

ДУОПРОСТ (DUOPROST)

LATANOPROST, TIMOLOL

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные прозрачные, бесцветные.

	1 мл
латанопрост	50 мкг
тимолол (в форме малеата)	5 мг

Вспомогательные вещества: динатрия гидрофосфата додекагидрат – 11.85 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 5.2 мг, натрия хлорид – 4.1 мг, бензалкония хлорид – 0.2 мг, натрия гидроксида раствор 1М/хлористоводородной кислоты 1М раствор – до pH 6.0±0.1, вода очищенная – до 1 мл.

2.5 мл – флакон-капельницы полимерные вместимостью 5 мл (1) – пачки картонные.

2,5 мл
ДУОПРОСТ
ЛАТАНОПРОСТ+ТИМОЛОЛ | КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
ДУОПРОСТ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомный комбинированный препарат.

Латанопрост является аналогом простагландина $F_{2\alpha}$ и селективным агонистом FP рецепторов. Снижает внутриглазное давление путем увеличения оттока водянистой влаги и оказывает противоглаукомное действие. Основной механизм действия латанопроста связан с увеличением увеосклерального оттока. Не оказывает достоверного влияния на продукцию водянистой влаги и не влияет на гематоофтальмический барьер.

Тимолол – неселективный блокатор β-адренорецепторов с незначительной внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активностью. При местном применении понижает внутриглазное давление за счет уменьшения образования водянистой влаги и небольшого увеличения ее оттока.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Латанопрост

Всасывание и распределение

C_{max} в водянистой влаге (примерно 15-30 нг/мл) достигается через 2 ч после инстилляции в глаз. После применения глазных капель латанопрост распределяется, в первую очередь, в переднем сегменте глаза, в конъюнктиве и в веках. Только незначительное количество препарата достигает заднего сегмента. Латанопрост подвергается гидролизу в роговице под действием эстераз с образованием биологически активной кислоты.

Метаболизм и выведение

Метаболизм кислоты латанопроста в тканях глаза практически не происходит. Основной метаболизм происходит в печени. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 17 мин. Основные метаболиты, 1,2-динор- и 1,2,3,4-тетранор-метаболиты, не имеют или имеют слабую биологическую активность и, в основном, выводятся с мочой.

Тимолол

При местном применении тимолола быстро проникает через роговицу. После инстилляции глазных капель C_{max} тимолола в водянистой влаге глаза достигается через 1 ч.

$T_{1/2}$ из плазмы – 6 ч. В незначительном количестве попадает в системный кровоток путем абсорбции через сосуды конъюнктивы, слизистой оболочки носа и слезного тракта. Выведение метаболитов тимолола осуществляется преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

- открытоугольная глаукома;
- повышение внутриглазного давления.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Местно.

Закапывают по одной капле в глаз(а) 1 раз/сут. Если была пропущена одна доза, то в дальнейшем следует продолжать лечение, вводя следующую дозу как обычно.

Если пациенту назначено более одного препарата для местного введения по поводу офтальмологического заболевания, то эти препараты следует вводить с интервалом не менее 5 минут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны органа зрения: нарушение зрения, блефарит, катаракта, конъюнктивит, аллергические поражения конъюнктивы (в т.ч. фолликулы, папиллярные реакции конъюнктивы, точечные кровоизлияния), поражения роговицы (эрозии, пигментация, точечный кератит), нарушения рефракции, гиперемия глаза, раздражение глаза, боль в глазах, усиление пигментации радужки, кератит, фотофобия, выпадение участков полей зрения.

Инфекции: синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и другие инфекции.

Нарушения метаболизма и питания: сахарный диабет, гиперхолестеринемия.

Психические расстройства: депрессия.

Со стороны нервной системы: головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: гипертрихоз, сыпь и изменения кожи (раздражение, халазион).

Со стороны костно-мышечной системы: артрит.

Ниже перечислены другие нежелательные явления, которые могут наблюдаться при терапии отдельными компонентами препарата Дуопрост (помимо указанных выше).

Латанопрост

Со стороны органа зрения: раздражение глаз (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела); преходящие точечные эрозии эпителия, отек век, отек и эрозии роговицы; удлинение, утолщение, увеличение числа и усиление пигментации ресниц и пушковых волос; ирит/увеит; макулярный отек, в т.ч. цистоидный; изменение направления роста ресниц, иногда вызывающее раздражение глаз; затуманенное зрение.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: кожная сыпь, потемнение кожи век и местные кожные реакции на веках.

Со стороны нервной системы: головокружение.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (в т.ч. острые приступы или обострение заболевания у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе), одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в мышцах/суставах.

Общие и местные реакции: неспецифические боли в груди.

Тимолол (в форме глазных капель):

Со стороны иммунной системы: системные аллергические реакции, в т.ч. анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница, локализованная и генерализованная сыпь.

Нарушения метаболизма и питания: анорексия, скрытые симптомы гипогликемии у больных сахарным диабетом.

Психические расстройства: изменения поведения и психические расстройства, в т.ч. спутанность сознания, галлюцинации, тревога, дезориентация, нервозность, потеря памяти, снижение либидо, бессонница и ночные кошмары.

Со стороны нервной системы: ишемия головного мозга, острые нарушения мозгового кровообращения, головокружение, усиление симптомов миастения gravis, парестезия, сонливость, обморок.

Со стороны органа зрения: цистоидный макулярный отек, снижение чувствительности роговицы; отслойка сосудистой оболочки после фильтрационных хирургических вмешательств; птоз, нарушения зрения, в т.ч. изменение рефракции и диплопия.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, брадикардия, остановка сердца, сердечная недостаточность, блокада внутрисердечной проводимости, ощущение сердцебиения, прогрессирование стенокардии, перемежающаяся хромота, похолодание рук и ног, снижение АД, синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (в основном, у больных с предшествующими бронхоспастическими заболеваниями), кашель, одышка, заложенность носа, отек легких и дыхательная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, ретроперитонеальный фиброз.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: алопеция, псевдопемфигоид, псориазоподобная сыпь или обострение псориаза.

Со стороны костно-мышечной системы: системная красная волчанка.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: импотенция, болезнь Пейрони.

Общие и местные: астения/утомляемость, боль в груди, отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- бронхиальная астма или указание на бронхиальную астму в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких;
- синусовая брадикардия;
- AV-блокада II-III степени;
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность II-III степени;
- кардиогенный шок;
- возраст до 18 лет;
- период кормления грудью;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью*

Воспалительная, неоваскулярная, закрытоугольная или врожденная глаукома, открытоугольная глаукома в сочетании с псевдофакией, пигментная глаукома (из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата); афакия, псевдоафакия с разрывом задней капсулы хрусталика, пациенты с факторами риска макулярного отека (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отека, в т.ч. цистоидного).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводилось.

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Препарат не следует назначать кормящим женщинам, либо следует отказаться от кормления грудью (тимолол, латанопрост и его метаболиты могут проникать в материнское молоко).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат может вызывать постепенное изменение цвета глаз за счет увеличения количества коричневого пигмента в радужке, рекомендуется периодическое наблюдение лечащего врача.

Препарат содержит консервант бензалкония хлорид, который может абсорбироваться контактными линзами и оказывать повреждающее действие на ткани глаза. Поэтому необходимо снять контактные линзы и вновь установить их через 15 мин после закапывания.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Закапывание глазных капель может вызывать транзиторное ощущение "пелены перед глазами" в течение нескольких минут, что необходимо учитывать при вождении автомобиля и работе с движущимися механизмами. Пока этот эффект не исчезнет, пациентам не следует управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: обусловленные *латанопростом* – раздражение глаз, конъюнктивальная или эписклеральная гиперемия, головокружение; обусловленные *тимололом* – головная боль, аритмия, брадикардия, бронхоспазм, тошнота, рвота.

Лечение: немедленно промыть глаза водой или 0.9% раствором натрия хлорида, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с блокаторами медленных кальциевых каналов, лекарственных средств, снижающими активность катехоламинов, бета-адреноблокаторами, антиаритмическими средствами (включая амиодарон и хинидин), сердечными гликозидами, холиномиметиками, опиоидными анальгетиками и ингибиторами МАО возможно усиление гипотензивного действия и/или развитие выраженной брадикардии.

При одновременном применении тимолола с эпинефрином иногда развивался мидриаз.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С. Срок годности – 3 года.

После вскрытия флакона препарат следует хранить при температуре не выше 25 °С и использовать в течение 4 недель.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.
Представительство в России
121596 Москва
Горбунова ул. 2, стр. 204, оф. 612
Тел.: (495) 269-00-39

ДУПЛЕКОР® (DUPLECOR®)

AMLODIPINE, ATORVASTATIN

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые двояковыпуклые, с гравировкой на одной стороне "CE3"; на поперечном разрезе белого цвета.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.944 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
аторвастатина лизинат	12.628 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 81.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 87.948 мг, крахмал прежелатинизированный – 52.36 мг, кроскармеллоза натрия – 16.8 мг, кальция оксид – 0.84 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 7 мг, гипролоза – 1.4 мг, полисорбат 80 – 1.12 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.96 мг, магния стеарат – 1.4 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F18422 белый – 8.4 мг (поливиниловый спирт, частично гидролизованный – 3.36 мг, титана диоксид (E171) – 2.1 мг, макрогол 4000 – 1.697 мг, тальк – 1.243 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые двояковыпуклые, с гравировкой на одной стороне "CE5"; на поперечном разрезе белого цвета.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.888 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
аторвастатина лизинат	12.628 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 72.256 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 87.948 мг, крахмал прежелатинизированный – 52.36 мг, кроскармеллоза натрия – 16.8 мг, кальция оксид – 0.84 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 7 мг, гипролоза – 1.4 мг, полисорбат 80 – 1.12 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.96 мг, магния стеарат – 1.4 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F18422 белый – 8.4 мг (поливиниловый спирт, частично гидролизованный – 3.36 мг, титана диоксид (E171) – 2.1 мг, макрогол 4000 – 1.697 мг, тальк – 1.243 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой на одной стороне "CE4"; на поперечном разрезе белого цвета.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.944 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
аторвастатина лизинат	25.256 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 169.344 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 175.896 мг, крахмал прежелатинизированный – 104.72 мг, кроскармеллоза натрия – 33.6 мг, кальция оксид – 1.68 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 14 мг, гипролоза – 2.8 мг, полисорбат 80 – 2.24 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.92 мг, магния стеарат – 2.8 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F18422 белый – 16.8 мг (поливиниловый спирт, частично гидролизованный – 6.72 мг, титана диоксид (E171) – 4.2 мг, макрогол 4000 – 3.394 мг, тальк – 2.486 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой на одной стороне "CE6"; на поперечном разрезе белого цвета.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.888 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
аторвастатина лизинат	25.256 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 162.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 175.896 мг, крахмал прежелатинизированный – 104.72 мг, кроскармеллоза натрия – 33.6 мг, кальция оксид – 1.68 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 14 мг, гипролоза – 2.8 мг, полисорбат 80 – 2.24 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.92 мг, магния стеарат – 2.8 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F18422 белый – 16.8 мг (поливиниловый спирт, частично гидролизованный – 6.72 мг, титана диоксид (E171) – 4.2 мг, макрогол 4000 – 3.394 мг, тальк – 2.486 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

DUPLECOR
ДУПЛЕКОР®
5 мг+10 мг
амлодипин + аторвастатин
30 таблеток,
покрытых пленочной оболочкой
30

DUPLECOR
5 mg + 20 mg
ДУПЛЕКОР®
5 мг + 20 мг
амлодипин + аторвастатин
30 таблеток,
покрытых пленочной оболочкой
30

DUPLECOR
10 mg + 10 mg
ДУПЛЕКОР®
10 мг + 10 мг
амлодипин + аторвастатин
30 таблеток,
покрытых пленочной оболочкой
30

DUPLECOR
10 mg + 20 mg
ДУПЛЕКОР®
10 мг + 20 мг
амлодипин + аторвастатин
30 таблеток,
покрытых пленочной оболочкой
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат: аторвастатин – гиполипидемическое средство, ингибитор ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А)-редуктазы, амлодипин – производное дигидропиридина, блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК). Терапия комбинированным препаратом приводит к дозозависимому снижению систолического и диастолического АД и концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП).

По влиянию на систолическое и диастолическое АД или концентрацию Хс-ЛПНП препарат существенно не отличается от монотерапии амлодипином и аторвастатином. В рамках программы развития препарата Дуплекор® было проведено исследование биоэквивалентности, в котором была доказана биологическая эквивалентность фиксированной комбинации амлодипина и аторвастатина (препарат Дуплекор®) и свободной комбинацией этих препаратов.

Амлодипин

Амлодипин блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен, но амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает ОПСС, т.е. постнагрузку на сердце. Так как ЧСС не изменяется, уменьшение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности в кислороде.

2. Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина в разовой суточной дозе обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч как в положении лежа, так и стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острую артериальную гипотензию.

У пациентов со стенокардией применение амлодипина 1 раз/сут увеличивает время выполнения физической нагрузки, предотвращает развитие приступа стенокардии и депрессию сегмента ST (на 1 мм), снижает частоту приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток короткодействующего нитроглицерина (подъязычного).

Амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

У пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса (по классификации NYHA) прием амлодипина не приводил к ухудшению клинического состояния (переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка сердца и клинической симптоматики).

Аторвастатин

Аторвастатин селективно и конкурентно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, которая катализирует превращение 3-гидрокси-3-метилглютарилкоэнзима А в мевалоновую кислоту – предшественник стероидов, включая холестерин (Хс). Триглицериды и холестерин в печени включаются в состав Хс-ЛПОНП, поступают в плазму крови и транспортируются к периферическим тканям. Хс-ЛПНП образуется из Хс-ЛПОНП в ходе взаимодействия с Хс-ЛПНП-рецепторами, характеризующимися высоким сродством к данным липопротеидам.

Аторвастатин снижает концентрации Хс и липопротеинов в плазме крови путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы и синтеза холестерина в печени и увеличении числа печеночных Хс-ЛПНП-рецепторов на поверхности клетки, что приводит к усилению захвата и катаболизма Хс-ЛПНП. Аторвастатин снижает образование Хс-ЛПНП, обеспечивает значительное и стойкое повышение активности Хс-ЛПНП-рецепторов, в сочетании с благоприятным изменением качества ЛПНП частиц.

Снижает концентрации общего Хс (30-46%), Хс-ЛПНП (41-61%), аполипопротеина В (34-50%) и триглицеридов (14-33%), при этом приводя к увеличению концентрации холестерина ЛПВП (Хс-ЛПВП) и аполипопротеина А1. Данные результаты одинаковы для пациентов с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией, ненаследственными формами гиперхолестеринемии, а также смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Аторвастатин эффективен для снижения концентрации Хс-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, т.е. у популяции, обычно резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами. Достоверно снижает риск развития ишемических осложнений (в т.ч. летальный исход инфаркта миокарда) на 16%, риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда – на 26%. Влияние аторвастатина на риск ишемических исходов и летальности не зависело от исходной концентрации Хс-ЛПНП и было сопоставимым у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без зубца Q и нестабильной стенокардией, мужчин и женщин, пациентов моложе и старше 65 лет.

Аторвастатин существенно снижал развитие следующих осложнений.

Осложнения	Снижение риска
Коронарные осложнения (ИБС со смертельным исходом и нефатальный ИМ)	36%
Общие сердечнососудистые осложнения и процедуры реваскуляризации	20%
Общие коронарные осложнения	29%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26%

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин хорошо всасывается, C_{max} в плазме достигается через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность 64-80%. Биодоступность амлодипина не изменяется при приеме пищи.

Распределение

V_d составляет приблизительно 21 л/кг. Приблизительно 97% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. Css амлодипина в плазме крови достигаются через 7-8 дней регулярного приема препарата.

Метаболизм и выведение

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, 10% неизмененного амлодипина и 60% метаболитов выводятся почками. Выведение из плазмы крови является двухфазным с конечным $T_{1/2}$ 30-50 ч.

Особые популяции пациентов

Время, необходимое для достижения C_{max} амлодипина в плазме крови, практически не зависит от возраста. У пациентов пожилого возраста отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.

У пациентов различных возрастных групп с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдалось увеличение AUC и $T_{1/2}$. Подобное увеличение AUC отмечалось у пациентов с печеночной недостаточностью.

Концентрации амлодипина в плазме не зависят от степени почечной недостаточности. Пациенты, с нарушениями функции почек могут принимать обычные начальные дозы препарата. Амлодипин не выводится при диализе.

У пациентов с нарушениями функции печени $T_{1/2}$ увеличивается.

Аторвастатин

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь; C_{max} в плазме достигается в течение 1-2 ч. Степень абсорбции увеличивается в зависимости от дозы аторвастатина. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет приблизительно 12%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы-приблизительно 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом (всасыванием) в слизистой оболочке ЖКТ и/или метаболизмом при "первичном прохождении" через печень.

Распределение

Средний V_d аторвастатина составляет приблизительно 381 л. Аторвастатин более чем на 98% связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Аторвастатин метаболизируется с помощью изоферментов системы цитохрома P450 3A4 до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. Кроме других путей метаболизма, эти продукты в дальнейшем метаболизируются посредством конъюгации с глюкуронидом. In vitro ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы орто- и парагидроксилированными метаболитами эквивалентно ингибированию, наблюдающемуся для аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов.

Выведение

Аторвастатин выводится в основном с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Однако лекарственное средство, по-видимому, не подвергается существенной кишечно-печеночной рециркуляции. Средний $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет приблизительно 14 ч. Вследствие действия активных метаболитов, период половинного снижения ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы составляет приблизительно 20-30 ч.

Особые популяции пациентов

Концентрации аторвастатина и его метаболитов в плазме крови у здоровых добровольцев пожилого возраста выше, чем у здоровых добровольцев молодого возраста, хотя гиполипидемические эффекты сопоставимы с таковыми у молодых.

Концентрация аторвастатина в плазме крови у женщин отличается от таковой у мужчин (C_{max} у женщин примерно на 20% выше, а AUC на 10% ниже), однако клинически значимых различий влияния препарата на липидный обмен у мужчин и женщин не выявлено.

Для пациентов детского возраста фармакокинетические данные отсутствуют.

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина в плазме крови, в связи с этим коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется. Концентрации аторвастатина и его метаболитов в плазме крови значительно повышены (C_{max} приблизительно в 16 раз, AUC – в 11 раз) у пациентов с хроническим заболеванием печени, вызванным чрезмерным употреблением алкоголя (класс В по классификации Чайлд-Пью).

ПОКАЗАНИЯ

Дуплекор® предназначен для лечения артериальной гипертензии у пациентов с дислипидемией, состояние которых адекватно контролируется приемом амлодипина и аторвастатина в тех же дозировках, которые входят в состав препарата Дуплекор® (с или без клинически выраженной ИБС) и имеющих одно из следующих заболеваний:

- первичная гиперхолестеринемия, включая семейную гиперхолестеринемию (семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия), либо комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (соответствующая типу IIa и IIb по классификации Фредриксона);
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия;
- когда гиполипидемическая диета и другие нефармакологические методы лечения дислипидемии оказываются мало или неэффективными.

Препарат рекомендуется применять в тех случаях, когда необходима комбинированная терапия амлодипином и невысокими дозами аторвастатина.

Возможно применение препарата с другими гипотензивными и антиангинальными препаратами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, по 1 таб. 1 раз/сут в любое время суток, независимо от времени приема пищи.

Применять Дуплекор® в качестве стартовой монотерапии не рекомендуется, так как дозу препарата Дуплекор® следует определять путем титрования дозы отдельных компонентов препарата с учетом данных о дозах и способах применения амлодипина и аторвастатина.

В соответствии с результатами титрования дозы, рекомендуемой дозой является 1 таб. препарата Дуплекор® 5 мг + 10 мг (амлодипин + аторвастатин, соответственно), 1 таб. препарата Дуплекор® 10 мг +10 мг (амлодипин + аторвастатин), 1 таб. препарата Дуплекор® 5 мг + 20 мг (амлодипин + аторвастатин) или 1 таб. препарата Дуплекор® 10 мг + 20 мг (амлодипин + аторвастатин) 1 раз/сут. Максимальная суточная доза составляет 1 таб. препарата Дуплекор® 10 мг + 20 мг (амлодипин + аторвастатин) 1 раз/сут.

Препарат применяют в сочетании с немедикаментозными средствами лечения, включая диету, физические нагрузки, снижение массы тела у пациентов с ожирением, отказ от курения.

При применении у пациентов с артериальной гипертензией в дозе 5 мг + 10 мг (в начале терапии) необходим контроль АД каждые 2-4 недели и, при необходимости, возможно увеличение дозы до 10 мг + 10 мг 1 раз/сут.

При *ИБС* рекомендуемая доза (по амлодипину) составляет 5-10 мг/сут.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Дуплекор® не требуется.

Дети и подростки до 18 лет

Эффективность и безопасность применения препарата Дуплекор® в **детском и подростковом возрасте до 18 лет** изучена недостаточно, поэтому назначение препарата данной категории пациентов не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Дуплекор® противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе или со стойким повышением активности печеночных ферментов в сыворотке крови, превышающей ВГН в 3 раза.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления, которые могут наблюдаться при приеме аторвастатина или амлодипина по отдельности, можно рассматривать как потенциальные побочные эффекты при приеме препарата Дуплекор®.

Частота побочных реакций приведена отдельно для аторвастатина и амлодипина. Данные классифицированы по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и со следующей частотой: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1 000 до <1/100), редко (≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Аторвастатин

Со стороны системы кроветворения: нечасто – тромбоцитопения.

Аллергические реакции: часто – повышенная чувствительность; очень редко – анафилактические реакции, ангионевротический отек, буллезная сыпь (в т.ч. многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гипергликемия; нечасто – гипогликемия.

Психические расстройства: нечасто – бессонница, ночные кошмары.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, гипестезии, дисгевзия, амнезия, парестезия; редко – периферическая невропатия (без дополнительных уточнений).

Со стороны органа слуха: нечасто – шум в ушах.

Со стороны дыхательной системы: часто – боль в груди, боль в носоглотке, носовое кровотечение.

Со стороны ЖКТ: часто – диарея, запор, метеоризм, тошнота, диспепсия, боль в животе; нечасто – рвота.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко – гепатит, холестатическая желтуха, панкреатит; очень редко – печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожная сыпь, зуд; нечасто – алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия, артралгия, боль в спине; нечасто – миопатия; редко – миозит, рабдомиолиз, мышечные спазмы.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – эректильная дисфункция; очень редко – гинекомастия.

Общие расстройства: часто – повышенная утомляемость, астения; нечасто – общая слабость; редко – периферические отеки.

Лабораторные показатели: часто – повышение активности печеночных трансаминаз, повышение активности КФК в сыворотке крови; нечасто – увеличение массы тела.

Амлодипин

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения.

Аллергические реакции: очень редко – повышенная чувствительность, крапивница, ангионевротический отек, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Со стороны обмена веществ и питания: очень редко – гипергликемия.

Психические расстройства: нечасто – бессонница, лабильность настроения (включая беспокойство), депрессия; редко – спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: часто – сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нечасто – обморок, тремор, гипестезии, дисгевзия, парестезия; очень редко – мышечный гипертонус, периферическая невропатия.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения (включая диплопию).

Со стороны органа слуха: нечасто – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – приливы крови к коже лица, периферические отеки лодыжек и стоп; нечасто – ощущение сердцебиения, выраженное снижение АД; очень редко – инфаркт миокарда (включая брадикардию желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, ринит; очень редко – кашель.

Со стороны ЖКТ: часто – боль в животе, тошнота; нечасто – рвота, диспепсия, нарушения функции кишечника (запор или диарея), сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит, гастрит, гипертрофический гингивит.

Со стороны гепатобилиарной системы: очень редко – гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто – алопеция, пурпура, нарушение пигментации кожи, гипергидроз, кожная сыпь, зуд, экзантема.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – отек голеностопных суставов; нечасто – артралгия, миалгия, мышечные спазма, боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – эректильная дисфункция, гинекомастия.

Общие расстройства: часто – отек, повышенная утомляемость; нечасто – астения, боль в груди, боль, общее недомогание.

Лабораторные показатели: нечасто – увеличение или снижение массы тела; редко – повышение активности печеночных трансаминаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- шок (включая кардиогенный шок);

- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- активные заболевания печени или стойкое повышение активности печеночных ферментов более чем в 3 раза выше нормы неясной этиологии;
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- сочетанное применение с итраконазолом, кетоконозолом и телитромицином;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, аторвастатину или любому компоненту препарата.

С *осторожностью:* артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда (и в течение 1 мес после него), ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, СССУ, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, нарушение функции печени, пациенты, злоупотребляющие алкоголем и/или с заболеванием печени в анамнезе, пациенты с факторами риска развития рабдомиолиза (почечная недостаточность средней степени тяжести /КК менее 60 мл/мин/, тяжелые нарушения водно-электролитного баланса, эндокринные и метаболические нарушения, тяжелые острые инфекции /сепсис/, неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травмы, гипотиреоз, собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации аторвастатина в системном кровотоке), возраст старше 65 лет, т.к. с возрастом концентрация аторвастатина повышается.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Женщинам детородного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции. Препарат можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности низкая, а пациентки проинформированы о возможном риске для плода.

Прием препарата Дуплекор® противопоказан при беременности. Безопасность применения амлодипина и аторвастатина при беременности не установлена. При установлении беременности лечение препаратом Дуплекор® следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию.

Данные о том, выделяется ли амлодипин и аторвастатин и их метаболиты в грудное молоко, отсутствуют. Применение препарата Дуплекор® в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

У пациентов с ХСН (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких. Поэтому таким пациентам препарат следует назначать с осторожностью.

Нарушения функции печени

Перед началом лечения аторвастатином и периодически во время лечения необходимо контролировать функцию печени. В случае повышения активности печеночных ферментов, превышающих ВГН в 3 раза, рекомендуется снизить дозу препарата или прекратить его прием. У пациентов с нарушениями функции печени период полувыведения амлодипина увеличивается, поэтому препарат Дуплекор® таким пациентам следует назначать с осторожностью.

С осторожностью следует назначать Дуплекор® пациентам, злоупотребляющим алкоголем и/или имеющим заболевания печени в анамнезе.

Мышечные эффекты

У пациентов, получавших аторвастатин, наблюдалась миалгия. Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов, принимающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, у которых отмечаются: необъяснимые симптомы, например, боль или болезненность мышц, мышечная слабость или мышечные судороги. В таких случаях необходим контроль активности КФК. Активность КФК не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии вероятной альтернативной причины повышения активности КФК. Если активность КФК значительно превышает норму (более чем в 5 раз выше ВГН), активность КФК следует определять регулярно в течение 5-7 дней для подтверждения результатов.

Перед началом применения препарата Дуплекор®, при приеме аторвастатина в монотерапии, пациентам с факторами риска развития рабдомиолиза следует принимать препарат с осторожностью. Активность КФК необходимо определять перед началом лечения аторвастатином в следующих ситуациях:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- заболевания печени в анамнезе и/или злоупотребление алкоголем;
- у пациентов пожилого возраста (> 65 лет) в случае наличия факторов риска развития рабдомиолиза.

Следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения и регулярно наблюдать пациентов.

Если активность КФК повышена более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, начинать лечение не следует.

Во время лечения

Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.

Если мышечная боль, слабость или судороги возникают в процессе лечения препаратом Дуплекор®, следует осуществлять контроль активности КФК. Если будет установлено, что активность КФК более чем в 5 раз превысила ВГН, лечение следует прекратить.

Если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт в течение всего дня, даже в том случае, если активность КФК повышена менее чем в 5 раз в сравнении с ВГН, лечение следует прекратить.

В случае исчезновения симптомов и возвращении к норме активности КФК, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Дуплекор® с меньшей дозой аторвастатина и тщательном наблюдении за пациентом.

Повышение активности КФК следует учитывать при дифференциальной диагностике болей в грудной клетке при оценке вероятности развития инфаркта миокарда. При применении аторвастатина, как и других препаратов этого класса, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией.

Совместный прием препарата Дуплекор® и дантролена (раствор для инфузий), гемфиброзила или других фибратов не рекомендован.

При совместном применении циклоспорина, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), производных фиброевой кислоты, макролидных антибиотиков, включая эритромицин, кларитромицин, противогрибковых препаратов, относящихся к азолам (итраконазол, кетоконазол), нефазодона, а также ингибиторов протеазы ВИЧ увеличивается риск развития миопатии в ходе лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по влиянию препарата на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и управлении механизмами при приеме препарата Дуплекор®, учитывая возможное развитие чрезмерного снижения АД, головокружения и обморока.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сведений о передозировке препарата нет.

Как амлодипин, так и аторвастатин активно связываются с белками плазмы крови, поэтому существенное увеличение клиренса комбинированного препарата при гемодиализе маловероятно.

Симптомы передозировки амлодипина: чрезмерная периферическая вазодилатация, приводящая к рефлекторной тахикардии, и выраженное и стойкое снижение АД, в т.ч. с развитием шока и летального исхода.

Симптомы передозировки аторвастатина не описаны.

Лечение передозировки амлодипина: прием активированного угля сразу или в течение 2 ч после приема амлодипина в дозе 10 мг приводит к значительной задержке всасывания препарата. В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Выраженное снижение АД, вызванное передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая контроль показателей работы сердца и легких, возвышенного положения конечностей и контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов и АД может быть полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний к его назначению, для устранения последствий блокады кальциевых каналов – в/в введение кальция глюконата.

Лечение передозировки аторвастатина: специфических средств для лечения передозировки аторвастатина нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение по мере необходимости. Следует проводить оценку функции печени и определять активность КФК в сыворотке крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Показано, что фармакокинетика амлодипина 10 мг при комбинированной терапии аторвастатином 80 мг у здоровых добровольцев не меняется. Амлодипин не оказывал влияния на C_{max} аторвастатина, но вызывал увеличение AUC на 18%. Взаимодействие препарата Дуплекор® с другими лекарственными средствами специально не изучалось, но проводились исследования каждого из компонентов в отдельности.

Возможное взаимодействие с амлодипином

Применение следующих комбинаций лекарственных средств не рекомендовано

Инфузионный раствор дантролена

У животных, которым в/в одновременно вводили верапамил и дантролен, обычно отмечалась фибрилляция желудочков. Учитывая это обстоятельство, следует избегать одновременного применения амлодипина и дантролена.

Применение следующих комбинаций следует проводить с особой осторожностью

Баклофен

Усиливается гипотензивный эффект. В данном случае может потребоваться контроль АД и снижение дозы гипотензивного лекарственного средства.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении ингибитора изофермента CYP3A4 эритромицина здоровыми добровольцами молодого возраста и ингибитора изофермента CYP3A4 дилтиазема пациентами пожилого возраста отмечалось увеличение концентрации амлодипина в плазме крови на 22% и 50% соответственно. Однако клиническая значимость этих данных неизвестна. Нельзя исключать, что мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут увеличивать концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, нежели дилтиазем.

Индукторы изофермента CYP3A4

Противоэпилептические средства (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин: из-за индуцирования метаболизма амлодипина можно ожидать снижение концентрации блокаторов медленных кальциевых каналов (в частности амлодипина) в плазме крови. В случае приема указанных выше индукторов изофермента CYP3A4 рекомендуется клиническое наблюдение и при необходимости коррекция дозы амлодипина, в противном случае одновременный прием индуктора изофермента CYP3A4 следует прекратить.

Применение следующих комбинаций допустимо

Блокаторы α_1-адренорецепторов (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): можно ожидать усиления гипотензивного эффекта с риском развития выраженной ортостатической гипотензии.

Амифостин: усиление гипотензивного эффекта из-за проявления нежелательных явлений амифостина.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики: увеличивается риск развития артериальной гипотензии или ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол): риск развития артериальной гипотензии или сердечной недостаточности в случае латентной или неконтролируемой сердечной недостаточности (отрицательный инотропный эффект бета-адреноблокаторов может усиливаться). В случае одновременного применения амлодипина и бета-адреноблокаторов симпатические рефлекторные реакции, проявляющиеся как результат чрезмерного гемодинамического эффекта, могут ослабевать.

ГКС, тетракозактид: гипотензивный эффект может ослабевать из-за снижения абсорбции натрия и воды, вызываемого ГКС.

Другие гипотензивные средства: сопутствующий прием гипотензивных средств (бета-адреноблокаторы, антагонисты рецептора ангиотензина II, диуретики, ингибиторы АПФ) может усиливать гипотензивный эффект амлодипина. Одновременное применение с нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к дополнительному снижению АД.

Силденафил: при первичной артериальной гипертензии однократный прием 100 мг силденафила не оказывал влияния на фармакокинетические параметры амлодипина. При приеме амлодипина в комбинации с силденафилом каждое лекарственное средство снижает АД независимо от другого.

Циметидин, аторвастатин, алюминий- или магнийсодержащие антациды, грейпфрутовый сок не оказывают влияния на фармакокинетику амлодипина.

Исследования лекарственных взаимодействий показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, этилового спирта (алкоголя), варфарина и циклоспорина.

При совместном применении блокаторов медленных кальциевых каналов с *препаратами лития* возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Препараты кальция могут уменьшать эффект блокаторов медленных кальциевых каналов. Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые блокаторы медленных кальциевых каналов могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия *антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).*

Возможные взаимодействия с аторвастатином

Применение следующих комбинаций противопоказано

Итраконазол, кетоконазол: риск дозозависимых нежелательных явлений, например, рабдомиолиза, увеличивается (снижается метаболизм аторвастатина в печени).

Телитромицин: риск дозозависимых нежелательных явлений, например, рабдомиолиза, увеличивается (снижается метаболизм аторвастатина в печени).

Применение следующих комбинаций лекарственных средств не рекомендовано

Гемфиброзил и другие производные фиброевой кислоты: риск дозозависимых нежелательных явлений, например, рабдомиолиза, увеличивается (снижается метаболизм аторвастатина в печени).

Применение следующих комбинаций следует осуществлять с особой осторожностью

Ингибиторы изофермента CYP3A4: аторвастатин метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4. Эритромицин, ингибитор CYP3A4, повышал концентрацию аторвастатина в плазме крови на 40%. Одновременный прием аторвастатина и ингибиторов CYP3A4, некоторых макролидных антибиотиков (например, эритромицина, кларитромицина), иммунодепрессантов (циклоспорина), противогрибковых средств, относящихся к азолам (например, итраконазол, кетоконазол), амиодарона, ингибиторов протеаз или антидепрессантов, нефазодона, может привести к взаимодействию, которое приведет к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Поэтому одновременное применение с указанными лекарственными средствами следует осуществлять с осторожностью.

Индукторы изофермента CYP3A4: одновременное применение аторвастатина и индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенитоина, рифампицина) может привести к значительному снижению концентрации и аторвастатина в плазме крови. Вследствие наличия двойного механизма взаимодействия рифампицина (индукция изофермента CYP3A4 и ингибирование переносчика захвата гепатоцита OATP1B1), совместное применение аторвастатина и рифампицина приводило к среднему увеличению параметров C_{max} и AUC аторвастатина на 12 и 90%, соответственно. Напротив, прием аторвастатина через некоторое время после приема рифампицина сопровождался значительным снижением (приблизительно на 80%) концентрации аторвастатина в плазме крови.

Варфарин: прием аторвастатина совместно с варфарином может привести к усилению антикоагулянтного эффекта с риском развития кровотечения. Пациенты, получающие варфарин, должны находиться под наблюдением врача, поскольку может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта.

Никотиновая кислота: гиполипидемические дозы никотиновой кислоты (более 1 г/сут) могут повысить риск развития миопатии при одновременном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Редко, как следствие рабдомиолиза и миоглобинурии, может развиться почечная недостаточность. Поэтому необходимо рассмотреть соотношение польза/риск одновременного применения аторвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах.

Применение следующих комбинаций допустимо

Антациды: одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксиды, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35%, однако степень уменьшения содержания Хс-ЛПНП при этом не менялась.

Грейпфрутовый сок: грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP3A4, и поэтому может приводить к увеличению концентраций в плазме крови препаратов, метаболизм которых протекает с помощью изофермента CYP3A4. Потребление одного стакана (240 мл) грейпфрутового сока приводило к увеличению AUC аторвастатина на 37% и к снижению AUC активного орто-гидрокси-метаболита аторвастатина на 20.4%. Однако, большие количества грейпфрутового сока (более 1.2 л/сут в течение 5 дней) увеличивают AUC аторвастатина в 2.5 раза и AUC активных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин и метаболиты) в 1.3 раза. Одновременный прием больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина не рекомендуется.

Пероральные контрацептивы: применение аторвастатина совместно с пероральным контрацептивом, содержащим норэтистерон и этинилэстрадиол, приводило к повышению концентраций норэтистерона и этинилэстрадиола в плазме крови. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, получающей аторвастатин.

Колестипол: гиполипидемический эффект комбинации с колестиполом превосходит таковой для каждого препарата в отдельности, несмотря на снижение концентрации аторвастатина на 25% при его одновременном использовании с колестиполом.

Другие взаимодействия

Антипирин (феназон): одновременный прием многократных доз аторвастатина и феназона выявил незначительный эффект на клиренс феназона, либо отсутствие данного эффекта.

Для аторвастатина не отмечено взаимодействия с *НПВП, антибиотиками, гипогликемическими препаратами, циметидином, антигипертензивными средствами.*

При длительном применении *дигоксина* одновременно с 10 мг аторвастатина наблюдалось небольшое увеличение равновесных концентраций дигоксина.

Оценка влияния *амиодарона или верапамила* на аторвастатин не проводилась. Известно, что оба препарата – амиодарон и верапамил – подавляют активность изофермента CYP3A4, и их одновременное применение с аторвастатином может привести к повышению концентрации аторвастатина.

При одновременном применении аторвастатина и *фузидовой кислоты* возможно развитие рабдомиолиза.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ДЮСПАТАЛИН® (DUSPATALIN®)

MEBEVERINE

зарегистрировано
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
(Нидерланды)
произведено
ABBOTT HEALTHCARE SAS (Франция)
или ABBOTT BIOLOGICALS B.V. (Нидерланды)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы пролонгированного действия твердые желатиновые, размер №1, непрозрачные, белого цвета, с маркировкой "245" на корпусе капсулы; содержимое капсул – белые или почти белые гранулы.

	1 капс.
мебеверина гидрохлорид	200 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 13.1 мг, метилметакрилата и этилакрилата сополимер (1:2) – 10.4 мг, тальк – 4.9 мг, гипромеллоза – 0.1 мг, метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер (1:1) – 15.2 мг, триацетин – 2.9 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 75.9 мг, титана диоксид (E171) – 1.5 мг.

Состав чернил: шеллак (E904), пропиленгликоль, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный (E172).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Дюспаталин®
Duspatalin®
200
мебеверин
30 капсул пролонгированного действия 200 мг
Для лечения боли и спазмов при заболеваниях желудочно-кишечного тракта
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Спазмолитик миотропного действия. Оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ. Устраняет спазм без влияния на нормальную перистальтику кишечника.

Не обладает антихолинергическим действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Мебеверин быстро и полностью всасывается после приема внутрь. Лекарственная форма модифицированного высвобождения позволяет использовать схему дозирования 2 раза/сут.

Распределение

При повторном приеме препарата значительной кумуляции не происходит.

Метаболизм

Мебеверина гидрохлорид в основном метаболизируется эстеразами, которые на первом этапе расщепляют эфир на вератровую кислоту и спирт мебеверина. Основным метаболитом, циркулирующим в плазме, является деметилированная карбоновая кислота. $T_{1/2}$ в равновесном состоянии деметилированной карбоновой кислоты составляет приблизительно 5.77 ч. При многократном приеме в дозе 200 мг 2 раза/сут C_{max} деметилированной карбоновой кислоты в крови составляет 804 нг/мл, T_{max} – около 3 ч.

Среднее значение относительной биодоступности препарата в капсуле с модифицированным высвобождением составляет 97%.

Выведение

Мебеверин в неизмененном виде не выводится из организма, он полностью метаболизируется; его метаболиты практически полностью выводятся из организма. Вератровая кислота выводится почками. Спирт мебеверина также выводится почками, частично в виде карбоновой кислоты и частично в виде деметилированной карбоновой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с синдромом раздраженного кишечника;
- симптоматическое лечение спазмов органов ЖКТ, в т.ч. обусловленных органическими заболеваниями.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Капсулы необходимо проглатывать, запивая достаточным количеством воды (не менее 100 мл). Капсулы не следует разжевывать, т.к. их оболочка обеспечивает длительное высвобождение препарата.

Назначают по 200 мг (1 капс.) 2 раза/сут за 20 мин до еды (утром и вечером).

Продолжительность приема препарата не ограничена.

Если пациент забыл принять одну или несколько капсул, прием препарата следует продолжать со следующей дозы. Не следует принимать одну или несколько пропущенных доз в дополнение к обычной дозе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сообщения о следующих нежелательных явлениях были получены в период постмаркетингового применения и носили спонтанный характер; для точной оценки частоты случаев имеющихся данных недостаточно.

Аллергические реакции наблюдались преимущественно со стороны кожных покровов, но отмечались также и другие проявления аллергии.

Со стороны кожных покровов: крапивница, ангионевротический отек, в т.ч. лица, экзантема.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности);
- беременность (в связи с недостаточностью данных);
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных по применению мебеверина беременными женщинами недостаточно. Не рекомендуется применять Дюспаталин® при беременности.

Информации об экскреции мебеверина или его метаболитов с грудным молоком недостаточно. Не следует принимать Дюспаталин® во время кормления грудью.

Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют, однако, *исследования на животных* не продемонстрировали неблагоприятных эффектов препарата Дюспаталин®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования влияния препарата на способность к управлению автомобилем и другими механизмами не проводились. Фармакологические свойства препарата, а также опыт его применения не свидетельствуют о каком-либо неблагоприятном влиянии мебеверина на способность к управлению автомобилем и другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Теоретически, в случае передозировки возможно повышение возбудимости ЦНС. В случаях передозировки мебеверина симптомы либо отсутствовали, либо были незначительными и, как правило, быстро обратимыми. Отмечавшиеся симптомы передозировки носили неврологический и сердечно-сосудистый характер.

Специфический антидот неизвестен. Рекомендуется симптоматическое лечение. Промывание желудка необходимо только в случае, если интоксикация выявлена в течение приблизительно одного часа после приема нескольких доз препарата. Мероприятия по снижению абсорбции не требуются.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Проводились только исследования по изучению взаимодействия данного препарата с алкоголем. Исследования на животных продемонстрировали отсутствие какого-либо взаимодействия между препаратом Дюспаталин® и этиловым спиртом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆ДЮФАЛАК® (DUPHALAC®)

LACTULOSE

зарегистрировано
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
(Нидерланды)
произведено
ABBOTT BIOLOGICALS B.V. (Нидерланды)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Сироп*** прозрачный, вязкий, от бесцветного до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

	100 мл
лактулоза	66.7 г

Вспомогательные вещества: вода очищенная – до 100 мл.

15 мл – пакетики одноразовые (10) – пачки картонные.

200 мл – флаконы полиэтиленовые (1) в комплекте с мерным стаканчиком.

500 мл – флаконы полиэтиленовые (1) в комплекте с мерным стаканчиком.

1 л – флаконы полиэтиленовые (1) в комплекте с мерным стаканчиком.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Слабительный препарат. Оказывает гиперосмотическое слабительное действие, стимулирует перистальтику кишечника, улучшает всасывание фосфатов и солей кальция, способствует выведению ионов аммония.

Лактулоза расщепляется кишечной флорой толстой кишки на низкомолекулярные органические кислоты, что приводит к понижению pH и повышению осмотического давления и, как следствие, увеличению объема кишечного содержимого. Указанные эффекты стимулируют перистальтику кишечника и оказывают влияние на консистенцию стула.

Дюфалак®
Duphalac®
лактулоза 667 мг/мл
сироп
10 пакетиков по 15 мл
Для лечения запоров, печеночной энцефалопатии.
Abbott

Дюфалак®
Duphalac®
лактулоза 667 мг/мл
сироп
10 пакетиков по 15 мл
Для лечения запоров, печеночной энцефалопатии.
Abbott

Дюфалак®
Duphalac®
лактулоза 667 мг/мл
сироп
Для лечения запоров, печеночной энцефалопатии.
Подробные указания по применению и дозировке смотрите в инструкции.
Abbott

В результате восстанавливается физиологический ритм опорожнения толстого кишечника.

При печеночной энцефалопатии эффект приписывается подавлению протеолитических бактерий посредством увеличения количества ацидофильных бактерий (например, лактобактерий), переходу аммиака в ионную форму за счет подкисления содержимого толстой кишки, опорожнению кишечника вследствие снижения pH в толстой кишке и осмотического эффекта, а также уменьшению азотсодержащих токсических веществ путем стимуляции бактерий, утилизирующих аммиак для бактериального белкового синтеза.

Лактулоза как пребиотическое вещество усиливает рост полезных бактерий, таких, как бифидобактерий и лактобактерий, в то время как становится возможным подавление роста потенциально патогенных бактерий, таких как Clostridium spp. и Escherichia coli, что обеспечивает более благоприятный баланс кишечной флоры.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция низкая. После приема внутрь доходит до толстого кишечника в неизмененном виде, где расщепляется кишечной флорой.

Полностью метаболизируется при применении в дозах до 45-70 мл. При применении в более высоких дозах частично выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- запор: регуляция физиологического ритма опорожнения толстой кишки;
- размягчение стула в медицинских целях (при геморрое, состояния после операции на толстой кишке и в области анального отверстия);
- печеночная энцефалопатия у взрослых: лечение и профилактика печеночной комы или прекомы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для приема внутрь.

Раствор лактулозы можно принимать как в разведенном, так и в неразведенном виде. Необходимо сразу проглотить принятую однократную дозу, не задерживая во рту.

Все дозы должны подбираться индивидуально. В случае назначения однократной суточной дозы, ее необходимо принимать в одно и то же время, например, во время завтрака. Во время терапии слабительными средствами рекомендуется принимать достаточное количество жидкости (1.5-2 л, что равно 6-8 стаканам) в день.

Для точного дозирования препарата во флаконах следует использовать прилагаемый мерный стаканчик. При применении препарата в пакетиках необходимо оторвать уголок пакетика и сразу принять содержимое.

Дозировка при лечении запора или для размягчения стула в медицинских целях:

Суточную дозу лактулозы можно принимать однократно, либо разделив ее на две, используя мерный стаканчик.

Через несколько дней начальная доза может быть скорректирована до поддерживающей дозы в зависимости от реакции на прием препарата. Терапевтический эффект может проявиться через 2-3 дня после начала приема препарата.

Возраст	Начальная суточная доза	Поддерживающая суточная доза
Взрослые и подростки	15-45 мл (1-3 пакетика)	15-30 мл (1-2 пакетика)
Дети 7-14 лет	15 мл (1 пакетик)	10-15 мл (1 пакетик)
Дети 1-6 лет	5-10 мл	5-10 мл
Дети до 1 года	до 5 мл	до 5 мл

Если поддерживающая суточная доза меньше 15 мл, а также для точного дозирования у детей в возрасте до 7 лет рекомендуется применять препарат во флаконах.

Дозировка при лечении печеночной энцефалопатии (взрослые):

Начальная доза: 3-4 раза/сут по 30-45 мл. Затем переходят на индивидуально подобранную поддерживающую дозу так, чтобы мягкий стул был максимально 2-3 раза/сут.

Безопасность и эффективность применения препарата у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** при печеночной энцефалопатии не установлена в связи с отсутствием данных.

У **пациентов пожилого возраста** и **пациентов с печеночной или почечной недостаточностью** нет специальных рекомендаций по дозированию, т.к. системное воздействие лактулозы незначительно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В первые дни применения лактулозы возможно появление метеоризма. Как правило, он исчезает через несколько дней.

В случае применения высоких доз в течение длительного времени при лечении печеночной энцефалопатии у пациента могут развиться нарушения водно-электролитного баланса вследствие диареи.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто (≥1/10) – диарея; часто (≥1/100, <1/10) – метеоризм, боль в животе, тошнота, рвота.

Прочие: нечасто (≥1/1000, <1/100) – нарушения водно-электролитного баланса вследствие диареи.

При применении у детей ожидается схожий профиль безопасности по сравнению с таковым у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- галактоземия;
- кишечная непроходимость;
- перфорация или риск перфорации ЖКТ;
- непереносимость галактозы или фруктозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при недиагностированных ректальных кровотечениях; при колостоме, илеостоме.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не предполагается никакого влияния на плод или грудного ребенка, т.к. системное воздействие лактулозы на беременную или кормящую женщину незначительно.

Дюфалак® можно назначать при беременности и в период грудного вскармливания.

Не предполагается никакого влияния на репродуктивную функцию, т.к. системное воздействие лактулозы незначительно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае возникновения абдоминальной боли неизвестного происхождения перед началом терапии или отсутствия терапевтического эффекта в течение нескольких дней пациенту следует проконсультироваться с врачом.

Необходимо учитывать, что Дюфалак® может содержать незначительные количества связанных сахаров (например, лактоза, галактоза, эпилактоза и фруктоза).

Содержание остаточных сахаров, присутствующих в препарате Дюфалак®, составляет около 0.075 ХЕ в 5 мл сиропа.

При применении в дозе, рекомендуемой для лечения запора, содержание сахара не должно представлять проблемы для пациентов с сахарным диабетом. При лечении печеночной энцефалопатии обычно назначают более высокие дозы препарата, что должно учитываться в отношении пациентов с сахарным диабетом.

Длительное применение в дозах, превышающих рекомендуемые в инструкции, или неправильное применение может привести к диарее и нарушению водно-электролитного баланса.

При лечении детей слабительные средства должны применяться в исключительных случаях и под наблюдением врача. Необходимо учитывать, что во время лечения могут возникнуть расстройства рефлекса опорожнения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата Дюфалак® не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к вождению автомобиля или управлению машинами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при приеме препарата в очень высокой дозе возможны боль в области живота и диарея.

Лечение: прекращение приема препарата или уменьшение дозы. В случае большой потери жидкости вследствие диареи или рвоты может потребоваться коррекция нарушений водно-электролитного баланса.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования по взаимодействию с другими лекарственными препаратами не проводились.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ДЮФАСТОН® (DUPHASTON®)

DYDROGESTERONE

зарегистрировано
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
(Нидерланды)
произведено
ABBOTT BIOLOGICALS B.V. (Нидерланды)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с риской на одной стороне, с гравировкой "155" с обеих сторон от риски.

	1 таб.
дидрогестерон	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 111.1 мг, гипромеллоза – 2.8 мг, крахмал кукурузный – 14 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.4 мг, магния стеарат – 700 мкг.

Состав оболочки: опадрай белый Y-1-7000 (гипромеллоза, полиэтиленгликоль 400, титана диоксид (E171)) – 4 мг.

20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Дюфастон®
Duphaston®
10
дидрогестерон 10 мг
таблетки покрытые оболочкой
20 таблеток
Для лечения предменструального синдрома, нарушений менструального цикла, эндометриоза, бесплодия, привычного и угрожающего аборта.
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дидрогестерон по своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам весьма близок к природному прогестерону. В связи с тем, что дидрогестерон не является производным тестостерона, он не обладает побочными эффектами, характерными для большинства синтетических прогестагенов, так называемых андрогенных прогестагенов.

Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической, глюкокортикоидной и термогенной активностью. Являясь прогестагенным компонентом заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в менопаузе, дидрогестерон способствует сохранению благоприятного действия эстрогенов на липидный профиль крови. Однако в отличие от эстрогенов, которые обычно отрицательно влияют на систему свертывания крови, дидрогестерон не оказывает влияния на показатели коагуляции. Не оказывает отрицательного влияния на метаболизм углеводов и функцию печени.

Дидрогестерон при пероральном применении селективно воздействует на эндометрий, тем самым предотвращая повышенный риск развития гиперплазии эндометрия и/или карциногенеза в условиях избытка эстрогенов. Он показан во всех случаях эндогенной недостаточности прогестерона.

Препарат не имеет контрацептивного действия.

При лечении дидрогестероном терапевтический эффект достигается без подавления овуляции или нарушения менструальной функции. Дидрогестерон делает возможным зачатие и сохранение беременности во время лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь дидрогестерон быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 2 ч после приема внутрь.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 97%.

Метаболизм

Дидрогестерон метаболизируется в печени путем гидроксилирования кетоновых групп 20-го углеродного атома. Наряду с этим наблюдалось также гидроксилирование метильных групп 21-го углеродного атома и в весьма незначительном объеме 16-α углеродного атома.

Выведение

Выводится с мочой от 56 до 79% преимущественно в виде конъюгатов глюкуроновой кислоты. Присутствия неизмененного вещества не обнаружено. Через 24 ч выводится примерно 85%, через 72 ч процесс выведения практически заканчивается.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Данных о задержке в организме или усилении действия дидрогестерона у пациентов с нарушениями функции почек не поступало.

ПОКАЗАНИЯ

Прогестероновая недостаточность

Состояния, характеризующиеся дефицитом прогестерона:
- эндометриоз;
- бесплодие, обусловленное лютеиновой недостаточностью;
- угрожающий или привычный выкидыш (при недостаточности прогестерона);
- предменструальный синдром;
- дисменорея, нерегулярные менструации;
- вторичная аменорея (в комплексной терапии с эстрогенами);
- дисфункциональные маточные кровотечения.

Заместительная гормональная терапия
- для нейтрализации пролиферативного действия эстрогенов на эндометрий в рамках заместительной гормональной терапии у женщин с расстройствами, обусловленными естественной или хирургической менопаузой при интактной матке.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь.

При *эндометриозе* назначают по 10 мг 2-3 раза/сут с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно.

При *бесплодии (обусловленном лютеиновой недостаточностью)* – по 10 мг/сут с 14-го по 25-й день цикла. Лечение следует проводить непрерывно в течение как минимум 6 следующих друг за другом циклов. Лечение рекомендуется продолжать в первые месяцы беременности так, как это рекомендовано при привычном аборте.

При *угрожающем аборте* назначают 40 мг однократно, затем – по 10 мг каждые 8 ч до исчезновения симптомов.

При *привычном выкидыше* препарат назначают по 10 мг 2 раза/сут до 20-й недели беременности с последующим постепенным снижением дозы.

При *предменструальном синдроме* – по 10 мг 2 раза/сут с 11-го по 25-й день цикла.

При *дисменорее* – по 10 мг 2 раза/сут с 5-го по 25-й день цикла.

При *нерегулярной менструации* – по 10 мг 2 раза/сут с 11-го по 25-й день цикла.

При *аменорее* назначают эстрогены 1 раз/сут с 1-го по 25-й день цикла вместе с Дюфастоном – по 10 мг 2 раза/сут с 11-го по 25-й день цикла.

Для *остановки дисфункционального маточного кровотечения* назначают Дюфастон® по 10 мг 2 раза/сут в течение 5-7 дней.

Для *профилактики дисфункционального маточного кровотечения* назначают Дюфастон® по 10 мг 2 раза/сут с 11-го по 25-й день цикла.

При *заместительной гормональной терапии* в комбинации с непрерывной терапией эстрогенами Дюфастон® назначают по 10 мг 1 раз/сут в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла. При циклической схеме приема эстрогенов Дюфастон® назначают в дозе 10 мг 1 раз/сут в течение последних 12-14 дней приема эстрогенов.

Если биопсия или ультразвуковое исследование свидетельствуют о неадекватной реакции на прогестагенный препарат, суточную дозу следует увеличить до 20 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: в единичных случаях – гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: в очень редких случаях – реакции гиперчувствительности.

Со стороны ЦНС: головная боль, мигрень.

Со стороны гепатобилиарной системы: редко – незначительные нарушения функции печени, иногда сопровождающиеся слабостью или недомоганием, желтухой или болью в области живота.

Со стороны половой системы: в редких случаях – прорывные маточные кровотечения (которые можно предупредить повышением дозы); повышенная чувствительность молочных желез.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, зуд, крапивница; очень редко – отек Квинке.

Прочие: очень редко – периферические отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при указаниях в анамнезе на кожный зуд при предшествующей беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение Дюфастона при беременности по показаниям.

Дидрогестерон выделяется с грудным молоком. Грудное вскармливание во время приема препарата не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У некоторых пациентов могут наблюдаться прорывные кровотечения, которые могут быть предотвращены путем увеличения дозы препарата.

В случае назначения дидрогестерона в комбинации с эстрогенами (например, для ЗГТ) следует учитывать противопоказания и предупреждения, связанные с применением эстрогенов.

Перед началом проведения ЗГТ следует собрать полный анамнез. Во время лечения рекомендуется периодически проводить контроль индивидуальной переносимости ЗГТ. Пациентка должна быть информирована, о каких изменениях в молочных железах ей следует сообщать врачу. Исследования, включающие маммографию, следует проводить в соответствии с общепринятым скринингом пациентов.

При проведении ЗГТ точная оценка риска и пользы определяется со временем.

Иногда в течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных маточных кровотечений. Если прорывные кровотечения возникают после некоторого периода приема препарата или продолжаются после курса лечения, следует изучить причину, сделать биопсию эндометрия с целью исключения злокачественных изменений в эндометрии.

Требуется тщательное клиническое обследование при указании в анамнезе на прогестерон-зависимую опухоль (например, менингиому), а также в случае ее прогрессирования при беременности или в течение предшествовавшей гормональной терапии.

Не следует назначать Дюфастон® больным с генетически обусловленной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом мальабсорбции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени о случаях передозировки препарата Дюфастон® не сообщалось.

Лечение: при случайном приеме в дозе, значительно превышающей терапевтическую, рекомендуется промывание желудка; при необходимости проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с Дюфастоном индукторы микросомальных ферментов печени (такие как фенобарбитал, рифампицин) могут ускорить метаболизм дидрогестерона и уменьшат эффективность препарата.

Случаи несовместимости с другими лекарственными средствами неизвестны.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

Е

ЕМБ-ФАТОЛ 400 (EMB-FATOL 400)

ETHAMBUTOL

зарегистрировано
RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
произведено
FATOL ARZNEIMITTEL
subsidiary of RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, со штампом "400" на одной стороне и насечкой для разламывания – на другой.

	1 таб.
этамбутола гидрохлорид	400 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 12 мг, кроскармеллоза натрия – 40 мг, коповидон – 16 мг, макрогол 6000 – 12 мг, лактоза – 33.4 мг, кросповидон – 1 мг, кальция фосфат вторичный кислый – 37.4 мг, магния стеарат – 4 мг, кремния диоксид коллоидный (кремния ангидрид коллоидный) – 4 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 6.7 мг, титана диоксид – 2.2 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 1.7 мг.

100 шт. – контейнеры полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

Ж

ЖАНИН® (JEANINE®)

ETHINYLESTRADIOL, DIENOGEST

зарегистрировано
BAYER SCHERING PHARMA AG (Германия)
произведено
SCHERING GmbH & Co. Produktions KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Драже белого цвета, гладкие.

	1 драже
этинилэстрадиол	30 мкг
диеногест	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 27.97 мг, крахмал картофельный – 15 мг, желатин – 1.5 мг, тальк – 1.5 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

Состав оболочки: сахароза – 23.6934 мг, декстроза – 1.65 мг, макрогол 35 000 – 1.35 мг, кальция карбонат – 2.4 мг, поливидон K25 – 0.15 мг, титана диоксид (E171) – 0.74244 мг, карнаубский воск – 0.01416 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

З

⭐ЗАВЕСКА® (ZAVESCA)

MIGLUSTAT

зарегистрировано
ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd. (Швейцария)
произведено
ALMAC PHARMA SERVICES Limited (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №4, цилиндрической формы, непрозрачные, с корпусом и крышечкой белого цвета, с маркировкой черного цвета "100" (на корпусе) и "OGT 918" (на крышечке); содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
миглустат	100 мг

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия – 5.54 мг, повидон K30 – 4.432 мг, магния стеарат – 0.831 мг, титана диоксид – 0.76 мг, желатин – 37.24 мг; чернила черные Опакод S-1-27794 (шеллак, этанол денатурированный (спирт метилированный), изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, краситель железа оксид черный) или TekPrint™ SW-9008 (шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный), или 10А1 (глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле), пропиленгликоль, аммиак водный, краситель железа оксид черный), или 10А2 (шеллак, пропиленгликоль, аммиак водный, калия гидроксид, краситель железа оксид черный).

21 шт. – блистеры (4) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Завеска® 100 мг
Миглустат
Капсулы 100 мг
84 капсулы
Для приема внутрь
Завеска®
ACTELION

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения наследственных ферментопатий.

В исследованиях in vitro миглустат оказывает ингибирующее действие на синтазу глюкозилцерамида в концентрации IC_{50} на 20-37 мкмоль. Кроме того, в экспериментальных исследованиях in vitro также установлено его ингибирующее влияние на нелизосомальную глюкозилцерамидазу.

При болезни Гоше 1 типа вследствие наследственных нарушений метаболизма не происходит естественной деградации глюкозилцерамида, что приводит к накоплению его в лизосомах и сопровождается патологическими изменениями во многих органах. Миглустат оказывает ингибирующее действие на глюкозилцерамидсинтазу, которая является ферментом, отвечающим за первый этап синтеза большинства гликолипидов. Ингибирующее действие глюкозилцерамидсинтазы лежит в основе субстратснижающей терапии болезни Гоше.

Болезнь Ниманна-Пика тип С (сфингомиелиновый липидоз) – очень редкое заболевание, которое развивается в результате нарушения внутриклеточного транспорта липидов и проявляющееся нейродегенеративными изменениями. Заболевание характеризуется неизменно прогрессирующим течением, высокой летальностью. Считается, что неврологические изменения при болезни Ниманна-Пика тип С развиваются вторично вследствие накопления гликосфинголипидов в нейронах и глиальных клетках.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические параметры миглустата изучали у здоровых добровольцев, у ограниченного числа больных болезнью Гоше 1 типа, у больных болезнью Фабри, у ВИЧ-инфицированных больных, у взрослых и детей, страдающих болезнью Ниманна-Пика тип С и болезнью Гоше 3 типа.

Всасывание

Фармакокинетические параметры миглустата находятся в прямо пропорциональной зависимости от дозы и не зависят от времени. У здоровых добровольцев миглустат быстро всасывается после приема препарата внутрь, C_{max} в плазме крови определяется примерно через 2 ч. Абсолютная биодоступность миглустата не установлена. При совместном приеме препарата с пищей скорость его абсорбции уменьшается (C_{max} снижается на 36%, а время достижения C_{max} увеличивается на 2 ч). Степень абсорбции препарата при приеме его с пищей достоверно не снижается (AUC уменьшается на 14%).

Распределение

V_d миглустата составляет 83 л. Миглустат не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Миглустат выводится преимущественно (70-80% от введенной дозы) почками в неизмененном виде. В ходе биотрансформации миглустата образуется множество метаболитов, которые выводятся через почки и кишечник.

Клиренс миглустата составляет 230±39 мл/мин, $T_{1/2}$ – 6-7 ч.

У здоровых добровольцев после приема внутрь 100 мг меченного ^{14}C-миглустата обнаружено, что 83% радиоактивного вещества выводится почками и 12% – через кишечник.

Основной метаболит, обнаруживающийся в моче, миглустата глюкуронид, он составляет 5% принятой дозы миглустата. $T_{1/2}$ радиоактивного вещества составляет 150 ч, предполагается присутствие одного или нескольких метаболитов с очень продолжительным $T_{1/2}$. Метаболит, который имел бы такую продолжительность действия, не установлен, однако, возможно, происходит его кумуляция и тогда его концентрация превышает C_{ss} миглустата.

Фармакокинетические показатели миглустата у взрослых больных с болезнью Гоше 1 типа и болезнью Ниманна-Пика тип С не отличаются от соответствующих показателей у здоровых добровольцев.

Фармакокинетические показатели изучали у детей с болезнью Гоше 3 типа в возрасте 3-15 лет, у детей с болезнью Ниманна-Пика тип С в возрасте 5-16 лет. Применение миглустата у детей в дозе 200 мг, с коррекцией в зависимости от площади поверхности тела, сопровождалось почти двукратным увеличением C_{max} и AUC по сравнению с соответствующими значениями C_{max} и AUC после применения миглустата в дозе 100 мг при болезни Гоше 1 типа и также характеризовалось линейной зависимостью. В равновесном состоянии концентрация миглустата в цереброспинальной жидкости 6 больных болезнью Гоше 3 типа составляла 31.4-67.2% концентрации в плазме крови.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол, возраст, расовая принадлежность и индекс массы тела не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры миглустата. Соответственно, коррекции дозы препарата в зависимости от вышеуказанных параметров не требуется.

Фармакокинетические параметры миглустата у пациентов старше 70 лет не изучались.

В связи с тем, что миглустат не метаболизируется печенью, фармакокинетические параметры миглустата у пациентов с печеночной недостаточностью не изучались.

Ограниченные данные, полученные у больных с болезнью Фабри и нарушением функции почек демонстрируют снижение клиренса миглустата по мере ухудшения функции почек. При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести клиренс миглустата снижался, соответственно, на 40% и 60%. Данные при почечной недостаточности тяжелой степени ограничены 2 пациентами (КК 18-29 мл/мин), однако их нельзя экстраполировать относительно более низких значений. Эти данные позволяют предположить снижение клиренса на 70% и ниже у пациентов почечной недостаточностью тяжелой степени.

ПОКАЗАНИЯ

- для перорального лечения взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа легкой и средней степени тяжести, которым не подходит заместительная ферментная терапия;
- для лечения прогрессирующих неврологических симптомов у взрослых и детей с болезнью Ниманна-Пика тип С.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Лечение препаратом Завеска® должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии болезней накопления.

При *болезни Гоше 1 типа* у **взрослых** рекомендуемая начальная доза препарата Завеска® составляет 100 мг 3 раза/сут с одинаковыми интервалами. Доза препарата может быть снижена до 100 мг 1-2 раза/сут у больных с диареей или тремором.

При *болезни Ниманна-Пика тип С* у **взрослых и детей старше 12 лет** рекомендуемая начальная доза составляет 200 мг 3 раза/сут.

Для **детей в возрасте до 12 лет** доза рассчитывается из расчета площади поверхности тела.

Площадь поверхности тела (м^2)	Рекомендованная доза
> 1.25	200 мг 3 раза/сут
> 0.88-1.25	200 мг 2 раза/сут
> 0.73-0.88	100 мг 3 раза/сут
> 0.47-0.73	100 мг 2 раза/сут
≤ 0.47	100 мг 1 раз/сут

Дозу препарата Завеска® можно временно снизить у тех пациентов, у которых в период лечения развилась диарея.

По данным фармакокинетических исследований у **пациентов с почечной недостаточностью** системная экспозиция миглустата может повышаться. При **КК 50-70 мл/мин/1.73 м^2** доза препарата Завеска® не должна превышать 100 мг 2 раза/сут для пациентов с *болезнью Гоше 1 типа* и 200 мг 2 раза/сут для пациентов с *болезнью Ниманна-Пика тип С* (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для **пациентов в возрасте до 12 лет**).

При **КК 30-50 мл/мин/1.73 м^2** препарат назначают в дозе 100 мг 1 раз/сут для пациентов с *болезнью Гоше 1 типа* и 100 мг 2 раза/сут для пациентов с *болезнью Ниманна-Пика тип С* (рассчитанной в соответствии с площадью поверхности тела для **пациентов в возрасте до 12 лет**).

Лечение **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин/1.73 м^2)** препаратом Завеска® не рекомендуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Завеска® изучали в 11 клинических исследованиях у 247 пациентов в дозах от 50 до 200 мг 3 раза/сут в среднем в течение 2.1 лет. У 132 пациентов была диагностирована болезнь Гоше 1 типа и у 40 – болезнь Ниманна-Пика тип С. Побочные эффекты в целом были легкой или средней степени тяжести и наблюдались с одинаковой частотой при приеме в различных дозах у пациентов при обоих заболеваниях. Наиболее часто отмечались нарушения со стороны пищеварительной системы, такие как диарея, боли в животе, метеоризм, а также снижение массы тела.

Периферическая невропатия в клинических исследованиях отмечена как наиболее часто встречающийся серьезный побочный эффект.

Побочные эффекты, наблюдаемые с частотой > 1%, представлены по органам и системам: очень часто (> 1/10) или часто (≥1/100 <1/10). В каждой группе побочные эффекты указаны в порядке уменьшения серьезности.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто – тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: очень часто – снижение массы тела, снижение аппетита.

Психические расстройства: часто – депрессия, бессонница, снижение либидо.

Со стороны нервной системы: очень часто – тремор; часто – периферическая невропатия, атаксия, амнезия, парестезии, гипестезия, головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, метеоризм, боли в животе; часто – тошнота, рвота, ощущение дискомфорта и распирания в животе, запор, диспепсия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечные спазмы, миастения.

Общие нарушения: часто – слабость, астения, озноб, недомогание.

Со стороны лабораторных показателей: часто – отклонения от нормы результатов исследования нервно-мышечной проводимости и соматосенсорных вызванных потенциалов головного мозга.

Снижение массы тела на фоне лечения препаратом Завеска® наблюдается у 55% больных. Максимальное снижение массы тела наблюдалось с период от 6 до 12 месяцев терапии.

Препарат Завеска® изучали у больных, у которых некоторые побочные эффекты, включая неврологические симптомы и тромбоцитопению, были, вероятно, обусловлены также сопутствующими заболеваниями.

В клинических исследованиях сообщалось об отдельных случаях нарушений когнитивных функций у пациентов с болезнью Гоше 1 типа, однако взаимосвязь с приемом препарата Завеска® не установлена.

Постмаркетинговый опыт

Побочные эффекты, информация о которых получена в постмаркетинговый период, соответствуют профилю безопасности препарата в ходе клинических исследований.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК<30 мл/мин/1.73 м^2);
- детский и подростковый возраст до 18 лет пациентов с болезнью Гоше 1 типа (клинический опыт отсутствует);
- пациенты пожилого возраста старше 70 лет.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью и почечной недостаточностью средней степени (КК 30-50 мл/мин/1.73 м^2); у детей с болезнью Ниманна-Пика тип С до 4 лет (опыт применения ограничен).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Контролируемых исследований препарата Завеска® у беременных не проводилось.

Данные *экспериментальных исследований* свидетельствуют о наличии репродуктивной токсичности, включая осложненные роды.

Потенциальный риск у человека неизвестен. Миглустат проникает через плацентарный барьер, поэтому не следует применять миглустат при беременности.

Женщинам детородного возраста необходимо использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом.

Не установлено, выделяется ли миглустат с грудным молоком у человека. Препарат Завеска® не следует назначать в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Примерно у 37% пациентов с болезнью Гоше 1 типа и у 58% с болезнью Ниманна-Пика тип С в ходе клинических исследований на фоне приема препарата Завеска® отмечался тремор или его усиление. Этот тремор определяется как усиление физиологического тремора рук. Тремор обычно развивается в течение первого месяца терапии препаратом Завеска® и, в большинстве случаев, исчезает через 1-3 месяца на фоне продолжающегося лечения. Уменьшение дозы препарата может способствовать исчезновению тремора, как правило, в течение нескольких дней. В редких случаях возникает необходимость отмены препарата.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ, главным образом, диарея, отмечаются более чем у 80% пациентов, как в начале лечения, так и эпизодически на фоне приема препарата Завеска®. В качестве возможного механизма рассматривается ингибирование дисахаридазы в ЖКТ, например, изомальтазой сахарозы, которая приводит к снижению всасывания дисахаридов в тонком кишечнике. Клинический опыт показывает, что диарея прекращается при изменении характера питания (снижения потребления сахарозы, лактозы и других углеводов), раздельного приема препарата Завеска® и пищи, а также после назначения противодиарейных препаратов, например, лоперамида. Некоторым пациентам показано снижение дозы препарата Завеска® для купирования диареи. Для решения вопроса о назначении препарата Завеска® пациентам с хронической диареей или другими рецидивирующими заболеваниями ЖКТ необходимо руководствоваться общепринятыми принципами о соотношении польза-риск. Препарат Завеска® не исследовался у больных с тяжелым поражением ЖКТ, включая воспалительные заболевания кишечника.

Болезнь Гоше 1 типа

Рекомендуется осуществлять регулярный контроль концентрации цианокобаламина (витамина B$_{12}$) в плазме крови, потому что недостаточность витамина B$_{12}$ часто встречается при болезни Гоше 1 типа.

Развитие периферической невропатии наблюдалось у больных с болезнью Гоше, наиболее часто при заболевании 1 типа, независимо от наличия или отсутствия таких сопутствующих заболеваний как дефицит витамина B$_{12}$ или моноклональная гаммапатия. Периферическая невропатия более часто встречается у пациентов с болезнью Гоше 1 типа по сравнению с распространением невропатии в популяции в целом. Всем больным рекомендуется проводить обязательное неврологическое обследование перед началом лечения препаратом Завеска®, а также регулярные повторные осмотры. Необходимо контролировать число тромбоцитов в крови. Небольшое снижение числа тромбоцитов, не связанное с кровотечениями, отмечено у пациентов с болезнью Гоше 1 типа, которые начали прием препарата Завеска® после отмены заместительной ферментной терапии (ЗФТ).

Мужчины, принимающие препарат Завеска®, должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения. В доклинических исследованиях установлено, что миглустат может обратимо влиять на сперматогенез и морфологию сперматозоидов, а также снижать фертильность. В связи с этим, до получения новых данных, мужчины должны продолжать использовать надежные методы контрацепции в течение 3 месяцев после отмены препарата.

Болезнь Ниманна-Пика тип С

Согласно имеющимся данным, применение препарата Завеска® может уменьшать выраженность клинически значимых неврологических симптомов у пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип С.

Эффективность лечения препаратом Завеска® прогрессирующих неврологических симптомов у пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип С следует оценивать каждые 6 месяцев, необходимость продолжения терапии требуется определять ежегодно.

В начале лечения миглустатом у некоторых детей с болезнью Ниманна-Пика тип С отмечалась задержка роста, в этих случаях первоначальная потеря массы тела сопровождалась или предшествовала задержке роста. Следует тщательно мониторировать показатели физического развития у детей и подростков, получающих лечение препаратом Завеска®, и индивидуально оценивать необходимость продолжения терапии с учетом соотношения риска и эффективности

У некоторых пациентов с болезнью Ниманна-Пика тип С наблюдалось небольшое уменьшение числа тромбоцитов, не связанное с кровотечениями, при этом у 40-50% пациентов в клинических исследованиях отмечалась исходная тромбоцитопения. Необходимо тщательно контролировать количество тромбоцитов во время лечения миглустатом у таких пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Учитывая возможность развития головокружения на фоне лечения препаратом Завеска®, следует проявлять особую осторожность при управлении автомобилем и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфических симптомов острой передозировки препаратом Завеска® не выявлено. Препарат Завеска® назначали в дозах до 3 г/сут в течение до 6 месяцев ВИЧ-положительным пациентам в условиях клинических исследований. Среди побочных эффектов отмечали: гранулоцитопению, головокружение и парестезии. Лейкопения и гранулоцитопения отмечалась у сходной группы пациентов на фоне приема препарата в дозах 800 мг/сут и выше.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ограниченные данные указывают, что при совместном назначении пациентам с болезнью Гоше 1 типа препарата Церезим (имиглюцераза, инъекционная лекарственная форма) изменяются фармакокинетические параметры препарата Завеска®: C$_{max}$ уменьшается примерно на 22%, а AUC – примерно на 14%. Напротив, влияние препарата Завеска® на фармакокинетику препарата Церезим отсутствует или выражено минимально.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Лтд.
Представительство в России
ООО "Актелион Фармасьютикалз РУС"
127055 Москва, Новослободская ул. 23, оф. 750
Тел.: (495) 258-35-94
Факс: (495) 258-35-95

☆ЗАЛАИН® (ZALAIN®)

SERTACONAZOLE

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
LAPHAL INDUSTRIE (Франция)
или TROMMSDORFF GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории вагинальные*** белого цвета, овальной формы, воскообразные.

	1 супп.
сертаконазола нитрат	300 мг

Вспомогательные вещества: витепсол – 1.305 г, суппоцир – 1.305 г, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.09 г.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Залаин®
1 вагинальный суппозиторий
Залаин®
Сертаконазол
300 мг
1 вагинальный суппозиторий
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковый препарат, производное имидазола и бензотиофена. В терапевтических дозах оказывает фунгистатическое и фунгицидное действие. Механизм действия заключается в угнетении синтеза эргостерола и увеличении проницаемости клеточной мембраны, что приводит к лизису клетки гриба.

Активен в отношении Candida spp.. Обладает также антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий (Streptococcus spp., Staphylococcus spp.).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При интравагинальном применении препарат не всасывается.

ПОКАЗАНИЯ

- местное лечение инфекций слизистой оболочки влагалища, вызываемых грибами рода Candida (кандидозный вульвовагинит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют однократно. 1 вагинальный суппозиторий вводят глубоко во влагалище, лежа на спине, перед сном. В случае сохранения клинических симптомов возможно повторное применение препарата через 7 дней.

Перед применением препарата следует обмыть наружные половые органы с использованием нейтрального или щелочного мыла.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: ощущение жжения, зуд во влагалище, которые проходят самостоятельно во время лечения и не требуют отмены препарата. Эти побочные эффекты являются классическими для препаратов местного применения и отражают эффективность применения препарата.

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к производным имидазола, бензотифена и другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Достаточных данных о применении Залаина при беременности и в период лактации нет. Учитывая способ применения препарата (однократное введение), а также отсутствие системной абсорбции, применение Залаина при беременности и в период лактации возможно в том случае, если предполагаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При одновременной инфекции половых губ и прилегающих участков (кандидозный вульвит) следует дополнительно проводить местное лечение препаратом Залаин® крем.

Лечение можно проводить во время менструации.

При применении препарата рекомендуется воздерживаться от половых контактов.

Для предотвращения урогенитальной реинфекции рекомендуется рассмотреть вопрос об одновременном лечении полового партнера.

Риск повреждения средств барьерной контрацепции (разрыв презерватива или диафрагмы) увеличивается при их одновременном использовании с Залаином.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение Залаина не влияет на способность к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций (в т.ч. вождение транспортных средств).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не установлена.

При случайном приеме препарата внутрь необходимо промыть желудок и немедленно обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении препарата Залаин® с местными контрацептивами может наблюдаться ослабление спермицидного действия последних.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ЗАЛАИН® (ZALAIN®) крем

SERTACONAZOLE

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
FERRER INTERNACIONAL S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 2%*** белый, мягкий, без запаха или со слабым запахом жира.

	1 г
сертаконазола нитрат	20 мг

Вспомогательные вещества: этиленгликоля и полиэтиленгликоля пальмитостеарат – 20 г, глицериды полигликолизированные насыщенные – 5 г, глицерола изостеарат – 2 г, масло парафиновое – 8 г, метил п-гидроксибензоат – 0.1 г, сорбиновая кислота – 0.1 г, вода очищенная – до 100 г.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Залаин®
Сертаконазол
2% крем для наружного применения
20 г
EGIS
Залаин®
Сертаконазол
2% крем для наружного применения
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковый препарат широкого спектра действия, производное имидазола и бензотиофена.

Активен в отношении патогенных грибов Candida albicans, Candida tropicalis, Candida spp., Pityrosporum orbiculare, дерматофитов Trychophyton spp., Microsporum spp. и возбудителей инфекций кожи и слизистых оболочек (грамположительных штаммов Streptococcus spp. и Staphylococcus spp.).

Обладает фунгистатическим и фунгицидным действием в терапевтических дозах.

Механизм действия сертаконазола заключается в угнетении синтеза эргостерола (основного стерола мембран грибов и дрожжей), и увеличении проницаемости клеточной мембраны, что приводит к лизису клетки гриба.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При местном применении сертаконазола нитрат в крови и моче не обнаруживается.

ПОКАЗАНИЯ

Поверхностные микозы кожи:

- микозы голеней, стоп и кистей;
- микозы туловища;
- микозы бороды;
- кандидоз;
- разноцветный лишай.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Крем следует наносить на пораженные участки кожи равномерным тонким слоем 2 раза/сут с захватом примерно 1 см поверхности здоровой кожи.

Продолжительность лечения зависит от этиологии возбудителя и локализации инфекции. Симптомы заболевания исчезают, как правило, через 2-4 недели. Рекомендуемая продолжительность лечения – 4 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: контактный дерматит.

Возможны быстро проходящие эритематозные реакции, не требующие отмены препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к сертаконазолу, производным имидазола или другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

У беременных женщин безопасность препарата специально не изучалась. Применение препарата при беременности возможно только в случаях, когда предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

В период лактации не следует наносить крем на молочные железы. Данных о применении препарата в период лактации в настоящее время нет, поэтому при необходимости назначения препарата матери в период лактации следует индивидуально решать вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат не применяется в офтальмологической практике.

Не рекомендуется использование кислотных моющих средств (в кислой среде усиливается размножение грибов Candida spp.).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Учитывая наружный способ применения, передозировка препарата Залаин® маловероятна. При случайном приеме препарата внутрь показано симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимое лекарственное взаимодействие препарата Залаин® с другими лекарственными средствами не установлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ЗАЛАСТА® (ZALASTA)

OLANZAPINE

зарегистрировано
KRKA d.d. (Словения)
произведено
KRKA POLSKA Sp.z.o.o (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки светло-желтого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с надписью "5"; допускаются вкрапления более темного оттенка.

	1 таб.
оланзапин	5 мг

Вспомогательные вещества: целлактоза (высушенное распылением соединение, состоящее из 75% альфа-лактозы моногидрата и 25% целлюлозы), крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки светло-желтого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с надписью "10"; допускаются вкрапления более темного оттенка.

	1 таб.
оланзапин	10 мг

Вспомогательные вещества: целлактоза (высушенное распылением соединение, состоящее из 75% альфа-лактозы моногидрата и 25% целлюлозы), крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ЗАЛДИАР® (ZALDIAR)

TRAMADOL, PARACETAMOL

зарегистрировано и произведено
GRUNENTHAL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой (пленочной) светло-желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "T5" на одной стороне и логотипом компании "Грюненталь" – на другой; на изломе – почти белого цвета.

	1 таб.
трамадола гидрохлорид	37.5 мг
парацетамол	325 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, натрия крахмал гликолат, крахмал кукурузный, вода очищенная, магния стеарат.

Состав оболочки: опадрай светло-желтый YS-1-6382-G (гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль 400 (макрогол), краситель железа оксид желтый, полисорбат), воск карнаубский.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

☆ЗЕЛБОРАФ® (ZELBORAF)

VEMURAFENIB

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
Roche S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розовато-белого до оранжевато-белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "VEM" на одной стороне.

	1 таб.
вемурафениб*	240 мг

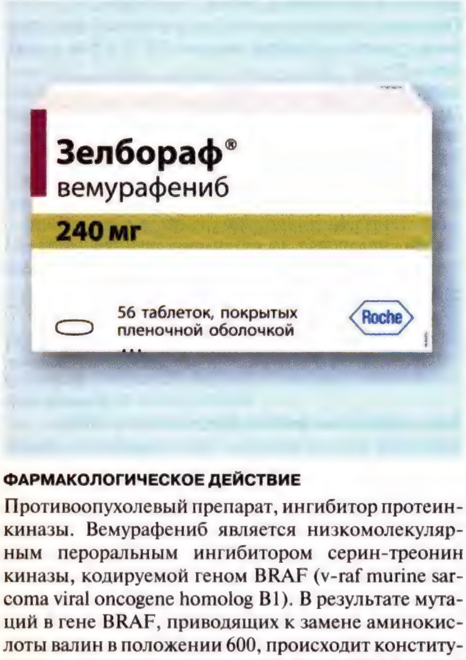
* содержится в виде ко-преципитата вемурафениба и гипромеллозы ацетата сукцината – 800 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 10.4 мг, кроскармеллоза натрия – 29.4 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 4.25 мг, магния стеарат – 5.95 мг.

*Состав пленочной оболочки***: поливиниловый спирт – 8 мг, титана диоксид (E171) – 4.982 мг, макрогол 3350 – 4.04 мг, тальк – 2.96 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.018 мг.

** допускается использование готовой смеси opadry II pink 85F14411 (качественный и количественный состав смеси аналогичен составу пленочной оболочки).

8 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы. Вемурафениб является низкомолекулярным пероральным ингибитором серин-треонин киназы, кодируемой геном BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1). В результате мутаций в гене BRAF, приводящих к замене аминокислоты валин в положении 600, происходит конститутивная активация онкогенного белка BRAF и, как следствие, пролиферация клеток при отсутствии факторов роста.

Согласно проведенным биохимическим исследованиям вемурафениб является мощным ингибитором BRAF-киназ с активирующими мутациями в кодоне 600.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Вемурафениб – вещество с низкой растворимостью и низкой проницаемостью (класс 4 по системе биофармацевтической классификации). Фармакокинетические параметры вемурафениба оценивали методом некомпартментного анализа, а также с помощью популяционного фармакокинетического анализа. Фармакокинетика вемурафениба имеет дозозависимый характер в диапазоне доз от 240 до 960 мг при приеме 2 раза/сут. Линейность фармакокинетики также подтверждена данными популяционного фармакокинетического анализа.

Всасывание

Абсолютная биодоступность вемурафениба для таблеток 240 мг неизвестна. При приеме вемурафениба в дозе 960 мг 2 раза/сут медианавремени до достижения C_{max} составляет приблизительно 4 ч. При многократном приеме вемурафениба в дозе 960 мг 2 раза/сут наблюдается накопление препарата, которое характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью. Средние показатели $AUC_{0\text{-}8\ ч}$ и C_{max} (±стандартное отклонение) в 1 сутки составили 22.1± 12.7 мкг×ч/мл и 4.1 ±2.3 мкг/мл соответственно. В ходе некомпартментного анализа при приеме вемурафениба в дозе 960 мг 2 раза/сут AUC на 15 сутки увеличилась в 15-17 раз по сравнению с AUC в 1 сутки, C_{max} на 15 сутки увеличилась в 13-14 раз по сравнению с C_{max} в 1 сутки. В равновесном состоянии $AUC_{0\text{-}8ч}$ и C_{max} составили 380.2±143.6 мкг×ч/мл и 56.7±21.8 мкг/мл соответственно.

Пища, богатая жирами, повышает экспозицию вемурафениба при однократном применении в дозе 960 мг. Средние геометрические показатели C_{max} и AUC увеличивались при приеме вемурафениба с пищей по сравнению с приемом натощак в 2.5 и 4.7 раза соответственно. Медиана T_{max} увеличивалась с 4 ч до 8 ч при однократном приеме вемурафениба с пищей. Данных по влиянию приема пищи на экспозицию вемурафениба в равновесном состоянии нет. Продолжительный прием вемурафениба натощак может привести к значимому снижению экспозиции вемурафениба в равновесном состоянии по сравнению с приемом вемурафениба с пищей или незадолго до приема пищи. Ожидается, что при нерегулярном приеме вемурафениба натощак экспозиция вемурафениба в равновесном состоянии изменится незначительно ввиду высокой степени накопления вемурафениба в равновесном состоянии. Безопасность и эффективность вемурафениба в опорных исследованиях были изучены у пациентов, принимавших вемурафениб как с пищей, так и отдельно от приема пищи.

Возможно изменение экспозиции вемурафениба в зависимости от состава, объема и кислотности (pH) жидкости ЖКТ, моторики и времени прохождения пищи, состава желчи.

В равновесном состоянии (достигается на 15 сутки у 80% пациентов) средняя экспозиция вемурафениба в плазме крови характеризуется стабильностью на протяжении 24 ч, о чем свидетельствует среднее соотношение концентрации в плазме крови до и через 2-4 ч после приема утренней дозы, равное 1.13.

После перорального приема константа скорости всасывания у пациентов с метастатической меланомой составляет 0.19 $ч^{-1}$ (межиндивидуальная вариабельность составляет 101%).

Распределение

Вемурафениб характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови человека in vitro (более 99%). По данным популяционного анализа кажущийся V_d вемурафениба у пациентов с метастатической меланомой составляет 91 л (межиндивидуальная вариабельность составляет 64.8%).

Метаболизм

Изофермент CYP3A4 – основной фермент, участвующий в метаболизме вемурафениба in vitro. У человека также обнаружены продукты конъюгации с глюкуроновой кислотой и продукты гликозилирования. Соотношение вемурафениба и его метаболитов было изучено в ходе клинического исследования материального баланса после однократного приема вемурафениба с ^{14}C-радиоактивной меткой. В плазме крови препарат содержится преимущественно в неизмененном виде (>95%), тогда как метаболиты составляют ≤5%.

Выведение

По данным популяционного анализа кажущийся клиренс вемурафениба у пациентов с метастатической меланомой составляет 29.3 л/сут (межиндивидуальная вариабельность составляет 31.9%), медиана $T_{1/2}$ вемурафениба составляет 51.6 ч (диапазон индивидуальных значений между 5-м и 95-м перцентилем составляет 29.8-119.5 ч).

Согласно исследованию материального баланса в среднем 95% дозы вемурафениба выводится в течение 18 дней. Большая часть (94%) вемурафениба в неизменном виде и его метаболитов выводится через кишечник, менее 1% – почками. Выведение препарата в неизменном виде с желчью может быть важным путем выведения. Однако поскольку абсолютная биодоступность препарата неизвестна, значение влияния печеночной и почечной экскреции на клиренс препарата в неизменном виде также не может быть оценено. Вемурафениб является субстратом и ингибитором P-гликопротеина in vitro.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа возраст пациентов не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетические параметры вемурафениба.

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа у мужчин кажущийся клиренс препарата больше на 17%, а кажущийся V_d – на 48% по сравнению с женщинами. При этом различия в экспозиции вемурафениба относительно невелики, что указывает на отсутствие необходимости корректировать дозу препарата в зависимости от пола пациента, индекса массы тела или массы тела.

Исследования фармакокинетики вемурафениба у пациентов детского возраста и подростков не проводились.

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных пациентов с метастатической меланомой легкая и средняя степень почечной недостаточности (КК >40 мл/мин) не оказывает влияния на кажущийся клиренс вемурафениба. Клинические данные и данные по фармакокинетике у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени недостаточны для определения необходимости в коррекции дозы.

Вемурафениб преимущественно выводится с желчью. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных пациентов с метастатической меланомой повышение активности АСТ и АЛТ до значения, в 3 раза превышающего ВГН, не оказывает влияния на кажущийся клиренс вемурафениба. Клинических данных и данных по фармакокинетике у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности недостаточно для определения влияния нарушения метаболической или экскреторной функции печени на фармакокинетику вемурафениба.

ПОКАЗАНИЯ

– неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в виде монотерапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лечение препаратом Зелбораф® следует проводить под наблюдением онколога.

Перед применением препарата Зелбораф® должен быть проведен валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации.

Рекомендуемая доза препарата Зелбораф® составляет 960 мг (4 таб. по 240 мг) 2 раза/сут (суточная доза составляет 1920 мг), внутрь. Зелбораф® можно принимать как во время еды, так и отдельно от приема пищи, однако следует избегать продолжительного приема обеих доз натощак.

Таблетку следует проглотить целиком, запивая водой. Разжевывать или измельчать таблетку нельзя.

Продолжительность приема препарата

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Зелбораф® следует прекратить. В случае развития неприемлемой токсичности терапию препаратом Зелбораф® следует приостановить или прекратить (таблицы 1 и 2).

Пропущенные дозы

Если прием очередной дозы пропущен, ее можно принять позднее для поддержания режима приема 2 раза/сут, однако интервал между приемом пропущенной дозы и приемом следующей дозы должен составлять не менее 4 ч. Принимать обе дозы препарата одновременно не следует.

Рвота

В случае возникновения рвоты после приема препарата Зелбораф® не следует принимать дополнительную дозу, а далее продолжить лечение, как обычно.

Изменение дозы

При появлении нежелательных реакций или при удлинении интервала QT, корригированного в соответствии с ЧСС (QT_c), может потребоваться уменьшение дозы, временное прерывание или прекращение приема препарата Зелбораф® (таблицы 1 и 2).

Не следует уменьшать дозу препарата ниже 480 мг 2 раза/сут.

При развитии плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение без коррекции дозы.

Таблица 1. Изменение дозы в зависимости от степени тяжести побочных реакций

Степень тяжести побочных реакций	**Рекомендуемая тактика в отношении дозы препарата Зелбораф®**
Степень 1 или степень 2 (переносимая)	Продолжить прием препарата в дозе 960 мг 2 раза/сут.
Степень 2 (непереносимая) или степень 3	
Первое проявление любых побочных реакций 2 или 3 степени тяжести	Прервать прием препарата до уменьшения степени тяжести побочных реакций до 0-1. Возобновить прием препарата в дозе 720 мг 2 раза/сут (или в дозе 480 мг 2 раза/сут, если доза ранее была снижена).
Второе проявление любых побочных реакций 2 или 3 степени тяжести или их сохранение после приостановления терапии	Прервать прием препарата до уменьшения степени тяжести побочных реакций до степени 0-1. Возобновить прием препарата в дозе 480 мг 2 раза/сут (или прекратить прием препарата, если доза ранее была снижена до 480 мг 2 раза/сут).
Третье проявление любых побочных реакций 2 или 3 степени тяжести или их сохранение после 2-го снижения дозы	Прекратить прием препарата.
Степень 4	
Первое проявление любых побочных реакций 4 степени тяжести	Прекратить прием препарата или прервать до уменьшения степени тяжести побочных реакций до степени 0-1. Возобновить прием препарата в дозе 480 мг 2 раза/сут (или прекратить, если доза ранее была снижена до 480 мг 2 раза/сут).
Второе проявление любых побочных реакций 4 степени тяжести после 1-го снижения дозы	Прекратить прием препарата.

* Степень тяжести нежелательных явлении в соответствии с Общими критериями токсичности нежелательных явлений Национальною института рака США. версия 4.0.

При применении препарата Зелбораф® наблюдалось удлинение интервала QT, пропорциональное экспозиции вемурафениба. При удлинении QT_c может потребоваться проведение мониторинга.

Таблица 2. Изменение дозы при удлинении интервала QT

Значение QTc	**Рекомендуемая тактика в отношении дозы препарата Зелбораф®**
QTc>500 мс до начала терапии	Прием препарата не рекомендуется.
QTc>500 мс и отличается от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, более чем на 60 мс	Прием препарата необходимо прекратить.
Первое выявление QTc>500 мс во время лечения, отличие QTc от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, менее чем на 60 мс	Временно прервать прием препарата до снижения QTc ниже 500 мс. Мониторирование. Возобновить прием препарата в дозе 720 мг 2 раза/сут (или в дозе 480 мг 2 раза/сут, если доза ранее была снижена).
Второе выявление QTc>500 мс во время лечения, отличие QTc от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, менее чем на 60 мс	Временно прервать прием препарата до снижения QTc ниже 500 мс. Мониторирование. Возобновить прием препарата в дозе 480 мг 2 раза/сут (или прекратить прием препарата, если доза ранее была снижена до 480 мг 2 раза/сут).
Третье выявление QTc>500 мс во время лечения, отличие QTc от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, менее чем на 60 мс	Прекратить прием препарата.

У **пациентов пожилого возраста 65 лет и старше коррекция дозы** не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция начальной дозы не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени коррекция дозы не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у **пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности.**

Безопасность и эффективность препарата Зелбораф® у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%).

Наиболее часто (>30%): артралгия, утомляемость, сыпь, реакция фотосенсибилизации, тошнота, диарея, алопеция, зуд и папиллома кожи. Сообщалось об очень частых случаях плоскоклеточной карциномы кожи, лечение, как правило, было хирургическим.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): очень часто – плоскоклеточная карцинома кожи, себорейный кератоз, папиллома кожи; часто – базальноклеточный рак, новые первичные меланомы; нечасто – плоскоклеточная карцинома некожной локализации.

Со стороны обмена веществ: очень часто – снижение аппетита, снижение массы тела.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), периферическая невропатия; часто – паралич лицевого нерва, головокружение.

Со стороны органа зрения: часто – увеит; нечасто – окклюзия вен сетчатки.

Со стороны сосудов: нечасто – васкулит.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – кашель.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, рвота, тошнота, запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – реакция фотосенсибилизации, актинический кератоз, сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зуд, гиперкератоз, эритема, алопеция, сухость кожи, солнечный ожог, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии; часто – узловатая эритема, фолликулярный кератоз, фолликулит; нечасто – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – артралгия, миалгия, боли в конечностях, костно-мышечная боль, боли в спине, артрит.

Прочие: очень часто – утомляемость, лихорадка, периферические отеки, астения.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности ГГТ**; часто – повышение активности АЛТ*, ЩФ*, повышение концентрации билирубина*; нечасто – повышение активности АСТ**.

* – 3 степени тяжести

** – 3 или 4 степени тяжести

Особые популяции больных

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 и более лет более вероятно развитие побочных реакций, в т.ч. плоскоклеточной карциномы кожи, снижения аппетита и нарушений со стороны сердца.

Пол

При применении препарата Зелбораф® среди побочных реакций 3 степени тяжести, наблюдавшихся более часто у женщин, чем у мужчин, были сыпь, артралгия и фотосенсибилизация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к вемурафенибу и к другим компонентам препарата в анамнезе;
- почечная недостаточность тяжелой степени;
- тяжелая степень печеночной недостаточности;
- не поддающиеся коррекции нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. баланса магния);
- синдром удлиненного интервала QT;
- корригированный интервал QT (QT_c)>500 мс до начала терапии;
- прием лекарственных препаратов, способствующих удлинению интервала QT;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью: одновременный прием с варфарином, мощными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (включая Р-гликопротеин), лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP1A2.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано при беременности и лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед применением препарата Зелбораф® пациенты должны пройти валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации. Эффективность и безопасность препарата Зелбораф® у пациентов, опухоли которых несут редкие BRAF V600 мутации, отличные от V600E и V600K, не была убедительно доказана. Зелбораф® не следует применять у пациентов со злокачественной меланомой, экспрессирующей BRAF дикого типа.

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Зелбораф® сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности, в т.ч. об анафилаксии. Тяжелые реакции гиперчувствительности могут включать генерализованную сыпь, эритему или артериальную гипотензию. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности дальнейший прием препарата Зелбораф® следует прекратить.

Дерматологические реакции

При применении препарата Зелбораф® сообщалось о тяжелых дерматологических реакциях, включая редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза в опорном клиническом исследовании. При развитии тяжелых дерматологических реакций дальнейший прием препарата Зелбораф® следует прекратить.

Удлинение интервала QT

При применении препарата Зелбораф® наблюдалось удлинение интервала QT, пропорциональное экспозиции вемурафениба. Удлинение интервала QT может способствовать увеличению риска возникновения желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт". Применение препарата Зелбораф® не рекомендуется у пациентов с не поддающимися коррекции нарушениями водно-электролитного баланса (в т.ч. баланса магния), синдромом удлиненного интервала QT, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты, способствующие удлинению интервала QT.

ЭКГ и исследование водно-электролитного баланса (в т.ч. баланса магния) необходимо выполнить перед началом приема препарата и после изменения дозы препарата Зелбораф®. В дальнейшем регистрацию ЭКГ и определение содержания электролитов рекомендуется проводить ежемесячно в течение первых 3 месяцев приема препарата, а затем через каждые 3 месяца или чаще при наличии клинических симптомов. Если интервал QT_c>500 мс, начинать прием препарата Зелбораф® не рекомендуется. Если во время лечения интервал QT_c составит более 500 мс, необходимо временно прервать прием препарата Зелбораф®, устранить водно-электролитные нарушения (в т.ч. баланса магния) и добиться коррекции факторов риска удлинения интервала QT (например, хронической сердечной недостаточности, брадиаритмии). После уменьшения интервала QT_c до значения, составляющего менее 500 мс, следует возобновить прием препарата в более низкой дозе, как описано в таблицах 1 и 2. Если после коррекции сопутствующих факторов риска значение интервала QT_c составляет >500 мс и отличается от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, более чем на 60 мс прием препарата Зелбораф® необходимо прекратить.

Офтальмологические реакции

При применении препарата Зелбораф® были зарегистрированы серьезные офтальмологические реакции, включавшие увеит (в т.ч. ирит) и окклюзию вен сетчатки. Лечащему врачу рекомендуется регулярно наблюдать за пациентом на предмет развития офтальмологических реакций.

Плоскоклеточная карцинома кожи

У пациентов, получавших Зелбораф®, описаны случаи развития плоскоклеточной карциномы кожи, в т.ч. случаи, классифицированные как кератоакантома и смешанная кератоакантома. Всем пациентам рекомендуется пройти обследование у дерматолога перед началом приема препарата. При возникновении любых подозрительных поражений кожи их необходимо иссечь, направить на дерматопатологическое исследование и провести терапию в соответствии с местными стандартами оказания медицинской помощи. При развитии у пациента плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение препаратом Зелбораф® без коррекции дозы. Врач должен проводить обследование пациента ежемесячно во время терапии и в течение 6 месяцев после лечения препаратом или до начала другой противоопухолевой терапии. Пациенты должны быть проинформированы о том, что при возникновении каких-либо кожных изменений необходимо сообщить об этом врачу.

Плоскоклеточная карцинома другой (некожной) локализации

У пациентов, получавших Зелбораф®, зарегистрированы случаи развития плоскоклеточной карциномы другой локализации. Перед началом приема препарата необходимо провести обследование головы и шеи, состоящее, как минимум, из визуального осмотра слизистой оболочки полости рта и пальпации лимфатических узлов, и повторять это обследование через каждые 3 месяца во время приема препарата. Кроме того, перед началом приема препарата необходимо выполнить КТ органов грудной клетки, а во время приема препарата повторять это обследование через каждые 6 месяцев.

Перед началом приема препарата и по завершении терапии или при наличии клинических симптомов рекомендуется проводить исследования прямой кишки и органов малого таза (у женщин).

После прекращения приема препарата Зелбораф® обследования с целью выявления плоскоклеточной карциномы другой локализации необходимо продолжать в течение 6 месяцев или до начала другой противоопухолевой терапии. Выявленные патологические изменения следует вести в соответствии с клинической практикой.

Новый очаг первичной меланомы

При применении препарата Зелбораф® были зарегистрированы случаи возникновения новых очагов первичной меланомы. Во всех случаях лечение было хирургическим, и пациенты продолжили лечение без коррекции дозы. Обследование на предмет поражений кожи следует проводить в соответствии с рекомендациями, приведенными выше для плоскоклеточной карциномы кожи.

Другие злокачественные новообразования

Исходя из механизма действия, вемурафениб может вызывать прогрессирование злокачественных новообразований, ассоциированных с мутациями в гене RAS. Требуется тщательно рассмотреть вопрос о соотношении ожидаемой пользы и возможного риска применения препарата у пациентов с ранее перенесенными или сопутствующими злокачественными новообразованиями, ассоциированными с мутациями в гене RAS.

Патологические изменения лабораторных параметров, характеризующих функции печени

На фоне приема препарата Зелбораф® могут возникнуть патологические изменения лабораторных параметров, характеризующих функции печени. Перед началом приема препарата необходимо оценить активность печеночных ферментов (трансаминаз и ЩФ), а также концентрацию билирубина, а во время приема препарата следует контролировать эти параметры ежемесячно или чаще при возникновении клинических симптомов. При выявлении патологических изменений лабораторных параметров следует уменьшить дозу, прервать или прекратить прием препарата (таблица 1).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции стартовой дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.

Фотосенсибилизация

У пациентов, получавших препарат Зелбораф®, были зарегистрированы реакции фотосенсибилизации от легкой до тяжелой степени тяжести. Всем пациентам во время приема препарата Зелбораф® следует избегать пребывания на солнце. Пациентам, принимающим препарат, во время пребывания на открытом воздухе следует носить одежду, защищающую от солнца, и использовать солнцезащитные средства с УФА (ультрафиолетовое излучение диапазона А) – и УФВ (ультрафиолетовое излучение диапазона В) – фильтрами и бальзам для губ (солнцезащитный фактор ≥30) для защиты от солнечных ожогов. При реакциях фотосенсибилизации 2 степени (непереносимость) и выше рекомендуется изменить дозу препарата (таблица 1).

Влияние вемурафениба на другие лекарственные препараты

Вемурафениб может повышать экспозицию лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP1A2, и снижать экспозицию препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP3A4, в т.ч. пероральных контрацептивов.

Необходимость коррекции дозы препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии изоферментов CYP1A2 и CYP3A4, следует оценить до начала терапии препаратом Зелбораф® в зависимости от терапевтического индекса препарата.

При одновременном применении препарата Зелбораф® и варфарина следует соблюдать осторожность и принимать во внимание МНО.

Влияние лекарственных препаратов на вемурафениб

На фармакокинетические параметры вемурафениба могут оказывать влияние препараты, ингибирующие или влияющие на P-гликопротеин (например, верапамил, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир, хинидин, дронедарон, амиодарон, итраконазол, ранолазин). По возможности следует избегать одновременного применения препарата Зелбораф® с мощными индукторами P-гликопротеина, глюкуронирования, изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным). С целью сохранения эффективности препарата Зелбораф® следует рассмотреть альтернативные варианты лечения препаратами с меньшим индуцирующим потенциалом.

Контрацепция у женщин и мужчин

Женщины репродуктивного возраста и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего курса приема препарата Зелбораф® и как минимум в течение 6 месяцев после прекращения приема препарата. Препарат Зелбораф® может уменьшать эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем рекомендуется использовать альтернативный или дополнительный метод контрацепции.

Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования влияния препарата Зелбораф® на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами не проводились. Пациентов следует предупредить о возможном развитии головокружения, нарушений со стороны глаз и утомляемости, которые могут стать основанием для отказа от вождения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: дозолимитирующая токсичность препарата Зелбораф® проявлялась в виде сыпи с зудом и утомляемости.

Лечение: в случае подозрения на передозировку необходимо прекратить прием препарата Зелбораф® и назначить поддерживающую терапию. При появлении побочных реакций необходимо назначить соответствующее симптоматическое лечение. Специфического антидота, который можно было бы использовать в случаях передозировки препаратом Зелбораф®, не существует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Субстраты изоферментов системы цитохрома P450

Результаты исследования лекарственного взаимодействия in vivo, проведенного с участием пациентов с метастатической меланомой, свидетельствуют о том, что вемурафениб является умеренным ингибитором изофермента CYP1A2 и индуктором изофермента CYP3A4. Вемурафениб может уменьшать экспозицию веществ, метаболизирующихся преимущественно при участии изофермента CYP3A4. В связи с этим возможно уменьшение эффективности контрацептивных препаратов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4.

Одновременное применение вемурафениба с лекарственными препаратами с узким терапевтическим индексом, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP1A2 и CYP3A4, не рекомендуется, т.к. вемурафениб может изменять их концентрацию. При невозможности избежать их совместного применения следует соблюдать осторожность и предусмотреть снижение дозы лекарственного препарата, являющегося субстратом изофермента CYP1A2. Совместное применение с вемурафенибом увеличивает AUC кофеина (субстрата изофермента CYP1A2) в среднем в 2.6 раза (максимально в 5 раз), тогда как AUC мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) снижается в среднем на 39% (максимально до 80%). AUC декстрометорфана (субстрата CYP2D6) и его метаболита декстрофана увеличивалась приблизительно на 47% вследствие эффекта на кинетику декстрометорфана, который может не быть опосредован ингибированием изофермента CYP2D6. В исследовании in vitro вемурафениб в концентрации 10 мкМ вызывал слабое ингибирование изофермента CYP2B6. Неизвестно, будет ли вемурафениб при достижении равновесной концентрации 100 мкМ в крови пациентов (примерно 50 мкг/мл) уменьшать содержание субстратов изофермента CYP2B6, таких как бупропион, при их одновременном применении.

Одновременное применение вемурафениба и варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) может приводить к увеличению AUC последнего на 18%. Следует соблюдать осторожность и предусмотреть дополнительный мониторинг МНО в случае применения вемурафениба в сочетании с варфарином.

В исследовании in vitro вемурафениб ингибировал изофермент CYP2C8. Значение данного наблюдения для человека неизвестно, однако риск клинически значимого влияния на субстраты изофермента CYP2C8 при совместном применении не может быть исключен.

Во избежание взаимодействия с лекарственными препаратами после прекращения применения вемурафениба может потребоваться период вымывания продолжительностью 8 дней.

Переносчики лекарственных препаратов

В ходе исследований in vitro было показано, что вемурафениб является ингибитором P-гликопротеина и BCRP (breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы). Клиническое значение этих данных неизвестно. Нельзя исключить возможное увеличение экспозиции препаратов, транспортируемых при помощи P-гликопротеина, при одновременном применении с вемурафенибом (например, алискирен, колхицин, дигоксин, эверолимус, фексофенадин) или BCRP (например, метотрексат, митоксантрон, розувастатин). Данные о влиянии вемурафениба на другие переносчики отсутствуют.

Влияние лекарственных препаратов на вемурафениб

В исследованиях in vitro показано, что метаболизм вемурафениба происходит при участии изофермента CYP3A4 и путем глюкуронирования. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (например, ритонавира, саквинавира, телитромицина, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, позаконазола, нефазодона, атазанавира).

Следует избегать одновременного применения вемурафениба и с мощными индукторами P-гликопротеина, глюкуронирования, изофермента CYP3A4 (например, с рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином или зверобоем продырявленным) из-за возможного снижения экспозиции вемурафениба.

В исследованиях in vitro показано, что вемурафениб является субстратом P-гликопротеина и BCRP. Данных по влиянию индукторов или ингибиторов P-гликопротеина и BCRP на экспозицию вемурафениба нет. Нельзя исключить, что на фармакокинетические параметры вемурафениба могут оказывать влияние препараты, ингибирующие или влияющие на P-гликопротеин (например, верапамил, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир, хинидин, дронедарон, амиодарон, итраконазол, ранолазин) и BCRP (циклоспорин, гефитиниб).

Данные о том, является ли вемурафениб субстратом для других переносчиков, отсутствуют.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

ЗЕЛДОКС® (ZELDOX®)

ZIPRASIDONE

зарегистрировано и произведено
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые с "замком", размер №4, крышечка голубого цвета с надписью "Pfizer", корпус голубого цвета с надписью "ZDX 40", обе надписи нанесены черными чернилами; содержимое капсул – сыпучий кристаллический порошок почти белого цвета с розоватым оттенком.

	1 капс.
зипрасидона гидрохлорида моногидрат	45.3 мг
что соответствует содержанию зипрасидона	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 87.83 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 15 мг, магния стеарат – 1.87 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 3.2841%, индигокармин – 0.3821%, желатин – q.s. 100%.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 3.2841%, индигокармин – 0.3821%, желатин – q.s. 100%.
Состав чернил (Tek SW – 9008): шеллак – 24-27%, этанол – 23-26%, изопропанол – 1-3%, бутанол – 1-3%, пропиленгликоль – 3-7%, вода – 15-18%, аммиак водный – 1-2%, калия гидроксид – 0.05-0.1%, краситель железа оксид черный – 24-28%.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Капсулы твердые желатиновые с "замком", размер №3, крышечка белого цвета с надписью "Pfizer", корпус белого цвета с надписью "ZDX 60", обе надписи нанесены черными чернилами; содержимое капсул – сыпучий кристаллический порошок почти белого цвета с розоватым оттенком.

	1 капс.
зипрасидона гидрохлорида моногидрат	67.95 мг,
что соответствует содержанию зипрасидона	60 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 131.74 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 22.5 мг, магния стеарат – 2.81 мг.
Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 3%, желатин – q.s. 100%.
Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 3%, желатин – q.s. 100%.
Состав чернил (Tek SW – 9008): шеллак – 24-27%, этанол – 23-26%, изопропанол – 1-3%, бутанол – 1-3%, пропиленгликоль – 3-7%, вода – 15-18%, аммиак водный – 1-2%, калия гидроксид – 0.05-0.1%, краситель железа оксид черный – 24-28%.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

ЗЕНХЕЙЛ® (ZENHALE)

MOMETASONE, FORMOTEROL

зарегистрировано
ORGANON (Ireland) Ltd. (Ирландия)
произведено
3M HEALTH CARE Ltd. (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде суспензии от белого до почти белого цвета.

	1 доза
мометазона фуроат	50 мкг*
формотерола фумарата дигидрат	5 мкг**

Вспомогательные вещества: этанол – 1.2526 мг, олеиновая кислота – 3.5 мкг, гептафторпропан – 68.2676 мг.
120 доз – баллоны алюминиевые (1) в комплекте с актуатором со встроенным счетчиком доз – пачки картонные.

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде суспензии от белого до почти белого цвета.

	1 доза
мометазона фуроат	100 мкг***
формотерола фумарата дигидрат	5 мкг**

Вспомогательные вещества: этанол – 1.2526 мг, олеиновая кислота – 3.5 мкг, гептафторпропан – 68.2071 мг.
120 доз – баллоны алюминиевые (1) в комплекте с актуатором со встроенным счетчиком доз – пачки картонные.

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде суспензии от белого до почти белого цвета.

	1 доза
мометазона фуроат	200 мкг****
формотерола фумарата дигидрат	5 мкг**

Вспомогательные вещества: этанол – 1.2526 мг, олеиновая кислота – 3.5 мкг, гептафторпропан – 68.0861 мг.
120 доз – баллоны алюминиевые (1) в комплекте с актуатором со встроенным счетчиком доз – пачки картонные.

* указано номинальное количество, фактическое количество составляет 60.5 мкг для компенсации потерь при проведении ингаляции.
** указано номинальное количество, фактическое количество составляет 6.1 мкг для компенсации потерь при проведении ингаляции.
*** указано номинальное количество, фактическое количество составляет 121 мкг для компенсации потерь при проведении ингаляции.
**** указано номинальное количество, фактическое количество составляет 242 мкг для компенсации потерь при проведении ингаляции.

Зенхейл
мометазон + формотерол
100 мкг + 5 мкг/доза
Аэрозоль для ингаляций дозированный
120 доз
MSD
Зенхейл
мометазон + формотерол
120 доз
MSD

Зенхейл
мометазон + формотерол
200 мкг + 5 мкг/доза
Аэрозоль для ингаляций дозированный
120 доз
MSD
Зенхейл
мометазон + формотерол
120 доз
MSD

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Мометазона фуроат

Мометазона фуроат – ГКС, обладающий местным противовоспалительным действием. Противовоспалительный эффект ГКС реализуется через рецепторы глюкокортикостероидов (ГКР). После присоединения ГКС гетерокомплекс ГКР диссоциирует, и активированная лигандом часть переходит из цитоплазмы в ядро, где усиливает экспрессию противовоспалительных генов, присоединяясь к специальным участкам ДНК, так называемым "элементам ответа на ГКС". В то же время считается, что основным путем реализации противовоспалительной активности является подавление транскрипции генов. В этом случае активированный ГКР взаимодействует с факторами транскрипции аполипопротеином 1 (АП1) или ядерным фактором каппа В (ЯФ-кВ) для уменьшения экспрессии генов. Помимо этого, ГКС усиливают экспрессию гена, ответственного за синтез ингибитора ЯФ-кВ.

Мометазона фуроат с высокой афинностью связывается с ГКР, что приводит к выраженному ингибированию клеток и снижению синтеза и высвобождения воспалительных медиаторов и цитокинов.

Мометазона фуроат значительно ингибирует высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов. В культуре клеток мометазона фуроат выраженно ингибирует синтез и высвобождение ИЛ-1, ИЛ-5, ИЛ-6 и ФНОα и является мощным ингибитором продукции ТН2 цитокинов, ИЛ-4 и ИЛ-5 в человеческих CD4+ Т-клетках. В смеси лейкоцитов пациентов с атопией, мометазона фуроат ингибировал продукцию лейкотриенов с большей активностью, чем беклометазона дипропионат.

При исследовании на доклинических моделях мометазона фуроат уменьшал накопление клеток воспаления (в т.ч. эозинофилов), внедрявшихся в стенки верхних и нижних дыхательных путей, а также улучшал функцию легких после провокационного теста. Мометазона фуроат снижал количество лимфоцитов и концентрацию мРНК цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-5.

Формотерола фумарат

Формотерол является сильным селективным бета$_2$-адреномиметиком. В среднем бронходилатирующий эффект у пациентов с обратимой бронхообструкцией длится 12 ч. Формотерол ингибирует высвобождение гистамина и лейкотриенов в ткани легкого. В доклинических исследованиях были показаны некоторые противовоспалительные свойства, такие как ингибирование развития отека и накопления клеток воспаления.

Исследования in vitro на трахее морской свинки продемонстрировали, что препарат в виде рацемической смеси или отдельно в виде (R,R)- или (S,S)-энантиомеров представляет собой высокоселективный бета$_2$-адреномиметик. Активность (S,S)-энантиомера от 800 до 1000 раз меньше, чем у (R,R)-энантиомера. (S,S)-энантиомер не препятствует воздействию (R,R)-энантиомера на гладкие мышцы трахеи. Таким образом, было показано отсутствие фармакологического обоснования для предпочтительного применения одного из энантиомеров вместо рацемической смеси.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В перекрестном исследовании с однократным применением препарата не было получено никаких сведений, подтверждающих наличие фармакокинетических взаимодействий между мометазона фуроатом и формотеролом, входящими в состав препарата Зенхейл®.

Всасывание

Мометазона фуроат. После ингаляции одной или нескольких доз препарата, мометазона фуроат (от 200 до 800 мкг) быстро всасывается, постепенно переходя в фазу пролонгированного всасывания. Среднее значение T_{max} составляет от 0.5 до 4 ч. Мометазона фуроат быстро выводится из плазмы, средняя скорость около 12.5 мл/мин/кг независимо от дозы. Эффективный период $T_{1/2}$ составляет 25 ч. Абсолютная биодоступность составляет около 14% у здоровых добровольцев и от 5% до 7% у пациентов с бронхиальной астмой.

Формотерола фумарат. После приема препарата формотерол быстро всасывается, среднее значение составляет от 0.17 до 1.97 ч. В диапазоне доз от 10 до 40 мкг экспозиция прямо пропорциональна дозе. Среднее значение $T_{1/2}$ в плазме составляет 9.1 ч.

Распределение

Мометазона фуроат. После в/в болюсного введения при равновесной концентрации V_d составляет 152 л. Исследования in vitro показали высокое связывание мометазона с белками (от 98% до 99%) в диапазоне концентраций от 5 до 500 нг/мл.

Формотерола фумарат. Связывание формотерола с белками плазмы составляет 61-64%, связывание с альбумином сыворотки – 34%.

Метаболизм

Мометазона фуроат. Основных метаболитов мометазона фуроата не выявлено. Часть препарата, проглоченная во время ингаляции, всасывается в ЖКТ и подвергается метаболизму с образованием большого количества метаболитов. В микросомах гепатоцитов препарат метаболизируется до большого количества метаболитов, в т.ч. и до 6-бета-гидроксимометазона фуроата, который образуется под действием изофермента CYP3A4.

Формотерола фумарат. Препарат в основном метаболизируется за счет глюкуронизации. Другим путем является О-деметилирование с последующей глюкуронизацией. Малозначимые пути метаболизма включают конъюгацию с сульфатами и деформилирование с последующей конъюгацией с сульфатами. Многие изоферменты катализируют глюкуронизацию (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 и 2B15) и О-деметилирование (CYP2D6, 2C19, 2C9 и 2A6) формотерола, что позволяет предположить низкую вероятность лекарственных взаимодействий, связанных с ингибированием специфических ферментов. В терапевтических концентрациях препарат не влияет на изоферменты системы цитохрома P450.

Выведение

Мометазона фуроат. Меченый препарат, введенный ингаляционно, в основном выводится кишечником (74%) и в меньшей степени почками (8%).

Формотерола фумарат

После перорального приема 80 мкг меченого формотерола фумарата было установлено, что в течение 104 ч от 59% до 62% препарата выводится почками, от 32% до 34% – через кишечник. После ингаляционного введения препарата Зенхейл® почечный клиренс формотерола составил 217 мл/мин. После однократной ингаляции от 10 до 40 мкг формотерола в составе препарата Зенхейл® почками выводится примерно от 6.2% до 6.8% формотерола в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Для постоянного применения в качестве поддерживающей терапии бронхиальной астмы, в т.ч. для уменьшения тяжести обострений бронхиальной астмы у взрослых и детей в возрасте старше 12 лет:
- пациентам, которым не удается контролировать течение заболевания, применяя только ингаляционные ГКС и ингаляционные бета$_2$-адреномиметики короткого действия для купирования приступов (в режиме "по потребности");
- пациентам, тяжесть заболевания у которых требует назначения двух видов поддерживающей терапии.

Препарат Зенхейл® также может быть назначен пациентам, у которых заболевание адекватно контролируется с помощью применения ингаляционных ГКС и бета$_2$-адреномиметиков длительного действия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Зенхейл® следует применять в виде ингаляции по 2 дозы 2 раза/сут (утром и вечером).

Подбор оптимальной дозы препарата основывается на ранее применявшейся терапии. Основные принципы, которыми следует руководствоваться, приведены ниже.

Рекомендованные дозы препарата Зенхейл®

Ранее применявшаяся терапия	Рекомендованная доза	Максимальная рекомендованная суточная доза
Низкие дозы ингаляционных ГКС	50 мкг+5 мкг/доза по 2 ингаляции 2 раза/сут	200 мкг+20 мкг
Средние дозы ингаляционных ГКС	100 мкг+5 мкг/доза по 2 ингаляции 2 раза/сут	400 мкг+20 мкг
Высокие дозы ингаляционных ГКС	200 мкг+5 мкг/доза по 2 ингаляции 2 раза/сут	800 мкг+20 мкг

Для пациентов, ранее не получавших ингаляционные ГКС, но тяжесть состояния которых требует назначения двухкомпонентной терапии, стартовая доза препарата зависит от тяжести бронхиальной астмы и может составлять 50 мкг+5 мкг/доза, 100 мкг+5 мкг/доза или 200 мкг+5 мкг/доза, по 2 ингаляции 2 раза/сут.

Для **пациентов в возрасте 12 лет и старше** максимальная рекомендованная суточная доза составляет 2 ингаляции препарата 200 мкг+5 мкг/доза 2 раза/сут.

При возникновении симптомов бронхиальной астмы между приемами препарата, следует использовать ингаляционный бета$_2$-адреномиметик короткого действия для немедленного облегчения симптомов.

После достижения оптимального контроля бронхиальной астмы, рекомендуется титровать дозу препарата до минимальной эффективной.

Рекомендации по проведению ингаляции

Комплектация препарата

1. Баллон.
2. Актуатор.
3. Счетчик доз.
4. Мундштук и крышка актуатора.

Счетчик доз показывает число оставшихся доз препарата. Счетчик доз до начала использования препарата показывает число "124". Каждый раз после нажатия на баллон доза препарата высвобождается, и число на счетчике уменьшается на 1. Счетчик доз прекратит отсчитывать дозы при достижении числа "0".

Не следует извлекать баллон из актуатора, поскольку при повторной установке баллона в актуатор возможно высвобождение одной дозы препарата, при этом число на счетчике уменьшится на 1.

Баллон препарата Зенхейл® следует применять только с соответствующим актуатором препарата. Актуатор препарата не следует применять с какими-либо другими баллонами.

Очистка мундштука

Мундштук следует чистить, используя сухую ткань после каждых 7 дней использования. Для этого удаляют крышку с актуатора; протирают наружную и внутреннюю поверхность мундштука, используя сухую, чистую безворсовую ткань; надевают крышку на актуатор. Нельзя разбирать актуатор, используя острые предметы. Нельзя мыть или помещать любые части ингалятора в воду.

Проведение предварительных ингаляций

Перед проведением ингаляций следует снять крышку с актуатора. Следует проверить мундштук на отсутствие посторонних загрязнений и убедиться, что баллон полностью вставлен в актуатор.

Перед началом использования нового баллона препарата Зенхейл® следует произвести 4 предварительные ингаляции в воздух, в сторону от лица, каждый раз встряхивая баллон. После проведения предварительных ингаляций на счетчике будет указано число "120". Если баллон не использовался 5 и более дней подряд, следует повторить эту процедуру.

Проведение ингаляций

Препарат Зенхейл® применяется только путем ингаляции через рот. Перед каждой ингаляцией баллон следует встряхивать.

Перед проведением ингаляций следует снять крышку с актуатора. Следует проверить мундштук на отсутствие посторонних загрязнений и убедиться, что баллон полностью вставлен в актуатор.

Как можно глубже выдыхают через рот и, держа актуатор баллоном вверх, крепко обхватывают мундштук губами. Начинают медленно вдыхать через рот, во время вдоха пальцем сильно нажимают на баллон, пока он не прекратит движение в актуаторе. Убирают палец. После прекращения вдоха задерживают дыхание насколько возможно (до 10 сек). Вынимают мундштук изо рта, выдыхают через нос, при этом держа рот закрытым. Вторую ингаляцию следует проводить не раньше чем через 30 сек после первой.

После каждого применения препарата следует прополоскать ротовую полость водой, и выплюнуть эту воду, не проглатывая.

После проведения ингаляций надевают крышку на актуатор.

Следует выбросить препарат, когда счетчик доз покажет "0", несмотря на то, что баллон может казаться не пустым и продолжать работать. Если продолжить его использование, количество лекарственного вещества, высвобождаемого при ингаляции, будет неверным. Не следует пытаться изменить число на актуаторе или пытаться снять счетчик доз.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, которые наблюдались во время проведения клинических исследований применения препарата Зенхейл® у пациентов с бронхиальной астмой, приведены в зависимости от частоты их возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000).

Побочные эффекты	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	
кандидоз ротовой полости	часто
фарингит	нечасто
Аллергические реакции	
бронхоспазм	редко
атопический дерматит	редко
крапивница	нечасто
Нарушения психики	
бессонница	нечасто
нервозность	редко
Со стороны нервной системы	
головная боль	часто
тремор головокружение	нечасто
Со стороны органа зрения	
поражения хрусталика*	нечасто
повышение внутриглазного давления	редко
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
тахикардия, ощущение сердцебиения, повышение АД	нечасто
Со стороны дыхательной системы	
дисфония	часто
боли в ротоглотке, раздражение глотки	нечасто
Со стороны пищеварительной системы	
тошнота, сухость во рту	нечасто
Со стороны костно-мышечной системы	
мышечные спазмы	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	
удлинение интервала QT	редко

*– определяли как изменение ≥ 1 балла по системе классификации помутнения хрусталика, версия III (LOCS III). Ни одного случая развития задней субкапсулярной катаракты зарегистрировано не было.

Дополнительные побочные эффекты: тревожность, возбуждение, миалгия, экзантема, искажение вкусовых ощущений, периферические отеки, парадоксальный бронхоспазм, диспепсия, повышение массы тела; системные побочные эффекты – угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, задержка роста у детей и подростков, деминерализация костей, стероидный диабет.

Данные пострегистрационного периода применения

Во время пострегистрационного применения препарата Зенхейл® или ингаляционных препаратов, содержащих мометазона фуроат или формотерола фумарат, наблюдались следующие побочные эффекты: гипокалиемия, гипергликемия, стенокардия, сердечные аритмии (например, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, тахиаритмия); реакции гиперчувствительности (сыпь, ангионевротический отек или анафилактические реакции), ухудшение симптомов бронхиальной астмы (чиханье, одышка, свистящие хрипы, бронхоспазм).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к мометазона фуроату, формотерола фумарату или другим компонентам препарата.

С осторожностью

Иммунодепрессия. Препарат Зенхейл® следует применять с осторожностью у пациентов с туберкулезом или латентной туберкулезной инфекцией, а также у пациентов с нелеченными грибковыми, бактериальными, системными вирусными заболеваниями или простым герпесом с поражением глаз.

Пациентов, особенно детей, получающих терапию ГКС или другими иммунодепрессантами, следует предупредить о возможной опасности контакта с больными некоторыми инфекционными заболеваниями (например, ветряной оспой или корью), а также о необходимости обращения к врачу, в случае если такой контакт произойдет.

Сопутствующие заболевания. Препарат Зенхейл®, как и любой другой препарат, содержащий бета$_2$-адреномиметики, должен применяться с осторожностью у пациентов с ИБС, нарушениями сердечного ритма (особенно AV-блокадой III степени), выраженной сердечной недостаточностью, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, артериальной гипертензией тяжелой степени, аневризмой, феохромоцитомой, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, удлинением интервала QT (QT скорректированный > 0.44 сек).

Переход с системной терапии ГКС. Пациенты, которых переводят с системной терапии ГКС на ингаляционную терапию препаратом Зенхейл®, требуют тщательного наблюдения, поскольку были описаны случаи смерти вследствие надпочечниковой недостаточности при переходе пациентов с системной терапии ГКС на ингаляционные ГКС, характеризующиеся меньшей биодоступностью. После отмены ГКС системного действия требуется несколько месяцев для нормализации функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Стрессовые ситуации, такие как травмы, операции, инфекционные заболевания или приступы бронхиальной астмы, могут потребовать назначения короткого курса заместительной терапии системными ГКС, которые впоследствии будет необходимо отменить, постепенно снижая их дозу по мере исчезновения симптомов. Таким пациентам рекомендуется всегда иметь при себе запас таблетированных ГКС и информационную карточку, в которой указано, что пациенту в стрессовых ситуациях необходим прием ГКС перорально с указанием рекомендованных доз. Также этой группе пациентов рекомендован периодический контроль функции коры надпочечников, в частности, измерение уровня кортизола в плазме в утренние часы.

Перевод пациентов с системной терапии ГКС на препарат Зенхейл® может привести к проявлению ранее существовавших симптомов некоторых аллергических заболеваний, которые были скрыты на фоне предшествующей системной терапией ГКС. В таких случаях показано симптоматическое лечение.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований применения препарата Зенхейл® у беременных женщин не проводили. Доклинические исследования мометазона выявили его токсичность в отношении репродуктивной системы, аналогичную таковой для всей группы ГКС; однако потенциальный риск для людей неизвестен. Препарат Зенхейл® не следует применять во время беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери значительно превосходит потенциальный риск для плода.

Все новорожденные, чьи матери принимали ГКС во время беременности, должны быть тщательно обследованы на наличие дисфункции надпочечников. Формотерол, как бета$_2$-адреномиметик, обладает токолитическим эффектом (релаксирующее действие на гладкую мускулатуру матки) и может подавлять родовую деятельность.

Адекватных и строго контролируемых исследований применения препарата Зенхейл® у кормящих матерей не проводили. Установлено, что формотерол выделяется с молоком у крыс, ГКС выделяются с молоком у человека. Принятие решения об отмене или продолжении лечения должно приниматься индивидуально и основываться на сравнении пользы от грудного вскармливания для ребенка и применения препарата Зенхейл® для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Стрессовые ситуации, такие как травмы, операции, инфекционные заболевания или приступы бронхиальной астмы, могут потребовать назначения короткого курса заместительной терапии системными ГКС, которые впоследствии будет необходимо отменить, постепенно снижая их дозу по мере исчезновения симптомов. Таким пациентам рекомендуется всегда иметь при себе запас ГКС в форме таблеток и информационную карточку, в которой указано, что пациенту в стрессовых ситуациях необходим прием ГКС перорально и рекомендованные дозы. Также этой группе пациентов рекомендован периодический контроль функции коры надпочечников, в частности, измерение уровня кортизола в плазме в утренние часы.

Перевод пациентов с системной терапии ГКС на препарат Зенхейл® может привести к проявлению ранее существовавших симптомов некоторых аллергических заболеваний, которые были скрыты на фоне предшествующей системной ГКС терапии. В таких случаях показано симптоматическое лечение.

Пациенты должны быть обучены врачом или медицинским персоналом правилам пользования препаратом.

Обострение течения заболевания

На фоне применения препарата Зенхейл® могут развиться серьезные побочные эффекты и осложнения, связанные с бронхиальной астмой. Пациентам не следует прерывать курс лечения, однако в случае отсутствия контроля заболевания или усиления симптомов следует немедленно обратиться к врачу.

Не следует начинать лечение препаратом Зенхейл® у пациентов при резком нарастании симптомов бронхиальной астмы, а также при жизнеугрожающих обострениях. Применение препарата Зенхейл® не исследовалось у пациентов со стремительно наступающими обострениями бронхиальной астмы.

Врач должен пересмотреть терапию бронхиальной астмы, если симптомы бронхиальной астмы персистируют, если для достижения контроля заболевания требуется постоянное увеличение дозы препарата, если бронходилататоры более не купируют приступы бронхиальной астмы или если снижается пиковая скорость выдоха, поскольку эти признаки обычно свидетельствуют об ухудшении течения бронхиальной астмы. В вышеперечисленных случаях следует рассмотреть возможность использования дополнительной терапии ГКС.

Приступы бронхиальной астмы

Препарат Зенхейл® не является препаратом для быстрого купирования бронхоспазма или каких-либо других проявлений приступа бронхиальной астмы. В таких случаях следует применять бета$_2$-адреномиметики короткого действия. Помимо этого, пациент должен быть проинформирован о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае ухудшения течения бронхиальной астмы.

Передозировка препарата Зенхейл® и его применение с другими пролонгированными бета$_2$-адреномиметиками

Препарат Зенхейл® не следует применять с другими пролонгированными бета$_2$-адреномиметиками.

Для терапии бронхиальной астмы доза препарата Зенхейл® должна подбираться индивидуально для каждого пациента, доза должна быть минимальной для достижения необходимого терапевтического эффекта. Доза также не должна превышать максимально рекомендованную дозу. Сведения, подтверждающие увеличение эффективности препарата при повышении его дозы выше рекомендованной, отсутствуют.

Кандидоз ротоглотки

Во время проведения клинических исследований препарата Зенхейл® у некоторых пациентов было отмечено развитие кандидоза ротоглотки, связанное с приемом ГКС. Такого рода осложнение, как правило, требует специального курса лечения противогрибковыми препаратами, а в некоторых случаях и отмены препарата. Пациенту следует посоветовать полоскание рта после применения препарата.

Системный эффект ГКС

Системный эффект от ингаляционного применения ГКС может проявляться, в частности, при долгосрочном применении препарата в высоких дозах. Однако вероятность его возникновения гораздо ниже, чем при приеме ГКС перорально. Среди потенциальных системных эффектов выделяют подавление функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому. Важно титрование доз препарата Зенхейл® до минимальной эффективной дозы.

Случаи развития катаракты и глаукомы на фоне приема мометазона фуроата описываются редко.

Подавление функции надпочечников

Как правило, доза препарата Зенхейл®, необходимая для полного контроля бронхиальной астмы, вызывает значительно меньшее подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, чем эквивалентная по эффективности пероральная доза преднизолона.

Вероятность подавления функции надпочечников при применении препарата Зенхейл® существует, особенно в случае применения доз препарата, превышающих рекомендованные. Особое внимание на подавление функции надпочечников следует обратить в стрессовых ситуациях или перед плановыми операциями, когда пациентам будет назначаться дополнительная терапия ГКС. Однако в ходе проведения клинических исследований не было выявлено никакого клинически значимого влияния препарата Зенхейл® (в дозе мометазона фумарата 800 мкг/сут) на уровень кортизола плазмы крови.

Бронхоспазм, возникающий при ингаляции

Как и для любого другого ингаляционного препарата, необходимо учитывать возможности развития вызванного ингаляцией бронхоспазма. В случае его развития, следует немедленно отменить препарат и выбрать альтернативный метод лечения.

Гипокалиемия и гипергликемия

На фоне применения бета$_2$-адреномиметиков возможно развитие серьезной гипокалиемии. Гипокалиемия может повысить вероятность развития аритмии. С осторожностью следует относиться к пациентам с тяжелой степенью бронхиальной астмы, поскольку развитие гипокалиемии может потенцироваться гипоксией и сопутствующим лечением. В таких ситуациях рекомендуется проводить постоянный мониторинг уровня сывороточного калия.

Бета$_2$-адреномиметики, в т.ч. и формотерол, обладают гипергликемическим эффектом, поэтому пациентам с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный мониторинг содержания глюкозы в крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При развитии побочных эффектов со стороны нервной системы следует воздержаться от управления автомобилем или работы с механизмами в период приема препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: передозировка *мометазона фуроата* при ингаляции или приеме внутрь может привести к подавлению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; передозировка *формотерола фумарата* может привести к развитию симптомов характерных для бета$_2$-адреномиметиков (тошнота, рвота, головная боль, тремор, вялость, ощущение сердцебиения, тахикардия, желудочковая аритмия, метаболический ацидоз, гипокалиемия, гипергликемия, повышение АД).

Лечение: показана симптоматическая и поддерживающая терапия, при необходимости госпитализация. В некоторых случаях обоснованным будет применение бета-адреноблокаторов, но только под наблюдением врача и с большой осторожностью, т.к. они могут вызвать бронхоспазм. Также необходим мониторинг функции надпочечников.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В рамках клинических исследований применение препарата Зенхейл® совместно с *бета$_2$-адреномиметиками короткого действия и интраназальными ГКС* не приводило к развитию какого-либо нежелательного взаимодействия.

Специального исследования лекарственного взаимодействия препарата Зенхейл® не проводилось. Предполагается, что перечень эффектов лекарственного взаимодействия для данного комбинированного препарата будет представлять собой суммарный список эффектов взаимодействия, известных для каждого из его действующих веществ.

Одновременное применение ингаляционного мометазона фуроата с мощным ингибитором фермента CYP3A4, *кетоконазолом*, приводит к значительному увеличению концентрации мометазона в плазме крови.

Одновременное применение с *симпатомиметиками* может увеличить частоту возникновения побочных эффектов формотерола.

Одновременное применение с *производными ксантина и с некалийсберегающими диуретиками* может усиливать гипокалиемический эффект бета$_2$-адреномиметиков.

Формотерол, как и другие бета$_2$-адреномиметики, следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим *хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, терфенадин, астемизол, макролиды, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты или любые препараты, удлиняющие интервал QT,* т.к. перечисленные препараты могут усилить адренергический эффект препарата Зенхейл® на сердечно-сосудистую систему. Препараты, удлиняющие интервал QT, повышают риск развития желудочковой аритмии.

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять эффект или полностью блокировать эффект формотерола. Поэтому препараты этих групп (в т.ч. и глазные капли) не следует назначать одновременно, за исключением случаев, когда для этого есть неоспоримые основания.

Существует повышенный риск развития аритмий у пациентов при сопутствующем применении анестезии *галогенпроизводными углеводородов.*

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Не замораживать. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

ЗЕРКАЛИН (ZERKALIN)

CLINDAMYCIN

зарегистрировано и произведенс
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для наружного применения*** прозрачный, бесцветный, с запахом этанола.

	100 мл
клиндамицина гидрохлорид	1.14 г,
что соответствует содержанию клиндамицина	1 г

Вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый 96%) – 60.8 г, пропиленгликоль – 8.69 г, вода очищенная – 17.37 г.

30 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) – пачки картонные.

Зеркалин
для лечения угревой сыпи
jgl
Зеркалин

ЗИЛАКСЕРА® (ZYLAXERA®)

ARIPIPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки капсуловидные, слегка двояковыпуклые, светло-розового цвета с мраморностью и темными вкраплениями.

	1 таб.
арипипразола фумарата полуфабрикат-гранулы	148.5 мг,
в т.ч. арипипразола фумарат	11.3 мг,
что соответствует арипипразолу	10 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката-гранул: лактозы моногидрат – 98.95 мг, крахмал кукурузный – 17.36 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 17.36 мг, гипролоза – 3.46 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.07 мг.

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 1.5 мг.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Таблетки круглые, слегка двояковыпуклые, с фаской, светло-желтого цвета с мраморностью и возможными темными вкраплениями.

	1 таб.
арипипразола фумарата полуфабрикат-гранулы	222.75 мг,
в т.ч. арипипразола фумарат	16.95 мг,
что соответствует арипипразолу	15 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката-гранул: лактозы моногидрат – 148.42 мг, крахмал кукурузный – 26.04 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 26.04 мг, гипролоза – 5.19 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.11 мг.

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 2.25 мг.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Таблетки круглые, слегка двояковыпуклые, с фаской, светло-розового цвета с мраморностью и темными вкраплениями.

	1 таб.
арипипразола фумарата полуфабрикат-гранулы	445.5 мг,
в т.ч. арипипразола фумарат	33.9 мг,
что соответствует арипипразолу	30 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката-гранул: лактозы моногидрат – 296.84 мг, крахмал кукурузный – 52.08 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52.08 мг, гипролоза – 10.38 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.22 мг.

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 4.5 мг.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

☆ЗИЛТ® (ZYLLT®)

CLOPIDOGREL

зарегистрировано
КРКА-РУС ООО (Россия)
произведено
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, слегка двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе – белая или почти белая шероховатая масса с пленочной оболочкой розового цвета.

	1 таб.
клопидогрела гидросульфат	97.875 мг,
что соответствует содержанию клопидогрела	75 мг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 108.125 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30 мг, крахмал прежелатинизированный – 12 мг, макрогол 6000 – 8 мг, масло касторовое гидрогенизированное – 4 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 6ср – 5.6 мг, титана диоксид (E171) – 1.46 мг, тальк – 0.5 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.04 мг, пропиленгликоль – 0.4 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.

Зилт 75 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Клопидогрел
84 таблетки
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегант. Клопидогрел – пролекарство, селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата (АДФ) с $P2Y_{12}$ рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового GPIIb/IIIa комплекса, что приводит к ингибированию агрегации тромбоцитов.

Подавление агрегации тромбоцитов является необратимым и продолжается на протяжении всего жизненного цикла клеток (примерно 7-10 дней), поэтому скорость восстановления нормальной функции тромбоцитов соответствует скорости их обновления. Агрегация тромбоцитов, индуцированная другими агонистами, помимо АДФ, также ингибируется вследствие блокады усиленной активации тромбоцитов под действием АДФ.

Активный метаболит образуется под действием изоферментов CYP450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться под действием других лекарственных средств, поэтому адекватное ингибирование агрегации тромбоцитов отмечается не у всех пациентов.

При лечении клопидогрелом в дозе 75 мг/сут с 1-го дня терапии отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении C_{ss}). В равновесном состоянии степень ингибирования агрегации тромбоцитов при применении клопидогрела в дозе 75 мг/сут, в среднем, составляла от 40 до 60%. После прекращения применения клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращались к исходным значениям, в среднем, в течение 5 дней.

Клопидогрел позволяет предупредить развитие атеротромботических осложнений у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов любой локализации, особенно с поражением церебральных, коронарных или периферических артерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После однократного и повторного приема внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние значения C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови (2.2-2.5 нг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин. По данным изучения экскреции почками метаболитов клопидогрела степень всасывания составляет примерно 50%.

Распределение

Клопидогрел и основной циркулирующий метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови в условиях in vitro (98% и 94% соответственно). Данная связь ненасыщаемая в широком диапазоне концентраций.

Метаболизм

Клопидогрел активно метаболизируется в печени. В условиях in vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый – опосредуется эстеразами и проводит к гидролизу с образованием фармакологически неактивного метаболита – производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), а другой – катализируется различными изоферментами цитохрома P450. Вначале клопидогрел превращается до промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Последующий метаболизм до 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиолового производного. В условиях in vitro этот путь опосредуется изоферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6. Активный тиоловый метаболит, выделенный в условиях in vitro, быстро и необратимо взаимодействует с рецепторами тромбоцитов, блокируя их агрегацию.

C_{max} активного метаболита в плазме крови после приема нагрузочной дозы (300 мг) клопидогрела в 2 раза превышает C_{max} после 4-дневного применения клопидогрела в поддерживающей дозе (75 мг/сут). C_{max} в плазме крови достигается примерно через 30-60 мин после приема препарата.

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь ^{14}C-меченого клопидогрела примерно 50% выводится почками и 46% – через кишечник. После однократного приема внутрь клопидогрела в дозе 75 мг $T_{1/2}$ составляет примерно 6 ч. $T_{1/2}$ основного циркулирующего метаболита в плазме крови после однократного и повторного применения составляет 8 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика активного метаболита у отдельных групп пациентов (пациенты пожилого возраста, дети, пациенты с нарушением функции почек и печени) не изучена.

Фармакогенетика

Изофермент CYP2C19 принимает участие в образовании, как активного метаболита, так и промежуточного метаболита – 2-оксо-клопидогрела. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, а также результаты оценки агрегации тромбоцитов в условиях ex vivo отличаются в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19.

Аллель гена изофермента CYP2C19*1 соответствует полностью функциональном метаболизму, тогда как аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов изоферментов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной (99%) рас. Другие аллели, связанные с отсутствием или снижением метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов изоферментов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. По данным опубликованных исследований частота генотипов с низкой активностью изофермента CYP2C19, сопровождающихся снижением метаболизма, составляет примерно 2% у представителей европеоидной расы, 4% – у лиц негроидной расы и 14% – у лиц монголоидной расы. Существуют тесты, позволяющие определить генотип изофермента CYP2C19. По данным исследования и мета-анализа, в которые включали людей с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, достоверная разница экспозиции активного метаболита и средней степени ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 отсутствовала. У добровольцев с низкой активностью этого изофермента экспозиция активного метаболита снизилась по сравнению с таковой у добровольцев с высокой активностью изофермента CYP2C19.

При применении клопидогрела в дозах 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг) у пациентов с низким метаболизмом экспозиция активного метаболита была выше, чем при применении схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме того, степень ингибирования агрегации тромбоцитов была сходной с таковой в группах пациентов с высокой активностью изофермента CYP2C19, получавших клопидогрел по схеме 300 мг/75 мг. Однако схема дозирования клопидогрела в группе пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 не определена в исследованиях, предполагавших изучение клинических исходов. Проведенные до настоящего времени клинические исследования имели недостаточный объем выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Этнические особенности: распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или сниженным метаболизмом, отличается у представителей различных расовых/этнических групп. Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинические исходы для пациентов монголоидной расы.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов:

- с инфарктом миокарда (давностью от нескольких дней до 35 дней), с ишемическим инсультом (давностью от 7 дней до 6 мес) или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;
- с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без формирования зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой;
- с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии):

- у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечений (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз/сут.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

При *инфаркте миокарда, ишемическом инсульте или диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий* препарат Зилт® рекомендуют принимать по 1 таб. (75 мг) 1 раз/сут.

При *остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда без зубца Q)* лечение препаратом Зилт® должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжено приемом в дозе 75 мг 1 раз/сут (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг/сут). Поскольку применение ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах связано с большим риском кровотечений, рекомендуемая доза ацетилсалициловой кислоты не должна превышать 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3-му месяцу лечения. Оптимальная продолжительность лечения при этом показании официально не определена. Результаты клинических исследований подтверждают целесообразность применения клопидогрела до 12 мес после развития острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

При *остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитической терапии* препарат Зилт® назначают в дозе 75 мг 1 раз/сут, начиная с нагрузочной дозы, в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании или без тромболитиков. Для **пациентов старше 75 лет** лечение препаратом Зилт® должно осуществляться без использования нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недель. Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислоты длительностью более 4 недель у таких пациентов не изучалась.

При *фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)* препарат Зилт® назначают в дозе 75 мг 1 раз/сут. В комбинации с клопидогрелом следует начать и затем продолжить терапию ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг/сут.

Пропуск приема очередной дозы

Если прошло менее 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата Зилт®, а затем следующую дозу принимать в обычное время.

Если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то необходимо принять следующую дозу в обычное время; при этом не следует удваивать дозу.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Применение препарата Зилт® в более высоких дозах (нагрузочная доза 600 мг, затем 150 мг 1 раз/сут) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 приводит к усилению антиагрегантного действия клопидогрела. Однако в клинических исследованиях по изучению клинических исходов не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела у пациентов со сниженным метаболизмом вследствие генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения не выявлено. Коррекции дозы у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

После повторного применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК 5-15 мл/мин)** степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже на 25%, чем у здоровых добровольцев. Однако степень удлинения времени кровотечения была сходной с таковой у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Переносимость препарата у всех пациентов была хорошей.

После применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени** степень ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и средний показатель удлинения времени кровотечения были сопоставимы с аналогичными показателями у здоровых добровольцев.

Распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, ассоциирующихся с промежуточным или низким метаболизмом, отличается у **представителей различных расовых/этнических групп**. Имеются ограниченные литературные данные, позволяющие оценить значение генотипирования изофермента CYP2C19 на клинические исходы для пациентов монголоидной расы.

При сравнении фармакодинамических свойств клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. При сравнении клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и женщин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность клопидогрела была исследована у пациентов, получавших терапию клопидогрелом в течение 1 года или более. Безопасность применения клопидогрела в дозе 75 мг/сут была сопоставимой с таковой при применении ацетилсалициловой кислоты в дозе 325 мг/сут независимо от возраста, пола и расовой принадлежности. Ниже перечислены нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях. Кроме того, указаны спонтанные сообщения о нежелательных реакциях.

В клинических исследованиях и постмаркетинговом наблюдении клопидогрела наиболее часто сообщалось о развитии кровотечений, главным образом, в течение первого месяца терапии.

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Со стороны системы кроветворения: нечасто – тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко – нейтропения, включая случаи тяжелой нейтропении; очень редко – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия.

Со стороны нервной системы: нечасто – внутричерепные кровоизлияния (имеются сообщения о нескольких случаях с летальным исходом), головная боль, парестезии, головокружение; очень редко – галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – гематома; очень редко – васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: часто – носовое кровотечение; очень редко – кровотечение из дыхательных путей (кровохарканье, легочные кровотечения), бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, боль в животе, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение; нечасто – язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко – забрюшинное кровоизлияние; очень редко – желудочно-кишечные и забрюшинные кровотечения иногда с летальным исходом, панкреатит, колит (в т.ч. язвенный колит или лимфоцитарный колит), стоматит, нарушения показателей функции печени, гепатит, острая печеночная недостаточность.

Со стороны кожных покровов: часто – подкожные гематомы; нечасто – сыпь, кожный зуд, кожные кровоизлияния (пурпура); очень редко – буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема), эритематозная сыпь, крапивница, экзема, плоский лишай.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – кровоизлияния в мышцы и суставы (гемартрозы), артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто – гематурия; очень редко – гломерулонефрит, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Со стороны органов чувств: нечасто – внутриглазные кровоизлияния (конъюнктивальные, ретинальные); редко – вертиго; очень редко – нарушение вкусового восприятия.

Аллергические реакции: очень редко – ангионевротический отек, экзема, сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции; частота неизвестна – перекрестно-реактивная гиперчувствительность к тиенопиридинам (например, тиклопидин, празугрел), частота неизвестна – лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Лабораторные показатели: часто – удлинение времени кровотечения, уменьшение количества нейтрофилов, уменьшение количества тромбоцитов.

Прочие: часто – кровотечение из места пунктирования сосудов; очень редко – лихорадка, серьезное кровотечение из операционной раны.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к клопидогрелу и/или любому из компонентов препарата;
- тяжелое нарушение функции печени;
- острое кровотечение (например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние);
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью:

- умеренные нарушения функции печени с предрасположенностью к кровотечению (ограниченный опыт применения);
- нарушение функции почек (ограниченный опыт применения);
- патологические состояния, повышающие риск развития кровотечения (в т.ч. травма, хирургические вмешательства);
- заболевания, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных);
- одновременное применение с НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2;
- одновременное применение варфарина, гепарина или ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa;
- пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 (при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие; поэтому при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах при остром коронарном синдроме или чрескожном вмешательстве на коронарных артериях частота сердечно-сосудистых осложнений может быть выше, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19);
- гиперчувствительность к другим тиенопиридинам (например, тиклопидин, празугрел).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Поскольку клинические данные о применении клопидогрела при беременности отсутствуют, препарат не рекомендуется применять при беременности. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на беременность, развитие эмбриона/плода, течение родов или постнатальное развитие.

В исследованиях на животных было доказано проникновение клопидогрела в грудное молоко. Поэтому, при необходимости терапии клопидогрелом рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения клопидогрелом, особенно в первые недели и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургических вмешательств, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами, чтобы исключить признаки кровотечения (в т.ч. скрытого). Учитывая риск развития кровотечений и гематологических нежелательных явлений, при появлении клинических симптомов возможного кровотечения во время лечения, необходимо немедленно выполнить клинический анализ крови с определением АЧТВ, показателей функции тромбоцитов, с подсчетом количества тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения. Поэтому с осторожностью следует назначать препарат пациентам с повышенным риском кровотечения после травм, операций или в результате других патологических состояний, пациентам со склонностью к кровотечениям (особенно желудочно-кишечным и внутриглазным кровоизлияниям), а также пациентам, получающим ацетилсалициловую кислоту, НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), гепарин и ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Одновременное применение клопидогрела с варфарином может увеличить риск развития кровотечения. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела.

При проведении планового хирургического вмешательства, когда антитромбоцитарный эффект нежелателен, клопидогрел следует отменить за 5-7 дней до операции.

Пациента следует информировать о том, что при применении клопидогрела (в качестве монотерапии или в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени. Пациенты должны сообщить лечащему врачу о каждом случае необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения. Необходимо также информировать врача о приеме клопидогрела, если пациенту предстоит оперативное вмешательство (включая стоматологическое) или перед началом приема нового лекарственного препарата.

Очень редко на фоне применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, ассоциированной с неврологическими нарушениями, нарушением функции почек и лихорадкой. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – потенциально угрожающее жизни состояние, требующее немедленного лечения, включая плазмаферез.

В период лечения необходимо контролировать функцию печени. При тяжелом нарушении функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза.

Прием клопидогрела не рекомендуется пациентам с острым ишемическим инсультом давностью менее 7 дней (отсутствуют данные по применению в таком состоянии).

Пациентов следует обследовать на выявление гиперчувствительности к другим тиенопиридинам (например, тиклопидин, празугрел), т.к. известно о перекрестно-реактивной гиперчувствительности между тиенопиридинами. Пациенты с гиперчувствительностью к другим тиенопиридинам в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков гиперчувствительности к клопидогрелу во время терапии.

Зилт® не следует принимать пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, т.к. препарат содержит лактозу.

Препарат Зилт® содержит касторовое масло гидрогенизированное, которое может вызвать у пациентов расстройство желудка и диарею.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Зилт® не оказывает существенного влияния на способность к управлению автотранспортом и занятию другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: передозировка клопидогрела может привести к удлинению времени кровотечения и развитию геморрагических осложнений.

Лечение: с целью коррекции удлиненного времени кровотечения рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. Антидот клопидогрела не установлен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение клопидогрела и *пероральных антикоагулянтов* не рекомендуется (возможно усиление интенсивности кровотечений).

Применение клопидогрела в дозе 75 мг/сут не изменяет фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно получающих лечение варфарином. Однако одновременное применение с варфарином увеличивает риск развития кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном применении варфарина и клопидогрела.

Одновременное применение клопидогрела и *ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa* требует осторожности у пациентов с повышенным риском кровотечений (при травмах, хирургических вмешательствах или при других патологических состояниях).

Ацетилсалициловая кислота не влияет на вызванное клопидогрелом ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированное АДФ, но клопидогрел потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение одного дня существенно не удлиняет времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и ацетилсалициловой кислоты возможно, и приводит к повышению риска кровотечений. Учитывая это, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме этих препаратов, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой в течение одного года.

По данным клинического исследования у здоровых лиц при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы *гепарина*, а также не изменялось антикоагулянтное действие гепарина. Одновременное применение гепарина не оказывало влияния на подавление агрегации тромбоцитов клопидогрелом. Возможно фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом и гепарином, приводящее к увеличению риска кровотечения. Поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

Безопасность одновременного применения клопидогрела, *фибринспецифических или неспецифических тромболитиков* и гепарина оценивалась у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота развития клинически значимых кровотечений оказалась сопоставима с таковой частотой при одновременном применении тромболитиков, гепарина с ацетилсалициловой кислотой.

По данным клинического исследования с участием здоровых добровольцев одновременное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые желудочно-кишечные кровотечения. Тем не менее, ввиду недостатка исследований по взаимодействию с другими *НПВС* в настоящее время неизвестно, повышается ли риск желудочно-кишечных кровотечений для всех НПВС. Поэтому одновременную терапию НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и клопидогрела следует проводить с осторожностью.

Ингибиторы изофермента CYP2C19: клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично под действием изофермента CYP2C19. Поэтому препараты, ингибирующие этот изофермент, могут вызвать снижение концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. Следует избегать одновременного применения с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19. К ингибиторам изофермента CYP2C19 относятся: омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин и хлорамфеникол.

Применение *омепразола* в дозе 80 мг 1 раз/сут одновременно с клопидогрелом или с 12-часовым перерывом между приемом двух препаратов уменьшило значение системной экспозиции (AUC) активного метаболита клопидогрела на 45% (после приема нагрузочной дозы клопидогрела) и 40% (после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Уменьшение AUC активного метаболита клопидогрела связано со снижением степени ингибирования агрегации тромбоцитов (39% – после приема нагрузочной дозы клопидогрела и 21% – после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Предполагается аналогичное взаимодействие клопидогрела с эзомепразолом. В наблюдательных и клинических исследованиях зарегистрированы противоречивые данные о клинических проявлениях со стороны сердечно-сосудистой системы относительно данного фармакокинетического/фармакодинамического взаимодействия. Следует избегать одновременного применения с омепразолом или эзомепразолом.

К ингибиторам протоновой помпы с минимальным ингибирующим действием на изофермент CYP2C19 относятся *пантопразол и лансопразол*. При одновременном применении пантопразола в дозе 80 мг 1 раз/сут наблюдалось снижение концентрации активного метаболита клопидогрела в плазме крови на 20% (после приема нагрузочной дозы клопидогрела) и на 14% (после приема поддерживающей дозы клопидогрела). Это сопровождалось уменьшением ингибирования агрегации тромбоцитов, в среднем, на 15% и 11% соответственно. Поэтому одновременное применение клопидогрела с пантопразолом возможно.

Другая комбинированная терапия

При изучении фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия клопидогрела и других лекарственных препаратов выявлено следующее:

- при одновременном применении клопидогрела с атенололом и/или нифедипином клинически значимого фармакодинамического взаимодействия выявлено не было;
- фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении с фенобарбиталом, циметидином или эстрогенами;
- фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась;
- антацидные средства не влияют на степень всасывания клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид безопасно сочетаются с клопидогрелом. Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВС, которые метаболизируются под действием фермента CYP2C9;
- в клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия с диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами медленных кальциевых каналов, гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами, гипогликемическими средствами (в т.ч. инсулин), противоэпилептическими средствами, препаратами для гормонозаместительной терапии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО

123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

☆ЗИНФОРО® (ZINFORO®)

CEFTAROLINE FOSAMIL

зарегистрировано
ASTRAZENECA UK Ltd. (Великобритания)
произведено
ACS DOBFAR S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий от желтовато-белого до светло-желтого цвета.

	1 фл.
цефтаролина фосамила ацетат моногидрат ...	668.4 мг,
что соответствует содержанию цефтаролина фосамила...............................	600 мг

Вспомогательные вещества: L-аргинин – 395 мг.

Флаконы стеклянные вместимостью 20 мл (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Флаконы стеклянные вместимостью 20 мл (10) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

600 мг
1 флакон
AstraZeneca
Зинфоро
цефтаролина фосамил
Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий
Для внутривенного введения

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы цефалоспоринов V поколения. После в/в введения пролекарство цефтаролина фосамил быстро превращается в активный цефтаролин.

Цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В исследованиях in vitro показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием биосинтеза клеточной стенки бактерий за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении Staphylococcus aureus (MRSA) и в отношении пенициллин-нечувствительного Streptococcus pneumoniae (PNSP) в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.

Антимикробная активность цефтаролина, также как и других бета-лактамных антибиотиков, лучше всего коррелирует с интервалом времени, в течение которого концентрации препарата остаются выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) инфицирующего микроорганизма (%T>МПК).

Цефтаролин не активен в отношении штаммов Enterobacteriaceae, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) семейств TEM, SHV или CTX-M, сериновые карбапенемазы (такие как KPC), металло-β-лактамазы класса B или класса C (цефалоспориназы AmpC). Резистентность также может быть связана с нарушением проницаемости клеточной стенки бактерий или с активным выведением антибиотика (эффлюкс). Микроорганизм может обладать одним или несколькими механизмами резистентности.

Несмотря на возможное развитие перекрестной резистентности, некоторые штаммы, резистентные к другим цефалоспоринам, могут быть чувствительны к цефтаролину. Микроорганизмы, обладающие природной резистентностью: Chlamydophila spp., Legionella spp., Mycoplasma spp., Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa.

Исследования in vitro не выявили антагонизма при применении цефтаролина в комбинации с другими часто назначаемыми антимикробными препаратами (такими как амикацин, азитромицин, азтреонам, даптомицин, левофлоксацин, линезолид, меропенем, тигециклин и ванкомицин).

Чувствительность антибиотиков in vitro меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности. Если локальная резистентность такова, что эффективность препарата в отношении некоторых инфекций становится сомнительной, необходимо обратиться за консультацией к эксперту.

Чувствительность к цефтаролину следует определять с помощью стандартных методов. Интерпретацию результатов следует проводить в соответствии с локальными руководствами.

Клиническая эффективность в отношении отдельных патогенных микроорганизмов

Ниже перечислены патогенные микроорганизмы (по показаниям к применению), чувствительные к цефтаролину in vitro, в отношении которых в клинических исследованиях была показана эффективность цефтаролина.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: *грамположительные микроорганизмы* – Staphylococcus aureus (включая метициллин-резистентные штаммы), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, группа Streptococcus anginosus (включает S. anginosus, S. intermedius и S. constellatus), Streptococcus dysgalactiae; *грамотрицательные микроорганизмы* – Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii.

Внебольничная пневмония: *грамположительные микроорганизмы* – Streptococcus pneumoniae (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), Staphylococcus aureus (включая метициллин-чувствительные штаммы); *грамотрицательные микроорганизмы* – Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae.

Клиническая эффективность цефтаролина в отношении перечисленных ниже патогенных микроорганизмов не была установлена, однако результаты исследований in vitro позволяют предполагать, что они чувствительны к цефтаролину в отсутствие приобретенных механизмов резистентности: *грамположительные анаэробы* (Peptostreptococcus spp.), грамотрицательные анаэробы (Fusobacterium spp.).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

C_{max} и AUC цефтаролина увеличиваются почти пропорционально дозе при однократном введении препарата в диапазоне доз от 50 до 1000 мг. Не наблюдалось заметной кумуляции цефтаролина после многократного в/в введения препарата в дозе 600 мг в течение 60 мин каждые 12 ч в течение 14 дней здоровым добровольцам с нормальной функцией почек.

Распределение

Степень связывания цефтаролина с белками плазмы низкая (примерно 20%), препарат не проникает в эритроциты. Медиана V_d в равновесном состоянии у здоровых взрослых мужчин после однократного в/в введения 600 мг цефтаролина фосамила, меченного изотопом, составила 20.3 л, почти как и объем внеклеточной жидкости.

Метаболизм

В плазме крови под действием фосфатаз пролекарство цефтаролина фосамил быстро преобразуется в активный цефтаролин; концентрации пролекарства поддаются измерению в плазме, преимущественно, во время в/в инфузии. При гидролизе бета-лактамного кольца цефтаролина образуется микробиологически неактивный метаболит, цефтаролин М-1. Соотношение средних значений AUC цефтаролина М-1 к цефтаролину в плазме крови после однократного в/в введения 600 мг цефтаролина фосамила здоровым добровольцам составляет примерно 20-30%.

Метаболизм цефтаролина протекает без участия ферментов системы цитохрома P450.

Выведение

Цефтаролин выводится, преимущественно, почками. Почечный клиренс цефтаролина примерно равен или немного ниже скорости клубочковой фильтрации в почках, исследования транспортеров in vitro показывают, что активная секреция не способствует почечной элиминации цефтаролина. Средний $T_{1/2}$ цефтаролина у здоровых взрослых людей составляет примерно 2.5 ч. После однократного в/в введения 600 мг меченного изотопом цефтаролина фосамила здоровым взрослым мужчинам примерно 88% радиоактивности обнаруживалось в моче и 6% – в фекалиях.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

После однократной в/в инфузии 600 мг цефтаролина фосамила в течение 60 мин C_{max} цефтаролина в плазме составила 28.4±6.9 мкг/мл, 28.2±5.4 мкг/мл и 30.8±4.9 мкг/мл у пациентов с нормальной функцией почек, почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, соответственно. C_{max} цефтаролина достигалась приблизительно через 60 мин после начала инфузии. AUC цефтаролина увеличивалась пропорционально степени почечной недостаточности и составила 75.6±9.7 мкг×ч/мл, 92.3±25.3 мкг×ч/мл и 114.8±14.1 мкг×ч/мл у пациентов с нормальной функцией почек, почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, соответственно. Коррекция дозы требуется только у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин). Недостаточно данных для рекомендаций по коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК ≤30 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на гемодиализе.

Исследования фармакокинетики цефтаролина у пациентов с печеночной недостаточностью не проводили. Т.к. цефтаролин не подвергается печеночному метаболизму в значительной степени, не ожидается, что печеночная недостаточность будет существенно влиять на системный клиренс цефтаролина. Поэтому не рекомендуется корректировать дозу препарата у пациентов с печеночной недостаточностью.

После однократного в/в введения 600 мг цефтаролина фосамила параметры фармакокинетики препарата были схожими у здоровых пожилых людей (≥65 лет) и здоровых молодых пациентов (18-45 лет). У добровольцев пожилого возраста отмечено небольшое увеличение $AUC_{0-\infty}$ (на 33%), что обусловлено, главным образом, возрастными изменениями функции почек. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста с КК >50 мл/мин.

Безопасность и эффективность препарата Зинфоро® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Параметры фармакокинетики цефтаролина были схожими у мужчин и женщин. Не требуется коррекции дозы в зависимости от пола пациента.

Не наблюдалось существенных различий параметров фармакокинетики цефтаролина у пациентов, принадлежащих разным этническим группам. Не требуется корректировать дозу препарата в зависимости от расы пациента.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение у взрослых следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: Staphylococcus aureus (включая метициллин-резистентные штаммы), Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus, Streptococcus dysgalactiae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca и Morganella morganii;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: Streptococcus pneumoniae (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), Staphylococcus aureus (только метициллин-чувствительные штаммы), Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae и Escherichia coli.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Зинфоро® вводится в/в в виде инфузии в течение 60 мин.

Продолжительность терапии следует устанавливать в зависимости от типа и тяжести инфекции, ответа пациента на терапию. Рекомендуется следующий режим дозирования:

	Доза	Частота введения	Время инфузии	Продолжительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	600 мг	каждые 12 ч	60 мин	5-14 дней
Внебольничная пневмония	600 мг	каждые 12 ч	60 мин	5-7 дней

Особые группы пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК ≤30 мл/мин), терминальной стадией почечной недостаточности и пациентов, находящихся на гемодиализе, применение препарата противопоказано.

При **КК 30-50 мл/мин**, дозу следует скорректировать следующим образом:

КК (мл/мин)	Доза	Частота введения	Время инфузии
30-50	400 мг	каждые12 ч	60 мин

Нет необходимости корректировать дозу препарата у **пациентов с печеночной недостаточностью**.

Нет необходимости корректировать дозу препарата у **пациентов пожилого возраста (≥65 лет)** с КК >50 мл/мин.

Безопасность и эффективность препарата Зинфоро® у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлены.

Правила приготовления раствора для инфузии

При приготовлении и введении препарата необходимо соблюдать стандартные правила асептики. Каждый флакон предназначен только для однократного применения.

Зинфоро® порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузии следует растворить в 20 мл стерильной воды для инъекций. 1 мл концентрата содержит 30 мг цефтаролина фосамила. Полученный концентрат представляет собой раствор бледно-желтого цвета, свободный от видимых частиц. Концентрат необходимо немедленно использовать, не хранить (время от начала растворения порошка до полного приготовления раствора для в/в инфузии не должно превышать 30 мин).

Для приготовления раствора для инфузии полученный концентрат встряхивают и переносят в инфузионный флакон, содержащий одну из перечисленных ниже совместимых инфузионных жидкостей: 0.9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, 0.45% раствор натрия хлорида и 2.5% раствор декстрозы, раствор Рингера лактат.

При применении препарата в дозе 600 мг во флакон с совместимой инфузионной жидкостью переносят весь полученный концентрат (20 мл), при применении в дозе 400 мг – 14 мл концентрата.

Раствор для инфузии можно приготовить путем добавления концентрата во флакон с инфузионной жидкостью объемом 50 мл, 100 мл или 250 мл.

После приготовления раствора для инфузии, его следует использовать в течение 6 ч с момента приготовления. Приготовленный раствор для инфузии сохраняет стабильность в течение 24 ч при хранении в холодильнике (2-8°C). После извлечения из холодильника раствор для инфузии необходимо использовать в течение 6 ч при комнатной температуре.

Неиспользованный препарат или отходы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми нежелательными реакциями, развившимися у ≥3% пациентов, получавших цефтаролин, были диарея, головная боль, тошнота и зуд, и были обычно слабо или умеренно выраженными.

Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в объединенных клинических исследованиях фазы 3 по показаниям осложненные инфекции кожи и мягких тканей и внебольничная пневмония (1305 взрослых пациентов в группе терапии Зинфоро®). Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100,<1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000,<1/1000).

Частота развития нежелательных реакций по классу системы органов

Органы и системы	Нежелательная реакция
Лабораторные показатели	очень часто: положительная прямая проба Кумбса[1]
	нечасто: удлинение протромбинового времени, удлинение АЧТВ, увеличение МНО
ЖКТ	часто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор
Нервная система	часто: головная боль, головокружение
	нечасто: судороги
Кожа и подкожные ткани	часто: сыпь, зуд
	нечасто: крапивница
Печень и желчевыводящие пути	часто: повышение активности трансаминаз
	нечасто: гепатит
Сердечно-сосудистая система	часто: флебит, брадикардия
	нечасто: ощущение сердцебиения
Обмен веществ и питание	часто: гипергликемия, гипокалиемия
	нечасто: гиперкалиемия
Общие расстройства и реакции в месте введения	часто: лихорадка, реакции в месте инфузии (эритема, флебит, боль)
Кровь и лимфатическая система	нечасто: анемия, лейкопения, тромбоцитопения
	редко: эозинофилия, нейтропения
Иммунная система	нечасто: гиперчувствительность/анафилаксия[1,2]
Инфекции и инвазии	нечасто: колит, вызванный Clostridium difficile[1]
Почки и мочевыводящие пути	нечасто: нарушение функции почек (повышение концентрации креатинина крови)

[1] см. раздел "Особые указания"

[2] см. раздел "Противопоказания"

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность тяжелой степени (КК ≤30 мл/мин), терминальная стадия почечной недостаточности и пациенты, находящиеся на гемодиализе;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к цефтаролина фосамилу или L-аргинину;
- повышенная чувствительность к цефалоспоринам;
- тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с судорожным синдромом в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные о применении цефтаролина фосамила у беременных женщин отсутствуют. *Экспериментальные исследования* на животных не выявили неблагоприятного воздействия цефтаролина фосамила на фертильность, беременность, роды или послеродовое развитие.

Препарат Зинфоро® не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Данные о проникновении цефтаролина в грудное молоко отсутствуют. Однако, в связи с тем, что многие бета-лактамные антибиотики выделяются с грудным молоком, в случае необходимости терапии препаратом Зинфоро®, рекомендуется прекращение грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата необходимо руководствоваться официальными рекомендациями по надлежащему использованию антибактериальных препаратов.

Реакции гиперчувствительности

Как и при применении всех бета-лактамных антибиотиков возможно развитие серьезных реакций гиперчувствительности (иногда с летальным исходом). У пациентов с гиперчувствительностью к цефалоспоринам, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам в анамнезе, может также развиться аллергическая реакция к цефтаролина фосамилу. Перед началом терапии препаратом Зинфоро® следует тщательно изучить данные пациента на предмет выявления реакций гиперчувствительности к бета-лактамным антибиотикам. Препарат противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к цефалоспоринам в анамнезе. Также препарат противопоказан пациентам, у которых ранее отмечались тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактамную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).

При развитии тяжелой аллергической реакции необходимо прекратить введение лекарственного препарата и принять соответствующие меры.

Диарея, ассоциированная с Clostridium difficile

При применении почти всех антибактериальных препаратов, в т.ч. препарата Зинфоро®, сообщалось о развитии антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита, которые могут варьировать по тяжести от легких до угрожающих жизни форм. Следует принимать во внимание возможность развития колита при возникновении диареи на фоне применения цефтаролина фосамила. В этом случае необходимо прекратить терапию препаратом Зинфоро®, проводить поддерживающие мероприятия и назначить специфическое лечение Clostridium difficile.

Пациенты с судорожным синдромом в анамнезе

Как и при применении других цефалоспоринов, в исследованиях токсичности цефтаролина наблюдалось развитие судорог при приеме препарата в дозах, превышающих C_{max} в 7-25 раз. Опыт применения цефтаролина у пациентов с судорожным синдромом в анамнезе ограничен, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата Зинфоро® у этой группы пациентов.

Почечная недостаточность

Опыт применения цефтаролина у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов, находящихся на гемодиализе, ограничен. Поэтому применение препарата Зинфоро® у этой популяции больных противопоказано.

Прямой антиглобулиновый тест (проба Кумбса)

Положительный прямой антиглобулиновый тест (ПАТ) может быть получен на фоне применения цефалоспоринов. Частота положительного ПАТ у пациентов, получавших цефтаролина фосамил, составила 10.7% в объединенных исследованиях фазы 3. Ни у одного пациента с положительным ПАТ на фоне применения цефтаролина не выявлены признаки гемолиза.

Нечувствительные микроорганизмы

При применении цефтаролина фосамила, как и других антибиотиков, может развиться суперинфекция.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния препарата Зинфоро® на способность к вождению автотранспорта и управлению иными механизмами. Во время терапии может возникать головокружение, поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При появлении головокружения следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке ограничены. Вероятность передозировки выше у пациентов с нарушением функции почек. При применении препарата в дозах выше рекомендованных наблюдались такие же нежелательные реакции, как и при применении препарата в рекомендованных дозах.

Лечение: симптоматическое. Цефтаролин частично выводится с помощью гемодиализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинические исследования по изучению лекарственного взаимодействия с цефтаролином не проводились.

В исследованиях in vitro цефтаролин не ингибировал изоферменты цитохрома P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 и не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, или CYP3A4/5. В связи с этим вероятность взаимодействия цефтаролина с препаратами, которые метаболизируются под действием изоферментов системы цитохрома P450, низка. Цефтаролин не метаболизируется под действием изоферментов цитохрома P450 in vitro, поэтому, маловероятно влияние на параметры фармакокинетики цефтаролина при совместном применении с индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450.

In vitro цефтаролин не переносится эффлюксными транспортерами P-gp или BCRP. Цефтаролин не ингибирует P-gp, следовательно, взаимодействие с субстратами, такими как дигоксин, не ожидается. Цефтаролин является слабым ингибитором BCRP, но данный эффект не имеет клинической значимости.

Исследования in vitro показали, что цефтаролин не является субстратом, и не ингибировал транспортеры органических катионов (OCT2) и анионов (OAT1, OAT3) в почках; поэтому, маловероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют активную почечную секрецию (например, пробенецид) или с препаратами, которые являются субстратами этих транспортеров.

Взаимодействие с другими антибактериальными препаратами

Тесты in vitro не выявили антагонизма при совместном применении цефтаролина и других часто используемых антибактериальных препаратов (например, амикацина, азитромицина, азтреонама, даптомицина, левофлоксацина, линезолида, меропенема, тигециклина и ванкомицина).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АстраЗенека Фармасьютикалз ООО
125284 Москва, Беговая ул. 3, стр. 1
Тел.: (495) 799-56-99; Факс: (495) 799-56-98

ЗИРГАН® (ZYRGAN)

GANCICLOVIR

зарегистрировано
Laboratoires THÉA (Франция)
произведено
Farmila-Thea Farmaceutici S.p.A. (Италия)
дистрибьютор
SANTEN OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Гель глазной бесцветный.

1 г

ганцикловир .... 1.5 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 75 мкг, карбомер – 4.83 мг, сорбитол – 50 мг, натрия гидроксид – q.s. до pH 7.4, вода очищенная – до 1 г.

5 г – тубы с наконечником, завинчивающимся колпачком и съемной подставкой для хранения тубы вверх дном после вскрытия (1) – пачки картонные.

ЗОДАК® (ZODAC®)

CETIRIZINE

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого или почти белого цвета, продолговатые, с риской для деления с одной стороны.

1 таб.

цетиризина дигидрохлорид .... 10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 73.4 мг, крахмал кукурузный – 33 мг, повидон 30 – 2.4 мг, магния стеарат – 1.2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 3.45 мг, макрогол 6000 – 0.35 мг, тальк – 0.35 мг, титана диоксид – 0.80 мг, эмульсия симетикона SE4 – 0.05 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

✧ ***Капли для приема внутрь*** прозрачные, от бесцветного до светло-желтого цвета.

1 мл (20 капель)

цетиризина дигидрохлорид................ 10 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, глицерол, пропиленгликоль, натрия сахаринат дигидрат, натрия ацетат тригидрат, кислота уксусная ледяная, вода очищенная.

20 мл – флаконы темного стекла (1) с крышкой-капельницей – пачки картонные.

ЗОДАК® ЭКСПРЕСС (ZODAC® EXPRESS)

CETIRIZINE

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "е" на одной стороне.

1 таб.

цетиризина дигидрохлорид .... 5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 67.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 25 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 1 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.5 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 3.3 мг, макрогол 6000 – 0.35 мг, тальк – 0.85 мг, титана диоксид (Е171) – 0.5 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

⭐ЗОЛИНЗА® (ZOLINZA)

VORINOSTAT

зарегистрировано и произведено
MERCK SHARP & DOHME B.V. (Нидерланды)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, непрозрачные, белого цвета, с черной надписью "568" и белой надписью на черном фоне "100 mg", содержимое капсул – порошок от белого до светло-оранжевого цвета.

1 капс.

вориностат.. 100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 44.33 мг, кроскармеллоза натрия – 4.5 мг, магния стеарат – 1.17 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид (Е171) – 2.9079%, желатин – до 100%.

Состав чернил: опакод черный (Opacode Black) S-1-17822 (раствор глазури шеллака 45% в этаноле – 44.5%, краситель железа оксид черный – 23.4%, бутанол – 16.6%, изопропанол – 12.5%, пропиленгликоль – 2%, аммония гидроксид 28% – 1%) или опакод черный (Opacode Black) S-1-17823 (раствор глазури шеллака 45% в этаноле – 44.5%, краситель железа оксид черный – 23.4%, бутанол – 2.2%, изопропанол – 26.9%, пропиленгликоль – 2%, аммония гидроксид 28% – 1%).

120 шт. – флаконы (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат, ингибитор гистон-деацетилазы. Вориностат является мощным ингибитором гистон-деацетилаз (HDAC) – HDAC1, HDAC2 и HDAC3 (класс I), а также HDAC6 (класс II) ($ПК_{50}$<86 нмоль/л). Эти ферменты катализируют отщепление ацетиловой группы от лизиновых остатков белков, в т.ч. гистонов и белков-факторов транскрипции. Противоопухолевая активность вориностата обусловлена подавлением активности HDAC с последующим накоплением ацетилированных белков, включая гистоны. Ацетилирование гистонов сопровождается транскрипционной активацией генов,

MSD
Золинза®
100 мг
вориностат
120 капсул

в т.ч. генов-супрессоров опухолей, а их экспрессия, в свою очередь, индуцирует дифференцировку или апоптоз клеток и подавление опухолевого роста. Концентрация вориностата, необходимая для аккумуляции ацетилированных гистонов, также обусловливает остановку клеточного цикла, дифференцировку или апоптоз видоизмененных клеток.

По данным исследований на клеточных культурах вориностат индуцирует апоптоз в широком диапазоне видоизмененных (опухолевых) клеток. На культурах опухолевых клеток вориностат продемонстрировал дополнительную или синергичную активность при совместном использовании с другими видами противоопухолевой терапии, включая лучевую терапию и химиотерапию ингибиторами киназ, цитотоксическими препаратами и индукторами дифференцировки клеток. In vivo показана противоопухолевая активность вориностата на широком диапазоне моделей рака у грызунов, включая модели ксенотрансплантатов злокачественных опухолей простаты, молочной железы и толстой кишки человека.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После однократного приема внутрь вориностата в дозе 400 мг одновременно с жирной пищей у пациентов с рефрактерным или рецидивирующим распространенным раком средние значения ± стандартное отклонение AUC, C_{max} и медианы (диапазона) T_{max} составили 5.5±1.8 мкмоль/л×ч, 1.2±0.62 мкмоль/л и 4 (2-10) ч соответственно. После однократного приема внутрь препарата в дозе 400 мг натощак средние значения AUC, C_{max} и медианы T_{max} составили 4.2±1.9 мкмоль/л×ч, 1.2±0.35 мкмоль/л и 1.5(0.5-10) ч соответственно. Таким образом, одновременный прием вориностата с жирной пищей сопровождается увеличением (на 33%) величины всасывания и незначительным снижением скорости всасывания (увеличение T_{max} на 2.5 ч) по сравнению с приемом препарата натощак. В целом, предполагается, что эти незначительные отклонения фармакокинетических параметров не имеют клинического значения.

При многократном приеме внутрь вориностата в дозе 400 мг одновременно с пищей значения AUC, C_{max} и медианы T_{max} в равновесном состоянии составили 6.0±2.0 мкмоль/л×ч, 1.2±0.53 мкмоль/л и 4 (0.5-14) ч соответственно.

Распределение

В диапазоне плазменных концентраций от 0.5 до 50 мкг/мл связывание вориностата с белками плазмы составляет примерно 71%. Вориностат быстро проникает через плацентарный барьер у крыс и кроликов при введении в суточных дозах 15 мг/кг и 150 мг/кг соответственно (что соответствует меньшему значению экспозиции, нежели у человека по данным AUC_{0-24}), с достижением трансплацентарного равновесия примерно через 30 мин после введения.

Метаболизм

Основными путями метаболизма вориностата являются реакции глюкуронизации и гидролиза с последующим β-окислением. Были измерены плазменные концентрации двух метаболитов – О-глюкуронида вориностата и 4-анилино-4-оксобутановой кислоты. Оба метаболита фармакологически неактивны. По сравнению с вориностатом, в равновесном состоянии экспозиция О-глюкуронида вориностата и 4-анилино-4-оксобутановой кислоты превышает экспозицию вориностата примерно в 4 и 13 раз соответственно.

Проведенные исследования in vitro на микросомах печени человека указывают на незначительную биотрансформацию препарата ферментами системы цитохрома P450.

Выведение

Вориностат преимущественно метаболизируется в печени, в неизмененном виде почками выводится менее 1% введенной дозы, следовательно, почечная экскреция практически не играет роли в выведении препарата из организма. По достижении равновесного состояния в моче обнаруживали два фармакологически неактивных метаболита вориностата – О-глюкуронид вориностата в количестве 16±5.8% от введенной дозы вориностата и 4-анилино-4-оксобутановую кислоту в количестве 36 ± 8,6 % от введенной дозы вориностата. Таким образом, количество обнаруживаемых в моче неизмененного вориностата и двух указанных метаболитов составило в среднем 52±13.3% от введенной дозы вориностата. $T_{1/2}$ вориностата и его О-глюкуронид метаболита составил около 2 ч, а $T_{1/2}$ 4-анилино-4-оксобутановой кислоты составил примерно 11 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

По данным анализа ограниченного объема данных пол, раса и возраст пациентов не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры вориностата.

Фармакокинетические параметры вориностата у детей и подростков до 18 лет не изучены.

Вориностат противопоказан к применению у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени и не рекомендован к применению у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени. Данные рекомендации основаны на первичных результатах проходящих фармакокинетических исследований у пациентов с легкой, умеренной (общий билирубин в 1.5-3 выше ВГН) и тяжелой (общий билирубин более чем в 3 раза выше ВГН) степени печеночной недостаточности. Эти исследования предполагают, что у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности после приема вориностата риск дозозависимой токсичности выше, чем у пациентов без нарушений функции печени.

В целом, из исследования вориностата исключают пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности. Однако есть ограниченное число пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени, которые были включены в клинические исследования. Не обнаружено клинически значимого различия в развитии побочных эффектов, связанных с функцией печени, у пациентов с печеночными нарушениями в анамнезе по сравнению с пациентами без таковых.

Фармакокинетические параметры препарата у пациентов с почечной недостаточностью не изучены. Следует отметить, что почечная экскреция не задействована в выведении вориностата из организма.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение кожной Т-клеточной лимфомы, которая прогрессирует, персистирует или рецидивирует, несмотря на проведенную системную терапию.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, не вскрывая.

Рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз/сут.

В случае возникновения непереносимости дозу можно снизить до 300 мг 1 раз/сут – в течение 5 последовательных дней в неделю, если необходимо.

Лечение проводят до достижения полного контроля (отсутствие признаков дальнейшего прогрессирования) или же до появления признаков неприемлемой токсичности.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При приеме препарата в дозе 400 мг 1 раз/сут наиболее характерны следующие 4 группы побочных эффектов: со стороны пищеварительной системы (диарея, тошнота, анорексия, снижение массы тела, рвота, запор, снижение аппетита, сухость во рту), общие реакции (чувство усталости, озноб), со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, анемия) и нарушение вкусовых ощущений (дисгевзия).

Побочные эффекты, которые встречаются очень часто (≥1/10), у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, получавших препарат Золинза® в дозе 400 мг 1 раз/сут, описаны ниже.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – тромбоцитопения, анемия.

Со стороны обмена веществ: очень часто – анорексия, снижение аппетита.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, тошнота, сухость во рту, рвота, запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – мышечные спазмы.

Со стороны нервной системы: очень часто – дисгевзия.

Общие реакции: очень часто – чувство усталости, озноб.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – уменьшение массы тела, увеличение плазменной концентрации креатинина.

Из перечисленных выше очень часто встречающихся побочных эффектов 3-5 степень тяжести имели следующие: тромбоцитопения (5.8%), анемия (2.3%), анорексия (2.3%), снижение аппетита (1.2%), тошнота (3.5%), мышечные спазмы (2.3%), чувство усталости (2.3%), озноб (1.2%), снижение массы тела (1.2%). Ни один из побочных эффектов не имел 5 степени тяжести.

Профиль побочных эффектов у пациентов, получавших другие дозы препарата, был аналогичным. При лечении препаратом Золинза® в дозах, превышающих 400 мг 1 раз/сут, увеличивалась частота более выраженных тромбоцитопении, анемии и чувства усталости.

Тяжелые побочные эффекты

В клинических исследованиях у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой наблюдали следующие, связанные с лечением, серьезные побочные эффекты (независимо от дозы препарата).

Определение частоты побочных реакций: часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – стрептококковая бактериемия.

Со стороны системы кроветворения: часто – тромбоцитопения, анемия.

Со стороны обмена веществ: часто – дегидратация.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тромбоз глубоких вен, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: часто – эмболия ветвей легочной артерии.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – диарея, желудочно-кишечные кровотечения, тошнота, рвота, ишемия печени.

Со стороны нервной системы: нечасто – ишемический инсульт, синкопе.

Общие нарушения: нечасто – боль в груди, смерть (неизвестной этиологии), пирексия.

Прекращение лечения

В подгруппе пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, получавших препарат Золинза® в дозе 400 мг 1 раз/сут, 10.5% прекратили лечение в связи с развитием побочных эффектов, обусловленных препаратом Золинза®, в частности, с анемией, ангионевротическим отеком, астенией, болью в груди, тромбозом глубоких вен, ишемическим инсультом, летаргией, эмболией ветвей легочной артерии, кожными проявлениями и летальным исходом.

Изменение дозы

В подгруппе пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, получавших препарат Золинза® в дозе 400 мг 1 раз/сут, у 10.5% пациентов потребовалось снизить дозу препарата Золинза® в связи с побочными эффектами, в частности, увеличением плазменной концентрации креатинина, снижением аппетита, гипокалиемией, лейкопенией, нейтропенией, тромбоцитопенией и рвотой. Средняя продолжительность до появления первого побочного эффекта, повлекшего за собой снижение дозы препарата, составила 42 дня (от 17 до 263 дней).

Лабораторные и инструментальные данные

Отклонения лабораторных параметров наблюдали у 86 пациентов, получавших препарат в суточной дозе 400 мг, и у 1 пациента, получавшего препарат в суточной дозе 350 мг.

Увеличение плазменной концентрации глюкозы наблюдали у 69% пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, при этом выраженные сдвиги (3 степени) были отмечены только у 5.8 % пациентов. Связь гипергликемии с проводимым лечением установлена у 4.7 % пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой, получавших препарат в суточной дозе 400 мг.

Транзиторное, невыраженное увеличение плазменной концентрации креатинина наблюдалось у 47.1% пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой.

Протеинурия наблюдалась у 51.4% обследованных пациентов. Клиническая значимость протеинурии не установлена.

Дегидратация

Исходя из наблюдавшихся в клинических исследованиях случаев дегидратации, рассматриваемых как серьезный, связанный с лечением побочный эффект, пациентам рекомендовали соблюдать питьевой режим – не менее 2 л жидкости в день для обеспечения адекватной гидратации. После выполнения данной рекомендации частота эпизодов дегидратации снизилась.

Побочное действие у пациентов с другими (не кожной Т-клеточной лимфомой) заболеваниями

Пациенты получали препарат по поводу солидных опухолей или других онкогематологических (не кожной Т-клеточной лимфомы) заболеваний в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Связанные с лечением побочные эффекты в этой популяции пациентов были в целом сравнимы с профилем побочных эффектов, наблюдаемых у пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой. Частота отдельных побочных эффектов в этой популяции пациентов была выше. Наблюдаемые только в популяции пациентов с солидными опухолями и другими онкогематологическими заболеваниями побочные эффекты включали: единичные эпизоды нарушения зрения и слуха, дисфагию, астению, боль в животе, дивертикулит, гипонатриемию, немелкоклеточный рак легкого, кровотечение из опухоли, синдром Гийена-Барре, почечную недостаточность, задержку мочи, кашель, кровохарканье, эпизоды артериальной гипертензии и васкулиты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- тяжелая степень печеночной недостаточности;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания).

С осторожностью: умеренная степень печеночной недостаточности; тромбоэмболии в анамнезе; исходные тошнота, рвота и диарея (должны быть устранены до начала лечения); сахарный диабет и риск развития сахарного диабета.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований применения препарата Золинза® при беременности не проводилось.

Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время лечения препаратом Золинза®. Если необходимость в лечении препаратом Золинза® возникает при беременности или если беременность наступает во время лечения, пациентка должна быть осведомлена о потенциальном вреде лечения для плода.

Отсутствуют данные о выделении препарата с грудным молоком. Учитывая, что в грудное молоко секретируется большинство лекарственных препаратов, и что Золинза® может вызвать побочные эффекты у младенца, грудное вскармливание во время лечения препаратом не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать контакта содержимого капсулы с кожей и слизистыми оболочками. При контакте тщательно смыть порошок водой.

При развитии во время терапии нарушений со стороны пищеварительной системы, включая тошноту, рвоту и диарею, может потребоваться назначение противорвотных и противодиарейных средств. Для профилактики обезвоживания и поддержания электролитного баланса рекомендуется проводить регидратацию и восполнение электролитов. При наличии у пациента тошноты, рвоты и диареи до начала лечения их необходимо устранить перед применением препарата Золинза®.

Терапия препаратом Золинза® может сопровождаться развитием дозозависимых тромбоцитопении и анемии. Если во время лечения препаратом Золинза® происходит существенное снижение числа тромбоцитов и/или уровня гемоглобина, следует уменьшить дозу препарата или временно прекратить лечение.

По имеющимся данным во время лечения возможно развитие таких осложнений как эмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, особенно с отягощенным анамнезом, для своевременного выявления симптомов эмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен.

Исследования применения препарата Золинза® у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. На основании этих исследований не рекомендуется прием препарата у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности.

Следует проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови, особенно у пациентов с уже имеющимся сахарным диабетом или риском развития сахарного диабета. Может потребоваться назначение диеты и/или гипогликемической терапии.

Следует проводить тщательный мониторинг параметров клинического и биохимического анализа крови, включая концентрации электролитов плазмы, глюкозы и креатинина не реже 1 раза в 2 недели в первые 2 месяца лечения, впоследствии – ежемесячно.

По данным клинических исследований эффективность и безопасность препарата Золинза® у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) была сравнима с таковыми у более молодых (до 65 лет). Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у **детей** не изучена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не имеется данных, позволяющих предположить возможное негативное влияние препарата Золинза® на способность к управлению автотранспортом или сложными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специальной информации по лечению передозировки препарата Золинза® нет. В проведенных клинических исследованиях были изучены следующие максимальные суточные дозы препарата: 600 мг (1 раз/сут), 800 мг (по 400 мг 2 раза/сут) и 900 мг (по 300 мг 3 раза/сут). У пациентов, которые получали препарат в дозе, превышавшей рекомендованную в исследовании (но не более максимальной изученной дозы), не наблюдали никаких побочных эффектов.

Фармакологические эффекты препарата могут присутствовать после выведения препарата из крови (т.е. наблюдаться при нулевых значениях плазменной концентрации активного вориностата).

Лечение: в случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия: удаление невсосавшегося препарата из ЖКТ, наблюдение за показателями жизнедеятельности и назначение (при необходимости) поддерживающей терапии. Данных об эффективности диализа для выведения вориностата нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянты – производные кумарина

При одновременном приеме препарата Золинза® и кумариновых антикоагулянтов в редких случаях у пациентов наблюдали удлинение протромбинового времени и увеличение МНО. При необходимости одновременного лечения препаратом Золинза® и производными кумарина рекомендуется проводить тщательный мониторинг параметров свертывания крови.

Другие ингибиторы гистон-деацетилаз

Не следует назначать препарат Золинза® одновременно с другими ингибиторами гистон-диацетилаз (в частности, с вальпроевой кислотой) ввиду возможного суммирования характерных для этого класса препаратов побочных эффектов. При одновременном лечении препаратом Золинза® и вальпроевой кислотой наблюдали развитие выраженной (4 степени) тромбоцитопении с желудочно-кишечным кровотечением и анемией.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Вориностат подавляет участвующие в метаболизме других лекарств микросомальные изоферменты системы цитохрома CYP только в высоких концентрациях (ПК$_{50}$>75 мкмоль/л). Изучение экспрессии генов в гепатоцитах человека выявило потенциальную возможность подавления активности изоферментов CYP2C9 и CYP3A4 вориностатом в концентрациях ≥10 мкмоль/л, т.е. превышающих фармакологические. Следовательно, в клинической практике влияние вориностата на фармакокинетику других лекарственных препаратов не ожидается. Поскольку изоферменты системы цитохрома CYP участвуют в метаболическом преобразовании препарата, не ожидается лекарственного взаимодействия при одновременном назначении вориностата с препаратами, подавляющими или индуцирующими изоферменты системы цитохрома CYP. Однако специальных исследований по изучению лекарственного взаимодействия с вориностатом не проводили.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

☆ЗОЛОФТ® (ZOLOFT®)

SERTRALINE

зарегистрировано
PFIZER Inc. (США)
произведено
HAUPT PHARMA LATINA S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, продолговатые, с выдавленной надписью "Pfizer" с одной стороны, с риской и выдавленной надписью "ZLT50" с другой стороны таблетки.

	1 таб.
сертралин (в форме гидрохлорида)	50 мг

Вспомогательные вещества: кальций фосфорнокислый, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, натрия крахмала гликолат, магния стеарат, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, полисорбаты, титана диоксид (E171).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, продолговатые, с выдавленной надписью "Pfizer" с одной стороны и "ZLT100" с другой стороны таблетки.

	1 таб.
сертралин (в форме гидрохлорида)	100 мг

Вспомогательные вещества: кальций фосфорнокислый, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза, натрия крахмала гликолат, магния стеарат, гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, полисорбаты, титана диоксид (E171).

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ЗОЛОФТ
Pfizer
ЗОЛОФТ®
100 МГ СЕРТРАЛИН
28 таблеток , покрытых оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант, мощный специфический ингибитор обратного захвата серотонина (5-HT) в нейронах. Оказывает очень слабое влияние на обратный захват норадреналина и допамина. В терапевтических дозах блокирует захват серотонина в тромбоцитах человека. Не оказывает стимулирующего, седативного или антихолинергического действия. Благодаря селективному угнетению захвата 5-HT, сертралин не усиливает адренергическую активность. Сертралин не обладает сродством к мускариновым холинорецепторам, серотониновым, допаминовым, гистаминовым, GABA-, бензодиазепиновым и адренорецепторам.

Сертралин не вызывает лекарственной зависимости, не вызывает увеличение массы тела при длительном приеме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция высокая, но с медленной скоростью. При приеме препарата одновременно с пищей биодоступность увеличивается на 25%, C$_{max}$ увеличивается на 25% и T$_{max}$ уменьшается.

У человека при приеме сертралина в дозе от 50 до 200 мг 1 раз/сут в течение 14 дней C$_{max}$ достигалась через 4.5-8.4 ч после приема. C$_{max}$ и AUC пропорциональны дозе в пределах 50-200 мг сертралина 1 раз/сут в течение 14 дней, при этом выявляется линейный характер фармакокинетической зависимости.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 98%. Соответственно конечному T$_{1/2}$ наблюдается примерно двухкратная кумуляция препарата до наступления равновесных концентраций через 1 неделю лечения (прием дозы 1 раз/сут).

Метаболизм

Сертралин подвергается активной биотрансформации при "первом прохождении" через печень. Основной метаболит, обнаруживаемый в плазме, – N-десметилсертралин – значительно уступает (примерно в 20 раз) сертралину по активности in vitro и фактически не активен на моделях депрессии in vivo.

Сертралин и N-десметилсертралин активно биотрансформируются.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ сертралина у молодых и пожилых мужчин и женщин составляет 22-36 ч. $T_{1/2}$ N-десметилсертралина варьирует в пределах 62-104 ч. Метаболиты выводятся с калом и мочой в равных количествах. Только небольшая часть препарата (менее 0.2%) выводится с мочой в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетический профиль у подростков и пациентов пожилого возраста существенно не отличается от такового у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

Показано, что фармакокинетика сертралина у детей с ОКР сходна с таковой у взрослых (хотя у детей метаболизм сертралина является несколько более активным). Однако, учитывая более низкую массу тела у детей (особенно в возрасте 6-12 лет), препарат рекомендуется применять в меньшей дозе, чтобы избежать чрезмерных уровней его в плазме.

У больных циррозом печени увеличиваются $T_{1/2}$ препарата и AUC по сравнению с таковыми у здоровых людей.

ПОКАЗАНИЯ

- депрессии различной этиологии (лечение и профилактика);
- обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР);
- панические расстройства;
- посттравматические стрессорные расстройства (ПТСР);
- социальная фобия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют внутрь, 1 раз/сут утром или вечером. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

При *депрессии и ОКР* лечение начинают с дозы 50 мг/сут.

Лечение *панических расстройств, ПТСР и социальной фобии* начинают с дозы 25 мг/сут, которую увеличивают через 1 неделю до 50 мг/сут. Применение препарата по такой схеме позволяет снизить частоту ранних нежелательных эффектов лечения, характерных для панического расстройства.

При недостаточном эффекте применения сертралина у пациентов в дозе 50 мг/сут суточную дозу можно увеличить. Дозу следует повышать с интервалом не чаще, чем 1 раз в неделю до максимальной рекомендуемой дозы, составляющей 200 мг/сут.

Начальный эффект может наблюдаться через 7 дней после начала лечения, однако полный эффект обычно достигается через 2-4 недели (или даже в течение более длительного времени при ОКР).

При *проведении длительной поддерживающей терапии* препарат назначают в минимальной эффективной дозе, которую в последующем изменяют в зависимости от клинического эффекта.

У детей и подростков в возрасте 13-17 лет с *ОКР* лечение препаратом Золофт® следует начинать с дозы 50 мг/сут. У **детей в возрасте 6-12 лет** терапию ОКР начинают с дозы 25 мг/сут, через 1 неделю ее увеличивают до 50 мг/сут. В последующем при недостаточном эффекте дозу можно увеличивать ступенчато по 50 мг/сут до 200 мг/сут по мере необходимости. В клинических испытаниях у больных депрессией и ОКР в возрасте от 6 до 17 лет было показано, что фармакокинетический профиль сертралина был сходен с таковым у взрослых. Чтобы избежать передозировки, при увеличении дозы более 50 мг необходимо принимать во внимание меньшую массу тела у детей по сравнению с взрослыми.

$T_{1/2}$ сертралина составляет приблизительно 1 сутки, поэтому изменение дозы должно происходить с интервалом не менее 1 недели.

У пациентов пожилого возраста препарат применяют в тех же дозах, что и у более молодых пациентов.

Препарат следует применять с осторожностью у **пациентов с заболеваниями печени**. У **пациентов с печеночной недостаточностью** следует использовать меньшие дозы или увеличивать интервал между приемами препарата.

Препарат в значительной степени метаболизируется в организме. В неизмененном виде с мочой выводится лишь незначительное количество препарата. Как и ожидалось с учетом незначительной почечной экскреции сертралина, коррекции его дозы в зависимости от выраженности **почечной недостаточности** не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диспептические симптомы (метеоризм, тошнота, рвота, диарея, запор), боль в животе, панкреатит, сухость во рту, гепатит, желтуха, печеночная недостаточность, снижение аппетита (редко – повышение), вплоть до анорексии; редко, при длительном применении – возникает асимптоматическое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови. Отмена препарата в этом случае приводит к нормализации активности ферментов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, тахикардия, артериальная гипертензия.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, мышечные судороги.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: экстрапирамидные расстройства (дискинезии, акатизии, скрежет зубами, нарушение походки), непроизвольные мышечные сокращения, парестезии, обморок, сонливость, головная боль, мигрень, головокружение, тремор, бессонница, тревога, ажитация, гипомания, мания, галлюцинации, эйфория, ночные кошмары, психоз, снижение либидо, суицид, кома.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, зевота.

Со стороны мочевыделительной системы: энурез, недержание или задержка мочи.

Со стороны репродуктивной системы: нарушение половой функции (задержка эякуляции, снижение потенции), галакторея, гинекомастия, нарушение менструального цикла, приапизм.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, мидриаз, звон в ушах.

Со стороны эндокринной системы: гиперпролактинемия, гипотиреоз, синдром неадекватной секреции АДГ.

Дерматологические реакции: покраснение кожи или "приливы" крови к лицу, алопеция, реакция фотосенсибилизации, пурпура, повышенное потоотделение.

Аллергические реакции: крапивница, зуд, анафилактоидная реакция, ангионевротический отек, периорбитальный отек, отек лица, изредка синдром Стивенса-Джонсона и эпидермальный некролиз.

Со стороны системы кроветворения: возможно развитие лейкопении и тромбоцитопении.

Прочие: снижение или увеличение массы тела, периферический отек, повышение уровня холестерина в сыворотке крови, слабость, кровотечения (в т.ч. носовые, желудочно-кишечные или гематурия). При прекращении лечения сертралином описаны редкие случаи синдрома отмены. Могут появляться парестезии, гипестезии, симптомы депрессии, галлюцинации, агрессивные реакции, психомоторное возбуждение, беспокойство или симптомы психоза, которые невозможно отличить от симптомов основного заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременное назначение ингибиторов МАО и пимозида;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к сертралину.

С *осторожностью* следует применять препарат при органических заболеваниях головного мозга (в т.ч. задержке умственного развития), эпилепсии, печеночной и/или почечной недостаточности, выраженном снижении массы тела.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Контролируемых результатов применения сертралина у беременных женщин нет, поэтому назначать Золофт® при беременности можно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Женщины репродуктивного возраста во время лечения сертралином должны использовать эффективные методы контрацепции.

Сертралин обнаруживается в грудном молоке, в связи с чем применение препарата Золофт® в период лактации не рекомендуется. Достоверных данных о безопасности его применения в этом случае нет. Если же назначение препарата необходимо, то грудное вскармливание следует прекратить.

В случае применения сертралина при беременности и в период грудного вскармливания у некоторых новорожденных, матери которых принимали антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, включая серотонин, могут наблюдаться симптомы, сходные с реакцией на отмену препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Сертралин не следует назначать совместно с ингибиторами МАО, а также в течение 14 дней после прекращения лечения ингибиторами МАО. Аналогично после отмены сертралина в течение 14 дней не назначают ингибиторы МАО.

Серотониновый синдром и злокачественный нейролептический синдром

При применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) описаны случаи развития серотонинового синдрома и злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), риск которых повышается при комбинировании СИОЗС с другими серотонинергическими средствами (в т.ч. триптанами), а также препаратами, влияющими на метаболизм серотонина (в т.ч. ингибиторами МАО), антипсихотическими средствами и другими антагонистами допаминовых рецепторов. Проявлениями серотонинового синдрома могут быть изменения психического статуса (в частности, ажитация, галлюцинации, кома), вегетативная лабильность (тахикардия, колебания АД, гипертермия), изменения нейро-мышечной передачи (гиперрефлексия, нарушение координации движений) и/или нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и диарея). Некоторые проявления серотонинового синдрома, в т.ч. гипертермия, ригидность мышц, вегетативная лабильность с возможностью быстрых колебаний параметров жизненно важных функций, а также изменения психического статуса, могут напоминать симптоматику, развивающуюся при ЗНС. Необходим мониторинг пациентов на предмет развития клинических проявлений серотонинового синдрома и ЗНС.

Другие серотонинергические средства

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении сертралина с другими препаратами, усиливающими серотонинергическую нейротрансмиссию, такими как, триптофан, фенфлурамин или 5-НТ-агонисты. Подобное совместное назначение при возможности должно быть исключено, учитывая вероятность фармакодинамического взаимодействия.

Переход с других СИОЗС, антидепрессантов или антиобсессивных препаратов

Опыт клинических исследований, целью которых было определение оптимального времени, необходимого для перевода больных с приема других антидепрессивных и антиобсессивных средств на сертралин, ограничен. Необходимо соблюдать осторожность при таком переходе, особенно с длительнодействующих препаратов, например, с флуоксетина. Необходимый интервал между отменой одного СИОЗС и началом приема другого подобного препарата не установлен. Необходимо отметить, что у больных, подвергающихся электросудорожной терапии, достаточный опыт применения сертралина отсутствует.

Возможный успех или риск подобного комбинированного лечения не изучен. Нет опыта применения сертралина у пациентов с судорожным синдромом, поэтому следует избегать его применения у пациентов с нестабильной эпилепсией, а больных с контролируемой эпилепсией необходимо тщательно наблюдать во время лечения. При появлении судорог препарат следует отменить.

Пациенты с депрессией являются группой риска в отношении суицидальных попыток. Эта опасность сохраняется до развития ремиссии. Поэтому от начала лечения и до достижения оптимального клинического эффекта за больными следует установить постоянное медицинское наблюдение.

Активация мании/гипомании

Во время клинических исследований до внедрения сертралина на рынок, гипомания и мания наблюдались примерно у 0.4% пациентов, получавших сертралин. Случаи активации мании/гипомании описаны также у небольшой части больных маниакально-депрессивным психозом, получавших другие антидепрессивные или антиобсессивные средства.

Применение при недостаточности функции печени

Сертралин активно биотрансформируется в печени. По данным фармакокинетического исследования, при многократном приеме сертралина у больных стабильным циррозом печени легкого течения наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ препарата и почти троекратное увеличение AUC и C_{max} препарата по сравнению с таковыми у здоровых людей. Существенных различий в связывании с белками плазмы в двух группах не было. Применять сертралин у пациентов с заболеваниями печени следует с осторожностью. При назначении препарата пациенту с нарушенной функцией печени, необходимо обсудить целесообразность снижения дозы или увеличения интервала между приемом препарата.

Применение при почечной недостаточности

Сертралин подвергается активной биотрансформации, поэтому в неизменном виде с мочой он выводится в незначительном количестве. У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) и пациентов с умеренной или тяжелой степенью почечной недостаточности (КК 10-29 мл/мин) фармакокинетические параметры (AUC_{0-24} и C_{max}) сертралина при многократном его приеме существенно не отличались от группы контроля. Во всех группах $T_{1/2}$ препарата был одинаков, равно как не было различий в связывании с белками плазмы. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что, как и ожидалось, с учетом незначительной почечной экскреции сертралина, коррекции его дозы в зависимости от выраженности почечной недостаточности не требуется.

Патологические кровотечения/кровоизлияния

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в сочетании с препаратами, обладающими установленной способностью к изменению функций тромбоцитов, а также у пациентов с геморрагическими заболеваниями в анамнезе.

Гипонатриемия

Во время лечения сертралином может возникать транзиторная гипонатриемия. Это чаще развивается у пациентов пожилого возраста, а также при приеме диуретиков или ряда других препаратов. Подобный побочный эффект связывают с синдромом неадекватной секреции АДГ. При развитии симптоматической гипонатриемии сертралин следует отменить и назначить адекватную терапию, направленную на коррекцию уровня натрия в крови. Признаки и симптомы гипонатриемии включают головную боль, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, слабость и неустойчивость, что может приводить к падениям. В более тяжелых случаях могут возникнуть галлюцинации, обморок, судороги, кома, остановка дыхания и смерть.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Назначение, сертралина, как правило, не сопровождается нарушением психомоторных функций. Однако его применение одновременно с другими препаратами может привести к нарушению внимания и координации движений. Поэтому во время лечения сертралином управлять транспортными средствами, специальной техникой или заниматься деятельностью, связанной с повышенным риском не рекомендуется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тяжелых симптомов при передозировке сертралина не выявлено даже при применении препарата в высоких дозах. Однако при одновременном введении с другими препаратами или алкоголем может возникать тяжелое отравление, вплоть до комы и летального исхода.

При передозировке возможны проявления серотонинового синдрома (тошнота, рвота, сонливость, тахикардия, ажитация, головокружение, психомоторное возбуждение, диарея, повышенное потоотделение, миоклонус и гиперрефлексия).

Лечение: специфических антидотов нет. Требуется интенсивная поддерживающая терапия и постоянное наблюдение за жизненно важными функциями организма. Вызывать рвоту не рекомендуется. Введение активированного угля может быть более эффективным, чем промывание желудка. Необходимо поддерживать проходимость дыхательных путей. У сертралина большой V_d, в связи с этим усиление диуреза, проведение диализа, гемоперфузии или переливание крови может оказаться безрезультатным.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пимозид

При совместном применении сертралина и пимозида отмечалось увеличение уровней пимозида при его однократном назначении в низкой дозе (2 мг). Увеличение уровней пимозида не было связано с какими-либо изменениями в ЭКГ. Поскольку, механизм этого взаимодействия не известен, а пимозид отличается узким терапевтическим индексом, одновременный прием пимозида и сертралина противопоказан.

Ингибиторы МАО

Отмечаются тяжелые осложнения при одновременном применении сертралина и ингибиторов МАО (включая избирательно действующие (селегилин) ингибиторы МАО и с обратимым типом действия (моклобемид, а также линезолид). Возможно развитие серотонинового синдрома (гипертермия, ригидность, миоклонус, лабильность вегетативной нервной системы (быстрые колебания параметров дыхательной и сердечно-сосудистой системы), изменения психического статуса, включая повышенную раздражительность, выраженное возбуждение, спутанность сознания, которое в некоторых случаях может перейти в делириозное состояние или кому). Аналогичные осложнения, иногда со смертельным исходом, возникают при назначении ингибиторов МАО на фоне лечения антидепрессантами, угнетающими нейрональный захват моноаминов или сразу после их отмены.

Лекарственные средства, угнетающие ЦНС, и этанол

Комбинированное применение сертралина и веществ, угнетающих ЦНС, требует пристального внимания. Запрещено употребление спиртных напитков и препаратов, содержащих этанол во время лечения сертралином. Не отмечено потенцирования эффекта этанола, карбамазепина, галоперидола или фенитоина на когнитивную и психомоторную функцию у здоровых людей; однако совместное применение сертралина и алкоголя не рекомендуется.

Антикоагулянты непрямого действия (варфарин)

При их совместном назначении с сертралином отмечается незначительное, но статистически достоверное увеличение протромбинового времени. В этих случаях рекомендуется контролировать протромбиновое время в начале лечения сертралином и после его отмены.

Фармакокинетическое взаимодействие

Сертралин связывается с белками плазмы крови. Поэтому необходимо учитывать возможность его взаимодействия с другими препаратами, связывающимися с белками (например, с диазепамом и толбутамидом).

Циметидин

Одновременное применение в значительной степени снижает клиренс сертралина.

Лекарственные препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2D6

Длительное лечение сертралином в дозе 50 мг/сут повышает концентрацию в плазме одновременно применяемых лекарственных препаратов, в метаболизме которых принимает участие этот фермент (трициклические антидепрессанты, антиаритмические лекарственные средства IC класса – пропафенон, флекаинид).

Лекарственные препараты, метаболизируемые другими ферментными системами цитохрома P450

Эксперименты по изучению взаимодействия in vitro показали, что осуществляемое изоферментом CYP3A3/4 бета-гидроксилирование эндогенного кортизола, а также метаболизм карбамазепина и терфенадина при длительном назначении сертралина в дозе 200 мг/сут не изменяются. Концентрация в плазме крови толбутамида (при одновременном приеме снижает клиренс толбутамида – необходим контроль глюкозы в крови при одновременном применении), фенитоина и варфарина при длительном назначении сертралина в той же дозе также не изменяется. Таким образом, можно сделать заключение, что сертралин не угнетает изофермент CYP2C9.

Сертралин не влияет на концентрацию диазепама в сыворотке крови, что говорит об отсутствии ингибирования изофермента CYP2C19. По данным исследований in vitro сертралин практически не влияет или минимально угнетает изофермент CYP1A2.

Препараты лития

Фармакокинетика лития не изменяется при сопутствующем введении сертралина. Однако тремор наблюдается чаще при их совместном применении. Также как и назначение других избирательных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина, совместное применение сертралина с лекарственными препаратами, влияющими на серотонинергическую передачу (например, с препаратами лития), требует повышенной осторожности.

Препараты, влияющие на серотонинергическую передачу

При замене одного ингибитора нейронального захвата серотонина на другой нет необходимости в "периоде отмывания". Однако требуется соблюдать осторожность при изменениях курса лечения. Следует избегать совместного назначения триптофана или фенфлурамина с сертралином.

Индукция микросомальных ферментов печени

Сертралин вызывает минимальную индукцию ферментов печени. Одновременное назначение сертралина в дозе 200 мг и антипирина приводит к небольшому (5%), но достоверному уменьшению $T_{1/2}$ антипирина.

Атенолол

При совместном введении сертралин не изменяет его бета-адреноблокирующее действие.

Глибенкламид и дигоксин

При введении сертралина в суточной дозе 200 мг лекарственного взаимодействия с этими препаратами не выявлено.

Фенитоин

Длительное применение сертралина в дозе 200 мг/сут не оказывает клинически значимого воздействия и не подавляет метаболизм фенитоина. Несмотря на это, рекомендуется тщательный контроль содержания фенитоина в плазме крови с момента назначения сертралина с соответствующей коррекцией дозы фенитоина.

Суматриптан

Отмечаются крайне редкие случаи возникновения слабости, повышения сухожильных рефлексов, спутанности сознания, тревоги и возбуждения у пациентов одновременно принимавших сертралин и суматриптан. При необходимости одновременного применения сертралина и суматриптана рекомендуется наблюдение за пациентами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

ЗОЭЛИ® (ZOELY)

ESTRADIOL, NOMEGESTROL

зарегистрировано
N.V. ORGANON (Нидерланды)
произведено
ORGANON (Ireland) Ltd. (Ирландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ne" с двух сторон; цвет ядра на разрезе от белого до почти белого (24 шт. в блистере).

	1 таб.
эстрадиола гемигидрат	1.55 мг,
что соответствует содержанию эстрадиола	1.5 мг
номегэстрола ацетат	2.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 14 мг, кросповидон – 2.4 мг, тальк – 0.7 мг, магния стеарат – 0.7 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.44 мг, лактозы моногидрат – 57.71 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый – 1.6 мг (поливиниловый спирт – 0.64 мг, титана диоксид – 0.4 мг, макрогол 3350 – 0.32 мг, тальк – 0.24 мг).

Таблетки (плацебо), покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "p" с двух сторон, цвет ядра на разрезе от белого до почти белого (4 шт. в блистере).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 14 мг, кросповидон – 2.4 мг, тальк – 0.7 мг, магния стеарат – 0.7 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.44 мг, лактозы моногидрат – 61.76 мг.

Состав оболочки: опадрай II желтый – 2.4 мг (поливиниловый спирт – 0.96 мг, титана диоксид – 0.58 мг, макрогол 3350 – 0.48 мг, тальк – 0.36 мг, краситель железа оксид желтый – 0.016 мг, краситель железа оксид черный – 0.00024 мг).

28 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) в комплекте со стикером с днями недели – пачки картонные.

28 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (3) в комплекте со стикером с днями недели – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный гормональный контрацептивный препарат, содержащий эстроген 17β-эстрадиол и прогестаген номегэстрола ацетат.

Эстрадиол (17β-эстрадиол) – естественный эстроген, идентичный эндогенному человеческому 17β-эстрадиолу (Е2). В отличие от этинилэстрадиола, который входит в состав других комбинированных пероральных контрацептивов, Е2 не имеет этинильной группы в 17α-положении. При применении препарата Зоэли® средние концентрации Е2 сопоставимы с таковыми в начальной фолликулярной фазе и поздней фазе желтого тела менструального цикла.

Номегэстрола ацетат – это высокоселективный прогестаген, являющийся производным естественного стероидного гормона прогестерона и структурно сходный с ним. Номегэстрола ацетат имеет выраженное сродство к человеческому рецептору проге-

Зоэли® 2,5 мг + 1,5 мг
номегэстрол + эстрадиол
28 таблеток покрытых пленочной оболочкой
Для приема внутрь.
Перед применением ознакомьтесь с прилагаемой инструкцией.
MSD

стерона, обладает высокой антигонадотропной активностью, умеренной антиандрогенной активностью и не обладает эстрогенной, андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью.

Контрацептивный эффект препарата Зоэли® обусловлен комбинацией различных факторов, наиболее важные из которых заключаются в подавлении овуляции и изменении секреции шеечной слизи. При приеме Зоэли® номегэстрола ацетат в основном подавляет овуляцию, а Е2 усиливает эффекты прогестагена. После отмены Зоэли® у большинства женщин овуляция быстро восстанавливается.

Во время приема концентрация фолиевой кислоты в сыворотке не изменяется и остается на базовом уровне в течение 6 последовательных месяцев приема препарата Зоэли®.

В клинических исследованиях было установлено, что индекс Перля для женщин в возрасте от 18 до 50 лет составил 0.66 (верхняя граница 95% доверительного интервала 1.07), а для женщин в возрасте от 18 до 35 лет индекс Перля составил 0.75 (верхняя граница 95% доверительного интервала 1.23).

В клинических исследованиях было установлено, что при приеме Зоэли® переносимость глюкозы и чувствительность к инсулину не изменялись, не выявлено клинически значимых эффектов на метаболизм липидов и гемостаз. Прием Зоэли® увеличивал содержание белков переносчиков тироксин-связывающего глобулина и кортикостероид-связывающего глобулина (КСГ), но в меньшей степени, чем комбинация левоноргестрела с этинилэстрадиолом. При приеме препарата Зоэли® незначительно увеличивалось содержание глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), значительно уменьшалось содержание андростендиона, дегидроэпиандростерона, общего и свободного тестостерона. После 13 циклов приема препарата не наблюдалось патологических изменений при гистологическом исследовании эндометрия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Эстрадиол (Е2)

Всасывание

17β-эстрадиол (Е2) подвергается выраженному метаболизму при "первом прохождении" после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 5%. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность Е2.

Распределение

Распределение экзогенного и эндогенного Е2 сходное. Эстрогены активно распределяются по всему организму. Их концентрации обычно выше в органах-мишенях половых гормонов. В крови эстрадиол связывается с ГСПГ (37%) и альбумином (61%) и только 1-2% эстрадиола циркулирует в несвязанном виде.

C_{max} Е2 в сыворотке составляет около 90 пг/мл и достигается через 6 ч после приема. Средние сывороточные концентрации – 50 пг/мл. Эти концентрации Е2 соответствуют таковым в начальной и поздней фазах менструального цикла.

Метаболизм и выведение

Экзогенный Е2 активно биотрансформируется после приема внутрь. Метаболизм экзогенного и эндогенного Е2 сходный. Е2 быстро превращается в несколько метаболитов в кишечнике и печени, в основном в эстрон (Е1), которые в последующем конъюгируются и подвергаются кишечно-печеночной циркуляции. Имеется динамическое равновесие между Е2, Е1 и Е1-сульфатом (Е1S) за счет активности различных ферментов, включая Е2-дегидрогеназы, сульфотрансферазы и арилсульфатазы. Окисление Е1 и Е2 происходит под действием изоферментов цитохрома Р450, в основном CYP1A2, CYP1A2 (вне печени), CYP3A4, CYP3A5, CYP1B1 и CYP2C9.

Е2 быстро выводится из крови. За счет метаболизма и кишечно-печеночной циркуляции имеется большой пул циркулирующих сульфатов и глюкуронидов эстрогенов. В результате, $T_{1/2}$ Е2 варьирует в широких пределах и составляет 8.4±6.4 ч после в/в введения.

Номегэстрола ацетат

Всасывание

Номегэстрола ацетат быстро всасывается после приема внутрь. После однократного приема C_{max} в плазме составляет около 7 нг/мл и достигается через 2 ч. Абсолютная биодоступность после однократного приема составляет 63%. Пища не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность номегэстрола ацетата.

Линейность фармакокинетики в зависимости от дозы отмечалась в диапазоне 0.625-5 мг (оценивали у женщин репродуктивного и постменопаузного возраста).

Распределение

Номегэстрола ацетат активно связывается с альбумином (97-98%), но не связывается с ГСПГ или КСГ. ГСПГ не оказывает влияние на фармакокинетику номегэстрола ацетата. Равновесное состояние достигается через 5 дней. Средняя C_{ss} составляет 4 нг/мл. C_{max} номегэстрола ацетата в плазме составляет около 12 нг/мл и достигается через 1.5 ч после приема препарата в равновесном состоянии.

Метаболизм

Номегэстрола ацетат метаболизируется до нескольких неактивных гидроксилированных метаболитов под действием изоферментов цитохрома Р450 печени, в основном CYP2C8, CYP2C19, CYP3A4 и CYP3A5. Номегэстрола ацетат и его гидроксилированные производные подвергаются выраженному метаболизму 2 фазы с образованием глюкуронидных и сульфатных конъюгатов. Клиренс в равновесном состоянии составляет 26 л/ч.

In vitro номегэстрола ацетат не оказывает существенного индуцирующего или ингибирующего действия на изоферменты цитохрома Р450 и не взаимодействует с Р-гликопротеином.

Выведение

$T_{1/2}$ в равновесном состоянии составляет 46 ч (от 28 до 83 ч). $T_{1/2}$ метаболитов не установлен.

Номегэстрола ацетат выводится почками и через кишечник. Примерно 80% дозы выводится почками и через кишечник в течение 4 дней. Номегэстрола ацетат практически полностью выводится в течение 10 дней. Выведение через кишечник превышает экскрецию почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетическое моделирование не выявило различий фармакокинетики номегэстрола ацетата у девушек в возрасте 12-17 лет после наступления менархе и у взрослых женщин.

Влияние заболеваний почек на фармакокинетику препарата Зоэли® не изучалось.

Влияние заболеваний печени на фармакокинетику Зоэли® не изучалось. Однако у пациентов с нарушением функции печени возможно ухудшение метаболизма половых гормонов.

Фармакокинетика препарата у представителей этнических групп специально не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

– контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для приема внутрь.

Рекомендации по приему таблеток одинаковы для всех женщин.

Таблетки принимают ежедневно в одно и то же время дня независимо от приема пищи в порядке, указанном на упаковке, при необходимости запивая небольшим количеством воды. Следует принимать по 1 таб./сут в течение 28 дней подряд. Прием следует начинать с белых таблеток, содержащих действующие вещества, в течение первых 24 дней, а в течение последующих 4 дней – желтые таблетки, не содержащие действующие вещества (плацебо). Прием таблеток из каждой последующей упаковки следует начинать на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки, независимо от наличия или отсутствия кровотечения отмены. Кровотечение отмены обычно начинается через 2-3 дня после приема последней белой таблетки и может не прекратиться к началу приема таблеток из следующей упаковки.

Начало приема препарата Зоэли®

При отсутствии предшествующего применения гормональных контрацептивов

Прием таблеток следует начать в 1-й день менструального цикла (в первый день менструального кровотечения). В этом случае применение дополнительных контрацептивных средств не требуется. Можно начать прием таблеток и со 2-5-го дня цикла, но тогда в течение первых 7 дней приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Переход с комбинированного гормонального контрацептива (комбинированного перорального контрацептива, вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Прием препарата Зоэли® рекомендуется начинать на следующий день после приема последней таблетки, содержащей действующие вещества, но не позднее, чем на следующий день после завершения обычного интервала между циклами или приема таблеток плацебо. Если женщина пользовалась вагинальным кольцом или трансдермальным пластырем, то начинать прием препарата Зоэли® желательно в день их удаления, но не позднее, чем в день, когда следовало бы ввести новое кольцо или наклеить очередной пластырь.

Если женщина постоянно и правильно пользовалась предыдущим методом контрацепции, и нет сомнений в том, что она не беременна, то перейти на прием препарата Зоэли® можно также в любой в день. Ни в коем случае не следует превышать рекомендуемый безгормональный интервал предыдущего метода.

Переход с препаратов, содержащих только прогестаген (таблетки, имплантаты, инъекционные формы или гормоносодержащие внутриматочные системы – ВМС)

Женщина может в любой день прекратить прием таблеток, содержащих только прогестаген, и на следующий день начать прием препарата Зоэли®. Имплантат или ВМС можно удалить в любой день, прием препарата Зоэли® следует начать в день их удаления.

Если женщина получала инъекции, то прием Зоэли® начинают в день, когда следовало произвести очередную инъекцию. Во всех этих случаях женщине рекомендуют дополнительно пользоваться барьерным методом контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток, содержащих действующие вещества.

После аборта, произведенного в I триместре беременности

Женщина может начать прием препарата сразу же; в этом случае нет необходимости в дополнительном методе контрацепции.

После родов или аборта во II триместре беременности

Женщине следует начать прием препарата между 21-м и 28-м днем после родов или аборта во II триместре. При более позднем начале приема препарата рекомендуется применять дополнительный барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если после родов или аборта уже были половые контакты, перед началом приема препарата Зоэли® необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

В случае пропуска таблеток

Приведенные ниже рекомендации касаются только пропуска приема белых таблеток, содержащих действующие вещества.

Если женщина принимает очередную таблетку с опозданием **менее 12 ч**, то контрацептивный эффект не снижается. Женщине следует принять таблетку как можно скорее, как только она об этом вспомнит. Последующие таблетки необходимо принимать в обычное время.

Если женщина принимает активную таблетку с опозданием **более 12 ч**, то контрацептивный эффект может уменьшиться. При пропуске приема таблеток целесообразно выполнять два правила:

- чтобы добиться адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, белые таблетки, содержащие действующие вещества, необходимо принимать в течение, по крайней мере, 7 дней подряд;
- чем больше пропущено белых таблеток, содержащих действующие вещества, и ближе время приема 4 желтых таблеток плацебо, тем выше риск наступления беременности.

Если пропущен прием одной белой таблетки, содержащей действующие вещества

Контрацептивный эффект не снижен. Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Затем таблетки следует принимать как обычно. Дополнительные контрацептивные меры не требуются.

Если пропущен прием двух белых таблеток или более

Если после пропуска приема двух или более белых таблеток, содержащих действующие вещества, отсутствовало кровотечение отмены во время приема желтых таблеток плацебо, то следует исключить беременность.

Дни 1-7

Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Затем таблетки следует принимать как обычно. При этом в течение первой недели непрерывного приема белых таблеток необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции. Если в течение предыдущих 7 дней имел место половой акт, то следует учитывать возможность наступления беременности.

Дни 8-17

Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Затем таблетки следует принимать как обычно. При этом в течение следующих 7 дней приема белых таблеток необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции.

Дни 18-24

Риск снижения контрацептивного эффекта повышается с приближением начала приема желтых таблеток плацебо. Однако изменение схемы приема таблеток позволяет избежать снижения контрацептивного действия. Женщина должна принять последнюю пропущенную белую таблетку, как только она об этом вспомнит, даже если ей придется принять одновременно две таблетки. Нельзя одновременно принимать более двух белых таблеток, содержащих действующие вещества. В течение следующих 7 дней приема белых таблеток необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции, а следующую упаковку начать сразу же после окончания белых таблеток из предыдущей упаковки, т.е. женщине не следует принимать желтые таблетки плацебо. В этом случае кровотечение отмены обычно наступает во время приема желтых таблеток из следующей упаковки, однако во время приема белых таблеток могут наблюдаться прорывные кровотечения или мажущие выделения.

Если женщина не уверена в числе пропущенных таблеток или их цвете и, соответственно, не знает, какие рекомендации ей следует выполнять, то необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции до момента, как женщина примет в течение 7 последовательных дней белые таблетки.

Если пропущен прием желтых таблеток плацебо

Контрацептивный эффект не снижен. Женщина может не принимать желтые таблетки из последнего (четвертого) ряда блистера. Однако пропущенные таблетки следует выбросить, чтобы избежать непреднамеренного увеличения длительности фазы плацебо.

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

В случае желудочно-кишечных расстройств (например, рвоты или диареи) всасывание препарата может быть неполным, поэтому следует прибегнуть к дополнительным мерам контрацепции.

Если рвота возникает в течение 3-4 ч после приема таблетки, то ее прием следует считать пропущенным. Если пропущен прием одной белой таблетки, то контрацептивный эффект не снижен. Если на следующий день или дни вновь развивается рвота, то необходимо выполнять рекомендации по пропуску двух и более таблеток. Если женщина не хочет менять обычную схему приема таблеток, то она должна принять дополнительную белую таблетку или таблетки из другой упаковки.

Как сдвинуть или отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения

Чтобы отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения, женщине следует продолжать прием белых таблеток из другой упаковки без приема желтых таблеток. Белые таблетки из второй упаковки можно продолжать принимать до тех пор, пока они не закончатся. После завершения приема желтых таблеток из второй упаковки необходимо возобновить прием препарата Зоэли® по обычной схеме. При удлиненной схеме приема могут наблюдаться прорывные кровотечения или мажущие выделения.

Для того чтобы сместить день начала менструальноподобного кровотечения на другой день, можно сократить фазу приема таблеток плацебо (максимум 4 дня). Чем короче перерыв, тем выше риск отсутствия менструальноподобного кровотечения отмены и возникновения прорывных кровотечений или мажущих кровянистых выделений во время приема таблеток из второй упаковки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Переносимость препарата Зоэли® хорошая, а профиль безопасности сходен с таковым других комбинированных пероральных контрацептивов. В таблице перечислены возможные нежелательные эффекты, которые были зарегистрированы при применении препарата.

Определение частоты побочных реакций: часто (≥1/100), нечасто (<1/100, ≥1/1000), редко (<1/1000).

Часто	Нечасто	Редко
Со стороны обмена веществ		
увеличение массы тела	повышение аппетита, задержка жидкости	снижение аппетита
Со стороны психики		
снижение либидо, депрессия, перепады настроения		повышение либидо
Со стороны нервной системы		
мигрень, головная боль		нарушение внимания
Со стороны органа зрения		
		непереносимость контактных линз, сухость глаз
Со стороны сосудов		
	приливы	
Со стороны пищеварительной системы		
тошнота	вздутие живота, увеличение активности печеночных ферментов	сухость во рту
Со стороны кожи и подкожных тканей		
акне	гипергидроз, алопеция, зуд, сухость кожи, себорея	хлоазма, гипертрихоз
Со стороны костно-мышечной системы		
	ощущение тяжести	
Со стороны половых органов и молочных желез		
нерегулярные кровотечения отмены, метроррагия, меноррагия, болезненность молочных желез, боль в области малого таза	гипоменорея, нагрубание молочных желез, галакторея, спазм матки, предменструальный синдром, уплотнения в молочных железах, диспареуния, сухость вульвы и влагалища	неприятный запах из влагалища, дискомфорт в области влагалища
Общие реакции		
	Раздражительность, отек	чувство голода

Побочные эффекты, которые возникали при приеме комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол: венозные и артериальные тромбоэмболии, повышение АД, гормонозависимые опухоли (например, опухоли печени, рак молочной железы), хлоазма.

Частота выявления рака молочной железы незначительно выше у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы. Рак груди наблюдается редко у женщин до 40 лет и количество дополнительных случаев при приеме комбинированных пероральных контрацептивов мало по сравнению с общим риском рака молочной железы. Связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не установлена.

Исследования у **пациентов с нарушением функции почек или печени** исследования препарата не проводились. У **женщин с нарушением функции печени** возможно ухудшение метаболизма стероидных гормонов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Отсутствуют эпидемиологические данные о применении комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 17β-эстрадиол, однако противопоказания к применению препарата Зоэли® соответствуют противопоказаниям к применению контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол. В случае возникновения любого из этих состояний в период применения Зоэли® следует немедленно прекратить прием препарата:

- тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, в т.ч. в анамнезе;
- артериальные тромбозы (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения) или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия), в т.ч. в анамнезе;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе;
- выраженные или множественные факторы риска венозных или артериальных тромбозов, такие как: сахарный диабет с сосудистыми симптомами, тяжелая артериальная гипертензия, тяжелая дислипопротеинемия;
- наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза, например, резистентность активированного протеина C, дефицит антитромбина III, дефицит протеинов C и S, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией, в т.ч. в анамнезе;
- тяжелые заболевания печени, в т.ч. в анамнезе, до нормализации показателей функции печени;
- опухоли печени (злокачественные или доброкачественные), в т.ч. в анамнезе;
- известные или предполагаемые гормонозависимые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы);
- вагинальные кровотечения неясной этиологии;
- постменопауза;
- установленная или предполагаемая беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью

При наличии любых из перечисленных ниже состояний/заболеваний следует оценить пользу от применения Зоэли® и возможный риск для каждой женщины. Это следует обсудить с женщиной еще до того, как она начнет прием препарата Зоэли®. В случаях ухудшения, обострения заболевания или возникновения любого из этих состояний впервые женщине следует обратиться к врачу для решения вопроса о возможности дальнейшего применения Зоэли®:

- сахарный диабет без поражения сосудов;
- тяжелая депрессия или наличие этого заболевания в анамнезе;
- системная красная волчанка;
- болезнь Крона;
- язвенный колит;
- нарушения функции печени;
- гипертриглицеридемия, в т.ч. в семейном анамнезе;
- факторы риска ИБС (ожирение, курение в 35 лет и старше, артериальная гипертензия);
- длительная иммобилизация или обширная хирургическая операция;
- наличие в семейном анамнезе венозных тромбозов, артериальной эмболии у братьев, сестер или родителей в относительно молодом возрасте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Зоэли® при беременности противопоказано. В случае возникновения беременности при применении Зоэли® следует прекратить прием препарата.

В большинстве эпидемиологических исследований не было выявлено увеличения риска врожденных пороков у детей женщин, принимавших этинилэстрадиол-содержащие комбинированные пероральные контрацептивы до беременности. При случайном приеме в начале беременности комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, не было отмечено тератогенных эффектов.

Ограниченный опыт применения Зоэли® у беременных женщин свидетельствует об отсутствии нежелательного влияния препарата на состояние плода или новорожденного.

Комбинированные пероральные контрацептивы могут оказывать влияние на лактацию, т.к. они вызывают изменение количества и состава грудного молока. Следовательно, применение комбинированных пероральных контрацептивов не рекомендуется до полного прекращения грудного вскармливания. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболитов могут выводиться с грудным молоком, однако данных об их нежелательном влиянии на здоровье новорожденного нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Приведенные ниже данные были получены в эпидемиологических исследованиях при применении комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол. Зоэли® содержит 17β-эстрадиол, тем не менее, особые указания, касающиеся приема комбинированных контрацептивов, содержащих эстрадиол, считаются применимыми и для Зоэли®.

Сосудистые нарушения

В эпидемиологических исследованиях установлена связь между применением комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, и повышенным риском артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболии, таких как инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии. Эти осложнения развиваются редко.

Применение любых комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, сопровождается повышением риска развития венозных тромбозов и эмболии, являющегося самым высоким в течение первого года после начала приема комбинированного перорального контрацептива. Данный повышенный риск ниже риска развития венозных тромбозов и эмболии, ассоциированных с беременностью (60 на 100 000 человеко-лет). У женщин, не принимающих пероральные контрацептивы, риск венозных тромбозов и эмболии составляет 5-10 на 100 000 человеко-лет. Венозные тромбозы и эмболии заканчиваются смертью в 1-2% случаев.

Данные о влиянии препарата Зоэли® на риск развития венозных тромбозов и эмболии по сравнению с другими комбинированными пероральными контрацептивами отсутствуют.

У пациенток, принимавших комбинированные пероральные контрацептивы, исключительно редко развивался тромбоз других сосудов, в т.ч. печеночных, мезентериальных, почечных, церебральных артерий и вен или сосудов сетчатки. Отсутствует достаточная информация о связи между возникновением этих осложнений и применением комбинированных пероральных контрацептивов.

Симптомы венозных и артериальных тромбозов могут включать в себя следующие состояния: боль и/или отек ноги, внезапная интенсивная боль в груди, иррадиирующая или не иррадиирующая в левую руку, внезапная одышка, внезапный кашель, необычная тяжелая и длительная головная боль, внезапная частичная или полная потеря зрения, диплопия, нарушение речи или афазия, головокружение, коллапс, сопровождающийся или не сопровождающийся очаговыми судорогами, слабость или выраженное онемение, которые внезапно появляются на одной стороне тела, двигательные расстройства, синдром "острый живот".

Факторы риска *венозных тромбозов и эмболий*:
- возраст;
- наличие заболеваний в семейном анамнезе (венозные тромбозы и эмболии у братьев, сестер или родителей в относительно раннем возрасте). Если предполагается наследственная предрасположенность, то перед началом приема любых гормональных контрацептивов следует проконсультироваться со специалистом;
- длительная иммобилизация, обширное оперативное вмешательство, любая операция на нижних конечностях или серьезная травма. В этих случаях рекомендуется прекратить прием гормональных контрацептивов (по крайней мере за 4 недели до планового хирургического вмешательства) и возобновить его только через 2 недели после полного восстановления двигательной активности;
- ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- возможно, тромбофлебит поверхностных вен и варикозное расширение вен.

Отсутствует достаточная информация о роли этих состояний в этиологии венозных тромбозов.

Факторы риска *артериальных тромбозов*:
- возраст;
- курение (риск еще в большей степени увеличивается при интенсивном курении, особенно у женщин старше 35 лет);
- дислипопротеинемия;
- ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- артериальная гипертензия;
- мигрень;
- порок клапанов сердца;
- фибрилляция предсердий;
- наличие заболеваний в семейном анамнезе (артериальные тромбозы у братьев, сестер или родителей в относительно раннем возрасте). Если предполагается наследственная предрасположенность, то перед началом приема любых гормональных контрацептивов следует проконсультироваться со специалистом.

Другие состояния, которые сопровождались нежелательными сосудистыми нарушениями: сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит) и серповидно-клеточная анемия.

Необходимо учитывать повышенный риск тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде.

Увеличение частоты или тяжести мигрени (которое может предшествовать развитию цереброваскулярного осложнения) является основанием для немедленной отмены приема препарата Зоэли®.

Женщинам, принимающим комбинированные пероральные контрацептивы, необходимо обратиться к врачу при появлении возможных симптомов тромбоза. В случаях предполагаемого или подтвержденного тромбоза, прием комбинированного перорального контрацептива следует прекратить. При этом следует начать адекватную контрацепцию, учитывая тератогенность терапии антикоагулянтами (кумаринами).

Опухоли

Наиболее значимый фактор риска развития рака шейки матки – персистирующая инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (HPV). В эпидемиологических исследованиях было показано, что длительное применение комбинированных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, способствует повышению этого риска, однако остается неясным, в какой степени данный эффект связан с другими факторами, такими как более частое исследование шейки матки или особенности сексуального поведения, включая применение барьерных контрацептивов, или является комбинацией этих факторов.

При применении комбинированных пероральных контрацептивов в более высоких дозах (50 мкг этинилэстрадиола) риск развития рака эндометрия и яичников снижается. Остается неясным, распространяется ли это на комбинированные пероральные контрацептивы, содержащие 17β-эстрадиол.

При мета-анализе 54 эпидемиологических исследований у женщин, получавших этинилэстрадиол-содержащие комбинированные пероральные контрацептивы, было выявлено небольшое увеличение относительного риска развития рака молочной железы (относительный риск = 1.24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов. Рак молочной железы редко развивается у женщин в возрасте до 40 лет, поэтому дополнительное число случаев рака молочной железы у женщин, которые принимают или принимали комбинированные пероральные контрацептивы, небольшое по сравнению с общим риском рака молочной железы. Рак молочной железы, диагностируемый у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически менее выражен, чем выявленный рак у женщин, никогда не применявших эти препараты. Во время применения комбинированных пероральных контрацептивов риск рака молочной железы незначительно увеличивается, что возможно обусловлено более ранней диагностикой, действием препарата или комбинацией этих двух факторов.

В редких случаях у женщин, принимавших комбинированные пероральные контрацептивы, наблюдали развитие доброкачественных опухолей печени и еще реже – злокачественных. В отдельных случаях эти опухоли приводили к угрожающим жизни внутрибрюшным кровотечениям. При появлении интенсивной боли в верхней части живота, увеличения печени или симптомов внутрибрюшного кровотечения у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, необходимо исключить опухоль печени.

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией или соответствующим семейным анамнезом повышен риск развития панкреатита при приеме комбинированных пероральных контрацептивов.

У многих женщин, получающих комбинированные пероральные контрацептивы, отмечали небольшое увеличение АД, хотя клинически значимое повышение АД наблюдалось редко. Связь между приемом комбинированных пероральных контрацептивов и развитием артериальной гипертензии не установлена. Однако если на фоне приема комбинированного перорального контрацептива развивается стойкая артериальная гипертензия, то целесообразно отменить комбинированные пероральные контрацептивы и назначить антигипертензивную терапию. При адекватном контроле АД с помощью антигипертензивных препаратов возможно возобновление приема комбинированного перорального контрацептива. В клинических исследованиях длительностью до 1 года не было выявлено клинически значимых изменений АД при применении Зоэли®.

На фоне беременности и во время применения комбинированных пероральных контрацептивов было отмечено развитие или ухудшение следующих состояний, хотя их связь с приемом контрацептивов окончательно не установлена: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, хорея Сиденхема, гестационный герпес, потеря слуха, связанная с отосклерозом, (наследственный) ангионевротический отек.

При острых и хронических нарушениях функции печени может потребоваться отмена комбинированных пероральных контрацептивов до тех пор, пока не нормализуются показатели функции печени. При рецидиве холестатической желтухи, впервые наблюдавшейся во время беременности или при предыдущем применении половых стероидов, необходимо прекратить прием комбинированных пероральных контрацептивов.

Необходимость в изменении схемы приема низкодозированных комбинированных пероральных контрацептивов (содержащих менее 0.05 мг этинилэстрадиола) у женщин с диабетом отсутствует. Однако необходимо тщательно проводить периодические осмотры женщин с сахарным диабетом, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, особенно в течение первых месяцев. Зоэли® не оказывает влияния на инсулинорезистентность периферических тканей и толерантность к глюкозе у здоровых женщин.

Ухудшение течения депрессии, болезни Крона и язвенного колита ассоциировались с приемом комбинированных пероральных контрацептивов.

Иногда развивалась хлоазма, особенно у женщин с данным заболеванием в анамнезе. Женщинам, предрасположенным к развитию хлоазмы, следует избегать солнечного облучения или воздействия ультрафиолетового света во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Медицинские обследования/консультации

Перед назначением препарата следует тщательно ознакомиться с медицинским анамнезом (включая семейный) женщины и исключить беременность.

Необходимо измерить АД и при наличии показаний провести физикальное обследование с учетом противопоказаний и предостережений. Интервал между контрольными медицинскими осмотрами определяется в каждом случае отдельно, но не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

Женщины должны быть информированы о том, что комбинированные пероральные контрацептивы не защищают от ВИЧ-инфекции (СПИД) и от других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность комбинированных пероральных контрацептивов может снизиться в случае пропуска таблеток, желудочно-кишечных расстройств во время приема активных таблеток или сопутствующей терапии.

Изменения характера менструаций

Как и при приеме любых комбинированных пероральных контрацептивов, могут наблюдаться прорывные кровотечения или мажущие выделения, особенно в первые несколько месяцев. Следовательно, проведение обследования при нерегулярных кровотечениях обосновано только после периода адаптации (примерно 3 цикла). Если нерегулярные кровотечения сохраняются или возникают после предыдущих регулярных циклов, необходимо предположить негормональные причины и провести диагностические исследования для исключения злокачественной опухоли или беременности. Может потребоваться диагностическое выскабливание.

В клинических исследованиях у женщин, принимавших препарат Зоэли®, частота побочных эффектов, связанных с кровотечениями, была низкой. Кровотечения отмены были легкими, кратковременными (в среднем 3-4 дня) и часто менее болезненными.

Некоторые женщины, принимавшие препарат Зоэли®, отмечали отсутствие кровотечения отмены во время приема желтых таблеток плацебо, хотя они не были беременны. В таких случаях отсутствие кровотечения отмены не ассоциировалось с более высокой частотой нерегулярных кровотечений в следующих циклах. Характер менструальноподобных кровотечений в начале приема препарата Зоэли® (циклы 2-4) позволяют прогнозировать характер менструальноподобных кровотечений в последующих циклах.

Если при приеме Зоэли® в соответствии с рекомендуемым режимом дозирования отсутствует кровотечение отмены, то вероятность беременности низкая. Однако если женщина не принимала препарат в соответствии с этими рекомендациями или отсутствуют два кровотечения отмены подряд, то необходимо исключить беременность.

Лабораторные анализы

Данные, полученные в отношении комбинированных пероральных контрацептивов, показали, что применение этих препаратов может оказывать влияние на результаты некоторых лабораторных анализов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, на концентрации транспортных белков в плазме, например, на кортикостероидные гормоны, на фракции липидов/липопротеидов, показатели углеводного обмена, свертываемости крови и фибринолиза. Обычно эти изменения остаются в пределах нормальных значений.

Использование в педиатрии

Данные по эффективности и безопасности применения препарата у **детей в возрасте до 18 лет** отсутствуют.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат Зоэли® не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не сообщалось о серьезных побочных эффектах в результате передозировки. Повторное применение Зоэли® в дозах, которые в 5 раз превышали рекомендуемые, и однократный прием номегэстрола ацетата в дозах, которые в 40 раз превышали рекомендуемые, не сопровождались нежелательными реакциями.

Симптомы, которые могут возникнуть при передозировке: тошнота, рвота, кровянистые выделения из влагалища.

Лечение: в случае возникновения симптомов передозировки показано проведение симптоматической терапии. Специфических антидотов не существует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Для исключения возможного взаимодействия необходимо ознакомиться с инструкцией по применению сопутствующих препаратов.

Влияние других лекарственных препаратов на Зоэли®

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению эффективности контрацепции. В литературе описано лекарственное взаимодействие с комбинированными пероральными контрацептивами в целом.

Печеночный метаболизм: возможно взаимодействие с индукторами микросомальных ферментов печени, что может привести к увеличению клиренса половых гормонов. Установлено взаимодействие, например, с фенитоином, барбитуратами, примидоном, карбамазепином, рифампицином, а также, возможно, с окскарбазепином, топираматом, фелбаматом, гризеофульвином и препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum). Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации также оказывали влияние на печеночный метаболизм.

Во время сопутствующего приема препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты, и в течение 28 дней после их отмены следует пользоваться барьерными методами контрацепции. При необходимости в длительном лечении препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, необходимо рассмотреть использование другого метода контрацепции.

Препараты, ингибирующие микросомальные ферменты (например, кетоконазол), могут вызвать увеличение концентрации половых гормонов в плазме.

Антибиотики: снижение эффективности пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, отмечали при сопутствующем приеме антибиотиков, таких как ампициллин и тетрациклины. Механизм этого эффекта не изучен. Сведений о взаимодействии антибиотиков с контрацептивами, содержащими 17β-эстрадиол, нет. Женщины, принимающие антибиотики (за исключением рифампицина и гризеофульвина), должны дополнительно использовать барьерный метод контрацепции во время всего периода терапии антибиотиками и в течение 7 дней после их отмены. Если период, в течение которого применяется барьерный метод контрацепции, продолжается и после окончания приема белых таблеток из упаковки Зоэли®, то следует пропустить прием желтых таблеток из текущей упаковки и сразу начать прием белых таблеток из следующей упаковки.

Влияние препарата Зоэли® на другие лекарственные препараты

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, их концентрации в плазме и тканях могут увеличиваться (например, циклоспорин) или снижаться (например, ламотриджин).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

ЗУЛЬБЕКС® (ZULBEX®)

RABEPRAZOLE

зарегистрировано
КРКА-РУС ООО (Россия)
произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой оранжево-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
рабепразол натрия	10 мг,
что соответствует содержанию рабепразола	9.42 мг

Вспомогательные вещества: маннитол (Е421) – 18.5 мг, магния оксид легкий – 30 мг, гипролоза – 2.625 мг, гипролоза низкозамещенная – 12.75 мг, магния стеарат – 1.125 мг.

Состав оболочки (связующий слой): этилцеллюлоза – 0.44 мг, магния оксид легкий – 0.61 мг.

Состав оболочки (кишечнорастворимой): гипромеллозы фталат – 6.3 мг, моноглицериды диацетилированные – 0.64 мг, тальк – 0.59 мг, титана диоксид (Е171) – 0.32 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.017 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой коричневато-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
рабепразол натрия	20 мг,
что соответствует содержанию рабепразола	18.85 мг

Вспомогательные вещества: маннитол (Е421) – 37 мг, магния оксид легкий – 60 мг, гипролоза – 5.25 мг, гипролоза низкозамещенная – 25.5 мг, магния стеарат – 2.25 мг.

Состав оболочки (связующий слой): этилцеллюлоза – 1.2 мг, магния оксид легкий – 1.65 мг.

Состав оболочки (кишечнорастворимой): гипромеллозы фталат – 13.8 мг, моноглицериды диацетилированные – 1.4 мг, тальк – 1.3 мг, титана диоксид (Е171) – 0.7 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.08 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Зульбекс 20 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
Рабепразол
28 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рабепразол принадлежит к классу антисекреторных препаратов, замещенных бензимидазолов, которые не обладают холинолитическими или антигистаминными свойствами, а подавляют желудочную секрецию путем ингибирования фермента H^+/K^+-АТФ-азы (протонной помпы). Эффект препарата зависит от дозы и приводит к подавлению базальной и стимулированной секреции соляной кислоты в желудке, независимо от стимулирующих факторов. Исследования на животных показали, что рабепразол быстро исчезает из плазмы и слизистой оболочки желудка. Будучи слабым основанием, рабепразол быстро всасывается во всех дозировках и накапливается в кислой среде париетальных клеток желудка. Рабепразол конвертируется в сульфенамидную форму путем протонизации и потом взаимодействует с доступными молекулами цистеина протонной помпы.

Антисекреторное действие: после приема внутрь 20 мг рабепразола антисекреторный эффект начинает развиваться в течение 1 ч, достигая максимума через 2-4 ч. Подавление базальной и стимулированной пищей секреции соляной кислоты в желудке через 23 ч после приема первой дозы рабепразола составляет 69% и 82%, соответственно, и длится до 48 ч. Ингибирующий эффект рабепразола в отношении секреции соляной кислоты при приеме повторных доз несколько увеличивается, достигая равновесного состояния через 3 дня. После отмены препарата секреторная активность желудка восстанавливается через 2-3 дня.

In vitro было установлено, что рабепразол оказывает бактерицидное действие в отношении Helicobacter pylori. Эрадикация Helicobacter pylori рабепразолом и противомикробными препаратами приводит к высокой степени заживления поражений слизистой оболочки. По результатам клинических исследований установлено, что прием 20 мг рабепразола 2 раза/сут в комбинации с двумя антибиотиками, например кларитромицином и амоксициллином или кларитромицином и метронидазолом в течение 1 недели позволяет достичь уровня эрадикации Helicobacter pylori более 80% у пациентов с гастродуоденальными язвами. При выборе подходящей комбинации для эрадикации Helicobacter pylori следует руководствоваться утвержденными стандартами лечения. У пациентов с персистирующей инфекцией (при наличии первоначально чувствительных штаммов микроорганизмов) необходимо учитывать возможность развития вторичной резистентности к антибактериальным препаратам при выборе режима дозирования.

Влияние на сывороточный гастрин: в клинических исследованиях пациенты получали рабепразол в дозе 10 или 20 мг 1 раз/сут на протяжении до 43 месяцев. Концентрация гастрина в сыворотке увеличивалась в первые 2-8 недель приема, отражая подавляющее действие на секрецию соляной кислоты, а затем оставалась стабильной при продолжении терапии. Показатели концентрации гастрина возвращались к исходным значениям обычно в течение 1-2 недель после отмены терапии.

Образцы биопсии из антральной части и дна желудка, полученные более чем у 500 пациентов, принимавших рабепразол или сравнительное лечение на протяжении до 8 недель, не выявили изменений в ECL-клеточном и гистологическом строении, степени гастрита, частоте развития атрофического гастрита, интестинальной метаплазии или распространенности инфицирования H. pylori более чем у 250 пациентов, наблюдавшихся на протяжении 36 месяцев терапии, не было выявлено значимых изменений исходно существовавших состояний.

Прочие эффекты: системный эффект рабепразола в отношении ЦНС, сердечно сосудистой и дыхательной систем на сегодняшний день не выявлен. Рабепразол, применявшийся внутрь в дозе 20 мг в течение 2 недель, не оказывал влияния на функцию щитовидной железы, углеводный обмен или циркулирующие концентрации паратгормона, кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона или соматотропного гормона.

Клинические исследования показали, что рабепразол не вступает в клинически значимое взаимодействие с амоксициллином, не оказывает негативного влияния на концентрацию амоксициллина или кларитромицина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов для эрадикации Helicobacter pylori из верхних отделов ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Препарат Зульбекс® представляет собой таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой (устойчивой в желудке) оболочкой. Такая форма обусловлена неустойчивостью рабепразола в кислой среде. Поэтому, всасывание рабепразола начинается только после того, как таблетка покинет желудок. Всасывание быстрое; C_{max} рабепразола в плазме крови достигается примерно через 3.5 ч после приема внутрь в дозе 20 мг. C_{max} и AUC имеют линейный характер в диапазоне доз от 10 мг до 40 мг. Абсолютная биодоступность принятой внутрь дозы 20 мг (по сравнению с в/в введением) составляет примерно 52%, в большей степени за счет пресистемного метаболизма. При неоднократном применении биодоступность, по-видимому, не увеличивается.

У здоровых людей $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет примерно 1 ч (от 0.7 до 1.5 ч), а общий клиренс – 283±98 мл/мин. Клинически значимого взаимодействия, связанного с приемом пищи, нет. Ни пища, ни время приема препарата не влияют на всасывание рабепразола.

Распределение

У человека рабепразол примерно на 97% связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Рабепразол, как и другие представители класса ингибиторов протонной помпы, метаболизируется в печени, при участии цитохрома P450 (CYP450). Исследования in vitro с печеночными микросомами человека показали, что рабепразол метаболизируется изоферментами CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4). В этих исследования рабепразол в ожидаемых плазменных концентрациях у человека не подавлял и не стимулировал CYP3A4. Эти результаты свидетельствуют о том, что между рабепразолом и циклоспорином взаимодействий не ожидается. У человека основными метаболитами, обнаруживаемыми в плазме, являются тиоэфир (M_1) и карбоксильная кислота (M_6), а сульфоновый (M_2), десметил-тиоэфир (M_4) и конъюгат с меркаптуриновой кислотой (M_5) определяются в меньших количествах. Только десметиловый метаболит (M_3) обладает малой антисекреторной активностью, но он не определяется в плазме.

После однократного приема внутрь 20 мг ^{14}C-меченого рабепразола неизмененный рабепразол не выводится почками. Примерно 90% принятой дозы выводится почками в форме двух метаболитов: конъюгата с меркаптуриновой кислотой (M_5) и карбоксильной кислоты (M_6), а также в форме двух неизвестных метаболитов. Остальная часть введенного препарата обнаруживается в содержимом кишечника.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол: с учетом поправок на рост и массу тела не было выявлено половых различий в фармакокинетических параметрах рабепразола в дозе 20 мг.

Нарушение функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью, требующей гемодиализа (КК менее 5 мл/мин/1.73 $м^2$) распределение рабепразола было сходным с его распределением у здоровых добровольцев. AUC и C_{max} у таких пациентов было примерно на 35% ниже соответствующих показателей у здоровых добровольцев. Средний $T_{1/2}$ рабепразола составил 0.82 ч у здоровых добровольцев, 0.95 ч у пациентов на фоне гемодиализа и 3.6 ч – после гемодиализа. КК рабепразола у пациентов с нарушением функции почек, требующих поддерживающего гемодиализа, был примерно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени: после однократного применения рабепразола в дозе 20 мг пациентами с легкими или умеренными заболеваниями печени в 2 раза увеличилась AUC, и в 2-3 раза увеличился $T_{1/2}$ рабепразола по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако после ежедневного применения внутрь дозы 20 мг в течение 7 дней AUC увеличилась только в 1.5 раза, а C_{max} – только в 1.2 раза. $T_{1/2}$ рабепразола у пациентов с нарушением функции печени составило 12.3 ч по сравнению с 2.1 ч у здоровых добровольцев. Фармакодинамический ответ (контроль pH желудка) в двух группах был клинически сопоставим.

Пожилые пациенты: у пожилых пациентов несколько снижено выведение рабепразола. После применения рабепразола в течение 7 дней в суточной дозе 20 мг AUC увеличилась примерно в 2 раза, а C_{max} возросла на 60%, $T_{1/2}$ был увеличен на 30% по сравнению со здоровыми молодыми добровольцами. Признаков накопления рабепразола не отмечено.

Полиморфизм CYP2C19: после приема внутрь рабепразола в дозе 20 мг у людей с замедленным CYP2C19 – метаболизмом AUC и $T_{1/2}$ были примерно в 1.9 и 1.6 раз выше соответствующих параметров у лиц с активным метаболизмом, в то время как C_{max} увеличилась только на 40%.

ПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ, в т.ч. длительная поддерживающая терапия;
- синдром Золлингера-Эллисона;
- в составе комплексной терапии: эрадикация Helicobacter pylori у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или хроническим гастритом;
- лечение и профилактика рецидива язвенной болезни, связанной с Helicobacter pylori.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки принимают внутрь, целиком, не разжевывая и не разламывая.

При *язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения* препарат назначают по 20 мг 1 раз/сут, утром. У большинства пациентов активная язва двенадцатиперстной кишки заживает в течение 4 недель. Однако некоторым пациентам может потребоваться еще 4 недели для полного заживления язвы. Активная доброкачественная язва желудка у большинства пациентов заживает в течение 6 недель. Однако у небольшого количества пациентов для полного заживления может потребоваться еще 6 недель.

При *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ* препарат назначают по 20 мг 1 раз/сут на протяжении от 4 до 8 недель. При длительной терапии может применяться поддерживающая доза препарата Зульбекс® – 10-20 мг 1 раз/сут, в зависимости от ответа пациента на лечение.

При *симптоматическом лечении ГЭРБ* – по 10 мг 1 раз/сут у пациентов без эзофагита. Если за 4 недели не удается добиться контроля симптомов, необходимо провести дополнительное обследование пациента. После улучшения состояния пациента дальнейший контроль симптомов можно осуществлять при приеме 10 мг 1 раз/сут, по требованию.

При *синдроме Золлингера-Эллисона* рекомендуемая стартовая доза для **взрослых** составляет 60 мг 1 раз/сут. Дозу можно увеличивать до 120 мг/сут в зависимости от индивидуальных потребностей пациента. Можно назначать суточную дозу до 100 мг 1 раз/сут. Доза 120 мг может потребовать кратного приема, по 60 мг 2 раза/сут. Терапия проводится до тех пор, пока существуют соответствующие клинические показания.

Эрадикация Helicobacter pylori у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или хроническим гастритом: пациенты с Helicobacter pylori должны пройти эрадикационную терапию.

Рекомендуются следующие комбинации препаратов курсом 7 дней:

Препарат Зульбекс® по 20 мг 2 раза/сут + кларитромицин по 500 мг 2 раза/сут и амоксициллин 1 г 2 раза/сут.

У **пациентов с нарушениями функции почек и/или печени** коррекция дозы препарата Зульбекс® не требуется.

В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности рабепразола препарат Зульбекс® не применяется у **детей**.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения).

В каждой группе нежелательные явления перечислены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны системы кроветворения: редко – нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции повышенной чувствительности (включает в себя отек лица, снижение АД, одышку).

Нарушения метаболизма и питания: редко – анорексия, увеличение массы тела; очень редко – гипонатриемия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, бессонница; нечасто – сонливость, нервозность; редко – депрессия; очень редко – спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: редко – расстройство зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – периферические отеки.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, фарингит, ринит; нечасто – бронхит, синусит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, рвота, тошнота, боль в животе, запор, метеоризм; нечасто – диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка; редко – гастрит, стоматит, изменение вкуса, гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия (получены редкие сообщения о печеночной энцефалопатии у пациентов с сопутствующим циррозом печени. При назначении препарата Зульбекс® впервые пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени рекомендуется соблюдать осторожность).

Со стороны кожных покровов: нечасто – сыпь, эритема; редко – зуд, потливость, буллезная сыпь; очень редко – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона (эритема, буллезные реакции и реакции повышенной чувствительности обычно самостоятельно проходят после отмены препарата).

Со стороны костно-мышечной системы: часто – неспецифическая боль, боль в спине; нечасто – миалгия, судороги икроножных мышц, артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – инфекции мочевых путей; редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивной системы: очень редко – гинекомастия.

Лабораторные показатели: нечасто – повышение активности ферментов печени.

Прочие: часто – астения, гриппоподобное заболевание.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность (отсутствует опыт применения);
- период грудного вскармливания (отсутствует опыт применения);
- детский возраст (отсутствует опыт применения);
- повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при тяжелой почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Отсутствуют данные о безопасности применения рабепразола во время беременности у человека. Репродуктивные исследования у крыс и кроликов не выявили признаков нарушения фертильности или вредного воздействия рабепразола на плод.

Препарат Зульбекс® не применяется во время беременности.

Лактация

Неизвестно, секретируется ли рабепразол в материнское молоко, но секретируется в молоко крыс. Исследования у женщин в период лактации не проводились.

При необходимости применения препарата Зульбекс® в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Уменьшение выраженности симптомов на фоне терапии препаратом Зульбекс® не исключает наличия злокачественных новообразований в желудке или пищеводе, поэтому перед началом терапии необходимо провести обследование, с целью исключения новообразования ЖКТ.

Пациенты, получающие длительную терапию препаратом Зульбекс® (особенно более одного года), должны проходить регулярное обследование.

Нельзя исключить риск перекрестных реакций с другими ингибиторами протонной помпы или с замещенными бензоимидазолами.

Пациента необходимо предупредить о том, что таблетки необходимо поглатывать целиком, не разжевывая и не разламывая.

Имеются сообщения постмаркетингового исследования о развитии дискразий крови (случаи тромбоцитопении и нейтропении) на фоне применения рабепразола. В большинстве случаев, когда не удалось выяснить альтернативные причины этих состояний, они не давали осложнений и проходили после отмены рабепразола.

На фоне применения препарата Зульбекс® возможно изменение активности ферментов печени, проходящие после отмены препарата.

В исследовании у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было отмечено существенных проблем, связанных с безопасностью применения рабепразола, в сравнении с контрольной группой здоровых пациентов, соответствующих по полу и возрасту. Из-за отсутствия клинических данных о применении рабепразола у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Зульбекс® у этой группы пациентов.

Использование в педиатрии

Препарат Зульбекс® не рекомендуется назначать детям, т.к. опыт применения препарата у этой группы пациентов отсутствует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта

Исходя из свойств рабепразола, маловероятно, что препарат Зульбекс® может нарушать способность управлять транспортными средствами или влиять на работу с техническими устройствами. В случае развития побочных эффектов (сонливость, головокружение, спутанность сознания) следует отказаться от управления транспортным средством и работы, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Существующий опыт преднамеренной или случайной передозировки рабепразолом ограничен. Максимально установленное принятое количество препарата не превышало 60 мг 2 раза/сут или 160 мг 1 раз/сут. Эффекты были незначительно выражены, соответствовали известному спектру нежелательных реакций, которые проходили самостоятельно без какого-либо дополнительного медицинского вмешательства.

Лечение: симптоматическое. Специфический антидот неизвестен. Диализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Рабепразол вызывает стойкое и длительное подавление секреции соляной кислоты в желудке. Может возникнуть взаимодействие с препаратами, всасывание которых зависит от значений pH.

Одновременное применение рабепразола с кетоконазолом или итраконазолом может привести к значительному снижению их концентрации в плазме крови, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы этих препаратов.

Ингибиторы протонной помпы, включая рабепразол, не следует применять одновременно с атазанавиром.

Рабепразол не обладает клинически значимым взаимодействием с амоксициллином и с другими препаратами, метаболизируемыми ферментами системы цитохрома CYP450, такими как варфарин, фенитоин, теофиллин и диазепам.

Рабепразол замедляет выведение некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся в печени путем микросомального окисления (диазепам, фенитоин, непрямые антикоагулянты).

Концентрации рабепразола и активного метаболита кларитромицина в плазме при одновременном приеме увеличиваются на 24% и 50%, соответственно.

Рабепразол при одновременном применении снижает концентрацию кетоконазола на 33%, дигоксина на 22%.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

И

ИБУКЛИН® (IBUCLIN)

IBUPROFEN, PARACETAMOL

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** оранжевого цвета, капсуловидные, с риской на одной стороне; для отдельных таблеток допускается мраморность окраски.

	1 таб.
ибупрофен	400 мг
парацетамол	325 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 120 мг, крахмал кукурузный – 76 мг, глицерол – 3 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 7 мг, кремния диоксид коллоидный – 5 мг, тальк – 8 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 6 cps – 11.32 мг, краситель желтый солнечный закат (E110) лак алюминиевый – 1.78 мг, макрогол 6000 – 2.2 мг, тальк – 4.06 мг, титана диоксид – 0.16 мг, полисорбат 80 – 0.16 мг, сорбиновая кислота – 0.16 мг, диметикон – 0.16 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (20) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами. Ибупрофен – НПВС, оказывает анальгезирующее, противовоспалительное, жаропонижающее действие. Угнетает ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов (медиаторов боли, воспаления и гипертермической реакции), как в очаге воспаления, так и в здоровых тканях, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления.

Dr. Reddy's
ИБУПРОФЕН и ПАРАЦЕТАМОЛ
ИБУКЛИН®
10 таблеток, покрытых оболочкой

Парацетамол – неизбирательно блокирует ЦОГ, преимущественно в ЦНС, слабо влияет на водно-солевой обмен и слизистую оболочку ЖКТ. Оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие. В воспаленных тканях пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что объясняет низкий противовоспалительный эффект.

Эффективность комбинации выше, чем отдельных компонентов. Ослабляет артралгию в покое и при движении, уменьшает утренню скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ибупрофен

Всасывание и распределение

Абсорбция – высокая, быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. T_{max} после приема внутрь – около 1-2 ч. Связывание с белками плазмы крови – более 90%.

Метаболизм и выведение

После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы медленно трансформируется в активную S-форму. Подвергается метаболизму.

Медленно проникает в полость суставов, накапливается в синовиальной жидкости, создавая в ней более высокие концентрации, чем в плазме крови. $T_{1/2}$ – около 2 ч. Более 90% выводится почками (в неизменном виде не более 1%) и, в меньшей степени, с желчью в виде метаболитов и их конъюгатов.

Парацетамол

Всасывание и распределение

Абсорбция – высокая, связывание с белками плазмы – менее 10% и незначительно увеличивается при передозировке. Сульфатный и глюкуронидный метаболиты не связываются с белками плазмы даже в относительно высоких концентрациях. C_{max} – 5-20 мкг/мл, T_{max} составляет 0.5-2 ч. Достаточно равномерно распределяется в жидких средах организма. Проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Около 90-95% парацетамола метаболизируется в печени с образованием неактивных конъюгатов с глюкуроновой кислотой (60%), таурином (35%) и цистеином (3%), а также небольшого количества гидроксилированных и деацетилированных метаболитов. Небольшая часть препарата гидроксилируется микросомальными ферментами с образованием высокоактивного N-ацетил-п-бензохинонимина, который связывается с сульфгидрильными группами глутатиона. При истощении запасов глутатиона в печени (при передозировке) ферментные системы гепатоцитов могут блокироваться, приводя к развитию их некроза.

Выведение

$T_{1/2}$ – 2-3 ч. Выводится почками, преимущественно в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов (менее 5% – в неизмененном виде). В грудное молоко проникает менее 1% от принятой дозы парацетамола.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с циррозом печени $T_{1/2}$ несколько увеличивается.

У пожилых пациентов снижается клиренс препарата и увеличивается $T_{1/2}$.

У детей способность к образованию конъюгатов с глюкуроновой кислотой ниже, чем у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ

- лихорадочные состояния (в т.ч. при гриппе и простудных заболеваниях);
- миалгия;
- невралгия;
- боли в спине;
- суставные боли, болевой синдром при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата;
- боли при ушибах, растяжениях, вывихах, переломах;
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром;
- зубная боль;
- альгидисменорея.

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь (до или через 2-3 ч после еды), не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Взрослым – по 1 таб. 3 раза/сут. Максимальная суточная доза – 3 таб.

Детям старше 12 лет (масса тела более 40 кг) – по 1 таб. 2 раза/сут.

Препарат не следует принимать более 5 дней как обезболивающее средство и более 3 дней как жаропонижающее без наблюдения врача.

Продолжение лечения препаратом возможно только после консультации с врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: НПВП-гастропатия – тошнота, рвота, изжога, анорексия, дискомфорт или боль в эпигастрии, диарея, метеоризм; редко – эрозивно-язвенные поражения, кровотечения; нарушение функции печени, гепатит, панкреатит; раздражение или сухость в полости рта, боль во рту, изъязвление слизистой оболочки десен, афтозный стоматит; запор.

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, бессонница, тревожность, нервозность, раздражительность, возбуждение, сонливость, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации; редко – асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями); снижение слуха, шум в ушах, нарушения зрения, токсическое поражение зрительного нерва, неясное зрение или двоение, скотома, амблиопия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, повышение АД, тахикардия.

Со стороны органов кроветворения: анемия (в т.ч. гемолитическая и апластическая), тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, лейкопения.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм.

Со стороны мочевыделительной системы: аллергический нефрит, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, отеки, полиурия, цистит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, диспноэ, аллергический ринит, сухость и раздражение глаз, отек конъюнктивы и век, эозинофилия, лихорадка, анафилактический шок, многоформная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Лабораторные показатели: снижение концентрации глюкозы в сыворотке, уменьшение гематокрита и гемоглобина, увеличение времени кровотечения, увеличение сывороточной концентрации креатинина, повышение активности печеночных трансаминаз.

Прочие: усиление потоотделения.

При длительном применении в высоких дозах: изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, кровотечения (желудочно-кишечное, десневое, маточное, геморроидальное), нарушение зрения (нарушение цветового зрения, скотома, амблиопия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- поражение зрительного нерва;
- генетическое отсутствие глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- заболевания системы крови;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- прогрессирующие заболевания почек,
- тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника;
- детский возраст до 12 лет;
- III триместр беременности;
- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата (в т.ч. к другим НПВС).

С *осторожностью:* ИБС, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, КК менее 60 мл/мин, язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, пожилой возраст, длительное использование НПВП, алкоголизм, тяжелые соматические заболевания, одновременный прием пероральных ГКС (в т.ч. преднизолона), антикоагулянтов (в т.ч. варфарина), антиагрегантов (в т.ч. ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина), вирусный гепатит, печеночная и/или почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести, доброкачественные гипербилирубинемии (синдром Жильбера, синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора), цирроз печени с портальной гипертензией, нефротический синдром.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В I и II триместрах беременности применение возможно только по назначению врача в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск для матери и потенциальный риск для плода. Применение препарата в III триместре беременности противопоказано.

При необходимости применения препарата в период лактации (грудного вскармливания) следует прекратить кормление грудью.

В *экспериментальных исследованиях* не установлено эмбриотоксическое, тератогенное и мутагенное действие компонентов препарата Ибуклин®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать одновременного применения препарата с другими лекарственными средствами, содержащими парацетамол и/или НПВС. При применении препарата более 5-7 дней по назначению врача следует контролировать показатели периферической крови и функциональное состояние печени.

При одновременном применении антикоагулянтов непрямого действия необходимо контролировать показатели свертывающей системы крови.

Следует избегать совместного приема препарата Ибуклин® с другими НПВС.

Во избежание возможного повреждающего действия на печень в период приема препарата не следует употреблять алкоголь.

Препарат может искажать результаты лабораторных исследований при количественном определении глюкозы мочевой кислоты в сыворотке крови, 17-кетостероидов (необходима отмена препарата за 48 ч до исследования).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациент должен воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: желудочно-кишечные расстройства (диарея, тошнота, рвота, анорексия, боль в эпигастральной области), увеличение протромбинового времени, кровотечение через 12-48 ч, заторможенность, сонливость, депрессия, головная боль, шум в ушах, нарушение сознания, нарушения сердечного ритма, снижение АД, проявления гепато- и нефротоксичности, судороги, возможно развитие гепатонекроза.

Лечение: промывание желудка в течение первых 4 ч; щелочное питье, форсированный диурез; активированный уголь внутрь, введение донаторов SH-групп и предшественников синтеза глутатиона – метионина через 8-9 ч после передозировки и N-ацетилцистеина внутрь или в/в – через 12 ч, антацидные препараты; гемодиализ; симптоматическая терапия. Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение N-ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении препарата Ибуклин® с лекарственными средствами возможно развитие различных эффектов взаимодействия.

При одновременном приеме с ацетилсалициловой кислотой ибупрофен снижает ее противовоспалительное и антиагрегантное действие (возможно повышение частоты развития острой коронарной недостаточности у больных, получающих в качестве антиагрегантного средства малые дозы ацетилсалициловой кислоты, после начала приема).

Сочетание с этанолом, ГКС кортикотропином повышает риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ.

Ибупрофен усиливает действие прямых (гепарина) и непрямых (производные кумарина и индандиона) антикоагулянтов, тромболитических агентов (алтеплаза, анистреплаза, стрептокиназа, урокиназа), антиагрегантов, колхицина – повышается риск развития геморрагических осложнений.

Усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических лекарственных средств.

Ослабляет эффекты гипотензивных лекарственных средств и диуретиков (за счет ингибирования синтеза почечных простагландинов).

Увеличивает концентрацию в крови дигоксина, препаратов лития и метотрексата.

Кофеин усиливает анальгезирующее действие ибупрофена.

Циклоспорин и препараты золота повышают нефротоксичность.

Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота, пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию препарата.

Миелотоксические лекарственные средства способствуют проявлению гематотоксичности препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.
Представительство в России
115035 Москва
Овчинниковская наб. 20, стр. 1, эт. 6
Тел: (495) 795-39-39; Факс: (495) 795-39-08

ИБУКЛИН ЮНИОР® (IBUCLIN JUNIOR)

IBUPROFEN, PARACETAMOL

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки диспергируемые [для детей] розового цвета с вкраплениями, плоскоцилиндрические, с фаской и риской на одной стороне, с фруктово-мятным запахом.

	1 таб.
ибупрофен	100 мг
парацетамол	125 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, крахмал кукурузный – 59.04 мг, лактоза – 5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 30 мг, глицерол – 2 мг, кремния диоксид коллоидный – 5 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) (Е124) – 0.2 мг, ароматизатор апельсиновый DC 100PH – 1.6 мг, ароматизатор ананасовый DC 106PH – 2.5 мг, масло листьев мяты перечной – 0.66 мг, аспартам – 10 мг, магния стеарат – 1 мг, тальк – 3 мг.

10 шт. – блистеры (1) в комплекте с ложкой для приготовления суспензии – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (2) в комплекте с ложкой для приготовления суспензии – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (20) в комплекте с ложкой для приготовления суспензии – пачки картонные.

☆ИБУФЕН® (IBUFEN)

IBUPROFEN

зарегистрировано и произведено
MEDANA PHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суспензия для приема внутрь (апельсиновая)*** оранжевого цвета с апельсиновым запахом; допускается разделение на жидкий слой и осадок, которые после перемешивания составляют однородную суспензию.

	100 мл
ибупрофен	2 г

Вспомогательные вещества: кармеллоза натрия – 0.97 г, макрогола глицерилгидроксистеарат – 1.14 г, сахароза – 34.2 г, глицерол – 5.7 г, магния алюминия силикат (вээгум) – 0.57 г, пропиленгликоль – 1.71 г, метилпарагидроксибензоат – 0.15 г, пропилпарагидроксибензоат – 0.05 г, натрия фосфата дигидрат – 0.46 г, лимонной кислоты моногидрат – 0.91 г, натрия сахаринат – 0.25 г, кросповидон – 0.14 г, ароматизатор апельсиновый – 0.34 г, краситель солнечный закат желтый (Е110) – 0.02 г, вода очищенная – до 100 мл.

100 г – флаконы темного стекла (1) в комплекте с ложкой-дозатором – пачки картонные.

100 г – флаконы пластиковые (1) в комплекте со шприцем-дозатором – пачки картонные

ИБУФЕН®
ибупрофен
для Детей
с 3-х месяцев

ИБУФЕН®
ибупрофен
для Детей
с 3-х месяцев

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС. Оказывает жаропонижающее, анальгезирующее и противовоспалительное действие.

Жаропонижающее действие обусловлено блокированием ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в каскаде арахидоновой кислоты ЦНС, которое приводит к уменьшению синтеза простагландинов, уменьшению их концентрации в цереброспинальной жидкости и к снижению возбуждения центра терморегуляции. Эффект понижения температуры при лихорадке начинается через 30 мин после приема препарата, его максимальное действие проявляется через 3 ч.

Ведущим механизмом анальгезирующего действия является снижение продукции простагландинов классов Е, F и I, биогенных аминов, что приводит к предупреждению развития гиперальгезии на уровне изменения чувствительности ноцицепторов. Анальгезирующее действие наиболее выражено при болях воспалительного характера.

Противовоспалительный эффект обусловлен угнетением активности ЦОГ и снижением синтеза простагландинов в воспалительных очагах, что приводит к уменьшению секреции медиаторов воспаления, снижению активности экссудативной и пролиферативной фазы воспалительного процесса.

Как и другие НПВС, ибупрофен проявляет антиагрегантную активность.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь более 80% ибупрофена абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови при приеме натощак – 45 мин, при приеме после еды – 1.5-2.5 ч; в синовиальной жидкости – 2-3 ч, где создаются большие концентрации, чем в плазме крови. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы ибупрофена медленно трансформируется в активную S-форму.

Связывание с белками плазмы крови (в основном с альбуминами) составляет 90%.

Ибупрофен не кумулирует в организме.

Метаболизм

Ибупрофен биотрансформируется, главным образом, в печени.

Подвергается пресистемному и постсистемному метаболизму.

Выведение

Ибупрофен имеет двухфазную кинетику элиминации с $T_{1/2}$ 2-2.5 ч. 60-90% препарата выводится почками в виде метаболитов и продуктов их конъюгации с глюкуроновой кислотой, в меньшей степени, с желчью и в неизмененном виде выделяется не более 1%. После приема разовой дозы препарат полностью выводится в течение 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Препарат предназначен только для лечения детей.

Повышенная температура тела различного генеза при:
- простудных заболеваниях;
- ОРВИ, в т.ч. гриппе;
- ангине (тонзиллите);
- детских инфекциях;
- поствакцинальных реакциях.

Болевой синдром различного происхождения слабой и умеренной интенсивности при:
- зубной боли, болезненном прорезывании зубов;
- ушной боли при воспалении среднего уха;
- головной боли, мигрени;
- невралгии;
- болях в мышцах, суставах, вследствие травм опорно-двигательного аппарата.

Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления в период применения, на прогрессирование заболевания не влияет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, после еды. Перед употреблением флакон следует взболтать до получения однородной суспензии.

Доза устанавливается в зависимости от возраста и массы тела ребенка.

Для точного дозирования суспензии к флакону прилагается дозатор (ложка или шприц).

Разовая доза составляет 5-10 мг/кг массы тела 3-4 раза/сут.

Максимальная суточная доза составляет 20-30 мг/кг массы тела.

Возраст (масса тела)	Разовая доза	Кратность приема
6-12 мес (7.7-9 кг)	2.5 мл (50 мг)	3 раза/сут
1-3 года (10-15 кг)	2.5 мл (50 мг)	3-4 раза/сут
4-6 лет (16-20 кг)	5 мл (100 мг)	3 раза/сут
7-9 лет (21-29 кг)	5 мл (100 мг)	4 раза/сут
10-12 лет (30-41 кг)	10 мл (200 мг)	3 раза/сут

Прием препарата в разовой дозе можно повторять каждые 6-8 ч. Не следует превышать максимальной суточной дозы.

Грудным детям от 3 до 6 месяцев (5-7.6 кг) *при поствакцинальных реакциях:* по 2.5 мл препарата, при необходимости – повторный прием 2.5 мл через 6 ч. Суточная доза препарата для **детей от 3 до 6 месяцев** не должна превышать 5 мл.

У детей от 3 до 6 месяцев препарат можно применять только после консультации с лечащим врачом.

Ибуфен® можно применять не более 3 дней в качестве жаропонижающего средства и не более 5 дней – в качестве обезболивающего.

Если лихорадка сохраняется более 3 дней, следует проконсультироваться с врачом.

Если болевой синдром сохраняется более 5 дней следует проконсультироваться с врачом.

Использование дозатора в форме шприца:

1. Отвинтить колпачок у флакона (нажать, вдавливая вниз, и провернуть против часовой стрелки).

2. Сильно вдавить дозатор в отверстие горловины флакона.

3. Содержимое флакона энергично взболтать.

4. Чтобы наполнить дозатор, флакон необходимо перевернуть вверх дном, а затем осторожно перемещать поршень дозатора вниз, влить содержимое до достижения желаемой отметки на шкале.

5. Перевернуть флакон в исходное положение и осторожно извлечь из него дозатор вращающим движением.

6. Наконечник дозатора расположить в ротовой полости ребенка, а затем, медленно нажимая на поршень, ввести содержимое дозатора.

7. После применения флакон следует закрыть, завинчивая крышку, а дозатор промыть питьевой водой и высушить.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: НПВС-гастропатия (тошнота, рвота, снижение аппетита, изжога, боль в животе, диарея, метеоризм, боль и дискомфорт в эпигастральной области); изъязвления слизистой оболочки десен и слизистой оболочки ЖКТ (в ряде случаев осложняется перфорацией и кровотечением); сухость слизистой оболочки полости рта, афтозный стоматит, панкреатит, запор, гепатит.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, нарушение сна, тревожность, сонливость, депрессия, психомоторное возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, галлюцинации, редко – асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями).

Со стороны органов чувств: снижение слуха, звон или шум в ушах, обратимый токсический неврит зрительного нерва, нечеткость зрения или диплопия, нарушение цветового зрения, сухость и раздражение глаз, отек конъюнктивы и век (аллергического генеза), скотома, амблиопия.

Со стороны органов кроветворения: анемия (в т.ч. гемолитическая, апластическая), тромбоцитопения и тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, лейкопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия, повышение АД.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, аллергический нефрит, нефротический синдром (отеки), полиурия, цистит.

Аллергические реакции: кожный зуд, кожная сыпь (эритематозная или крапивница), ангионевротический отек, анафилактоидные реакции, анафилактический шок, бронхоспазм, лихорадка, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эозинофилия, аллергический ринит.

Прочие: усиление потоотделения.

В случае появления каких-либо из перечисленных побочных эффектов необходимо прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ибупрофену или другим НПВС (в т.ч. ацетилсалициловой кислоте), а также к вспомогательным компонентам препарата;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, язвенный колит, пептическая язва, болезнь Крона – язвенный колит);
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК< 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек;
- тяжелая печеночная недостаточность, активное заболевание печени;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- воспалительные заболевания кишечника;
- дефицит сахаразы/изомальтазы;
- непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- нарушения свертывания крови (в т.ч. гемофилия, удлинение времени кровотечения, склонность к кровотечениям, геморрагический диатез);
- детский возраст до 3 месяцев.

С осторожностью: цирроз печени с портальной гипертензией; печеночная и/или почечная недостаточность; артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность; нефротический синдром; гипербилирубинемия; наличие инфекции Helicobacter pylori; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе); гастрит; энтерит; колит; заболевания крови неясной этиологии (лейкопения и анемия); длительное применение НПВС; тяжелые соматические заболевания; одновременный прием пероральных ГКС (в т.ч. преднизолона); антикоагулянтов (в т.ч. варфарина); антиагрегантов (в т.ч. клопидогрела). Ибуфен® содержит в составе сахар, поэтому необходимо с осторожностью применять его у пациентов с сахарным диабетом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Назначение Ибуфена при беременности возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

При необходимости назначения Ибуфена в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У больных бронхиальной астмой или другими заболеваниями, протекающими с бронхоспазмом, ибупрофен может повышать риск развития бронхоспазма. Применение препарата у этих пациентов допустимо только при условии соблюдения большой осторожности, а в случае затруднений дыхания следует немедленно обратиться к врачу.

Во время длительного лечения НПВС необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек.

Для предупреждения развития НПВС-гастропатии рекомендуется комбинировать с препаратами простагландина Е (мизопростол). При появлении симптомов НПВС-гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастродуоденоскопии, анализ крови с определением гемоглобина, гематокрита, анализ кала на скрытую кровь.

При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования.

В период лечения не рекомендуется прием препаратов, содержащих этанол.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ Ибуфен® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом.

В 1 мл суспензии препарата Ибуфен® содержится около 0.34 г сахарозы, что соответствует приблизительно 0.03 ХЕ. Таким образом, в минимальной разовой дозе препарата, равной 2.5 мл, содержится 0.85 г сахарозы (соответствует 0.075 ХЕ); в максимальной разовой дозе препарата, равной 15 мл, содержится 5.13 г сахарозы (соответствует 0.45 ХЕ)

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Учитывая возможность развития значимых побочных эффектов, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: боли в животе, тошнота, рвота, заторможенность, головная боль, шум в ушах, депрессия, сонливость, метаболический ацидоз, кома, геморрагический диатез, снижение АД, судороги, остановка дыхания, острая почечная недостаточность, нарушения функции печени, тахикардия, брадикардия, фибрилляция предсердий. Дети до 5 лет особенно склонны к апноэ, коме и судорогам.

Серьезные последствия, связанные с токсическим действием препарата проявляются обычно после приема дозы, превышающей 400 мг/кг массы тела. В случае передозировки необходимо немедленно обратиться к врачу.

Лечение: промывание желудка (только в течение часа после приема препарата), активированный уголь, щелочное питье, симптоматическая терапия (коррекция кислотно-основного состояния, АД).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует применять ибупрофен одновременно с другими НПВС. Например, ацетилсалициловая кислота снижает противовоспалительное действие ибупрофена и усиливает побочное действие.

Следует, по возможности, избегать одновременного применения ибупрофена и диуретиков, ввиду ослабления диуретического эффекта и риска развития почечной недостаточности.

Ибупрофен снижает гипотензивную активность вазодилататоров (в т.ч. ингибиторов АПФ).

Ибупрофен усиливает эффект пероральных гипогликемических средств (особенно производных сульфонилмочевины) и инсулина.

Индукторы микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, повышая риск развития тяжелых гепатотоксических реакций.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию ибупрофена.

Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота, пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии.

Средства с миелотосическим действием усиливают проявления гематотоксичности препарата.

Циклоспорины, препараты золота усиливают влияние ибупрофена на синтез простагландинов в почках, что проявляется повышением нефротоксичности.

Ибупрофен повышает плазменную концентрацию циклоспорина и вероятность развития его гепатотоксических эффектов.

Препараты, блокирующие канальцевую секрецию, уменьшают выведение и повышают плазменную концентрацию ибупрофена.

Усиливает действие непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков (повышение риска появления геморрагических осложнений).

Увеличивает концентрацию в крови дигоксина, метотрексата и препаратов лития.

Кофеин усиливает анальгезирующий эффект ибупрофена.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

Вскрытый флакон следует использовать в течение 6 месяцев.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

ИЗАКАРДИН® (ISACARDIN)

ISOSORBIDE DINITRATE

зарегистрировано
ТЕХНОКОМ ООО
(Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)
(Россия)
произведено и упаковано
ФАРМАК ПАО (Украина)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бесцветный.

	1 мл	1 амп.
изосорбида динитрат	1 мг	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9 мг, вода д/и – до 1 мл.

10 мл – ампулы стеклянные с цветным кольцом излома (5) – кассеты из полиэтилентерефталата (2) – пачки картонные.

10 мл – ампулы стеклянные без цветного кольца излома (5) – кассеты из полиэтилентерефталата (2) – пачки картонные.

ИЗАКАРДИН®
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл
СТЕРИЛЬНО
Изосорбида динитрат
10 ампул по 10 мл
ВНУТРИВЕННО
Отпуск по рецепту
Применять по назначению врача
Фармамед.РФ
10 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический вазодилататор, влияющий преимущественно на венозные сосуды. Оказывает антиангинальное действие, вызывает гипотензивный эффект. Механизм действия связан с высвобождением оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) в эндотелии сосудов, вызывающего активацию внутриклеточной гуанилатциклазы, следствием чего является повышение содержания цГМФ (медиатор вазодилатации), что, в конечном счете, приводит к расслаблению гладких мышц сосудов.

Изосорбида динитрат действует на периферические артерии и вены. Расслабление вен приводит к снижению венозного возврата к сердцу (преднагрузка), что снижает давление наполнения левого желудочка. Также происходит (хотя и в меньшей степени) расширение артериальных сосудов, что сопровождается снижением АД, уменьшением ОПСС (постнагрузка). Снижение пред- и постнагрузки приводит к снижению потребления кислорода миокардом. Способствует перераспределению коронарного кровотока в пользу субэндокардиальных зон, особенно при атеросклерозе коронарных артерий (преимущественно крупных). Вазодилатация коллатеральных артерий может улучшать кровоснабжение миокарда. Купирует коронароспазм; улучшает гемодинамику у пациентов с хронической сердечной недостаточностью как в покое, так и при физической нагрузке.

Снижая потребление кислорода миокардом и улучшая доставку кислорода к ишемизированным участкам, уменьшает зону повреждения миокарда, расслабляет также гладкие мышцы бронхов, ЖКТ, желче- и мочевыводящих путей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Поскольку раствор Изакардина применяется в/в, то отсутствует эффект "первого прохождения" через печень.

Изосорбида динитрат метаболизируется благодаря участию ферментной системы глютатион-S-трансферазы. Активные метаболиты, образующиеся при отщеплении нитрогруппы, изосорбид-2-нитрат и изосорбид-5-нитрат, имеют $T_{1/2}$ от 1.5 до 2 ч или от 4 до 6 ч соответственно. $T_{1/2}$ изосорбида динитрата, введенного в/в, составляет 10 мин.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование затяжного приступа стенокардии (в т.ч. нестабильная или вазоспастическая стенокардия);
- острый инфаркт миокарда;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- контроль АД при его повышении перед и во время хирургических операций, особенно в сердечно-сосудистой хирургии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования устанавливается индивидуально в соответствии с клиническим состоянием пациента и показателями гемодинамики.

Вводят в/в медленно. Рекомендуемая начальная доза от 1-2 мг/ч в зависимости от реакции больного (при условии мониторирования АД, ЧСС, ЭКГ и диуреза). Максимальная доза препарата составляет 8-10 мг/ч. Для пациентов с сердечной недостаточностью, как правило, требуются повышенные дозы – в отдельных случаях до 50 мг/ч. Средняя доза составляет приблизительно 7.5 мг/ч.

Пациентам, которые раньше принимали органические нитраты (например, изосорбида динитрат, изосорбида-5-мононитрат) можно вводить более высокие дозы препарата Изакардин® для достижения желаемого гемодинамического действия.

Концентрат Изакардин® 1 мг/мл следует вводить в растворенном виде в/в с помощью автоматических инфузионных систем (или в крайнем случае в виде капельной инфузии) в больничных условиях под постоянным мониторированием показателей сердечно-сосудистой системы.

Для приготовления раствора концентрацией 100 мкг/мл (0.01%) – 50 мл концентрата Изакардин® 1 мг/мл (5 ампул по 10 мл) необходимо развести в 450 мл 0.9% раствора хлорида натрия.

Для приготовления раствора концентрацией 200 мкг/мл (0.02%) – 100 мл концентрата Изакардин® 1 мг/мл (10 ампул по 10 мл) необходимо развести в 400 мл 0.9% раствора хлорида натрия.

Таблица расчета дозы препарата

Доза	0.01% раствор		0.02% раствор	
мг/ч	мл/ч	капли/мин	мл/ч	капли/мин
1	10	3-4	5	1-2
2	20	7	10	3
3	30	10	15	5
4	40	13	20	7
5	50	17	25	8
6	60	20	30	10
7	70	23	35	12
8	80	27	40	13
9	90	30	45	15
10	100	33	50	17

1 мл соответствует 20 каплям.

В зависимости от клинической картины, показателей гемодинамики и ЭКГ лечение может быть продолжено до 3 дней или дольше.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможные побочные эффекты приведены ниже по системам организма и частоте возникновения: очень часто (>1/10), часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – тахикардия, ортостатическая гипотензия; нечасто – парадоксальное усиление приступов стенокардии, коллапс (иногда сопровождающийся брадиаритмией и обмороком), преходящая гипоксемия вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ИБС – может приводить к гипоксии миокарда).

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота, рвота; очень редко – изжога.

Со стороны ЦНС: очень часто – головная боль; часто – сонливость, головокружение.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожные аллергические реакции (в т.ч. сыпь), гиперемия кожи лица; очень редко – ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна – эксфолиативный дерматит.

Общие расстройства: часто – астения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острое нарушение кровообращения (шок, коллапс);
- кардиогенный шок (если не проводятся мероприятия по поддержанию конечного диастолического давления);
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- констриктивный перикардит;
- тампонада сердца;
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.);
- тяжелая гиповолемия;
- тяжелая анемия;
- тяжелый аортальный и субаортальный стеноз, митральный стеноз;
- кровоизлияние в мозг;
- закрытоугольная глаукома;
- одновременный прием ингибиторов ФДЭ5 (в т.ч. силденафила, варденафила в предшествующие 24 ч, тадалафила в предшествующие 48 ч и более);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим нитросоединениям.

С осторожностью:

- низкое давление наполнения левого желудочка, в т.ч. при остром инфаркте миокарда, нарушении функции левого желудочка (например, при левожелудочковой недостаточности);
- аортальный и/или митральный стеноз;
- заболевания, сопровождающиеся повышенным внутричерепным давлением (до настоящего время повышение внутричерепного давления наблюдалось только после внутривенного введения нитроглицерина в высоких дозах);
- склонность к ортостатической гипотензии;
- тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- гипотиреоз;
- недостаточное и неполноценное питание;
- беременность;
- период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Изакардин® при беременности и в период лактации возможно только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает риск для плода и/или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения необходим контроль следующих показателей сердечно-сосудистой системы: АД (не ниже 100 мм рт.ст.), ЭКГ-мониторинг, ЧСС, объема мочеотделения (катетер).

Инфузионные материалы, сделанные из поливинилхлорида или полиуретана, вызывают потерю активного составляющего в результате адсорбции, что приходится восполнять за счет увеличения дозы. Приготовленный рабочий раствор препарата Изакардин® следует предохранять от воздействия интенсивного света.

В случае выпадения кристаллов (помутнения) препарат использовать не рекомендуется. Раствор должен быть использован в течение 24 ч после разведения!

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: снижение АД менее 90 мм рт.ст., бледность, повышенное потоотделение, нитевидный пульс, тахикардия, постуральное головокружение, пульсирующая головная боль, слабость, головокружение, тошнота, рвота, диарея, метгемоглобинемия, цианоз с последующим развитием тахипноэ, чувства тревожности, утратой сознания и остановкой сердца.

Применение высоких доз препарата может вызвать повышение внутричерепного давления, что может вызвать церебральные симптомы.

Лечение: прекращают дальнейшее введение препарата. Следует опустить изголовье кровати и приподнять ноги больного. Как правило, АД при этом нормализуется в течение 15-20 мин после прекращения введения препарата.

В случае тяжелой артериальной гипотензии, должно быть произведено возмещение ОЦК. В исключительных случаях, для поддержания кровообращения можно ввести норэпинефрин (норадреналин) и/или допамин.

Введение эпинефрина (адреналина) и родственных ему соединений противопоказано!

При метгемоглобинемии в зависимости от степени тяжести назначаются в/в аскорбиновая кислота в форме натриевой соли; оксигенотерапия, гемодиализ, обменное переливание крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно усиление гипотензивного действия при применении изосорбида динитрата с:

- гипотензивными средствами (например, бета-адреноблокаторами, диуретиками, блокато-

рами медленных кальциевых каналов, ингибиторами АПФ);
- сосудорасширяющими средствами (вазодилататорами);
- антипсихотическими средствами (нейролептиками);
- трициклическими антидепрессантами;
- этанолом и этанолсодержащими средствами.

При одновременном приеме препарата и ингибиторов ФДЭ5 (в т.ч. силденафила, тадалафила, варденафила) возможно потенцирование гипотензивного действия.

При одновременном применении с дигидроэрготамином возможно увеличение концентрации и усиление его гипотензивного действия.

Изосорбида динитрат при в/в введении ослабляет антикоагулянтный эффект гепарина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФАРМАМЕД ООО
194292 Санкт-Петербург
5-й Верхний пер. 19, лит. А
Тел.: (812) 647-02-46

ИЗАКАРДИН® (ISACARDIN) спрей

ISOSORBIDE DINITRATE

зарегистрировано
ТЕХНОКОМ ООО
(Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)
(Россия)
произведено
НПФ МИКРОХИМ ООО (Украина)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Спрей подъязычный дозированный прозрачный, бесцветный или желтоватого цвета, со спиртовым запахом.

	1 доза	1 фл.
изосорбида динитрат	1.25 мг	375 мг

Вспомогательные вещества: макрогол 400 (полиэтиленоксид 400) – 1.8 г, этанол 96% – до 15 мл.

15 мл (300 доз) – флаконы темного стекла (1) с механическим насосом дозирующего действия и распылителем – пачки картонные.

Спрей подъязычный дозированный
1,25 мг/доза
15 мл
ИЗАКАРДИН®
спрей
Изосорбида динитрат
Количество доз не менее 300
Фармамед.РФ
Спрей подъязычный дозированный
1,25 мг/доза, 15 мл
ИЗАКАРДИН
СПРЕЙ
Изосорбида динитрат
Количество доз не менее 300

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический вазодилататор с преимущественным влиянием на венозные сосуды. Стимулирует образование оксида азота (эндотелиального релаксирующего фактора) в эндотелии сосудов, вызывающего активацию внутриклеточной гуанилатциклазы, следствием чего является увеличение циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), медиатора вазодилатации. Уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет снижения преднагрузки (уменьшает конечно- диастолический объем (КДО) левого желудочка и снижает систолическое напряжение его стенок). Обладает коронарорасширяющим действием.

Действует на периферические артерии и вены. Расслабление вен приводит к снижению венозного возврата к сердцу (преднагрузка), что снижает давление наполнения левого желудочка. Также происходит (хотя и в меньшей степени) расширение артериальных сосудов, что сопровождается снижением АД, уменьшением ОПСС (постнагрузка).

Снижение пред- и постнагрузки приводит к снижению потребления кислорода миокардом. Улучшая доставку кислорода к ишемизированным участкам, уменьшает зону повреждения миокарда.

Снижает приток крови к правому предсердию, способствует снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких. Способствует перераспределению коронарного кровотока в области со сниженным кровообращением. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных с ИБС, стенокардией.

Расширяет сосуды головного мозга, твердой мозговой оболочки, что может сопровождаться головной болью.

Как и к другим нитратам, развивается перекрестная толерантность. После отмены (перерыва в лечении) чувствительность к нему быстро восстанавливается.

После распыления на слизистую оболочку полости рта эффект проявляется через 30 сек и продолжается 15-120 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция высокая. Биодоступность через слизистую ротовой полости – 60%. Связывание с белками плазмы крови – 30%.

Метаболизм и выведение

$T_{1/2}$ составляет 60 мин. Метаболизируется в печени до двух активных метаболитов: изосорбида-5-мононитрата (доля которого составляет 75-85%, $T_{1/2}$ – 5 ч) и изосорбида-2-мононитрата (составляющего 15-25% с $T_{1/2}$ 2.5 ч). Выводится препарат почками (почти полностью в виде метаболитов).

ПОКАЗАНИЯ

- купирование приступов стенокардии;
- профилактика приступов стенокардии (в т.ч. перед физической нагрузкой);
- острый инфаркт миокарда (в т.ч. осложненный острой левожелудочковой недостаточностью);
- состояние после перенесенного инфаркта миокарда.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Изакардин® спрей используют путем распыления на слизистую оболочку полости рта, под язык.

Раствор не следует вдыхать. Следует поднести спрей вплотную ко рту и, нажав на распылитель, впрыснуть раствор в полость рта:
- сделать глубокий вдох;
- задержать дыхание;
- впрыснуть раствор в рот (при этом может появиться легкое жжение языка);
- закрыть рот и около 30 секунд дышать через нос.

В одной дозе препарата содержится 1.25 мг изосорбида динитрата.

Для *купирования приступа стенокардии* или *перед физической или эмоциональной нагрузкой, которая может вызвать приступ*, нужно впрыснуть спрей в рот 1-3 раза с интервалом в 30 сек между впрыскиваниями на фоне задержки дыхания. Разовую дозу из 3 впрыскиваний для купирования приступа можно увеличить только по рекомендации врача.

При *остром инфаркте миокарда* и *острой сердечной недостаточности* терапию проводят под контролем АД, ЧСС и наблюдением врача, начинают с 1-3 вспрыскиваний, с 30 секундным интервалом между вспрыскиваниями; при отсутствии эффекта через 5 мин можно повторить 1 вспрыскивание; если улучшения не наступает, то через 10 мин еще раз повторить 1 вспрыскивание.

При первом применении препарата Изакардин® спрей или при перерыве в использовании более суток следует несколько раз нажать на распылитель до появления первых капель раствора. При применении флакончик спрея нужно держать вертикально распылителем вверх. Избегать попадания спрея в глаза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов приведена согласно классификации ВОЗ: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 и < 1/10), нечасто (> 1/1000 и < 1/100), редко (> 1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту развития не представляется возможным).

Со стороны ЦНС: очень часто – головная боль; часто – головокружение, сонливость, слабость, нечеткость зрительного восприятия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия; нечасто – "парадоксальное" усиление приступов стенокардии, коллапс (сопровождающийся брадиаритмией и обмороком), преходящая гипоксемия вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ИБС может приводить к гипоксии миокарда).

Со стороны пищеварительной системы: часто – жжение языка; нечасто – тошнота, рвота; очень редко – изжога.

Со стороны кожных покровов: нечасто – кожные аллергические реакции (в т.ч. кожная сыпь), "приливы" крови к коже лица; очень редко – ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна – эксфолиативный дерматит.

Прочие: часто – астения.

Возможно развитие толерантности, в т.ч. перекрестной к другим нитратам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острое нарушение кровообращения (шок, коллапс);
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., диастолическое АД ниже 60 мм рт.ст.);
- тяжелая гиповолемия;
- кардиогенный шок, если невозможна коррекция конечного диастолического давления левого желудочка с помощью внутриаортальной контрпульсации или препаратов с положительным инотропным действием;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, констриктивный перикардит, тампонада сердца;
- тяжелый аортальный, субаортальный и митральный стеноз;
- кровоизлияние в мозг;
- тяжелая анемия;
- одновременный прием ингибиторов ФДЭ-5 (в т.ч. силденафил, варденафил, тадалафил) – риск выраженного снижения АД;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к нитратам или другим компонентам препарата.

С *осторожностью:*
- при низком давлении наполнения левого желудочка, в т.ч. при остром инфаркте миокарда;
- при аортальном или митральном стенозе;
- при склонности к ортостатическим реакциям (резкое снижение АД при изменении положения тела);
- при заболеваниях, сопровождающиеся повышением внутричерепного давления (в т.ч. геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма);
- при тяжелой почечной недостаточности;
- при печеночной недостаточности (риск развития метгемоглобинемии);
- при гипертиреозе;
- при закрытоугольной глаукоме;
- в пожилом возрасте;
- при недостаточном и неполноценном питании;
- токсический отек легких.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Изакардин® спрей при беременности возможно только в случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода и ребенка, и должно проводиться под контролем врача.

При необходимости применения изосорбида динитрата в период грудного вскармливания грудное вскармливание рекомендуется прекратить, т.к. имеются сведения о проникновении нитратов в грудное молоко.

При необходимости экстренного применения препарата Изакардин® спрей, например, для купирования приступа стенокардии, необходимо установить наблюдение за ребенком на предмет развития возможных побочных эффектов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период терапии необходим контроль АД и ЧСС.

Следует избегать резкой отмены препарата, дозу снижать постепенно. Частое назначение и высокие дозы могут вызывать развитие толерантности, в этом случае рекомендуется отмена на 24-48 ч, или после 3-6 недель регулярного приема делать перерыв на 3-5 дней, заменив на это время препарат Изакардин® спрей другими антиангинальными средствами.

Особенно тщательное врачебное наблюдение необходимо при остром инфаркте миокарда со сниженным давлением наполнения желудочков.

Раствор содержит около 85% этанола. В период лечения препаратом Изакардин® спрей следует исключить употребление этанола (алкоголя).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата Изакардин® спрей необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами (риск головокружения).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), бледность, повышенное потоотделение, нитевидный пульс, тахикардия, головокружение, головная боль, слабость, обморок, тошнота, рвота, диарея, метгемоглобинемия (сопровождающаяся тахипноэ, чувством тревоги, потерей сознания, остановкой сердца). При применении в высоких дозах может повышаться внутричерепное давление.

Лечение: в легких случаях – перевод пациента в положение "лежа" с приподнятыми ногами или с опущенным головным концом кровати; в более серьезных случаях, при выраженном снижении АД – восполнение ОЦК, введение норэпинефрина или других вазоконстрикторов (сосудосуживающих препаратов), например, фенилэфрин, допамин (применение эпинефрина не рекомендуется); при метгемоглобинемии – аскорбиновая кислота – 1 г внутрь или в форме натриевой соли в/в 0.1-0.15 мл/кг 1% раствора (до 50 мл), оксигенотерапия, ИВЛ, гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно усиление гипотензивного действия препарата Изакардин® спрей при одновременном приеме с другими сосудорасширяющими средствами (вазодилататорами), гипотензивными средствами, бета-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, антипсихотическими средствами (нейролептиками) и трициклическими антидепрессантами, в сочетании с этанолом, а также – с ингибиторами ФДЭ 5 (в т.ч. силденафилом, варденафилом, тадалафилом).

При одновременном применении с прокаинамидом, хинидином также возможно усиление гипотензивного эффекта.

При комбинации с амиодороном, пропранололом, блокаторами медленных кальциевых каналов (верапамилом, нифедипином и другими) возможно усиление антиангинального эффекта.

Одновременное применение изосорбида динитрата с дигидроэрготамином может привести к увеличению концентрации в плазме крови последнего и, таким образом, усилить его гипертензивное действие.

При одновременном применении с м-холиноблокаторами (атропин) возрастает вероятность повышения внутриглазного давления.

Нитросоединения могут снижать терапевтический эффект норэпинефрина (норадреналина).

Барбитураты ускоряют метаболизм и снижают концентрацию нитросоединений в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 30°С, вдали от огня. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФАРМАМЕД ООО
194292 Санкт-Петербург
5-й Верхний пер. 19, лит. А
Тел.: (812) 647-02-46

ИЗО-ЭРЕМФАТ (ISO-EREMFAT)

ISONIAZID, RIFAMPICIN

зарегистрировано
RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
произведено
FATOL ARZNEIMITTEL
subsidiary of RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
изониазид	100 мг
рифампицин	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 11.785 мг, коповидон – 4 мг, кроскармеллоза натрия – 19.58 мг, кросповидон – 1.055 мг, гипромеллоза – 2.2 мг, магния стеарат (растительный) – 3.89 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.9 мг, сорбитол – 99.7 мг, тальк – 3.89 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 7.25 мг, макрогол 6000 – 0.76 мг, пропиленгликоль – 0.83 мг, железа оксид красный (Е172) – 0.42 мг, железа оксид желтый (Е172) – 0.42 мг, титана диоксид (Е171) – 0.32 мг.

100 шт. – контейнеры полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с насечкой на одной стороне.

	1 таб.
изониазид	150 мг
рифампицин	300 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 20.17 мг, коповидон – 6 мг, кроскармеллоза натрия – 38 мг, кросповидон – 2.1 мг, гипромеллоза – 3.333 мг, магния стеарат (растительный) – 7.6 мг, кремния диоксид коллоидный – 5.8 мг, сорбитол – 199.4 мг, тальк – 7.6 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 10.88 мг, макрогол 6000 – 1.14 мг, пропиленгликоль – 1.24 мг, железа оксид красный (Е172) – 0.63 мг, железа оксид желтый (Е172) – 0.63 мг, титана диоксид (Е171) – 0.48 мг.

100 шт. – контейнеры полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ИЗОЗИД КОМП. (ISOZID COMP.)

ISONIAZID, PYRIDOXINE

зарегистрировано и произведено
FATOL ARZNEIMITTEL GmbH (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и штампом "300" – на другой.

	1 таб.
изониазид	300 мг
пиридоксина гидрохлорид	60 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 30 мг, макрогол 6000 – 6 мг, кополивидон – 12 мг, кросповидон – 6 мг, тальк – 4 мг, кальция гидрофосфат – 2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 3.4 мг, титана диоксид (Е171) – 1.8 мг, макрогол 6000 – 1.8 мг.

100 шт. – контейнеры полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ИЗОПРИНОЗИН (ISOPRINOSINE)

INOSINE PRANOBEX

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
Lusomedicamenta-Sociedade Tecnica Farmaceutica (Португалия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклой формы, с легким аминовым запахом, с риской на одной стороне.

	1 таб.
инозин пранобекс	500 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 67 мг, крахмал пшеничный – 67 мг, повидон – 10 мг, магния стеарат – 6 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки
ИЗОПРИНОЗИН
Инозин пранобекс
500 мг
30 ТАБЛЕТОК

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуностимулирующий препарат с противовирусным действием. Изопринозин – синтетическое комплексное производное пурина, обладающее иммуностимулирующей активностью и неспецифическим противовирусным действием. Восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии, повышает бластогенез в популяции моноцитарных клеток, стимулирует экспрессию мембранных рецепторов на поверхности Т-хелперов, предупреждает снижение активности лимфоцитарных клеток под влиянием глюкокортикоидов, нормализует включение в них тимидина. Изопринозин оказывает стимулирующее влияние на активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, функции Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает продукцию IgG, интерферона гамма, интерлейкинов (ИЛ)-1 и ИЛ-2, снижает образование провоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов.

Препарат проявляет противовирусную активность in vivo в отношении вирусов Herpes simplex, цитомегаловируса и вируса кори, вирус Т-клеточной лимфомы человека тип III, полиовирусов, гриппа А и В, ЕСНО-вирус (энтероцитопатогенный вирус человека), энцефаломиокардита и конского энцефалита. Механизм противовирусного действия Изопринозина связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов. Усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами интерферонов альфа и гамма, обладающих противовирусными свойствами.

При комбинированном назначении усиливает действие интерферона-альфа, противовирусных средств ацикловира и зидовудина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} активного вещества в плазме крови определяется через 1-2 ч.

Метаболизм

Быстро подвергается метаболизму. Метаболизируется аналогично эндогенным пуриновым нуклеотидам с образованием мочевой кислоты, N-N-диметиламино-2-пропранолон метаболизируется до N-оксида, а пара-ацетамидобензоат – до о-ацилглюкуронида. Не обнаружено кумуляции препарата в организме.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 3.5 ч для N-N-диметиламино-2-пропранолона и 50 мин – для пара-ацетамидобензоата. Выводится почками. Элиминация препарата и его метаболитов из организма происходит в течение 24-48 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение гриппа и других ОРВИ;
- инфекции, вызываемые вирусом Herpes simplex типов 1, 2, 3 и 4: генитальный и лабиальный герпес, герпетический кератит;
- опоясывающий лишай, ветряная оспа;
- инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр;
- цитомегаловирусная инфекция;
- корь тяжелого течения;
- папилломавирусная инфекция: папилломы гортани/голосовых связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция гениталий у мужчин и женщин, бородавки;
- контагиозный моллюск.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки принимают после еды, запивая небольшим количеством воды.

Рекомендуемая суточная доза для **взрослых и детей в возрасте 3 лет и старше (с массой тела от 15-20 кг)** составляет 50 мг/кг массы тела в 3-4 приема (для **взрослых** – 6-8 таб./сут, для **детей** – по 1/2 таб. на 5 кг массы тела/сут).

При *тяжелых формах инфекционных заболеваний* доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела/сут, разделенных на 4-6 приемов. Максимальная суточная доза для **взрослых** 3-4 г/сут, для **детей** – 50 мг/кг/сут.

Продолжительность лечения при *острых заболеваниях* у **взрослых и детей** обычно составляет от 5 до 14 дней. Лечение необходимо продолжать до момента исчезновения клинических симптомов и в течение еще 2 дней уже при отсутствии симптомов. При необходимости длительность лечения может быть увеличена индивидуально под контролем врача.

При *хронических рецидивирующих заболеваниях* у **взрослых и детей** лечение необходимо продолжать несколькими курсами по 5-10 дней с перерывом в приеме в 8 дней.

Для *проведения поддерживающей терапии* доза может быть снижена до 500-1000 мг/сут (1-2 таб.) в течение 30 дней.

При *герпетической инфекции* **взрослым и детям** препарат назначают в течение 5-10 дней до исчезновения симптомов заболевания, в бессимптомный период – по 1 таб. 2 раза/сут в течение 30 дней для уменьшения числа рецидивов.

При *папилломавирусной инфекции* **взрослым** препарат назначают по 2 таб. 3 раза/сут, **детям** – по 1/2 таб. на 5 кг/массы тела/сут в 3-4 приема в течение 14-28 дней в виде монотерапии.

При *рецидивирующих остроконечных кондиломах* **взрослым** препарат назначают по 2 таб. 3 раза/сут, **детям** – по 1/2 таб. на 5 кг/массы тела/сут в 3-4 приема, либо в качестве монотерапии или в комбинации с хирургическим лечением в течение 14-28 дней, далее с трехкратным повторением указанного курса с интервалами в 1 месяц.

При *дисплазии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека,* назначают по 2 таб. 3 раза/сут в течение 10 дней, далее проводят 2-3 аналогичных курса с интервалом 10-14 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота развития побочных эффектов после применения препарата классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: часто (≥1%, <10%), иногда (≥0.1%, <1%).

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, боль в эпигастрии, временное повышение активности трансаминаз и ЩФ в плазме крови; иногда – диарея, запор.

Дерматологические реакции: часто – зуд.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, слабость; иногда – сонливость, бессонница.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда – полиурия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в суставах.

Со стороны обмена веществ: часто – обострение подагры, повышение концентрации мочевины в плазме крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- мочекаменная болезнь;
- подагра;
- аритмии;
- хроническая почечная недостаточность;
- детский возраст до 3 лет (масса тела до 15-20 кг);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения Изопринозина при беременности и в период лактации не установлена, поэтому применение препарата не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

После 2 недель применения Изопринозина рекомендуется провести контроль содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче.

При длительном приеме после 4-х недель применения целесообразно каждый месяц проводить контроль функции печени и почек (активность трансаминаз в плазме крови, уровень креатинина, мочевой кислоты).

Необходимо контролировать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови при назначении Изопринозина в сочетании с препаратами, увеличивающими уровень мочевой кислоты или препаратами, нарушающими функцию почек.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет специальных противопоказаний.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки Изопринозина не описаны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении иммунодепрессанты могут снижать эффективность Изопринозина.

Ингибиторы ксантиноксидазы и урикозурические средства (в т.ч. диуретики) могут способствовать риску повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови пациентов, принимающих Изопринозин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

ИЗОПТИН® СР 240 (ISOPTIN SR 240)

VERAPAMIL

зарегистрировано и произведено
ABBOTT GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, продолговатой формы, с поперечными рисками с обеих сторон, на одной стороне выгравировано два знака "Δ".

	1 таб.
верапамила гидрохлорид	240 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 78.8 мг, натрия альгинат – 320 мг, повидон К30 – 48 мг, магния стеарат – 3.2 мг, вода очищенная – 30 мг.

Состав пленочного покрытия: гипромеллоза 2910 – 4.9 мг, макрогол 400 – 1.26 мг, макрогол 6000 – 0.84 мг, тальк – 8.4 мг, титана диоксид – 6.16 мг, лак алюминиевый (краситель хинолиновый желтый (Е104) + краситель индигокармин (Е132)) – 0.14 мг, воск гликолиевый горный – 0.3 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ИЛАРИС® (ILARIS)

CANAKINUMAB

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения в виде порошка белого цвета.

	1 фл.
канакинумаб	150 мг

Вспомогательные вещества: L-гистидин – 2.801 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат – 1.673 мг, полисорбат 80 – 0.6 мг, сахароза – 92.35 мг, хлористоводородная кислота 1М – до pH 6.5.

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 6 мл (1) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения в виде порошка белого цвета; приложенный растворитель – прозрачная бесцветная жидкость.

	1 фл.
канакинумаб	150 мг

Вспомогательные вещества: L-гистидин – 2.801 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат – 1.673 мг, полисорбат 80 – 0.6 мг, сахароза – 92.35 мг, хлористоводородная кислота 1М – до pH 6.5.

Растворитель: вода д/и – 5 мл.

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 6 мл (1) в комплекте с растворителем (фл. 1 шт.) – поддоны пластиковые (1) с устройством д/и в поддоне пластиковом – пачки картонные.

ИЛОМЕДИН (ILOMEDIN®)

ILOPROST

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BERLIMED S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бесцветный или почти бесцветный.

	1 амп. (1 мл)
илопроста трометамол	27 мкг,
что соответствует содержанию илопроста	20 мкг

Вспомогательные вещества: трометамол, этанол 96%, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 0.1М, вода д/и.

1 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 1 мл (1) – поддоны картонные (1) – пачки картонные.
1 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 1 мл (5) – поддоны картонные (1) – пачки картонные.
1 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 1 мл (5) – поддоны картонные (4) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бесцветный или почти бесцветный.

	1 амп. (2.5 мл)
илопроста трометамол	67 мкг,
что соответствует содержанию илопроста	50 мкг

Вспомогательные вещества: трометамол, этанол 96%, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 0.1М, вода д/и.

2.5 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (1) – поддоны картонные (1) – пачки картонные.
2.5 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (5) – поддоны картонные (1) – пачки картонные.
2.5 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 3 мл (5) – поддоны картонные (4) – пачки картонные.

BAYER
Иломедин®
Илопрост 20 мкг/мл
Концентрат для приготовления раствора для инфузий
Антиагрегантное средство
– 20 мкг
– 5 ампул по 1 мл
– для инфузий

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Илопрост является синтетическим аналогом простациклина, ингибирует агрегацию, адгезию и реакцию высвобождения тромбоцитов; расширяет артериолы и венулы; повышает плотность капилляров (восстанавливает нарушенную микроциркуляцию при помощи индукции вазодилатации, торможения активации тромбоцитов, восстановления и защиты эндотелия, активации эндогенного фибринолиза и корректировки дисбаланса в системе цитокинов) и снижает повышенную сосудистую проницаемость, обусловленную медиаторами, такими как серотонин или гистамин, в системе микроциркуляции; активирует эндогенный фибринолиз; проявляет противовоспалительный эффект: подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, а также накопление лейкоцитов в поврежденной ткани, уменьшает выработку фактора некроза опухоли (ФНО-α).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

Равновесная концентрация в плазме крови достигается очень быстро, через 10-20 мин после начала в/в инфузий. Время ее достижения линейно зависит от скорости инфузий, при скорости инфузий 3 нг/кг/мин достигается концентрация, приблизительно равная 135±24 пг/мл. После окончания инфузий концентрация илопроста в плазме очень быстро снижается (это обусловлено очень высокой интенсивностью его метаболизма). Метаболический клиренс составляет примерно 20±5 мл/кг/мин. $T_{1/2}$ из плазмы крови в терминальной фазе распределения составляет около 0.5 ч. Через 2 ч после прекращения инфузий содержание лекарственного вещества составляет менее 10% от равновесной концентрации. Связывание с альбуминами плазмы крови составляет 60%.

Метаболизм

Илопрост метаболизируется, главным образом, путем Р-окисления боковой карбоксильной цепи. В неизмененном виде вещество из организма не выделяется. Главный метаболит – тетранорилопрост, обнаруживается в моче в свободном виде и в четырех конъюгированных формах диастереоизомеров. Как показали эксперименты на животных, тетранорилопрост фармакологически неактивен. Результаты исследований in vitro указывают на сходный характер метаболизма илопроста в легких после в/в введения или вдыхания.

Выведение

Выведение илопроста после в/в инфузий у субъектов с нормальной функцией почек и печени в большинстве случаев характеризуется двухфазным профилем со средними $T_{1/2}$ продолжительностью, соответственно, 3-5 мин и 15-30 мин. Общий клиренс илопроста равен приблизительно 20 мл/кг/мин, указывая на то, что метаболизм илопроста происходит частично вне печени.

Было проведено исследование баланса массы с использованием илопроста, меченного ^3H, у здоровых субъектов. После в/в инфузий выведение общей радиоактивности составило 81%, при этом 68% было выведено с мочой, а 12% – с калом. Элиминация метаболитов из плазмы и выведение их с мочой имеют двухфазный характер, причем $T_{1/2}$ из плазмы составляет в первую фазу около 2 ч, во вторую – около 5 ч, а для мочи – соответственно 2 и 18 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности

В исследовании с использованием в/в инфузий илопроста было показано, что у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, периодически получающих лечение диализом, клиренс значительно ниже (средний клиренс = 5±2 мл/мин/кг), чем у пациентов с почечной недостаточностью, которые не получают лечение диализом (средний клиренс = 18±2 мл/мин/кг).

При нарушении функции печени

Поскольку илопрост интенсивно метаболизируется в печени, изменения печеночной функции влияют на концентрацию препарата в плазме крови. Результаты исследования с в/в введением препарата включали данные 8 пациентов, страдающих циррозом печени. Средний клиренс илопроста составил по расчетам 10 мл/мин/кг.

Возраст и пол

Фармакокинетика илопроста не зависит от возраста и пола больного.

ПОКАЗАНИЯ

- облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) на поздних стадиях при критической ишемии конечностей в случаях отсутствия показаний к реваскуляризации;
- тяжелые формы окклюзионного заболевания периферических артерий, особенно в случаях риска ампутации и при невозможности хирургической операции на сосудах или ангиопластики;

– тяжелый синдром Рейно, ведущий к инвалидизации, не поддающийся терапии другими лекарственными средствами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Длительность лечения – до 4 недель.

Иломедин должен применяться только в условиях тщательного мониторного контроля в больницах или амбулаторных учреждениях, располагающими соответствующими техническими возможностями.

Перед началом лечения у женщин следует исключить беременность.

Иломедин должен применяться только после разведения. Раствор должен быть свежеприготовленным. Содержимое ампулы и растворитель должны быть тщательно перемешаны.

Разведение

Необходимо строго соблюдать метод разведения в зависимости от способа введения раствора.

При использовании инфузомата (инфузионный насос)

Содержимое ампулы 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 100 мл.

Содержимое ампулы 2.5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 250 мл.

При использовании автоматического шприца

Содержимое ампулы 1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 10 мл.

Содержимое ампулы 2.5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий разводят стерильным 0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы (декстрозы) для инъекций до объема 25 мл.

После разведения Иломедин вводят ежедневно в виде 6-часовой инфузии в периферическую вену или установленный в центральной вене катетер. Скорость введения (доза) зависит от индивидуальной переносимости и составляет 0.5-2.0 нг/кг массы тела/мин.

Необходимо контролировать АД и ЧСС в начале инфузий и при каждом увеличении дозы препарата. В течение первых 2-3 дней определяют индивидуальную переносимость препарата – лечение начинают со скорости введения 0.5 нг/кг/мин в течение 30 мин. После этого дозу ступенчато увеличивают на 0.5 нг/кг/мин примерно через каждые 30 мин. Точную скорость инфузий рассчитывают исходя из массы тела при максимальной переносимой дозе в пределах от 0.5 до 2.0 нг/кг/мин.

В зависимости от частоты таких побочных реакций, как головная боль, тошнота или снижение АД, скорость инфузии следует уменьшать до максимально переносимой. При развитии тяжелых побочных реакций инфузию необходимо прервать. Лечение должно быть продолжено обычно в течение 4 недель, применяя дозы, которые хорошо переносились в первые 2-3 дня предыдущего курса лечения.

Скорость инфузии (мл/ч) для введения различных доз при использовании инфузомата (инфузионного насоса)

Следующая таблица может использоваться для расчета скорости инфузии, соответствующей массе тела конкретного пациента и дозе, которую требуется ввести.

Масса тела (кг)	Доза (нг/кг/мин)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
	Скорость инфузии (мл/ч)			
40	6.0	12	18.0	24
50	7.5	15	22.5	30
60	9.0	18	27.0	36
70	10.5	21	31.5	42
80	12.0	24	36.0	48
90	13.5	27	40.5	54
100	15.0	30	45.0	60
110	16.5	33	49.5	66

Скорость инфузии (мл/ч) для введения различных доз при использовании автоматического шприца

Следующая таблица может использоваться для расчета скорости инфузии, соответствующей массе тела конкретного пациента и дозе, которую требуется ввести.

Масса тела, (кг)	Доза (нг/кг/мин)			
	0.5	1.0	1.5	2.0
	Скорость инфузии (мл/ч)			
40	0.60	1.2	1.80	2.4
50	0.75	1.5	2.25	3.0
60	0.90	1.8	2.70	3.6
70	1.05	2.1	3.15	4.2
80	1,20	2.4	3.60	4.8
90	1.35	2.7	4.05	5.4
100	1.50	3.0	4.50	6.0
ПО	1.65	3.3	4.95	6.6

У *пациентов с системной склеродермией, страдающих синдромом Рейно*, для достижения улучшения, продолжающегося несколько недель, часто достаточно более короткого курса лечения (3-5 дней).

Не рекомендуется проводить непрерывные инфузии в течение нескольких дней из-за возможности развития тахифилаксии, выражающейся в ослаблении действия на тромбоциты, и возможности возникновения синдрома рикошета, проявляющегося в повышении склонности к агрегации тромбоцитов при завершении курса терапии. Вместе с тем, сообщения о каких бы то ни было клинических осложнениях, связанных с этими феноменами, отсутствуют.

При **почечной недостаточности, требующей диализа, и при циррозе печени** выведение илопроста снижается. В этих случаях необходимо снизить рекомендуемую дозу в 2 раза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто наблюдающимися нежелательными реакциями (≥10%), отмеченными при применении Иломедина в клинических исследованиях, являлись головная боль, приливы, тошнота, рвота, гипергидроз. Обычно эти побочные эффекты возникают в начале лечения при подборе максимально переносимой дозы и быстро исчезают с уменьшением дозы.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями, отмеченными при применении Иломедина, являлись цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, тробоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность, судороги, гипотензия, тахикардия, бронхиальная астма, стенокардия, отдышка и отек легких.

Другая группа побочных эффектов связана с реакциями в месте введения. Так, в месте введения может возникнуть покраснение и боль, а дилатация кожных сосудов иногда может привести к возникновению эритемы в виде полоски над местом инфузии.

Нежелательные побочные эффекты, отмеченные при применении Иломедина в ходе клинических исследований, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень частые (≥1/10), частые (≥1 /100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100, редкие (≥1/10 000 и <1/1000), очень редкие (<1/10 000).

Профиль безопасности Иломедина оценивается на основе объединенных данных клинических исследований и постмаркетингового применения.

Приблизительные показатели частоты основаны на суммарной базе данных по 3325 пациентам, получавшим илопрост в ходе как контролируемых, так и неконтролируемых клинических исследований, или в рамках программы благотворительно-испытательного использования. Данные получены главным образом у пожилых пациентов, и пациентов с множественной патологией, страдающих от окклюзионной болезни периферических артерий в III и IV стадиях, а также у пациентов с облитерирующим тромбангиитом.

Очень частые	Частые	Нечастые	Редкие
Нарушения метаболизма и питания			
	снижение аппетита		
Нервная система			
головная боль	апатия, спутанность сознания, головокружения/вертиго, парестезия/повышенная кожная чувствительность, гиперестезия/чувство жжения, беспокойство/возбуждение, заторможенность, сонливость	судороги*, обмороки, тремор, беспокойство, депрессия, галлюцинации, мигрень	
Со стороны органа зрения			
		нарушение четкости зрения, раздражение слизистой оболочки глаз, боль в глазах	
Со стороны органа слуха			
			вестибулярные нарушения
Со стороны сердечно-сосудистой системы			
приливы	гипотензия*, тахикардия, брадикардия, стенокардия*, повышенное АД	инфаркт миокарда*, сердечная недостаточность*, аритмия/экстрасистолия, цереброваскулярные нарушения*/цереброваскулярная ишемия, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии*	
Со стороны системы кроветворения			
		тромбоцитопения	
Со стороны дыхательной системы:			
	одышка*	бронхиальная астма*, отек легких*	кашель
Со стороны ЖКТ			
тошнота, рвота	диарея, абдоминальный дискомфорт/боль	диарея с кровью, ректальное кровотечение, диспепсия, ректальные тенезмы, запор, отрыжка, дисфагия, сухость во рту/изменение вкуса	проктит
Со стороны печени и желчевыводящих путей			
		желтуха	
Со стороны кожи и подкожных тканей			
гипергидроз		зуд	
Со стороны костно-мышечной системы			
	боль в жевательных мышцах/тризм, миалгия, артралгия	тетания, мышечные спазмы, гипертонус	
Со стороны мочевыделительной системы			
		боль в области почек, везикальные тенезмы, изменения в показателях мочи, дизурия, нарушения со стороны мочевыводящих путей	
Общая патология и местные реакции			
	боль, гипертермия, повышение температуры тела, ощущение тепла, общая слабость/недомогание, озноб, утомляемость/усталость, жажда, местные реакции (эритема, боль, флебит)	реакции гиперчувствительности	

* Сообщалось об угрожающих жизни последствиях или летальном исходе.

Илопрост может провоцировать стенокардию, особенно у пациентов с ИБС. Применение илопроста в комбинации с ингибиторами агрегации тромбоцитов, гепарином или антикоагулянтами непрямого действия (производными кумарина) повышает риск кровотечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– патологические состояния, при которых действие илопроста на тромбоциты может повысить риск кровотечения (например, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровотечение);
– тяжелая ИБС или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев; острая сердечная недостаточность или хроническая застойная сердечная недостаточность II-IV стадии (по классификации NYHA); тяжелые нарушения ритма сердечных сокращений;
– подозрение на застойные явления в малом круге кровообращения;
– период лактации;
– беременность;
– повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата.

С *осторожностью:* у пациентов с нарушением мозгового кровообращения за последние 3 месяца (например, преходящее ишемическое нарушение, инсульт). Такие пациенты нуждаются в тщательной оценке соотношения пользы и риска лечения.

При почечной недостаточности, требующей диализа, и при циррозе печени выведение илопроста снижается.

Необходимо принять меры против дальнейшего снижения АД у пациентов с исходно (до начала терапии Иломедином) низкими цифрами АД; пациенты с тяжелыми заболеваниями сердца должны находиться под тщательным мониторным контролем.

Следует учитывать возможность развития ортостатической гипотензии при переходе пациентов из горизонтального положения в вертикальное после окончания введения Иломедина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Иломедин не следует назначать женщинам при беременности и в период лактации. Данные о применении илопроста у беременных женщин отсутствуют.

Согласно доклиническим исследованиям илопрост оказывает токсическое действие на плод у крыс, но не у кроликов и обезьян.

Т.к. потенциальный риск терапевтического применения илопроста при беременности не известен, при лечении илопростом женщины фертильного возраста должны использовать надежные средства контрацепции.

В настоящее время отсутствуют сведения о проникновении илопроста в грудное молоко у человека, однако, поскольку есть сведения о том, что илопрост может в небольшом количестве проникать в молоко у крыс, его не следует вводить кормящим матерям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В надежде на успех консервативной терапии илопростом не следует откладывать хирургическую операцию больным, нуждающимся в экстренной ампутации ноги (например, при инфицированной газовой гангрене).

Пациентам следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения.

Случайное введение неразбавленного раствора Иломедина в близлежащие ткани может привести к их локальному изменению в месте инъекции (покраснение, боль, зуд, чувство жара).

Следует избегать приема препарата внутрь и его попадания на слизистые оболочки.

Попадая па кожу, илопрост может привести к длительной, хотя и безболезненной, эритеме. Поэтому необходимо соблюдать осторожность и избегать контакта препарата с кожей. При попадании илопроста на какой-либо участок кожи его следует немедленно промыть большим количеством воды или физиологическим раствором натрия хлорида.

Использование в педиатрии

В настоящее время имеются лишь единичные отчеты о применении данного препарата у детей и подростков.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно снижение или повышение АД, а также головная боль, приток крови к лицу, тошнота, рвота и диарея, брадикардия или тахикардия, боль в голенях или в спине.

Лечение: рекомендуется прерывание инфузии, дальнейшее мониторирование пациентов и симптоматическая терапия. Специфические антидоты неизвестны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Из-за возможного взаимодействия нельзя смешивать Иломедин в одном растворе с другими лекарственными препаратами.

Илопрост усиливает антигипертензивное действие β-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов и всех сосудорасширяющих средств, а также ингибиторов АПФ. Если же возникает значительная артериальная гипотензия, АД удастся скорректировать, уменьшив дозу илопроста.

Поскольку илопрост подавляет функции тромбоцитов, его применение в комбинации с гепарином или антикоагулянтами непрямого действия (производными кумарина) или другими ингибиторами агрегации тромбоцитов (ацетилсалициловой кислотой, НПВП, ингибиторами фосфодиэстеразы и вазодилататорами из группы нитратов, например, молсидомином), может повысить риск кровотечения. В подобном случае инфузию Иломедина следует прекратить.

Применение ацетилсалициловой кислоты в дозе до 300 мг/сут курсом 8 дней, предшествующее применению Иломедина, не оказывало никакого влияния на фармакокинетику илопроста.

В исследовании на животных было обнаружено, что илопрост может вызывать снижение равновесной концентрации препаратов тканевого активатора плазминогена (ТАП) в плазме. Результаты исследований у человека показывают, что инфузии илопроста не затрагивают фармакокинетику многократных пероральных доз дигоксина у пациентов, и что при одновременном применении с препаратами ТАП илопрост не оказывает влияния на его фармакокинетику.

В экспериментах на животных сосудорасширяющее действие илопроста ослаблялось, если подопытные животные предварительно получали ГКС, однако ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов при этом не изменялось. Значение этих данных для клиники пока не установлено.

Хотя клинических исследований не проводилось, исследования in vitro, в ходе которых изучался ингибирующий потенциал илопроста в отношении активности ферментов системы цитохрома P450, выявили, что существенное подавление метаболизма лекарственных средств этими ферментами в результате воздействия на них илопроста маловероятно.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

⭑ИММУНАЛ® (IMMUNAL)

ECHINACEA

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** светло-коричневого цвета с вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с запахом ванили.

	1 таб.
высушенный сок травы эхинацеи пурпурной	80 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, лактоза, магния стеарат, натрия сахаринат, ванилин, ароматизатор вишневый.

10 шт. – блистеры (2, 3, 4) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (1, 2, 3) – пачки картонные.

✧ ***Раствор для приема внутрь*** от прозрачного до мутного, коричневого цвета; в процессе хранения допустимо образование хлопьевидного осадка.

	1 мл
сок травы эхинацеи пурпурной	0.8 мл

Вспомогательные вещества: этанол, сорбитол.

50 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозировочной пипеткой – пачки картонные.

ИММУНАЛ®
Для укрепления иммунитета
20 таблеток
SANDOZ
a Novartis company

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуностимулирующий препарат. Эхинацея пурпурная (Echinacea purpurea (L.) Moench) содержит активные вещества, усиливающие неспецифический иммунитет. Повышая число лейкоцитов (гранулоцитов) и активизируя фагоцитоз, препарат подавляет рост и размножение микроорганизмов. Кроме того, установлено противовирусное действие травы эхинацеи пурпурной в отношении вирусов гриппа и герпеса.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Иммунал® не предоставлены.

ИММУНАЛ®
раствор для приема внутрь
Для укрепления иммунитета
50 мл
SANDOZ
a Novartis company

ПОКАЗАНИЯ

- для укрепления иммунитета при неосложненных острых инфекционных заболеваниях и при предрасположенности к частым простудным заболеваниям;
- профилактика простудных заболеваний и гриппа;
- в качестве вспомогательного средства при продолжительной антибиотикотерапии хронических инфекционных заболеваний, сопровождающихся снижением иммунитета.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат в форме раствора для приема внутрь назначают **взрослым и подросткам старше 12 лет** по 2.5 мл 3 раза/сут; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – по 1.5 мл 3 раза/сут; **детям в возрасте от 1 года до 6 лет** – по 1 мл 3 раза/сут.

Препарат в форме таблеток назначают **взрослым и подросткам старше 12 лет** по 1 таб. 3-4 раза/сут; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – по 1 таб. 1-3 раза/сут; **детям в возрасте от 4 до 6 лет** – по 1 таб. 1-2 раза/сут.

Для достижения клинического эффекта Иммунал® следует принимать не менее 1 недели.

Продолжительность непрерывного приема – не более 8 недель.

Таблетки следует запивать водой. Для маленьких детей рекомендуется растолочь таблетку и смешать с небольшим количеством воды, чая или сока.

Для облегчения правильного дозирования раствора для приема внутрь в каждую упаковку вложена градуированная дозировочная пипетка. Перед приемом необходимое количество капель следует развести в небольшом объеме воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В отдельных случаях возможно развитие реакций повышенной чувствительности: кожная сыпь, зуд, головокружение, бронхоспазм, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок, снижение АД, одышка.

Прочие: лейкопения (при непрерывном применении более 8 недель).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- прогрессирующие системные и аутоиммунные заболевания (туберкулез, лейкозы, коллагенозы, рассеянный склероз, ВИЧ-инфекция, СПИД);
- детский возраст до 1 года (для раствора для приема внутрь);
- детский возраст до 4 лет (для таблеток);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата и растениям семейства сложноцветных.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о негативном воздействии Иммунала отсутствуют.

Перед применением препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) необходимо проконсультироваться с врачом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед применением препарата Иммунал® у детей в возрасте до 12 лет и пациентов с аллергическими заболеваниями и бронхиальной астмой в анамнезе необходимо проконсультироваться у лечащего врача.

В случае возникновения побочных эффектов следует прекратить прием препарата Иммунал® и обратиться к врачу.

Если симптомы заболевания сохраняются более 10 дней необходимо проконсультироваться с лечащим врачом.

Иммунал® раствор для приема внутрь содержит 20% этанола (т.е. содержание спирта в максимальной разовой дозе эквивалентно 1 чайной ложке сухого вина).

При хранении допустимо выпадение хлопьевидного осадка, состоящего из активных полисахаридов. Перед употреблением тщательно встряхнуть флакон.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не требуется специальных предосторожностей.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы интоксикации вследствие передозировки препарата не отмечены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Раствор для приема внутрь содержит этанол, в связи с чем препарат может усиливать или изменять эффект других лекарственных препаратов.

Клинически значимое лекарственное взаимодействие отмечено при применении антибиотиков группы цефалоспоринов (цефамандол, цефотетан, цефменоксим, цефоперазон, моксалактам) и одновременном приеме этанола (даже в небольших количествах). Реакция пациента характеризовалась покраснением лица, тошнотой, повышенным потоотделением, головной болью, учащенным сердцебиением. В связи с этим Иммунал® в форме раствора для приема внутрь не следует применять одновременно с вышеперечисленными антибиотиками. Прием Иммунала возможен только через 3 дня после окончания курса лечения указанными цефалоспоринами.

При одновременном применении с иммунодепрессантами отмечается взаимное ослабление действия.

Сообщения о каком-либо взаимодействии с другими лекарственными средствами отсутствуют.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности раствора для приема внутрь – 2 года, таблеток – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ

Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

ИММУНАЛ® плюс С (IMMUNAL® plus C)

ECHINACEA, ASCORBIC ACID

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для приема внутрь*** от прозрачного до мутного, коричневого цвета, со специфическим запахом; допустимо образование осадка.

	1 мл
высушенный сок травы эхинацеи пурпурной*	46.5 мг
аскорбиновая кислота**	20 мг

* высушенный сок травы эхинацеи пурпурной получают из свежесобранной травы эхинацеи пурпурной – Echinacea purpurea L. (Moench), в среднем соотношение сок эхинацеи : высушенный сок эхинацеи составляет 18-25:1; соотношение свежесобранная трава : высушенный сок – 30-60:1.

** аскорбиновая кислота добавляется с избытком 10% с целью стабилизации.

Вспомогательные вещества: калия сорбат – 2 мг, динатрия эдетат – 0.5 мг, ароматизатор апельсиновый – 1.5 мг, мальтитол (жидкий) – 650 мг, натрия гидроксид – 1.6 мг, вода очищенная – 486.1 мг.

50 мл – флаконы желтого стекла (1) в комплекте с градуированным дозировочным шприцем – пачки картонные.

ИММУНАЛ®
плюс С
Раствор для приема внутрь
Повышает устойчивость организма против вирусов гриппа
50 мл

ИМОВАН® (IMOVANE®)

ZOPICLONE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, с риской на одной стороне.

	1 таб.
зопиклон	7.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал пшеничный – 60 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 60 мг, лактозы моногидрат – 31.575 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 4.95 мг, магния стеарат – 0.975 мг.

Состав оболочки:* гипромеллоза – 4.95 мг, титана диоксид (Е171) – 1.65 мг, макрогол-6000 – 1.65 мг.

* – может использоваться готовая смесь для нанесения оболочки на таблетку "Опадрай OY-S-38906" – 8.25 мг (состав "Опадрай OY-S-38906": гипромеллоза – 60%, титана диоксид (Е171) – 20%, макрогол 6000 – 20%).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ИМОДИУМ® (IMODIUM®)

LOPERAMIDE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
CATALENT UK SWINDON ZYDIS Ltd. (Великобритания)
выпускающий контроль качества и серийный выпуск
JANSSEN-CILAG S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания*** белого или почти белого цвета, круглые, лиофилизированные.

	1 таб.
лоперамида гидрохлорид	2 мг

Вспомогательные вещества: желатин, маннитол, аспартам, ароматизатор мятный, натрия гидрокарбонат.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ИМПЛАНОН НКСТ® (IMPLANON NKST)

ETONOGESTREL

зарегистрировано и произведено
N.V. ORGANON (Нидерланды)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Имплантат одностержневой, от белого до белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета, помещен в иглу стерильного одноразового аппликатора; имплант должен легко извлекаться из аппликатора; размеры импланта: длина от 3.8 до 4.2 см, диаметр от 1.95 до 2.05 мм; толщина оболочки от 54 до 66 мкм.

	1 имплантат
этоногестрел	68 мг

Вспомогательные вещества: бария сульфат – 15 мг, этилена и винилацетата сополимер (28% винилацетат) – 43 мг, магния стеарат – 0.1 мг, этилена и винилацетата сополимер (14% винилацетат) – 15 мг.

1 шт. – игла аппликатора стерильного одноразового (1) – упаковка ячейковая контурная (1) в комплекте с карточкой пациента и 2 стикерами для амбулаторной карты – пачка картонная.

Импланон НКСТ®
Имплантат 68 мг
MSD

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Импланон НКСТ® представляет собой помещенный в стерильный одноразовый аппликатор рентгеноконтрастный, содержащий этоногестрел имплантат для п/к применения, который не подвергается биологическому распаду.

Этоногестрел является биологически активным метаболитом дезогестрела – прогестагена, широко применяющегося в качестве перорального контрацептивного гормонального средства (ОК). Структурно он является производным 19-нортестостерона и в органах-мишенях с высоким сродством связывается с рецепторами прогестерона. Контрацептивный эффект этоногестрела в основном достигается за счет подавления овуляции. Овуляций не наблюдалось в течение первых 2 лет применения, и лишь редко они возникали в течение 3-го года. Помимо подавления овуляции этоногестрел также вызывает повышение вязкости секрета шейки матки, препятствующее прохождению сперматозоидов.

Клинические исследования были проведены у женщин в возрасте 18-40 лет. Несмотря на отсутствие прямого сравнения, контрацептивный эффект имплантата по меньшей мере сравним с контрацептивным эффектом комбинированных ОК (более 99%).

Высокая степень защиты от беременности достигается, помимо других причин, тем, что контрацептивное действие препарата Импланон НКСТ® не зависит от строгого соблюдения женщиной ежедневного, еженедельного или ежемесячного режима приема. Контрацептивное действие этоногестрела является обратимым, что выражается в быстром восстановлении нормального овуляторного менструального цикла после удаления имплантата. Хотя этоногестрел подавляет овуляцию, активность яичников подавляется не полностью. Средние концентрации эстрадиола в плазме крови остаются выше значения, которое наблюдается на ранней фазе образования фолликула.

Этоногестрел не влияет на изменение минеральной плотности костной ткани и метаболизм липидов.

Применение контрацептивных гормональных средств, содержащих прогестагены, возможно, оказывает эффект на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе.

Было показано, что у пациентов, применяющих препарат Импланон НКСТ®, реже встречается дисменорея.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После введения имплантата этоногестрел быстро всасывается в циркулирующую кровь. Концентрации, подавляющие овуляцию, достигаются через 1 сут. C_{max} в плазме (от 472 до 1270 пг/мл) достигаются через 1-13 сут. Скорость высвобождения этоногестрела из имплантата с течением времени снижается, в результате этого его концентрация в плазме быстро снижается в течение первых нескольких месяцев после введения. К концу первого года применения, средняя концентрация составляет приблизительно 200 пг/мл (150-261 пг/мл), и медленно снижается до 156 пг/мл (111-202 пг/мл) к концу третьего года. Наблюдающиеся вариации концентраций в плазме частично могут быть связаны с различиями в массе тела.

Распределение

Связывание этоногестрела с белками плазмы составляет 95.5-99%, преимущественно с альбумином и в меньшей степени с глобулином, связывающим половые гормоны. V_d в центральной камере и общий V_d составляют 27 л и 220 л соответственно, и маловероятно, что эти показатели изменяются во время нахождения препарата Импланон НКСТ® в организме женщины.

После введения женщинам в период грудного вскармливания этоногестрел выводится с грудным молоком в соотношении молоко/плазма 0.44-0.50 в течение первых 4 месяцев. Средняя доза этоногестрела, поступающая в организм ребенка с грудным молоком, составляет приблизительно 0.2% от материнской суточной дозы этоногестрела (около 2,2% при пересчете на кг массы тела ребенка). Показано, что концентрации постепенно и статистически значимо снижаются со временем.

Метаболизм

Этоногестрел подвергается гидроксилированию и восстановлению. Метаболитами являются сульфаты и глюкурониды.

Выведение

При в/в введении этоногестрела средний $T_{1/2}$ составляет приблизительно 25 ч, а клиренс из плазмы составляет приблизительно 7.5 л/ч. Клиренс и $T_{1/2}$ остаются постоянными во время применения препарата. Этоногестрел и его метаболиты как в форме свободных стероидов, так и в форме конъюгатов выводятся почками и через кишечник (отношение 1.5:1).

ПОКАЗАНИЯ

– контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Перед введением препарата Импланон НКСТ® необходимо исключить беременность.

Врачу-гинекологу настоятельно рекомендуется принять участие в обучающей сессии, чтобы ознакомиться с применением аппликатора препарата Импланон НКСТ® и методиками введения и удаления имплантата Импланон НКСТ®.

До введения имплантата, необходимо внимательно прочитать инструкцию по применению и следовать указаниям по введению и удалению имплантата.

Правила применения имплантата Импланон НКСТ®

Препарат Импланон НКСТ® является длительно действующим контрацептивным гормональным средством. П/к вводится один имплантат, который может оставаться в месте введения в течение 3 лет. Удаляют имплантат не позже, чем через 3 года со дня введения. Женщину необходимо проинформировать о возможности удаления имплантата в любое время по ее желанию. Врач-гинеколог может рассмотреть возможность более раннего удаления имплантата у женщин с избыточной массой тела. После удаления имплантата немедленное введение другого имплантата приведет к продолжению контрацептивной защиты. Если женщина не хочет продолжать применение препарата Импланон НКСТ®, но ей требуется контрацепция, следует рекомендовать другой метод контрацепции.

Основой для успешного применения и последующего удаления имплантата Импланон НКСТ® является правильное и аккуратно выполненное п/к введение имплантата в соответствии с данной инструкцией. Нарушение времени и техники введения имплантата может привести к беременности.

Имплантат Импланон НКСТ® следует ввести п/к, непосредственно под кожу на внутренней стороне плеча во избежание травмирования крупных кровеносных сосудов и нервов, которые располагаются глубже в соединительной ткани между двуглавой и трехглавой мышцами.

Сразу же после введения имплантата необходимо пальпаторно проверить его наличие под кожей. Если имплантат не удается нащупать или его наличие находится под сомнением, необходимо применить другие методы диагностики для подтверждения его наличия. Пока наличие имплантата не будет подтверждено, женщине следует рекомендовать применение негормонального (барьерного) метода контрацепции.

Упаковка препарата Импланон НКСТ® содержит карточку пользователя, предназначенную для записи номера серии имплантата. Врачу-гинекологу необходимо записать дату введения, указать руку, в которую был введен имплантат, и планируемый день его удаления в карточке пользователя. Упаковка препарата содержит стикеры для записей врача-гинеколога, в которых указывается номер серии имплантата.

Когда вводить Импланон НКСТ®

Перед введением имплантата необходимо исключить беременность.

Выбор времени введения зависит от недавнего применения женщиной контрацептивных гормональных средств следующим образом.

При отсутствии применения контрацептивных гормональных средств в предыдущем месяце

Имплантат следует ввести между 1-м днем (первый день менструального кровотечения) и 5-м днем менструального цикла, даже если менструальное кровотечение еще продолжается.

При правильном введении имплантата дополнительный метод контрацепции не требуется. При отклонении от рекомендованного периода введения имплантата следует предупредить женщину о необходимости применения барьерного метода контрацепции в течение следующих 7 дней. Если в течение этого периода были половые контакты, следует исключить беременность.

Переход с гормонального метода контрацепции на Импланон НКСТ®

При переходе с комбинированного метода гормональной контрацепции (комбинированное пероральное контрацептивное средство (КОК, комбинированное гормональное вагинальное кольцо или комбинированный гормональный трансдермальный пластырь)

Имплантат следует ввести предпочтительно в день, следующий за днем приема последней активной таблетки (последней таблетки, содержащей действующие вещества) КОК, но не позднее дня, следующего за обычным интервалом в приеме таблеток или периодом, в течение которого принимались таблетки плацебо КОК. В случае если ранее применялось вагинальное кольцо или трансдермальный пластырь, имплантат следует ввести предпочтительно в день удаления, но не позднее дня следующего применения предыдущего препарата.

При правильном введении имплантата, дополнительный метод контрацепции не требуется. При отклонении от рекомендованного периода введения имплантата следует предупредить женщину о необходимости применения барьерного метода контрацепции в течение 7 дней. Если в течение этого периода были половые контакты, следует исключить беременность.

При переходе с прогестагенного метода контрацепции (например, таблетки, содержащие только прогестаген, инъекции, имплантат или гормональная внутриматочная система (ВМС))

Поскольку существует несколько видов прогестагенных методов, введение имплантата должно проводиться следующим образом:

- инъекционные контрацептивные гормональные средства: вводят имплантат в день, когда нужно делать следующую инъекцию;
- таблетки, содержащие только прогестаген: женщина может перейти с таблеток, содержащих только прогестаген, на Импланон НКСТ® в любой день. Имплантат должен быть введен в течение 24 ч после приема последней таблетки;
- имплантат/гормональная ВМС: вводят имплантат в день удаления предыдущего имплантата или ВМС.

При правильном введении имплантата дополнительный метод контрацепции не требуется. При отклонении от рекомендованного периода введения имплантата следует предупредить женщину о необходимости применения барьерного метода контрацепции в течение 7 дней. Если в течение этого периода были половые контакты, следует исключить беременность.

После аборта или выкидыша

- I триместр: имплантат должен быть введен в течение 5 дней после аборта или выкидыша в I триместре;
- II триместр: имплантат должен быть введен между 21 и 28 днями после аборта или выкидыша во II триместре.

При правильном введении имплантата дополнительный метод контрацепции не требуется. При отклонении от рекомендованного периода введения имплантата следует предупредить женщину о необходимости применения барьерного метода контрацепции в течение 7 дней. Если в течение этого периода были половые контакты, следует исключить беременность.

После родов

- при грудном вскармливании: имплантат следует ввести по завершении четвертой недели после родов. Женщине следует применять барьерный метод контрацепции в течение 7 дней после введения имплантата. Если в течение этого периода были половые контакты, следует исключить беременность.
- при отсутствии грудного вскармливания: имплантат следует ввести между 21 и 28 днями после родов. При правильном введении имплантата дополнительный метод контрацепции не требуется. При отклонении от рекомендованного периода введения имплантата следует предупредить женщину о необходимости применения барьерного метода контрацепции в течение 7 дней. Если в течение этого периода были половые контакты, следует исключить беременность.

Как вводить Импланон НКСТ®

Основой для успешного применения и последующего удаления препарата Импланон НКСТ® является правильное и аккуратно выполненное п/к введение имплантата в недоминантную руку в соответствии с инструкциями. Врач-гинеколог и женщина пальпаторно должны определить наличие имплантата после его введения.

Имплантат следует вводить непосредственно под кожу. Слишком глубокое или неправильное введение имплантата может осложниться парестезией (вследствие повреждения нерва), миграцией имплантата (вследствие внутримышечного или фасциального введения) и, в редких случаях, внутрисосудистым введением. Кроме того, когда имплантат введен слишком глубоко, он может не пальпироваться, и его локализация и/или удаление могут быть затруднены.

Введение препарата Импланон НКСТ® должно выполняться в асептических условиях и только квалифицированным врачом-гинекологом, который хорошо знаком с методикой введения. Введение имплантата следует выполнять только с помощью специального аппликатора.

Рекомендуется, чтобы врач-гинеколог находился в положении сидя в течение всей процедуры введения так, чтобы он мог отчетливо видеть место введения и перемещение иглы под кожей.

1. Женщине необходимо лечь на диагностический стол на спину, согнув недоминантную руку в локте и повернув ее наружу так, чтобы ее запястье было параллельно ее уху, или ее рука была расположена рядом с ее головой.

2. Определяют место введения, которое находится на внутренней стороне плеча недоминантной руки примерно на 8-10 см выше медиального надмыщелка плечевой кости. Имплантат следует вводить непосредственно под кожу во избежание повреждения крупных сосудов и нервов, которые расположены глубже в подкожных тканях в межмышечной борозде между двуглавой и трехглавой мышцами.

3. Делают две отметки стерильным маркером: во-первых, отмечают точку, в которую будет вводиться имплантат, во-вторых, отмечают точку, расположенную на несколько сантиметров проксимальней по отношению к первой отметке. Вторая отметка впоследствии будет служить в качестве направляющей во время введения.

4. Обрабатывают место введения антисептическим раствором.

5. Проводят анестезию места введения (например, используя анестезирующий аэрозоль или инъекцию 2 мл 1% лидокаина непосредственно под кожу вдоль планируемого канала введения).

6. Извлекают из блистера стерильный одноразовый аппликатор Импланон НКСТ®, в котором находится имплантат. Аппликатор не используют, если есть сомнения в стерильности.

7. Аппликатор берут непосредственно над иглой в области текстурированной поверхности и удаляют прозрачный защитный колпачок с иглы, содержащей имплантат. Если колпачок легко не удаляется, данный аппликатор использовать не следует. Можно увидеть окрашенный в белый цвет имплантат, посмотрев в наконечник иглы. Нельзя дотрагиваться до пурпурного слайдера до тех пор, пока игла полностью не введена подкожно, поскольку это приведет к втягиванию иглы и преждевременному высвобождению имплантата из аппликатора.

8. Используя свободную руку, большим и указательным пальцами растягивают кожу вокруг места введения.

9. Наконечником иглы, расположенной под углом приблизительно 30°, прокалывают кожу.

10. Аппликатор опускают в горизонтальное положение. Поднимая кожу наконечником иглы, плавно вводят иглу на всю ее длину. Можно почувствовать небольшое сопротивление, но не следует оказывать давление с чрезмерной силой. Если игла не введена на всю ее длину, имплантат не будет введен надлежащим образом. Движение иглы удобнее наблюдать, когда врач сидит и наблюдает со стороны, а не смотрит сверху. В этом положении отчетливо видны место введения и движение иглы.

11. Аппликатор удерживают в том же положении, после введения иглы на всю ее длину. Если необходимо, можно удерживать аппликатор в том же положении свободной рукой во время последующих действий. Разблокируют пурпурный слайдер, слегка надавив на него вниз. Перемещают слайдер полностью назад до тех пор, пока он не остановится. Теперь имплантат находится под кожей, и игла заблокирована в аппликаторе. Затем аппликатор можно снять. Если аппликатор не удерживать в неизменном положении во время процедуры, или если пурпурный слайдер не полностью перемещен назад, имплантат не будет введен.

12. После введения необходимо проверить наличие имплантата под кожей плеча с помощью пальпации. При пальпации обоих концов имплантата необходимо убедиться в наличии стержня длиной 4 см.

Если врач не может почувствовать имплантат или сомневается в его наличии

1. Проверяют аппликатор. Игла должна быть втянута полностью, и должен быть виден только пурпурный наконечник обтуратора.

2. Для подтверждения наличия имплантата можно использовать: двухмерный рентген, рентгеновскую компьютерную томографию (КТ сканирование), ультразвуковое сканирование (УЗС) с высокочастотным ультразвуковым датчиком для линейного сканирования (10 МГц или больше) или МРТ. Если этими методами визуализации подтвердить наличие имплантата не удается, рекомендуется определить концентрацию этоногестрела в плазме крови женщины. Пока не подтверждено наличие имплантата, должен применяться негормональный (барьерный) контрацептивный метод.

3. Прикладывают маленькую наклейку из лейкопластыря к месту введения. Просят женщину пальпировать имплантат.

4. Прикладывают стерильную марлевую давящую повязку для уменьшения кровоподтеков. Женщина может удалить давящую повязку через 24 ч, а маленькую наклейку с места введения – через 3-5 дней.

5. Заполняют карточку пользователя и передают ее женщине на хранение. Кроме того, заполняют стикеры и прикрепляют их к медицинской карте женщины.

6. Аппликатор предназначен только для однократного применения и должен быть надлежащим образом утилизирован в соответствии с существующими требованиями по обращению с биологически опасными отходами.

Как удалить Импланон НКСТ®

Перед началом процедуры удаления врач-гинеколог должен установить местоположение имплантата, указанное в карточке пользователя, и проверить его пальпаторно. Если имплантат не пальпируется, то для подтверждения его наличия следует использовать дополнительные методы обследования.

После локализации непальпируемого имплантата рассматривают возможность хирургического удаления имплантата под контролем УЗС.

Имеются редкие сообщения о перемещении имплантата; обычно это касается незначительного перемещения относительно исходного положения, за исключением слишком глубокого введения. Это может осложнить локализацию имплантата с помощью пальпации, УЗС и/или МРТ, и удаление может потребовать большего разреза и больше времени.

Удаление имплантата должно проводиться только в асептических условиях врачом-гинекологом, который хорошо знаком с методикой удаления.

Хирургическая операция с целью поиска имплантата без знания его точной локализации не рекомендуется.

Удаление глубоко введенных имплантатов должно проводиться с осторожностью, во избежание повреждения глубоких нервных или сосудистых структур плеча и должно выполняться специалистом, хорошо знающим анатомию плеча.

1. Место будущего разреза обрабатывают антисептическим средством. Определяют местоположение имплантата путем пальпации и отмечают его дистальный конец (конец, ближайший к локтю), например, стерильным маркером.
2. Проводят анестезию места, где будет сделан разрез, например, 0.5-1 мл 1% раствора лидокаина. Следует убедиться, что местный анестетик введен под имплантат, для того, чтобы он оставался близко к поверхности кожи.
3. Надавливают на проксимальный конец имплантата, чтобы зафиксировать его; на коже может появиться выпуклость, которая будет обозначать дистальный конец имплантата. Начиная с дистального конца имплантата, делают продольный разрез 2 мм по направлению к локтю.
4. Осторожно проталкивают имплантат по направлению к разрезу до тех пор, пока не появится его кончик. Захватывают имплантат хирургическим зажимом (предпочтительно зажимом типа "москит") и удаляют имплантат.
5. Если имплантат заключен в соединительнотканную оболочку, делают разрез оболочки ткани и затем удаляют имплантат хирургическим зажимом.
6. Если кончик имплантата не виден после разреза, осторожно вводят хирургический зажим в разрез. Захватывают имплантат. Зажим переворачивают и берут в другую руку. Вторым зажимом надо осторожно отсепаровать ткань вокруг имплантата и захватить имплантат. После этого имплантат можно удалить.
7. Убеждаются, что удален весь имплантат (длиной 4 см), измерив его длину. Если была удалена часть имплантата (длиной менее 4 см), оставшаяся часть должна быть удалена в соответствии с инструкцией.
8. Если женщина хочет продолжить применение препарата Импланон НКСТ®, то новый имплантат может быть введен немедленно, сразу после удаления старого имплантата, в тот же разрез.
9. После удаления имплантата закрывают разрез стерильными полосками ткани (стеристрип) и прикладывают наклейку из лейкопластыря.
10. Для уменьшения кровоподтеков накладывают стерильную давящую повязку. Женщина может удалить давящую повязку через 24 ч, а наклейку – через 3-5 дней.

Как заменить Импланон НКСТ®

Немедленная замена может быть сделана после удаления предыдущего имплантата, и она аналогична процедуре введения, описанной в разделе "Как вводить Импланон НКСТ®". Новый имплантат может быть введен в то же место и через тот же разрез, из которого был удален предыдущий имплантат. Если для введения нового имплантата используется тот же разрез, проведите анестезию места введения (например, 2 мл 1% раствора лидокаина), введением непосредственно под кожу, начиная с разреза для удаления, вдоль "канала введения", и следуйте последующим этапам инструкции по введению. Дополнительная информация и более подробные инструкции в отношении введения и удаления имплантата могут быть получены у компании-производителя.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Во время применения препарата Импланон НКСТ® у женщин вероятны изменения характера менструальных кровотечений. Они могут включать изменения частоты кровотечений (отсутствие, менее или более частые), интенсивности (уменьшение или увеличение) или длительности кровотечений. Отсутствие менструальноподобных кровянистых выделений наблюдалось у 20% женщин, у такого же количества женщин наблюдалось более частое и/или длительное кровотечение. Иногда сообщалось о тяжелом кровотечении. В клинических исследованиях изменение характера кровянистых выделений из влагалища было наиболее частой причиной для прекращения применения имплантата (примерно 11%). Во время применения препарата Импланон НКСТ® болезненные менструальноподобные кровянистые выделения имеют тенденцию к улучшению. Характер кровотечений, имеющий место в течение первых трех месяцев, позволяет прогнозировать будущий характер кровотечений у большинства женщин. Возможно связанные с применением препарата нежелательные эффекты, о которых сообщалось в клинических исследованиях, перечислены в таблице ниже. Их связь с применением препарата как не подтверждена, так и не опровергнута.

Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100, <1/10)	Нечасто (≥1/1000, <1/100)
Инфекции и инвазии		
вагинальная инфекция (вульвовагинит)	-	фарингит, ринит, инфекция мочевыводящих путей (уретрит, цистит)
Со стороны иммунной системы		
-	-	повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
Со стороны обмена веществ		
-	повышение аппетита	-
Психические расстройства		
-	эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, сниженное либидо	тревога, бессонница
Со стороны нервной системы		
головная боль	головокружение	мигрень, сонливость
Сосудистые нарушения		
-	приливы	-
Со стороны пищеварительной системы		
-	боли в животе, тошнота, вздутие живота	рвота, запор, диарея
Со стороны кожных покровов		
акне	алопеция	гипертрихоз, сыпь, зуд
Со стороны костно-мышечной системы		
-	-	боль в спине, артралгия, миалгия, скелетно-мышечная боль
Со стороны мочевыделительной системы		
-	-	дизурия
Со стороны половой системы и молочных желез		
болезненность в молочных железах, боль в груди, нерегулярные менструации	дисменорея, киста яичника	выделения из влагалища, дискомфорт в области вульвы и влагалища, галакторея, увеличение молочных желез, зуд в области вульвы и влагалища
Местные реакции и общие расстройства		
-	боль в месте расположения имплантата, утомляемость, гриппоподобное состояние, боль	гипертермия, отек
Лабораторные показатели		
увеличение массы тела	снижение массы тела	-

В клиническом исследовании дополнительно изучали нарушения в месте введения, которые были отмечены у 8.6% женщин. Самым частым нарушением, которое наблюдалось во время введения или в течение короткого периода после введения, была эритема (у 3.3% женщин). Также наблюдались гематомы (3%), кровоподтеки (2%), боль (1%) и местный отек (0.7%).

Во время постмаркетингового наблюдения в редких случаях наблюдалось клинически значимое повышение АД. Также имеются сообщения о себорее. Могут развиться анафилактические реакции, крапивница и ангионевротический отек (или его более тяжелое течение) и/или более тяжелое течение наследственного ангионевротического отека. Введение и удаление имплантата может вызвать образование кровоподтека, незначительное местное раздражение, боль или зуд. В месте рассечения может развиться фиброз, образоваться рубец или развиться абсцесс. Могут возникнуть парестезия или подобные ей явления, и возможно выпадение или миграция имплантата.

При удалении имплантата может потребоваться хирургическое вмешательство.

В редких случаях сообщалось о внематочной беременности.

У женщин, применяющих контрацептивные гормональные средства, отмечались следующие (серьезные) нежелательные реакции:

- венозные тромбоэмболии (ВТЭ, тромбоз глубоких вен и легочная эмболия);
- артериальные тромбоэмболии;
- гормонозависимые опухоли (опухоли печени, рак молочной железы);
- хлоазма;
- желтуха и/или зуд, связанные с холестазом;
- холелитиаз;
- порфирия;
- системная красная волчанка;
- гемолитико-уремический синдром;
- хорея Сиденхема;
- герпес во время беременности;
- потеря слуха, связанная с отосклерозом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Контрацептивные гормональные средства, содержащие только прогестаген, не следует применять при наличии любого из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. В случае возникновения любого из этих состояний в период применения препарата Импланон НКСТ® следует немедленно прекратить применение препарата:

- беременность (в т.ч. предполагаемая);
- тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз, тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения);
- наличие антител к фосфолипидам;
- мигрень с очаговой неврологической симптоматикой;
- рак молочной железы (в т.ч. в анамнезе);
- установленные или предполагаемые злокачественные гормонозависимые опухоли;
- доброкачественные или злокачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе;
- тяжелые формы заболеваний печени (до нормализации функциональных проб печени), в т.ч. желтуха;
- врожденные гипербилирубинемии (в т.ч. в анамнезе);
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- детский возраст;
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата Импланон НКСТ®.

С *осторожностью*

При наличии любого из состояний или факторов риска, указанных ниже, следует взвесить пользу применения имплантата относительно возможных рисков в отношении каждой отдельной женщины и обсудить их с ней перед тем, как она решит начать применять препарат Импланон НКСТ®. В случае ухудшения, усиления или при первом появлении любого из этих состояний женщина должна обратиться к врачу, после чего врач должен решить вопрос о продолжении применения или отмене препарата Импланон НКСТ®:

- длительная иммобилизация, вызванная хирургическим вмешательством или другими причинами;
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, обширная травма);
- стойкая артериальная гипертензия;
- сахарный диабет, в т.ч. сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
- наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальным тромбозам, в т.ч. недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III;
- заболевания печени легкой и средней степени тяжести при нормальных показателях функциональных проб печени;
- терапия антикоагулянтами;
- тяжелая депрессия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Импланон НКСТ® не показано во время беременности. В случае возникновения беременности во время применения препарата Импланон НКСТ®, имплантат следует удалить. При проведении доклинических исследований обнаружено, что очень высокие дозы прогестагенных соединений могут вызывать маскулинизацию плодов женского пола. Сведения о влиянии препарата Импланон НКСТ® на организм беременной женщины и плод недостаточны.

Препарат Импланон НКСТ® не влияет на образование или на качество грудного молока (на концентрации белка, лактозы или жира). Однако известно, что небольшое количество этоногестрела выводится с молоком. Исходя из среднего суточного потребления молока 150 мл/кг, средняя суточная доза этоногестрела для ребенка, рассчитанная после одного месяца высвобождения этоногестрела, составляет приблизительно 27 нг/кг/сут. Это соответствует приблизительно 0.2% оцениваемой абсолютной материнской суточной дозы (около 2.2% при пересчете на кг массы тела ребенка). В течение периода кормления грудью концентрация этоногестрела в молоке последовательно снижается.

Основываясь на имеющихся данных, применение препарата Импланон НКСТ® во время грудного вскармливания возможно, но только под наблюдением врача за развитием и ростом грудного ребенка. Препарат Импланон НКСТ® следует вводить после 4-й недели после родов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как правило, риск развития рака молочной железы повышается с увеличением возраста. Во время применения ОК (в т.ч. комбинированных) риск диагностирования рака молочной железы немного увеличивается. Этот повышенный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения применения ОК, и он не связан с длительностью применения ОК, а связан с возрастом женщины, в котором она применяет ОК. Ожидаемое количество диагностированных случаев рака молочной железы среди 10 000 женщин, применявших комбинированные ОК (в т.ч. в течение 10 лет после прекращения их применения), относительно женщин, которые никогда их не применяли, за тот же период, рассчитанное для соответствующих возрастных групп, составило: 4.5/4 (16-19 лет), 17.5/16 (20-24 лет), 48.7/44 (25-29 лет), 110/100 (30-34 лет), 180/160 (35-39 лет) и 260/230 (40-44 лет). Риск у женщин, применяющих методы контрацепции, содержащие только гестагены, возможно, аналогичен риску при применении комбинированных ОК. Тем не менее, данные в отношении этих методов не столь определенные. По сравнению с риском возникновения рака молочной железы на протяжении всей жизни увеличение риска, связанного с ОК, является небольшим. Случаи рака молочной железы, диагностируемого у женщин, применяющих ОК, имеют тенденцию быть менее клинически выраженными, чем случаи рака, диагностируемого у женщин, которые никогда не применяли ОК. Повышенный риск, наблюдаемый у женщин, применяющих ОК, возможно обусловлен более ранней диагностикой, биологическими эффектами ОК или комбинацией этих двух факторов.

В случае возникновения острых или обострения хронических заболеваний печени женщине следует обратиться к специалисту для обследования и консультации.

В ходе эпидемиологических исследований было установлено, что существует связь между применением комбинированных ОК и увеличением частоты развития венозной тромбоэмболии (тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии). Хотя клиническая значимость этих результатов в отношении этоногестрела (биологически активного метаболита дезогестрела), используемого в качестве контрацептивного гормонального средства, в отсутствие эстрогенного компонента неизвестна, в случае тромбоза имплантат следует удалить. Следует также рассмотреть возможность удаления имплантата в случае длительной иммобилизации вследствие хирургической операции или болезни. Хотя препарат Импланон НКСТ® является контрацептивным гормональным средством, содержащим только прогестаген, рекомендуется оценить факторы риска, которые, как известно, увеличивают риск венозной или артериальной тромбоэмболии. Женщины с тромбоэмболическими заболеваниями в анамнезе должны быть предупреждены о возможности их рецидива.

В пострегистрационном периоде применения нерентгеноконтрастного имплантата, содержащего этоногестрел, были получены сообщения о тяжелых артериальных и венозных тромбоэмболических осложнениях, в т.ч. об эмболии легочной артерии (в том числе с летальным исходом), тромбозе глубоких вен, инфаркте миокарда, инсульте. Импланон НКСТ® следует удалить в случае возникновения тромбозов.

Если в период применения препарата Импланон НКСТ® развивается стойкая гипертензия или значительно повышенное артериальное давление не снижается адекватно в ответ на проводимую антигипертензивную терапию, следует удалить имплантат Импланон НКСТ®.

Хотя прогестагены могут оказывать влияние на резистентность периферических тканей к инсулину и на толерантность к глюкозе, нет подтверждения того, что существует необходимость изменять лечебный режим у больных сахарным диабетом, применяющих контрацептивные гормональные средства, содержащие только прогестаген. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны находиться под тщательным наблюдением в течение всего периода применения контрацептивных гормональных средств, содержащих только прогестаген.

Необходимо проводить периодические осмотры женщин, которые проходят терапию по поводу гиперлипидемии. Некоторые прогестагены могут увеличивать уровень ЛПНП и ухудшать контроль гиперлипидемии.

Иногда может возникать хлоазма, в особенности у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам с предрасположенностью к хлоазме следует избегать воздействия солнечных лучей или ультрафиолетового излучения во время применения препарата Импланон НКСТ®.

Контрацептивное действие препарата Импланон НКСТ® связано с концентрацией этоногестрела в плазме крови, которая в обратно пропорциональной зависимости связана с массой тела и снижается в течение времени после введения препарата. Клинический опыт у женщин с избыточной массой тела на третьем году применения препарата ограничен. Нельзя исключить, что контрацептивный эффект у таких женщин в течение третьего года применения препарата может быть ниже, чем у женщин с нормальной массой тела, поэтому врачу, возможно, следует предусмотреть более раннюю замену имплантата у женщин с избыточной массой тела.

В результате местного воспаления или если имплантат введен не в соответствии с инструкциями, изложенными в разделе "Как вводить Импланон НКСТ®", может произойти экспульсия имплантата. В редких случаях, в основном связанных либо со слишком глубоким введением (см. также раздел "Как вводить Импланон НКСТ®"), и/или в результате воздействия внешних сил (например, манипулирования с имплантатом или контактных видов спорта) имплантат может мигрировать с места введения. В подобных случаях определение местоположения имплантата может быть затруднено и извлечение может потребовать большего разреза и времени (см. также раздел "Как удалить Импланон НКСТ®"). Если имплантат не удален, то контрацепция и риск нежелательных эффектов, связанных с прогестагеном, могут сохраниться сверх времени, желаемого женщиной.

При применении всех низкодозированных контрацептивных гормональных средств может происходить рост фолликулов, и иногда фолликул может достигать размера большего, чем в нормальном цикле. Обычно подобные фолликулы исчезают спонтанно и часто бессимптомно; в некоторых случаях отмечается легкая боль внизу живота. В редких случаях необходимо хирургическое вмешательство.

Предупреждение внематочной беременности традиционными прогестаген-содержащими контрацептивными гормональными средствами не столь эффективно, как при применении комбинированных ОК, что связано с частым возникновением овуляций во время применения этих методов. Данное утверждение не относится к применению прогестиновых оральных контрацептивов с дезогестрелом и имплантата с дезогестрелом. Несмотря на то, что препарат Импланон НКСТ® подавляет овуляцию, в случае наличия у женщины аменореи или болей в животе при дифференциальной диагностике следует учитывать внематочную беременность.

Имеются сообщения о следующих состояниях, имевших место как при беременности, так и при применении половых стероидных гормонов, но связь с применением прогестагенов не была установлена: желтуха и/или зуд, связанные с холестазом; образование желчных камней; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес во время беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом и (наследственный) ангионевротический отек.

Безопасность и эффективность препарата Импланон НКСТ® были оценены для женщин репродуктивного возраста. Ожидается, что эффективность и безопасность у подростков в постпубертатном периоде будут аналогичными. Тем не менее, клинические исследования у женщин в возрасте менее 18 лет не проводились. Применение данного препарата не показано до наступления менархе (первой менструации).

Медицинские обследования/консультации

Перед началом применения или перед заменой препарата Импланон НКСТ® следует тщательно ознакомиться с анамнезом женщины (включая семейный анамнез) и исключить беременность. Следует измерить АД, провести физикальное обследование и руководствоваться противопоказаниями и предупреждениями. Рекомендуется, чтобы женщина через три месяца после введения препарата Импланон НКСТ® посетила врача для медицинского осмотра. Во время медицинского осмотра следует измерить АД и выяснить о существовании каких-либо вопросов, жалоб или возникновении нежелательных эффектов. Частоту и характер дальнейших периодических медицинских осмотров следует установить индивидуально для каждой женщины (не реже 1 раза в 6 месяцев).

Женщина должна быть информирована о том, что препарат Импланон НКСТ® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Импланон НКСТ® может быть снижена при применении препарата в сочетании с другими лекарственными препаратами.

Изменения характера кровянистых выделений

Во время применения препарата Импланон НКСТ® у женщин вероятно изменение характера менструальных кровотечений. Они могут включать изменения частоты (отсутствие, менее или более частые), интенсивности (уменьшение или увеличение) или длительности кровотечений. Аменорея наблюдалась у 20% женщин, в то время как у других 20% наблюдалось более частое и/или длительное кровотечение. Дисменорея имеет тенденцию к улучшению во время применения препарата Импланон НКСТ®. Характер кровотечений, имеющий место в течение первых трех месяцев, позволяет прогнозировать будущий характер кровотечений у большинства женщин. Информирование, дополнительные объяснения и ведение индивидуального дневника помогут женщине адекватно воспринимать возникающие кровотечения. Оценку вагинальных кровотечений следует проводить индивидуально. Она может включать обследование с целью исключения гинекологической патологии или беременности.

Лабораторные показатели

Данные, полученные в отношении комбинированных ОК, показали, что применение контрацептивных гормональных средств может оказывать влияние на некоторые лабораторные показатели, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию (транспортных) белков в плазме, например, кортикостероид-связывающего глобулина и фракции липидов/липопротеидов, показатели углеводного обмена, свертываемости крови и фибринолиза. Обычно эти изменения остаются в пределах нормальных значений. Неизвестно, в какой степени это применимо и к контрацептивным гормональным средствам, содержащим только прогестаген.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Реакции при управлении транспортными средствами и использовании сложной техники не изучались. Импланон НКСТ® может вызвать головокружение. Пациенток следует предупредить, что при возникновении головокружения не следует водить автотранспорт или пользоваться сложной техникой.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имплантат всегда следует удалять перед введением нового. Данных о передозировке этоногестрелом не имеется. Сообщений о серьезных побочных эффектах в результате передозировки гормональных контрацептивов в целом не имеется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние других лекарственных препаратов на Импланон НКСТ®

Взаимодействие между гормональными контрацептивами и другими лекарственными средствами может привести к прорывному кровотечению и/или к снижению контрацептивного эффекта. Специальных исследований, посвященных изучению взаимодействия с препаратом Импланон НКСТ®, не проводилось. В литературе сообщается о следующих взаимодействиях (в основном с КОК, но иногда сообщается также и в отношении контрацептивов, содержащих только прогестаген).

Печеночный метаболизм: взаимодействие возможно с лекарственными препаратами – индукторами микросомальных ферментов печени, прежде всего ферментами цитохрома P450 (например, фенитоином, фенобарбиталом, примидоном, бозентаном, карбамазепином, рифампицином и возможно также с окскарбазепином, топираматом, фелбаматом, гризеофульвином и растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) и ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром, нелфинавиром) и ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (например, невирапином, эфавирензом) и их комбинациями, что может приводить к увеличению клиренса половых гормонов.

Женщинам, получающим лечение одним из вышеуказанных лекарственных средств, следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции во время их применения и в течение 28 дней после прекращения их приема.

Женщинам, получающим длительное лечение лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, рекомендуется удалить имплантат и назначить негормональный (барьерный) метод контрацепции.

Повышение концентрации гормонов в плазме, связанное с совместным применением лекарственных препаратов: лекарственные препараты (например, кетоконазол), которые ингибируют микросомальные ферменты печени, такие как CYP3A4, могут повышать концентрации гормонов в плазме.

Влияние препарата Импланон НКСТ® на другие лекарственные препараты

Контрацептивные гормональные средства могут влиять на метаболизм других лекарственных препаратов. Соответственно, концентрации лекарственных препаратов в плазме и в тканях могут повышаться (например, циклоспорина) или снижаться (например, ламотриджина).

Примечание: для выявления возможных взаимодействий следует ознакомиться с инструкциями по применению одновременно принимаемых лекарственных средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

ИМУДОН® (IMUDON®)

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания*** белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с гладкой блестящей поверхностью, со скошенными краями, с мятным запахом, допускается незначительная мраморность.

	1 таб.
смесь лизатов бактерий (Имудон®)	2.7 мг,
в т.ч.: лизаты бактерий: Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii ss lactis, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus fermentum, Streptococcus pyogenes groupe A, Streptococcus sangius groupe H, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae, Fusobacterium nucleatum ss fusiforme, Corynebacterium pseudodiphtheriticum, Candida albicans	0.1575 мг
вспомогательные вещества: глицин – 2 мг, натрия дезоксихолат – 0.53 мг, тиомерсал – не более 0.0125 мг.	

Вспомогательные вещества: глицин – 47.3 мг, лактозы моногидрат – 350 мг, маннитол – 100 мг, натрия сахаринат – 1.12 мг, повидон – 10 мг, натрия гидрокарбонат – 30 мг, лимонная кислота безводная – 23 мг, ароматизатор мятный – 8 мг, магния стеарат – 4.88 мг.

8 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

8 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения для местного применения в оториноларингологии, стоматологии. Представляет собой поливалентный антигенный комплекс, смесь лизатов бактерий, состав которой соответствует

40 таблеток для рассасывания
ИМУДОН®
Imudon®
Для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки

возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в полости рта и глотки.

Имудон® активирует фагоцитоз, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает выработку лизоцима и интерферона, иммуноглобулина А в слюне.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В инструкции данной информации нет.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение и/или профилактика воспалительных и инфекционных заболеваний полости рта и глотки:
- фарингит;
- хронический тонзиллит;
- предоперационная подготовка и послеоперационный период после тонзиллэктомии;
- поверхностные и глубокие пародонтозы, пародонтит, стоматит (в т.ч. афтозный), глоссит;
- эритематозный и язвенный гингивит;
- дисбактериоз полости рта;
- инфекции после удаления зубов, имплантации искусственных зубных корней;
- изъязвления, вызванные зубными протезами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и подросткам старше 14 лет при *острых воспалительных заболеваниях полости рта и глотки и обострении хронических заболеваний* препарат назначают в дозе 8 таб./сут. Таблетки рассасывают (не разжевывая) в полости рта с интервалом 1-2 ч. Средняя продолжительность курса лечения – 10 дней.

Для *профилактики обострения хронических воспалительных заболеваний полости рта и глотки* препарат назначают в дозе 6 таб./сут. Таблетки рассасывают (не разжевывая) в полости рта с интервалом 2 ч. Продолжительность курса лечения – 20 дней.

Рекомендуется проводить профилактические курсы 3-4 раза в год.

Детям в возрасте от 3 до 14 лет при *лечении острых и обострении хронических воспалительных заболеваний полости рта и глотки* препарат назначают в дозе 6 таб./сут. Таблетки рассасывают (не разжевывая) в полости рта с интервалом 1-2 ч. Продолжительность курса лечения при острых заболеваниях – 10 дней, для профилактики обострения хронических заболеваний – 20 дней.

Курс профилактического применения рекомендуется повторять 3-4 раза в год.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, боли в животе.

Со стороны дыхательной системы: редко – обострение бронхиальной астмы, кашель.

Дерматологические реакции: очень редко – узловатая эритема.

Со стороны свертывающей системы крови: очень редко – геморрагический васкулит, тробоцитопения.

Прочие: редко – повышение температуры тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аутоиммунные заболевания;
- детский возраст до 3 лет;
- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату или его компонентам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Информация об использовании Имудона при беременности недостаточна. Соответствующие данные экспериментов на животных и эпидемиологические исследования отсутствуют.

Не рекомендуется принимать Имудон® при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует принимать пищу и воду, а также полоскать рот в течение 1 ч после применения Имудона, чтобы не снижать терапевтическую эффективность препарата.

При назначении препарата пациентам, соблюдающим бессолевую или малосолевую диету, необходимо учитывать, что 1 таб. Имудона содержит 15 мг натрия.

Пациентам с бронхиальной астмой, у которых прием препаратов, содержащих бактериальные лизаты, вызывает обострение заболевания (приступ бронхиальной астмы), применять препарат не рекомендуется.

Использование в педиатрии

Дети в возрасте от 3 до 6 лет должны рассасывать таблетки под обязательным наблюдением взрослых.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных, свидетельствующих о необходимости каких-либо ограничений деятельности, связанной с управлением автомобилем или другими механизмами в период лечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки препарата Имудон® не описано.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие не отмечено. Имудон® можно применять одновременно с другими лекарственными препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года. Хранить и транспортировать препарат следует в соответствии с СП3.3.2.1248-03 при температуре не выше 25°С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆ИМУНОРИКС (IMUNORIX)

PIDOTIMOD

зарегистрировано
POLICHEM S.A. (Люксембург)
произведено
DOPPEL FARMACEUTICI S.R.L. (Италия)
права на маркетинг и продажи в странах СНГ
принадлежат компании
ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для приема внутрь красно-фиолетового цвета, прозрачный, с запахом лесных ягод.

	1 фл.
пидотимод	400 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 5.6 мг, натрия сахаринат – 5 мг, динатрия эдетат – 3.5 мг, трометамол – q.s. до pH 6.5, метилпарагидроксибензоат натрия – 10.3 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия – 1.6 мг, сорбитол 70% – 2500 мг, ароматизатор фруктовый (с запахом лесных ягод) – 21 мг, краситель антоцианин – 5.6 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) – 0.5 мг, вода очищенная – до 7 мл.

7 мл – флаконы стеклянные однодозовые (10) – пачки картонные.

ИМУНОРИКС
IMUNORIX
пидотимод 400 мг
раствор для приема внутрь
7 мл во флаконе
Иммуномодулирующая терапия инфекций дыхательных и мочевыводящих путей

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуностимулирующий препарат.

Пидотимод стимулирует и регулирует клеточный иммунитет. Индуцирует созревание и формирование иммунокомпетентных Т-лимфоцитов при их недостаточности, на которые возлагается роль координаторов специфического иммунитета в физиологических условиях за счет частичного замещения или усиления функций вилочковой железы. Кроме того, пидотимод стимулирует макрофаги, основная функция которых состоит в захватывании антигена и его презентации на клеточной мембране в комплексе с антигенами гистосовместимости. Способность организма оказывать противодействие инфекционным агентам выражается в эффективных специфических иммунных, клеточных и антиген-антитело защитных ответах.

Пидотимод оказывает терапевтические эффекты посредством иммуностимулирующего действия на врожденный иммунитет и продукцию антител, на клеточный иммунитет и на продукцию цитокинов.

Пидотимод увеличивает продукцию супероксид-анионов, фактора некроза опухоли-альфа, NO (бактерицидное действие), а также хемотаксис и, соответственно, фагоцитоз. Препарат также увеличивает цитотоксическую активность естественных киллеров.

Пидотимод усиливает функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, повышает стимуляцию реакции антиген-антитело и препятствует развитию апоптоза, индуцированного дексаметазоном, 12-О-тетрадеканоилфорбол-13-ацетатом и кальциевым ионофором А-23187.

Пидотимод повышает содержание интерлейкина-2 (ИЛ-2) у старых крыс и экспрессию гена ИЛ-2 в селезенке крыс. В частности, было показано, что пидотимод оказывает иммуностимулирующее действие в случаях недостаточности иммунной системы, а также при ее функционировании на физиологическом уровне.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При приеме внутрь абсорбция высокая. Биодоступность составляет 45%.

Скорость и степень всасывания пидотимода значительно снижается при одновременном приеме с пищей. Биодоступность при пероральном приеме вместе с пищей снижается до 50%, C_{max} в сыворотке достигаются на 2 ч позже по сравнению с приемом препарата натощак.

Распределение и метаболизм

Пидотимод не связывается с белками плазмы крови и не метаболизируется.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 4 ч. Препарат выводится с мочой в неизмененном виде (95% введенной в/в дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетические исследования с участием пациентов пожилого возраста не выявили отличий от фармакокинетики у пациентов молодого возраста. $T_{1/2}$ увеличивается при почечной недостаточности. Тем не менее, при почечной недостаточности тяжелой степени (содержание креатинина в плазме крови 5 мг/дл) $T_{1/2}$ пидотимода не превышает 8-9 ч. Т.к. пациенты принимают препарат каждые 12 ч или 24 ч, риск кумуляции при почечной недостаточности отсутствует.

Исследования при печеночной недостаточности не проводились, т.к. препарат почти полностью выводится из организма с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Иммуностимулирующая терапия нарушений в клеточном звене иммунитета:

- при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей;
- при инфекциях мочевыводящих путей.

Используется как для профилактики обострений и сокращения продолжительности и тяжести отдельных эпизодов, так и в качестве адъюванта при проведении антибиотикотерапии острых инфекций.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Поскольку пища влияет на всасывание препарата Имунорикс, его следует принимать вне приема пищи.

Взрослым *в острой фазе заболевания* назначают по 800 мг (2 флакона) 2 раза/сут за 2 ч до или через 2 ч после приема пищи в течение 2 недель; *в качестве поддерживающей терапии* – по 800 мг (2 флакона) 1 раз/сут в течение 60 дней.

Для *профилактики* следует принимать по 800 мг (2 флакона) 1 раз/сут за 2 ч до или через 2 ч после приема пищи в течение 60 дней.

Детям старше 3 лет *в острой фазе заболевания* назначают по 400 мг (1 флакон) 2 раза/сут за 2 ч до или через 2 ч после приема пищи в течение 2 недель; *в качестве поддерживающей терапии* – по 400 мг (1 флакон) 1 раз/сут в течение 60 дней.

Для *профилактики* назначают по 400 мг (1 флакон) 1 раз/сут за 2 ч до или через 2 ч после приема пищи в течение 60 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Немногочисленные нежелательные явления, о которых сообщалось в отчетах о клинических исследованиях (боли в желудке, ощущение жжения в желудке), были сопоставимы с нежелательными явлениями в группах плацебо в двойных-слепых клинических исследованиях; по-видимому, эти явления были связаны с сопутствующей антибиотикотерапией.

В процессе пострегистрационного применения сообщалось о нижеперечисленных нежелательных эффектах, частота которых определялась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (невозможно установить по имеющимся данным).

На 1 миллион пациентов, получавших пидотимод, зарегистрирован один случай увеита и один случай синдрома Шенлейн-Геноха.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – тошнота, диарея, боли в животе.

Аллергические реакции: очень редко – аллергический дерматит, включая крапивницу, высыпания на коже, отек губ, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 3 лет;
- непереносимость фруктозы;
- повышенная чувствительность к пидотимоду или к любому другому компоненту препарата.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с синдромом гипериммуноглобулинемии Е, аллергическими реакциями или атопическим дерматитом в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Опыт применения пидотимода при беременности отсутствует или ограничен (менее 300 исходов беременности). В *экспериментальных исследованиях* у животных не выявлено прямого или косвенного неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию.

Следует избегать применения препарата Имунорикс в I триместре беременности.

Нет данных о выделении пидотимода или его метаболитов с грудным молоком. Следует прекратить грудное вскармливание в период лечения препаратом во избежание воздействия активного вещества на ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки и применении препарата не по назначению не сообщалось.

Лечение: специфических данных о лечении передозировки препарата Имунорикс нет, в случае передозировки пациенту следует немедленно проконсультироваться с врачом. Рекомендовано проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Тщательное наблюдение следует продолжать до выздоровления пациента.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пидотимод не связывается с белками плазмы крови и не метаболизируется, поэтому фармакокинетическое взаимодействие не ожидаются.

Препарат может влиять на эффективность лекарственных препаратов, подавляющих или стимулирующих функциональную активность лимфоцитов или влияющих на активность иммунной системы.

В *экспериментальных исследованиях* у животных при комбинации пидотимода с другими широко применяемыми лекарственными препаратами (например, гипогликемическими средствами (толбутамид), противоэпилептическими средствами (фенобарбитал), гипотензивными средствами (нифедипин, каптоприл, атенолол), диуретиками (хлортиазид), антикоагулянтами (варфарин), НПВС (индометацин), обезболивающими (ацетилсалициловая кислота) или жаропонижающими (парацетамол)) не выявлено нежелательного взаимодействия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆ИНВАНЗ® (INVANZ)

ERTAPENEM

зарегистрировано и произведено
Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret (Франция)
упаковка и выпускающий контроль качества
Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret (Франция)
или ОРТАТ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций в виде порошка или пористой массы белого или почти белого цвета.

	1 фл.
эртапенем натрия	1.213 г,
что соответствует содержанию эртапенема	1 г

Вспомогательные вещества: натрия бикарбонат – 203 мг, натрия гидроксид – до pH 7.5.

Содержание натрия составляет приблизительно 137 мг (6 мЭкв).

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 20 мл (1) – пачки картонные.

MSD
(эртапенем)
ИНВАНЗ® 1г
Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций (для внутривенного и внутримышечного введения)
1 флакон

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик из группы карбапенемов, представляет собой 1-β-метил-карбапенем, бета-лактамный антибиотик длительного действия для парентерального введения, обладающий активностью против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий.

Бактерицидная активность эртапенема обусловлена ингибированием синтеза клеточной стенки и опосредована его связыванием с пенициллин-связывающими белками (ПСБ). У Escherichia coli он проявляет сильное сродство к ПСБ 1a, 1b, 2, 3, 4 и 5, причем предпочтительно – к ПСБ 2 и 3. Эртапенем обладает значительной устойчивостью к действию β-лактамаз большинства классов (включая пенициллиназы, цефалоспориназы и β-лактамазы расширенного спектра, но не металло-β-лактамазы).

Инванз® эффективен против большинства штаммов следующих микроорганизмов in vitro и при вызываемых ими инфекциях.

Активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамположительных микроорганизмов: Staphylococcus aureus (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу; метициллин-резистентные стафилококки устойчивы), Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

Многие штаммы Enterococcus faecalis и большинство штаммов Enterococcus faecium устойчивы.

Активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамотрицательных микроорганизмов: Escherichia coli, Haemophilus influenzae (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазу), Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Proteus mirabilis.

Активен в отношении анаэробных микроорганизмов: Bacteroides fragilis и других Bacteroides spp., микроорганизмов рода Clostridium (кроме Clostridium difficile), микроорганизмов рода Eubacterium, микроорганизмов рода Peptostreptococcus, Porphyromonas asaccharolytica, микроорганизмов рода Prevotella.

Данные о величинах минимальных подавляющих концентраций (МПК), приведенные ниже, получены в исследованиях in vitro, однако их клиническая значимость неизвестна.

Инванз® при МПК ≤1 мкг/мл активен против большинства (≥90%) штаммов микроорганизмов рода Streptococcus, включая Streptococcus pneumoniae; при МПК ≥0.5 мкг/мл – против большинства (≥90%) штаммов микроорганизмов рода Haemophilus; при концентрации ≤2 мкг/мл – против большинства (≥90%) штаммов других аэробных и факультативных анаэробных микроорганизмов; при концентрации ≤4 мкг/мл – против большинства (≥90%) штаммов анаэробных микроорганизмов из приведенного ниже списка. Однако безопасность и эффективность препарата Инванз® при лечении инфекций, вызванных данными микроорганизмами, в клинической практике не была подтверждена в качественных и хорошо контролируемых клинических исследованиях.

Активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамположительных микроорганизмов: микроорганизмы рода Staphylococcus, коагулазонегативные, чувствительные к метициллину (метициллин-резистентные стафилококки устойчивы), Streptococcus pneumoniae (пенициллин-резистентные), Streptococcus viridans.

Многие штаммы Enterococcus faecalis и большинство штаммов Enterococcus faecium устойчивы.

Активен также в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамотрицательных микроорганизмов: Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli (продуцирующая β-лактамазы расширенного спектра действия), Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae (продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия), Morganella morgani, Proteus vulgaris, Serratia marcescens.

Многие штаммы перечисленных выше микроорганизмов, обладающих мультирезистентностью к другим антибиотикам, например, пенициллинам, цефалоспоринам (в т.ч. III поколения) и аминогликозидам, чувствительны к препарату Инванз®.

Активен в отношении анаэробных микроорганизмов рода Fusobacterium.

Определяемые значения МПК должны быть интерпретированы в соответствии с критериями, указанными в таблице 1.

Таблица 1. Критерии чувствительности для эртапенема

	Метод разведения (МПК в мкг/мл)			**Дискодиффузионный метод (диаметр зоны в мм)**		
Микро-организмы	Чувствит.	Умер.	Резист.	Чувствит.	Умер.	Резист.
Аэробы и факультативные анаэробы, кроме Streptococcus spp. и Haemophilus spp.	≤2	4	≥8	≥19	16-18	≤15
Streptococcus pneumoniae (только пенициллин-чувствительные, non-meningitis штаммы)[b]	≤1[c]	2	≥4	-	-	-
Streptococcus spp. (только бета-гемолитические)[a,b]	≤1[c]	-	-	-	-	-
Haemophilus spp.[a]	≤0.5[e]	-	-	≥19[f]	-	-
Анаэробы	≤4[g]	8	≥16	-	-	-

[a] Отсутствие в настоящее время данных о резистентных штаммах не дает возможности определить любую категорию иначе как "чувствительную". Если по данным исследования МПК штаммы охарактеризованы не как чувствительные, они должны быть отправлены в лабораторию для дальнейшего исследования.

[b] Streptococcus pneumoniae, чувствительные к пенициллину (диаметр зоны 1 мкг оксациллинового диска ≥20 мм), могут считаться чувствительными к эртапенему. Изоляты с диаметром зоны 1 мкг оксациллинового диска ≤19 мм должны тестироваться на чувствительность к эртапенему методом определения МПК.

[c] Изоляты Streptococcus pneumoniae, чувствительные к пенициллину (МПК J0.06 мкг/мл), и Streptococcus spp. (кроме S. pneumoniae), чувствительные к пенициллину (МПК ≤ 0.12 мкг/мл), могут считаться чувствительными к эртапенему. Тестирование изолятов с промежуточной чувствительностью к пенициллину или пенициллин-резистентных изолятов на чувствительность к эртапенему не рекомендуется, поскольку надежные критерии интерпретации для эртапенема отсутствуют.

[d] Бета-гемолитические Streptococcus spp., чувствительные к пенициллину (диаметр зоны 10 ЕД пенициллинового диска ≥24 мм) могут считаться чувствительными к эртапенему. Изоляты с диаметром зоны 10 ЕД пенициллинового диска <24 мм следует тестировать на чувствительность к эртапенему методом определения МПК. Критерии интерпретации пенициллинового дискодиффузионного метода не применимы для стрептококков группы viridans, которые не следует тестировать в отношении эртапенема.

[e] Эти стандарты интерпретации применимы к процедуре микродилюции бульона с использованием среды Haemophilus Test Medium (HTM), инокулированной суспензией чистой колонии с инкубацией на воздухе при температуре 35°C в течение 20-24 ч.

[f] Эти диаметры зон применимы к тестам с использованием дискодиффузионного метода на HTM агаре, инокулированном суспензией чистых колоний с инкубацией в 5% CO_2 при 35°C в течение 16-18 ч.

[g] Эти стандарты интерпретации применимы только к дилюции агара с использованием агара Brucella, с добавлением гемина, витамина K1 и 5% дефибринированной или гемолизированной крови барана, инокулированного суспензией чистой колонии, или 6-24-часовой свежей культуре в обогащенной тиогликолатом среде при инкубации в анаэробном контейнере или камере при 35-37°C в течение 42-48 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При в/м введении раствора, приготовленного с 1% или 2% раствором лидокаина, эртапенем хорошо абсорбируется из места введения. Биодоступность составляет приблизительно 92%. После в/м введения в дозе 1 г C_{max} достигается приблизительно через 2 ч.

Распределение

Эртапенем в значительной степени связывается с белками плазмы крови. Степень связывания уменьшается по мере повышения концентрации эртапенема в плазме – примерно с 95% при концентрации в плазме <100 мкг/мл до примерно 85% при концентрации в плазме 300 мкг/мл).

Средние концентрации (мкг/мл) в плазме эртапенема, достигаемые после однократной 30-минутной в/в инфузии препарата в дозе 1 г или 2 г и после в/м введения в разовой дозе 1 г у здоровых молодых взрослых добровольцев, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Концентрация эртапенема в плазме после введения разовой дозы

Доза	**Средние концентрации в плазме (мкг/мл)**								
	0.5 ч	**1 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**	**8 ч**	**12 ч**	**18 ч**	**24 ч**
*В/в введение**									
1 г	155	115	83	48	31	20	9	3	1
2 г	283	202	145	86	58	36	16	5	2
В/м введение									
1 г	33	53	67	57	40	27	13	4	2

* в/в инфузия производилась при постоянной скорости в течение 30 мин.

AUC эртапенема у взрослых пациентов увеличивается почти прямо пропорционально дозе (в диапазоне доз от 0.5 г до 2 г).

Кумуляции эртапенема у взрослых пациентов после многократного в/в введения (в диапазоне доз от 0.5 до 2 г/сут) или в/м введения по 1 г/сут не наблюдается.

V_d эртапенема у взрослых пациентов – около 8 л (0.11 л/кг).

Концентрация эртапенема в грудном молоке кормящих женщин (5 чел.), определяемая ежедневно в случайных временных точках в течение 5 дней подряд после последнего в/в введения препарата в дозе 1 г составляла: в последний день лечения (через 5-14 дней после родов) <0.38 мкг/мл; к 5 дню после прекращения лечения концентрация эртапенема у 4 женщин была неопределима, а у 1 женщины – в следовых количествах (<0.13 мкг/мл).

Эртапенем не подавляет транспорт дигоксина и винбластина, опосредованный P-гликопротеином, и сам не является его субстратом.

Метаболизм

После в/в инфузии эртапенема с изотопной меткой в дозе 1 г источником радиоактивности в плазме является в основном (94%) эртапенем. Главный метаболит эртапенема представляет собой производное с незамкнутым кольцом, образующееся при гидролизе β-лактамного кольца.

Выведение

Эртапенем выводится главным образом почками. Средний $T_{1/2}$ из плазмы у здоровых взрослых молодых добровольцев составляет приблизительно 4 ч. После в/в введения эртапенема с изотопной меткой в дозе 1 г здоровым молодым добровольцам около 80% препарата выводится с мочой, а 10% – с калом. Из 80% эртапенема, определяемого в моче, около 38% выводится в неизмененном виде, а около 37% – в виде метаболита с незамкнутым β-лактамным кольцом.

У здоровых молодых добровольцев, получивших эртапенем в/в в дозе 1 г, средняя концентрация эртапенема в моче в течение 0-2 ч после введения этой дозы превышает 984 мкг/мл, а в течение 12-24 ч – превышает 52 мкг/мл.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрация эртапенема в плазме у мужчин и женщин сопоставима.

Концентрация эртапенема в плазме после в/в введения в дозе 1 г и 2 г у пациентов пожилого возраста (>65 лет) незначительно выше (приблизительно на 39% и 22% соответственно), чем у более молодых (<65 лет). Коррекции дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

После в/в введения препарата в дозе 1 г/сут концентрация эртапенема в плазме крови у детей в возрасте 13-17 лет и взрослых пациентов сопоставима. После назначения препарата в дозе 20 мг/кг (до максимальной дозы 1 г) значения фармакокинетических параметров у пациентов в возрасте 13-17 лет в целом были сравнимы с таковыми у здоровых молодых добровольцев. Трое из шести пациентов в возрасте 13-17 лет получали дозу менее 1 г. Для оценки фармакокинетических критериев у всех пациентов данной группы полученные показатели были рассчитаны с учетом того, что все пациенты получали препарат в дозе 1 г, с допущением линейной зависимости. Результаты сравнения показывают, что фармакокинетический профиль у пациентов в возрасте 13-17 лет, получавших эртапенем в дозе 1 г/сут, был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Соотношения (пациенты в возрасте 13-17 лет/взрослые пациенты) для значений AUC, концентрации в конце введения инфузии и концентрации в середине интервала дозирования составили 0.99,1.2 и 0.84 соответственно.

Концентрации в плазме крови в середине интервала дозирования после однократного в/в введения эртапенема в дозе 15 мг/кг у детей в возрасте 3 мес-12 лет сравнимы с данными концентрациями в середине интервала дозирования после в/в введения препарата в дозе 1 г/сут у взрослых. Клиренс эртапенема из плазмы крови (мл/мин/кг) у детей в возрасте 3 мес-12 лет был приблизительно в 2 раза больше в сравнении с таковым у взрослых пациентов. При введении в дозе 15 мг/кг значения AUC у детей в возрасте 3 мес-12 лет были сравнимы с данными значениями у молодых здоровых добровольцев, получавших эртапенем в/в в дозе 1 г. Средние концентрации (мкг/мл) в плазме эртапенема у детей представлены в Таб. 3.

Таблица 3. Концентрация эртапенема в плазме у детей после введения в разовой дозе*

Доза	**Средние концентрации в плазме (мкг/мл)**							
	0.5 ч	**1 ч**	**2 ч**	**4 ч**	**6 ч**	**8 ч**	**12 ч**	**24 ч**
Дети в возрасте 3-23 месяца								
15 мг/кг**	103.8	57.3	43.6	23.7	13.5	8.2	2.5	-
20 мг/кг**	126.8	87.6	58.7	28.4	-	12.0	3.4	0.4
40 мг/кг***	199.1	144.1	95.7	58.0	-	20.2	7.7	0.6
Дети в возрасте 2-12 лет								
15 мг/кг**	113.2	63.9	42.1	21.9	12.8	7.6	3.0	-
20 мг/кг**	147.6	97.6	63.2	34.5	-	12.3	4.9	0.5
40 мг/кг***	241.7	152.7	96.3	55.6	-	18.8	7.2	0.6
Дети в возрасте 13-17 лет								
15 мг/кг**	170.4	98.3	67.8	40.4	-	16.0	7.0	1.1
1 г	155.9	110.9	74.8	-	24.0	-	6.2	-
40 мг/кг***	255.0	188.7	127.9	76.2	-	31.0	15.3	2.1

* – в/в инфузия производилась при постоянной скорости в течение 30 мин

** – до максимальной дозы 1 г/сут

*** – до максимальной дозы 2 г/сут

V_d у детей в возрасте от 3 мес до 12 лет – 0.2 л/кг и около 0.16 л/кг у детей в возрасте 13-17 лет.

Средний $T_{1/2}$ эртапенема из плазмы у детей и подростков в возрасте 13-17 лет составляет около 4 ч, у детей в возрасте от 3 мес до 12 лет – около 2.5 ч.

Фармакокинетика эртапенема у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. В связи с небольшой интенсивностью его метаболизма в печени можно ожидать, что нарушение ее функции не должно влиять на фармакокинетику эртапенема и коррекции режима дозирования у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

После однократного в/в введения эртапенема в дозе 1 г AUC у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК от 60 до 90 мл/мин/1.73 м^2) не отличается от таковой у здоровых добровольцев (в возрасте от 25 до 82 лет).

У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени тяжести (КК 31-59 мл/мин/1.73 м^2) AUC увеличена приблизительно в 1.5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 5-30 мл/мин/1.73 м^2) AUC увеличена приблизительно в 2.6 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (КК<10 мл/мин/1.73 м^2) AUC увеличена приблизительно в 2.9 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. После однократного в/в введения эртапенема в дозе 1 г непосредственно перед сеансом гемодиализа около 30% введенной дозы определяется в диализате. Данные о применении препарата у детей с почечной недостаточностью отсутствуют.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени или в терминальной стадии рекомендуется проводить коррекцию режима дозирования.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение тяжелых и средней степени тяжести инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными штаммами микроорганизмов (в т.ч. для стартовой эмпирической антибактериальной терапии до определения возбудителей):

- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции кожи и подкожной клетчатки, включая инфекции нижних конечностей при сахарном диабете (диабетическая стопа);
- внебольничная пневмония;
- инфекции мочевыделительной системы (в т.ч. пиелонефрит);
- острые инфекции органов малого таза (в т.ч. послеродовый эндомиометрит, септический аборт и послеоперационные гинекологические инфекции);
- бактериальная септицемия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Средняя суточная доза препарата для **взрослых и подростков в возрасте 13 лет и старше** составляет 1 г, кратность введения – 1 раз/сут.

Детям в возрасте от 3 мес до 12 лет Инванз® назначают в дозе 15 мг/кг 2 раза в сут (но не более 1 г/сут).

Препарат вводят путем в/в инфузии или в/м инъекции. При в/в введении длительность инфузии должна составлять 30 мин.

В/м введение может быть альтернативой в/в инфузии.

Обычная продолжительность терапии составляет от 3 до 14 дней в зависимости от тяжести заболевания и вида микроорганизмов. При наличии клинических показаний допустим переход на последующую адекватную пероральную антибактериальную терапию.

Препарат можно применять для лечения инфекций у **взрослых пациентов с почечной недостаточностью**. У пациентов с **КК>30 мл/мин/1.73 м^2** коррекции режима дозирования не требуется. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек (**КК≤30 мл/мин/1.73 м^2**), **включая пациентов, находящихся на гемодиализе**, рекомендуемая доза составляет 500 мг/сут. Нет данных о применении препарата у **детей с почечной недостаточностью**.

Взрослым пациентам, находящимся на гемодиализе и получившим препарат в дозе 500 мг/сут в ближайшие 6 ч перед сеансом гемодиализа, следует дополнительно ввести 150 мг препарата после сеанса. Если препарат вводят более чем за 6 ч до гемодиализа, введения дополнительной дозы не требуется. В настоящее время нет достаточных данных по рекомендации пациентам, находящимся на перитонеальном диализе или гемофильтрации. Нет данных о применении препарата у детей, находящихся на гемодиализе.

Если известна концентрация креатинина в сыворотке, то для расчета КК можно применять следующие формулы:

Для мужчин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}},$$

Для женщин: результат вычисления следует умножить на 0.85.

У пациентов с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Рекомендуемую дозу можно вводить без учета возраста (13 лет и старше) и пола.

Правила приготовления растворов для парентерального введения

Взрослые и подростки в возрасте 13 лет и старше

Приготовление раствора для в/в инфузии

Не смешивать и не вводить вместе с другими лекарственными средствами. Не использовать разбавители, содержащие декстрозу (глюкозу).

Перед введением лиофилизат необходимо растворить, а затем развести.

Растворяют лиофилизат путем добавления к содержимому 1 флакона 10 мл одного из следующих растворителей: вода для инъекций, 0.9% раствор натрия хлорида для инъекций или бактериостатическая вода для инъекций. Флакон следует хорошо встряхнуть и сразу же добавить восстановленный раствор из флакона в подготовленные 50 мл 0.9% раствора натрия хлорида для инфузий. Инфузия должна быть выполнена в течение 6 ч после восстановления лиофилизата.

Приготовление раствора для в/м инъекции

Перед введением лиофилизат необходимо растворить.

Для приготовления раствора для инъекций к содержимому флакона (1 г) добавляют 3.2 мл 1% или 2% раствора лидокаина гидрохлорида для инъекций (без эпинефрина), затем флакон следует хорошо встряхнуть для растворения содержимого. Содержимое флакона сразу же набирают в шприц и вводят глубоко в крупную мышцу (например, в ягодичные мышцы или в латеральные мышцы бедра). Приготовленный раствор для в/м введения должен быть использован в течение 1 ч.

Дети в возрасте от 3 мес до 12 лет

Приготовление раствора для в/в инфузии

Не смешивать и не вводить вместе с другими лекарственными средствами. Не использовать разбавители, содержащие декстрозу (глюкозу).

Перед введением лиофилизат необходимо растворить, а затем развести.

Растворяют лиофилизат путем добавления к содержимому 1 флакона 10 мл одного из следующих растворителей: вода для инъекций, 0.9% раствор натрия хлорида для инъекций или бактериостатическая вода для инъекций. Флакон следует хорошо встряхнуть и сразу же набрать объем раствора, эквивалентный 15 мг/кг массы тела (но не более 1 г/сут) и разбавить в 0.9 % растворе натрия хлорида для инфузий до концентрации 20 мг/мл или меньше. Инфузия должна быть выполнена в течение 6 ч после восстановления лиофилизата.

Приготовление раствора для в/м инъекции

Перед введением лиофилизат необходимо растворить.

Для приготовления раствора для инъекций к содержимому флакона (1 г) добавляют 3.2 мл 1% или 2% раствора лидокаина гидрохлорида для инъекций (без эпинефрина), затем флакон следует хорошо встряхнуть для растворения содержимого. Сразу же следует отобрать объем, эквивалентный 15 мг/кг массы тела (но не более 1 г/сут) и ввести его глубоко в крупную мышцу (например, в ягодичные мышцы или в латеральные мышцы бедра). Приготовленный раствор для в/м введения должен быть использован в течение 1 ч.

Приготовленный раствор для в/м инъекций нельзя использовать для в/в инфузий.

Лекарственные препараты для парентерального введения перед использованием нужно тщательно осматривать для выявления взвешенных частиц или изменений окраски. Цвет растворов препарата Инванз® варьирует от бесцветного до бледно-желтого (изменения цвета в этих пределах не влияет на активность препарата).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе лечения пациентов препаратом Инванз®, классифицированы по частоте следующим образом: частые (≥1/100, <1/10), нечастые (≥1/1000, <1/100), редкие (≥1/10 000, <1/1000), очень редкие (<1/10 000), частота неизвестна.

Взрослые

Нежелательные явления (возможно, вероятно или определенно связанные с применением препарата), были отмечены примерно у 20% пациентов, принимавших эртапенем. В связи с нежелательными явлениями эртапенем отменяли у 1.3% пациентов.

Наиболее частые нежелательные явления, связанные с парентеральным введением препарата, включали диарею (4.8%), местные осложнения после в/в введения (4.5%) и тошноту (2.8%).

Со стороны иммунной системы: редкие – аллергические реакции; частота неизвестна – анафилаксия, включая анафилактоидные реакции.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечастые – кандидоз слизистой оболочки полости рта, кандидоз, грибковая инфекция, псевдомембранозный колит, вагинит; редкие – пневмония, дерматомикоз, послеоперационная раневая инфекция, инфекции мочевыделительной системы.

Со стороны системы кроветворения: редкие – нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: редкие – гипогликемия.

Со стороны ЦНС: частые – головная боль; нечастые – бессонница, спутанность сознания, головокружение, сонливость, извращение вкуса, судорожный припадок; редкие – ажитация, тревожность, депрессия, тремор, обморок; частота неизвестна – измененное психическое состояние (включая агрессивность, делирий, дезориентацию, изменение психического статуса), галлюцинации, дискинезия, миоклония, нарушение походки.

Со стороны органа зрения: редкие – нарушения со стороны склер.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – синусовая брадикардия, постинфузионные венозные осложнения (флебит, тромбофлебит); нечастые – снижение АД; редкие – аритмия, тахикардия, кровотечение, повышение АД.

Со стороны дыхательной системы: нечастые – диспноэ, неприятные ощущения в горле; редкие – заложенность носа, носовое кровотечение, хрипы, затрудненное дыхание.

Со стороны пищеварительной системы: частые – диарея, тошнота, рвота; нечастые – запор, отрыжка кислым содержимым, ощущение сухости во рту, диспепсия, боль в животе; редкие – дисфагия, недержание кала, тазовый перитонит, холецистит, желтуха, поражение печени.

Дерматологические реакции: редкие – сыпь, зуд; нечастые – эритема, крапивница; редкие – дерматит, шелушение кожи; частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Со стороны костно-мышечной системы: редкие – мышечные спазмы, боль в плече; частота неизвестна – мышечная слабость.

Со стороны мочевыделительной системы: редкие – почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.

Со стороны половых органов: генитальное кровотечение.

Со стороны организма в целом и местные реакции: нечастые – экстравазация, слабость, утомляемость, лихорадка, боль в груди, анорексия; редкие – уплотнение в месте введения, недомогание.

Со стороны лабораторных показателей: частые – повышение активности АЛТ (4.6%), АСТ (4.6%), ЩФ (3.8%), увеличение числа тромбоцитов (3%); нечастые – повышение концентрации прямого и непрямого билирубина, креатинина, мочевины и глюкозы, уменьшение количества лейкоцитов, тромбоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, снижение гемоглобина и гематокрита, увеличение количества эозинофилов, АЧТВ и протромбинового времени, увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и лейкоцитов, увеличение количества бактерий, лейкоцитов, эритроцитов и эпителиальных клеток в моче, кандидурия, положительная реакция на токсин Clostridium difficile; редкие – снижение концентрации бикарбонатов, креатинина, уменьшение содержания калия, повышение активности ЛДГ, увеличение содержания фосфора и калия, уменьшение количества лимфоцитов, увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов, миелоцитов, атипичных лимфоцитов, повышение концентрации уробилиногена.

Дети

Профиль эффективности и безопасности препарата Инванз® у детей был сопоставим с таковым у взрослых пациентов. Нежелательные явления (возможно, вероятно или определенно связанные с применением препарата) были отмечены примерно у 20.8% пациентов, принимавших эртапенем. В связи с нежелательными явлениями эртапенем отменяли у 0.5% пациентов.

Наиболее частые нежелательные явления, связанные с применением эртапенема при его парентеральном применении, включали диарею (5.2%) и боль в месте введения (6.1%).

Со стороны ЦНС: нечастые – головная боль; частота неизвестна – галлюцинации, измененное психическое состояние (включая агрессивность).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечастые – прилив крови, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: частые – диарея; нечастые – обесцвечивание кала, мелена.

Дерматологические реакции: частые – пеленочный дерматит; нечастые – эритема, сыпь, петехии.

Местные реакции: частые – боль в месте введения; нечастые – жжение, зуд, эритема и ощущение тепла в месте введения.

Со стороны лабораторных показателей: частые – нейтропения (3%), повышение активности АЛТ (2.9%), АСТ (2.8%); нечастые – увеличение количества тромбоцитов, АЧТВ и протромбинового времени, снижение гемоглобина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- установленная повышенная чувствительность к компонентам препарата или к другим антибиотикам той же группы;
- повышенная чувствительность к другим бета-лактамным антибиотикам.

При использовании в качестве растворителя лидокаина гидрохлорида в/м введение препарата противопоказано пациентам с установленной повышенной чувствительностью к амидным анестетикам местного действия, пациентам с тяжелой артериальной гипотензией или с нарушением внутрисердечной проводимости.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Достаточного клинического опыта применения препарата Инванз® при беременности нет. Препарат следует применять только в тех случаях, когда предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

С осторожностью следует применять препарат в период лактации (грудного вскармливания), т.к. эртапенем выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Длительное применение препарата Инванз®, как и других антибиотиков, может привести к избыточному росту нечувствительных микроорганизмов. При развитии суперинфекции следует принять соответствующие меры.

При применении почти всех антибактериальных препаратов, включая эртапенем, возможно развитие псевдомембранозного колита (главной причиной которого является токсин, вырабатываемый Clostridium difficile). Выраженность колита может варьировать от легкого до опасного для жизни. Следует учитывать возможность развития такого осложнения при возникновении выраженной диареи у пациентов, получавших антибактериальную терапию.

При в/м введении следует соблюдать осторожность, чтобы избежать случайного введения препарата в кровеносный сосуд.

В клинических исследованиях эффективность и безопасность препарата Инванз® у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) были сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов (≤65 лет).

Использование в педиатрии

Применение препарата у детей **в возрасте до 3 мес** не рекомендуется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специальной информации по передозировке препарата нет. В клинических исследованиях случайное введение препарата взрослым в дозе до 3 г/сут не приводило к клинически значимым нежелательным явлениям. В клинических исследованиях у детей однократное в/в введение препарата в дозе от 40 мг/кг до 2 г максимально не вызывало токсических реакций.

Лечение: препарат следует отменить и проводить общую поддерживающую терапию (до полного выведения эртапенема из организма). Препарат можно удалить из организма путем гемодиализа, но информации о применении гемодиализа для лечения передозировки не имеется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении эртапенема с пробеницидом последний конкурирует за активную канальцевую секрецию и таким образом ингибирует почечную экскрецию эртапенема. Это ведет к небольшому, но статистически значимому увеличению $T_{1/2}$ (19%) и выраженности системного действия (25%). Коррекции режима дозирования не требуется. Одновременное применение с пробеницидом в целях увеличения $T_{1/2}$ не рекомендуется.

Исследования in vitro показывают, что эртапенем не ингибирует транспорт дигоксина и винбластина, опосредованный Р-гликопротеином, и не является субстратом для этого транспорта. Исследования in vitro микросом печени человека показывают, что эртапенем не ингибирует метаболизм, опосредованный шестью основными изоферментами цитохрома P450 (CYP) – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Взаимодействие с лекарственными средствами, обусловленное ингибированием Р-гликопротеин-опосредованного выведения препаратов или CYP-опосредованного выведения препаратов, маловероятно.

Специальных клинических исследований по взаимодействию с другими лекарственными препаратами, кроме пробенецида, не проводилось.

Клинические случаи, описанные в литературе, показывают, что одновременное применение карбапенемов, включая эртапенем, с вальпроевой кислотой или дивальпроатом натрия приводят к снижению концентрации вальпроевой кислоты. В результате этого взаимодействия концентрация вальпроевой кислоты может упасть ниже терапевтического уровня, что увеличивает риск развития судорожного припадка. Хотя механизм взаимодействия неизвестен, данные in vitro и результаты экспериментальных исследований на животных позволяют предположить, что карбапенемы могут ингибировать гидролиз, в результате которого глюкуронидный метаболит вальпроевой кислоты (VPA-g) превращается обратно в вальпроевую кислоту, что приводит к снижению концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Увеличение дозы вальпроевой кислоты или дивальпроата натрия может оказаться недостаточным для преодоления последствий взаимодействия. Одновременное применение эртапенема и вальпроевой кислоты/вальпроата натрия не рекомендуется. Следует рассмотреть возможность лечения инфекций антибиотиками других групп (не карбапенемов) у пациентов, которые для контроля судорожных припадков принимают вальпроевую кислоту или дивальпроат натрия. При необходимости применения препарата Инванз® может потребоваться проведение дополнительной противосудорожной терапии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Неоткрытые флаконы следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

Восстановленный раствор для инфузий, немедленно разведенный в 0.9% растворе натрия хлорида, можно хранить при комнатной температуре (не выше 25°C) и использовать в течение 6 ч или хранить в течение 24 ч в холодильнике (5°C) и использовать в течение 4 ч после извлечения из холодильника. Растворы препарата нельзя замораживать.

Приготовленный раствор для в/м инъекций можно хранить не более 1 ч.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД

Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

ИНДАПАМИД МВ ШТАДА (INDAPAMID MV STADA)

INDAPAMIDE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой (ядро) белого или почти белого цвета.

	1 таб.
индапамид	1.5 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза (гипромеллоза 4000) – 42-78.4 мг, лактозы моногидрат – 168.5-132.1 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 5.94 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 4000) – 1.29 мг, тальк – 462 мкг, титана диоксид – 1.29 мг, тропеолин О – 18 мкг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

ИНДОВАЗИН® (INDOVASIN)

INDOMETACIN, TROXERUTIN

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-TROYAN AD (Болгария)

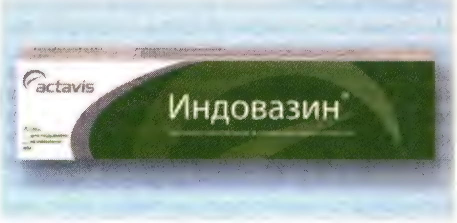
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** от желтого до желто-коричневого цвета, с легкой опалесценцией.

	1 г
индометацин	30 мг
троксерутин	20 мг

Вспомогательные вещества: карбомер – 23 мг, макрогол 400 – 524.5 мг, натрия бензоат – 2.5 мг, пропиленгликоль – 100 мг, этанол 96% – 300 мг.

45 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Индовазин® гель представляет собой комбинированный лекарственный препарат, в состав которого входят индометацин и троксерутин.

Индометацин обладает выраженным противовоспалительным, анальгезирующим и противоотечным действием. Это приводит к снятию боли, уменьшению отека и сокращению времени восстановления поврежденных тканей. Основной механизм действия связан с подавлением синтеза простагландинов посредством обратимой блокады циклооксигеназы 1 и 2.

Троксерутин (тригидроксиэтилрутинозид) представляет собой биофлавоноид. Он относится к ангиопротекторным средствам. Уменьшает проницаемость капилляров и проявляет венотонизирующее действие. Блокирует венодилатирующее действие гистамина, брадикинина и ацетилхолина. Действует противовоспалительно на околовенозную ткань, уменьшает ломкость капилляров и обладает некоторым антиагрегантным действием. Уменьшает отечность, улучшает трофику при патологических изменениях, связанных с венозной недостаточностью.

При нанесении на кожу Индовазин® гель подавляет воспалительную отечную реакцию, снимает боль и температуру в очагах воспаления, находящихся на поверхности и в глубине, достигая расположенных там кровеносных сосудов. Проявляет венотонизирующее и капилляропротекторное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Используемая мазевая основа обеспечивает растворимость и высвобождение индометацина и троксерутина.

Гелевая лекарственная форма, в которую включены индометацин и троксерутин, хорошо всасывается с поверхности кожи и обеспечивает терапевтическое действие препарата.

При нанесении на кожу в подкожной клетчатке и околосуставных тканях создаются концентрации, близкие к терапевтическим. Проникновение активных компонентов препарата в системный кровоток клинически незначимо.

ПОКАЗАНИЯ

- в комплексной терапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей (варикозное расширение вен) – для снятия отека, чувства тяжести и боли в ногах;
- поверхностный тромбофлебит, флебит, послефлебитные состояния;
- ревматическое поражение мягких тканей: тендовагинит, бурсит, фиброзит, периартрит;
- при отеках после хирургических вмешательств, контузиях, вывихах, растяжениях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для наружного применения. 4-5 см геля наносят 3-4 раза/сут тонким слоем на пораженный участок легкими втирающими движениями. Общее суточное количество не должно превышать 20 см. Длительность лечения не должна превышать 10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Переносимость препарата обычно хорошая.

Местные реакции: возможно появление симптомов повышенной чувствительности со стороны кожи – контактный дерматит, зуд, покраснение, сыпь, чувство тепла и жжения в месте нанесения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушение целостности кожных покровов;
- III триместр беременности;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 14 лет (отсутствует клинический опыт применения);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата и НПВП.

С *осторожностью:* одновременный прием препарата с другими НПВП, бронхиальная астма, аллергический ринит, полипы слизистой оболочки носа.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинический опыт, доказывающий безопасность препарата при применении при беременности и в период кормления грудью, отсутствует. Его применение возможно лишь в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не наносится на открытые раны, слизистые оболочки, в ротовую полость, на глаза.

При попадании в глаза, на слизистые оболочки или открытые раневые поверхности наблюдается местное раздражение – слезоточивость, покраснение, жжение, боль.

Необходимые меры – промывание пораженного участка обильным количеством дистиллированной воды или физиологического раствора до исчезновения или уменьшения жалоб.

Индовазин® гель содержит натрия бензоат и пропиленгликоль в качестве вспомогательных веществ, которые могут оказать раздражающее действие на кожу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не оказывает влияния на скорость психомоторных реакций при вождении и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Нет сведений о случаях передозировки при местном применении. При случайном проглатывании больших количеств возможно чувство жжения во рту, слюновыделение, тошнота, рвота.

Лечение: промывание ротовой полости и желудка, при необходимости – симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Мазь может усиливать действие препаратов, вызывающих фотосенсибилизацию.

Клинически значимого взаимодействия с другими лекарственными средствами не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

⭑ИНСПРА® (INSPRA)

EPLERENONE

зарегистрировано
PFIZER PGM (Франция)
произведено
NEOLPHARMA Inc. (Пуэрто-Рико)
или PFIZER PHARMACEUTICALS LLC (Пуэрто-Рико)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, ромбовидные, с надписью "NSR" над цифрой "25" на одной стороне и "Pfizer" – на другой.

	1 таб.
эплеренон	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 35.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15.375 мг, натрия кроскармеллоза – 4.25 мг, гипромеллоза – 2.55 мг, натрия лаурилсульфат – 0.85 мг, тальк – 0.85 мг, магния стеарат – 0.425 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай желтый YS-1-12524-A – 3.825 мг (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, полисорбат 80, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, ромбовидные, с надписью "NSR" над цифрой "50" на одной стороне и "Pfizer" – на другой.

	1 таб.
эплеренон	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 71.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30.75 мг, натрия кроскармеллоза – 8.5 мг, гипромеллоза – 5.1 мг, натрия лаурилсульфат – 1.7 мг, тальк – 1.7 мг, магния стеарат – 0.85 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай желтый YS-1-12524-A – 5.1 мг (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, полисорбат 80, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Калийсберегающий диуретик. Эплеренон обладает высокой селективностью в отношении минералокортикоидных рецепторов у человека по сравнению с глюкокортикоидными, прогестероновыми и андрогенными рецепторами и препятствует их связыванию с альдостероном – ключевым гормоном РААС, который участвует в регуляции АД и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Pfizer
Инспра®
Эплеренон 25 мг
таблетки покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Эплеренон вызывает стойкое увеличение концентраций ренина в плазме крови и альдостерона в сыворотке крови. В последствие секреция ренина подавляется альдостероном по механизму обратной связи. При этом повышение активности ренина или концентрации циркулирующего альдостерона не влияет на эффекты эплеренона.

Эффекты эплеренона изучали в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 6632 пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), дисфункцией левого желудочка (фракция выброса <40%) и с клиническими признаками сердечной недостаточности. В течение 3-14 дней (в среднем 7 дней) после острого инфаркта миокарда пациентам назначали эплеренон или плацебо в дополнение к стандартной терапии. Лечение начинали с дозы 25 мг 1 раз/сут и к концу 4 недели увеличивали до 50 мг 1 раз/сут, если концентрация калия в сыворотке крови оставалась менее 5 ммоль/л. Во время исследования пациенты получали стандартную терапию с применением ацетилсалициловой кислоты (92%), ингибиторов АПФ (90%), бета-адреноблокаторов (83%), нитратов (72%), "петлевых" диуретиков (66%) или ингибиторов ГМГ КоА-редуктазы (60%).

Первичной конечной точкой в исследовании была общая смертность, а комбинированной конечной точкой – смертность или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. Общая смертность в группах эплеренона и плацебо составила соответственно 14.4 и 16.7%, а комбинированную конечную точку смертности или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний отмечали соответственно у 26.7 и 30% больных. Таким образом, по данным исследования, в результате терапии эплереноном риск общей смертности был снижен на 15% (относительный риск 0.85; 95% ДИ, 0.75-0.96; p=0.008) по сравнению с плацебо, главным образом, за счет снижения смертности в результате сердечно-сосудистых заболеваний. Риск летального исхода или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний при применении эплеренона был снижен на 13% (относительный риск 0.87; 95% ДИ, 0.79-0.95; p=0.002). Снижение абсолютного риска для двух конечных точек – общей смертности и смертности/госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний – составило 2.3 и 3.3%, соответственно. Клиническая эффективность была продемонстрирована, главным образом, при применении эплеренона пациентам в возрасте до 75 лет. Эффективность терапии у пациентов в возрасте старше 75 лет не изучалась. Снижение или стабилизацию функционального класса хронической сердечной недостаточности в группе эплеренона отмечали значительно чаще, чем в группе плацебо. Частота гиперкалиемии в группах эплеренона и плацебо составила 3.4% и 2% (p<0.001), гипокалиемии – 0.5% и 1.5% (p<0.001) соответственно.

В исследованиях по изучению динамики ЭКГ у здоровых добровольцев существенного влияния эплеренона на ЧСС, длительность интервалов QRS, PR или QT не выявлено.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема эплеренона внутрь в дозе 100 мг абсолютная биодоступность составляет 69%. C_{max} достигается примерно через 2 ч. C_{max} и AUC линейно зависят от дозы в диапазоне от 10 до 100 мг и нелинейно – в дозе более 100 мг. C_{ss} достигается в течение 2 дней. Прием пищи не влияет на абсорбцию.

Эплеренон примерно на 50% связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альфа 1-кислотной группой гликопротеинов. Расчетный V_d в равновесном состоянии составляет 50 (±7) л. Эплеренон не связывается с эритроцитами.

Метаболизм и выведение

Метаболизм эплеренона осуществляется, в основном, под действием CYP3A4. Активные метаболиты эплеренона в плазме крови человека не идентифицированы.

В неизмененном виде с мочой и калом выводится менее 5% дозы эплеренона. После однократного приема внутрь меченого препарата около 32% дозы выводилось с калом и около 67% – с мочой. $T_{1/2}$ эплеренона составляет около 3-5 ч, клиренс из плазмы крови – примерно 10 л/ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Возраст и пол: фармакокинетика эплеренона в дозе 100 мг 1 раз/сут изучалась у пожилых пациентов (старше 65 лет), мужчин и женщин, и афроамериканцев. Фармакокинетика препарата существенно не отличалась у мужчин и женщин. В равновесном состоянии у пожилых пациентов C_{max} и AUC были соответственно на 22% и 45% выше, чем у молодых пациентов (18-45 лет).

Почечная недостаточность: фармакокинетику эплеренона изучали у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести и у пациентов, находящихся на гемодиализе. По сравнению с пациентами контрольной группы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени выявили увеличение равновесных AUC и C_{max} на 38% и 24%, соответственно, а у пациентов, находящихся на гемодиализе – их снижение на 26% и 3%. Корреляции между клиренсом эплеренона из плазмы крови и клиренсом креатинина не обнаружено. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

Печеночная недостаточность: фармакокинетику эплеренона в дозе 400 мг сравнивали у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью) и здоровых добровольцев. Равновесные C_{max} и AUC эплеренона были увеличены на 3.6% и 42%, соответственно. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени эплеренон не изучался, поэтому его применение в этой группе пациентов противопоказано.

Сердечная недостаточность: фармакокинетику эплеренона в дозе 50 мг изучали у пациентов с сердечной недостаточностью (функциональный класс II-IV). Равновесные AUC и C_{max} у пациентов с сердечной недостаточностью были соответственно на 38% и 30% выше, чем у здоровых добровольцев, подобранных по возрасту, массе тела и полу. Клиренс эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью сходен с таковым у здоровых пожилых людей.

ПОКАЗАНИЯ

- инфаркт миокарда: как компонент стандартной терапии с целью снижения общей смертности, внезапной сердечной смерти и уменьшения повторных госпитализаций у пациентов после инфаркта миокрада с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤40%) в остром периоде и клиническими признаками сердечной недостаточности (в т.ч. преходящей) или сахарным диабетом;
- хроническая сердечная недостаточность: как компонент стандартной терапии, начиная со II функционального класса хронической сердечной недостаточности в сочетании с ингибиторами АПФ и бета-адреноблокаторами с целью снижения общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, уменьшения числа госпитализаций, связанных с прогрессированием хронической сердечной недостаточности при сниженной фракции выброса левого желудочка (≤35%).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь.

Применение препарата Инспра® не связано с приемом пищи. Для индивидуального подбора дозы могут быть использованы дозировки 25 и 50 мг.

Инфаркт миокарда

Лечение следует начинать с дозы 25 мг 1 раз/сут и увеличивать ее до 50 мг 1 раз/сут в течение 4 недель с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу). Рекомендуемая поддерживающая доза препарата составляет 50 мг 1 раз/сут.

Хроническая сердечная недостаточность, начиная со II функционального класса

Лечение также следует начинать с дозы 25 мг 1 раз/сут и увеличивать ее до 50 мг 1 раз/сут через 4 недели с учетом концентрации калия в сыворотке крови (см. таблицу).

Подбор дозы после начала лечения

Концентрация калия в сыворотке крови (ммоль/л)	Действие	Изменение дозы
<5	Увеличение дозы	с 25 мг через день до 25 мг 1 раз/сут с 25 мг 1 раз/сут до 50 мг 1 раз/сут
5-5.4	Поддерживающая доза	Доза остается прежней
5.5-5.9	Снижение дозы	с 50 мг 1 раз/сут до 25 мг 1 раз/сут с 25 мг 1 раз/сут до 25 мг через день с 25 мг через день – временная отмена препарата
>6	Отмена препарата	Не применимо

После временного прекращения приема препарата в связи с повышением концентрации калия в сыворотке крови до >6 ммоль/л, терапию препаратом можно возобновить в дозе 25 мг через день, когда концентрация калия в сыворотке крови составит <5 ммоль/л.

Концентрацию калия в сыворотке крови следует определять до назначения препарата, в течение первой недели и через 1 мес после начала терапии или при изменении дозы препарата. В дальнейшем также необходимо периодически контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

Коррекции стартовой дозы у **пациентов пожилого возраста** не требуется. В связи с возрастным снижением функции почек у пациентов пожилого возраста повышается риск развития гиперкалиемии, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, способствующих увеличению концентраций эплеренона в сыворотке крови, в частности, при нарушении функции печени от легкой до умеренной степени тяжести. Рекомендуется периодически определять концентрацию калия в сыворотке крови.

Коррекции стартовой дозы у **пациентов с нарушением функции почек легкой степени** не требуется. Степень гиперкалиемии увеличивается при нарушении функции почек. Рекомендуется периодически определять концентрацию калия в сыворотке крови. Эплеренон не удаляется при диализе. **У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин)** применение препарата противопоказано.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, начиная со II функционального класса и нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) следует начинать терапию с дозы 25 мг через день с последующей коррекцией дозы в зависимости от концентрации калия в сыворотке крови.

Опыта применения эплеренона у пациентов с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда и КК <50 мл/мин нет. Следует с осторожностью применять препарата Инспра® у таких пациентов.

У пациентов с КК <50 мл/мин применение препарата Инспра® в дозе выше 25 мг 1 раз/сут не исследовалось.

Коррекции стартовой дозы у **пациентов с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени тяжести** не требуется. Учитывая увеличение концентрации эплеренона у таких пациентов, рекомендуется регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови, особенно у пациентов пожилого возраста. Применение препарата Инспра® у **пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени** противопоказано.

Сопутствующая терапия

При одновременном применении препаратов, оказывающих слабое или умеренно выраженное ингибирующее действие на CYP3A4, например, эритромицина, амиодарона, дилтиазема, верапамила и флуконазола, лечение препаратом Инспра® можно начать с дозы 25 мг 1 раз/сут, при этом доза последнего не должна превышать 25 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже перечислены нежелательные явления, которые могли быть связаны с лечением, а также серьезные нежелательные явления, частота которых сопоставима с частотой нежелательных и серьезных нежелательных явлений в группе плацебо. Нежелательные явления распределены по системам организма и частоте: частые (>1/100, <1/10); нечастые (>1/1000, <1/100); частота неизвестна.

Со стороны системы кроветворения: нечастые – эозинофилия.

Со стороны обмена веществ: частые – гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия; нечастые – дегидратация, гипонатриемия.

Со стороны эндокринной системы: нечастые – гипотиреоз.

Со стороны нервной системы: частые – головокружение, обморок; нечастые – головная боль, гипестезия.

Психические нарушения: нечастые – бессонница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – снижение АД, инфаркт миокарда; нечастые – фибрилляция предсердий, левожелудочковая недостаточность, ортостатическая гипотензия, тромбоз артерий нижних конечностей.

Со стороны дыхательной системы: частые – кашель; нечастые – фарингит.

Со стороны пищеварительной системы: частые – диарея, запор, тошнота; нечастые – холецистит, метеоризм, рвота.

Со стороны кожных покровов: частые – зуд; нечастые – повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: частые – судороги в икроножных мышцах, мышечно-скелетные боли; нечастые – боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: частые – нарушение функции почек, нечастые – пиелонефрит.

Аллергические реакции: частота неизвестна – ангионевротический отек, сыпь.

Общие реакции: нечастые – астения, недомогание.

Лабораторные показатели: нечастые – повышение концентрации остаточного азота мочевины, креатинина, снижение экспрессии рецептора эпидермального фактора роста, повышение концентрации глюкозы в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- клинически значимая гиперкалиемия;
- концентрация калия в сыворотке крови в начале лечения >5 ммоль/л;
- умеренная или выраженная почечная недостаточность (КК <50 мл/мин у пациентов после инфаркта миокарда и с хронической сердечной недостаточностью и КК <30 мл/мин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью начиная со II функционального класса);
- концентрация креатинина в плазме крови >2 мг/дл (или >177 ммоль/л) у мужчин или >1.8 мг/дл (или >159 ммоль/л) у женщин;
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- одновременный прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов CYP3A4, например, итраконазола, кетоконазола, ритонавира, нелфинавира, кларитромицина, телитромицина и нефазодона;
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы lapp и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- опыта применения препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет нет, поэтому его назначение пациентам этой возрастной группы не рекомендуется;
- повышенная чувствительность к эплеренону или другим компонентам препарата.

С *осторожностью:* сахарный диабет 2 типа и микроальбуминурия; одновременное применение эплеренона, ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, препаратов, содержащих литий, циклоспорина или такролимуса, дигоксина и варфарина в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Сведений о применении препарата у беременных женщин нет. Препарат следует назначать с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка.

Сведений о выведении эплеренона после приема внутрь с грудным молоком нет. Возможные нежелательные эффекты эплеренона на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, неизвестны, поэтому целесообразно или прекратить кормление грудью, или отменить препарат, в зависимости от его важности для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гиперкалиемия

При лечении эплереноном может развиться гиперкалиемия, которая обусловлена его механизмом действия. В начале лечения и при изменении дозы препарата у всех пациентов следует контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. В дальнейшем периодический контроль концентрации калия рекомендуется проводить пациентам с повышенным риском развития гиперкалиемии, например, пациентам пожилого возраста с почечной недостаточностью и сахарным диабетом. Учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, назначение препаратов калия после начала лечения эплереноном не рекомендуется. Снижение дозы эплеренона приводит к снижению концентрации калия в сыворотке крови. В одном исследовании добавление гидрохлоротиазида к эплеренону препятствовало увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. диабетической микроальбуминурией, рекомендуется регулярно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии увеличивается при снижении функции почек. Хотя число больных сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией в исследованиях было ограниченным, тем не менее, в этой небольшой выборке было отмечено увеличение частоты гиперкалиемии. В связи с этим у таких пациентов лечение следует проводить с осторожностью. Эплеренон не удаляется при гемодиализе.

Нарушение функции печени

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) увеличения концентрации калия в сыворотке крови более 5.5 ммоль/л выявлено не было. У таких пациентов следует контролировать уровень электролитов. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени эплеренон не изучался, поэтому его применение противопоказано.

Индукторы CYP3A4

Одновременное применение эплеренона с мощными индукторами CYP3A4 не рекомендуется.

Циклоспорин, такролимус, препараты, содержащие литий

Во время лечения эплереноном следует избегать назначения этих средств.

Лактоза

Таблетки содержат лактозу, поэтому их не следует назначать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы lapp и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние эплеренона на способность управлять автомобилем или пользоваться техникой не изучалось. В рекомендуемых дозах 25 и 50 мг эплеренон не вызывает головокружения и обморочные состояния.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки эплеренона у человека не описано. Наиболее вероятными проявлениями передозировки могут быть снижение АД и гиперкалиемия.

Лечение: эплеренон не удаляется при гемодиализе. Установлено, что эплеренон активно связывается с активированным углем. При появлении симптоматической гипотензии необходимо назначить поддерживающее лечение. В случае развития гиперкалиемии показана стандартная терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамическое взаимодействие

Калийсберегающие диуретики и препараты калия: учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, эплеренон не следует назначать пациентам, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия. Калийсберегающие диуретики могут усилить эффекты антигипертензивных препаратов и других диуретиков.

Препараты, содержащие литий: взаимодействие эплеренона с препаратами лития не изучалось. Однако, у пациентов, получавших литий в сочетании с диуретиками и ингибиторами АПФ, описаны случаи интоксикации литием. Следует избегать одновременного применения эплеренона и лития. Если подобная комбинация необходима, целесообразно контролировать концентрации лития в плазме крови.

Циклоспорин, такролимус: циклоспорин и такролимус могут вызвать нарушение функции почек и повысить риск развития гиперкалиемии. Следует избегать одновременного применения эплеренона и циклоспорина или такролимуса. Если во время лечения эплереноном потребуется назначение циклоспорина или такролимуса, рекомендуется тщательно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек.

НПВС: лечение НПВС может привести к острой почечной недостаточности за счет прямого подавления клубочковой фильтрации, особенно у пациентов группы риска (пожилые пациенты и/или пациенты с дегидратацией). При совместном применении этих средств до начала и во время лечения необходимо обеспечивать адекватный водный режим и контролировать функцию почек.

Триметоприм: одновременное применение триметоприма с эплереноном повышает риск развития гиперкалиемии. Рекомендуется контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и функцию почек, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых людей.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II: применять эплеренон с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II следует с осторожностью. Подобная комбинация может привести к увеличению риска развития гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек, в т.ч. у пожилых людей. Рекомендуется тщательно контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

Альфа$_1$-адреноблокаторы (празозин, альфузозин): при одновременном применении альфа$_1$-адреноблокаторов с эплереноном может усилиться гипотензивное действие и/или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии, в связи с чем рекомендуется контролировать АД при перемене положения тела.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, амифостин, баклофен: при одновременном применении этих средств с эплереноном может усилиться антигипертензивный эффект или увеличиться риск развития ортостатической гипотензии.

Глюкокортикоиды, тетракозактид: одновременное применение этих средств с эплереноном может привести к задержке натрия и жидкости.

Фармакокинетическое взаимодействие

Исследования in vitro свидетельствуют о том, что эплеренон не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4. Эплеренон не является субстратом или ингибитором гликопротеина Р.

Дигоксин: AUC дигоксина при одновременном применении с эплереноном увеличивается на 16% (90% ДИ: 4-30%). Необходимо соблюдать осторожность, если дигоксин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

Варфарин: клинически значимого фармакокинетического взаимодействия с варфарином не выявлено. Необходимо соблюдать осторожность, если варфарин применяется в дозах, близких к максимальным терапевтическим.

Субстраты CYP3A: в специальных исследованиях признаков фармакокинетического взаимодействия эплеренона с субстратами CYP3A4, например, мидазоламом и цизапридом, выявлено не было.

Ингибиторы CYP3A4:

- *мощные ингибиторы CYP3A4:* при применении эплеренона со средствами, ингибирующими CYP3A4, возможно значимое фармакокинетическое взаимодействие. Мощный ингибитор CYP3A4 (кетоконазол 200 мг 2 раза/сут) вызывал увеличение AUC эплеренона на 441%. Одновременное применение эплеренона с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, противопоказано;
- *слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4:* одновременное применение с эритромицином, саквинавиром, амиодароном, дилтиаземом, верапамилом и флуконазолом сопровождалось значимым фармакокинетическим взаимодействием (степень увеличения AUC варьировала от 98% до 187%). При одновременном применении этих средств с эплереноном доза последнего не должна превышать 25 мг.

Индукторы CYP3A4: одновременный прием настойки зверобоя (мощный индуктор CYP3A4) с эплереноном вызывал снижение AUC последнего на 30%. При применении более мощных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, возможно более выраженное снижение AUC эплеренона. Учитывая возможное снижение эффективности эплеренона, одновременное применение мощных индукторов CYP3A4 (рифампицина, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, настойки зверобоя) не рекомендуется.

Антациды: на основании фармакокинетического клинического исследования значительного взаимодействия антацидов с эплереноном при их одновременном применении не предполагается.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

⋆ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ (INSUMAN® BASAL GT)

HUMAN INSULIN ISOPHANE SUSPENSION

зарегистрировано и произведено
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
вторичная упаковка и выпускающий контроль
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
или САНОФИ-АВЕНТИС ВОСТОК ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для п/к введения белого или почти белого цвета, легко диспергируемая.

1 мл

инсулин-изофан
(человеческий генно-инженерный) ...... 3.571 мг (100 МЕ)

Вспомогательные вещества: протамина сульфат – 0.318 мг, метакрезол (м-крезол) – 1.5 мг, фенол – 0.6 мг, цинка хлорид – 0.047 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 2.1 мг, глицерол 85% – 18.824 мг, натрия гидроксид (для доведения pH) – 0.576 мг, хлороводородная кислота (для доведения pH) – 0.246 мг, вода д/и – до 1 мл.

3 мл – картриджи бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

3 мл – картриджи бесцветного стекла, вмонтированные в одноразовые шприц-ручки СолоСтар® (5) – пачки картонные.

5 мл – флаконы бесцветного стекла (5) – пачки картонные.

Инсуман® Базал ГТ
100 МЕ/мл
суспензия для подкожного введения
в шприц-ручках СолоСтар®
инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]
5 шприц-ручек СолоСтар® по 3 мл
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемический препарат, инсулин средней продолжительности действия. Инсуман® Базал ГТ содержит инсулин, идентичный по своей структуре инсулину человека, полученный методом генной инженерии с использованием E.coli K12 135 pINT90d.

Инсулин снижает концентрацию глюкозы в крови, способствует анаболическим эффектам и уменьшает катаболические эффекты. Увеличивает транспорт глюкозы внутрь клеток и синтез гликогена в мышцах и печени, улучшает утилизацию пирувата, ингибирует гликогенолиз и глюконеогенез. Инсулин увеличивает липогенез в печени и жировой ткани и подавляет липолиз. Способствует поступлению аминокислот в клетки и синтезу белка, увеличивает поступление калия внутрь клеток.

Инсуман® Базал ГТ является инсулином длительного действия с постепенным началом действия. После п/к введения гипогликемический эффект наступает в течение 1 ч, достигает максимума через 3-4 ч, сохраняется в течение 11-20 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

У здоровых пациентов $T_{1/2}$ инсулина из плазмы составляет примерно 4-6 мин. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ удлиняется.

Следует отметить, что фармакокинетика инсулина не отражает его метаболического действия.

ПОКАЗАНИЯ

– сахарный диабет, требующий лечения инсулином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Целевая концентрация глюкозы в крови, препараты инсулина, которые следует использовать, режим дозирования инсулина (дозы и время введения) следует определять и корректировать индивидуально, так, чтобы они соответствовали диете, уровню физической активности и образу жизни пациента.

Отсутствуют точно регламентированные правила дозирования инсулина. Однако средняя суточная доза инсулина составляет 0.5-1 МЕ/кг массы тела/сут, причем на долю человеческого инсулина пролонгированного действия приходится 40-60% от необходимой суточной дозы инсулина.

Пациенту следует дать необходимые указания по частоте определения концентрации глюкозы в крови, а также соответствующие рекомендации в случае каких-либо изменений в диете или в режиме инсулинотерапии.

Переход с другого вида инсулина на Инсуман® Базал ГТ

При переводе пациентов с одного вида инсулина на другой может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина: например, при переходе с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин, при переходе с одного препарата человеческого инсулина на другой или при переходе с режима лечения растворимым человеческим инсулином на режим, включающий инсулин более продолжительного действия.

После перехода с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин может потребоваться снижение дозы инсулина, особенно у пациентов, которые ранее велись на достаточно низких концентрациях глюкозы в крови; у пациентов, имеющих склонность к развитию гипогликемии; у пациентов, которым ранее требовались высокие дозы инсулина в связи с наличием антител к инсулину.

Потребность в коррекции (снижении) дозы может возникнуть сразу же после перехода на новый вид инсулина или же развиваться постепенно в течение нескольких недель.

При переходе с одного вида инсулина на другой и затем в первые недели рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови. Пациентам, которым требовались высокие дозы инсулина из-за наличия антител, рекомендуется переходить на другой вид инсулина под медицинским наблюдением в стационаре.

Дополнительная коррекция дозы

Улучшение метаболического контроля может приводить к повышению чувствительности к инсулину, в результате чего может снижаться потребность организма в инсулине.

Изменение дозы может также потребоваться при изменении массы тела пациента, изменении образа жизни (включая диету, уровень физической активности и т.д.), других обстоятельствах, которые могут способствовать увеличению предрасположенности к гипо- или гипергликемии.

У **пациентов пожилого возраста** потребность в инсулине может снижаться. Поэтому начало лечения, увеличение дозы и подбор поддерживающей дозы у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом необходимо проводить с осторожностью, чтобы избежать гипогликемических реакций.

У **пациентов с печеночной или почечной недостаточностью** потребность в инсулине может снижаться.

Введение препарата Инсуман® Базал ГТ

Инсуман® Базал ГТ обычно вводится глубоко п/к за 45-60 мин до приема пищи. Место инъекции в пределах одной области введения каждый раз следует менять. Смена области введения инсулина (например, с области живота на область бедра) должна производится только после консультации с врачом, т.к. абсорбция инсулина и, соответственно, эффект снижения концентрации глюкозы в крови может варьировать в зависимости от области введения (например, область живота или область бедра).

Инсуман® Базал ГТ не следует использовать в различного рода инсулиновых помпах (в т.ч. имплантированных).

В/в введение препарата абсолютно исключено!

Не следует смешивать Инсуман® Базал ГТ с инсулинами другой концентрации, с инсулинами животного происхождения, аналогами инсулина или другими лекарственными средствами.

Инсуман® Базал ГТ можно смешивать со всеми препаратами человеческого инсулина компании Санофи-авентис груп. Инсуман® Базал ГТ нельзя смешивать с инсулином, предназначенным специально для использования в инсулиновых помпах.

Необходимо помнить, что концентрация инсулина составляет 100 МЕ/мл (для флаконов 5 мл или картриджей 3 мл), поэтому необходимо пользоваться только пластиковыми шприцами, рассчитанными на данную концентрацию инсулина в случае использования флаконов, либо шприц-ручками ОптиПен Про1 или КликСТАР в случае использования картриджей. Пластиковый шприц не должен содержать какой-либо другой препарат или его остаточные количества.

Правила использования Инсуман® Базал ГТ во флаконах

Перед первым набором инсулина из флакона необходимо снять пластиковый колпачок (наличие колпачка – свидетельство невскрытого флакона). Непосредственно перед набором суспензию следует хорошо перемешать, держа флакон под острым углом между ладонями и осторожно поворачивая его (при этом не должна образовываться пена). После перемешивания суспензия должна иметь однородную консистенцию и молочно-белый цвет. Суспензию не следует использовать, если она имеет какой-либо другой вид, т.е. если суспензия осталась прозрачной, либо образовались хлопья или комочки в самой жидкости, на дне или стенках флакона. В таких случаях следует использовать другой флакон, удовлетворяющий вышеперечисленным условиям, а также следует проинформировать врача.

Перед набором инсулина из флакона в шприц следует набрать объем воздуха, равный назначенной дозе инсулина и ввести его во флакон (не в жидкость). Затем флакон вместе со шприцем необходимо перевернуть шприцем книзу и набрать нужное количество инсулина. Перед инъекцией необходимо удалить из шприца пузырьки воздуха. В месте инъекции необходимо собрать складку кожи, ввести иглу под кожу и медленно ввести инсулин. После инъекции иглу следует медленно извлечь и прижать ватный тампон к месту инъекции на нескольких секунд. Дату первого набора инсулина из флакона следует записать на этикетке флакона.

После вскрытия флаконы следует хранить при температуре не выше 25°С в течение 4 недель в защищенном от света и тепла месте.

Правила использования Инсуман® Базал ГТ в картриджах

Перед установкой картриджа (100 МЕ/мл) в шприц-ручку ОптиПен Про1 и КликСТАР следует выдержать его 1-2 ч при комнатной температуре (инъекции охлажденного инсулина более болезненны). После этого, мягко переворачивая картридж (до 10 раз), необходимо добиться получения гомогенной суспензии. Каждый картридж дополнительно имеет три металлических шарика для более быстрого перемешивания его содержимого. После установки картриджа в шприц-ручку перед каждой инъекцией инсулина следует несколько раз перевернуть шприц-ручку для получения гомогенной суспензии. После перемешивания суспензия должна иметь однородную консистенцию и молочно-белый цвет. Суспензию не следует использовать, если она имеет какой-либо другой вид, т.е. если она осталась прозрачной, либо образовались хлопья или комочки в самой жидкости, на дне или стенках картриджа. В таких случаях следует использовать другой картридж, удовлетворяющий вышеперечисленным условиям, а также следует проинформировать врача. Необходимо удалить любые пузырьки воздуха из картриджа перед инъекцией.

Картридж не рассчитан на смешивание препарата Инсуман® Базал ГТ с другими инсулинами. Пустые картриджи не подлежат повторному заполнению. В случае если произошла поломка шприц-ручки, можно ввести требуемую дозу из картриджа при помощи обычного шприца. Необходимо помнить, что концентрация инсулина в картридже составляет 100 МЕ/мл, поэтому следует пользоваться только пластиковыми шприцами, рассчитанными на данную концентрацию инсулина. Шприц не должен содержать какой-либо другой препарат или его остаточные количества.

После установки картриджа его следует использовать в течение 4 недель. Рекомендуется хранить картриджи при температуре не выше +25°С в защищенном от света и тепла месте. В процессе использования картриджа шприц-ручку не следует хранить в холодильнике (т.к. инъекции охлажденным инсулином более болезненны). После установки нового картриджа следует проверить правильность работы шприц-ручки до инъекции первой дозы.

Правила использования и обращения с предварительно заполненной шприц-ручкой СолоСтар®

Перед первым использованием шприц-ручку необходимо подержать при комнатной температуре 1-2 ч. Перед использованием следует осмотреть картридж внутри шприц-ручки после тщательного перемешивания суспензии в ней путем вращения шприц-ручки вокруг своей оси, держа ее под острым углом между ладонями. Шприц-ручку следует использовать только в том случае, если после перемешивания суспензия имеет однородную консистенцию и молочно-белый цвет. Шприц-ручку не следует использовать, если суспензия в ней после перемешивания имеет какой-либо другой вид, т.е. если она осталась прозрачной, либо образовались хлопья или комочки в самой жидкости, на дне или стенках картриджа. В таких случаях следует использовать другую шприц-ручку, а также следует проинформировать врача.

Пустые шприц-ручки СолоСтар® не следует использовать повторно; они подлежат уничтожению.

Для предотвращения инфицирования предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом; ее не следует передавать другому лицу.

Перед использованием шприц-ручки следует внимательно прочитать информацию по использованию.

Информация по использованию шприц-ручки СолоСтар®

Перед каждым использованием необходимо осторожно присоединить новую иглу к шприц-ручке и провести тест на безопасность.

Необходимо использовать только те иглы, которые совместимы с СолоСтар®.

Необходимо принимать специальные меры предосторожности во избежание несчастных случаев, связанных с применением иглы и возможностью переноса инфекции.

Не следует использовать шприц-ручку СолоСтар® при ее повреждении или в том случае, если нет уверенности, что она будет работать надлежащим образом.

Необходимо всегда иметь в наличии запасную шприц-ручку СолоСтар® на случай потери или повреждения основного экземпляра шприц-ручки СолоСтар®.

Хранение шприц-ручки

Если шприц-ручка СолоСтар® хранится в холодильнике, необходимо извлечь ее за 1-2 ч до предполагаемой инъекции, чтобы суспензия достигла комнатной температуры. Введение охлажденного инсулина является более болезненным. Использованную шприц-ручку СолоСтар® следует уничтожать.

Эксплуатация

Шприц-ручку СолоСтар® необходимо предохранять от пыли и грязи. Внешнюю сторону шприц-ручки СолоСтар® можно очищать, протирая ее влажной тканью. Не следует погружать в жидкость, промывать и смазывать шприц-ручку СолоСтар®, поскольку этим можно повредить ее.

Шприц-ручка СолоСтар® точно дозирует инсулин и безопасна в работе.

Шприц-ручка требует бережного обращения. Следует избегать ситуаций, при которых может произойти повреждение шприц-ручки СолоСтар®. При подозрении на повреждение шприц-ручки СолоСтар®, необходимо использовать новую шприц-ручку.

1. Контроль инсулина

Необходимо проверить этикетку на шприц-ручке СолоСтар® для того, чтобы убедиться, что она содержит соответствующий инсулин. Для препарата Инсуман® Базал ГТ шприц-ручка СолоСтар® белого цвета с зеленой кнопкой для введения инъекции. После снятия колпачка шприц-ручки необходимо проверить внешний вид содержащегося в ней инсулина: суспензия после перемешивания должна иметь однородную консистенцию и молочно-белый цвет.

2. Присоединение иглы

Необходимо использовать только те иглы, которые совместимы со шприц-ручкой СолоСтар®. Для каждой последующей инъекции следует применять новую стерильную иглу. После удаления колпачка иглу необходимо осторожно установить на шприц-ручке.

3. Выполнение испытания на безопасность

Перед каждой инъекцией необходимо проводить тест на безопасность для того, чтобы убедиться, что шипрц-ручка и игла хорошо работают и пузырьки воздуха удалены.

Следует отмерить дозу, равную 2 единицам. Наружный и внутренний колпачки должны быть сняты.

Располагая шприц-ручку иглой вверх, следует осторожно постучать пальцем по картриджу с инсулином таким образом, чтобы все пузырьки воздуха направились к игле.

Следует полностью нажать на кнопку введения инъекции.

Если инсулин появляется на кончике иглы, это означает, что шприц-ручка и игла работают правильно.

Если появления инсулина на кончике иглы не наблюдается, то стадию 3 следует повторять до тех пор, пока инсулин не появится на кончике иглы.

4. Выбор дозы

Доза может быть установлена с точностью до 1 единицы от минимальной дозы (1 единица) до максимальной дозы (80 единиц). Если необходимо ввести дозу, превышающую 80 единиц, следует провести 2 или более инъекции.

Дозировочное окошко должно показывать "0" после завершения испытания на безопасность. После этого может быть установлена необходимая доза.

5. Введение дозы

Пациента следует проинформировать о технике проведения инъекции.

Иглу необходимо ввести под кожу. Кнопку введения инъекции следует нажать полностью. До момента извлечения иглы кнопку следует удерживать в этом положении в течение 10 сек. Таким образом обеспечивается введение выбранной дозы инсулина полностью.

6. Извлечение и уничтожение иглы

Во всех случаях иглу после каждой инъекции следует удалить и выбросить. Этим обеспечивается профилактика загрязнения и/или внесения инфекции, попадания воздуха в емкость для инсулина и утечки инсулина.

При удалении и уничтожении иглы следует соблюдать специальные меры предосторожности (например, техника надевания колпачка одной рукой) для того, чтобы уменьшить риск несчастных случаев, связанных с применением иглы, а также для предотвращения инфицирования.

После удаления иглы следует закрыть шприц-ручку СолоСтар® колпачком.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемия

Гипогликемия, наиболее частый побочный эффект инсулинотерапии, может развиться, если доза вводимого инсулина превышает потребность в нем. Тяжелые повторные эпизоды гипогликемии могут приводить к развитию неврологической симптоматики, включая кому, судороги. Продолжительные или тяжелые эпизоды гипогликемии могут угрожать жизни пациентов.

У многих пациентов симптомам и проявлениям нейрогликопении могут предшествовать симптомы рефлекторной (в ответ на развивающуюся гипогликемию) активации симпатической нервной системы. Обычно при более выраженном или более быстром снижении концентрации глюкозы в крови феномен рефлекторной активации симпатической нервной системы и его симптомы являются более выраженными.

При резком снижении концентрации глюкозы в крови возможно развитие гипокалиемии (осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы) или развитие отека головного мозга.

Ниже перечислены нежелательные явления, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, которые классифицированы по системно-органным классам и в порядке уменьшения частоты встречаемости: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости побочного действия не представляется возможным).

Аллергические реакции: нечасто – анафилактический шок; частота неизвестна – генерализованные кожные реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, образование антител к инсулину (в редких случаях наличие антител к инсулину может потребовать изменения дозы инсулина для коррекции тенденции к гипер- или гипогликемии). Аллергические реакции немедленного типа на инсулин или на вспомогательные вещества препарата могут угрожать жизни пациента и требуют немедленного принятия соответствующих неотложных мер помощи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – снижение АД.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – отеки; частота неизвестна – задержка натрия. Подобные эффекты возможны при улучшении ранее недостаточного метаболического контроля за счет применения более интенсивной инсулинотерапии.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – преходящие зрительные расстройства (вследствие временного изменения тургора хрусталиков глаз и их индекса рефракции), временное ухудшение течения диабетической ретинопатии (вследствие более интенсивной инсулинотерапии с резким улучшением гликемического контроля), преходящий амавроз (у пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно, если они не получают лечения с помощью фотокоагуляции (лазерной терапии)).

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – развитие липодистрофии в месте инъекций и замедление местной абсорбции инсулина. Постоянная смена мест инъекций в пределах рекомендованной области введения может способствовать уменьшению или прекращению этих реакций.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна – покраснение, боль, зуд, крапивница, отечность или воспалительная реакция в месте инъекции. Наиболее выраженные реакции на инсулин в месте инъекции обычно исчезают через несколько дней или несколько недель.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– гипогликемия;
– повышенная чувствительность к инсулину или к любому из вспомогательных компонентов препарата, за исключением случаев, когда инсулинотерапия является жизненно важной.

С осторожностью следует назначать препарат при почечной недостаточности (возможно снижение потребности в инсулине вследствие уменьшения метаболизма инсулина); у пациентов пожилого возраста (постепенное снижение функции почек может приводить к постоянно увеличивающемуся снижению потребности в инсулине); у пациентов с печеночной недостаточностью (потребность в инсулине может снижаться из-за снижения способности к глюконеогенезу и уменьшения метаболизма инсулина); у пациентов с выраженным стенозом коронарных и мозговых артерий (у таких пациентов гипогликемические эпизоды могут иметь особое клиническое значение, т.к. имеется повышенный риск кардиальных или церебральных осложнений гипогликемии); у пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получавших лечение фотокоагуляцией (лазерной терапией), т.к. у них при гипогликемии имеется риск преходящего амавроза – полной слепоты; у пациентов с интеркуррентными заболеваниями (т.к. повышается потребность в инсулине).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Лечение препаратом Инсуман® Базал ГТ при наступлении беременности следует продолжать. Инсулин не проникает через плацентарный барьер.

Эффективное поддержание метаболического контроля в течение всей беременности является обязательным для женщин, имевших сахарный диабет до беременности, или у женщин, у которых развился гестационный сахарный диабет.

Потребность в инсулине при беременности может снижаться в I триместре беременности и обычно повышается во II и III триместрах беременности. Сразу после родов потребность в инсулине быстро снижается (повышенный риск развития гипогликемии). При беременности и особенно после родов обязателен тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

При наступлении беременности или при планировании беременности необходимо обязательно проинформировать врача.

В период грудного вскармливания ограничений к инсулинотерапии не имеется, однако может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае недостаточного гликемического контроля или появлении тенденции к эпизодам гипер- или гипогликемии перед принятием решения о коррекции дозы инсулина следует обязательно проверить выполнение предписанного режима введения инсулина, удостовериться в том, что инсулин вводится в рекомендованную область, проверить правильность проведения техники инъекции и другие факторы, которые могут повлиять на эффект инсулина.

Т.к. одновременный прием ряда препаратов может ослабить или усилить гипогликемическое действие препарата Инсуман® Базал ГТ, при его применении не следует использовать другие препараты без специального разрешения врача.

Гипогликемия

Гипогликемия возникает, если доза инсулина превышает потребность в нем.

Риск развития гипогликемии высок в начале лечения инсулином, при переходе на другой препарат инсулина, у пациентов с низкой поддерживающей концентрацией глюкозы в крови.

Как и при применении других инсулинов, следует соблюдать особую осторожность и проводить интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови у пациентов, для которых гипогликемические эпизоды могут иметь особое клиническое значение, таких как пациенты с выраженным стенозом коронарных или мозговых артерий (риск кардиальных или церебральных осложнений гипогликемии), а также у пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно, если им не проводилась фотокоагуляция (лазерная терапия), т.к. у них имеется риск преходящего амавроза (полной слепоты) при развитии гипогликемии.

Имеются определенные клинические симптомы и признаки, которые могут указывать пациенту или окружающим о развивающейся гипогликемии. К ним относятся: повышенная потливость, влажность кожных покровов, тахикардия, нарушения сердечного ритма, повышение АД, загрудинные боли, тремор, беспокойство, чувство голода, сонливость, нарушения сна, чувство страха, депрессия, раздражительность, необычное поведение, чувство беспокойства, парестезия во рту и вокруг рта, бледность кожных покровов, головная боль, нарушения координации движений, а также преходящие неврологические нарушения (нарушения речи и зрения, паралитические симптомы) и необычные ощущения. При нарастающем снижении концентрации глюкозы пациент может потерять самоконтроль и даже сознание. В таких случаях может наблюдаться похолодание и влажность кожи, а также могут появиться судороги.

Каждому пациенту с сахарным диабетом, получающему инсулин, следует научиться распознавать необычные симптомы, являющиеся признаками развивающейся гипогликемии. Пациенты, регулярно контролирующие концентрацию глюкозы в крови, реже подвергаются риску развития гипогликемии. Пациент может сам скорректировать замеченное им снижение концентрации глюкозы в крови путем приема сахара или пищи с высоким содержанием углеводов. С этой целью больной всегда должен иметь при себе 20 г глюкозы. При более тяжелых состояниях гипогликемии показана п/к инъекция глюкагона, которую может сделать врач или средний медицинский персонал. После достаточного улучшения состояния пациенту следует поесть. Если гипогликемию сразу устранить не удается, то следует срочно вызвать врача. Необходимо сразу же информировать врача о развитии гипогликемии, для того чтобы он принял решение о необходимости коррекции дозы инсулина.

Несоблюдение диеты, пропуск инъекций инсулина, повышенная потребность в инсулине в результате инфекционных или других заболеваний, снижение физической активности могут приводить к повышению концентрации глюкозы в крови (гипергликемия), возможно с повышением концентрации кетоновых тел в крови (кетоацидоз). Кетоацидоз может развиваться в течение нескольких часов или дней. При первых же симптомах метаболического ацидоза (жажда, частое мочеиспускание, потеря аппетита, усталость, сухая кожа, глубокое и учащенное дыхание, высокие концентрации ацетона и глюкозы в моче) необходимо срочное врачебное вмешательство.

При смене врача (например, при госпитализации по поводу несчастного случая, заболевания во время отпуска) пациент должен сообщить, что у него сахарный диабет.

Пациентов следует предупреждать об условиях, когда могут изменяться, быть менее выраженными или полностью отсутствовать симптомы, предупреждающие о развитии гипогликемии, например:
- при значимом улучшении гликемического контроля;
- при постепенном развитии гипогликемии;
- у пациентов пожилого возраста;
- у пациентов с вегетативной невропатией;
- у пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета;
- у пациентов, одновременно получающих лечение некоторыми лекарственными препаратами.

Такие ситуации могут приводить к развитию тяжелой гипогликемии (возможно с потерей сознания) раньше, чем пациент осознает, что у него развивается гипогликемия.

В случае выявления нормальных или сниженных значений гликозилированного гемоглобина следует рассматривать возможность развития повторяющихся, нераспознанных (особенно ночных) эпизодов гипогликемии.

Для уменьшения риска возникновения гипогликемии требуется, чтобы пациент точно следовал предписанному режиму дозирования и режиму питания, правильно проводил инъекции инсулина и был предупрежден о симптомах развивающейся гипогликемии.

Факторы, увеличивающие предрасположенность к развитию гипогликемии, требуют тщательного контроля и могут потребовать коррекции дозы. К этим факторам относятся:
- смена области введения инсулина;
- увеличение чувствительности к инсулину (например, устранение стрессовых факторов);
- непривычная (увеличенная или продолжительная) физическая активность;
- интеркуррентная патология (рвота, диарея);
- недостаточный прием пищи;
- пропуск приема пищи;
- употребление алкоголя;
- некоторые некомпенсированные эндокринные заболевания (такие как гипотиреоз и недостаточность передней доли гипофиза или недостаточность коры надпочечников);
- одновременное применение некоторых лекарственных средств.

Интеркуррентные заболевания

При интеркуррентных заболеваниях требуется интенсивный метаболический контроль. Во многих случаях показано проведение анализа мочи на присутствие кетоновых тел; часто бывает необходима коррекция дозы инсулина. Потребность в инсулине часто увеличивается. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа следует продолжать регулярно потреблять как минимум небольшое количество углеводов, даже если они могут принимать только небольшое количество пищи или если у них имеется рвота. Пациентам не следует полностью прекращать введение инсулина.

Перекрестные иммунологические реакции

У довольно большого количества пациентов с повышенной чувствительностью к инсулину животного происхождения затруднен переход на человеческий инсулин в связи с перекрестной иммунологической реакцией на человеческий инсулин и инсулин животного происхождения. При повышенной чувствительности пациента к инсулину животного происхождения, а также к м-крезолу, переносимость препарата Инсуман® Базал ГТ следует оценивать в клинике с помощью внутрикожных тестов. Если при внутрикожном тесте выявляется повышенная чувствительность к человеческому инсулину (немедленная реакция, типа Артюса), то дальнейшее лечение следует проводить под медицинским контролем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Способность пациента к концентрации и скорость психомоторных реакций могут быть нарушены в результате гипогликемии или гипергликемии, а также в результате зрительных расстройств. Это может представлять определенный риск в ситуациях, когда важны эти способности (управление автотранспортными средствами или другими механизмами).

Пациентам следует соблюдать осторожность и избегать гипогликемии во время управления автомобилем. Это особенно важно у пациентов, у которых снижено или отсутствует осознание симптомов, указывающих на развитие гипогликемии, или имеются частые эпизоды гипогликемии. У таких пациентов следует индивидуально решать вопрос о возможности управления автотранспортными средствами или другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: передозировка инсулина, например, введение избыточного количества инсулина по сравнению с потребленной пищей или энергетическими тратами, может приводить к тяжелой и иногда продолжительной и угрожающей жизни гипогликемии.

Лечение: легкие эпизоды гипогликемии (пациент находится в сознании) могут быть купированы приемом углеводов внутрь. Может потребоваться коррекция дозы инсулина, режима приема пищи и физической активности. Более тяжелые эпизоды гипогликемии с комой, судорогами или неврологическими нарушениями могут купироваться в/м или п/к введением глюкагона или в/в введением концентрированного раствора декстрозы. У детей количество вводимой декстрозы устанавливается пропорционально массе тела ребенка. После повышения концентрации глюкозы в крови может потребоваться поддерживающий прием углеводов и наблюдение, т.к. после кажущегося клинического устранения симптомов гипогликемии возможно ее повторное развитие. В случаях тяжелой или длительной гипогликемии вслед за инъекцией глюкагона или введением декстрозы рекомендуется проводить инфузию менее концентрированного раствора декстрозы для того, чтобы предотвратить повторное развитие гипогликемии. У маленьких детей необходимо тщательно следить за концентрацией глюкозы в крови, в связи с возможным развитием тяжелой гипергликемии.

При определенных условиях рекомендуется госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии для более тщательного наблюдения за их состоянием и контроля проводимой терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение с пероральными гипогликемическими препаратами, ингибиторами АПФ, дизопирамидом, фибратами, флуоксетином, ингибиторами МАО, пентоксифиллином, пропоксифеном, салицилатами, амфетамином, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, цибензолином, циклофосфамидом, фенфлурамином, гуанетидином, ифосфамидом, феноксибензамином, фентоламином, соматостатином и его аналогами, сульфаниламидами, тетрациклинами, тритоквалином или трофосфамидом может усилить гипогликемическое действие инсулина и увеличивает предрасположенность к развитию гипогликемии.

Одновременное применение с кортикотропином, ГКС, даназолом, диазоксидом, диуретиками, глюкагоном, изониазидом, эстрогенами и гестагенами (например, присутствующими в КПК), производными фенотиазина, соматотропином, симпатомиметическими средствами (например, эпинефрином, сальбутамолом, тербуталином), тиреоидными гормонами, барбитуратами, никотиновой кислотой, фенолфталеином, производными фенитоина, доксазозином может ослабить гипогликемическое действие инсулина.

Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития могут или потенцировать, или ослаблять гипогликемическое действие инсулина.

Этанол может или потенцировать или ослаблять гипогликемическое действие инсулина. Употребление этанола может вызвать гипогликемию или снизить уже низкое содержание глюкозы в крови до опасного уровня. Переносимость этанола у пациентов, получающих инсулин, снижена. Врачу следует определить допустимые количества потребляемого этанола.

При одновременном применении с пентамидином возможно развитие гипогликемии, которая иногда может переходить в гипергликемию.

При одновременном применении с симпатолитическими средствами, такими как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин возможно ослабление или полное отсутствие симптомов рефлекторной (в ответ на гипогликемию) активации симпатической нервной системы.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С. Не допускать замораживания! Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

☆ИНСУМАН® РАПИД ГТ (INSUMAN® RAPID GT)

INSULIN HUMAN

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
произведено
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
или САНОФИ-АВЕНТИС ВОСТОК ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

1 мл

инсулин растворимый
(человеческий генно-инженерный)..... 3.571 мг (100 МЕ)

Вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2.7 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 2.1 мг, глицерол 85% – 18.824 мг, натрия гидроксид (для доведения pH) – 0.576 мг, хлористоводородная кислота (для доведения pH) – 0.232 мг, вода д/и – до 1 мл.

3 мл – картриджи бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

3 мл – картриджи бесцветного стекла, вмонтированные в одноразовые шприц-ручки СолоСтар® (5) – пачки картонные.

5 мл – флаконы бесцветного стекла (5) – пачки картонные.

Инсуман® Рапид ГТ
100 МЕ/мл
раствор для инъекций
в шприц-ручках СолоСтар®
инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]
5 шприц-ручек СолоСтар® по 3 мл
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемический препарат, инсулин короткого действия. Инсуман® Рапид ГТ содержит инсулин, идентичный по своей структуре человеческому инсулину и полученный методом генной инженерии с использованием K12 штамма E. coli.

Инсулин снижает концентрацию глюкозы в крови, способствует анаболическим эффектам и уменьшает катаболические эффекты. Увеличивает перенос глюкозы внутрь клеток и образование гликогена в мышцах и печени, улучшает утилизацию пирувата, ингибирует гликогенолиз и гликонеогенез. Инсулин увеличивает липогенез в печени и жировой ткани и ингибирует липолиз. Способствует поступлению аминокислот в клетки и синтезу белка, увеличивает поступление калия внутрь клетки.

Инсуман® Рапид ГТ является инсулином с быстрым началом и короткой продолжительностью действия. После п/к введения гипогликемический эффект наступает в течение 30 мин, достигает максимума в через 1-4 ч, сохраняется в течение 7-9 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Сведения о фармакокинетике препарата Инсуман® Рапид ГТ не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет, требующий лечения инсулином;
- лечение диабетической комы и кетоацидоза;
- достижение метаболической компенсации у больных сахарным диабетом при хирургических вмешательствах (до операции, во время операции и в послеоперационном периоде).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Целевая концентрация глюкозы в крови, препараты инсулина, которые следует использовать, режим дозирования инсулина (дозы и время введения) следует определять и корректировать индивидуально, в соответствии с диетой, уровнем физической активности и образом жизни пациента.

Отсутствуют точно регламентированные правила дозирования инсулина. Однако средняя суточная доза инсулина составляет 0.5-1 МЕ/кг массы тела/сут, причем на долю человеческого инсулина пролонгированного действия приходится 40-60% от необходимой суточной дозы инсулина.

Пациенту следует дать необходимые указания по частоте определения концентрации глюкозы в крови и соответствующие рекомендации в случае каких-либо изменений в диете или в режиме инсулинотерапии.

При лечении тяжелой гипергликемии или, в частности, кетоацидоза, введение инсулина является частью комплексной лечебной схемы, которая включает в себя мероприятия по защите пациентов от возможных серьезных осложнений вследствие относительно быстрого снижения концентрации глюкозы в крови. Эта схема лечения требует проведения тщательного мониторинга в отделении интенсивной терапии (определение метаболического статуса, состояния кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса, контроль за жизненно важными показателями организма).

Переход с другого вида инсулина на Инсуман® Рапид ГТ

При переводе пациента с одного вида инсулина на другой может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина: например, при переходе с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин, при переходе с одного препарата человеческого инсулина на другой, либо при переходе с режима лечения растворимым человеческим инсулином на режим, включающий инсулин более продолжительного действия.

После перехода с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин может потребоваться снижение дозы инсулина, особенно у пациентов, которые ранее велись на достаточно низких концентрациях глюкозы в крови; у пациентов, имеющих склонность к развитию гипогликемии; у пациентов, которым ранее требовались высокие дозы инсулина в связи с наличием антител к инсулину.

Потребность в коррекции (снижении) дозы может возникнуть сразу же после перехода на новый вид инсулина или же развиваться постепенно в течение нескольких недель.

При переходе с одного вида инсулина на другой, а затем в первые недели после перехода рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови. У пациентов, которым требовались высокие дозы инсулина из-за наличия антител, рекомендуется переходить на другой вид инсулина под медицинским наблюдением в стационаре.

Дополнительная коррекция дозы

Улучшение метаболического контроля может приводить к повышению чувствительности к инсулину, в результате чего может снижаться потребность организма в инсулине.

Изменение дозы может также потребоваться при изменении массы тела пациента, изменении образа жизни (включая диету, уровень физической активности и т.д.), других обстоятельствах, которые могут способствовать увеличению предрасположенности к гипо- или гипергликемии.

У **пациентов пожилого возраста** потребность в инсулине может снижаться. Начало лечения, увеличение дозы и подбор поддерживающей дозы у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом необходимо проводить с осторожностью, во избежание гипогликемических реакций.

У **пациентов с печеночной или почечной недостаточностью** потребность в инсулине может снижаться.

Введение препарата Инсуман® Рапид ГТ

Инсуман® Рапид ГТ обычно вводится глубоко п/к за 15-20 мин до приема пищи. Место инъекции в пределах одной области введения каждый раз следует менять. Смену области введения инсулина (например, с области живота на область бедра) следует производить только после консультации с врачом, т.к. абсорбция инсулина и, соответственно, эффект снижения концентрации глюкозы в крови может изменяться в зависимости от области введения.

Инсуман® Рапид ГТ можно вводить в/в. В/в терапию инсулином следует проводить в условиях стационара или в условиях, в которых можно обеспечить аналогичные условия мониторинга и лечения.

Инсуман® Рапид ГТ не следует использовать в различного рода инсулиновых помпах (в т.ч. имплантированных), где используются силиконовые трубки.

Не следует смешивать Инсуман® Рапид ГТ с инсулинами другой концентрации, с инсулинами животного происхождения, аналогами инсулина или другими лекарственными средствами.

Инсуман® Рапид ГТ можно смешивать со всеми препаратами человеческого инсулина компании Санофи-авентис груп. Инсуман® Рапид ГТ не следует смешивать с инсулином, предназначенным специально для использования в инсулиновых помпах.

Необходимо помнить, что концентрация инсулина в препарате Инсуман® Рапид ГТ составляет 100 МЕ/мл (для флаконов 5 мл или картриджей 3 мл), поэтому необходимо пользоваться только пластиковыми шприцами, рассчитанными на данную концентрацию инсулина в случае использования флаконов, либо шприц-ручками ОптиПен Про1 или КликСТАР в случае использования картриджей. Пластиковый шприц не должен содержать какой-либо другой препарат или его остаточные количества.

Правила использования Инсуман® Рапид ГТ во флаконах

Перед первым набором инсулина из флакона необходимо снять пластиковый колпачок (наличие колпачка – свидетельство невскрытого флакона). Инъекционный раствор должен быть абсолютно прозрачным и бесцветным, без видимых посторонних частиц.

Перед набором инсулина из флакона следует набрать в шприц объем воздуха, равный назначенной дозе инсулина и ввести его во флакон (не в жидкость). Затем флакон вместе со шприцем следует перевернуть шприцем книзу и набрать нужное количество инсулина. Перед инъекцией необходимо удалить из шприца пузырьки воздуха.

В месте инъекции необходимо взять складку кожи, ввести иглу под кожу и медленно ввести инсулин. После инъекции иглу следует медленно извлечь и прижать к месту инъекции ватный тампон на несколько секунд. Дату первого набора инсулина из флакона следует записать на этикетке флакона.

После вскрытия флаконы следует хранить при температуре не выше +25°С в течение 4 недель в защищенном от света и тепла месте.

Правила использования Инсуман® Рапид ГТ в картриджах

Перед установкой картриджа (100 МЕ/мл) в шприц-ручку ОптиПен Про1 и КликСТАР следует выдержать его 1-2 ч при комнатной температуре (инъекции охлажденного инсулина более болезненны). Необходимо удалить любые пузырьки воздуха из картриджа перед инъекцией.

Картридж не рассчитан на смешивание препарата Инсуман® Рапид ГТ с другими инсулинами. Пустые картриджи не подлежат повторному заполнению. В случае если произошла поломка шприц-ручки, можно ввести требуемую дозу из картриджа при помощи обычного шприца. Необходимо помнить, что концентрация инсулина в картридже составляет 100 МЕ/мл, поэтому необходимо пользоваться только пластиковыми шприцами, рассчитанными на данную концентрацию инсулина. Шприц не должен содержать какой-либо другой препарат или его остаточные количества.

После установки картриджа его следует использовать в течение 4 недель. Рекомендуется хранить шприц-ручку с установленным картриджем при температуре не выше +25°С в защищенном от света и тепла месте, но не в холодильнике (т.к. инъекции охлажденным инсулином более болезненны).

После установки нового картриджа следует проверить правильность работы шприц-ручки до инъекции первой дозы.

Правила использования и обращения с предварительно заполненной шприц-ручкой СолоСтар®

Инсуман® Рапид ГТ, раствор для инъекций в одноразовой шприц-ручке СолоСтар® предназначен только для п/к введения.

Перед первым использованием шприц-ручку необходимо подержать при комнатной температуре 1-2 ч. Перед использованием следует осмотреть картридж внутри шприц-ручки. Его следует использовать только в том случае, если раствор инсулина абсолютно прозрачен, бесцветен, без видимых посторонних частиц.

Пустые шприц-ручки СолоСтар® не следует использовать повторно; они подлежат уничтожению.

Для предотвращения инфицирования предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом; ее не следует передавать другому лицу.

Перед использованием шприц-ручки следует внимательно прочитать информацию по использованию.

Информация по использованию шприц-ручки СолоСтар®

Перед каждым использованием необходимо осторожно присоединить новую иглу к шприц-ручке и провести тест на безопасность.

Необходимо использовать только те иглы, которые совместимы с СолоСтар®.

Необходимо принимать специальные меры предосторожности во избежание несчастных случаев, связанных с применением иглы и возможностью переноса инфекции.

Не следует использовать шприц-ручку СолоСтар® при ее повреждении или в том случае, если нет уверенности, что она будет работать надлежащим образом.

Необходимо всегда иметь в наличии запасную шприц-ручку СолоСтар® на случай потери или повреждения основного экземпляра шприц-ручки СолоСтар®.

Хранение шприц-ручки

Если шприц-ручка СолоСтар® хранится в холодильнике, необходимо извлечь ее за 1-2 ч до предполагаемой инъекции, чтобы суспензия достигла комнатной температуры. Введение охлажденного инсулина является более болезненным. Использованную шприц-ручку СолоСтар® следует уничтожать.

Эксплуатация

Шприц-ручку СолоСтар® необходимо предохранять от пыли и грязи. Внешнюю сторону шприц-ручки СолоСтар® можно очищать, протирая ее влажной тканью. Не следует погружать в жидкость, промывать и смазывать шприц-ручку СолоСтар®, поскольку этим можно повредить ее.

Шприц-ручка СолоСтар® точно дозирует инсулин и безопасна в работе.

Шприц-ручка требует бережного обращения. Следует избегать ситуаций, при которых может произойти повреждение шприц-ручки СолоСтар®. При подозрении на повреждение шприц-ручки СолоСтар®, необходимо использовать новую шприц-ручку.

1. Контроль инсулина

Необходимо проверить этикетку на шприц-ручке СолоСтар® для того, чтобы убедиться, что она содержит соответствующий инсулин. Для препарата Инсуман® Рапид ГТ шприц-ручка СолоСтар® белого цвета с желтой кнопкой для введения инъекции с рельефным кольцом на ней. После снятия колпачка шприц-ручки необходимо проверить внешний вид содержащегося в ней инсулина: раствор должен быть абсолютно прозрачным, бесцветным, без видимых посторонних частиц.

2. Присоединение иглы

Необходимо использовать только те иглы, которые совместимы со шприц-ручкой СолоСтар®. Для каждой последующей инъекции следует применять новую стерильную иглу. После удаления колпачка иглу необходимо осторожно установить на шприц-ручке.

3. Выполнение испытания на безопасность

Перед каждой инъекцией необходимо проводить тест на безопасность для того, чтобы убедиться, что шпирц-ручка и игла хорошо работают и пузырьки воздуха удалены.

Следует отмерить дозу, равную 2 единицам. Наружный и внутренний колпачки должны быть сняты.

Располагая шприц-ручку иглой вверх, следует осторожно постучать пальцем по картриджу с инсулином таким образом, чтобы все пузырьки воздуха направились к игле.

Следует полностью нажать на кнопку введения инъекции.

Если инсулин появляется на кончике иглы, это означает, что шприц-ручка и игла работают правильно.

Если появления инсулина на кончике иглы не наблюдается, то стадию 3 следует повторять до тех пор, пока инсулин не появится на кончике иглы.

4. Выбор дозы

Доза может быть установлена с точностью до 1 единицы от минимальной дозы (1 единица) до максимальной дозы (80 единиц). Если необходимо ввести дозу, превышающую 80 единиц, следует провести 2 или более инъекции.

Дозировочное окошко должно показывать "0" после завершения испытания на безопасность. После этого следует установить необходимую дозу.

5. Введение дозы

Пациента следует проинформировать о технике проведения инъекции.

Иглу необходимо ввести под кожу. Кнопку введения инъекции следует нажать полностью. До момента извлечения иглы кнопку следует удерживать в этом положении в течение 10 сек. Таким образом обеспечивается введение выбранной дозы инсулина полностью.

6. Извлечение и уничтожение иглы

Во всех случаях иглу после каждой инъекции следует удалить и выбросить. Этим обеспечивается профилактика загрязнения и/или внесения инфекции, попадания воздуха в емкость для инсулина и утечки инсулина.

При удалении и уничтожении иглы следует соблюдать специальные меры предосторожности (например, техника надевания колпачка одной рукой) для того, чтобы уменьшить риск несчастных случаев, связанных с применением иглы, а также для предотвращения инфицирования.

После удаления иглы следует закрыть шприц-ручку СолоСтар® колпачком.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемия

Гипогликемия, наиболее частый побочный эффект инсулинотерапии, может развиться, если доза вводимого инсулина превышает потребность в нем. Тяжелые повторные эпизоды гипогликемии могут приводить к развитию неврологической симптоматики, включая кому, судороги. Продолжительные или тяжелые эпизоды гипогликемии могут угрожать жизни пациентов.

У многих пациентов симптомам и проявлениям нейрогликопении могут предшествовать симптомы рефлекторной (в ответ на развивающуюся гипогликемию) активации симпатической нервной системы. Обычно при более выраженном или более быстром снижении концентрации глюкозы в крови феномен рефлекторной активации симпатической нервной системы и его симптомы являются более выраженными.

При резком снижении концентрации глюкозы в крови возможно развитие гипокалиемии (осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы) или развитие отека головного мозга.

Ниже перечислены нежелательные явления, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, которые классифицированы по системно-органным классам и в порядке уменьшения частоты встречаемости: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <1/100); редко (≥1/10 000 и <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости побочного действия не представляется возможным).

Аллергические реакции: нечасто – анафилактический шок; частота неизвестна – генерализованные кожные реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, образование антител к инсулину (в редких случаях наличие антител к инсулину может потребовать изменения дозы инсулина для коррекции тенденции к гипер- или гипогликемии). Аллергические реакции немедленного типа на инсулин или на вспомогательные вещества препарата требуют немедленного принятия соответствующих неотложных мер помощи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – снижение АД.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – отеки; частота неизвестна – задержка натрия. Подобные эффекты возможны при улучшении ранее недостаточного метаболического контроля за счет применения более интенсивной инсулинотерапии.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – преходящие зрительные расстройства (вследствие временного изменения тургора хрусталиков глаз и их индекса рефракции), временное ухудшение течения диабетической ретинопатии (вследствие более интенсивной инсулинотерапии с резким улучшением гликемического контроля), преходящий амавроз (у пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно, если они не получают лечения с помощью фотокоагуляции (лазерной терапии)).

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – развитие липодистрофии в месте инъекций и замедление местной абсорбции инсулина. Постоянная смена мест инъекций в пределах рекомендованной области введения может способствовать уменьшению или прекращению этих реакций.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна – покраснение, боль, зуд, крапивница, отечность или воспалительная реакция в месте инъекции. Наиболее выраженные реакции на инсулин в месте инъекции обычно исчезают через несколько дней или несколько недель.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипогликемия;
- реакции повышенной чувствительности к инсулину или к любому из вспомогательных компонентов препарата.

С осторожностью следует применять препарат при почечной недостаточности (возможно снижение потребности в инсулине вследствие уменьшения метаболизма инсулина), у пациентов пожилого возраста (постепенное снижение функции почек может приводить к постоянному снижению потребности в инсулине), у пациентов с печеночной недостаточностью (потребность в инсулине может уменьшаться из-за снижения способности к глюконеогенезу и уменьшения метаболизма инсулина), у пациентов с выраженным стенозом коронарных и мозговых артерий (гипогликемические эпизоды могут иметь особое клиническое значение, т.к. имеется повышенный риск кардиальных или церебральных осложнений гипогликемии), у пациентов с пролиферативной ретинопатией (особенно не получавших лечение фотокоагуляцией (лазерной терапией), т.к. у них при гипогликемии имеется риск преходящего амавроза – полной слепоты), у пациентов с интеркуррентными заболеваниями (часто повышается потребность в инсулине).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Лечение препаратом Инсуман® Рапид ГТ при наступлении беременности следует продолжать. Инсулин не проникает через плацентарный барьер.

Эффективное поддержание метаболического контроля в течение всей беременности является обязательным для женщин, имевших сахарный диабет до беременности, или у женщин, у которых развился гестационный сахарный диабет.

Потребность в инсулине при беременности может снижаться в I триместре беременности и обычно повышается во II и III триместрах беременности. Сразу после родов потребность в инсулине быстро снижается (повышенный риск развития гипогликемии). При беременности и особенно после родов обязателен тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

В период лактации (грудного вскармливания) ограничений к инсулинотерапии не имеется, однако может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае недостаточного гликемического контроля или появлении тенденции к эпизодам гипер- или гипогликемии перед принятием решения о коррекции дозы инсулина следует обязательно проверить выполнение предписанного режима введения инсулина, удостовериться в том, что инсулин вводится в рекомендованную область, проверить правильность проведения техники инъекции и другие факторы, которые могут повлиять на эффект инсулина.

Т.к. одновременный прием ряда препаратов может ослабить или усилить гипогликемическое действие препарата Инсуман® Рапид ГТ, при его применении не следует принимать другие препараты без специального разрешения врача.

Гипогликемия

Гипогликемия возникает, если доза инсулина превышает потребность в нем. Риск развития гипогликемии высок в начале лечения инсулином, при переходе на другой препарат инсулина, у пациентов с низкой поддерживающей концентрацией глюкозы в крови.

Как и при применении других инсулинов, следует соблюдать особую осторожность и проводить интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови у пациентов, для которых гипогликемические эпизоды могут иметь особое клиническое значение, таких как пациенты с выраженным стенозом коронарных или мозговых артерий (риск кардиальных или церебральных осложнений гипогликемии), а также у пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно, если им не проводилась фотокоагуляция (лазерная терапия), т.к. у них имеется риск преходящего амавроза (полной слепоты) при развитии гипогликемии.

Имеются определенные клинические симптомы и признаки, которые могут указывать пациенту или окружающим на развивающуюся гипогликемию. К ним относятся: повышенная потливость, влажность кожных покровов, тахикардия, нарушения сердечного ритма, повышение АД, загрудинные боли, тремор, беспокойство, чувство голода, сонливость, нарушения сна, чувство страха, депрессия, раздражительность, необычное поведение, чувство беспокойства, парестезия во рту и вокруг рта, бледность кожных покровов, головная боль, нарушения координации движений, а также преходящие неврологические нарушения (нарушения речи и зрения, паралитические симптомы) и необычные ощущения. При нарастающем снижении концентрации глюкозы пациент может потерять самоконтроль и даже сознание. В таких случаях может наблюдаться похолодание и влажность кожи, а также могут появиться судороги.

Каждого пациента с сахарным диабетом, получающего инсулин, следует обучить распознавать симптомы, являющиеся признаком развивающейся гипогликемии. Пациенты, регулярно контролирующие концентрацию глюкозы в крови, реже подвергаются риску развития гипогликемии. Пациент может сам скорректировать замеченное им снижение концентрации глюкозы в крови путем приема сахара или пищи с высоким содержанием углеводов. С этой целью пациенту следует всегда иметь при себе 20 г глюкозы. При более тяжелых состояниях гипогликемии показана п/к инъекция глюкагона, которую может сделать врач или средний медицинский персонал. После достаточного улучшения состояния пациенту следует поесть. Если гипогликемию сразу устранить не удается, то следует срочно вызвать врача. Необходимо сразу же информировать врача о развитии гипогликемии, чтобы он принял решение о необходимости коррекции дозы инсулина.

Несоблюдение диеты, пропуск инъекций инсулина, повышенная потребность в инсулине в результате инфекционных или других заболеваний, снижение физической активности могут приводить к повышению концентрации глюкозы в крови (гипергликемия), возможно с повышением уровня кетоновых тел в крови (кетоацидоз). Кетоацидоз может развиваться в течение нескольких часов или дней. При первых же симптомах метаболического ацидоза (жажда, частое мочеиспускание, потеря аппетита, усталость, сухая кожа, глубокое и учащенное дыхание, высокие концентрации ацетона и глюкозы в моче) необходимо срочное врачебное вмешательство.

При смене врача (например, при госпитализации по поводу несчастного случая, заболевания во время отпуска) пациент должен сообщить, что у него сахарный диабет.

Пациентов следует предупреждать об условиях, когда могут изменяться, быть менее выраженными или полностью отсутствовать симптомы, предупреждающие о развитии гипогликемии, например:
- при значимом улучшении гликемического контроля;
- при постепенном развитии гипогликемии;
- у пациентов пожилого возраста;
- у пациентов с вегетативной нейропатией;
- у пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета;
- у пациентов, одновременно получающих лечение некоторыми лекарственными препаратами.

Такие ситуации могут приводить к развитию тяжелой гипогликемии (и возможно с потерей сознания) раньше, чем пациент осознает, что у него развивается гипогликемия.

В случае выявления нормальных или сниженных значений гликозилированного гемоглобина следует подумать о возможности развития повторяющихся, нераспознанных (особенно ночных) эпизодов гипогликемии.

Для уменьшения риска возникновения гипогликемии требуется, чтобы пациент точно следовал предписанному режиму дозирования и режиму питания, правильно проводил инъекции инсулина и был предупрежден о симптомах развивающейся гипогликемии.

Факторы, увеличивающие предрасположенность к развитию гипогликемии, требуют тщательного контроля и могут потребовать коррекции дозы. К этим факторам относятся:
- смена области введения инсулина;
- увеличение чувствительности к инсулину (например, устранение стрессовых факторов);
- непривычная (увеличенная или продолжительная) физическая активность;
- интеркуррентная патология (рвота, диарея);
- недостаточный прием пищи;
- пропуск приема пищи;
- употребление алкоголя;
- некоторые некомпенсированные эндокринные заболевания (такие как гипотиреоз и недостаточность передней доли гипофиза или недостаточность коры надпочечников);
- одновременное применение некоторых лекарственных препаратов.

Интеркуррентные заболевания

При интеркуррентных заболеваниях требуется интенсивный метаболический контроль. Во многих случаях показано проведение анализа мочи на присутствие кетоновых тел; часто бывает необходима коррекция дозы инсулина. Потребность в инсулине часто увеличивается. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа следует продолжать регулярно потреблять, как минимум, небольшое количество углеводов, даже если они могут принимать только небольшое количество пищи или если у них имеется рвота. Пациентам не следует полностью прекращать введение инсулина.

Перекрестные иммунологические реакции

У довольно большого количества пациентов с повышенной чувствительностью к инсулину животного происхождения затруднен переход на человеческий инсулин в связи с перекрестной иммунологической реакцией на человеческий инсулин и инсулин животного происхождения. При повышенной чувствительности пациента к инсулину животного происхождения, а также к м-крезолу, переносимость препарата Инсуман® Рапид ГТ следует оценивать в клинике с помощью внутрикожных тестов. Если при внутрикожном тесте выявляется повышенная чувствительность к человеческому инсулину (немедленная реакция типа Артюса), то дальнейшее лечение следует проводить под клиническим контролем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Способность пациента к концентрации и скорость психомоторных реакций могут быть нарушены в результате гипогликемии или гипергликемии, а также в результате зрительных расстройств. Это может представлять определенный риск в ситуациях, когда важны такие способности (управление автотранспортными средствами или другими механизмами). Пациентам следует соблюдать осторожность и избегать гипогликемии во время управления автомобилем. Это особенно важно у пациентов, у которых снижено или отсутствует осознание симптомов, указывающих на развитие гипогликемии, или имеются частые эпизоды гипогликемии. У таких пациентов следует индивидуально решать вопрос о возможности управления автотранспортными средствами или другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: передозировка инсулина, например, введение избыточного количества инсулина по сравнению с потребленной пищей или энергетическими тратами, может приводить к тяжелой и иногда продолжительной и угрожающей жизни гипогликемии.

Лечение: легкие эпизоды гипогликемии (пациент находится в сознании) могут быть купированы приемом углеводов внутрь. Может потребоваться коррекция дозы инсулина, режима приема пищи и физической активности. Более тяжелые эпизоды гипогликемии с комой, судорогами или неврологическими нарушениями могут купироваться в/м или п/к введением глюкагона или в/в введением концентрированного раствора декстрозы. У детей количество вводимой декстрозы устанавливается пропорционально массе тела ребенка. После повышения концентрации глюкозы в крови может потребоваться поддерживающий прием углеводов и наблюдение, т.к. после кажущегося клинического устранения симптомов гипогликемии возможно ее повторное развитие. В случаях тяжелой или длительной гипогликемии вслед за инъекцией глюкагона или введением декстрозы рекомендуется проводить инфузию менее концентрированного раствора декстрозы для того, чтобы предотвратить повторное развитие гипогликемии. У маленьких детей необходимо тщательно следить за концентрацией глюкозы в крови, в связи с возможным развитием тяжелой гипергликемии. При определенных условиях рекомендуется госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии для более тщательного наблюдения за их состоянием и контроля проводимой терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение с пероральными гипогликемическими препаратами, ингибиторами АПФ, дизопирамидом, фибратами, флуоксетином, ингибиторами МАО, пентоксифиллином, пропоксифеном, салицилатами, амфетамином, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, цибензолином, циклофосфамидом, фенфлурамином, гуанетидином, ифосфамидом, феноксибензамином, фентоламином, соматостатином и его аналогами, сульфаниламидами, тетрациклинами, тритоквалином или трофосфамидом может усилить гипогликемическое действие инсулина и увеличить предрасположенность к развитию гипогликемии.

Одновременное применение с кортикотропином, ГКС, даназолом, диазоксидом, диуретиками, глюкагоном, изониазидом, эстрогенами и гестагенами (например, присутствующими в КПК), производными фенотиазина, соматотропином, симпатомиметическими средствами (например, эпинефрином, сальбутамолом, тербуталином), тиреоидными гормонами, барбитуратами, никотиновой кислотой, фенолфталеином, производными фенитоина, доксазозином может ослабить гипогликемическое действие инсулина.

Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития могут или потенцировать, или ослаблять гипогликемическое действие инсулина.

Этанол может потенцировать или ослаблять гипогликемическое действие инсулина. Употребление этанола может вызвать гипогликемию или снизить уже низкое содержание глюкозы в крови до опасного уровня. Переносимость этанола у пациентов, получающих инсулин, снижена. Врачу следует определить допустимые количества потребляемого этанола.

При одновременном применении с пентамидином возможно развитие гипогликемии, которая иногда может переходить в гипергликемию.

При одновременном применении с симпатолитическими средствами, такими как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, возможно ослабление или полное отсутствие симптомов рефлекторной (в ответ на гипогликемию) активации симпатической нервной системы.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2°C до 8°C. Не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

ИНТАЛ® (INTAL®)

CROMOGLICIC ACID

зарегистрировано
Laboratoires AVENTIS (Франция)
произведено
AVENTIS PHARMA HOLMES CHAPEL (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Аэрозоль для ингаляций дозированный (после распыления и испарения пропеллента представляет собой порошок белого цвета).

	1 доза
натрия кромогликат	5 мг

Вспомогательные вещества: повидон К30, макрогол (полиэтиленгликоль) 600, гидрофторалкан (HFA-227).

112 доз – баллоны аэрозольные алюминиевые (1) – пачки картонные.

ИНТРОН® А (INTRON® A)

INTERFERON ALFA-2b

зарегистрировано
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)
произведено
SCHERING-PLOUGH (Brinny) Co. (Ирландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 доза	1 фл.
рекомбинантный интерферон альфа-2b	3 млн.МЕ	18 млн.МЕ

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат безводный, натрия дигидрофосфата моногидрат, динатрия эдетат, натрия хлорид, метакрезол (консервант), полисорбат 80, вода д/и.

3 мл (6 доз) – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 доза	1 фл.
рекомбинантный интерферон альфа-2b	5 млн.МЕ	25 млн.МЕ

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат безводный, натрия дигидрофосфата моногидрат, динатрия эдетат, натрия хлорид, метакрезол (консервант), полисорбат 80, вода д/и.

2.5 мл (5 доз) – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 доза	1 шприц-ручка
рекомбинантный интерферон альфа-2b	3 млн.МЕ	18 млн.МЕ

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат безводный, натрия дигидрофосфата моногидрат, динатрия эдетат, натрия хлорид, метакрезол (консервант), полисорбат 80, вода д/и

1.2 мл (6 доз) – шприц-ручки (1) в комплекте с иглами (6 шт.) и салфетками (6 шт.) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 доза	1 шприц-ручка
рекомбинантный интерферон альфа-2b	5 млн.МЕ	30 млн.МЕ

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат безводный, натрия дигидрофосфата моногидрат, динатрия эдетат, натрия хлорид, метакрезол (консервант), полисорбат 80, вода д/и

1.2 мл (6 доз) – шприц-ручки (1) в комплекте с иглами (6 шт.) и салфетками (6 шт.) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

☆ИНФЛЮНЕТ® (INFLUNET)

зарегистрировано
АнвиЛаб ООО (Россия)
произведено
ФАРМПРОЕКТ ЗАО (Россия)
или НПО ФармВИЛАР ООО (Россия)
или ОЗОН ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №0, корпус голубого цвета, крышечка синего цвета; содержимое капсул – смесь порошка и/или гранул желтого с зеленоватым оттенком цвета; допускается наличие комков, которые при надавливании стеклянной палочкой легко превращаются в порошок.

	1 капс.
парацетамол	175 мг
аскорбиновая кислота	150 мг
янтарная кислота	60 мг
рутозид (в форме тригидрата)	10 мг
фенилэфрина гидрохлорид	2.5 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза – 4.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.5 мг, лактозы моногидрат – 21.3 мг, магния стеарат – 4.2 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: желатин, индигокармин (E132), краситель бриллиантовый голубой (E133), титана диоксид (E171).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

✧ ***Порошок для приготовления раствора для приема внутрь (клюквенный, лаймовый, лесные ягоды, малиновый, мятный)*** в форме смеси порошка и/или гранул от светло-желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета, с запахом клюквы или лайма, или лесных ягод, или малины, или мяты; приготовленный раствор – мутный, с желтовато-зеленоватым оттенком, с запахом клюквы или лайма, или лесных ягод, или малины, или мяты; допускается наличие нерастворенных частиц желтого цвета.

	1 пак. (5 г)
парацетамол	350 мг
аскорбиновая кислота	300 мг
янтарная кислота	120 мг
рутозид (в форме тригидрата)	20 мг
фенилэфрина гидрохлорид	5 мг

Вспомогательные вещества: ароматизатор клюквенный или ароматизатор лаймовый, или ароматизатор лесные ягоды, или ароматизатор малиновый, или ароматизатор мятный – 60 мг, аспартам – 30 мг, гипролоза – 30 мг, кремния диоксид коллоидный – 10 мг, лактозы моногидрат – 4075 мг.

5 г – пакетики из комбинированного материала (3) – пачки картонные.

5 г – пакетики из комбинированного материала (6) – пачки картонные.

5 г – пакетики из комбинированного материала (10) – пачки картонные.

5 г – пакетики из комбинированного материала (16) – пачки картонные.

5 г – пакетики из комбинированного материала (50) – пачки картонные.

ИНФЛЮНЕТ®
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ «ПРОСТУДЫ» И ГРИППА
20 капсул

ИНФЛЮНЕТ®
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ «ПРОСТУДЫ» И ГРИППА
клюквенный
10 пакетиков

ИНФЛЮНЕТ®
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ «ПРОСТУДЫ» И ГРИППА
лаймовый
10 пакетиков

ИНФЛЮНЕТ®
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ «ПРОСТУДЫ» И ГРИППА
лесные ягоды
10 пакетиков

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, обладает жаропонижающим, обезболивающим, ангиопротекторным, антиконгестивным (противоотечным) действием.

Парацетамол оказывает жаропонижающее, обезболивающее действие.

Аскорбиновая кислота (витамин С) участвует в регуляции углеводного обмена, окислительно-восстановительных процессах, синтезе стероидных гормонов, регенерации тканей, активирует иммунные реакции, уменьшает проницаемость капилляров, усиливает детоксикационную функцию печени, регулирует процессы свертываемости крови. Восполняет дефицит витамина С при "простудных" заболеваниях.

Янтарная кислота усиливает биохимические и физиологические восстановительные процессы. Обладает гепатопротекторным, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием. Активирует энергетические процессы в митохондриях, нормализует проницаемость клеточных мембран, является интермедиантом цикла Кребса. В сочетании с лекарственными средствами усиливает их положительное действие и уменьшает проявления токсических эффектов.

Рутозид уменьшает проницаемость капилляров, снимает отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку, тормозит агрегацию и увеличивает степень деформации эритроцитов.

Фенилэфрин стимулирует постсинаптические α-адренорецепторы, уменьшает отек и гиперемию слизистой оболочки носа, восстанавливает свободное дыхание, снижает давление в околоносовых пазухах и среднем ухе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата Инфлюнет® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение "простудных" заболеваний и гриппа, сопровождающихся повышением температуры тела, головной болью, ознобом, заложенностью носа, болями в горле и носовых пазухах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь **взрослым** – по 2 капсулы или по 1 пакетику с интервалом 4-6 ч, но не более 4 раз/сут, в течение 3 дней. Максимальная доза – 8 капсул или 4 пакетика.

Если в течение 3 дней после начала лечения не наступит улучшения самочувствия, то следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Капсулы принимают после еды, запивая большим количеством воды.

Содержимое 1 пакетика растворить в стакане кипяченой горячей воды. Употреблять в горячем виде. Перед употреблением раствор следует размешать.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитоз, гиперпротромбинемия, эритропения, нейтрофильный лейкоцитоз, анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, брадикардия, аритмия, стенокардия.

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, возбуждение, раздражительность, беспокойство, слабость, головокружение, угнетение дыхания, тремор.

Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны обмена веществ: нарушение обмена веществ, угнетение синтеза гликогена, избыточное образование кортикостероидов, задержка натрия и воды, гипокалиемия.

Со стороны мочеполовой системы: увеличение или уменьшение диуреза, повреждение гломерулярного аппарата почек, образование оксалатных мочевых камней.

Аллергические реакции: кожные высыпания, гиперемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые заболевания печени (в т.ч. острый гепатит либо обострение хронических заболеваний);
- тяжелые заболевания почек (в т.ч. острый пиелонефрит, острый гломерулонефрит либо обострение хронических заболеваний);
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- глаукома;
- склонность к тромбозам;
- сахарный диабет;
- артериальная гипертензия;
- брадикардия;
- желудочковая тахикардия, нарушения проводимости, фибрилляция желудочков;
- сердечная недостаточность;
- выраженный атеросклероз;
- выраженный аортальный стеноз;
- острый инфаркт миокарда;
- феохромоцитома;
- гипертиреоз;
- гиперплазия предстательной железы;
- одновременный прием трициклических антидепрессантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов МАО (в т.ч. в течение 14 дней после их отмены), других парацетамолсодержащих лекарственных средств;

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- фенилкетонурия (в связи с наличием в составе аспартама);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с доброкачественной гипербилирубинемией, врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Длительность применения препарата без консультации врача не должна превышать 3 дней.

Препарат искажает результаты лабораторных тестов, оценивающих концентрацию глюкозы и мочевой кислоты в плазме.

Лицам, склонным к употреблению алкоголя, следует до начала лечения препаратом Инфлюнет® проконсультироваться с врачом, поскольку парацетамол может оказать повреждающее действие на печень.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы (передозировка в основном вызвана парацетамолом): бледность кожных покровов, анорексия, тошнота, рвота и боль в животе, повышение активности "печеночных" трансаминаз, увеличение протромбинового времени, гепатонекроз, аритмия, желудочковая тахикардия, повышение АД.

Лечение: на догоспитальном этапе – промывание желудка, прием активированного угля, проведение симптоматической терапии. Антидот парацетамола – ацетилцистеин.

При передозировке пациент должен обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Стимуляторы микросомального окисления в печени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов парацетамола, этим обусловлена возможность развития тяжелых интоксикаций при небольшой передозировке.

Парацетамол усиливает эффекты ингибиторов МАО, седативных лекарственных средств, этанола.

Антидепрессанты, противопаркинсонические, антипсихотические лекарственные средства, производные фенотиазина повышают риск задержки мочи, сухости во рту, запора.

ГКС при одновременном применении с препаратом увеличивают риск развития глаукомы.

Фенилэфрин снижает гипотензивный эффект гуанетидина.

Гуанетидин усиливает альфа-адреностимулирующий эффект, а трициклические антидепрессанты – симпатомиметический эффект фенилэфрина.

При необходимости совместного приема препарата Инфлюнет® с другими лекарственными средствами пациент должен проконсультироваться с лечащим врачом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АнвиЛаб ООО
141302 Московская обл.
Сергиево-Посадский муниципальный р-н,
городское поселение Сергиев-Посад
Фестивальная ул. 10
Тел./Факс: (495) 921-43-42

ИРИНОТЕКАН (IRINOTECAN)

IRINOTECAN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий от желтоватого до желтого цвета (допускается зеленоватый оттенок), прозрачный.

	1 мл
иринотекана гидрохлорида тригидрат	20 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 45 мг, молочная кислота – 900 мкг, натрия гидроксид – до pH3.5, вода д/и – до 1 мл.

2 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.
5 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

ИРИНОТЕКАН-ТЕВА (IRINOTECAN-TEVA)

IRINOTECAN

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
LEMERY S.A. de C.V. (Мексика)
упаковано
МЦ ЭЛЛАРА ООО (Россия) или ЭЛЛАРА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного раствора от светло-желтого до желтого цвета, без видимых включений.

	1 мл
иринотекана гидрохлорида тригидрат	20 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 45 мг, молочная кислота – 0.9 мл, натрия гидроксид 5% – q.s., хлористоводородная кислота 5% – q.s., вода д/и – q.s. до 1 мл.

5 мл – флаконы темного стекла типа I (1) – поддоны из ПВХ (1) – пачки картонные.

Комплект №2: пачка картонная, элементы устройства к инфузионным системам и шприцам для разведения и введения лекарственных препаратов "Тевадаптор" (адаптер к флакону, адаптер к шприцу, адаптер для введения шприца, инструкция по применению устройства) в коробке картонной с уплотнителем из картона или без него и с контролем первого вскрытия.

100 мг
5 мл
Иринотекан-Тева
иринотекан
концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл
Комплект №2
Стерильно
Для внутривенного введения
TEVA

ИРНОКАМ® (IRNOCAM)

IRINOTECAN

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бледно-желтого или желтого цвета; допускается зеленоватый оттенок.

	1 мл	1 фл.
иринотекана гидрохлорида тригидрат	20 мг	40 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 45 мг, молочная кислота – 0.9 мг, натрия гидроксид (q.s. для доведения pH), вода д/и – до 1 мл.

2 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный, бледно-желтого или желтого цвета; допускается зеленоватый оттенок.

	1 мл	1 фл.
иринотекана гидрохлорида тригидрат	20 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 45 мг, молочная кислота – 0.9 мг, натрия гидроксид (q.s. для доведения pH), вода д/и – до 1 мл.

5 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

ИРС® 19 (IRS® 19)

зарегистрировано
ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО (Россия)
произведено
ABBOTT HEALTHCARE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный*** в виде прозрачной, бесцветной или с желтоватым оттенком жидкости со слабым специфическим запахом.

	100 мл
лизаты бактерий	43.27 мл,
в т.ч. Streptococcus pneumoniae type I	1.11 мл
Streptococcus pneumoniae type II	1.11 мл
Streptococcus pneumoniae type III	1.11 мл
Streptococcus pneumoniae type V	1.11 мл
Streptococcus pneumoniae type VIII	1.11 мл
Streptococcus pneumoniae type XII	1.11 мл
Haemophilus influenzae type B	3.33 мл
Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae	6.66 мл
Staphylococcus aureus ss aureus	9.99 мл
Acinetobacter calcoaceticus	3.33 мл
Moraxella catarrhalis	2.22 мл
Neisseria subflava	2.22 мл
Neisseria perflava	2.22 мл
Streptococcus pyogenes group A	1.66 мл
Streptococcus dysgalactiae group C	1.66 мл
Enterococcus faecium	0.83 мл
Enterococcus faecalis	0.83 мл
Streptococcus group G	1.66 мг

Вспомогательные вещества: глицин – 4.25 г, натрия мертиолят – не более 1.2 мг, ароматизатор на основе нерола (линалол, альфа-терпинеол, гераниол, метилантранилат, лимонен, геранилацетат, линалилацетат, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, фенилэтиловый спирт) – 12.5 мг, вода очищенная – до 100 мл.

20 мл – баллоны аэрозольные стеклянные (1) с клапаном непрерывного действия и насадкой – пачки картонные.

ИРС®19
Комплексный препарат для лечения и профилактики респираторных инфекций
Спрей назальный
20 мл
Фармстандарт
ИРС 19

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуностимулирующий препарат на основе бактериальных лизатов. ИРС® 19 повышает специфический и неспецифический иммунитет.

При распылении ИРС® 19 образуется мелкодисперсный аэрозоль, который покрывает слизистую оболочку носа, что приводит к быстрому развитию местного иммунного ответа. Специфическая защита обусловлена локально образующимися антителами класса секреторных иммуноглобулинов типа А (IgA), препятствующими фиксации и размножению возбудителей инфекции на слизистой. Неспецифическая иммунозащита проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, увеличении содержания лизоцима.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В инструкции данной информации нет.

ПОКАЗАНИЯ

Взрослым и детям старше 3 месяцев:

- профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов;
- лечение острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов, таких как ринит, синусит, ларингит, фарингит, тонзиллит, трахеит, бронхит и других;
- восстановление местного иммунитета после перенесенного гриппа или других вирусных инфекций;
- подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и послеоперационный период.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют интраназально путем аэрозольного введения 1 дозы (1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора).

С *целью профилактики* **взрослым и детям с 3-х месяцев** вводят по 1 дозе препарата в каждую ноздрю 2 раза/сут в течение 2 недель (начинать курс лечения рекомендуется за 2-3 недели до ожидаемого подъема заболеваемости).

Для *лечения острых и хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов* **детям в возрасте от 3 мес до 3 лет** назначают по 1 дозе препарата в каждую ноздрю 2 раза/сут после предварительного освобождения от слизистого отделяемого до исчезновения симптомов инфекции; **детям старше 3 лет и взрослым** – по 1 дозе препарата в каждую ноздрю от 2 до 5 раз/сут до исчезновения симптомов инфекции.

Для *восстановления местного иммунитета* после перенесенного гриппа и других респираторных вирусных инфекций **детям и взрослым** назначают по 1 дозе препарата в каждую ноздрю 2 раза/сут в течение 2 недель.

При *подготовке к плановому оперативному вмешательству и в послеоперационном периоде* **взрослым и детям** назначают по 1 дозе препарата в каждую ноздрю 2 раза/сут в течение 2 недель (начинать курс лечения рекомендуется за 1 неделю до планируемого оперативного вмешательства).

Правила использования препарата

Для правильного функционирования аэрозольного баллона следует надеть насадку на баллон, отцентровать ее и мягко, без усилия нажать на нее. После этого устройство готово к применению.

При впрыскивании препарата флакон должен находиться в строго вертикальном положении, пациент не должен запрокидывать голову.

Если наклонить баллон во время впрыскивания, то пропеллент вытечет за несколько секунд и устройство придет в негодность.

При регулярном использовании препарата не рекомендуется снимать насадку с флакона.

Если препарат оставить на долгое время без применения, капля жидкости может испариться и образовавшиеся кристаллы закупорят выходное отверстие насадки. Это происходит чаще всего тогда, когда насадку снимают и кладут в упаковку верхним концом вниз рядом с баллоном, предварительно не промыв и не просушив ее. Если произошла закупорка насадки, следует сделать несколько нажатий подряд, чтобы жидкость смогла пройти под действием избыточного давления; при отсутствии эффекта следует опустить насадку на несколько минут в теплую воду.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дерматологические реакции: редко – эритемоподобные и экземоподобные реакции; в единичных случаях – тромбоцитопеническая пурпура и узловатая эритема.

Аллергические реакции: редко – крапивница, ангионевротический отек.

Со стороны дыхательной системы: редко – приступы астмы и кашель, в начале лечения – ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит.

Со стороны пищеварительной системы: редко (в начале лечения) – тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Прочие: редко (в начале лечения) – повышение температуры тела (>39°C) без видимых причин.

Побочные эффекты могут быть как связаны, так и не связаны с действием препарата. При появлении вышеуказанных симптомов рекомендуется обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аутоиммунные заболевания;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не имеется достаточных данных о потенциальной возможности тератогенного или токсического влияния на плод при беременности. Поэтому применение препарата ИРС® 19 при беременности не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В начале лечения могут иметь место такие реакции как чиханье и усиление выделений из носа. Как правило, они носят кратковременный характер. Если эти реакции примут тяжелое течение, следует уменьшить кратность введения препарата или отменить его.

В начале лечения в редких случаях возможно повышение температуры тела ≥ 39°C. В данном случае препарат следует отменить. Однако следует различать такое состояние от повышения температуры тела, сопровождающегося недомоганием, которое может быть связано с развитием заболеваний ЛОР-органов.

В случае появления клинических симптомов бактериальной инфекции следует рассмотреть целесообразность назначения системных антибиотиков.

При назначении препарата ИРС® 19 пациентам с бронхиальной астмой возможно учащение приступов. В этом случае рекомендуется прекратить лечение и не принимать препараты данного класса в будущем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

ИРС® 19 не оказывает влияния на психомоторные функции, связанные с вождением автотранспорта или управлением машинами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки препарата ИРС® 19 неизвестны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Случаи негативного взаимодействия препарата ИРС® 19 с другими лекарственными средствами неизвестны.

В случае появления клинических симптомов бактериальной инфекции возможно назначение антибиотиков на фоне продолжающегося применения ИРС® 19.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в строго вертикальном положении при температуре не выше 25°C; не замораживать. Срок годности – 3 года.

Флакон следует беречь от нагревания свыше 50°C и от попадания прямого солнечного света; не прокалывать баллон, не сжигать, даже если он пустой.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ИСМИГЕН® (ISMIGEN)

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
BRUSCHETTINI S.r.l (Италия)
упаковано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки подъязычные светло-кремового цвета, плоскоцилиндрические, с риской, с коричневыми вкраплениями и слабым запахом мяты.

	1 таб.
лизаты бактерий, в т.ч. Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Streptococcus pneumoniae (типов – TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Haemophilus influenzae b, Neisseria catarrhalis	7 мг

Вспомогательные вещества: глицин – 43 мг (в составе лизата бактерий), целлюлоза микрокристаллическая – 150 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 35 мг, кремния диоксид коллоидный – 10 мг, магния стеарат – 3 мг, аммония глицирризинат – 1.2 мг, ароматизатор мятный – 0.8 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

ИТРАЗОЛ® (ITRAZOL)

ITRACONAZOLE

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, №0, белого цвета; содержимое капсул – пеллеты (сферические микрогранулы) от светло-желтого до коричневато-желтого цвета.

	1 капс.
итраконазол (в форме пеллет)	100 мг

Вспомогательные вещества: сахарные пеллеты (сахароза – 80-91.5%, крахмал кукурузный – 8.5-20%) – 207.44 мг, полоксамер 188 (Лутрол) – 25.94 мг, полоксамер 188 (Лутрол) микронизированный – 0.51 мг, гипромеллоза – 130.11 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: титана диоксид – 2%, желатин – до 100%.

Масса капсулы с содержимым – 560 мг.

6 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

ИТРАЗОЛ
итраконазол
14 капсул
100мг
ВЕРТЕКС

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковый препарат. Итраконазол – синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия, производное триазола. Ингибирует синтез эргостерина клеточной мембраны грибов, что обусловливает противогрибковый эффект препарата.

Итраконазол *активен в отношении* инфекций, вызываемых дерматофитами (Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), дрожжеподобными грибами и дрожжами (Cryptococcus neoformans, Pityrosporum spp., Candida spp., включая Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusei), Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatidis, а также другими дрожжевыми и плесневыми грибами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Всасывается из ЖКТ достаточно полно. После приема внутрь C_{max} в плазме крови достигается в течение 3-4 ч. Прием итраконазола сразу после еды увеличивает биодоступность.

Распределение

При длительном приеме C_{ss} достигается в течение 1-2 недель. C_{ss} итраконазола в плазме через 3-4 ч после приема препарата составляет 0.4 мкг/мл (100 мг при приеме 1 раз/сут), 1.1 мкг/мл (200 мг при приеме 1 раз/сут) и 2 мкг/мл (200 мг при приеме 2 раза/сут).

Связывание с белками плазмы составляет 99.8%.

Итраконазол хорошо проникает в ткани и органы (в т.ч. слизистую оболочку влагалища), содержится в секрете сальных и потовых желез. Концентрации в легких, почках, печени, костях, желудке, селезенке и скелетных мышцах в 2-3 раза превышали соответствующие концентрации в плазме; в тканях, содержащих кератин, – в 4 раза.

Терапевтические концентрации в коже сохраняются в течение 2-4 недель после прекращения 4-недельного курса лечения. Итраконазол обнаруживается в кератине ногтей уже через 1 неделю после начала лечения и сохраняется, по крайней мере, в течение 6 месяцев после завершения 3-месячного курса терапии. Низкие концентрации итраконазола определяются также в кожном сале и в потовых железах.

Метаболизм

Итраконазол метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов, в т.ч. гидроксиитраконазола. Является ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7.

Выведение

Выведение из плазмы является двухфазным. Выведение с калом составляет от 3% до 18% дозы (в неизмененном виде). Также выводится почками в течение 1 недели (0.03% – в неизмененном виде, 35% – в виде метаболитов). $T_{1/2}$ – 1-1.5 дня.

Не удаляется при гемодиализе.

ПОКАЗАНИЯ

- дерматомикозы;
- грибковый кератит;
- онихомикозы, вызванные дерматофитами и/или дрожжами и плесневыми грибами;
- системные микозы: системный аспергиллез и кандидоз, криптококкоз (включая криптококковый менингит), гистоплазмоз, споротрихоз, паракокцидиоидомикоз, бластомикоз и другие системные или тропические микозы;
- кандидомикозы с поражением кожи или слизистых (в т.ч. вульвовагинальный кандидоз);
- отрубевидный лишай.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Итразол® следует принимать внутрь, после еды.

Капсулы следует проглатывать целиком.

Таблица 1.

Показание	Доза	Продолжительность лечения
Вульвовагинальный кандидоз	200 мг 2 раза/сут	1 день
	200 мг 1 раз/сут	3 дня
Отрубевидный лишай	200 мг 1 раз/сут	7 дней
Дерматомикозы гладкой кожи	200 мг 1 раз/сут	7 дней
	100 мг 1 раз/сут	15 дней
Грибковый кератит	200 мг 1 раз/сут	21 день, возможна коррекция длительности терапии с учетом положительной динамики клинической картины
Поражения высококератинизированных областей кожного покрова, таких как кисти рук и стопы	200 мг 2 раза/сут	7 дней
	100 мг 1 раз/сут	30 дней
Кандидоз слизистой оболочки полости рта	100 мг 1 раз/сут	15 дней

Биодоступность итраконазола при пероральном приеме может быть снижена у некоторых пациентов с нарушенным иммунитетом, например, у больных с нейтропенией, больных СПИД или с пересаженными органами. Следовательно, может потребоваться двукратное увеличение дозы

Онихомикозы

Пульс-терапия (см. Таблицу 2).

Один курс пульс-терапии заключается в ежедневном приеме Итразола по 2 капсулы 2 раза/сут (по 200 мг 2 раза/сут) в течение 1 недели.

Для *лечения грибковых поражений ногтевых пластинок кистей* рекомендуется 2 курса.

Для *лечения грибковых поражений ногтевых пластинок стоп* рекомендуется 3 курса. Промежуток между курсами, в течение которого не нужно принимать препарат, составляет 3 недели.

Клинические результаты станут очевидны после окончания лечения, по мере отрастания ногтей.

Таблица 2.

Локализация онихомикозов	1-я нед.	2-я, 3-я, 4-я нед.	5-я нед.	6-я, 7-я, 8-я нед.	9-я нед.
Поражение ногтевых пластинок стоп с поражением или без поражения ногтевых пластинок кистей	1-й курс	недели свободные от приема Итразола	2-й курс	недели свободные от приема Итразола	3-й курс
Поражение ногтевых пластинок кистей	1-й курс	недели свободные от приема Итразола	2-й курс	-	-

Непрерывная терапия

По 2 капсулы 1 раз/сут (по 200 мг 1 раз/сут) в течение 3 мес.

Выведение итраконазола из кожи и ногтевой ткани осуществляется медленнее, чем из плазмы. Таким образом, оптимальные клинические и микологические эффекты достигаются через 2-4 недели после окончания лечения при инфекциях кожи и через 6-9 мес после окончания лечения ногтевых инфекций.

Системные микозы

Рекомендуемые дозы варьируют в зависимости от вида инфекции.

Таблица 3.

Показание	Доза	Средняя продолжительность	Замечания
Аспергиллез	200 мг 1 раз/сут	2-5 мес	Увеличить дозу до 200 мг 2 раза/сут в случае инвазивного или диссеминированного заболевания
Кандидоз	100-200 мг 1 раз/сут	от 3 нед до 7 мес	
Криптококкоз (кроме менингита)	200 мг 1 раз/сут	от 2 мес до 1 года	
Криптококковый менингит	200 мг 2 раза/сут	от 2 мес до 1 года	Поддерживающая терапия 200 мг 1 раз/сут
Гистоплазмоз	от 200 мг 1 раз/сут до 200 мг 2 раза/сут	8 мес	-
Споротрихоз	100 мг 1 раз/сут	3 мес	-
Паракокцидиоидомикоз	100 мг 1 раз/сут	6 мес	-
Хромомикоз	100-200 мг 1 раз/сут	6 мес	-
Бластомикоз	от 100 мг 1 раз/сут до 200 мг 2 раза/сут	6 мес	-

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, тошнота, боль в животе и запор, анорексия, обратимое повышение активности печеночных ферментов, холестатическая желтуха, гепатит; очень редко – тяжелое токсическое поражение печени, в т.ч. случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, утомляемость, головокружение, периферическая невропатия.

Аллергические реакции: зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие: нарушения менструального цикла, алопеция, гипокалиемия, отеки, застойная сердечная недостаточность и отек легких, окрашивание мочи в темный цвет, гиперкреатининемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременное применение с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4 (терфенадином, астемизолом, мизоластином, цизапридом, дофетилидом, хинидином, пимозидом, симвастатином, ловастатином, триазоламом, мидазоламом);
- детский возраст до 3 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, при заболеваниях печени (в т.ч. сопровождающихся печеночной недостаточностью).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщинам детородного возраста, принимающим Итразол®, необходимо использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего курса лечения вплоть до наступления первой менструации после его завершения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При исследовании в/в лекарственной формы итраконазола, проводимом на здоровых добровольцах, отмечалось преходящее бессимптомное уменьшение фракции выброса левого желудочка, нормализовавшееся до следующей инфузии препарата. Клиническая значимость полученных данных для пероральных лекарственных форм неизвестна.

Обнаружено, что итраконазол обладает отрицательным инотропным эффектом. Сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, связанных с приемом итраконазола. Препарат не следует назначать пациентам с сердечной недостаточностью или с наличием этого заболевания в анамнезе за исключением случаев, когда возможная польза значительно превосходит потенциальный риск.

Блокаторы кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который может усиливать подобный эффект итраконазола; итраконазол может снижать метаболизм блокаторов кальциевых каналов. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов кальциевых каналов необходимо соблюдать осторожность.

При пониженной кислотности желудка абсорбция итраконазола нарушается. Пациентам, получающим антацидные препараты (например, гидроксид алюминия), рекомендуется их использовать не ранее чем через 2 ч после приема капсул Итразола. Пациентам с ахлоргидрией или применяющим блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов или ингибиторы протонового насоса рекомендуется принимать капсулы Итразола с кислыми напитками.

При длительном применении итраконазола (более 1 мес), при применении итраконазола у пациентов, получающих другие лекарственные средства, обладающие гепатотоксическим действием, а также у пациентов с заболеваниями печени рекомендуется регулярно контролировать функцию печени. Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно связаться со своим врачом в случае возникновения симптомов, предполагающих возникновение гепатита, а именно анорексии, тошноты, рвоты, слабости, боли в животе и потемнения мочи. В случае появления таких симптомов необходимо немедленно прекратить терапию и провести исследование функции печени.

Пациентам с почечной недостаточностью в случае снижения биодоступности итраконазола может потребоваться коррекция дозы препарата.

Лечение следует прекратить при возникновении невропатии, которая может быть связана с приемом капсул Итразола.

Нет данных о перекрестной гиперчувствительности к итраконазолу и другим азоловым противогрибковым препаратам. Итразол® следует с осторожностью назначать пациентам с гиперчувствительностью к другим азолам.

У пациентов с нарушенным иммунитетом (СПИД, после трансплантации органов, с нейтропенией) может потребоваться увеличение дозы.

Использование в педиатрии

Применение препарата у **детей старше 3 лет** рекомендуется только в том случае, если возможная польза терапии превосходит потенциальный риск.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияния на способность к управлению автомобилем и работе с техникой не наблюдалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные отсутствуют.

Лечение: в течение первого часа следует провести промывание желудка, и если это необходимо, назначить активированный уголь. Итраконазол не выводится при гемодиализе. Специфического антидота не существует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные средства, оказывающие влияние на метаболизм итраконазола

Было изучено взаимодействие итраконазола с рифампицином, рифабутином и фенитоином. Одновременное применение итраконазола с данными препаратами, являющимися потенциальными индукторами печеночных ферментов, не рекомендуется. Исследования взаимодействия с другими индукторами печеночных ферментов, такими как карбамазепин, фенобарбитал и изониазид, не проводились, однако аналогичные результаты можно предположить.

Т.к. итраконазол в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4, мощные ингибиторы этого фермента могут увеличивать биодоступность итраконазола. Примерами могут служить ритонавир, индинавир, кларитромицин и эритромицин.

Влияние итраконазола на метаболизм других лекарственных средств

Итраконазол может ингибировать метаболизм препаратов, расщепляемых изоферментом CYP3A4. Результатом этого может быть усиление или пролонгирование их действия, в т.ч. и побочных эффектов.

Препараты, которые нельзя назначать одновременно с итраконазолом:

- терфенадин, астемизол, мизоластин, цизаприд, триазолам, мидазолам, дофетилид, хинидин, пимозид, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, такие как симвастатин и ловастатин;
- блокаторы кальциевых каналов могут оказывать отрицательный инотропный эффект, который может усиливать этот же эффект, проявляемый итраконазолом. При одновременном приеме итраконазола и блокаторов кальциевых каналов следует соблюдать осторожность, т.к. метаболизм блокаторов кальциевых каналов может быть снижен.

Препараты, при назначении которых необходимо следить за их концентрацией в плазме, действием, побочными эффектами (в случае одновременного назначения с итраконазолом дозы этих препаратов, если необходимо, следует уменьшить):

- пероральные антикоагулянты;
- ингибиторы ВИЧ-протеазы, такие как ритонавир, индинавир, саквинавир;
- некоторые противоопухолевые препараты, такие как алкалоиды барвинка розового, бусульфан, доцетаксел, триметрексат;
- расщепляемые изоферментом CYP3A4 блокаторы кальциевых каналов, такие как дигидропиридин и верапамил;
- некоторые иммуносупрессивные средства: циклоспорин, такролимус, сиролимус;
- другие препараты: дигоксин, карбамазепин, буспирон, альфентанил, алпразолам, бротизолам, рифабутин, метилпреднизолон, эбастин, ребоксетин.

Взаимодействия между итраконазолом и зидовудином и флувастатином не обнаружено.

Не отмечалось влияния итраконазола на метаболизм этинилэстрадиола и норэтисетрона.

Влияние на связывание с белками плазмы

Исследования in vitro продемонстрировали отсутствие конкуренции за связывание с белками плазмы между итраконазолом и такими препаратами, как имипрамин, пропранолол, диазепам, циметидин, индометацин, толбутамид и сульфаметазин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2.5 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ВЕРТЕКС ЗАО

199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А

Тел./Факс: (812) 322-76-38

Й

⭑ЙОДБАЛАНС® (JODBALANCE)

POTASSIUM IODIDE

зарегистрировано и произведено
MERCK KGaA (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** от почти белого до желтовато-серого цвета круглые таблетки, плоские с двух сторон, со скошенными краями. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "ЕМ 33".

	1 таб.
калия йодид	130.8 мкг,
что соответствует содержанию йода	100 мкг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, целлюлозы порошок, лактозы моногидрат.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

✧ *Таблетки* от почти белого до желтовато-серого цвета круглые таблетки, плоские с двух сторон, со скошенными краями. На верхней стороне таблетки находится гравировка "ЕМ 70", на нижней стороне таблетки – декоративная риска.

	1 таб.
калия йодид	261.6 мкг,
что соответствует содержанию йода	200 мкг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, целлюлозы порошок, лактозы моногидрат.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Йодбаланс®
Калия йодид
Таблетки 200 мкг
Для приема внутрь
100 таблеток
Мерк КГаА, Германия
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Регулятор синтеза тироксина – препарат йода. Йод относится к жизненно важным микроэлементам, является составной частью гормонов щитовидной железы. Тиреоидные гормоны участвуют в регуляции обменных процессов в организме: белковом, жировом, углеводном и энергетическом; необходимы для развития всех органов и систем, регулируют деятельность головного мозга, нервной и сердечно-сосудистой систем, половых органов и молочных желез, играют важную роль в росте и развитии ребенка, формировании его интеллектуальных способностей. Йод особенно необходим для детей, подростков, женщин при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Йодбаланс®, являясь источником йода, восполняет его дефицит в организме, препятствует развитию йододефицитных заболеваний, предотвращает развитие зоба, связанного с недостатком йода в пище. Нормализует размер щитовидной железы у новорожденных, детей, подростков и взрослых.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При приеме внутрь препарат практически полностью всасывается в тонкой кишке.

Средний V_d для здоровых людей составляет приблизительно 23 л (38% массы тела). Плазменная концентрация йода в норме составляет от 0.001 до 0.005 мкг/мл. Накапливается в щитовидной железе, слюнных железах, молочных железах и тканях желудка. Концентрация в слюне, желудочном соке и грудном молоке приблизительно в 30 раз выше, чем в плазме крови.

Выведение

Выводится с мочой. Концентрация йода в моче относительно креатинина (мкг/г) является индикатором его поступления в организм.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика йододефицитных заболеваний, в т.ч. эндемического зоба (особенно у беременных и кормящих женщин);
- профилактика рецидива зоба после его хирургического удаления, а также по завершении лечения зоба препаратами гормонов щитовидной железы;
- лечение диффузного эутиреоидного зоба у новорожденных, детей, подростков и взрослых пациентов молодого возраста.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При определении необходимой дозы препарата Йодбаланс® следует учитывать региональные и индивидуальные особенности поступления йода с пищей. Особенно это является важным при назначении препарата новорожденным и детям в возрасте до 4 лет.

Для *профилактики йододефицитных заболеваний* **новорожденным и детям** назначают препарат из расчета 50-100 мкг йода/сут (1/2-1 таб. препарта Йодбаланс® 100 мкг); **подросткам и взрослым** – 100-200 мкг йода/сут (1 таб. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 таб. препарата Йодбаланс® 200 мкг); при **беременности и в период лактации (грудного вскармливания)** – 100-200 мкг йода/сут (1 таб. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 таб. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Для *профилактики рецидива зоба после его хирургического удаления или по завершении курса лечения зоба препаратами гормонов щитовидной железы* – 100-200 мкг йода ежедневно (1 таб. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 таб. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

При *лечении эутиреоидного зоба* **новорожденным и детям** назначают 100-200 мкг йода/сут (1 таб. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 таб. препарата Йодбаланс® 200 мкг). **Подросткам, взрослым пациентам молодого возраста** назначают 200 мкг йода/сут (2 таб. препарата Йодбаланс® 100 мкг или 1 таб. препарата Йодбаланс® 200 мкг).

Суточную дозу следует принимать в 1 прием, после еды, запивая достаточным количеством жидкости.

Для **новорожденных и детей в возрасте до 3 лет** рекомендуется растворить таблетку в небольшом количестве (1 столовая ложка) кипяченой воды комнатной температуры.

Применение препарата с *профилактической целью* проводится в течение, как правило, нескольких месяцев или лет, часто – в течение всей жизни.

Для *лечения зоба* у **новорожденных** в большинстве случаев достаточно 2-4 недель; у **детей, подростков и взрослых** обычно требуется 6-12 мес или более. Продолжительность лечения определяется врачом индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, отек Квинке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипертиреоз;
- субклинический гипертиреоз (при приеме йода в дозе более 150 мкг/сут);
- герпетиформный дерматит Дюринга;
- солитарные токсические аденомы щитовидной железы и функциональная автономия щитовидной железы (фокальная и диффузная);
- узловой токсический зоб (за исключением предоперационной терапии с целью блокады щитовидной железы);
- повышенная чувствительность к йоду.

Йодбаланс® не следует принимать при гипотиреозе, за исключением тех случаев, когда развитие последнего вызвано выраженным дефицитом йода.

Назначения препарата следует избегать при терапии радиоактивным йодом, при наличии или при подозрении на рак щитовидной железы.

Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому не рекомендуется назначение пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период грудного вскармливания потребность в йоде повышается, поэтому особенно важным является применение препарата Йодбаланс® в достаточных дозах для обеспечения адекватного поступления йода в организм. Препарат проникает через плацентарный барьер.

Препарат выделяется с грудным молоком. Если кормящая женщина принимает Йодбаланс®, то дополнительное назначение препарата младенцам, находящимся на грудном вскармливании, не требуется.

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания возможно только в рекомендуемых дозах.

При проведении терапии необходимо учитывать количество йода, поступающего с пищей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует учитывать, что на фоне терапии препаратом у пациентов с почечной недостаточностью возможно развитие гиперкалиемии.

Перед началом терапии необходимо исключить наличие у пациента гипертиреоза или узлового токсического зоба, а также наличие этих заболеваний в анамнезе.

При наличии предрасположенности к аутоиммунным тиреоидным заболеваниям возможно образование антител к тиреопероксидазе.

Насыщение щитовидной железы йодом может препятствовать аккумуляции радиоактивного йода, используемого в терапевтических или диагностических целях. В связи с этим не рекомендуется прием препарата перед проведением действий с использованием радиоактивного йода.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Йодбаланс® не влияет на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при назначении препарата в дозе более 150 мкг/сут у пациентов, имеющих в щитовидной железе очаги функциональной автономии, возможно развитие йод-индуцированного гипертиреоза.

При терапии препаратами йода в очень высоких дозах (>1000 мкг/сут) в отдельных случаях могут развиваться вызываемые йодом зоб и гипотиреоз.

Хроническая передозировка может привести к развитию йодизма – металлический привкус во рту, отек и воспаление слизистых оболочек (ринит, конъюнктивит, гастроэнтерит, бронхит), угревая сыпь, дерматит, отек слюнных желез, повышение температуры, раздражительность.

Лечение: при хронической передозировке рекомендуется прекратить применение препарата. При развитии йод-индуцированного гипертиреоза рекомендуется прекратить применение препарата и назначить терапию антитиреоидными средствами. В особо тяжелых случаях необходимо проводить интенсивную терапию, плазмаферез или тиреоидэктомию. При развитии гипотиреоза рекомендуется прекратить применение препарата и назначить терапию йодсодержащими тиреоидными гормонами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эффективность лечения антитиреоидными лекарственными средствами при одновременном приеме препаратов йода снижается.

Калия перхлорат подавляет поглощение йода щитовидной железой.

Применение препаратов йода в высоких дозах и одновременное назначение калийсберегающих диуретиков может привести к развитию гиперкалиемии.

Одновременное назначение препаратов йода в высоких дозах и препаратов лития способствует развитию зоба и гипотиреоза.

Поглощение йода щитовидной железой и его метаболизм стимулируются ТТГ.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ООО "Никомед Дистрибъюшн Сентэ"
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-центр "Фьюжн Парк"
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 937-33-05

К

КАВИНТОН® (CAVINTON®)

VINPOCETINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий бесцветный или слегка зеленоватый, прозрачный.

	1 мл	**1 амп.**
винпоцетин	5 мг	10 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, натрия дисульфит, винная кислота, бензиловый спирт, сорбитол, вода д/и.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – поддоны пластиковые (2) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий бесцветный или слегка зеленоватый, прозрачный.

	1 мл	**1 амп.**
винпоцетин	5 мг	25 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, натрия дисульфит, винная кислота, бензиловый спирт, сорбитол, вода д/и.

5 мл – ампулы темного стекла (5) – поддоны пластиковые (2) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий бесцветный или слегка зеленоватый, прозрачный.

	1 мл	**1 амп.**
винпоцетин	5 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота, натрия дисульфит, винная кислота, бензиловый спирт, сорбитол, вода д/и.

10 мл – ампулы темного стекла (5) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, улучшающий мозговое кровообращение и мозговой метаболизм.

Улучшает метаболизм головного мозга, увеличивая потребление глюкозы и кислорода тканью голов-

КАВИНТОН®
винпоцетин
10x5 мл
концентрат для приготовления раствора для инфузий, 5 мг/мл

ного мозга. Повышает устойчивость нейронов к гипоксии; усиливая транспорт глюкозы к головному мозгу, через ГЭБ; переводит процесс распада глюкозы на энергетически более экономный, аэробный путь; селективно блокирует Ca^{2+}-зависимую фосфодиэстеразу; повышает уровни аденозинмонофосфата (АМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) головного мозга. Повышает концентрацию АТФ в тканях головного мозга; усиливает обмен норадреналина и серотонина головного мозга; стимулирует восходящую ветвь норадренергической системы, оказывает антиоксидантное действие.

Снижает агрегацию тромбоцитов и повышенную вязкость крови; увеличивает деформирующую способность эритроцитов и блокирует утилизацию эритроцитами аденозина; способствует повышению отдачи кислорода эритроцитами.

Усиливает нейропротекторное действие аденозина.

Увеличивает церебральный кровоток; снижает резистентность сосудов головного мозга без существенного изменения показателей системного кровообращения (АД, минутный объем, ЧСС, ОПСС).

Не оказывает эффекта "обкрадывания", усиливает кровоснабжение, прежде всего, в ишемизированных участках мозга с низкой перфузией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

Терапевтическая концентрация в плазме – 10-20 нг/мл. При парентеральном введении V_d – 5.3 л/кг. Легко проникает через гистогематические барьеры (в т.ч. ГЭБ).

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 4.74-5 ч. Выводится с почками и через ЖКТ в соотношении 3:2.

ПОКАЗАНИЯ

- уменьшение выраженности неврологических и психических симптомов при различных формах недостаточности кровообращения головного мозга (ишемический инсульт, восстановительная стадия геморрагического инсульта, последствия перенесенного инсульта; транзиторная ишемическая атака; сосудистая деменция; вертебробазилярная недостаточность; атеросклероз сосудов головного мозга; посттравматическая и гипертоническая энцефалопатия);
- хронические сосудистые заболевания сосудистой оболочки и сетчатки глаза (например, тромбоз /окклюзия/ центральной артерии или вены сетчатки);
- для лечения снижения слуха перцептивного типа, болезни Меньера, идиопатического шума в ушах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для в/в капельной инфузии. Вводить медленно, скорость инфузии не должна превышать 80 капель/мин.

Запрещается вводить в/м и в/в без разведения.

Для приготовления инфузии можно использовать физиологический раствор или растворы содержащие декстрозу (Салсол, Рингер, Риндекс, Реомакродекс). Инфузионный раствор с Кавинтоном следует использовать в первые 3 ч после приготовления.

Обычная начальная суточная доза составляет 20-25 мг в 500 мл инфузионного раствора. В зависимости от переносимости, в течение 2-3 дней дозу можно увеличить не более чем до 1 мг/кг/сут. Средняя продолжительность лечения 10-14 дней.

Средняя суточная доза при **массе тела 70 кг** – 50 мг (в 500 мл инфузионного раствора).

При **заболеваниях печени и почек** коррекции дозы не требуется.

По окончании курса в/в терапии рекомендуется продолжить лечение таблетками Кавинтон® Форте (по 1 таб. 3 раза/сут) или Кавинтон® (по 2 таб. 3 раза/сут).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные явления на фоне применения препарата выявлялись редко.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: изменение ЭКГ (депрессия ST, удлинение интервала QT), тахикардия, экстрасистолия (причинная связь с приемом препарата не доказана, т.к. в естественной популяции эти симптомы наблюдаются с такой же частотой); изменение АД (чаще снижение), покраснение кожи, флебит.

Со стороны ЦНС: нарушения сна (бессонница, повышенная сонливость), головокружение, головная боль, общая слабость (эти симптомы могут быть проявлениями основного заболевания).

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, изжога.

Прочие: кожные аллергические реакции, повышенное потоотделение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая фаза геморрагического инсульта;
- тяжелая форма ИБС;
- тяжелые аритмии;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных);
- известная повышенная чувствительность к винпоцетину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Наличие синдрома пролонгированного интервала QT и прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT, требует периодического контроля ЭКГ.

Инфузионный раствор Кавинтона содержит сорбитол (160 мг/2 мл), поэтому при наличии сахарного диабета необходимо периодически контролировать уровень глюкозы в крови.

В случае непереносимости фруктозы или дефицита 1,6-дифосфатазы фруктозы следует избегать применения винпоцетина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о влиянии винпоцетина на способность к управлению автомобилем и рабочими механизмами нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время данные о передозировке препарата Кавинтон® ограничены.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении не наблюдается взаимодействия с бета-адреноблокаторами (хлоранолол, пиндолол), клопамидом, глибенкламидом, дигоксином, аценокумаролом или гидрохлоротиазидом.

В редких случаях одновременное применение с альфа-метилдопой сопровождается некоторым усилением гипотензивного эффекта, при применении такой комбинации необходим регулярный контроль АД.

Несмотря на отсутствие данных, подтверждающих возможность взаимодействия, рекомендуется проявлять осторожность при одновременном назначении с препаратами центрального действия и антиаритмиками.

Фармацевтическое взаимодействие

Концентрат для приготовления раствора для инфузий и гепарин химически несовместимы, поэтому запрещается введение их в одной инфузионной смеси, однако можно одновременно проводить лечение антикоагулянтами и винпоцетином.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий несовместим с инфузионными растворами, содержащими аминокислоту, поэтому их нельзя использовать для разведения Кавинтона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 5 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

КАВИНТОН® (CAVINTON®)

VINPOCETINE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
или ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоские, круглые, с фаской, без запаха, с гравировкой "CAVINTON" на одной стороне.

	1 таб.
винпоцетин	5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 1.25 мг, магния стеарат – 2.5 мг, тальк – 5 мг, крахмал кукурузный – 96.25 мг, лактозы моногидрат – 140 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

CAVINTON® 5 mg
КАВИНТОН® 5 мг
винпоцетин
50 таблеток
50

КАВИНТОН® ФОРТЕ (CAVINTON® FORTE)

VINPOCETINE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
или ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки круглые, плоские, белого или почти белого цвета, с фаской, с надписью "10 mg" на одной стороне и с риской – на другой.

	1 таб.
винпоцетин	10 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 2 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.5 мг, тальк – 5 мг, лактозы моногидрат – 83 мг, крахмал кукурузный – 97.5 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

CAVINTON® FORTE 10 mg
КАВИНТОН® ФОРТЕ 10 мг
винпоцетин
30 таблеток
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, улучшающий мозговое кровообращение и мозговой метаболизм. Улучшает метаболизм головного мозга, увеличивая потребление глюкозы и кислорода тканью головного мозга. Повышает устойчивость нейронов к гипоксии, усиливая транспорт глюкозы к головному мозгу через ГЭБ; переводит процесс распада глюкозы на энергетически более экономный аэробный путь; селективно блокирует Ca^{2+}-зависимую фосфодиэстеразу; повышает уровни АМФ и цГМФ головного мозга. Повышает концентрацию АТФ и соотношение АТФ/АМФ в тканях головного мозга; усиливает обмен норадреналина и серотонина головного мозга; стимулирует восходящую ветвь норадренергической системы, оказывает антиоксидантное действие.

Снижает агрегацию тромбоцитов и повышенную вязкость крови; увеличивает деформирующую способность эритроцитов и блокирует утилизацию эритроцитами аденозина; способствует повышению отдачи кислорода эритроцитами. Усиливает нейропротекторное действие аденозина.

Увеличивает мозговой кровоток; снижает резистентность сосудов головного мозга без существенного изменения показателей системного кровообращения (АД, минутный объем, ЧСС, ОПСС). Не только не оказывает эффекта "обкрадывания", но и усиливает кровоснабжение прежде всего в ишемизированных участках мозга с низкой перфузией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь быстро абсорбируется. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч после приема. Всасывание происходит главным образом в проксимальных отделах ЖКТ. При прохождении через стенку кишечника не подвергается метаболизму. C_{max} в тканях отмечается через 2-4 ч после приема внутрь. Биодоступность составляет 7%.

Распределение

При повторных приемах внутрь в дозе 5 мг и 10 мг кинетика носит линейный характер.

Связывается с белками плазмы на 66%. Проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм и выведение

Клиренс 66.7 л/ч превышает плазменный объем печени (50 л/ч), что свидетельствует о внепеченочном метаболизме.

$T_{1/2}$ составляет 4.83±1.29ч. Выводится с мочой и калом в соотношении 3:2.

ПОКАЗАНИЯ

- для уменьшения выраженности неврологических и психических симптомов при различных формах недостаточности кровообращения головного мозга (в т.ч. состояния после ишемического инсульта, восстановительная стадия геморрагического инсульта, последствия перенесенного инсульта, транзиторная ишемическая атака, сосудистая деменция, вертебробазилярная недостаточность, атеросклероз сосудов головного мозга, посттравматическая и гипертоническая энцефалопатия);
- хронические сосудистые заболевания глаз (поражения сосудистой оболочки и сетчатки);
- в оториноларингологической практике (для лечения снижения слуха перцепционного типа, болезни Меньера, идиопатического шума в ушах).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Продолжительность курса лечения и доза определяются индивидуально.

Внутрь, после еды.

Средняя суточная доза составляет 15-30 мг (по 5-10 мг 3 раза/сут). Начальная суточная доза составляет 15 мг. Максимальная суточная доза – 30 мг.

Терапевтический эффект развивается приблизительно через неделю с начала приема препарата. Для достижения полного терапевтического эффекта требуется три месяца.

При **нарушениях функции почек и печени** коррекции режима дозирования не требуется, отсутствие кумуляции позволяет проводить длительные курсы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: изменение ЭКГ (депрессия ST, удлинение интервала QT); тахикардия, экстрасистолия (однако, наличие причинной связи не доказано т.к. в естественной популяции эти симптомы наблюдаются с такой же частотой); лабильность АД, ощущение приливов.

Со стороны ЦНС: нарушения сна (бессонница, повышенная сонливость), головокружение, головная боль, общая слабость (эти симптомы могут быть проявлениями основного заболевания), повышенное потоотделение.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, изжога.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая фаза геморрагического инсульта;
- тяжелая форма ИБС;
- тяжелые аритмии;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- детский возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к винпоцетину или другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Кавинтон® Форте противопоказан к применению при беременности, т.к. винпоцетин проникает через плацентарный барьер. При этом его концентрация в плаценте и в крови плода ниже, чем в крови беременной. При приеме в высоких дозах возможно развитие плацентарного кровотечения и спонтанных абортов, вероятно в результате усиления плацентарного кровоснабжения.

В течение 1 ч с грудным молоком выделяется 0.25% принятой дозы препарата. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Наличие синдрома пролонгированного интервала QT и одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT, требует периодического контроля ЭКГ.

В случае непереносимости лактозы следует учитывать, что одна таблетка препарата Кавинтон® Форте содержит 83 мг лактозы моногидрата.

Использование в педиатрии

Препарат Кавинтон® Форте не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за недостаточности данных о его применении у данной категории пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о влиянии приема препарата Кавинтон® Форте на способность к управлению автомобилем и рабочими механизмами нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время данные о передозировке препарата Кавинтон® Форте ограничены.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не наблюдается взаимодействия при одновременном применении с бета-адреноблокаторами (хлоранолол, пиндолол), клопамидом, глибенкламидом, дигоксином, аценокумаролом и гидрохлоротиазидом, имипрамином.

Одновременное применение препарата Кавинтон® Форте и метилдопы иногда вызывало некоторое усиление гипотензивного эффекта, поэтому при применении такой комбинации требуется регулярный контроль АД.

Несмотря на отсутствие данных, подтверждающих возможность взаимодействия, рекомендуется проявлять осторожность при одновременном назначении Кавинтона Форте с препаратами центрального действия, антиаритмиками и антикоагулянтами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

КАГОЦЕЛ® (KAGOCEL®)

зарегистрировано и произведено
НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** от кремового до коричневого цвета круглые двояковыпуклые с вкраплениями.

	1 таб.
Кагоцел®	12 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 10 мг, кальция стеарат – 0.65 мг, Лудипресс (лактоза прямого прессования с составом: лактозы моногидрат, повидон (Коллидон 30), кросповидон (Коллидон CL)) – до получения таблетки массой 100 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусный препарат, индуктор синтеза интерферона. Активное вещество представляет собой натриевую соль сополимера (1→4)-6-0-карбоксиметил-β-D-глюкозы,(1→4)-β-D-глюкозы и (21→24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметоксиметил)-7,10-диметил-4, 13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагептацикло $[23.3.2.2^{16.20}.0^{5.28}.0^{8.27}.0^{9.18}.0^{12.17}]$ дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27), 9(18),10, 12(17), 13,15-декаена.

Вызывает образование в организме так называемого позднего интерферона, являющегося смесью альфа- и бета-интерферонов, обладающих высокой противовирусной активностью. Кагоцел® вызывает

кагоцел®
противовирусное средство
10 таблеток 12 мг

продукцию интерферона практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В- лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках. При приеме внутрь одной дозы препарата Кагоцел® титр интерферона в сыворотке крови достигает максимальных значений через 48 ч. Интерфероновый ответ организма на введение препарата Кагоцел® характеризуется продолжительной (до 4-5 сут) циркуляцией интерферона в кровотоке. Динамика накопления интерферона в кишечнике при приеме препарата внутрь не совпадает с динамикой титров циркулирующего интерферона. В сыворотке крови содержание интерферона достигает высоких значений лишь через 48 ч после приема препарата Кагоцел®, в то время как в кишечнике максимум продукции интерферона отмечается уже через 4 ч.

Кагоцел® при назначении в терапевтических дозах нетоксичен, не накапливается в организме. Препарат не обладает мутагенными и тератогенными свойствами, не канцерогенен и не обладает эмбриотоксическим действием.

Наибольшая эффективность при лечении препаратом Кагоцел® достигается при его назначении не позднее 4-го дня от начала острой инфекции. В профилактических целях препарат может применяться в любые сроки, в т.ч. и непосредственно после контакта с возбудителем инфекции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При приеме внутрь в общий кровоток поступает около 20% введенной дозы препарата. Через 24 ч после приема внутрь препарат накапливается в основном в печени, в меньшей степени – в легких, тимусе, селезенке, почках, лимфатических узлах. Низкая концентрация отмечается в жировой ткани, сердце, мышцах, семенниках, мозге, плазме крови. Низкое содержание в головном мозге объясняется высокой молекулярной массой препарата, затрудняющей его проникновение через ГЭБ. В плазме крови препарат находится преимущественно в связанном виде: с липидами – 47%, с белками – 37%. Несвязанная часть препарата составляет около 16%. При ежедневном многократном приеме препарата V_d колеблется в широких пределах во всех исследованных органах. Особенно выражено накопление препарата в селезенке и лимфатических узлах.

Выведение

Выводится, в основном, через кишечник: через 7 сут после приема из организма выводится 88% введенной дозы, в том числе 90% – с калом и 10% – с мочой. В выдыхаемом воздухе препарат не обнаружен.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение гриппа и других ОРВИ у взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше;
- лечение герпеса у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь.

Взрослым для *лечения гриппа и ОРВИ* назначают в первые 2 дня – по 2 таб. 3 раза/сут, в последующие 2 дня – по 1 таб. 3 раза/сут. Всего на курс продолжительностью 4 дня – 18 таб.

Профилактика гриппа и ОРВИ проводится 7-дневными циклами: 2 дня – по 2 таб. 1 раз/сут, перерыв в течение 5 дней. Затем цикл повторяют. Длительность профилактического курса варьирует от 1 недели до нескольких месяцев.

Для *лечения герпеса* назначают по 2 таб. 3 раза/сут в течение 5 дней. Всего на курс продолжительностью 5 дней – 30 таб.

Детям в возрасте от 3 до 6 лет для *лечения гриппа и ОРВИ* назначают в первые 2 дня – по 1 таб.

2 раза/сут, в последующие 2 дня – по 1 таб. 1 раз/сут. Всего на курс продолжительностью 4 дня – 6 таб.

Детям в возрасте 6 лет и старше для *лечения гриппа и ОРВИ* назначают в первые 2 дня – по 1 таб. 3 раза/сут, в последующие 2 дня – по 1 таб. 2 раз/сут. Всего на курс продолжительностью 4 дня – 10 таб.

У детей в возрасте 3 лет и старше *профилактика гриппа и ОРВИ* проводится 7-дневными циклами: 2 дня – по 1 таб. 1 раз/сут, перерыв в течение 5 дней, затем цикл повторяют. Длительность профилактического курса – от 1 недели до нескольких месяцев.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

Пациент должен сообщить врачу о развитии любых побочных эффектов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 3 лет;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В связи с отсутствием необходимых клинических данных Кагоцел® не рекомендуется к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата на способность к управлению транспортными средствами, механизмами не изучено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для достижения лечебного эффекта прием препарата Кагоцел® следует начинать не позднее 4-го дня от начала заболевания.

Кагоцел® хорошо сочетается с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: при случайной передозировке рекомендуется назначить обильное питье, вызвать рвоту.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении препарата Кагоцел® с другими противовирусными препаратами, иммуномодуляторами и антибиотиками наблюдается аддитивный эффект.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО
125252 Москва
Авиаконструктора Микояна ул. 12
Тел./Факс: +7(495) 741-49-89

КАЛУМИД® (CALUMID®)

BICALUTAMIDE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "L" на одной стороне и "RG" – на другой.

	1 таб.
бикалутамид	50 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, повидон K30, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), лактозы моногидрат.

Состав оболочки: опадрай II33G28707 белый (триацетин, макрогол 3000, лактозы моногидрат, титана диоксид, гипромеллоза).

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированным знаком "XL" на одной стороне и "RG" – на другой.

	1 таб.
бикалутамид	150 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 1.5 мг, магния стеарат – 1.875 мг, повидон – 12 мг, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А) – 18 мг, лактозы моногидрат – 191.625 мг.

Состав оболочки: опадрай II33G28523 белый – 7.5 мг (глицерил триацетат – 6%, макрогол 3000 – 8%, лактозы моногидрат – 21%, титана диоксид – 25%, гипромеллоза – 40%).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

КАЛЬКОХЕЛЬ (CALCOHEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, иногда с отдельными желтоватыми или сероватыми вкраплениями, плоскоцилиндрические, с фаской; без запаха.

	1 таб.
Calcium carbonicum Hahnemanni (Conchae) (кальциум карбоникум Ганемани (конхэ)) D8	180 мг
Solanum dulcamara (Dulcamara) (солянум дулькамара (дулькамара)) D6	30 мг
Matricaria recutita (Chamomilla, Chamomilla recutita) (матрикария рекутита (хамомилла, хамомилла рекутита)) D4	30 мг
Carbo vegetabilis (карбо вегетабилис) D12	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

КАЛЬЦЕМИН (CALCEMIN)

зарегистрировано и произведено
SAGMEL, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** белого цвета, вытянутой капсуловидной формы, с выдавленной на одной из сторон насечкой.

	1 таб.
кальций (в форме цитрата и карбоната)	250 мг
колекальциферол (вит. D_3)	50 МЕ
медь (в форме оксида)	500 мкг
цинк (в форме оксида)	2 мг
марганец (в форме сульфата)	500 мкг
бор (в форме натрия бората)	50 мкг

Вспомогательные вещества: мальтодекстрин – 21.37 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 200 мг, кроскармеллоза натрия – 28 мг, акация – 21.37 мг, стеариновая кислота – 35 мг, полисахарид сои – 10 мг, магния стеарат – 10 мг.

Состав оболочки: гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза) – 11.01 мг, магния силикат – 5 мг, титана диоксид – 7.03 мг, натрия лаурилсульфат – 5.42 мг, кремния диоксид – 3.9 мг, полиэтиленгликоль – 2.53 мг, масло минеральное – 1.27 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

120 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

КАЛЬЦЕМИН
CALCEMIN
Health Life
КАЛЬЦЕМИН
CALCEMIN
КОМПЛЕКС КАЛЬЦИЯ, ВИТАМИНА D3 И МИНЕРАЛОВ (ЦИНК, МАРГАНЕЦ, МЕДЬ, БОР)
30 таблеток, покрытых оболочкой
Health Life
КАЛЬЦЕМИН
CALCEMIN

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат. Регулирует фосфорно-кальциевый обмен. Восполняет дефицит микроэлементов, кальция и витамина D_3, способствует укреплению костей и суставов, предупреждает заболевания опорно-двигательного аппарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Кальцемин не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение остеопороза различного генеза;
- восполнение дефицита кальция и микроэлементов у подростков;
- восполнение дефицита кальция и микроэлементов у женщин при беременности и в период грудного вскармливания.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 таб. 2 раза/сут во время приема пищи.

Детям в возрасте от 5 до 12 лет назначают по 1 таб. 1 раз/сут во время приема пищи.

С *20-й недели беременности и в течение всего периода грудного вскармливания* назначают по 1 таб. 2 раза/сут.

При *дефиците кальция и микроэлементов* назначают по 1 таб./сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, метеоризм.

Со стороны обмена веществ: гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- мочекаменная болезнь;
- гиперкальциемия;
- гиперкальциурия;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно назначение препарата Кальцемин при беременности и в период лактации по показаниям.

При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данные о лекарственном взаимодействии препарата Кальцемин не предоставлены.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

КАЛЬЦЕМИН АДВАНС (CALCEMIN ADVANCE)

зарегистрировано и произведено
SAGMEL, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** розового цвета, вытянутой капсуловидной формы, с выдавленной на одной из сторон насечкой.

	1 таб.
кальций (в форме цитрата и карбоната)	500 мг
колекальциферол (вит. D_3)	200 МЕ
магний (в форме оксида)	40 мг
медь (в форме оксида)	1 мг
цинк (в форме оксида)	7.5 мг
марганец (в форме сульфата)	1.8 мг
бор (в форме натрия бората)	250 мкг

Вспомогательные вещества: мальтодекстрин – 62.66 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 50 мг, кроскармеллоза натрия – 38 мг, акация – 37.96 мг, стеариновая кислота – 16.33 мг, полисахарид сои – 15 мг, титана диоксид – 8.55 мг, натрия лаурилсульфат – 5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 17.47 мг, магния силикат – 5 мг, триацетин – 3.85 мг, масло минеральное – 1.92 мг, FD&C красный №40 лак – 210 мкг, FD&C желтый №6 лак – 53 мкг, FD&C синий №1 лак – 27 мкг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

120 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат. Регулирует фосфорно-кальциевый обмен. Восполняет дефицит кальция, витамина D_3, магния, микроэлементов. Способствует укреплению костей и суставов, предупреждает заболевания опорно-двигательного аппарата.

КАЛЬЦЕМИН АДВАНС
CALCEMIN ADVANCE
Health Life
КОМПЛЕКС КАЛЬЦИЯ, ВИТАМИНА D₃ И МИНЕРАЛОВ (МАГНИЙ, ЦИНК, МАРГАНЕЦ, МЕДЬ, БОР)
60 таблеток, покрытых оболочкой

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Кальцемин Адванс не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза:

- у женщин в период менопаузы (естественной и хирургической);
- у лиц, длительно принимающих ГКС и иммунодепрессанты.

Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата:

- для улучшения консолидации травматических переломов.

Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям (старше 12 лет) – по 1 таб. 2 раза/сут. Препарат назначают внутрь во время еды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, метеоризм.

Со стороны обмена веществ: гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- мочекаменная болезнь;
- гиперкальциемия;
- гиперкальциурия;
- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Необходимость применения препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) врач решает индивидуально.

Следует учитывать, что колекальциферол (вит. D_3) и его метаболиты выделяются с грудным молоком.

При дефиците кальция и минеральных солей рекомендуемая доза – 1 таб./сут.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемую дозу, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: запор, тошнота и рвота, гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Лечение: отмена препарата, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данные о лекарственном взаимодействии препарата Кальцемин Адванс не предоставлены.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

Указатель кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

☆КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ (CALCIUM SANDOZ FORTE)

CALCIUM CARBONATE, CALCIUM LACTATE GLUCONATE

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
FAMAR ORLEANS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки шипучие*** круглые, плоские, со скошенным краем, от белого до почти белого цвета, со слабым специфическим запахом; таблетки имеют слегка шероховатую поверхность.

	1 таб.
кальция лактоглюконат	1132 мг
кальция карбонат	875 мг,
что соответствует содержанию Ca^{2+}	500 мг (12.5 ммоль)

Вспомогательные вещества: лимонная кислота – 1662 мг, макрогол 6000 – 125 мг, ароматизатор апельсиновый – 30 мг (ароматизатор апельсиновый содержит серы диоксид (Е220), бутилгидроксианизол (Е320), сорбитол), аспартам – 30 мг, натрия гидрокарбонат – 250 мг.

10 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

20 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки шипучие*** круглые, плоские, со скошенным краем, от белого до почти белого цвета, со слабым специфическим запахом; таблетки имеют слегка шероховатую поверхность.

	1 таб.
кальция лактоглюконат	2263 мг
кальция карбонат	1750 мг,
что соответствует содержанию Ca^{2+}	1000 мг (25 ммоль)

Вспомогательные вещества: лимонная кислота – 3323 мг, макрогол 6000 – 250 мг, ароматизатор апельсиновый – 30 мг (ароматизатор апельсиновый содержит серы диоксид (Е220), бутилгидроксианизол (Е320), сорбитол), аспартам – 30 мг, натрия гидрокарбонат – 500 мг.

10 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

20 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Кальций Сандоз®
Форте
500 мг
SANDOZ

Кальций Сандоз®
Форте
1000 мг
SANDOZ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат кальция для приема внутрь. Кальций – жизненно важный минеральный элемент, необходимый для поддержания равновесия электролитов в организме и адекватного функционирования многочисленных регуляторных механизмов. Восполняет дефицит Ca^{2+} в организме, участвует в фосфатно-кальциевом обмене, оказывает витаминное, противорахитическое, противовоспалительное и противоаллергическое действие.

Кальций-Сандоз® Форте содержит две соли кальция (кальция лактоглюконат и кальция карбонат), которые в форме таблеток шипучих быстро растворяются в воде, превращаясь в активную ионизированную форму кальция, которая легко усваивается. Данная лекарственная форма обеспечивает адекватное поступление кальция в организм в виде вкусного напитка и предназначена для профилактики и лечения острого и хронического дефицита кальция в организме, а также для лечения различных видов нарушений обмена в костной ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Примерно 25-50% от принятой внутрь дозы кальция всасывается преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки и поступает в обменные кальциевые депо.

Распределение и метаболизм

99% запасов кальция в организме содержится в костях и зубах, 1% находится в составе внутри- и внеклеточной жидкости. Примерно 50% от общего содержания кальция в крови присутствует в физиологически активной ионизированной форме, примерно 5% образует комплексы с цитратом, фосфатом и другими анионами. Остальные 45% кальция в сыворотке крови связываются с белками, в основном с альбумином.

Выведение

Около 20 % кальция выводится через почки и 80% – через кишечник. Уровень выведения через почки зависит от клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Через кишечник выводится как неабсорбированный кальций, так и та его абсорбированная часть, которая выделяется с желчью и панкреатическим секретом.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение дефицита кальция (в т.ч. беременность, период лактации, период интенсивного роста у детей);
- добавление кальция к специфической терапии при профилактике и лечении остеопороза;
- аллергические реакции (поддерживающая терапия);
- остеомаляция (в качестве дополнения к основной терапии, в т.ч. с витамином D_3).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, независимо от приема пищи. Перед приемом таблетку растворяют в стакане воды.

Детям в возрасте от 3 до 9 лет – 500 мг/сут, **взрослым и детям с 10 лет** – 1000 мг/сут.

В тяжелых случаях или при повышенной потребности в кальции (например, при лечении бисфосфонатами) возможно повышение дозы до 2000 мг/сут.

Профилактика и лечение остеопороза: **детям в возрасте от 3 до 9 лет** – 500 мг/сут, **взрослым и детям с 10 лет** – 1000 мг/сут

Продолжительность терапии: при применении для восполнения дефицита кальция средняя продолжительность курса лечения составляет не менее 4-6 недель. При применении для профилактики в составе комплексной терапии остеопороза длительность лечения определяется индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Очень редко (<1/10 000): реакции повышенной чувствительности, в т.ч. сыпь, зуд, крапивница, гиперкальциемия. В единичных случаях сообщалось о системных аллергических реакциях (анафилактических реакциях, отеках лица, ангионевротических отеках). В отдельных медицинских публикациях сообщалось о развитии гиперкальциурии на фоне приема кальциевых добавок.

Редко (>1/10 000,<1/1000): метеоризм, запор, диарея, тошнота, рвота, эпигастральная боль.

При приеме в высоких дозах (2000 мг/сут при ежедневном приеме в течение нескольких месяцев) может наблюдаться головная боль, повышенная утомляемость, жажда, полиурия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперкальциемия;
- гиперкальциурия;
- хроническая почечная недостаточность;
- нефроуролитиаз;
- нефрокальциноз;
- фенилкетонурия;

– дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Препарат Кальций Сандоз® Форте не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 3 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у данной категории пациентов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат может назначаться в период беременности и грудного вскармливания по рекомендации врача. Кальций проникает в грудное молоко.

При беременности суточная доза кальция не должна превышать 1500 мг. Гиперкальциемия при беременности может вызвать нарушения в развитии плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с незначительной гиперкальциурией (превышающей 300 мг или 7.5 ммоль/сут), со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек, а также при наличии указаний в анамнезе на мочекаменную болезнь требуется регулярный контроль экскреции кальция с мочой. При необходимости следует уменьшить дозу препарата или отменить его. Больным со склонностью к образованию конкрементов в мочевыводящих путях рекомендуется увеличение приема жидкости.

У пациентов с нарушениями функции почек прием солей кальция должен проводиться под медицинским наблюдением. Необходим мониторинг уровней кальция и фосфата в сыворотке крови.

При лечении препаратами кальция необходимо избегать приема витамина D или его производных в высоких дозах, если только для этого нет особых показаний.

Больным, находящимся на диете с ограничением соли, следует учитывать содержание натрия в таблетках шипучих:
– в 1 таблетке шипучей 500 мг содержится 2.976 ммоль (соответствует 68.45 мг) натрия;
– в 1 таблетке шипучей 1000 мг содержится 5.95 ммоль (соответствует 136.90 мг) натрия.

Информация для пациентов с сахарным диабетом

1 таблетка шипучая содержит 0.002 ХЕ, поэтому препарат можно применять пациентам с сахарным диабетом.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата Кальций Сандоз® Форте.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат Кальций Сандоз® Форте не оказывает влияния на способность к управлению автомобилем или работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка приводит к развитию гиперкальциурии и гиперкальциемии. Симптомы гиперкальциемии: тошнота, рвота, жажда, полидипсия, полиурия, обезвоживание и запор.

Хроническая передозировка при развитии гиперкальциемии может привести к известкованию сосудов и органов. Порог интоксикации кальцием – при приеме препаратов кальция в течение нескольких месяцев в дозе, превышающей 2000 мг/сут.

Терапия в случае передозировки

В случае интоксикации следует немедленно прекратить терапию и восстановить водно-электролитный баланс.

При хронической передозировке при обнаружении признаков гиперкальциемии на начальном этапе проводится гидратация с помощью 0.9% раствора натрия хлорида. Для усиления выведения кальция, а также во избежание образования отеков в тканях (например, при застойной сердечной недостаточности) могут использоваться "петлевые" диуретики, например, фуросемид. При этом следует воздержаться от применения тиазидных диуретиков.

У больных с почечной недостаточностью гидратация неэффективна, таким больным показан диализ. В случае персистентной гиперкальциемии следует исключить другие факторы, способствующие ее развитию, в т.ч. гипервитаминоз витамина А или D, первичный гиперпаратиреоидизм, злокачественные опухоли, почечную недостаточность, скованность движений.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Комбинация кальция карбонат+кальция лактоглюконат может уменьшать абсорбцию эстрамустина, этидроната и, возможно, других бисфосфонатов, фенитоина, хинолонов, пероральных тетрациклиновых антибиотиков и препаратов фтора. Интервал между приемом таблеток шипучих кальция карбонат+кальция лактоглюконат и вышеуказанных препаратов должен составлять не менее 3 ч.

Одновременное назначение витамина D и его производных увеличивает всасывание кальция. При назначении в высоких дозах вместе с витамином D и его производными, кальций может уменьшать действие верапамила и, возможно, других блокаторов кальциевых каналов.

При одновременном применении таблеток шипучих кальция карбонат+кальция лактоглюконат и препаратов тетрациклинового ряда может нарушаться всасывание последних. По этой причине тетрациклиновые препараты следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 4-6 ч после приема внутрь препаратов кальция.

Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой, поэтому при их одновременном применении с шипучими таблетками кальция карбонат+кальция лактоглюконат следует проводить регулярный контроль концентрации кальция в сыворотке крови, поскольку существует риск развития гиперкальциемии.

Системные кортикостероиды уменьшают всасывание кальция. При их одновременном применении может потребоваться увеличить дозу таблеток шипучих кальция карбонат+кальция лактоглюконат.

При приеме внутрь таблеток шипучих кальция карбонат+кальция лактоглюконат у пациентов, получающих сердечные гликозиды, возможно увеличение токсичности сердечных гликозидов вследствие развития гиперкальциемии. Таким больным следует регулярно снимать ЭКГ и контролировать уровень кальция в сыворотке крови.

При одновременном приеме внутрь бисфосфоната или фторида натрия эти препараты следует принимать не менее чем за 3 ч до приема таблеток шипучих кальция карбонат+кальция лактоглюконата, поскольку всасывание из ЖКТ бисфосфоната или фторида натрия может снижаться.

Всасывание кальция из ЖКТ может уменьшаться при одновременном приеме некоторых видов пищи, содержащей щавелевую кислоту (например, шпината, ревеня) или фитиновую кислоту (во всех зерновых), в связи с образованием нерастворимых комплексов с ионами кальция. Пациентам не следует принимать таблетки шипучие кальция карбонат+кальция лактоглюконат за 2 ч до или после приема пищи, богатой содержанием щавелевой или фитиновой кислоты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в плотно закрытом пенале при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД (CALCIUM-D$_3$ NYCOMED)

CALCIUM CARBONATE, COLECALCIFEROL

зарегистрировано и произведено
NYCOMED PHARMA AS (Норвегия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки жевательные (апельсиновые)*** без оболочки, круглые, двояковыпуклые, белого цвета; с ароматом апельсина; могут иметь небольшие вкрапления и неровные края.

	1 таб.
кальция карбонат	1250 мг
эквивалентно элементарному кальцию	500 мг
колекальциферол (вит. D_3)	5.0 мкг (200 МЕ)
в виде концентрата колекальциферола	2.0 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 390 мг, изомальт – 62.0 мг, повидон – 36.4 мг, магния стеарат – 6.00 мг, аспартам – 1.00 мг, масло апельсиновое – 0.97 мг, моно- и диглицериды жирных кислот – 0.0008 мг.

20 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.
50 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.
100 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки жевательные (мятные)*** без оболочки, круглые, двояковыпуклые, белого цвета; с мятным ароматом; могут иметь небольшие вкрапления и неровные края.

	1 таб.
кальция карбонат	1250 мг
эквивалентно элементарному кальцию	500 мг
колекальциферол (вит. D_3)	5.0 мкг (200 МЕ)
в виде концентрата колекальциферола	2.0 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 390 мг, мятная вкусовая добавка – 31.8 мг, повидон – 36.4 мг, магния стеарат – 6.00 мг, аспартам – 1.00 мг.

30 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.
100 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

Кальций-Д$_3$ Никомед Форте

✧ ***Таблетки жевательные (лимонные)*** без оболочки, круглые, двояковыпуклые, белого цвета, с ароматом лимона; могут иметь небольшие вкрапления и неровные края.

	1 таб.
кальция карбонат	1250 мг
эквивалентно элементарному кальцию	500 мг
колекальциферол (вит. D_3)	10.0 мкг (400 МЕ)
в виде концентрата колекальциферола	4.0 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 390 мг, изомальт – 49.9 мг, повидон – 36.4 мг, магния стеарат – 6.00 мг, аспартам – 1.00 мг, лимонное масло – 0.78 мг, моно- и диглицериды жирных кислот – 0.0006 мг.

30 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.
120 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

КАЛЬЦИЙ-Д3 НИКОМЕД
ТАБЛЕТКИ ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ (АПЕЛЬСИНОВЫЕ)
Ca 500 мг
D3 200 МЕ
50 ТАБЛЕТОК
NYCOMED

КАЛЬЦИЙ-Д3 НИКОМЕД
ТАБЛЕТКИ ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ (МЯТНЫЕ)
Ca 500 мг
D3 200 МЕ
30 ТАБЛЕТОК
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора в организме (в костях, зубах, ногтях, волосах, мышцах).

Снижает резорбцию (рассасывание) и увеличивает плотность костной ткани, восполняя недостаток кальция и витамина D_3 в организме, необходим для минерализации зубов.

Кальций участвует в регуляции нервной проводимости, мышечных сокращений и является компонентом системы свертывания крови. Адекватное

КАЛЬЦИЙ-Д3
НИКОМЕД ФОРТЕ
ТАБЛЕТКИ ЖЕВАТЕЛЬНЫЕ (ЛИМОННЫЕ)
Ca 500 мг
D3 400 МЕ
NYCOMED
30 ТАБЛЕТОК

потребление кальция особенно важно в период роста, при беременности и в период лактации.

Витамин D_3 повышает абсорбцию кальция в кишечнике.

Применение кальция и витамина D_3 препятствует увеличению выработки паратиреоидного гормона, который является стимулятором повышенной костной резорбции (вымывания кальция из костей).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Кальций

Всасывание

Обычно количество кальция, которое всасывается из ЖКТ, составляет примерно 30% от принятой дозы.

Распределение и метаболизм

99% кальция в организме сосредоточено в жесткой структуре костей и зубов. Оставшийся 1% находится во внутри- и внеклеточных жидкостях. Около 50% от общего содержания кальция в крови находится в физиологически активной ионизированной форме, из них примерно 10% в комплексе с цитратом, фосфатом или другими анионами, остальные 40% связаны с белками, в первую очередь с альбумином.

Выведение

Кальций выводится через кишечник, почками и потовыми железами. Почечное выведение зависит от клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции кальция.

Колекальциферол

Всасывание

Колекальциферол легко всасывается из тонкой кишки (около 80% от принятой дозы).

Распределение и метаболизм

Колекальциферол и его метаболиты циркулируют в крови в связанном состоянии со специфическим глобулином. Колекальциферол метаболизируется в печени путем гидроксилирования до 25-гидроксиколекальциферола. Затем преобразуется в почках в активную форму 1.25-гидроксиколекальциферол. 1.25-гидроксиколекальциферол является метаболитом, ответственным за увеличение всасывания кальция. Неизмененный колекальциферол депонируется в жировой и мышечной ткани.

Выведение

Колекальциферол выводится почками и через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение дефицита кальция и/или витамина D_3;
- профилактика и комплексная терапия остеопороза и его осложнений (переломы костей).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки можно разжевывать или рассасывать и принимать во время еды.

Кальций-Д₃ Никомед

Взрослым для *профилактики остеопороза* – по 1 таб. 2 раза/сут; в *комплексной терапии остеопороза* – по 1 таб. 2-3 раза/сут.

Для *восполнения дефицита кальция и витамина D* **взрослым и детям старше 12 лет** – по 1 таб. 2 раза/сут, **детям с 5 до 12 лет** – по 1-2 таб./сут, **детям с 3 до 5 лет** – дозировка в соответствии с рекомендациями врача.

Кальций-Д₃ Никомед Форте

Взрослым для *профилактики остеопороза* – по 1 таб. 2 раза/сут или 2 таб.1 раз/сут; в *комплексной терапии остеопороза* – по 1 таб. 2-3 раза/сут.

Для *восполнения дефицита кальция и витамина D* **взрослым и детям старше 12 лет** – по 2 таб./сут, **детям с 3 до 12 лет** – по 1 таб./сут или по назначению врача.

Продолжительность лечения

При применении для профилактики и в комплексной терапии остеопороза длительность лечения определяется врачом индивидуально.

При применении для восполнения дефицита кальция и витамина D_3 средняя продолжительность курса лечения не менее 4-6 недель. Количество повторных курсов в течение года определяют индивидуально.

Пациентам с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Не следует применять при **тяжелой почечной недостаточности**.

Пожилым пациентам назначается такая же доза, как и для взрослых. Следует учитывать возможное снижение клиренса креатинина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом: очень частые (>1/10); частые (>1/100, <1/10); нечастые (>1/1000, <1/100); редкие (>1/10 000, <1/1000); очень редкие (<1/10 000).

Со стороны обмена веществ и питания: нечастые – гиперкальциемия, гиперкальциурия.

Со стороны пищеварительной системы: редко – запор, метеоризм, тошнота, боль в животе, диарея, диспепсия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко – зуд, сыпь, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперкальциемия;
- гиперкальциурия;
- нефролитиаз;
- гипервитаминоз D;
- почечная недостаточность тяжелой степени;
- активная форма туберкулеза;
- саркоидоз;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата, сое или арахису.

Препарат в форме таблеток не применяется у детей в возрасте до 3 лет.

Препарат содержат аспартам, который в организме трансформируется в фенилаланин, поэтому препарат не следует принимать при фенилкетонурии.

Препарат содержит сорбитол, изомальт и сахарозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахаразно-изомальтазной недостаточностью.

С *осторожностью*: беременность, период лактации, почечная недостаточность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Кальций и витамин D_3 применяют при беременности для восполнения их дефицита в организме.

При беременности суточная доза препарата не должна превышать 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D_3.

Гиперкальциемия на фоне передозировки в период беременности может оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод.

Препарат применяют в период лактации.

Кальций и витамин D_3 могут проникать в грудное молоко, поэтому необходимо учитывать поступление кальция и витамина D из других источников у матери и ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительной терапии, следует контролировать содержание кальция и креатинина в сыворотке крови. Наблюдение особенно важно у пациентов пожилого возраста при одновременном лечении сердечными гликозидами и диуретиками и у пациентов с повышенной склонностью к образованию камней в почках. В случаях гиперкальциемии или признаков нарушения функции почек следует уменьшить дозу или прекратить лечение.

Витамин D следует принимать с осторожностью пациентам с почечной недостаточностью. В этом случае необходимо контролировать содержание кальция и фосфатов в сыворотке крови. Также необходимо учитывать риск возникновения кальциноза мягких тканей.

Во избежание передозировки, необходимо учитывать дополнительное поступление витамина D из других источников.

Кальций и витамин D_3 должны с осторожностью применяться у иммобилизированных пациентов с остеопорозом в связи с риском развития гиперкальциемии.

Одновременное применение с антибиотиками группы тетрациклина или хинолона обычно не рекомендуется, или должно осуществляться с осторожностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность управлять автотранспортом или работать с технически сложными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: проявления гиперкальциемии – анорексия, жажда, полиурия, мышечная слабость, тошнота, рвота, запор, боль в животе, повышенная утомляемость, боли в костях, психические расстройства, нефрокальциноз, мочекаменная болезнь и, в тяжелых случаях, сердечные аритмии. При длительном применении избыточных доз (свыше 2500 мг кальция) – повреждения почек, кальциноз мягких тканей.

В случае обнаружения симптомов передозировки пациенту необходимо прекратить прием кальция и витамина D, а также тиазидных диуретиков и сердечных гликозидов, и обратиться к врачу.

Лечение: промывание желудка, восполнение потери жидкости, применение "петлевых" диуретиков (например, фуросемида), ГКС, кальцитонина, бисфосфонатов. Необходимо контролировать содержание электролитов в плазме крови, функцию почек и диурез. В тяжелых случаях необходимо измерение центрального венозного давления и контроль ЭКГ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Гиперкальциемия может потенцировать токсические эффекты сердечных гликозидов при одновременном применении с препаратами кальция и витамина D. Необходим контроль ЭКГ и содержания кальция в сыворотке крови.

Препараты кальция могут уменьшать всасывание тетрациклинов из ЖКТ. Поэтому препараты тетрациклинового ряда следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 4-6 ч после приема препарата.

Для предотвращения снижения всасывания препаратов бисфосфонатов их рекомендуется принимать не менее чем за 1 ч до приема Кальций-Д₃ Никомед.

ГКС уменьшают всасываемость кальция, поэтому лечение ГКС может потребовать увеличения дозы Кальций-Д₃ Никомед.

При одновременном применении диуретиков тиазидного ряда увеличивается риск возникновения гиперкальциемии, т.к. они увеличивают канальцевую реабсорбцию кальция. При одновременном применении тиазидных диуретиков следует регулярно контролировать содержание кальция в сыворотке крови.

Кальций снижает эффективность левотироксина, уменьшая его всасывание. Период времени между приемами левотироксина и Кальций-Д₃ Никомед должен составлять не менее 4 ч.

Всасывание антибиотиков группы хинолона снижается при одновременном применении с препаратами кальция. Поэтому антибиотики группы хинолона следует принимать за 2 ч до или через 6 ч после приема Кальций-Д₃ Никомед.

Прием пищевых продуктов, содержащих оксалаты (щавель, ревень, шпинат) и фитин (крупы), снижает всасываемость кальция, поэтому не следует принимать Кальций-Д₃ Никомед в течение 2 ч после употребления щавеля, ревеня, шпината, круп.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в плотно закрытом флаконе, в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

КАМИСТАД® (KAMISTAD)

LIDOCAINE, MATRICARIA FLOWERS

зарегистрировано
STADA Arzneimittel AG (Германия)
произведено
HAUPT PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для местного применения*** желтовато-коричневого цвета.

	100 г
лидокаина гидрохлорида (в форме моногидрата)	2 г
экстракт цветков ромашки аптечной (1:4-5)*	18.5 г

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорида 50% раствор – 200 мг, масло коричника камфорного – 100 мг, натрия сахаринат – 100 мг, карбомер – 1.5 г, трометамол – 2.81 г, муравьиная кислота 98% – 40 мг, этанол 96% – 820 мг, вода – 73.93 г.

* экстрагент: этанол 50 об.% с трометамолом 1.37%.

10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

КАПОЗИД® (CAPOZIDE)

CAPTOPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
BRISTOL-MYERS SQUIBB Company (США)
произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или белого с кремоватым оттенком цвета, овальные, двояковыпуклые, с насечкой на одной стороне и выдавленным словом "SQUIBB" и цифрами "50/25" на другой стороне, имеющей скошенный край, с сульфидоподобным запахом; допускается легкая мраморность.

	1 таб.
каптоприл	50 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 118.5 мг, крахмал прежелатинизированный (кукурузный) – 30 мг, стеариновая кислота – 6 мг, магния стеарат – 0.3 мг, лактоза – 70.2 мг.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

КАПОТЕН® (CAPOTEN)

CAPTOPRIL

зарегистрировано
BRISTOL-MYERS SQUIBB Company (США)
произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от белого до белого с кремоватым оттенком цвета, квадратные с округленными краями, двояковыпуклые с крестообразной насечкой на одной стороне и выдавленным словом "SQUIBB" и цифрой "452" – на другой, с характерным запахом; допускается легкая мраморность.

	1 таб.
каптоприл	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, стеариновая кислота, лактоза.

10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

28 таблеток
КАПОТЕН®
КАПТОПРИЛ
таблетки 25 мг
1 таблетка содержит каптоприла 25 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ. Подавляет образование ангиотензина II и устраняет его сосудосуживающее действие на артериальные и венозные сосуды.

Уменьшает ОПСС, постнагрузку, снижает АД. Уменьшает преднагрузку, снижает давление в правом предсердии и малом круге кровообращения.

Уменьшает выделение альдостерона в надпочечниках.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При приеме внутрь биодоступность каптоприла составляет 60-70%. Одновременный прием пищи замедляет всасывание препарата на 30-40%.

Распределение

Связывание с белками крови составляет 25-30%.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 2-3 ч. Препарат выводится из организма преимущественно с мочой, до 50% в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия, в т.ч. реноваскулярная;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);
- нарушения функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда при клинически стабильном состоянии;
- диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета 1 типа (при альбуминурии >30 мг/сут).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Капотен® назначают внутрь за 1 ч до еды. Режим дозирования устанавливается индивидуально.

При *артериальной гипертензии* начальная доза составляет по 12.5 мг 2 раза/сут. При необходимости дозу увеличивают постепенно (с интервалом 2-4 недели) до достижения оптимального эффекта.

При *мягкой и умеренной артериальной гипертензии* средняя терапевтическая доза составляет 25 мг 2 раза/сут; максимальная доза составляет по 50 мг 2 раза/сут. При *тяжелой артериальной гипертензии* начальная доза составляет по 12.5 мг 2 раза/сут. Дозу постепенно увеличивают до максимальной суточной дозы 150 мг (по 50 мг 3 раза/сут).

При *хронической сердечной недостаточности* Капотен® назначают в тех случаях, когда применение диуретиков не обеспечивает адекватного эффекта. Начальная доза составляет по 6.25 мг 3 раза/сут. При необходимости дозу увеличивают каждые 2 недели. Поддерживающая доза – по 25 мг 2-3 раза/сут. Максимальная суточная доза – 150 мг.

При *нарушениях функции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда* у пациентов, находящихся в клинически стабильном состоянии, применение Капотена можно начинать уже через 3 дня после инфаркта миокарда. Начальная доза составляет 6.25 мг/сут, затем суточную дозу можно увеличивать до 37.5-75 мг за 2-3 приема (в зависимости от переносимости препарата) вплоть до максимальной – 150 мг/сут.

При *диабетической нефропатии* суточная доза составляет от 75 мг до 100 мг, разделенных на 2-3 приема. При *инсулинзависимом сахарном диабете с микроальбуминурией* (клиренс альбумина 30-300 мг/сут) доза препарата составляет по 50 мг 2 раза/сут. При общем клиренсе белка более 500 мг/сут препарат эффективен в дозе по 25 мг 3 раза/сут.

Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени (КК $\geq$ 30 мл/мин/1.73 $м^2$) Капотен® назначают в суточной дозе 75-100 мг. При **тяжелых нарушениях функции почек (КК <30 мл/мин/1.73 $м^2$)** начальная доза составляет не более 12.5 мг 2 раза/сут. В дальнейшем при необходимости дозу постепенно увеличивают (с достаточно большими интервалами), но используют меньшую, чем обычно, суточную дозу препарата.

Пациентам пожилого возраста доза подбирается индивидуально. Лечение рекомендуется начинать с наименьшей терапевтической дозы 6.25 мг 2 раза/сут и по возможности поддерживать ее на этом уровне.

При необходимости дополнительно назначают "петлевые" диуретики, а не диуретики тиазидного ряда.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, тахикардия, периферические отеки, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: сухой кашель (обычно проходящий после отмены препарата), бронхоспазм, отек легких.

Аллергические реакции: ангионевротический отек конечностей, лица, губ, слизистых оболочек, языка, глотки или гортани.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, атаксия, парестезии, сонливость, нарушения зрения.

Со стороны водно-электролитного баланса: гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия, повышение содержания азота мочевины и креатинина в плазме крови, ацидоз.

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия; редко – положительный тест на антитела к ядерному антигену.

Со стороны пищеварительной системы: нарушение вкуса, сухость во рту, стоматит, гиперплазия десен, боли в животе, диарея, гепатит, повышение уровня печеночных трансаминаз в плазме крови, гипербилирубинемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек (наследственный или связанный с применением ингибиторов АПФ в анамнезе);
- выраженные нарушения функции почек;
- выраженные нарушения функции печени;
- гиперкалиемия;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией;
- состояние после трансплантации почки;
- стеноз устья аорты и аналогичные обструктивные изменения, затрудняющие отток крови из левого желудочка;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к препарату и другим ингибиторам АПФ.

С *осторожностью* следует назначать препарат при тяжелых аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермия), угнетении костномозгового кроветворения (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), ишемии головного мозга, сахарном диабете (повышен риск развития гиперкалиемии), пациентам, находящимся на гемодиализе, пациентам, соблюдающим диету с ограничением натрия, при первичном гиперальдостеронизме, ИБС, состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в т.ч. рвота, диарея), пациентам пожилого возраста (требуется коррекция дозы).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом, а также регулярно в процессе лечения Капотеном следует контролировать функцию почек. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью Капотен® следует применять под тщательным медицинским контролем.

На фоне длительного применения Капотена приблизительно у 20% пациентов наблюдается увеличение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови более чем на 20% по сравнению с нормой или исходным значением. Менее чем у 5% пациентов, особенно при тяжелых нефропатиях, требуется прекращение лечения из-за роста концентрации креатинина.

У пациентов с артериальной гипертензией при применении Капотена выраженная артериальная гипотензия наблюдается лишь в редких случаях; вероятность развития этого состояния повышается при повышенной потере жидкости и солей (например, после интенсивного лечения диуретиками), у пациентов с сердечной недостаточностью или находящихся на диализе.

Возможность резкого снижения АД может быть сведена к минимуму при предварительной отмене (за 4-7 дней) диуретика или увеличении поступления натрия хлорида (приблизительно за неделю до начала приема), либо путем назначения Капотена в начале лечения в малых дозах (6.25-12.5 мг/сут).

В первые 3 мес терапии следует контролировать число лейкоцитов крови ежемесячно, далее – 1 раз в 3 мес. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями число лейкоцитов в первые 3 мес лечения следует контролировать через каждые 2 недели, затем – каждые 2 мес. Если число лейкоцитов менее 4000/мкл, показано проведение общего анализа крови, если менее 1000/мкл – прием препарата прекращают.

В некоторых случаях на фоне применения ингибиторов АПФ, в т.ч. Капотена, наблюдается повышение концентрации калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии при применении ингибиторов АПФ повышен у пациентов с почечной недостаточностью и сахарным диабетом, а также принимающих калийсберегающие диуретики, препараты калия или другие препараты, вызывающие увеличение концентрации калия в крови (например, гепарин). Следует избегать одновременного применения с Капотеном калийсберегающих диуретиков и препаратов калия.

При проведении гемодиализа у пациентов, получающих Капотен®, следует избегать использования диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69), поскольку в таких случаях повышается риск развития анафилактоидных реакций.

В случае развития ангионевротического отека препарат отменяют и осуществляют тщательное медицинское наблюдение. Если отек локализуется на лице, специального лечения обычно не требуется (для уменьшения выраженности симптомов могут быть применены антигистаминные препараты); в том случае, если отек распространится на язык, глотку или гортань и имеется угроза развития обструкции дыхательных путей, следует немедленно ввести 0.5 мл 0.1% раствора эпинефрина (адреналина).

При приеме Капотена может наблюдаться ложноположительная реакция при анализе мочи на ацетон.

С осторожностью следует назначать Капотен® больным, находящимся на малосолевой или бессолевой диете, т.к. в этом случае повышается риск развития артериальной гипотензии.

В случае возникновения после приема Капотена симптоматической артериальной гипотензии пациенту следует принять горизонтальное положение с приподнятыми ногами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. возможно головокружение, особенно после приема начальной дозы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: резкое снижение АД.

Лечение: введение изотонического раствора натрия хлорида или других плазмозамещающих препаратов, гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Диуретики, вазодилататоры (например, миноксидил) потенцируют антигипертензивное действие препарата Капотен®.

Индометацин и другие НПВС могут снижать антигипертензивное действие препарата Капотен®.

Одновременное применение Капотена с калийсберегающими диуретиками (например, триамтерен, амилорид и спиронолактон), препаратами калия, калиевыми добавками, заменителями соли (содержат значительные количества калия) может увеличивать риск развития гиперкалиемии.

Одновременное применение солей лития и Капотена может приводить к увеличению концентрации лития в сыворотке крови.

На фоне одновременного применения Капотена с аллопуринолом и прокаинамидом может наблюдаться нейтропения и/или синдром Стивенса-Джонсона.

При одновременном применении с Капотеном иммунодепрессантов (например, азатиоприна и циклофосфамида) повышается риск развития гематологических нарушений.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА (CARVEDILOL ZENTIVA)

CARVEDILOL

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки желтого цвета, с вкраплениями, с риской для деления на одной стороне и с гравировкой цифры "6" – на другой.

	1 таб.
карведилол	6.25 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 13.285 мг, повидон 30 – 0.638 мг, лактозы моногидрат 200 – 90.193 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.531 мг, кроскармеллоза натрия – 2.444 мг, магния стеарат – 1.594 мг, железа оксид желтый – 0.065 мг.

15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки коричневато-желтого цвета, с вкраплениями, с риской для деления на одной стороне и с гравировкой цифры "12" – на другой.

	1 таб.
карведилол	12.5 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 12.5 мг, повидон 30 – 0.6 мг, лактозы моногидрат 200 – 84.865 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.5 мг, кроскармеллоза натрия – 2.3 мг, магния стеарат – 1.5 мг, железа оксид желтый – 0.23 мг, железа оксид красный – 0.005 мг.

15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки коричневато-желтого цвета, с вкраплениями, с риской для деления на одной стороне и с гравировкой цифры "25" – на другой.

	1 таб.
карведилол	25 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 25 мг, повидон 30 – 1.2 мг, лактозы моногидрат 200 – 169.73 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, кроскармеллоза натрия – 4.6 мг, магния стеарат – 3 мг, железа оксид желтый – 0.46 мг, железа оксид красный – 0.01 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

КАРДИЛОПИН® (CARDILOPIN®)

AMLODIPINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого, почти белого или желтовато-белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой в виде буквы "E" на одной стороне и номером "251" – на другой.

	1 таб.
амлодипина безилат	3.475 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	2.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого, почти белого или желтовато-белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой в виде буквы "E" на одной стороне и номером "252" – на другой.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.95 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого, почти белого или желтовато-белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой в виде буквы "E" на одной стороне и номером "253" – на другой.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.9 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А), магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

КАРДИОМАГНИЛ (CARDIOMAGNYL)

ACETYLSALICYLIC ACID, MAGNESIUM HYDROXIDE

зарегистрировано
NYCOMED DANMARK ApS (Дания)
произведено
NYCOMED DANMARK ApS (Дания)
или NYCOMED GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого цвета, в форме стилизованного сердца.

	1 таб.
ацетилсалициловая кислота	75 мг
магния гидроксид	15.2 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 9.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 12.5 мг, магния стеарат – 150 мкг, крахмал картофельный – 2.0 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 15) – 460 мкг, пропиленгликоль – 90 мкг, тальк – 280 мкг.

30 шт. – флаконы темного стекла.
100 шт. – флаконы темного стекла.

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого цвета, овальной формы с риской на одной стороне.

	1 таб.
ацетилсалициловая кислота	150 мг
магния гидроксид	30.39 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 19.0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 25.0 мг, магния стеарат – 305 мкг, крахмал картофельный – 4.0 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза 15) – 1.2 мг, пропиленгликоль – 240 мкг, тальк – 720 мкг.

30 шт. – флаконы темного стекла.
100 шт. – флаконы темного стекла.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

КАРДИОМАГНИЛ
100 таблеток
NYCOMED

НПВС, антиагрегант. В основе механизма действия ацетилсалициловой кислоты лежит необратимое ингибирование фермента ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана A_2 и подавляется агрегация тромбоцитов. Считают, что ацетилсалициловая кислота имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях. Ацетилсалициловая кислота обладает также противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием.

Магния гидроксид, входящий в состав Кардиомагнила, защищает слизистую оболочку ЖКТ от воздействия ацетилсалициловой кислоты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь ацетилсалициловая кислота абсорбируется из ЖКТ практически полностью.

Биодоступность ацетилсалициловой кислоты составляет около 70%, но эта величина характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью из-за пресистемного гидролиза в слизистых оболочках ЖКТ и в печени с образованием под действием ферментов салициловой кислоты. Биодоступность салициловой кислоты составляет 80-100%.

Метаболизм и выведение

$T_{1/2}$ ацетилсалициловой кислоты составляет около 15 мин, т.к. при участии ферментов она быстро гидролизуется в салициловую кислоту в кишечнике, печени и плазме крови. $T_{1/2}$ салициловой кислоты – около 3 ч, но при приеме ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах (>3 г) этот показатель может значительно увеличиваться в результате насыщения ферментных систем.

Магния гидроксид (в применяемых дозах) не влияет на биодоступность ацетилсалициловой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст);
- профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов;
- профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика);
- нестабильная стенокардия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть.

Для *первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст)* назначают по 1 таб. Кардиомагнила, содержащего ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг в первые сутки, затем по 1 таб. Кардиомагнила, содержащего ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг 1 раз/сут.

Для *профилактики повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов* назначают по 1 таб. Кардиомагнила, содержащего ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-150 мг 1 раз/сут.

Для *профилактики тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика)* назначают по 1 таб. Кардиомагнила, содержащего ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-150 мг 1 раз/сут.

При *нестабильной стенокардии* назначают по 1 таб. Кардиомагнила, содержащего ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-150 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (≥1/10); часто (>1/100, <1/10); иногда (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения).

Аллергические реакции: часто – крапивница, отек Квинке; иногда – анафилактические реакции.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – изжога; часто – тошнота, рвота; иногда – болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения; редко – перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, повышение активности печеночных ферментов; очень редко – стоматит, эзофагит, эрозивные поражения верхних отделов ЖКТ, стриктуры, колит, синдром раздраженного кишечника.

Со стороны дыхательной системы: часто – бронхоспазм.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – повышенная кровоточивость; редко – анемия; очень редко – гипопротромбинемия, тромбоцитопения, нейтропения, апластическая анемия, эозинофилия, агранулоцитоз.

Со стороны ЦНС: иногда – головокружение, сонливость; часто – головная боль, бессонница; редко – шум в ушах, внутримозговое кровоизлияние.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кровоизлияние в головной мозг;
- склонность к кровотечениям (недостаточность витамина K, тромбоцитопения, геморрагический диатез);
- бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС;
- эрозивно-язвенное поражение ЖКТ (в фазе обострения);
- желудочно-кишечное кровотечение;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК<10 мл/мин);
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- одновременный прием с метотрексатом (>15 мг в неделю);
- I и III триместры беременности;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС.

С *осторожностью* следует назначать препарат при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений ЖКТ или кровотечений из ЖКТ, при почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипозе носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение салицилатов в высоких дозах в I триместре беременности ассоциируется с повышенной частотой дефектов развития плода. Во II триместре беременности салицилаты можно назначать только с учетом строгой оценки риска и пользы. В III триместре беременности салицилаты в высокой дозе (>300 мг/сут) вызывают торможение родовой деятельности, преждевременное закрытие артериального протока у плода, повышенную кровоточивость у матери и плода, а назначение непосредственно перед родами может вызвать внутричерепные кровоизлияния, особенно у недоношенных детей. Назначение салицилатов в I и III триместрах беременности противопоказано.

Доступных клинических данных недостаточно для установления возможности или невозможности применения препарата в период грудного вскармливания. Перед назначением ацетилсалициловой кислоты в период грудного вскармливания следует оценить потенциальную пользу терапии препаратом относительно потенциального риска для детей грудного возраста.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Принимать препарат Кардиомагнил следует после назначения врача.

Ацетилсалициловая кислота может провоцировать бронхоспазм, а также вызывать приступы бронхиальной астмы и другие реакции повышенной чувствительности. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций (например, кожные реакции, зуд, крапивница) на другие препараты.

Ацетилсалициловая кислота может вызвать кровотечения различной степени выраженности во время и после хирургических вмешательств. За несколько дней до планируемого хирургического вмешательства следует оценить риск развития кровотечения по сравнению с риском развития ишемических осложнений у пациентов, принимающих низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Если риск развития кровотечения значительный, прием ацетилсалициловой кислоты должен быть временно прекращен.

Сочетание ацетилсалициловой кислоты с антикоагулянтами, тромболитиками и антитромбоцитарными препаратами сопровождается повышенным риском развития кровотечений.

Прием ацетилсалициловой кислоты в низких дозах может спровоцировать развитие подагры у предрасположенных лиц (имеющих сниженную экскрецию мочевой кислоты).

Сочетание ацетилсалициловой кислоты с метотрексатом сопровождается повышенной частотой развития побочных эффектов со стороны органов кроветворения.

Прием ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах оказывает гипогликемический эффект, что необходимо иметь в виду при назначении ее пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин.

При сочетанном применении системных ГКС и салицилатов следует помнить, что во время лечения концентрация салицилатов в крови снижена, а после отмены системных ГКС возможна передозировка салицилатов.

Не рекомендуется сочетание ацетилсалициловой кислоты с ибупрофеном у пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний: при одновременном применении с ибупрофеном отмечается уменьшение антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты в дозах до 300 мг, что приводит к снижению кардиопротекторных эффектов ацетилсалициловой кислоты.

Превышение дозы ацетилсалициловой кислоты более рекомендуемых терапевтических доз сопряжено с риском желудочно-кишечного кровотечения.

При длительном применении ацетилсалициловой кислоты в низких дозах в качестве антиагрегантной терапии необходима осторожность у пациентов пожилого возраста в связи с риском развития желудочно-кишечного кровотечения.

При одновременном прием ацетилсалициловой кислоты с алкоголем повышен риск повреждения слизистой оболочки ЖКТ и удлинения времени кровотечения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратами ацетилсалициловой кислоты пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки средней степени тяжести: тошнота, рвота, шум в ушах, ухудшение слуха, головокружение, спутанность сознания.

Лечение: следует промыть желудок, назначить активированный уголь, проводить симптоматическую терапию.

Симптомы передозировки тяжелой степени: лихорадка, гипервентиляция, кетоацидоз, респираторный алкалоз, кома, сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, выраженная гипогликемия.

Лечение: немедленная госпитализация в специализированные отделения для проведения экстренной терапии – желудочный лаваж, определение кислотно-щелочного баланса, щелочной и форсированный щелочной диурез, гемодиализ, введение солевых растворов, активированный уголь, симптоматическая терапия. При проведении щелочного диуреза необходимо добиться значений pH между 7.5 и 8. Форсированный щелочной диурез следует проводить, когда концентрация салицилатов в плазме составляет более 500 мг/л (3.6 ммоль/л) у взрослых и 300 мг/л (2.2 ммоль/л) у детей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ацетилсалициловая кислота усиливает действие следующих лекарственных препаратов:

- метотрексата (за счет снижения почечного клиренса и вытеснения его из связи с белками);
- гепарина и непрямых антикоагулянтов (за счет нарушения функции тромбоцитов и вытеснения непрямых антикоагулянтов из связи с белками);
- тромболитических и антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов (тиклопидина);
- дигоксина (вследствие снижения его почечной экскреции);
- гипогликемических средств для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулина (за счет гипогликемических свойств самой ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах и вытеснения производных сульфонилмочевины из связи с белками плазмы);
- вальпроевой кислоты (за счет вытеснения ее из связи с белками).

Одновременное применение ацетилсалициловой кислоты с ибупрофеном приводит к снижению кардиопротекторных эффектов ацетилсалициловой кислоты.

Аддитивный эффект наблюдается при одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты с этанолом (алкоголем).

Ацетилсалициловая кислота ослабляет действие урикозурических средств (бензбромарона) вследствие конкурентной тубулярной элиминации мочевой кислоты.

Усиливая элиминацию салицилатов, системные ГКС ослабляют их действие.

Антациды и колестирамин при одновременном применении снижают всасывание препарата Кардиомагнил.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

КАРДИОНАТ® (CARDIONATE) капсулы

MELDONIUM

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, белого цвета; содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета со слабым запахом; порошок гигроскопичен, допускается комкование.

	1 капс.
мельдония дигидрат*	250 мг,
что соответствует содержанию мельдония	200.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), кальция стеарат.

Состав оболочки капсул: желатин, титана диоксид.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.
100 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

* триметилгидразиния пропионата дигидрат (в пересчете на дигидрат без адсорбированной влаги).

КАРДИОНАТ® (CARDIONATE)

MELDONIUM

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД ФГУП (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл	**1 амп.**
мельдония дигидрат*	100 мг	500 мг,
что соответствует содержанию мельдония	80.2 мг	401 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и.

5 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

* триметилгидразиния пропионата дигидрат (в пересчете на дигидрат без адсорбированной влаги).

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

☆КАТАДОЛОН® (KATADOLON)

FLUPIRTINE

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
TEVA Operations Poland Sp. z o.o. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №2, непрозрачные, красно-коричневого цвета; содержимое капсул – порошок от белого до светло-желтого или серовато-желтого, или светло-зеленого цвета.

	1 капс.
флупиртина малеат	100 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 212 мг, коповидон – 4 мг, магния стеарат – 3.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.5 мг.

Оболочка капсулы: желатин – 52.9704 мг, вода очищенная – 8.82 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.945 мг, титана диоксид – 0.2079 мг, натрия лаурилсульфат – 0.0567 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Катадолон®
флупиртин
капсулы
Анальгезирующее ненаркотическое средство
100 мг
50 капсул
TEVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Неопиоидный анальгетик центрального действия. Флупиртин является представителем селективных активаторов нейрональных калиевых каналов.

Флупиртин активирует связанные с G-белком нейрональные калиевые каналы внутреннего выпрямления. Выход ионов калия вызывает стабилизацию потенциала покоя и снижение возбудимости мембран нейронов. В результате наступает непрямое ингибирование рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат), поскольку блокада NMDA-рецепторов ионами магния сохраняется до тех пор, пока не наступит деполяризация клеточной мембраны (непрямое антагонистическое действие на NMDA-рецепторы).

При терапевтически значимых концентрациях флупиртин не связывается с α_1-, α_2-адренорецепторами, $5HT_1$(5-гидрокситриптофан)-, $5HT_2$-серотониновыми, допаминовыми, бензодиазепиновыми, опиоидными, центральными м- и н-холинорецепторами.

Такое центральное действие флупиртина приводит к реализации 3 основных эффектов.

Анальгезирующее действие

В результате селективного открытия потенциал-зависимых нейрональных калиевых каналов с сопутствующим выходом ионов калия потенциал покоя нейрона стабилизируется. Нейрон становится менее возбудимым.

Непрямой антагонизм флупиртина в отношении NMDA-рецепторов защищает нейроны от поступления ионов кальция. Таким образом смягчается сенсибилизирующий эффект повышения внутриклеточной концентрации ионов кальция.

Следовательно, при возбуждении нейрона происходит ингибирование передачи восходящих ноцицептивных импульсов.

Миорелаксирующее действие

Фармакологические эффекты, описанные для анальгетического эффекта, функционально подкрепляются усилением поглощения ионов кальция митохондриями, которое имеет место при терапевтически значимых концентрациях. Миорелаксирующее действие возникает в результате сопутствующего ингибирования передачи импульсов к моторным нейронам и соответствующих эффектов вставочных нейронов. Таким образом, этот эффект проявляется, в основном, в отношении всей мускулатуры в целом.

Эффект процессов хронификации

Процессы хронификации следует рассматривать как процессы нейрональной проводимости, обусловленные пластичностью функции нейронов.

Посредством индукции внутриклеточных процессов эластичность функций нейронов создает условия для реализации механизмов типа "взвинчивания", при которых происходит усиление ответа на каждый последующий импульс. За запуск таких изменений во многом ответственны NMDA-рецепторы (экспрессия генов). Непрямая блокада этих рецепторов под действием флупиртина приводит к подавлению этих эффектов. Таким образом, создаются неблагоприятные условия для клинически значимой хронизации боли, а в случае присутствовавшей ранее хронической боли – для "стирания" болевой памяти посредством стабилизации мембранного потенциала, что приводит к снижению болевой чувствительности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь практически полностью (до 90%) и быстро всасывается из ЖКТ.

Концентрация действующего вещества в плазме крови пропорциональна дозе.

Метаболизм

Метаболизируется в печени (до 75% принятой дозы) с образованием активного метаболита M1 (2-амино-3-ацетамино-6-[4-фтор]-бензиламинопиридин) и M2. Активный метаболит M1 образуется в результате гидролиза уретановой структуры (1 фаза реакции) и последующего ацетилирования (2 фаза реакции). Этот метаболит обеспечивает в среднем 25% анальгезирующей активности флупиртина. Другой метаболит (M2 – биологически неактивный) образуется в результате реакции окисления (1 фаза) пара-фторбензила с последующей конъюгацией (2 фаза) пара-фторбензойной кислоты с глицином.

Исследования по поводу того, какой изофермент преимущественно участвует в окислительном пути деструкции, не проводились. Следует ожидать, что флупиртин будет обладать лишь незначительной способностью к взаимодействию.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет около 7 ч (10 ч для основного вещества и метаболита M1), что является достаточным для обеспечения анальгезирующего эффекта.

Выводится в основном почками (69%): 27% выводится в неизмененном виде, 28% – в виде метаболита M1 (ацетил-метаболит), 12% – в виде метаболита M2 (пара-фторгиппуровая кислота) и 1/3 введенной дозы выводится в виде метаболитов с невыясненной структурой. Небольшая часть дозы выводится из организма с желчью и калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) по сравнению с молодыми пациентами наблюдается увеличение $T_{1/2}$ (до 14 ч при однократном приеме и до 18.6 ч при приеме в течение 12 дней) и C_{max}, соответственно, в плазме крови выше в 2-2.5 раза.

ПОКАЗАНИЯ

– лечение острой боли легкой и средней степени тяжести у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Капсулу следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (предпочтительно воды). По возможности препарат следует принимать, находясь в вертикальном положении.

В исключительных случаях капсулу препарата Катадолон® можно вскрыть и принять внутрь/ввести через зонд лишь содержимое капсулы. При приеме внутрь содержимого капсулы рекомендуется нейтрализовать его горький вкус приемом пищи, например, банана.

Рекомендуемая доза препарата – 100 мг (1 капс.) 3-4 раза/сут, по возможности, с равными интервалами между приемами. При выраженных болях – по 200 мг (2 капс.) 3 раза/сут. Максимальная суточная доза составляет 600 мг (6 капс.).

Дозу подбирают в зависимости от интенсивности боли и индивидуальной чувствительности к препарату. Следует применять минимальную эффективную дозу в течение максимально короткого промежутка времени. Продолжительность лечения не должна превышать 2 недель.

Пациентам пожилого возраста (старше 65 лет) в начале лечения назначают по 100 мг (1 капс.) 2 раза/сут, утром и вечером.

У пациентов с почечной недостаточностью следует контролировать концентрацию креатинина в плазме крови. Максимальная суточная доза не должна превышать 300 мг (3 капс.). **У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени** коррекция дозы не требуется. У **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени** или **при гипоальбуминемии** максимальная суточная доза не должна превышать 300 мг (3 капс.).

При необходимости назначения препарата в более высоких дозах за пациентами устанавливают тщательное наблюдение.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции классифицированы по частоте следующим образом: очень часто (>1/10); часто (>1/100, но <1/10); нечасто (>1/1000, но <1/100); редко (>1/10 000, но <1/1000); очень редко (1/10 000); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны иммунной системы: нечасто – повышенная чувствительность к препарату, аллергические реакции (в отдельных случаях сопровождающиеся повышенной температурой тела, кожной сыпью, крапивницей, кожным зудом).

Со стороны нервной системы: часто – нарушение сна, депрессия, беспокойство/нервозность, головокружение, тремор, головная боль; нечасто – спутанное сознание.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия, тошнота, рвота, боль в области желудка, запор, боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности печеночных трансаминаз; частота неизвестна – гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – потливость.

Прочие: очень часто – усталость/слабость (у 15% пациентов), особенно в начале лечения, отсутствие аппетита.

Побочные действия, в основном, зависят от дозы препарата (за исключением аллергических реакций). Во многих случаях они исчезают сами по себе по мере проведения или после окончания лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– пациенты с риском развития печеночной энцефалопатии и холестазом (возможно развитие энцефалопатии или усугубление уже имеющейся энцефалопатии или атаксии);
– myasthenia gravis (в связи с миорелаксирующим действием флупиртина);
– заболевания печени;
– хронический алкоголизм;
– звон в ушах (в т.ч. недавно излеченный);
– одновременное применение флупиртина с другими лекарственными препаратами, оказывающими гепатотоксическое действие;
– детский и подростковый возраст до 18 лет;
– повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* назначают при почечной недостаточности, гипоальбуминемии, пациентам пожилого возраста (старше 65 лет).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Недостаточно данных о применении флупиртина при беременности. В *экспериментальных исследованиях* на животных флупиртин показал репродуктивную токсичность, но не тератогенность. Потенциальный риск для человека неизвестен. Препарат Катадолон® не следует применять при беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Согласно проведенным исследованиям, флупиртин в незначительном количестве проникает в грудное молоко. В связи с этим Катадолон® не следует применять в период грудного вскармливания за исключением тех случаев, когда в приеме препарата есть крайняя необходимость. При необходимости применения препарата Катадолон® в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Катадолон® следует применять, в том случае, если лечение другими обезболивающими препаратами (например, НПВС или опиоидные препараты) противопоказано.

При применении у пациентов со сниженной функцией почек следует контролировать концентрацию креатинина в крови.

У пациентов в возрасте старше 65 лет или при тяжелой почечной недостаточности или при гипоальбуминемии требуется коррекция дозы препарата.

Во время лечения препаратом Катадолон® следует 1 раз в неделю контролировать состояние функции печени, т.к. при терапии флупиртином возможно повышение активности трансаминаз, развитие гепатита и печеночной недостаточности. Если результаты исследования функции печени отклоняются от нормы или проявляются клинические симптомы, которые указывают на поражение печени, следует прекратить применение препарата Катадолон®.

Пациентов следует предупредить о том, что во время лечения препаратом Катадолон® необходимо обращать внимание на любые симптомы поражения печени (например, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боль в желудке, усталость, темная моча, желтуха, зуд). При проявлении таких симптомов следует прекратить прием препарата Катадолон® и немедленно обратиться к врачу.

При лечении флупиртином возможны ложноположительные реакции теста с диагностическими полосками на билирубин, уробилиноген и белок в моче. Аналогичная реакция возможна при количественном определении концентрации билирубина в плазме крови.

При применении препарата в высоких дозах в отдельных случаях может отмечаться окрашивание мочи в зеленый цвет, что не является клиническим признаком какой-либо патологии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата Катадолон® следует воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами, в связи с тем, что у пациентов могут развиться сонливость и головокружение, что может повлиять на концентрации внимания и скорость психомоторных реакций. Особенно важно это помнить при одновременном употреблении алкоголя.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются сообщения о единичных случаях передозировки с суицидальными намерениями.

Симптомы: при приеме флупиртина в дозе 5 г отмечались тошнота, тахикардия, состояние прострации, плаксивость, спутанность сознания, оглушенность, сухость слизистой оболочки полости рта.

Лечение: после рвоты или применения форсированного диуреза, приема активированного угля и введения электролитов самочувствие восстанавливалось в течение 6-12 ч. Об опасных для жизни состояниях не сообщалось. В случае передозировки или при появлении признаков интоксикации следует помнить о возможности возникновения нарушений со стороны ЦНС, а также проявлений гепатотоксичности по типу усиления метаболических нарушений в печени. Следует провести симптоматическое лечение. Специфический антидот неизвестен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Флупиртин усиливает действие седативных средств, миорелаксантов, а также этанола.

В связи с тем, что флупиртин связывается с белками, следует учитывать возможность взаимодействия его с другими одновременно принимаемыми лекарственными средствами, (например, ацетилсалициловой кислотой, бензилпенициллином, дигоксином, глибенкламидом, пропранололом, клонидином, варфарином и диазепамом), которые могут вытесняться флупиртином из связи с белками, что может приводить к усилению их активности. Особенно этот эффект может быть выражен при одновременном приеме варфарина или диазепама с флупиртином.

При одновременном назначении флупиртина и производных кумарина рекомендуется регулярно контролировать протромбиновый индекс, чтобы своевременно скорректировать дозу кумарина. Данных о взаимодействии с другими антикоагулянтами или антиагрегантами (в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой) нет.

При одновременном применении флупиртина с препаратами, которые также метаболизируются в печени, требуется регулярный контроль активности печеночных ферментов. Следует избегать комбинированного применения флупиртина и лекарственных средств, содержащих парацетамол и карбамазепин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

☆КАТАДОЛОН® ФОРТЕ (KATADOLON FORTE)

FLUPIRTINE

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
TEVA Operations Poland Sp. z o.o. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия продолговатые, двояковыпуклые, ровные с одной стороны и с риской на другой стороне, светло-желтого или желтого цвета со светлыми и темными вкраплениями.

	1 таб.
флупиртина малеат	400 мг

Вспомогательные вещества: сополимер метилметакрилата и этилакрилата [2:1] – 22.5 мг, тальк – 22.5 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 38 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 59.74 мг, кроскармеллоза натрия – 34.95 мг, гипромеллоза – 8 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 6.25 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2.06 мг, магния стеарат – 6 мг.

7 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.

Катадолон® форте
400 мг
флупиртин
таблетки пролонгированного действия
Предотвращает переход боли в хроническую форму
14 таблеток
по рецепту
TEVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный активатор нейрональных калиевых каналов. По своим фармакологическим эффектам препарат представляет собой ненаркотический анальгетик центрального действия, не вызывающий привыкания и зависимости.

Флупиртин активирует связанные с G-белком нейрональные калиевые каналы внутреннего выпрямления. Выход ионов K^+ вызывает стабилизацию потенциала покоя и снижение возбудимости мембран нейронов. В результате наступает непрямое ингибирование NMDA-рецепторов, поскольку блокада NMDA-рецепторов ионами Mg^{2+} сохраняется до тех пор, пока не наступит деполяризация клеточной мембраны (непрямое антагонистическое действие на NMDA-рецепторы).

В терапевтически значимых концентрациях флупиртин не связывается с α_1- и α_2-адренорецепторами, серотониновыми $5HT_1$(5-гидрокситриптофан)-, $5HT_2$-рецепторами, допаминовыми, бензодиазепиновыми, опиоидными, центральными м- и н-холинорецепторами. Такое центральное действие флупиртина приводит к реализации трех основных эффектов.

Анальгезирующий эффект

Вследствие селективного открытия потенциал-зависимых калиевых каналов нейронов с сопутствующим выходом ионов K^+ потенциал покоя нейрона стабилизируется. Нейрон становится менее возбудимым. Непрямой антагонизм флупиртина в отношении NMDA-рецепторов защищает нейроны от входа ионов Ca^{2+}. Таким образом, смягчается сенсибилизирующий эффект повышения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}.

Следовательно, при возбуждении нейрона происходит ингибирование передачи восходящих ноцицептивных импульсов.

Миорелаксирующий эффект

Фармацевтические эффекты, описанные для анальгетического эффекта, функционально подкрепляются усилением поглощения ионов Ca^{2+} митохондриями, которое имеет место при терапевтически значимых концентрациях. Миорелаксирующее действие возникает в результате сопутствующего ингибирования передачи импульсов к моторным нейронам и соответствующих эффектов вставочных нейронов. Таким образом, этот эффект проявляется, в основном, в отношении локальных мышечных спазмов, а не в отношении всей мускулатуры в целом.

Эффект процессов хронификации

Процессы хронификации следует рассматривать как процессы нейрональной проводимости, обусловленные пластичностью функций нейронов.

Посредством индукции внутриклеточных процессов эластичность функций нейронов создает условия для реализации механизмов типа "взвинчивания", при которых происходит усиление ответа на каждый последующий импульс. За запуск таких изменений во многом ответственны NMDA-рецепторы (экспрессия генов). Непрямая блокада этих рецепторов под действием флупиртина приводит к подавлению этих эффектов. Таким образом, создаются неблагоприятные условия для клинически значимой хронизации боли, а в случае присутствовавшей ранее хронической боли для "стирания" болевой памяти посредством стабилизации мембранного потенциала, что приводит к снижению болевого порога чувствительности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь приблизительно 90% флупиртина всасывается из ЖКТ, а после ректального введения всасывается около 70% дозы.

После приема флупиртина в дозах от 50 до 300 мг его концентрация в плазме крови имеет дозозависимый характер.

Фармакокинетика препарата Катадолон® форте обусловлена особенностями его лекарственной формы: быстро высвобождающаяся фракция флупиртина (100 мг) и медленно высвобождающаяся фракция флупиртина (300 мг). При однократном применении препарата C_{max} флупиртина 0.8 мкг/мл (0.4-1.5 мкг/мл) достигалась через 2.4 ч, а при многократном введении (по 400 мг ежедневно в течение 7 дней) – через 1.9 ч, причем C_{max} составляла 1 мкг/мл (0.6-2.4 мкг/мл). Под воздействием пищи происходит небольшое увеличение всасывания ($AUC_{0-\infty}$ 14.1 мкг/мл×ч по сравнению с 10.7 мкг/мл×ч), а также повышение C_{max} (1 мкг/мл по сравнению с 0.8 мкг/мл), причем T_{max} увеличивалось (3.2 ч по сравнению с 2.4 ч).

Метаболизм

Около 3/4 принятой дозы флупиртина метаболизируется в печени. При метаболизме в результате гидролиза уретановой структуры (реакция фазы I) и ацетилирования полученного амина (реакция фазы II) образуется метаболит M1 (2-амино-3-ацетамино-6-(4-фтор)-бензиламинопиридин). Анальгезирующий эффект этого метаболита составляет примерно четверть от анальгезирующего эффекта флупиртина, поэтому также вовлечен в терапевтический эффект флупиртина.

Другой метаболит образуется при окислительном расщеплении (реакция фазы I) остаточного фторбензила с последующим соединением (реакция фазы II) полученной фторбензойной кислоты с глицином. Этот метаболит (M2) не обладает биологической активностью.

К настоящему времени не было проведено исследований, направленных на поиск изофермента, который отвечает за окислительный (менее значимый) путь метаболизма.

Предполагается, что флупиртин обладает незначительным потенциалом лекарственного взаимодействия.

Выведение

Большая часть принятой дозы флупиртина (69%) выводится почками. Эта часть характеризуется следующим: 27% – в неизмененном виде, 28% – метаболит M1 (ацетиловый метаболит), 12% – метаболит M2 (пара-фторгиппуровая кислота); оставшаяся треть состоит из нескольких малочисленных метаболитов, строение которых пока не изучено. Небольшая часть дозы флупиртина выводится с мочой и калом.

$T_{1/2}$ составляет около 15 ч; при приеме пищи $T_{1/2}$ уменьшается. Главный метаболит выводится несколько медленнее ($T_{1/2}$ около 20 ч и 16 ч соответственно).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) после многократного приема препарата Катадолон® форте по 1 таблетке пролонгированного действия в сут в течение 7 дней на фоне повышенных значений распределения наблюдалось увеличение AUC_{0-24}: 22.9 мкг/мл×ч по сравнению с 16.8 мкг/мл×ч для контрольной группы, состоящей из более молодых пациентов; кроме того, у пациентов старшего возраста наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ (23.72 ч по сравнению с 15.94 ч).

У пациентов с нарушением функции почек (КК<30 мл/мин), по сравнению с пациентами контрольной группы, наблюдалось увеличение AUC_{0-24}: 23.11 мкг/мл×ч по сравнению с 16.8 мкг/мл×ч, а также увеличение $T_{1/2}$ (20.01 ч по сравнению с 15.94 ч).

ПОКАЗАНИЯ

– лечение острой боли легкой и средней степени тяжести у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, не разжевывая таблетку и запивая достаточным количеством жидкости (предпочтительно воды).

Для уменьшения боли в течение максимально короткого промежутка времени назначают по 400 мг (1 таб.) 1 раз/сут. Эта доза является суммарной суточной дозой. Если такая доза недостаточно эффективна, то можно применять Катадолон® в форме капсул в большей суточной дозе.

Дозу подбирают в зависимости от интенсивности боли и индивидуальной переносимости препарата. Следует применять минимальную эффективную дозу в течение максимально короткого промежутка времени. Продолжительность лечения не должна превышать 2 недели.

Пациенты пожилого возраста старше 65 лет: начальная доза – 200 мг (1/2 таб.) 1 раз/сут. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 400 мг (1 таб.) 1 раз/сут. Максимальная суточная доза составляет 400 мг.

У **пациентов с почечной недостаточностью** следует контролировать концентрацию креатинина в плазме крови. У пациентов с **почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести** коррекция дозы не требуется. При **почечной недостаточности тяжелой степени** начальная доза – 200 мг (1/2 таб.) 1 раз/сут. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 400 мг (1 таб.) 1 раз/сут. При необходимости применения препарата в более высокой дозе такие пациенты должны находиться под наблюдением врача.

Пациенты с гипоальбуминемией: нет данных по эффективности и безопасности применения препарата Катадолон® форте, таблетки пролонгированного действия 400 мг, у данной категории пациентов. В таких случаях следует применять Катадолон® в форме капсул 100 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (>1/10); часто (>1/100, но <1/10); нечасто (>1/1000, но<1/100); редко (> 1/10 000, но <1/1000); очень редко (1/10 000); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны гепатобилиарной системы: очень часто – повышение активности печеночных трансаминаз; частота неизвестна – гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия, тошнота, рвота, боль в области желудка, запор, боль в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, диарея.

Со стороны иммунной системы: нечасто – повышенная чувствительность к препарату, аллергические реакции (в отдельных случаях сопровождающиеся повышенной температурой тела, кожной сыпью, крапивницей, кожным зудом).

Со стороны обмена веществ: часто – отсутствие аппетита.

Со стороны нервной системы: часто – нарушение сна, депрессия, беспокойство/нервозность, головокружение, тремор, головная боль; нечасто – спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – потливость.

Прочие: очень часто – усталость/слабость (у 15% больных), особенно в начале лечения.

Побочные реакции в основном зависят от дозы препарата (за исключением аллергических реакций). Во многих случаях они исчезают сами по себе по мере проведения или после окончания лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к компонентам препарата;

– пациенты с риском развития печеночной энцефалопатии и пациенты с холестазом, т.к. может развиться энцефалопатия или усугубиться течение уже имеющейся энцефалопатии или атаксии;

– пациенты с myastenia gravis в связи с миорелаксирующим действием флупиртина;

– пациенты с сопутствующими заболеваниями печени или алкоголизмом;

– одновременное применение флупиртина с другими лекарственными препаратами, которые могут оказывать гепатотоксическое действие, т.к. у пациентов имеется высокий риск повышения активности печеночных ферментов;

– пациенты с недавно излеченным или имеющимся звоном в ушах;

– детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью: почечная недостаточность, гипоальбуминемия, пациенты пожилого возраста старше 65 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о применении флупиртина при беременности недостаточно. Катадолон® форте нельзя применять при беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* на животных показана репродуктивная токсичность флупиртина, но не тератогенность. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Согласно проведенным исследованиям, флупиртин в незначительном количестве выделяется с грудным молоком. В связи с этим, Катадолон® форте нельзя применять в период грудного вскармливания за исключением тех случаев, когда в приеме препарата есть крайняя необходимость. При необходимости применения препарата Катадолон® форте в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Катадолон® форте следует применять в том случае, если лечение другими анальгезирующими препаратами (например, НПВС или легкие опиоидные препараты) противопоказано.

У пациентов с нарушением функции почек следует контролировать концентрацию креатинина в плазме крови.

У пациентов пожилого возраста старше 65 лет или с симптомами почечной недостаточности тяжелой степени требуется коррекция дозы.

Во время лечения препаратом Катадолон® форте 1 раз в неделю следует контролировать состояние функции печени, т. к. при терапии флупиртином возможно повышение активности печеночных трансаминаз, развитие гепатита и печеночной недостаточности. Если результаты исследования печени отличаются от нормы или проявляются клинические симптомы, которые указывают на поражение печени, то следует прекратить применение препарата Катадолон® форте.

Пациентов следует предупредить о том, что во время лечения препаратом Катадолон® форте необходимо обращать внимание на любые симптомы поражения печени (например, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боль в желудке, усталость, темная моча, желтуха, зуд). При проявлении таких симптомов следует прекратить прием препарата Катадолон® форте и срочно обратиться к врачу.

При лечении флупиртином возможны ложноположительные реакции теста с диагностическими полосками на билирубин, уробилиноген и белок в моче. Аналогичная реакция возможна при количественном определении концентрации билирубина в плазме крови.

При применении препарата в высоких дозах в отдельных случаях может отмечаться окрашивание мочи в зеленый цвет, что не является клиническим признаком какой- либо патологии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата Катадолон® форте пациентам следует воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами, в связи с риском развития сонливости и головокружение, что может повлиять на концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций. Особо важно это помнить при одновременном употреблении алкоголя.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: имеются сообщения о единичных случаях передозировки с суицидальными намерениями. При этом прием дозы 5 г флупиртина наблюдались тошнота, тахикардия, состояние прострации, плаксивость, спутанность сознания, оглушенность сознания, сухость слизистой оболочки полости рта. В случае передозировки или признаках интоксикации следует иметь ввиду возможность возникновения нарушений со стороны ЦНС, а также проявления гепатотоксичности по типу усиления метаболических нарушений в печени.

Лечение: после рвоты или применения форсированного диуреза, приема активированного угля и введения электролитов самочувствие восстанавливалось в течение 6-12 ч. Об опасных для жизни состояниях не сообщалось. Следует провести симптоматическое лечение. Специфический антидот неизвестен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает действие этанола, седативных средств и миорелаксантов.

В связи с тем, что флупиртин имеет высокую степень связывания с белками, он может изменять степень связывания с белками других одновременно применяемых препаратов. В результате исследования in vitro взаимодействия флупиртина с варфарином, диазепамом, ацетилсалициловой кислотой, бензилпенициллином, дигоксином, глибенкламидом, пропранололом, клонидином, было выявлено, что только верапамил и диазепам вытесняются флупиртином из связи с белками плазмы, что может приводить к усилению их активности.

При одновременном применении флупиртина и непрямых антикоагулянтов – производных кумарина (варфарин) рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время для того, чтобы своевременно скорректировать дозу непрямых антикоагулянтов. Данных о взаимодействии с другими антикоагулянтными и антиагрегантными средствами нет (в т.ч. ацетилсалициловая кислота).

При одновременном применении флупиртина с препаратами, которые метаболизируются в печени, требуется регулярный контроль активности печеночных ферментов. Следует избегать комбинированного применения флупиртина и лекарственных средств, содержащих парацетамол и карбамазепин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

КВАМАТЕЛ® (QUAMATEL®)

FAMOTIDINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, выпуклые, с гравировкой "F20" на одной стороне; на изломе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
фамотидин	20 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, повидон K90, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: железа оксид красный, кремния диоксид коллоидный, титана диоксид, макрогол 6000, сепифильм 003 (макрогол-40 ОЕ стеарат (Е431), целлюлоза микрокристаллическая (Е460), гипромеллоза (Е464)).

14 шт. – блистеры (2) – коробки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, выпуклые, с гравировкой "F40" на одной стороне; на изломе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
фамотидин	40 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, повидон K90, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: железа оксид красный, кремния диоксид коллоидный, титана диоксид, макрогол 6000, сепифильм 003 (макрогол-40 ОЕ стеарат (Е431), целлюлоза микрокристаллическая (Е460), гипромеллоза (Е464)).

14 шт. – блистеры (1) – коробки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения белого или почти белого цвета; приложенный растворитель прозрачный, бесцветный, без запаха.

	1 фл. (72.8 мг лиофилизата)
фамотидин	20 мг

Вспомогательные вещества: аспарагиновая кислота, маннитол.

Растворитель: р-р натрия хлорида 0.9% – 5 мл.

72.8 мг лиофилизата – флаконы бесцветного стекла (5) в комплекте с растворителем (амп. 5 шт.) – упаковки контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

QUAMATEL 40 mg
КВАМАТЕЛ® 40 мг
фамотидин
14 таблеток
покрытых пленочной оболочкой
14

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_2-рецепторов. Снижает базальную и стимулированную гастрином, пентагастрином, бетазолом, кофеином, гистамином, ацетилхолином и физиологическим вагусным рефлексом секрецию соляной кислоты. При этом возрастает pH и снижается активность пепсина. Практически не влияет на уровни гастрина натощак и после приема пищи. Не влияет на моторику желудка, экзокринную активность поджелудочной железы, кровообращение в портальной системе, на уровни гормонов, не оказывает антиандрогенного действия.

Фамотидин слабо влияет на микросомальные ферменты печени.

После приема препарата внутрь действие наступает через 1 ч, максимум действия – через 3 ч после приема, продолжительность эффекта колеблется в пределах 12-24 ч, в зависимости от дозы.

Препарат в форме лиофилизата для приготовления раствора для в/в введения после введения в разовой дозе 20 или 40 мг вечером подавляет базальную и ночную секрецию в течение 10-12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика носит линейный характер.

Всасывание

После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ не полностью. C_{max} достигается через 1-3 ч и составляет 0.07-0.1 мг/л. Биодоступность – 40-45%, увеличивается при одновременном приеме пищи и снижается при одновременном приеме антацидов.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 10-20%. Проникает через плацентарный барьер и через ГЭБ. Выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

30-35% препарата метаболизируется в печени с образованием S-оксида.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 2.3-3.5 ч. После приема внутрь 30-35% фамотидина, а после в/в введения 65-70% фамотидина выводится с мочой в неизменном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При КК<10 мл/мин $T_{1/2}$ может достигать 20 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка в фазе обострения, профилактика рецидивов;
- лечение и профилактика симптоматических язв желудка и двенадцатиперстной кишки (связанных с приемом НПВП, стрессовых, послеоперационных язв);
- эрозивный гастродуоденит;
- функциональная диспепсия, ассоциированная с повышенной секреторной функцией желудка;
- рефлюкс-эзофагит;
- синдром Золлингера-Эллисона;
- профилактика рецидивов кровотечения из верхних отделов ЖКТ;
- предупреждение аспирации желудочного сока при общей анестезии (синдром Мендельсона).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь

При *язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения* Квамател® назначают в дозе 40 мг 1 раз/сут перед сном или по 20 мг 2 раза/сут, утром и вечером. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 80-160 мг. Длительность курса лечения составляет в среднем 4-8 недель.

С целью *профилактики обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки* Квамател® назначают в дозе 20 мг 1 раз/сут перед сном.

При *рефлюкс-эзофагите* препарат назначают в дозе 20 мг 2 раза/сут (утром и вечером) в течение 6 недель; при необходимости – по 40 мг 2 раза/сут.

При *синдроме Золлингера-Эллисона* начальная доза составляет 20-40 мг каждые 6 ч; при необходимости суточную дозу можно увеличить до 240-480 мг. Длительность применения препарата зависит от клинического состояния больного.

С целью *профилактики аспирации желудочного содержимого* во время общей анестезии Квамател® назначают в дозе 40 мг накануне операции и/или утром в день операции.

Для в/в введения

Квамател® применяют в/в, струйно или капельно только в тяжелых случаях или при невозможности приема препарата внутрь.

Предназначен только для применения в стационаре. При первой возможности следует перейти на пероральный прием фамотидина. Средняя доза составляет по 20 мг 2 раза/сут (каждые 12 ч). Разовая доза не должна превышать 20 мг.

При *синдроме Золлингера-Эллисона* начальная доза составляет 20 мг каждые 6 ч, в дальнейшем дозу препарата корректируют в зависимости от секреции соляной кислоты и от клинического состояния больного.

Для *профилактики аспирации желудочного содержимого* перед проведением общей анестезии вводят в/в 20 мг препарата накануне операции или не менее чем за 2 ч до начала операции.

Пациентам с нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин), или с уровнем креатинина сыворотки крови более 3 мг/дл, суточную дозу препарата (как для приема внутрь, так и для в/в введения) уменьшают до 20 мг или увеличивают интервал между применением отдельных доз препарата до 36-48 ч.

При **нарушении функции печени** препарат назначают с осторожностью, в уменьшенных дозах.

Правила приготовления и введения растворов для инъекций

Для приготовления раствора содержимое одной ампулы с действующим веществом следует предварительно развести в 5-10 мл физиологического раствора (ампула с растворителем). Приготовленный раствор сохраняет стабильность при комнатной температуре в течение 24 ч. Препарат вводят в течение не менее 2 мин. При в/в капельном введении продолжительность инфузии должна составлять 15-30 мин. Раствор следует готовить непосредственно перед введением.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, запор, диарея, снижение аппетита; повышение активности трансаминаз печени, гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный гепатит, острый панкреатит.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, гипо- или аплазия костного мозга.

Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь, зуд, бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, брадикардия, AV-блокада, снижение АД.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, галлюцинации, спутанность сознания, повышенная утомляемость, депрессия, возбуждение, тревога.

Со стороны органов чувств: снижение остроты зрения, шум в ушах.

Со стороны половой системы: при длительном применении в высоких дозах – гиперпролактинемия, гинекомастия, аменорея, снижение либидо.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, мышечные спазмы.

Дерматологические реакции: алопеция, обыкновенные угри, сухость кожи, токсический эпидермальный некролиз.

Прочие: лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим блокаторам гистаминовых H_2-рецепторов.

С *осторожностью* следует назначать препарат при почечной и печеночной недостаточности, при циррозе печени с портосистемной энцефалопатией в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение Квамател может маскировать симптомы рака желудка, поэтому прежде, чем приступить к лечению фамотидином, необходимо исключить наличие злокачественного новообразования.

При резком прекращении лечения фамотидин может вызвать синдром отмены, поэтому лечение прекращают, постепенно снижая его дозу.

Пациентам с нарушениями функции печени Квамател® следует назначать с осторожностью и в более низких дозах.

При длительном лечении ослабленных больных или пациентов в условиях стресса возможны бактериальные поражения желудка с дальнейшим распространением инфекции.

Квамател® следует принимать через 2 ч после приема итраконазола или кетоконазола во избежание значительного уменьшения их всасывания. Также следует соблюдать 1-2 часовой перерыв между приемом Квамател и антацидов.

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов (в т.ч. Квамател®) могут ингибировать кислотостимулирующее действие пентагастрина и гистамина, поэтому за 24 ч до проведения теста следует отказаться от назначения Квамател.

Блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов могут подавлять кожную реакцию на гистамин, приводя таким образом к ложноотрицательным результатам. Поэтому перед проведением диагностических кожных проб для выявления аллергической кожной реакции немедленного типа Квамател® следует отменить.

Во время лечения следует избегать употребления продуктов питания, напитков и других лекарственных средств, которые могут вызвать раздражение слизистой оболочки желудка.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период приема препарата Квамател® пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: рвота, двигательное возбуждение, тремор, снижение АД, тахикардия, коллапс.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая и поддерживающая терапия; гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Вследствие повышения pH содержимого желудка Квамател® при одновременном применении уменьшает всасывание кетоконазола и итраконазола; увеличивает всасывание амоксициллина и клавулановой кислоты.

Антациды и сукральфат, применяемые одновременно с Кваметелом, замедляют абсорбцию фамотидина.

При одновременном приеме Квамател и препаратов, угнетающих костномозговое кроветворение, увеличивается риск развития нейтропении.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Таблетки следует хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

Лиофилизат следует хранить в защищенном от света месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности лиофилизата – 3 года, растворителя – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

КВАМАТЕЛ® МИНИ (QUAMATEL® MINI)

FAMOTIDINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** светло-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "10" на одной стороне.

	1 таб.
фамотидин	10 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, повидон K90, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А), тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: железа оксид красный, кремния диоксид коллоидный, титана диоксид, макрогол 6000, сепифилм 003 (гипромеллоза и макрогола стеарат).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

КВЕНТИАКС® (KVENTIAX®)

QUETIAPINE

зарегистрировано
КРКА-РУС ООО (Россия)
произведено
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе – белая шероховатая поверхность с оболочкой светло-желтого цвета.

	1 таб.
кветиапина фумарат	115.13 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 18 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 10 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 75.87 мг, повидон – 5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 20 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 5 мг, титана диоксид (Е171) – 1.85 мг, макрогол 4000 – 1 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.15 мг.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе – белая шероховатая поверхность с оболочкой белого цвета.

	1 таб.
кветиапина фумарат	230.26 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 36 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 20 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 151.74 мг, повидон – 10 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 40 мг, магния стеарат – 12 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 10 мг, титана диоксид (Е171) – 4 мг, макрогол 4000 – 2 мг.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе – белая шероховатая поверхность с оболочкой белого цвета.

	1 таб.
кветиапина фумарат	345.39 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 54 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 30 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 227.61 мг, повидон – 15 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 60 мг, магния стеарат – 18 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 15 мг, титана диоксид (Е171) – 6 мг, макрогол 4000 – 3 мг.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

КЕТИЛЕПТ® (KETILEPT®)

QUETIAPINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой буквы "Е" и числа "202" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
кветиапина фумарат	115.13 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия карбоксикрахмал (тип А), повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин (триацетилглицерол).

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой буквы "Е" и числа "203" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
кветиапина фумарат	172.7 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия карбоксикрахмал (тип А), повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин (триацетилглицерол), краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой буквы "Е" и числа "204" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
кветиапина фумарат	230.26 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	200 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия карбоксикрахмал (тип А), повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин (триацетилглицерол), краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой буквы "Е" и числа "205" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
кветиапина фумарат	345.4 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	300 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия карбоксикрахмал (тип А), повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин (триацетилглицерол).

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

☆КЕТОНАЛ® (KETONAL®) гель

KETOPROFEN

зарегистрировано
LEK d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)
или SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 2.5%*** однородный, бесцветный, прозрачный.

	1 г
кетопрофен	25 мг

Вспомогательные вещества: (карбомер – 20 мг, троламин (триэтаноламин) – 37 мг, этанол 96% – 285 мг, масло лаванды (масло лавандовое эфирное) – 0.28 мг, вода – 632.72 мг) – 1 г.

50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

100 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Кетонал® 2,5%
гель для наружного применения
КЕТОПРОФЕН / KETOPROFEN
облегчает боль и снимает воспаление
lek
Кетонал® 2,5%
гель для наружного применения
КЕТОПРОФЕН
облегчает боль и снимает воспаление

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС. Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и противоотечное действие. Ингибирует активность ЦОГ, что приводит к угнетению синтеза простагландинов. Кроме того, кетопрофен ингибирует липооксигеназу, синтез брадикинина, стабилизирует лизосомальные мембраны и препятствует высвобождению ферментов, участвующих в воспалительном процессе.

Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Кетопрофен всасывается очень медленно и практически не кумулирует в организме. Биодоступность составляет 5%.

Кетопрофен проникает в синовиальную жидкость и достигает там терапевтических концентраций. Концентрация препарата в плазме крови крайне низкая.

Метаболизм и выведение

Кетопрофен метаболизируется в печени с образованием конъюгатов, которые в основном выводятся с мочой. Кетопрофен характеризуется медленным выведением с мочой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Метаболизм кетопрофена не зависит от возраста, наличия почечной недостаточности степени или цирроза печени.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного генеза, в т.ч.:
- ревматоидный артрит и периартрит;
- анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева);
- псориатический артрит;
- реактивный артрит (синдром Рейтера);
- остеоартроз различной локализации;
- тендинит, бурсит;
- миалгия;
- невралгия;
- радикулит;
- травмы опорно-двигательного аппарата (в т.ч. спортивные), ушибы мышц и связок, растяжения связок, разрывы связок и сухожилий мышц.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для наружного применения.

Небольшое количество геля (примерно 3-5 см) легкими втирающими движениями наносят тонким слоем на кожу над очагом поражения 1-2 раза/сут.

Следует учитывать, что 5 см геля соответствует 100 мг кетопрофена, 10 см – 200 мг кетопрофена.

Максимальная суточная доза при применении геля – 200 мг.

Окклюзионная повязка не рекомендуется.

Кетонал® гель можно применять в комбинации с другими формами Кетонала (капсулы, таблетки, суппозитории ректальные).

Продолжительность лечения без консультации врача не должна превышать 14 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто возникают местные реакции.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и<1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<10 000).

Аллергические реакции: очень редко – ангионевротический отек, анафилаксия.

Со стороны кожи и кожных придатков: нечасто – эритема, зуд, жжение, экзема, транзиторный дерматит легкой степени тяжести; редко – крапивница, сыпь, фотосенсибилизация, буллезный дерматит, пурпура, многоформная эритема, лихеноидный дерматит, некроз кожи, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко – единичный случай тяжелого контактного дерматита (на фоне плохой гигиены и инсоляции), единичный случай тяжелого генерализованного фотодерматита, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны дыхательной системы: очень редко – астматические приступы (как вариант аллергической реакции).

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – единичный случай ухудшения функции почек у пациента с хронической почечной недостаточностью; в единичных случаях – интерстициальный нефрит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к салицилатам, тиапрофеновой кислоте или другим НПВС, к фенофибрату, блокаторам УФ-лучей, отдушкам;
- нарушение целостности кожных покровов (экзема, мокнущий дерматит, открытая или инфицированная рана);
- указания в анамнезе на приступы бронхиальной астмы, вызванные приемом НПВС и салицилатов;
- реакции фоточувствительности в анамнезе;
- воздействие солнечного света, в т.ч. непрямые солнечные лучи и УФ-облучение в солярии на протяжении всего периода лечения и еще 2 недель после прекращения лечения;
- III триместр беременности;
- детский возраст до 15 лет.

С осторожностью: нарушение функции печени и/или почек, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, заболевания крови, бронхиальная астма, хроническая сердечная недостаточность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению в III триместре беременности.

Применение в I и II триместрах возможно в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение препарата Кетонал® в период лактации (грудного вскармливания) не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходимо избегать попадания геля в глаза, на кожу вокруг глаз, слизистые оболочки.

При появлении каких-либо побочных эффектов необходимо прекратить применение препарата и обратиться к врачу.

Если пациент забыл нанести гель, следует использовать его в то время, когда должна быть нанесена следующая доза, но не удваивать ее.

Кетонал® гель для наружного применения можно применять в комбинации с другими лекарственными формами препарата Кетонал® (капсулами, таблетками, свечами). Суммарная суточная доза, независимо от лекарственной формы, не должна превышать 200 мг.

При появлении кожных реакций, в т.ч. развившихся при совместном применении с октокрилен-содержащими препаратами, следует немедленно прекратить лечение.

Для уменьшения риска развития фоточувствительности рекомендуется защищать обработанные гелем участки кожи одеждой от воздействия УФО на протяжении всего периода лечения и еще в течение 2 недель после прекращения применения геля.

Не применять в виде окклюзионных повязок.

Следует тщательно мыть руки после каждого нанесения препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных об отрицательном влиянии препарата Кетонал® гель на способность к управлению транспортными средствами и к другим потенциально опасным видам деятельности, требующим концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: раздражение, эритема, зуд.

Лечение: следует прекратить применение препарата, тщательно промыть кожу проточной водой. Пациенту необходимо обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Поскольку концентрация препарата в плазме крови крайне низкая, проявления симптомов взаимодействия с другими препаратами (аналогичные симптомы при системном применении) возможны только при частом и длительном применении.

Не рекомендуется одновременное применение других форм для наружного и местного применения (мази, гели), содержащих кетопрофен или другие НПВС.

Одновременный прием ацетилсалициловой кислоты уменьшает степень связывания кетопрофена с белками плазмы крови.

Кетопрофен снижает выведение метотрексата и способствует увеличению его токсичности.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и влияние на их выведение не являются значимыми.

Пациентам, принимающим кумаринсодержащие противосвертывающие препараты, рекомендуется проводить лечение под наблюдением врача.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

☆КЕТОНАЛ® (KETONAL®) крем

KETOPROFEN

зарегистрировано LEK d.d. (Словения)
произведено LEK d.d. (Словения)
или SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

◇ ***Крем для наружного применения 5%*** белого или почти белого цвета, однородный.

	1 г
кетопрофен	50 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат – 2 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.5 мг, пропиленгликоль – 70 мг, изопропилмиристат – 50 мг, вазелин белый – 320 мг, эльфакос ST9 – 30 мг, пропиленгликоля глицерил олеат – 90 мг, магния сульфат – 5 мг, вода очищенная – 382.5 мг.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Кетонал® 5% крем для наружного применения
КЕТОПРОФЕН / KETOPROFEN
50 г
Кетонал® 5% крем для наружного применения
КЕТОПРОФЕН
50 г

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС. Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и противоотечное действие. Ингибирует активность ЦОГ, что приводит к угнетению синтеза простагландинов. Кроме того, кетопрофен ингибирует липооксигеназу, синтез брадикинина, стабилизирует лизосомальные мембраны и препятствует высвобождению ферментов, участвующих в воспалительном процессе.

Кетопрофен не оказывает отрицательного влияния на состояние суставного хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Кетопрофен всасывается очень медленно и практически не кумулирует в организме. Биодоступность составляет 5%.

Кетопрофен проникает в подкожную клетчатку, связки и мышцы, синовиальную жидкость и достигает там терапевтических концентраций. Концентрация препарата в плазме крови крайне низкая.

Метаболизм и выведение

Кетопрофен метаболизируется в печени с образованием конъюгатов, которые в основном выводятся с мочой. Кетопрофен характеризуется медленным выведением с мочой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Метаболизм кетопрофена не зависит от возраста, наличия тяжелой почечной недостаточности или цирроза печени.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного генеза, в т.ч.:
- ревматоидный артрит и периартрит;
- анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева);
- псориатический артрит;
- реактивный артрит (синдром Рейтера);
- остеоартроз различной локализации;
- тендинит, бурсит;
- миалгия;
- невралгия;
- радикулит;
- травмы опорно-двигательного аппарата (в т.ч. спортивные), ушибы мышц и связок, растяжения связок, разрывы связок и сухожилий мышц.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для наружного применения.

Небольшое количество крема (примерно 3-5 см) легкими втирающими движениями наносят тонким слоем на кожу над очагом поражения. Крем наносят 2-3 раза/сут.

Продолжительность лечения без консультации врача не должна превышать 14 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто возникают местные реакции.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и<1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<10 000).

Аллергические реакции: очень редко – ангионевротический отек, анафилаксия.

Со стороны кожи и кожных придатков: нечасто – эритема, зуд, жжение, экзема, транзиторный дерматит легкой степени тяжести; редко – крапивница, сыпь, фотосенсибилизация, буллезный дерматит, пурпура, многоформная эритема, лихеноидный дерматит, некроз кожи, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко – единичный случай тяжелого контактного дерматита (на фоне плохой гигиены и инсоляции), единичный случай тяжелого генерализованного фотодерматита, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны дыхательной системы: очень редко – астматические приступы (как вариант аллергической реакции).

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – ухудшение функции почек у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к салицилатам, тиапрофеновой кислоте или другим НПВС, к фенофибрату, блокаторам УФ-лучей, отдушкам;
- нарушение целостности кожных покровов (экзема, мокнущий дерматит, открытая или инфицированная рана);
- указания в анамнезе на приступы бронхиальной астмы, вызванные приемом НПВС и салицилатов;
- реакции фоточувствительности в анамнезе;
- воздействие солнечного света, в т.ч. непрямые солнечные лучи и УФ-облучение в солярии на протяжении всего периода лечения и еще 2 недель после прекращения лечения;
- III триместр беременности;
- детский возраст до 15 лет.

С осторожностью: нарушение функции печени и/или почек, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, заболевания крови, бронхиальная астма, хроническая сердечная недостаточность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению в III триместре беременности.

Применение в I и II триместрах возможно в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение препарата Кетонал® в период лактации (грудного вскармливания) не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходимо избегать попадания крема в глаза, на кожу вокруг глаз, слизистые оболочки.

При появлении каких-либо побочных эффектов необходимо прекратить применение препарата и обратиться к врачу.

Если пациент забыл нанести крем, следует использовать его в то время, когда должна быть нанесена следующая доза, но не удваивать ее.

Кетонал® крем для наружного применения можно применять в комбинации с другими лекарственными формами препарата Кетонал® (капсулами, таблетками, свечами). Суммарная суточная доза, независимо от лекарственной формы, не должна превышать 200 мг.

При появлении кожных реакций, в т.ч. развившихся при совместном применении с октокрилен-содержащими препаратами, следует немедленно прекратить лечение.

Для уменьшения риска развития фоточувствительности рекомендуется защищать обработанные кремом участки кожи одеждой от воздействия УФО на протяжении всего периода лечения и еще в течение 2 недель после прекращения применения геля.

Не применять в виде окклюзионных повязок.

Следует тщательно мыть руки после каждого нанесения препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных об отрицательном влиянии препарата Кетонал® крем на способность к управлению транспортными средствами и к другим потенциально опасным видам деятельности, требующим концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: раздражение, эритема, зуд.

Лечение: следует прекратить применение препарата. Пациенту необходимо обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Поскольку концентрация препарата в плазме крови крайне низкая, проявления симптомов взаимодействия с другими препаратами (аналогичные симптомы при системном применении) возможны только при частом и длительном применении.

Не рекомендуется одновременное применение других топических форм (мази, гели), содержащих кетопрофен или другие НПВП.

Одновременный прием ацетилсалициловой кислоты уменьшает степень связывания кетопрофена с белками плазмы крови.

Кетопрофен снижает выведение метотрексата и способствует увеличению его токсичности.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и влияние на их выведение не являются значимыми.

Пациентам, принимающим кумаринсодержащие противосвертывающие препараты, рекомендуется проводить лечение под наблюдением врача.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

КЕТОРОЛ® (KETOROL)

KETOROLAC

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, круглые, двояковыпуклые, с тиснением буквы "S" на одной стороне; вид на поперечном срезе – оболочка зеленого цвета и ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
кеторолака трометамин	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 121 мг, лактоза – 15 мг, крахмал кукурузный – 20 мг, кремния диоксид коллоидный – 4 мг, магния стеарат – 2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 15 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 2.6 мг, пропиленгликоль – 0.97 мг, титана диоксид – 0.33 мг, олив зеленый (краситель хинолиновый желтый 78%, краситель бриллиантовый голубой 22%) – 0.1 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный или свелто-желтого цвета.

	1 мл
кеторолака трометамин	30 мг

Вспомогательные вещества: октоксинол – 0.07 мг, динатрия эдетат – 1 мг, натрия хлорид – 4.35 мг, этанол – 0.115 мл, пропиленгликоль – 400 мг, натрия гидроксид – 0.725 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы темного стекла класса I (10) – блистеры.

КЕТОРОЛ® (KETOROL) для наружного применения

KETOROLAC

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Гель для наружного применения 2% однородный, прозрачный или полупрозрачный, с характерным запахом.

	1 г
кеторолака трометамин	20 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 300 мг, диметилсульфоксид – 150 мг, карбомер 974Р – 20 мг, метилпарагидроксибензоат натрия – 1.8 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия – 0.2 мг, трометамин (трометамол) – 15 мг, вода очищенная – 390 мг, ароматизатор "Дримон Инде" (триэтилцитрат – 0.09%, масло семян клещевины обыкновенной – 0.14%, изопропилмиристат – 0.3%, диэтилфталат – 24.15%) – 3 мг, этанол – 50 мг, глицерол – 50 мг.

30 г – тубы из ламинированного алюминия (1) – пачки картонные.

КЕТОРОЛАК РОМФАРМ (KETOROLAC ROMPHARM)

KETOROLAC

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, светло-желтого цвета.

	1 мл
кеторолака трометамол	30 мг

Вспомогательные вещества: этанол 96% – 100 мг, натрия хлорид – 4.35 мг, динатрия эдетата дигидрат – 0.5 мг, 1М раствор натрия гидроксида или раствор хлористоводородной кислоты – до pH 7.4-7.5, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

КЛАЙРА® (QLAIRA)

ESTRADIOL VALERATE, DIENOGEST

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, пяти видов.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DD" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета, темно-желтая оболочка; (2 шт. в блистере).

	1 таб.
эстрадиола валерат, микро 20	3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48.36 мг, крахмал кукурузный – 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9.6 мг, повидон 25 – 4 мг, магния стеарат – 0.64 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.5168 мг, макрогол 6000 – 0.3036 мг, тальк – 0.3036 мг, титана диоксид – 0.584 мг, краситель железа оксид желтый – 0.292 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DJ" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета, розовая оболочка; (5 шт. в блистере).

	1 таб.
эстрадиола валерат, микро 20	2 мг
диеногест, микро	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 47.36 мг, крахмал кукурузный – 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9.6 мг, повидон 25 – 4 мг, магния стеарат – 0.64 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.5168 мг, макрогол 6000 – 0.3036 мг, тальк – 0.3036 мг, титана диоксид – 0.83694 мг, краситель железа оксид красный 0.03906 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DH" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета, бледно-желтая оболочка; (17 шт. в блистере).

	1 таб.
эстрадиола валерат, микро 20	2 мг
диеногест, микро	3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 46.36 мг, крахмал кукурузный – 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9.6 мг, повидон 25 – 4 мг, магния стеарат – 0.64 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.5168 мг, макрогол 6000 – 0.3036 мг, тальк – 0.3036 мг, титана диоксид – 0.83694 мг, краситель железа оксид желтый – 0.03906 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DN" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета, красная оболочка; (2 шт. в блистере).

	1 таб.
эстрадиола валерат, микро 20	1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 50.36 мг, крахмал кукурузный – 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9.6 мг, повидон 25 – 4 мг, магния стеарат – 0.64 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.5168 мг, макрогол 6000 – 0.3036 мг, тальк – 0.3036 мг, титана диоксид – 0.5109 мг, краситель железа оксид красный – 0.3651 мг.

Таблетки (плацебо), покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "DT" в правильном шестиугольнике на одной стороне; вид на поперечном разрезе – ядро от белого до почти белого цвета, белая оболочка; (2 шт. в блистере).

Вспомогательные вещества: на 1 таб. (плацебо) – лактозы моногидрат – 52.1455 мг, крахмал кукурузный – 24 мг, повидон 25 – 3.0545 мг, магния стеарат – 0.8 мг.

Состав оболочки: на 1 таб. (плацебо) – гипромеллоза – 1.0112 мг, тальк – 0.2024 мг, титана диоксид – 0.7864 мг.

28 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1), вклеенные в книжку-раскладушку, с календарем приема – пленка.

28 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (3), вклеенные в книжку-раскладушку, с календарем приема – пленка.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Контрацептивный эффект комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) основан на взаимодействии различных факторов, наиважнейшими из которых являются подавление овуляции и изменение свойств цервикальной слизи. Наряду с предупреждением нежелательной беременности, КПК обладают рядом положительных свойств, которые при учете также и отрицательных свойств могут помочь в выборе наиболее подходящего метода контрацепции. У женщин, принимающих КПК, уменьшается болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Кроме того, есть данные о снижении риска развития рака эндометрия и рака яичников.

BAYER
Клайра®
— 28 таблеток покрытых пленочной оболочкой
— для приема внутрь

Эстрогеном в препарате Клайра® является *эстрадиола валерат*, предшественник естественного 17β-эстрадиола человека (1 мг эстрадиола валерата соответствует 0.76 мг 17β-эстрадиола). Эстрогенный компонент, используемый в этом КПК, таким образом, отличается от обычно используемых в КПК эстрогенов, которыми являются синтетические эстрогены – этинилэстрадиол или его предшественник местранол, оба содержащие этинильную группу в положении 17α. Эта группа обуславливает более высокую метаболическую стабильность, однако также и более выраженное действие на печень.

Прием препарата Клайра® ведет к менее выраженному действию на печень по сравнению с трехфазными КПК, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел. Было показано, что влияние на концентрацию ГСПГ и параметры гемостаза менее выражено. В комбинации с диеногестом эстрадиола валерат демонстрирует повышение ЛПВП, тогда как концентрация холестерина ЛПНП несколько снижается.

Диеногест представляет собой прогестаген, действующий при пероральном применении, который характеризуется дополнительными частичными антиандрогенными эффектами. Его эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства незначительны. Благодаря особой химической структуре обеспечивается спектр фармакологического действия, сочетающий наиболее важные преимущества 19-нор-прогестагенов и производных прогестерона.

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований токсичности при многократном введении доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на существование специфического риска для человека. Однако следует учитывать, что половые гормоны способны стимулировать рост ряда гормонозависимых тканей и опухолей.

При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение года использования контрацептива) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Диеногест

Всасывание

После перорального приема диеногест быстро и практически полностью всасывается. C_{max} в сыворотке крови, составляющая 90.5 нг/мл, достигается примерно через 1 ч после перорального приема таблетки Клайры, содержащей 2 мг эстрадиола валерата + 3 мг диеногеста. Биодоступность составляет около 91%. Фармакокинетика диеногеста в дозовом диапазоне от 1 до 8 мг характеризуется зависимостью от дозы.

Одновременный прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания диеногеста.

Распределение

Относительно большая (10%) часть циркулирующего диеногеста находится в несвязанном виде, тогда как около 90% неспецифически связано с альбумином. Диеногест не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), и кортикостероидсвязывающим глобулином (КСГ).

По этой причине отсутствует возможность вытеснения тестостерона из его связи с ГСПГ или кортизола из его связи с КСГ. Какое-либо влияние на физиологические процессы транспорта эндогенных стероидов, следовательно, является маловероятным. V_d диеногеста при равновесной концентрации составляет 46 л после в/в введения 85 мкг меченного тритием диеногеста.

Фармакокинетика диеногеста не зависит от концентрации ГСПГ. C_{ss} достигается через 3 дня приема одной и той же дозы, составляющей 3 мг диеногеста в сочетании с 2 мг эстрадиола валерата. C_{min}, C_{max} и средняя концентрация диеногеста в сыворотке крови при равновесном состоянии составляют соответственно 11.8, 82.9 и 33.7 нг/мл. Средний коэффициент кумуляции по $AUC_{0-24\ ч}$ – 1.24.

Метаболизм

Диеногест почти полностью метаболизируется, в соответствии с известными путями метаболизма стероидных гормонов (гидроксилирование, конъюгирование), с образованием преимущественно гормонально неактивных метаболитов. Метаболиты выводятся очень быстро, так что преобладающей фракцией в плазме крови является неизмененный диеногест.

Общий клиренс после в/в введения меченного тритием диеногеста – 5.1 л/ч.

Выведение

$T_{1/2}$ диеногеста из плазмы крови составляет примерно 11 ч. После приема внутрь в дозе 0.1 мг/кг диеногест выводится в виде метаболитов, которые выводятся почками и через кишечник в соотношении примерно 3:1. После перорального приема 42% дозы выводится в пределах первых 24 ч, а 63% – в пределах 6 дней путем почечной экскреции. Через 6 дней почками и через кишечник выводится в совокупности 86% дозы.

Эстрадиола валерат

Всасывание

После приема внутрь эстрадиола валерат быстро и полностью абсорбируется. Расщепление на эстрадиол и валериановую кислоту происходит в ходе всасывания в слизистой оболочке ЖКТ или во время первого пассажа через печень, в результате чего образуются эстрадиол и его метаболиты – эстрон и эстриол. C_{max} эстрадиола в сыворотке крови, равная 70.6 пг/мл, достигается между 1.5 и 12 ч после разового приема внутрь таблетки, содержащей 3 мг эстрадиола валерата в 1-й день курса. Одновременный прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания эстрадиола валерата.

Метаболизм

Валериановая кислота очень быстро метаболизируется. После приема внутрь примерно 3% дозы становятся непосредственно биодоступными в виде эстрадиола. Эстрадиол подвергается интенсивному эффекту первичного прохождения через печень, и значительная часть введенной дозы метаболизируется уже в слизистой ЖКТ. В совокупности с пресистемным метаболизмом в печени около 95% принятой внутрь дозы метаболизируется до поступления в системную циркуляцию. Основными метаболитами являются эстрон, эстрона сульфат и эстрона глюкуронид.

Распределение

В сыворотке крови 38% эстрадиола связано с ГСПГ, 60% – с альбумином, и 2-3% циркулирует в несвязанном виде. Эстрадиол может незначительно повышать концентрацию ГСПГ в сыворотке крови; этот эффект зависит от дозы. На 21-й день цикла приема концентрация ГСПГ составляла примерно 148% от исходной, а к 28-му дню (завершение фазы приема неактивных таблеток) снизилась приблизительно до 141% от исходной. Кажущийся V_d после в/в введения – 1.2 л/кг.

На фармакокинетику эстрадиола влияет концентрация ГСПГ. У женщин измеряемая концентрация эстрадиола в плазме крови представляет собой совокупность эндогенного эстрадиола и эстрадиола, поступившего при приеме препарата Клайра®. Во время фазы приема таблеток, содержащих 2 мг эстрадиола валерата + 3 мг диеногеста, C_{max} и средняя концентрация эстрадиола в сыворотке крови при равновесном состоянии составляют соответственно 66.0 и 51.6 пг/мл. В течение всего 28-дневного цикла поддерживались стабильные C_{min} эстрадиола в диапазоне от 28.7 до 64.7 пг/мл.

Выведение

Вследствие большого циркулирующего пула сульфатов и глюкуронидов эстрогена, а также кишечно-печеночной рециркуляции, $T_{1/2}$ эстрадиола в терминальной фазе после перорального приема представляет собой комплексный параметр, который зависит от всех этих процессов и находится в диапазоне около 13-20 ч.

Эстрадиол и его метаболиты выводятся главным образом почками, при этом около 10% выводится через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

– пероральная контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетки следует принимать в указанном на упаковке порядке каждый день приблизительно в одно и то же время, при необходимости запивая водой или другой жидкостью. Прием таблеток осуществляется непрерывно. Следует принимать по 1 таб./сут последовательно в течение 28 дней. Каждую новую упаковку начинают после приема последней таблетки из предшествующей календарной упаковки. Менструальноподобное кровотечение обычно начинается во время приема последних таблеток календарной упаковки и может еще не завершиться до начала следующей календарной упаковки. У некоторых женщин менструальноподобное кровотечение начинается после приема первых таблеток из новой календарной упаковки.

Если гормональная контрацепция не использовалась ранее (в предыдущем месяце)

Таблетки начинают принимать в 1-й день естественного менструального цикла женщины (т.е. в 1-й день менструального кровотечения).

Переход с другого комбинированного гормонального контрацептива (другого КПК, вагинального кольца или трансдермального пластыря)

Женщине следует начать прием препарата Клайра® на следующий день после того, как была выпита последняя активная таблетка (таблетка, содержащая активные вещества) из упаковки предыдущего КПК. При использовании вагинального кольца или трансдермального пластыря женщине следует начать прием препарата Клайра® в день их удаления.

Если ранее использовался только прогестагенный метод контрацепции (мини-пили, инъекция, имплант) или внутриматочная система с высвобождением прогестагена (ВМС)

Женщина может перейти на прием препарата Клайра® с мини-пили в любой день (с импланта или ВМС – в день их удаления; с инъекционного метода – в день, на который назначена очередная инъекция), но во всех случаях в течение первых 9 дней приема таблеток рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

После аборта в I триместре беременности

Женщина может начать прием таблеток немедленно. В этом случае в дополнительных мерах контрацепции нет необходимости.

После родов или аборта во II триместре беременности

Следует рекомендовать женщине приступать к приему таблеток на 21-28-й день после родов или аборта во II триместре беременности. Если женщина начала принимать таблетки позднее, то ей рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 9 дней приема таблеток. Однако если половой контакт уже имел место, перед фактическим началом приема препарата Клайра® необходимо исключить беременность, или женщине следует подождать наступления первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Пропущенными (белыми) неактивными таблетками можно пренебречь. Однако их следует выбросить во избежание непреднамеренного продления интервала между приемом активных таблеток.

Пропуск активных таблеток

Если задержка в приеме любой из таблеток составляет *менее 12 ч*, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна выпить пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, а остальные таблетки принимать в обычное время.

Если задержка в приеме любой из таблеток составляет *более 12 ч*, контрацептивная защита может снизиться. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку сразу, как только вспомнит об этом, даже если это будет означать, что ей придется выпить 2 таб. одновременно. Затем необходимо продолжить принимать таблетки в обычное время.

В зависимости от дня менструальноподобного цикла, в который была пропущена таблетка (подробнее см. таблицу 1), требуется применять дополнительные меры контрацепции (например, барьерный метод, в частности презервативы) в соответствии со следующими принципами:

Таблица 1. Правила обращения с пропущенными таблетками

День	Цвет, содержание эстрадиола валерата (ЭВ) и диеногеста (ДНГ)	Правила при пропуске 1 таб. и прошло более 12 ч
1-2	Темно-желтые таблетки (3 мг ЭВ)	Принять пропущенную таблетку немедленно, а следующую таблетку – в обычное время (даже если это означает, что придется принять 2 таб. в один день)
3-7	Розовые таблетки (2 мг ЭВ + 2 мг ДНГ)	Продолжить принимать таблетки в обычном порядке, принять дополнительные меры контрацепции в течение 9 последующих дней
8-17	Бледно-желтые таблетки (2 мг ЭВ + 3 мг ДНГ)	Принять дополнительные меры контрацепции в течение 9 последующих дней
18-24	Бледно-желтые таблетки (2 мг ЭВ + 3 мг ДНГ)	Выбросить текущую календарную упаковку и немедленно начать прием с первой таблетки из новой календарной упаковки. Продолжить принимать таблетки в обычном порядке. Принять дополнительные меры контрацепции в течение 9 последующих дней
25-26	Красные таблетки (1 мг ЭВ)	Немедленно принять пропущенную таблетку, а следующую таблетку – в обычное время (даже если это означает, что придется принять 2 таб. в один день). В дополнительных мерах контрацепции нет необходимости
27-28	Белые таблетки (плацебо)	Выбросить пропущенную таблетку и продолжить прием таблеток в обычном порядке. В дополнительных мерах контрацепции нет необходимости

Допускается принимать не более 2 таб. в один день.

Если женщина забыла начать новую календарную упаковку или пропустила одну или более таблеток с 3-го по 9-й день календарной упаковки, она уже может быть беременна (в том случае, если у нее был половой контакт в течение 7 дней перед пропуском таблетки). Чем больше таблеток (особенно с комбинацией двух активных компонентов в дни с 3-го по 24-й) пропущено и чем ближе они к фазе приема неактивных таблеток, тем выше вероятность беременности.

Если женщина пропускала прием таблеток, и затем в конце календарной упаковки/в начале новой календарной упаковки менструальноподобное кровотечение у нее отсутствовало, следует рассмотреть вероятность беременности.

Рекомендации при желудочно-кишечных расстройствах

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах всасывание может быть неполным, поэтому следует принять дополнительные контрацептивные меры (например, барьерный метод, в частности презервативы).

Если через 3–4 ч после приема активной таблетки возникает рвота, то в данном случае действуют рекомендации, касающиеся пропущенных таблеток, которые приведены в разделе "Прием пропущенных таблеток". Если женщина не хочет менять свою обычную схему приема таблеток, ей необходимо выпить дополнительную таблетку (или таблетки) из новой упаковки.

Пациентам пожилого возраста: препарат Клайра® не показан после наступления менопаузы.

Препарат Клайра® противопоказан у **пациенток с тяжелыми заболеваниями печени** до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму.

Препарат Клайра® специально не изучался у **пациенток с нарушениями функции почек**. Имеющиеся данные не предполагают коррекции режима дозирования у таких пациенток.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По частоте нежелательные эффекты разделяются на частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100) и редкие (≥1/10 000 и <1/1000).

Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		
	Грибковая инфекция, кандидоз влагалища, инфекция влагалища неуточненная	Кандидоз, герпес, синдром предполагаемого гистоплазмоза глаз, разноцветный лишай, инфекция мочевыводящих путей, бактериальный вагиноз, вульвовагинальная грибковая инфекция
Метаболизм и алиментарные нарушения		
	Повышение аппетита	Задержка жидкости, гипертриглицеридемия

Со стороны нервной системы		
Головная боль (в т.ч. головная боль напряжения)	Депрессия/снижение настроения, снижение либидо, психическое нарушение, изменения настроения, головокружение	Аффективная лабильность, агрессивность, тревожность, дисфория, повышение либидо, нервозность, беспокойство, нарушение сна, стресс, нарушение внимания, парестезии, вертиго
Со стороны органа зрения		
		Непереносимость контактных линз
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
	Повышение АД, мигрень (в т.ч. с аурой и без ауры)	Кровотечение из варикозно расширенных вен, приливы жара к лицу, снижение АД, боли по ходу вен
Со стороны пищеварительной системы		
Боли в животе (в т.ч. вздутие живота)	Диарея, тошнота, рвота	Гастроэзофагеальный рефлюкс
Со стороны гепатобилиарной системы		
		Повышение активности АЛТ, очаговая узелковая гиперплазия печени
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Акне	Алопеция, зуд (в т.ч. генерализованный зуд и зудящая сыпь), сыпь (в т.ч. пятнистая сыпь)	Аллергическая кожная реакция, включая аллергический дерматит и крапивницу, хлоазма, дерматит, гирсутизм, гипертрихоз, нейродермит, нарушение пигментации, себорея, поражение кожи неуточненное, включая ощущение натянутости кожи
Со стороны костно-мышечной системы		
		Боли в спине, мышечные спазмы, ощущение тяжести
Со стороны половой системы		
Аменорея, дискомфорт в молочных железах, боли в молочных железах, нарушения в области сосков, боли в сосках, дисменорея, нерегулярные менструальноподобные кровотечения (метроррагия)	Увеличение молочных желез, диффузное уплотнение молочных желез, дисплазия эпителия шейки матки, дисфункциональное маточное кровотечение, диспареуния, фиброзно-кистозная мастопатия, меноррагия, кисты в яичниках, боли в тазовой области, предменструальный синдром, лейомиома матки, спазмы матки, выделения из влагалища, сухость в вульвовагинальной области	Доброкачественное новообразование в молочной железе, киста молочной железы, кровотечение во время полового сношения, галакторея, кровотечение из влагалища, гипоменорея, задержка менструальноподобного кровотечения, разрыв кисты яичника, ощущение жжения во влагалище, маточное/влагалищное кровотечение (в т.ч. мажущие выделения, запах из влагалища, вульвовагинальный дискомфорт)
Общие симптомы		
Повышение массы тела	Раздражительность, отек, снижение массы тела	Лимфаденопатия, боль за грудиной, утомляемость, недомогание

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Клайра® не должен применяться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Препарат должен быть немедленно отменен, если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне его приема:

- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт в настоящее время или в анамнезе);
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие выраженных или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. обширное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, осложненные заболевания клапанного аппарата сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия);
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами, в т.ч. в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени);
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные опухоли (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- повышенная чувствительность к активным веществам или любому из вспомогательных веществ.

С *осторожностью*

Если какие-либо из заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно соотнести потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Клайра® в каждом индивидуальном случае:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии (курение, ожирение, дислипопротеинемия, артериальная гипертензия, мигрень, заболевания клапанов сердца, нарушение сердечного ритма, длительная иммобилизация, обширные хирургические вмешательства, обширная травма);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения (сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидноклеточная анемия);
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, холестатическая желтуха, холестатический зуд, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденхема);
- послеродовый период.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Прием препарата Клайра® противопоказан во время беременности. Если беременность наступила на фоне применения препарата Клайра®, дальнейший прием необходимо прекратить. Однако крупномасштабные эпидемиологические исследования не выявили увеличения риска развития врожденных дефектов у детей, родившихся у женщин, которые использовали КПК до беременности, равно как и тератогенного воздействия КПК при их случайном приеме в начале беременности.

КПК могут влиять на лактацию, поскольку они способны уменьшать объем вырабатываемого грудного молока, а также изменять его состав. Следовательно, КПК обычно не рекомендуется использовать до окончания периода лактации. Небольшое количество контрацептивных гормонов и/или их метаболитов может выделяться с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если какие-либо из заболеваний/состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно соотнести потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Клайра® в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КПК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как ТГВ, ТЭЛА, ИМ и цереброваскулярные нарушения). Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов, преимущественно в течение первых 3 мес. Повышенный риск присутствует после первоначального использования КПК или возобновления использования одного и того же или разных КПК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более).

Общий риск ВТЭ у пациентов, принимающих низкодозированные КПК (содержание этинилэстрадиола – менее 50 мкг), в 2-3 раза выше, чем у пациенток, которые не принимают КПК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

ВТЭ может привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как ТГВ или ТЭЛА, может произойти при использовании любых КПК.

Крайне редко при использовании КПК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых артерий и вен или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением КПК отсутствует. Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества выкуриваемых сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Клайра®;
- ожирения (индекс массы тела более чем 30 кг/м^2);
- дислипопротеинемии;
- артериальной гипертензии;
- мигрени;
- заболеваний клапанов сердца;
- фибрилляции предсердий;
- длительной иммобилизации; обширного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травме. В подобных ситуациях целесообразно прекратить прием препарата Клайра® (при плановой операции – по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять прием в течение 2 нед после окончания иммобилизации.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии ВТЭ остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде. Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии. Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Клайра® (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема данного препарата.

К биохимическим факторам, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, относятся следующие: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы следует учитывать, что лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (содержание этинилэстрадиола – менее 50 мкг).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска, связываемым с развитием рака шейки матки, является персистирующая папилломавирусная инфекция (ПВИ). Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КПК. Связь с приемом КПК не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний шейки матки и особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований выявил небольшое увеличение относительного риска (ОР = 1.24) развития рака молочной железы у женщин, принимающих КПК в настоящее время. Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин моложе 40 лет, некоторое увеличение числа диагностированного рака молочной железы у женщин, принимающих КПК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КПК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КПК. У женщин, когда-либо использовавших КПК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КПК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. При появлении сильных болей в верхних отделах живота, увеличения размеров печени или признаков внутрибрюшного кровотечения у женщин, принимающих КПК, при дифференциальной диагностике необходимо исключить опухоли печени.

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КПК.

Хотя небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КПК, клинически значимое повышение отмечалось редко. Однако если на фоне приема препарата Клайра® развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата Клайра® при необходимости можно возобновить, если посредством гипотензивной терапии удается достичь нормальных показателей АД.

Следующие состояния развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КПК, но их связь с приемом КПК не доказана: желтуха и/или холестатический зуд, холелитиаз, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденхема, герпес беременных, обусловленная отосклерозом потеря слуха.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут индуцировать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать отмены препарата Клайра® до тех пор, пока показатели функции печени не придут в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые при беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата Клайра®.

Хотя КПК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, которые используют препарат Клайра®. Тем не менее, женщины, страдающие сахарным диабетом, во время приема препарата Клайра® нуждаются в тщательном наблюдении.

Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КПК.

Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе.

Женщинам, склонным к развитию хлоазмы, в период приема препарата Клайра® следует избегать воздействия солнца или УФ-излучения.

Влияние на лабораторные тесты

Прием препарата Клайра® может влиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические параметры функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию транспортных белков в плазме, например КСГ и фракции липидов/липопротеидов, параметры углеводного обмена, свертывания и фибринолиза. Эти изменения обычно остаются в пределах лабораторных норм.

Медицинские осмотры

Перед началом применения препарата Клайра® необходимо тщательно оценить противопоказания к назначению препарата на основании анамнеза жизни, семейного анамнеза женщины, а также общемедицинского и гинекологического обследования. Частота и характер этих обследований должны основываться на существующих нормах медицинской практики при необходимом учете индивидуальных особенностей каждой пациентки. Как правило, измеряется АД, проверяется состояние молочных желез, брюшной полости и органов малого таза, включая цитологию шейки матки.

Необходимо разъяснять женщинам, что препарат Клайра® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Клайра® может быть снижена при пропуске таблеток с активными компонентами, желудочно-кишечных расстройствах во время приема таблеток с активными компонентами или на фоне сопутствующего лекарственного лечения.

Недостаточный контроль менструальноподобного цикла

На фоне использования препарата Клайра®, особенно в первые месяцы приема, могут возникать нерегулярные менструальноподобные кровотечения (мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения). Поэтому оценка любых нерегулярных менструальноподобных кровотечений должна проводиться только после периода адаптации, который составляет приблизительно 3 менструальноподобных цикла.

Если нерегулярные менструальноподобные кровотечения повторяются или впервые возникают после предшествующих регулярных циклов, следует рассмотреть также вероятность причин негормонального характера и провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности. Подобные мероприятия могут включать диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин во время приема неактивных таблеток белого цвета менструальноподобное кровотечение может не развиться. Если прием препарата Клайра® осуществлялся в соответствии с правилами, указанными в разделе "Режим дозирования", беременность маловероятна. Однако если перед первым отсутствовавшим менструальноподобным кровотечением таблетки принимались нерегулярно или отсутствуют подряд 2 менструальноподобных кровотечения, не следует продолжать использование препарата Клайра® до тех пор, пока не будет исключена беременность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не отмечено отрицательного влияния препарата Клайра® на способность к управлению автомобилем и работу с механизмами, однако пациентки, у которых в течение периода адаптации (первые 3 мес приема препарата) отмечаются эпизоды головокружений и нарушение концентрации внимания, должны соблюдать осторожность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: о серьезных нарушениях при передозировке препаратом Клайра® не сообщалось. На основании суммарного опыта применения КПК – симптомы, которые могут отмечаться при передозировке активных таблеток: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения или метроррагия.

Лечение: симптоматическое.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние других лекарственных средств на активные компоненты препарата Клайра®

Взаимодействие КПК с другими ЛС может приводить к прорывным маточным кровотечениям и/или отсутствию контрацептивного эффекта.

Следующие типы взаимодействия были описаны в литературе по КПК в целом или изучались в процессе клинических исследований препарата Клайра®.

Индукторы или ингибиторы отдельных ферментов (изофермента CYP3A4)

Индукторы изоферментов. Может иметь место взаимодействие с лекарственными средствами, индуцирующими микросомальные ферменты (например, системы цитохрома P450), в результате чего клиренс половых гормонов может увеличиваться (фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофульвин, а также препараты, содержащие зверобой продырявленный). Сообщалось, что влияние на печеночный метаболизм также могут оказывать ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации.

Влияние на энтерогепатическую циркуляцию. На фоне приема определенных групп антибиотиков (например, пенициллиновой и тетрациклиновой групп) может снижаться энтерогепатическая циркуляция эстрогенов, что может приводить к снижению концентрации эстрадиола.

Женщинам, которые получают лечение препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты, или антибиотиками, в дополнение к препарату Клайра® рекомендуется временно использовать барьерный метод контрацепции или выбрать иной метод контрацепции. Барьерный метод предохранения следует использовать в течение всего периода приема сопутствующих препаратов и еще в течение 28 дней после их отмены.

Ингибиторы изоферментов. Одновременный прием рифампицина вместе с таблетками, содержащими эстрадиола валерат и диеногест, приводил к существенному снижению C_{ss} и системной экспозиции диеногеста и эстрадиола. Системная экспозиция диеногеста и эстрадиола при равновесной концентрации, измеряемая на основе $AUC_{0-24\ ч}$, снизилась соответственно на 83% и 44%.

Известные ингибиторы CYP3A4, такие как азольные противогрибковые препараты, циметидин, верапамил, макролиды, дилтиазем, антидепрессанты и грейпфрутовый сок, могут повышать концентрацию диеногеста в плазме крови. При одновременном приеме с мощным ингибитором кетоконазолом величина $AUC_{0-24\ ч}$ в равновесном состоянии у диеногеста возросла на 186%, а у эстрадиола – на 57%. При одновременном применении с умеренным ингибитором эритромицином величина $AUC_{0-24\ ч}$ у диеногеста и эстрадиола в равновесном состоянии увеличилась соответственно на 62% и 33%.

Эффекты препарата Клайра® в отношении других лекарственных средств: КПК могут влиять на метаболизм ряда других лекарственных средств (например, ламотриджина), что может приводить либо к повышению, либо к снижению концентрации этих веществ в плазме крови и тканях. Однако исходя из данных исследований in vitro, ингибирование ферментов CYP при применении препарата Клайра® в терапевтической дозе маловероятно.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не 30°C. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

КЛАРИТИН® (CLARITINE®)

LORATADINE

зарегистрировано и произведено
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого или почти белого цвета, не содержащие посторонних включений, овальные, на одной стороне имеется риска, товарный знак "Чашка и колба" и цифра "10", другая сторона гладкая.

	1 таб.
лоратадин	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 71.3 мг, крахмал кукурузный – 18 мг, магния стеарат – 0.7 мг.

7 шт. – блистеры (1, 2, 3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1, 2, 3) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (1, 2, 3) – пачки картонные.

✧ ***Сироп*** бесцветный или желтоватого цвета, прозрачный, не содержащий видимых частиц.

	1 мл
лоратадин	1 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 100 мг, глицерол – 100 мг, лимонной кислоты моногидрат – 9.6 мг (или лимонная кислота безводная – 8.78 мг), натрия бензоат – 1 мг, сахароза (гранулированная) – 600 мг, ароматизатор искусственный (персиковый) – 2.5 мг, вода очищенная – q.s. до 1 мл.

60 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с ложкой-дозатором или градуированным шприцем на 5 мл – пачки картонные.

120 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с ложкой-дозатором или градуированным шприцем на 5 мл – пачки картонные.

Кларитин
Противоаллергическое средство при аллергическом рините, кожных аллергических заболеваниях
Кларитин
24 часа
Лоратадин 10 мг
Устраняет симптомы аллергии:
Не вызывает сонливости*
10 таблеток

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

КЛАРИТРОМИЦИН (CLARITHROMYCIN)

CLARITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, белого цвета; содержимое капсул – порошок или уплотненная масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета, распадающаяся при нажатии стеклянной палочкой.

	1 капс.
кларитромицин	250 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 27.4 мг, крахмал кукурузный – 10.5 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский) – 14.5 мг, кроскармеллоза натрия – 6.4 мг, полисорбат 80 – 1.6 мг, кальция стеарат – 3.2 мг, тальк – 6.4 мг.

Состав капсул твердых желатиновых: желатин, титана диоксид.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

КЛАРИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА (CLARITHROMYCIN ZENTIVA)

CLARITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA SAGLIK URUNLERI SANAYI VE TICARET A.S.
(Турция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые; вид на изломе – от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
кларитромицин	250 мг

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 35 мг, крахмал прежелатинизированный – 65 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 85.3 мг, кремния диоксид коллоидный – 7.2 мг, повидон К30 – 20 мг, стеариновая кислота – 12.5 мг, тальк – 17.5 мг, магния стеарат – 7.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипролоза – 1 мг, гипромеллоза (вязкость 15 спз) – 13 мг, пропиленгликоль – 8.6 мг, сорбитана олеат модифицированный – 1 мг, ванилин – 0.55 мг, титана диоксид – 3 мг, краситель хинолиновый желтый – 0.5 мг, сорбиновая кислота – 0.55 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной из сторон; вид на изломе – от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
кларитромицин	500 мг

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 70 мг, крахмал прежелатинизированный – 130 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 170.6 мг, кремния диоксид коллоидный – 14.4 мг, повидон К30 – 40 мг, стеариновая кислота – 25 мг, тальк – 35 мг, магния стеарат – 15 мг.

Состав пленочной оболочки: гипролоза – 2 мг, гипромеллоза (вязкость 15 спз) – 26 мг, пропиленгликоль – 17.2 мг, сорбитана олеат модифицированный – 2 мг, ванилин – 1.1 мг, титана диоксид – 6 мг, краситель хинолиновый желтый – 0.5 мг, сорбиновая кислота – 1.1 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

КЛАРОТАДИН® (CLAROTADINE)

LORATADINE

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
(Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

	1 таб.
лоратадин	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 110 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 75 мг, кальция стеарат – 2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 3 мг.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

✧ ***Сироп*** от светло-желтого до желтого цвета, прозрачный, со слабым фруктовым запахом.

	100 мл
лоратадин	100 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 35 г, пропиленгликоль – 20 г, бензойная кислота – 0.1 г, лимонная кислота – 0.3 г, этанол 96% – 1.58 г, краситель тропеолин О – 0.001 г, ароматизатор апельсиновый – 0.08 г, вода очищенная – до 100 мл.

100 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой – пачки картонные.

КЛАФОРАН® (CLAFORAN®)

CEFOTAXIME

зарегистрировано
AVENTIS PHARMA Limited (Великобритания)
произведено
PATHEON UK Ltd. (Великобритания)
или ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления раствора для в/в и в/м введения белого или желтовато-белого цвета.

	1 фл.
цефотаксим натрия	1.048 г,
что соответствует содержанию цефотаксима	1 г

Флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

⭑КЛАЦИД® (KLACID) для инфузий

CLARITHROMYCIN

зарегистрировано
ABBOTT FRANCE (Франция)
произведено
FAMAR L' Aigle (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до почти белого цвета, со слабым ароматическим запахом.

	1 фл.
кларитромицин	500 мг

Вспомогательные вещества: лактобионовая кислота – 252.7 мг, натрия гидроксид 4% – до pH 4.8-6.0.

500 мг – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

№G656
КЛАЦИД®
Кларитромицин
500 мг
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
ABBOTT

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик группы макролидов. Оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей бактерий и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность in vitro в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно $\log_2$ разведение.

Кларитромицин in vitro высоко эффективенв отношении Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae. Оказывает бактерицидное действие в отношении Helicobacter pylori, данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.

Кроме того, данные in vitro и in vivo указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий Enterobacteriaceae и Pseudomonas spp., также как и другие не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как in vitro, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе "Показания".

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes; *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Haemophilus influenzae, Haemophilus parainftuenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila; *другие микроорганизмы:* Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR), *микобактерии* Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex (MAC): комплекс, включающий Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare.

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина.

Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Helicobacter pylori

Чувствительность Helicobacter pylori к кларитромицину изучалась на изолятах Helicobacter pylori, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы Helicobacter pylori, у 2-х – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты Helicobacter pylori были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие in vitro в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов (однако безопасность и эффективность использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным).

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Streptococcus agalactiae, стрептококки (группы C, F, G), стрептококки группы Viridans; *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Bordetella pertussis, Pasteurella multocida; *анаэробные грамположительные микроорганизмы:* Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes; *анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Bacteroides melaninogenicus; *спирохеты:* Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum; *кампилобактерии:* Campylobacter jejuni.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-OH-кларитромицин). Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет Haemophilus influenzae, в отношении которого эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении Haemophilus influenzae в условиях in vitro и in vivo в зависимости от штамма бактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Здоровые

В клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев кларитромицин вводили в/в однократно в дозах 75 мг, 125 мг, 250 мг и 500 мг в объеме 100 мл в виде инфузии в течение 30 мин, а также в дозах 500 мг, 750 мг или 1000 мг в 250 мл в течение более чем 60 мин. C_{max} кларитромицина составили от 5.16 мкг/мл до 9.4 мкг/мл после инфузии 500 мг и 1000 мг кларитромицина в течение 60 мин соответственно. C_{max} 14-гидроксикларитромицина составляла 0.66 мкг/мл после инфузии 500 мг и 1.06 мкг/мл после введения 1000 мг кларитромицина в течение 60 мин.

В равновесном состоянии терминальный $T_{1/2}$ кларитромицина зависит от дозы препарата и составляет от 3.8 ч до 4.5 ч при введении в дозах от 500 мг до 1000 мг за 60 мин соответственно. 14-гидроксикларитромицин продемонстрировал дозозависимое увеличение $T_{1/2}$ при применении в более высоких дозах и составил 7.3 ч после введения 500 мг и 9.3 ч после введения 1000 мг в течение 60 мин.

Среднее значение AUC кларитромицина продемонстрировало нелинейное дозозависимое увеличение с 22.29 ч×мкг/мл после введения в дозе 500 мг до 53.26 ч×мкг/мл после введения в дозе 1000 мг. Среднее значение AUC 14-гидроксикларитромицина составила от 8.16 ч×мкг/мл до 14.76 ч×мкг/мл при введении в тех же дозах в течение 60 мин.

В 7-дневном клиническом исследовании кларитромицин вводили в/в многократно в дозах 125 мг и 250 мг в объеме 100 мл в течение более 30 мин и в дозах 500 мг и 750 мг в объеме 250 мл в течение более чем 60 мин через каждые 12 ч. В этом исследовании значение C_{max} в равновесном состоянии увеличивались от 5.5 мкг/мл при введении в дозе 500 мг до 8.6 мкг/мл – в дозе 750 мг. В равновесном состоянии терминальный $T_{1/2}$ кларитромицина после инфузии в течение более чем 60 мин в дозах 500 мг и 750 мг составил 5.3 ч и 4.8 ч соответственно. C_{max} 14-гидроксикларитромицина в равновесном состоянии после введения в дозах 500 мг и 750 мг увеличился с 1.02 мкг/мл до 1.37 мкг/мл. $T_{1/2}$ для этого метаболита у групп, которым вводили препарат в дозах 500 мг или 750 мг составила 7.9 ч и 5.4 ч соответственно. Фармакокинетика 14-гидроксикларитромицина не зависела от дозы.

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит 14-гидроксикларитромицин хорошо распределяются в тканях и жидкостях организма.

Концентрация препарата в тканях и сыворотке крови представлены в таблице:

Концентрация (доза 250 мг каждые 12 ч)

Вид ткани	Ткань (мкг/г)	Сыворотка (мкг/мл)
Миндалины	1.6	0.8
Легкие	8.8	1.7

Пациенты с микобактериальными инфекциями

В настоящее время нет обобщенных данных по в/в применению кларитромицина при микобактериальных инфекциях у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией; имеются фармакокинетические данные применения кларитромицина в форме таблеток при этих инфекциях. C_{ss} кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией после применения кларитромицина в обычных дозах была сходной с таковой у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрация антибиотика может значительно превышать обычные.

При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Увеличение концентрации в плазме и более длительный $T_{1/2}$ при назначении кларитромицина в более высоких дозах согласуются с известной нелинейностью фармакокинетики препарата.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних отделов дыхательных путей (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные Mycobacterium avium и Mycobacterium intracellulare;
- локализованные инфекции, вызванные Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum и Mycobacterium kansasii.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяется для в/в инфузий. Запрещено в/м и болюсное введение препарата.

Рекомендуемая доза составляет 1 г/сут, разделенная на 2 равные дозы, каждая из которых вводится в/в после растворения в соответствующем растворителе капельно в течение 60 мин и более.

Пациенты с микобактериальными инфекциями

Данных по применению кларитромицина в/в у пациентов с ослабленным иммунитетом нет. У ВИЧ-инфицированных пациентов кларитромицин применялся внутрь.

При *локализованных и диссеминированных микобактериальных инфекциях, вызванных Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii,* рекомендуемая доза кларитромицина для **взрослых** составляет 1 г/сут в 2 приема. В/в терапия у тяжелых больных может быть ограничена 2-5 днями с возможным последующим переходом, по решению врача, на прием кларитромицина внутрь.

Пациентам с нарушением функции почек и КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить вдвое от обычно рекомендуемой дозы.

Правила приготовления раствора для инфузий

1) Добавляют 10 мл стерильной воды для инъекций во флакон с 500 мг лиофилизата. Рекомендуется использовать только стерильную воду для инъекций, поскольку любой другой растворитель может вызвать образование осадка. Нельзя использовать растворители, содержащие консерванты или неорганические соли.

Приготовленный раствор препарата, полученный описанным выше способом, содержит достаточное количество консерванта и имеет концентрацию 50 мг/мл кларитромицина.

Приготовленный раствор препарата следует использовать немедленно после его приготовления. Если препарат не используется сразу, рекомендуется хранить его не более 24 ч при температуре от 2° до 8°C в асептических условиях.

2) Перед введением, приготовленный раствор препарата (500 мг в 10 мл воды для инъекций) должен быть добавлен не менее чем к 250 мл одного из следующих растворителей для в/в введения: 5% раствор глюкозы в растворе Рингера лактат, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера лактат, 5% раствор глюкозы в 0.3% растворе натрия хлорида, 5% раствор глюкозы в 0.45% растворе натрия хлорида, 0.9% раствор натрия хлорида.

Полученный раствор препарата рекомендуется использовать немедленно после его приготовления. Если полученный раствор не используется сразу, следует обеспечить его хранение в асептических условиях не более 24 ч при температуре от 2° до 8°C. После этого срока не рекомендуется дальнейшее хранение и использование раствора кларитромицина в/в.

Не следует смешивать раствор с какими-либо лекарственными средствами или растворителями, если не была первично установлена их физическая или химическая совместимость с кларитромицином в/в.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), частота неизвестна (побочные эффекты из опыта постмаркетингового применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Аллергические реакции: часто – сыпь; нечасто – анафилактоидная реакция[1], гиперчувствительность, дерматит буллезный[1], зуд, крапивница, макуло-папулезная сыпь[3]; частота неизвестна – анафилактическая реакция, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница; нечасто – потеря сознания[1], дискинезия[1], головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость[3]; частота неизвестна – судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений ("кошмарные" сновидения), парестезия, мания.

Со стороны кожных покровов: часто – интенсивное потоотделение; частота неизвестна – акне, геморрагии.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия, снижение аппетита; частота неизвестна – гипогликемия.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечный спазм[3], костно-мышечная скованность[1], миалгия[2]; частота неизвестна – рабдомиолиз[2]*, миопатия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боли в области живота; нечасто – эзофагит[1], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь[2], гастрит, прокталгия[2], стоматит, глоссит, вздутие живота[4], запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаз[4], гепатит, в т.ч. холестатический или гепатоцеллюлярный[4]; частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – астма[1], носовое кровотечение[2], тромбоэмболия легочной артерии[1].

Со стороны органов чувств: часто – дисгевзия, извращение вкуса; нечасто – вертиго, нарушение слуха, звон в ушах; частота неизвестна – глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – вазодилатация[1]; нечасто – остановка сердца[1], фибрилляция предсердий[1], удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолия[1], трепетание предсердий; частота неизвестна – желудочковая тахикардия, в т.ч. типа "пируэт".

Со стороны лабораторных показателей: часто – отклонение в печеночной пробе; нечасто – повышение концентрации креатинина[1], повышение концентрации мочевины[1], изменение отношения альбумин-глобулин[1], лейкопения, нейтропения[4], эозинофилия[4], тромбоцитемия[3], повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТ[4], ЩФ[4], ЛДГ[4]; частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения, глипогликемия, увеличение значения МНО, удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

Со стороны организма в целом: очень часто – флебит в месте инъекции[1]; часто – боль в месте инъекции[1], воспаление в месте инъекции[1]; нечасто – недомогание[4], гипертермия[3], астения, боль в грудной клетке[4], озноб[4], утомляемость[4].

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – целлюлит[1], кандидоз, гастроэнтерит[2], вторичные инфекции[3] (в т.ч. вагинальные); частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожа.

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИД и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг/сут, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в области живота, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение активности АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость во рту.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормы (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение активности АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

* В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

[1] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

[2] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

[3] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

[4] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, таблетки покрытые пленочной оболочкой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременный прием кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином;
- одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин;
- одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения;
- одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз;
- одновременный прием кларитромицина с колхицином;
- одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином;
- наличие в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа "пируэт";
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к кларитромицину, другим компонентам препарата и к другим макролидам.

С *осторожностью:*

- почечная недостаточность средней и тяжелой степени;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени;
- одновременный прием с кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для в/в применения;

- одновременный прием кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами;
- одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин;
- одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный;
- одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин);
- одновременный прием с блокаторами "медленных" кальциевых каналов, которые метаболизируется изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- ИБС, тяжелая сердечная недостаточность, гипомагниемия, выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин);
- одновременный прием антиаритмических препаратов IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол);
- беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения кларитромицина при беременности и в период грудного вскармливания не установлена.

Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае отсутствия альтернативной терапии, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выводится с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Длительное применение антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию.

При применении кларитромицина сообщалось о случаях печеночной дисфункции (повышение активности печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, связанные, как правило, с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в т.ч. кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту Clostridium difficile. Псевдомембранозный колит, вызванный Clostridium difficile, необходимо подозревать у всех пациентов, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.

Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд/мин), а также при одновременном применении с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол). При данных состояниях и при одновременном применении кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль электрокардиограммы на предмет увеличения интервала QT.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиотикам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Учитывая растущую резистентность Streptococcus pneumoniae к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызваны Staphylococcus aureus и Streptococcus pyogenes. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных Corynebacterium minutissimum, заболеваниях acne vulgaris и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя использовать лечение пенициллином.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию.

При одновременном применении с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: нет сообщений о случаях передозировки при в/в введении кларитромицина. Тем не менее, отчеты указывают на то, что применение кларитромицина внутрь в больших дозах может вызвать симптомы нарушений со стороны ЖКТ. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема кларитромицина в дозе 8 г описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: в случае передозировки следует прекратить в/в применение кларитромицина и начать проводить соответствующую симптоматическую терапию; гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение следующих препаратов одновременно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

При совместном приеме кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к увеличению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые исследования показывают, что при одновременном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая ЦНС. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и совместное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин совместно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин). В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования CYP3A кларитромицином. При одновременном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их одновременного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-гидроксикларитромицина – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при одновременном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям МАС, может меняться общая активность в отношении их возбудителей, поэтому для лечения МАС следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

Одновременное применение флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза/сут у 21 здорового добровольца привело к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и AUC на 33% и 18% соответственно. При этом одновременное применение значительно не влияло на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае одновременного применения с флуконазолом не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что одновременное применение ритонавира в дозе 200 мг каждые 8 ч и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 ч привело к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При одновременном применении с ритонавиром C_{max} кларитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182% и AUC увеличилась на 77%. Было отмечено полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной функцией печени не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%. Ритонавир не следует принимать одновременно с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/сут.

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа "пируэт" при одновременном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном применении кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет увеличения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

При постмаркетинговом применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A , и препаратов, первично метаболизирующихся CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируется этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к агонистам изофермента CYP3A относятся следующие препараты, противопоказанные к одновременному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи. К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты

При одновременном применении варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. При необходимости одновременного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Омепразол

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 ч) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При одновременном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены (C_{max}, AUC_{0-24}, и $T_{1/2}$ увеличились на 30%, 89% и 34% соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 ч составило 5.2 при приеме омепразола в отдельности и 5.7 при применении омепразола одновременно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием CYP3A. В то же время CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов одновременно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

При одновременном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной CYP2D6, метаболизм происходит через CYP3A. В этой группе населения подавление CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг 2 раза/сут), отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2.7 раза после в/в введения мидазолама и в 7 раз после перорального приема. Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При одновременном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС, например, сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействие с другими препаратами

Аминогликозиды

При одновременном приеме кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами, необходимо соблюдать осторожность и контролировать функции вестибулярного и слухового аппаратов как во время терапии, так и после ее окончания.

Колхицин

Колхицин является субстратом как CYP3A, так и белка-переносчика P-гликопротеида (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном применении с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами с почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано.

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом для Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действию дигоксина. Одновременное применение дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При одновременном применении кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 ч.

Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших кларитромицин в виде суспензии с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина в/в.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействии ингибиторов CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при одновременном применении с кларитромицином, рекомендуется определение их сывороточных концентраций, т.к. имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Совместное применение кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) и атазанавира (400 мг 1 раз/сут) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-OH-кларитромицина на 70%, с увеличением AUC атазанавира на 28%. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени (КК 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг/сут, не следует применять одновременно с ингибиторами протеаз.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина с блокаторами медленных кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, также как и блокаторов медленных кальциевых каналов, могут повышаться при одновременном применении. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактацидоз возможны при одновременном применении кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза/сут) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177% и 187% соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственного взаимодействия при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При применении саквинавира одновременно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆КЛАЦИД® (KLACID) таблетки

CLARITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
ABBOTT S.R.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
кларитромицин	250 мг

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 35 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 85 мг, крахмал прежелатинизированный – 65 мг, кремния диоксид – 7.2 мг, повидон – 20 мг, стеариновая кислота – 12.5 мг, магния стеарат – 7.5 мг, тальк – 17.5 мг, хинолиновый желтый (E104) – 0.3 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 13 мг, гипролоза – 1 мг, пропиленгликоль – 8.6 мг, сорбитана моноолеат – 1 мг, титана диоксид – 3 мг, сорбиновая кислота – 0.55 мг, ванилин – 0.55 мг, хинолиновый желтый (E104) – 0.8 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

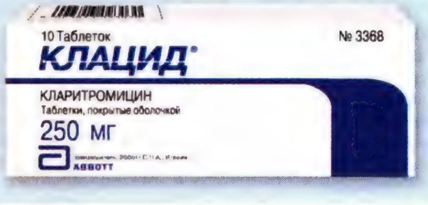
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые.

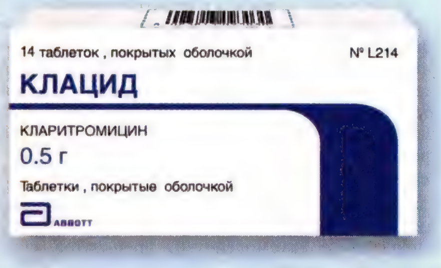
	1 таб.
кларитромицин	500 мг

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза – 65.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 183.9 мг, кремния диоксид – 12 мг, повидон – 25.5 мг, стеариновая кислота – 21 мг, магния стеарат – 12.6 мг, тальк – 29.4 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 22.1 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 1.7 мг, пропиленгликоль – 14.62 мг, сорбитана моноолеат – 1.7 мг, титана диоксид – 5.1 мг, сорбиновая кислота – 0.94 мг, ванилин – 0.94 мг, хинолиновый желтый (E104) – 0.07 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.




14 таблеток , покрытых оболочкой
№ L214
КЛАЦИД
КЛАРИТРОМИЦИН
0.5 г
Таблетки , покрытые оболочкой
ABBOTT

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик группы макролидов. Оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность in vitro в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно $\log_2$ разведение.

Кларитромицин in vitro *высоко эффективен* в отношении Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae. Оказывает бактерицидное действие в отношении Helicobacter pylori; данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.

Кроме того, данные in vitro и in vivo указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий Enterobacteriaceae и Pseudomonas spp., также как и другие не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как in vitro, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе "Показания".

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes; *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Haemophilus influenzae, Haemophilus parainftuenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila; *другие микроорганизмы:* Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR), *микобактерии* Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex (MAC): комплекс, включающий Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare.

Бета-лактамазы не влияют на активность кларитромицина.

Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Helicobacter pylori

Чувствительность Helicobacter pylori к кларитромицину изучалась на изолятах Helicobacter pylori, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы Helicobacter pylori, у 2-х – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты Helicobacter pylori были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие in vitro в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов (однако безопасность и эффективность использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным).

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Streptococcus agalactiae, стрептококки (группы C, F, G), стрептококки группы Viridans; *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Bordetella pertussis, Pasteurella multocida; *анаэробные грамположительные микроорганизмы:* Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes; *анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Bacteroides melaninogenicus; *спирохеты:* Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum; *кампилобактерии:* Campylobacter jejuni.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-ОН-кларитромицин). Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет Haemophilus influenzae, в отношении которого эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении Haemophilus influenzae в условиях in vitro и in vivo в зависимости от штамма бактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Препарат быстро всасывается в ЖКТ. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. При многократном приеме препарата кумуляции практически не обнаружено, и характер метаболизма в организме человека не изменялся. Прием пищи непосредственно перед приемом препарата увеличивал биодоступность препарата в среднем на 25%. Кларитромицин может применяться до еды или во время еды.

Распределение, метаболизм, выведение

In vitro кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70% в концентрации от 0.45 до 4.5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание снижается до 41%, вероятно в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

Исследования in vivo на животных показали, что кларитромицин присутствует во всех тканях, за исключением ЦНС, в концентрациях, в несколько раз превышающих плазменные. Наиболее высокие концентрации (в 10-20 раз выше плазменных) обнаруживались в печени и легких.

Здоровые

При назначении кларитромицина в дозе 250 мг 2 раза/сут C_{max} кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме достигались через 2-3 дня и составляли 1 мкг/мл и 0.6 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ исходного препарата и его основного метаболита составляли соответственно 3-4 ч и 5-6 ч соответственно.

При назначении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза/сут C_{max} кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина в плазме достигались после 5-ого приема и составляли в среднем 2.7-2.9 мкг/мл и 0.88-0.83 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ исходного препарата и его основного метаболита составляли соответственно 4.5-4.8 ч и 6.9-8.7 ч.

C_{max} 14-ОН-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, в то время как $T_{1/2}$ как кларитромицина, так и его гидроксилированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы.

Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксилированных и N-деметилированных продуктов при применении в высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почками выводится около 37.9% после перорального приема кларитромицина в дозе 250 мг и 46% после приема кларитромицина в дозе 1200 мг; кишечником выводится около 40.2% и 29.1% соответственно.

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит 14-ОН-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при пероральном приеме незначительна (т.е. только 1-2% от концентрации в сыворотке крови при нормальной проницаемости ГЭБ). Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

В таблице приведены примеры тканевых и сывороточных концентраций после приема препарата внутрь в дозе 250 мг каждые 12 ч

Вид ткани	Тканевая концентрация (мкг/г)	Сывороточная концентрация (мкг/мл)
Миндалины	1.6	0.8
Легкие	8.8	1.7

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов со *средней и тяжелой степенью нарушения функции печени*, но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у больных данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-ОН-кларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

При *нарушении функции почек* увеличивается C_{max} и C_{min} кларитромицина в плазме крови, $T_{1/2}$, AUC кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина. Константа элиминации и выведение почками уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

У *пациентов пожилого возраста* концентрация кларитромицина и его метаболита 14-ОН-кларитромицина в крови был выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако после коррекции с учетом почечного клиренса креатинина, не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

Пациенты с микобактериальными инфекциями. C_{ss} кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина у больных с ВИЧ-инфекцией, получавших кларитромицин в обычных дозах (500 мг 2 раза/сут), были сходными с таковыми у здоровых людей. Однако при применении кларитромицина в более высоких дозах, которые могут потребоваться для лечения микобактериальных инфекций, концентрации антибиотика могут значительно превышать обычные. У больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших кларитромицин в дозе 1000 мг/сут и 2000 мг/сут в 2 приема, равновесные значения C_{max} обычно составляли 2-4 мкг/мл и 5-10 мкг/мл, соответственно. При применении препарата в более высоких дозах отмечалось удлинение $T_{1/2}$ по сравнению с таковым у здоровых людей, получавших кларитромицин в обычных дозах. Увеличение концентраций в плазме и удлинение $T_{1/2}$ при применении кларитромицина в более высоких дозах связано с нелинейной фармакокинетикой препарата.

Комбинированное лечение с омепразолом. Кларитромицин в дозе по 500 мг 3 раза/сут в комбинации с омепразолом в дозе 40 мг/сут способствует увеличению $T_{1/2}$ и AUC_{0-24} омепразола. У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, в сравнении с получавшими один омепразол, наблюдалось увеличение на 89% AUC_{0-24} и на 34% $T_{1/2}$ омепразола. У кларитромицина C_{max}, C_{min} и AUC_{0-8} увеличивались соответственно на 10%, 27% и 15% по сравнению с данными, когда применялся только кларитромицин без омепразола. В равновесном состоянии концентрации кларитромицина в слизистой желудка через 6 ч после приема в группе, получавшей комбинацию, в 25 раз превосходили таковые, по сравнению с получавшими один кларитромицин. Концентрации кларитромицина в тканях желудка через 6 ч после приема двух препаратов в 2 раза превышали данные, полученные в группе пациентов, получавших один кларитромицин.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (в т.ч. бронхит, пневмония);
- инфекции верхних отделов дыхательных путей (в т.ч. фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа);
- диссеминированные или локализованные микобактериальные инфекции, вызванные Mycobacterium avium и Mycobacterium intracellulare;
- локализованные инфекции, вызванные Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum и Mycobacterium kansasii;
- профилактика распространения инфекции, обусловленной комплексом Mycobacterium avium (MAC), у ВИЧ-инфицированных больных с содержанием лимфоцитов CD4 (Т-хелперных лимфоцитов) не более 100 в 1 мм^3;
- эрадикация Helicobacter pylori и снижение частоты рецидивов язвы двенадцатиперстной кишки;
- одонтогенные инфекции (только для таблеток 250 мг).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет назначают 250 мг 2 раза/сут. В случае *более тяжелых инфекциий* дозу увеличивают до 500 мг 2 раза/сут. Обычно продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней.

Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до14 дней.

При *микобактериальных инфекциях, кроме туберкулеза* рекомендованная доза кларитромицина составляет 500 мг 2 раза/сут.

При *лечении диссеминированных MAC инфекций у пациентов со СПИД* лечение следует продолжать до тех пор, пока имеются клиническая и микробиологическая эффективность. Кларитромицин следует назначать в комбинации с другими антибактериальными препаратами, активными в отношении данных возбудителей. Длительность лечения других нетуберкулезных микобактериальных инфекций устанавливает врач.

Для *профилактики инфекций, вызванных MAC,* рекомендуемая доза кларитромицина для **взрослых** – 500 мг 2 раза/сут.

При *одонтогенных инфекциях* доза кларитромицина составляет 250 мг (1 таб.) 2 раза/сут в течение 5 дней.

Для *эрадикации Helicobacter pylori*

У пациентов с язвенной болезнью, вызванной инфекцией Helicobacter pylori, кларитромицин можно назначать по 500 мг 2 раза/сут в комбинации с другими антимикробными препаратами и ингибиторами протонного насоса в течение 7-14 дней, в соответствии с национальными и международными рекомендациями по лечению инфекции Helicobacter pylori.

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) назначают половину обычной дозы кларитромицина, т.е. 250 мг 1 раз/сут или, при *более тяжелых инфекциях* – по 250 мг 2 раза/сут. Лечение таких больных продолжают не более 14 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), частота неизвестна (побочные эффекты из опыта постмаркетингового применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Аллергические реакции: часто – сыпь; нечасто – анафилактоидная реакция[1], гиперчувствительность, дерматит буллезный[1], зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь[3]; частота неизвестна – анафилактическая реакция, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница; нечасто – потеря сознания[1], дискинезия[1], головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость[3]; частота неизвестна – судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений ("кошмарные" сновидения), парестезия, мания.

Со стороны кожных покровов: часто – интенсивное потоотделение; частота неизвестна – акне, геморрагии.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия, снижение аппетита.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечный спазм[3], костно-мышечная скованность[1], миалгия[2]; частота неизвестна – рабдомиолиз[2*], миопатия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота; нечасто – эзофагит[1], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь[2], гастрит, прокталгия[2], стоматит, глоссит, вздутие живота[4], запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаз[4], гепатит, в т.ч. холестатический и гепатоцеллюлярный[4]; частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – астма[1], носовое кровотечение[2], тромбоэмболия легочной артерии[1].

Со стороны органов чувств: часто – дисгевзия, извращение вкуса; нечасто – вертиго, нарушение слуха, звон в ушах; частота неизвестна – глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – вазодилатация[1]; нечасто – остановка сердца[1], фибрилляция предсердий[1], удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолия[1], трепетание предсердий; частота неизвестна – желудочковая тахикардия, в т.ч. типа "пируэт".

Со стороны лабораторных показателей: часто – отклонение в печеночной пробе; нечасто – повышение концентрации креатинина[1], повышение концентрации мочевины[1], изменение отношения альбумин-глобулин[1], лейкопения, нейтропения[4], эозинофилия[4], тромбоцитемия[3], повышение концентрации в крови АЛТ, АСТ, ГГТП[4], ЩФ[4], ЛДГ[4]; частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения МНО, удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

Со стороны организма в целом: очень часто – флебит в месте инъекции[1], часто – боль в месте инъекции[1], воспаление в месте инъекции[1]; нечасто – недомогание, гипертермия, астения, боль в грудной клетке[4], озноб[4], утомляемость[4].

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – целлюлит[1], кандидоз, гастроэнтерит[2], вторичные инфекции (в т.ч. вагинальные)[3]; частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожа.

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИДом и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в области живота, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение концентрации АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость во рту.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормативных значений (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение концентрации АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

* В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

[1] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

[2] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

[3] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

[4] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, таблетки покрытые пленочной оболочкой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременный прием кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином;
- одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин;
- одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения;
- одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз;
- одновременный прием кларитромицина с колхицином;
- одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином;
- наличие в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа "пируэт";
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина;
- порфирия;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к кларитромицину, другим компонентам препарата и к другим макролидам.

С *осторожностью:*

- почечная недостаточность средней и тяжелой степени;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени;
- одновременный прием с кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для в/в применения;
- одновременный прием кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами;
- одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин;
- одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный;
- одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин);
- одновременный прием с блокаторами "медленных" кальциевых каналов, которые метаболизируется изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- ИБС, тяжелая сердечная недостаточность, гипомагниемия, выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин);
- одновременный прием антиаритмических препаратов IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол);
- беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения кларитромицина при беременности и в период грудного вскармливания не установлена.

Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае отсутствия альтернативной терапии, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выводится с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Длительный прием антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию.

При применении кларитромицина сообщалось о случаях печеночной дисфункции (повышение концентрации печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит (с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанные с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в т.ч. кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьировать от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту Clostridium difficile. Псевдомембранозный колит, вызванный Clostridium difficile, необходимо подозревать у всех пациентов, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 месяца после приема антибиотиков.

Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд./мин), а также при одновременном применении с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол). При данных состояниях и при одновременном приеме препарата с этим препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет увеличения интервала QT.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиоткам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Учитывая растущую резистентность Streptococcus pneumoniae к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызваны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных Corynebacterium minutissimum, при заболеваниях acne vulgaris и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром) необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию.

В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при применении данного препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: прием кларитромицина в высокой дозе может вызывать симптомы нарушений со стороны ЖКТ. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема 8 г кларитромицина описаны изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из ЖКТ и проводить симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывает существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение следующих препаратов совместно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

При совместном приеме кларитромицина с цизапридом, пимозидом, терфенадином или астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к увеличению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые исследования показывают, что при совместном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая ЦНС. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и совместное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин совместно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин). В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования CYP3A кларитромицином. При совместном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицина – метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при совместном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям МАС, может меняться общая активность в отношении их возбудителей, поэтому для лечения МАС следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза/сут у 21 здорового добровольца привел к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и AUC на 33% и 18% соответственно. При этом совместный прием значительно не влиял на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае сопутствующего приема флуконазола не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что совместный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые 8 ч и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 ч привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При совместном приеме ритонавира C_{max} кларитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182% и AUC увеличилась на 77%. Было отмечено полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью целесообразно рассмотреть следующие варианты коррекции дозы: при КК 30-60 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%; при КК менее 30 мл/мин доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%. Ритонавир не следует совместно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/сут.

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа "пируэт" при совместном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном приеме кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет увеличения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

При постмаркетинговом применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Взаимодействие, обусловленное изоферментом CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A , и препаратов, первично метаболизирующихся CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируется этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к агонистам изофермента CYP3A относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи. К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты

При совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. В случае совместного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Омепразол

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 ч) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При совместном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены (C_{max}, AUC_{0-24}, и $T_{1/2}$ увеличились на 30%, 89% и 34% соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 ч составило 5.2 при приеме омепразола в отдельности и 5.7 при приеме омепразола совместно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием CYP3A. В то же время CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Совместное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

При совместном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной CYP2D6, метаболизм происходит через CYP3A. В этой группе населения подавление CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг 2 раза/сут), отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2.7 раза после в/в введения мидазолама и в 7 раз после перорального приема. Одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения противопоказан. Если вместе с кларитромицином применяется внутривенная форма мидазолама, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При совместном использовании кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС, например сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае совместного применения, рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействие с другими препаратами

Аминогликозиды

При одновременном приеме кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами, необходимо соблюдать осторожность и контролировать функции вестибулярного и слухового аппаратов как во время терапии, так и после ее окончания.

Колхицин

Колхицин является субстратом как CYP3A, так и белка-переносчика Р-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами CYP3A и Pgp. При совместном приеме кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами с почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано.

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом для Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действию дигоксина. Совместный прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

Зидовудин

Одновременный пероральный прием таблеток кларитромицина и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению равновесной концентрации зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 ч. Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших детскую суспензию кларитромицина с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина внутривенно.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). Для данных препаратов, при совместном применении с кларитромицином, рекомендуется определение их сывороточных концентраций, так как имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов.

Совместное применение кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) и атазанавира (400 мг 1 раз/сут) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-OH-кларитромицина на 70%, с увеличением AUC атазанавира на 28%. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг/сут, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

Блокаторы "медленных" кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов кальциевых каналов, которые метаболизируется изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, также как и блокаторов кальциевых каналов, могут повышаться при одновременном применении. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактоацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза/сут) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177% и 187% соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше, чем при монотерапии кларитромицином. При совместном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственных взаимодействий с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственных взаимодействий при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При приеме саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

КЛАЦИД® (KLACID)

CLARITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
ABBOTT SRL (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь белого или почти белого цвета, гранулированный, с фруктовым ароматом; при встряхивании с водой образуется непрозрачная суспензия белого или почти белого цвета с фруктовым ароматом.

	5 мл готовой сусп.
кларитромицин	125 мг

Вспомогательные вещества: карбомер (карбопол 974P) – 75 мг, повидон K90 – 17.5 мг, гипромеллозы фталат – 152.1 мг, масло касторовое – 16.1 мг, кремния диоксид – 5 мг, мальтодекстрин – 285.7 мг, сахароза – 2748.3 мг, титана диоксид – 35.7 мг, камедь ксантановая – 3.8 мг, ароматизатор фруктовый – 35.7 мг, калия сорбат – 20 мг, лимонная кислота безводная – 4.2 мг.

42.3 г – флаконы пластиковые объемом 60 мл (1) в комплекте с дозировочной ложкой или дозирующим шприцем – пачки картонные.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь белого или почти белого цвета, гранулированный, с фруктовым ароматом; при встряхивании с водой образуется непрозрачная суспензия белого или почти белого цвета с фруктовым ароматом.

	5 мл готовой сусп.
кларитромицин	250 мг

Вспомогательные вещества: карбомер (карбопол 974P) – 150 мг, повидон K90 – 35 мг, гипромеллозы фталат – 304.2 мг, масло касторовое – 32.1 мг, кремния диоксид – 10 мг, мальтодекстрин – 238.1 мг, сахароза – 2418.89 мг, титана диоксид – 35.7 мг, камедь ксантановая – 3.8 мг, ароматизатор фруктовый – 35.7 мг, калия сорбат – 20 мг, лимонная кислота – 4.24 мг.

70.7 г – флаконы пластиковые объемом 100 мл (1) в комплекте с дозировочной ложкой или дозирующим шприцем – пачки картонные.

☆КЛАЦИД® СР (KLACID® SR)

CLARITHROMYCIN

зарегистрировано
ABBOTT LABORATORIES Limited (Великобритания)
произведено
AESICA QUEENBOROUGH Limited (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

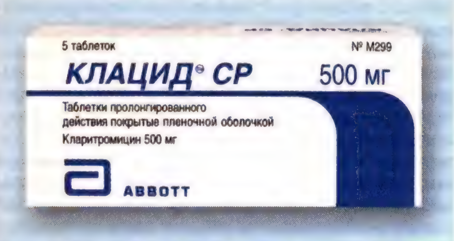
Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные.

	1 таб.
кларитромицин	500 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 128 мг, натрия альгинат – 120 мг, натрия кальция альгинат – 15 мг, лактоза – 115 мг, повидон K30 – 30 мг, тальк – 30 мг, стеариновая кислота – 21 мг, магния стеарат – 10 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 9.81 мг, макрогол 400 – 3.27 мг, макрогол 8000 – 3.27 мг, титана диоксид – 1.64 мг, краситель желтый (хинолиновый желтый) – 1.23 мг, сорбиновая кислота – 0.16 мг.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.


5 таблеток
№ М299
КЛАЦИД® СР 500 мг
Таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой
Кларитромицин 500 мг
ABBOTT

14 таблеток
№ М299
КЛАЦИД СР 500 мг
Таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой
Кларитромицин 500 мг
ABBOTT

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик группы макролидов. Кларитромицин оказывает антибактериальное действие, взаимодействуя с 50S рибосомальной субъединицей и подавляя синтез белка бактерий, чувствительных к нему.

Кларитромицин продемонстрировал высокую активность in vitro в отношении как стандартных лабораторных штаммов бактерий, так и выделенных у больных в ходе клинической практики. Проявляет высокую активность в отношении многих аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина в среднем на одно $\log_2$ разведение.

Кларитромицин in vitro *высоко активен* в отношении Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae. Оказывает бактерицидное действие в отношении Helicobacter pylori; данная активность кларитромицина выше при нейтральном pH, чем при кислом.

Кроме того, данные in vitro и in vivo указывают на то, что кларитромицин действует на клинически значимые виды микобактерий Enterobacteriaceae и Pseudomonas spp., также как и другие не ферментирующие лактозу грамотрицательные бактерии, не чувствительны к кларитромицину.

Активность кларитромицина в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов доказана как in vitro, так и в клинической практике при заболеваниях, перечисленных в разделе "Показания".

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Listeria monocytogenes; *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Haemophilus influenzae, Haemophilus parainftuenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae, Legionella pneumophila; *другие микроорганизмы:* Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae (TWAR), *микобактерии* Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium avium complex (MAC): комплекс, включающий Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare.

Продукция бета-лактамазы не оказывает влияния на активность кларитромицина.

Большинство штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и оксациллину, обладают устойчивостью и к кларитромицину.

Helicobacter pylori

Чувствительность Helicobacter pylori к кларитромицину изучалась на изолятах Helicobacter pylori, выделенных от 104 пациентов, до начала терапии препаратом. У 4 пациентов были выделены резистентные к кларитромицину штаммы Helicobacter pylori, у 2 – штаммы с умеренной резистентностью, у остальных 98 пациентов изоляты Helicobacter pylori были чувствительны к кларитромицину.

Кларитромицин оказывает действие in vitro в отношении большинства штаммов перечисленных ниже микроорганизмов, однако, безопасность и эффективность использования кларитромицина в клинической практике не подтверждена клиническими исследованиями, и практическое значение остается неясным.

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Streptococcus agalactiae, стрептококки (группы C, F, G), стрептококки группы Viridans; *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Bordetella pertussis, Pasteurella multocida; *анаэробные грамположительные микроорганизмы:* Clostridium perfringens, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes; *анаэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Bacteroides melaninogenicus; *спирохеты:* Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum; Campylobacter jejuni.

Основным метаболитом кларитромицина в организме человека является микробиологически активный метаболит 14-гидроксикларитромицин (14-OH-кларитромицин). Микробиологическая активность метаболита такая же, как у исходного вещества, или в 1-2 раза слабее в отношении большинства микроорганизмов. Исключение составляет Haemophilus influenzae, в отношении которого эффективность метаболита в 2 раза выше. Исходное вещество и его основной метаболит оказывают либо аддитивный, либо синергический эффект в отношении Haemophilus influenzae в условиях in vitro и in vivo в зависимости от штамма бактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Фармакокинетика кларитромицина в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия была изучена у взрослых по сравнению с кларитромицином в лекарственной форме таблетки с обычным высвобождением в дозах 250 и 500 мг. Всасывание препарата в обоих случаях было одинаковым при назначении в эквивалентных дозах.

Абсолютная биодоступность составляет около 50%. При многократном приеме препарата кумуляции не обнаружено, характер метаболизма в организме человека не изменялся.

Распределение, метаболизм, выведение

В исследованиях in vitro показано, что кларитромицин связывается с белками плазмы крови на 70% в концентрации от 0.45 до 4.5 мкг/мл. При концентрации 45 мкг/мл связывание уменьшается до 41%, вероятно в результате насыщения мест связывания. Это наблюдается только при концентрациях, многократно превышающих терапевтическую.

Здоровые

После приема препарата Клацид® СР в дозе 500 мг 1 раз/сут после приема пищи, C_{max} кларитромицина и 14-OH-кларитромицина в плазме крови составляла 1.3 мкг/мл и 0.48 мкг/мл соответственно; $T_{1/2}$ кларитромицина и метаболита составляли 5.3 ч и 7.7 ч соответственно. При однократном приеме препарата Клацид® СР в дозе 1000 мг (по 500 мг 2 раза/сут) C_{max} кларитромицина и его гидроксилированного метаболита достигала 2.4 мкг/мл и 0.67 мкг/мл соответственно. $T_{1/2}$ кларитромицина при применении в дозе 1000 мг составил 5.8 ч, тогда как аналогичный показатель для 14-OH-кларитромицина составил 8.9 ч. Время достижения C_{max} при приеме как 500 мг, так и 1000 мг составило приблизительно 6 ч. C_{max} 14-OH-кларитромицина не увеличивалась пропорционально дозе кларитромицина, при этом $T_{1/2}$ как кларитромицина, так и его гидроксилированного метаболита имел тенденцию к увеличению с повышением дозы. Такая нелинейная фармакокинетика кларитромицина в сочетании с уменьшением образования 14-гидроксилированных и N-деметилированных продуктов при высоких дозах указывает на нелинейный метаболизм кларитромицина, который становится более выраженным при высоких дозах.

Почками выводится приблизительно 40% поступившего в организм кларитромицина; через кишечник выводится примерно 30%.

Пациенты

Кларитромицин и его метаболит 14-OH-кларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма. Имеются ограниченные данные пациентов, свидетельствующие о том, что концентрация кларитромицина в цереброспинальной жидкости при пероральном приеме незначительна (т.е. только 1-2% сывороточного уровня в спинномозговой жидкости при нормальной проницаемости ГЭБ). Концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем в сыворотке крови.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов со *средней и тяжелой степенью нарушения функции печени*, но с сохраненной функцией почек коррекция дозы кларитромицина не требуется. Равновесная концентрация в плазме крови и системный клиренс кларитромицина не отличаются у больных данной группы и здоровых пациентов. Равновесная концентрация 14-OH-кларитромицина у людей с нарушениями функции печени ниже, чем у здоровых.

При *нарушении функции почек* увеличиваются C_{max} и C_{min} кларитромицина в плазме крови, $T_{1/2}$, AUC кларитромицина и 14-OH-метаболита. Константа элиминации и выведение с мочой уменьшаются. Степень изменений этих параметров зависит от степени нарушения функции почек.

У *пациентов пожилого возраста* концентрация кларитромицина и его 14-OH-метаболита в крови была выше, а выведение медленнее, чем у группы молодых людей. Однако, после коррекции с учетом почечного КК, не было отличий в обеих группах. Таким образом, основное влияние на фармакокинетические параметры кларитромицина оказывает функция почек, а не возраст.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к кларитромицину микроорганизмами:

- инфекции нижних отделов дыхательных путей (такие как бронхит, пневмония);
- инфекции верхних отделов дыхательных путей (такие как фарингит, синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей (такие как фолликулит, воспаление подкожной клетчатки, рожа).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки Клацид® СР следует принимать внутрь, не разламывая и не разжевывая, проглатывая целиком.

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 500 мг (1 таб.) 1 раз/сут во время еды. При *тяжелых инфекциях* дозу увеличивают до 1000 мг (2 таб.) 1 раз/сут во время еды. Обычно продолжительность лечения составляет от 5 до 14 дней.

Исключение составляют внебольничная пневмония и синусит, которые требуют лечения от 6 до14 дней.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Клацид® СР противопоказано. У **пациентов с нарушением функции почек средней степени (КК от 30 до 60 мл/мин)** дозу препарата уменьшают вдвое, что составляет не более 500 мг (1 таб.)/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), частота неизвестна (побочные эффекты из опыта постмаркетингового применения; частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Аллергические реакции: часто – сыпь; нечасто – анафилактоидная реакция[1], гиперчувствительность, дерматит буллезный[1], зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь[3]; частота неизвестна – анафилактическая реакция, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром).

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница; нечасто – потеря сознания[1], дискинезия[1], головокружение, сонливость, тремор, беспокойство, повышенная возбудимость[3]; частота неизвестна – судороги, психотические расстройства, спутанность сознания, деперсонализация, депрессия, дезориентация, галлюцинации, нарушения сновидений (кошмарные сновидения), парестезия, мания.

Со стороны кожных покровов: часто – интенсивное потоотделение; частота неизвестна – акне, геморрагии.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – почечная недостаточность, интерстициальный нефрит.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия, снижение аппетита.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечный спазм[3], костно-мышечная скованность[1], миалгия[2]; частота неизвестна – рабдомиолиз[2*], миопатия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, рвота, диспепсия, тошнота, боль в области живота; нечасто – эзофагит[1], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь[2], гастрит, прокталгия[2], стоматит, глоссит, вздутие живота[4], запор, сухость во рту, отрыжка, метеоризм, холестаз[4], гепатит, в т.ч. холестатический и гепатоцеллюлярный[4]; частота неизвестна – острый панкреатит, изменение цвета языка и зубов, печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – астма[1], носовое кровотечение[2], тромбоэмболия легочной артерии[1].

Со стороны органов чувств: часто – дисгевзия, извращение вкуса; нечасто – вертиго, нарушение слуха, звон в ушах; частота неизвестна – глухота, агевзия (потеря вкусовых ощущений), паросмия, аносмия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – вазодилатация[1]; нечасто – остановка сердца[1], фибрилляция предсердий[1], удлинение интервала QT на ЭКГ, экстрасистолия[1], трепетание предсердий; частота неизвестна – желудочковая тахикардия, в т.ч. типа "пируэт".

Со стороны лабораторных показателей: часто – отклонение в печеночной пробе; нечасто – повышение концентрации креатинина[1], повышение концентрации мочевины[1], изменение отношения альбумин-глобулин[1], лейкопения, нейтропения[4], эозинофилия[4], тромбоцитемия[3], повышение концентрации в крови АЛТ, АСТ, ГГТ[4], ЩФ[4], ЛДГ[4]; частота неизвестна – агранулоцитоз, тромбоцитопения, увеличение значения МНО, удлинение протромбинового времени, изменение цвета мочи, повышение концентрации билирубина в крови.

Со стороны организма в целом: очень часто – флебит в месте инъекции[1], часто – боль в месте инъекции[1], воспаление в месте инъекции[1]; нечасто – недомогание[4], гипертермия[3], астения, боль в грудной клетке[4], озноб[4], утомляемость[4].

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – целлюлит[1], кандидоз, гастроэнтерит[2], вторичные инфекции (в т.ч. вагинальные)[3]; частота неизвестна – псевдомембранозный колит, рожа.

Пациенты с подавленным иммунитетом

У пациентов со СПИД и другими иммунодефицитами, получающих кларитромицин в более высоких дозах в течение длительного времени для лечения микобактериальных инфекций, часто трудно отличить нежелательные эффекты препарата от симптомов ВИЧ-инфекции или сопутствующего заболевания.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов, принимавших суточную дозу кларитромицина, равную 1000 мг, были: тошнота, рвота, извращение вкуса, боль в области живота, диарея, сыпь, метеоризм, головная боль, запор, нарушение слуха, повышение концентрации АСТ и АЛТ в крови. Также отмечались случаи нежелательных явлений с низкой частотой возникновения, такие как одышка, бессонница и сухость во рту.

У пациентов с подавленным иммунитетом проводили оценку лабораторных показателей, анализируя их значительные отклонения от нормативных значений (резкое повышение или снижение). На основании данного критерия у 2-3% пациентов, получавших кларитромицин в дозе 1000 мг ежедневно, было зарегистрировано значительное повышение концентрации АСТ и АЛТ в крови, а также снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов. У небольшого числа пациентов также было зарегистрировано повышение концентрации остаточного азота мочевины.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- одновременный прием кларитромицина с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином;
- одновременный прием кларитромицина с алкалоидами спорыньи, например, эрготамин, дигидроэрготамин;
- одновременный прием кларитромицина с мидазоламом для перорального применения;
- одновременный прием кларитромицина с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4 (ловастатин, симвастатин), в связи с повышением риска миопатии, включая рабдомиолиз;
- одновременный прием кларитромицина с колхицином;
- одновременный прием кларитромицина с тикагрелором или ранолазином;
- наличие в анамнезе удлинения интервала QT, желудочковой аритмии или желудочковой тахикардии типа "пируэт";
- гипокалиемия (риск удлинения интервала QT);
- тяжелая печеночная недостаточность, протекающая одновременно с почечной недостаточностью;
- холестатическая желтуха/гепатит в анамнезе, развившиеся при применении кларитромицина;
- порфирия;
- непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к кларитромицину, другим компонентам препарата и к другим макролидам.

С *осторожностью:*

- почечная недостаточность средней степени тяжести;
- печеночная недостаточность средней и тяжелой степени;
- одновременный прием с кларитромицина с бензодиазепинами, такими как алпразолам, триазолам, мидазолам для в/в применения;
- одновременный прием кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами;
- одновременный прием с препаратами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A, например, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, метилпреднизолон, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, винбластин;
- одновременный прием с препаратами, индуцирующими изофермент CYP3A4, например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный;
- одновременный прием кларитромицина со статинами, не зависящими от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин);
- одновременный прием с блокаторами "медленных" кальциевых каналов, которые метаболизируется изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем);
- ИБС, тяжелая сердечная недостаточность, гипомагниемия, выраженная брадикардия (менее 50 уд/мин);
- пациенты, одновременно принимающие антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол);
- беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения кларитромицина при беременности и в период грудного вскармливания не установлена.

Применение кларитромицина при беременности (особенно в I триместре) возможно только в случае отсутствия альтернативной терапии, а потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выводится с грудным молоком. При необходимости приема в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Длительное применение антибиотиков может приводить к образованию колоний с увеличенным количеством нечувствительных бактерий и грибов. При суперинфекции необходимо назначить соответствующую терапию.

При применении кларитромицина сообщалось о случаях печеночной дисфункции (повышение концентрации печеночных ферментов в крови, гепатоцеллюлярный и/или холестатический гепатит с желтухой или без). Печеночная дисфункция может быть тяжелой, но обычно является обратимой. Имеются случаи печеночной недостаточности с летальным исходом, главным образом связанные с наличием серьезных сопутствующих заболеваний и/или одновременным применением других лекарственных средств. При появлении признаков и симптомов гепатита, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота при пальпации, необходимо немедленно прекратить терапию кларитромицином.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль ферментов сыворотки крови.

При лечении практически всеми антибактериальными средствами, в т.ч. кларитромицином, описаны случаи псевдомембранозного колита, тяжесть которого может варьироваться от легкой до угрожающей жизни. Антибактериальные препараты могут изменить нормальную микрофлору кишечника, что может привести к росту Clostridium difficile. Псевдомембранозный колит, вызванный Clostridium difficile, необходимо подозревать у всех пациентов, испытывающих появление диареи после применения антибактериальных средств. После проведения курса антибиотикотерапии необходимо тщательное медицинское наблюдение за пациентом. Описывались случаи развития псевдомембранозного колита спустя 2 мес после приема антибиотиков.

Кларитромицин следует с осторожностью применять у пациентов с ИБС, тяжелой сердечной недостаточностью, гипомагниемией, выраженной брадикардией (менее 50 уд./мин), а также при одновременном применении с антиаритмическими препаратами IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (дофетилид, амиодарон, соталол). При данных состояниях и при одновременном применении кларитромицина с этим препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет удлинения интервала QT.

Возможно развитие перекрестной резистентности к кларитромицину и другим антибиоткам группы макролидов, а также линкомицину и клиндамицину.

Учитывая растущую резистентность Streptococcus pneumoniae к макролидам, важно проводить тестирование чувствительности при назначении кларитромицина пациентам с внебольничной пневмонией. При госпитальной пневмонии кларитромицин следует применять в комбинации с соответствующими антибиотиками.

Инфекции кожи и мягких тканей легкой и средней степени тяжести чаще всего вызваны Staphylococcus aureus и Streptococcus pyogenes. При этом оба возбудителя могут быть устойчивы к макролидам. Поэтому важно проводить тест на чувствительность.

Макролиды можно применять при инфекциях, вызванных Corynebacterium minutissimum, при заболеваниях acne vulgaris и рожа, а также в тех ситуациях, когда нельзя применять пенициллин.

В случае появления острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилактическая реакция, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром), пурпура Шенлейна-Геноха, необходимо сразу же прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию.

При одновременном применении с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данные относительно влияния кларитромицина на способность к управлению автомобилем и механизмами отсутствуют.

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, учитывая потенциальную возможность головокружения, вертиго, спутанности сознания и дезориентации, которые могут возникнуть при приеме данного препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: прием кларитромицина в высокой дозе может вызывать симптомы нарушений со стороны ЖКТ. У одного пациента с биполярным расстройством в анамнезе после приема кларитромицина в дозе 8 г появились изменения психического состояния, параноидальное поведение, гипокалиемия и гипоксемия.

Лечение: при передозировке следует удалить неабсорбированный препарат из ЖКТ и провести симптоматическую терапию. Гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывает существенного влияния на концентрацию кларитромицина в сыворотке, что характерно и для других препаратов группы макролидов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение следующих препаратов одновременно с кларитромицином противопоказано в связи с возможностью развития серьезных побочных эффектов:

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

При одновременном применении кларитромицина с цизапридом/пимозидом/терфенадином/астемизолом сообщалось о повышении концентрации последних в плазме крови, что может привести к увеличению интервала QT и появлению сердечных аритмий, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и желудочковую тахикардию типа "пируэт".

---

* В некоторых сообщениях о рабдомиолизе кларитромицин принимался совместно с другими лекарственными средствами, с приемом которых, как известно, связано развитие рабдомиолиза (статины, фибраты, колхицин или аллопуринол).

[1] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

[2] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

[3] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

[4] Сообщения о данных побочных реакциях были получены только при применении препарата Клацид®, таблетки покрытые пленочной оболочкой.

Алкалоиды спорыньи

Постмаркетинговые исследования показывают, что при одновременном применении кларитромицина с эрготамином или дигидроэрготамином возможны следующие эффекты, связанные с острым отравлением препаратами группы эрготаминов: сосудистый спазм, ишемия конечностей и других тканей, включая ЦНС. Одновременное применение кларитромицина и алкалоидов спорыньи противопоказано.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины)

Одновременный прием кларитромицина с ловастатином или симвастатином противопоказан в связи с тем, что данные статины в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP3A4, и совместное применение с кларитромицином повышает их сывороточные концентрации, что приводит к повышению риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Сообщалось о случаях рабдомиолиза у пациентов, принимавших кларитромицин совместно с данными препаратами. В случае необходимости применения кларитромицина следует прекратить прием ловастатина или симвастатина на время терапии.

Кларитромицин следует применять с осторожностью при комбинированной терапии с другими статинами. Рекомендуется применять статины, не зависящие от метаболизма изофермента CYP3A (например, флувастатин). В случае необходимости совместного приема рекомендуется принимать наименьшую дозу статина. Следует контролировать развитие признаков и симптомов миопатии.

Влияние других лекарственных препаратов на кларитромицин

Препараты, являющиеся индукторами CYP3A (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный), могут индуцировать метаболизм кларитромицина. Это может привести к субтерапевтической концентрации кларитромицина, что приводит к снижению его эффективности. Кроме того, необходимо наблюдать за концентрацией индуктора изофермента CYP3A в плазме крови, которая может повыситься из-за ингибирования CYP3A кларитромицином. При одновременном применении рифабутина и кларитромицина наблюдалось повышение плазменной концентрации рифабутина и снижение сывороточной концентрации кларитромицина с повышенным риском развития увеита.

Следующие препараты обладают доказанным или предполагаемым влиянием на концентрацию кларитромицина в плазме крови; в случае их совместного применения с кларитромицином может потребоваться коррекция доз или переход на альтернативное лечение.

Эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Сильные индукторы системы цитохрома P450, такие как эфавиренз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин могут ускорять метаболизм кларитромицина и, таким образом, понижать концентрацию кларитромицина в плазме и ослаблять терапевтический эффект, и вместе с тем повышать концентрацию 14-ОН-кларитромицина — метаболита, также являющегося микробиологически активным. Поскольку микробиологическая активность кларитромицина и 14-ОН-кларитромицина отличается в отношении различных бактерий, терапевтический эффект может снижаться при одновременном применении кларитромицина и индукторов ферментов.

Этравирин

Концентрация кларитромицина снижается при использовании этравирина, но повышается концентрация активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Поскольку 14-ОН-кларитромицин обладает низкой активностью по отношению к инфекциям MAC, может меняться общая активность в отношении их возбудителей, поэтому для лечения MAC следует рассматривать альтернативное лечение.

Флуконазол

Совместный прием флуконазола в дозе 200 мг ежедневно и кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза/сут у 21 здорового добровольца привело к увеличению среднего значения минимальной равновесной концентрации кларитромицина (C_{min}) и AUC на 33% и 18% соответственно. При этом одновременное применение значительно не влияло на среднюю равновесную концентрацию активного метаболита 14-ОН-кларитромицина. Коррекция дозы кларитромицина в случае одновременного применения с флуконазолом не требуется.

Ритонавир

Фармакокинетическое исследование показало, что одновременный прием ритонавира в дозе 200 мг каждые 8 ч и кларитромицина в дозе 500 мг каждые 12 ч привел к заметному подавлению метаболизма кларитромицина. При одновременном приеме ритонавира C_{max} кларитромицина увеличилась на 31%, C_{min} увеличилась на 182% и AUC увеличилась на 77%. Было отмечено полное подавление образования 14-ОН-кларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной почечной функцией не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью (при КК 30-60 мл/мин) дозу следует уменьшить на 50%. Ритонавир не следует одновременно принимать с кларитромицином в дозах, превышающих 1 г/сут.

Действие кларитромицина на другие лекарственные препараты

Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)

Возможно возникновение желудочковой тахикардии типа "пируэт" при одновременном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. При одновременном применении кларитромицина с этими препаратами следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет увеличения интервала QT, а также следует контролировать сывороточные концентрации этих препаратов.

При постмаркетинговом применении сообщалось о случаях развития гипогликемии при совместном приеме кларитромицина и дизопирамида. Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови при одновременном применении кларитромицина и дизопирамида.

Пероральные гипогликемические средства/инсулин

При совместном применении кларитромицина и пероральных гипогликемических средств (например, производные сульфонилмочевины) и/или инсулина может наблюдаться выраженная гипогликемия. Одновременное применение кларитромицина с некоторыми гипогликемическими препаратами (например, натеглинид, пиоглитазон, репаглинид и росиглитазон) может привести к ингибированию изофермента CYP3A кларитромицином, в результате чего может развиться гипогликемия. Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы.

Взаимодействия, обусловленные изоферментом CYP3A

Совместный прием кларитромицина, который, как известно, ингибирует изофермент CYP3A, и препаратов, первично метаболизирующихся CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. Кларитромицин следует с осторожностью применять пациентам, получающим препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A, особенно если эти препараты имеют узкий терапевтический диапазон (например, карбамазепин), и/или интенсивно метаболизируется этим ферментом. В случае необходимости должна проводиться коррекция дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином. Также, по возможности, должен проводиться мониторинг сывороточных концентраций препаратов, первично метаболизирующихся CYP3A.

Метаболизм следующих препаратов/классов осуществляется тем же изоферментом CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, например, алпразолам, карбамазепин, цилостазол, циклоспорин, дизопирамид, алкалоиды спорыньи, метилпреднизолон, мидазолам, омепразол, непрямые антикоагулянты (например, варфарин), хинидин, рифабутин, силденафил, такролимус, триазолам и винбластин. Также к агонистам изофермента CYP3A относятся следующие препараты, противопоказанные к совместному применению с кларитромицином: астемизол, цизаприд, пимозид, терфенадин, ловастатин, симвастатин и алкалоиды спорыньи. К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Непрямые антикоагулянты

При совместном приеме варфарина и кларитромицина возможно кровотечение, выраженное увеличение МНО и протромбинового времени. В случае одновременного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать МНО и протромбиновое время.

Омепразол

Кларитромицин (по 500 мг каждые 8 ч) исследовался у здоровых взрослых добровольцев в комбинации с омепразолом (по 40 мг ежедневно). При одновременном применении кларитромицина и омепразола равновесные плазменные концентрации омепразола были увеличены (C_{max}, AUC_{0-24}, и $T_{1/2}$увеличились на 30%, 89% и 34% соответственно). Среднее значение pH желудка в течение 24 ч составило 5.2 при приеме омепразола в отдельности и 5.7 при приеме омепразола одновременно с кларитромицином.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов фосфодиэстеразы метаболизируется, по крайней мере, частично с участием CYP3A . В то же время CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Одновременное применение кларитромицина с силденафилом, тадалафилом или варденафилом может привести к увеличению ингибирующего воздействия на фосфодиэстеразу. При применении этих препаратов совместно с кларитромицином следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

При одновременном применении кларитромицина и теофиллина или карбамазепина возможно повышение концентрации данных препаратов в системном кровотоке.

Толтеродин

Первичный метаболизм толтеродина осуществляется через 2D6 изоформу цитохрома P450 (CYP2D6). Однако в части популяции, лишенной CYP2D6, метаболизм происходит через CYP3A. В этой группе населения подавление CYP3A приводит к значительно более высоким концентрациям толтеродина в сыворотке. В популяции с низким уровнем метаболизма через CYP2D6 может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов CYP3A, таких как кларитромицин.

Бензодиазепины (например, алпразолам, мидазолам, триазолам)

При совместном применении мидазолама и кларитромицина в форме таблеток (500 мг 2 раза/сут), отмечалось увеличение AUC мидазолама: в 2.7 раза после в/в введения мидазолама и в 7 раз после перорального приема. Необходимо избегать одновременного перорального приема мидазолама и кларитромицина. Если вместе с кларитромицином применяется мидазолам для в/в введения, следует тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Такие же меры предосторожности следует применять и к другим бензодиазепинам, которые метаболизируются CYP3A, включая триазолам и алпразолам. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При совместном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС, например сонливость и спутанность сознания. В связи с этим, в случае одновременного применения рекомендуется следить за симптомами нарушения ЦНС.

Взаимодействие с другими препаратами

Аминогликозиды

При одновременном приеме кларитромицина с другими ототоксичными препаратами, особенно аминогликозидами, необходимо соблюдать осторожность и контролировать функции вестибулярного и слухового аппаратов как во время терапии, так и после ее окончания.

Колхицин

Колхицин является субстратом как CYP3A , так и белка-переносчика P-гликопротеина (Pgp). Известно, что кларитромицин и другие макролиды являются ингибиторами CYP3A и Pgp. При одновременном применении кларитромицина и колхицина ингибирование Pgp и/или CYP3A может привести к усилению действия колхицина. Следует контролировать развитие клинических симптомов отравления колхицином. Зарегистрированы постмаркетинговые сообщения о случаях отравления колхицином при его одновременном приеме с кларитромицином, чаще у пожилых пациентов. Некоторые из описанных случаев происходили с пациентами с почечной недостаточностью. Как сообщалось, некоторые случаи заканчивались летальным исходом. Одновременное применение кларитромицина и колхицина противопоказано.

Дигоксин

Предполагается, что дигоксин является субстратом для Pgp. Известно, что кларитромицин ингибирует Pgp. При совместном применении кларитромицина и дигоксина ингибирование Pgp кларитромицином может привести к усилению действию дигоксина. Совместный прием дигоксина и кларитромицина также может привести к повышению сывороточной концентрации дигоксина. У некоторых пациентов отмечались клинические симптомы отравления дигоксином, включая потенциально летальные аритмии. При совместном приеме кларитромицина и дигоксина следует тщательно контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке.

Зидовудин

Одновременное применение таблеток кларитромицина и зидовудина взрослыми ВИЧ-инфицированными пациентами может привести к снижению C_{ss} зидовудина. Поскольку кларитромицин влияет на всасывание зидовудина при пероральном приеме, взаимодействия можно в значительной степени избежать, принимая кларитромицин и зидовудин с интервалом в 4 ч. Подобного взаимодействия не наблюдали у ВИЧ-инфицированных детей, принимавших кларитромицин в виде суспензии с зидовудином или дидезоксиинозином. Поскольку кларитромицин может препятствовать всасыванию зидовудина при их одновременном приеме внутрь у взрослых пациентов, подобное взаимодействие вряд ли возможно при использовании кларитромицина в/в.

Фенитоин и вальпроевая кислота

Имеются данные о взаимодействиях ингибиторов CYP3A (включая кларитромицин) с препаратами, которые не метаболизируются с помощью CYP3A (фенитоином и вальпроевой кислотой). При одновременном применении с кларитромицином рекомендуется определение сывороточных концентраций данных препаратов, т.к. имеются сообщения об их повышении.

Двунаправленное взаимодействие лекарств

Атазанавир

Кларитромицин и атазанавир являются как субстратами, так и ингибиторами CYP3A. Существует свидетельство двунаправленного взаимодействия этих препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) и атазанавира (400 мг 1 раз/сут) может привести к двукратному увеличению воздействия кларитромицина и уменьшению воздействия 14-ОН-кларитромицина на 70%,с увеличением AUC атазанавира на 28%. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина уменьшение его дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени (КК 30-60 мл/мин) доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%. У пациентов с КК менее 30 мл/мин дозу кларитромицина следует снизить на 75%, используя для этого соответствующую лекарственную форму кларитромицина. Кларитромицин в дозах, превышающих 1000 мг/сут, нельзя применять совместно с ингибиторами протеаз.

Блокаторы "медленных" кальциевых каналов

При одновременном применении кларитромицина и блокаторов медленных кальциевых каналов, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (например, верапамил, амлодипин, дилтиазем), следует соблюдать осторожность, поскольку существует риск возникновения артериальной гипотензии. Плазменные концентрации кларитромицина, также как и блокаторов медленных кальциевых каналов, могут повышаться при одновременном применении. Артериальная гипотензия, брадиаритмия и лактацидоз возможны при одновременном приеме кларитромицина и верапамила.

Итраконазол

Кларитромицин и итраконазол являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Кларитромицин может повысить концентрацию итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может повысить плазменную концентрацию кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир

Кларитромицин и саквинавир являются субстратами и ингибиторами CYP3A, что определяет двунаправленное взаимодействие препаратов. Одновременное применение кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) и саквинавира (в мягких желатиновых капсулах, 1200 мг 3 раза/сут) у 12 здоровых добровольцев вызывало увеличение AUC и C_{max} саквинавира на 177% и 187% соответственно в сравнении с приемом саквинавира в отдельности. Значения AUC и C_{max} кларитромицина были приблизительно на 40% выше, чем при монотерапии кларитромицином. При одновременном применении этих двух препаратов в течение ограниченного времени в дозах/составах, указанных выше, коррекция дозы не требуется. Результаты исследования лекарственного взаимодействия с использованием саквинавира в мягких желатиновых капсулах могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при применении саквинавира в твердых желатиновых капсулах. Результаты исследования лекарственного взаимодействия при монотерапии саквинавиром могут не соответствовать эффектам, наблюдаемым при терапии саквинавиром/ритонавиром. При применении саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆КЛЕКСАН® (CLEXANE®)

ENOXAPARIN SODIUM

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	2000 анти-Ха МЕ

0.2 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
0.2 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (5) – пачки картонные.
0.2 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
0.2 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	4000 анти-Ха МЕ

0.4 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
0.4 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (5) – пачки картонные.
0.4 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
0.4 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	6000 анти-Ха МЕ

0.6 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
0.6 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (5) – пачки картонные.
0.6 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
0.6 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	8000 анти-Ха МЕ

0.8 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
0.8 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (5) – пачки картонные.
0.8 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
0.8 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 шприц
эноксапарин натрия	10 000 анти-Ха МЕ

1 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
1 мл – шприцы стеклянные (тип I) (2) – блистеры (5) – пачки картонные.
1 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
1 мл – шприцы стеклянные (тип I) с защитной системой иглы (2) – блистеры (5) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат низкомолекулярного гепарина (молекулярная масса около 4500 дальтон: менее 2000 дальтон – < 20%, от 2000 до 8000 дальтон – >68%, более 8000 дальтон – < 18%). Эноксапарин натрия получают щелочным гидролизом бензилового эфира гепарина, выделенного из слизистой оболочки тонкого отдела кишечника свиньи. Его структура характеризуется невосстанавливающимся фрагментом 2-O-сульфо-4-енпиразиносуроновой кислоты и восстанавливающимся фрагментом 2-N,6-O-дисульфо-D-глюкопиранозида. Структура эноксапарина содержит около 20% (в пределах от 15% до 25%) 1,6-ангидропроизводного в восстанавливающемся фрагменте полисахаридной цепи.

Клексан® 4000 анти-Ха МЕ/0.4 мл
Эноксапарин натрия
Раствор для инъекций
4000 анти-Ха МЕ (эквивалентно 40 мг)
10 шприцев
SANOFI

В очищенной системе in vitro эноксапарин натрия обладает высокой анти-Ха активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIa или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность действует через антитромбин III (AT-III), обеспечивая антикоагулянтную активность у людей. Кроме анти-Ха/IIa активности, также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия как у здоровых людей и пациентов, так и на моделях животных. Это включает AT-III-зависимое ингибирование других факторов свертывания как фактор VIIa, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора (ПТФ), а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом.

При применении препарата в профилактических дозах, он незначительно изменяет АЧТВ, практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на уровень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.

Анти-IIa активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIa активность наблюдается примерно через 3-4 ч после п/к введения и достигает 0.13 МЕ/мл и 0.19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг массы тела при двукратном введении и 1.5 мг/кг массы тела при однократном введении соответственно.

Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3-5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0.2, 0.4, 1.0 и 1.3 анти-Ха МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг и 1 мг/кг и 1.5 мг/кг соответственно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика эноксапарина в указанных режимах дозирования носит линейный характер.

Всасывание и распределение

После повторных п/к введений эноксапарина натрия в дозе 40 мг и в дозе 1.5 мг/кг массы тела 1 раз/сут у здоровых добровольцев C_{ss} достигается ко 2 дню, причем AUC в среднем на 15% выше, чем после однократного введения. После повторных п/к введений эноксапарина натрия в суточной дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза/сут C_{ss} достигается через 3-4 дня, причем AUC в среднем на 65% выше, чем после однократного введения и средние значения C_{max} составляют соответственно 1.2 МЕ/мл и 0.52 МЕ/мл.

Биодоступность эноксапарина натрия при п/к введении, оцениваемая на основании анти-Ха активности, близка к 100%. V_d эноксапарина натрия (по анти-Ха активности) составляет примерно 5 л и приближается к объему крови.

Метаболизм

Эноксапарин натрий в основном биотрансформируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью.

Выведение

Эноксапарин натрий является препаратом с низким клиренсом. После в/в введения в течение 6 ч в дозе 1.5 мг/кг массы тела среднее значение клиренса анти-Ха в плазме составляет 0.74 л/ч.

Выведение препарата носит монофазный характер. $T_{1/2}$ составляет 4 ч (после однократного п/к введения) и 7 ч (после многократного введения препарата). 40% от введенной дозы выводится почками, причем 10% – в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Возможна задержка выведения эноксапарина натрия у пожилых пациентов в результате снижения функции почек.

У пациентов с нарушениями функции почек отмечается уменьшение клиренса эноксапарина натрия. У пациентов с легким (КК 50-80 мл/мин) и умеренным (КК 30-50 мл/мин) нарушением функции почек после повторного п/к введения 40 мг эноксапарина натрия 1 раз/сут происходит увеличение активности анти-Ха, представленной AUC. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин) при повторном п/к введении препарата в дозе 40 мг 1 раз/сут AUC в равновесном состоянии в среднем на 65% выше.

У пациентов с избыточной массой тела при п/к введении препарата клиренс несколько меньше. Если не делать поправку дозы с учетом массы тела пациента, то после однократного п/к введения эноксапарина натрия в дозе 40 мг анти-Ха активность будет на 50% выше у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27% выше у мужчин с массой тела менее 57 кг, по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела.

ПОКАЗАНИЯ

– профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно ортопедических и общехирургических операциях;
– профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний (острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации III или IV функционального класса по классификации NYHA, острая дыхательная недостаточность, тяжелая острая инфекция, острые ревматические заболевания в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования);
– лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без тромбоэмболии легочной артерии;
– профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при продолжительности сеанса не более 4 ч);
– лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой;
– лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

За исключением особых случаев (лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства и профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа), эноксапарин натрия вводят глубоко п/к. Инъекции желательно проводить в положении больного лежа. При использовании предварительно заполненных шприцев на 20 мг и 40 мг во избежание потери препарата перед инъекцией не надо удалять пузырьки воздуха из шприца. Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную поверхность живота. Иглу необходимо ввести вертикально (не сбоку) в кожную складку на всю длину, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата.

Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.

Препарат нельзя вводить в/м!

Профилактика венозных тромбозов и эмболии при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях

Больным с умеренным риском развития тромбозов и эмболии (общехирургические операции) рекомендуемая доза Клексана составляет 20 мг 1 раз/сут п/к. Первая инъекция производится за 2 ч до хирургического вмешательства.

Больным с высоким риском развития тромбозов и эмболии (общехирургические операции и ортопедические операции) препарат рекомендуется в дозе 40 мг 1 раз/сут п/к, первая доза вводится за 12 ч до хирургического вмешательства, или 30 мг 2 раза/сут п/к с началом введения через 12-24 ч после операции.

Длительность лечения препаратом Клексан® в среднем составляет 7-10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии (например, в ортопедии Клексан® назначается в дозе 40 мг 1 раз/сут в течение 5 недель).

Особенности назначения Клексана при спинальной/эпидуральной анестезии, а также при процедурах коронарной реваскуляризации описаны в разделе "Особые указания".

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у больных, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний

Рекомендуемая доза препарата Клексан® составляет 40 мг 1 раз/сут п/к в течение 6-14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии

Препарат вводят п/к из расчета 1.5 мг/кг массы тела 1 раз/сут или в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза/сут. У больных с осложненными тромбоэмболическими нарушениями препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут.

Длительность лечения в среднем составляет 10 дней. Желательно сразу же начать терапию непрямыми антикоагулянтами, при этом терапию Клексаном необходимо продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта, т.е. МНО должно составлять 2-3.

Профилактика тромбообразования в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа

Доза Клексана составляет в среднем 1 мг/кг массы тела. При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 0.5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0.75 мг при одинарном сосудистом доступе.

При **гемодиализе** препарат следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для 4-часового сеанса, однако, при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета 0.5-1 мг/кг массы тела.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q

Клексан® вводят из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч п/к, при одновременном назначении ацетилсалициловой кислоты в дозе 100-325 мг 1 раз/сут. Средняя продолжительность терапии составляет 2-8 дней (до стабилизации клинического состояния больного).

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозного или с помощью чрескожного коронарного вмешательства

Лечение начинают с в/в болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг и сразу же после него (в пределах 15 мин) проводят п/к введение эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг (причем при проведении первых двух п/к инъекций максимально можно вводить по 100 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы следует вводить каждые 12 ч из расчета 1 мг/кг массы тела (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 100 мг).

У **пациентов в возрасте 75 лет и старше** не применяется первоначальное в/в болюсное введение. Эноксапарин натрия вводят п/к в дозе 0.75 мг/кг каждые 12 ч (причем, при проведении первых двух п/к инъекций максимально можно вводить по 75 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы следует вводить каждые 12 ч из расчета 0.75 мг/кг массы тела (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 75 мг).

При комбинации с тромболитиками (фибрин-специфическими и фибрин-неспецифическими) эноксапарин натрия следует вводить в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. Как можно скорее после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST следует одновременно начинать прием ацетилсалициловой кислоты и, если нет противопоказаний, он должен продолжаться в течение не менее 30 дней в дозах от 75 до 325 мг ежедневно.

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом составляет 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации составляет менее 8 дней.

Болюсное введение эноксапарина натрия следует проводить через венозный катетер и эноксапарин натрия нельзя смешивать или вводить вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в системе следов других лекарственных веществ и их взаимодействия с эноксапарином натрия венозный катетер следует промывать достаточным количеством 0.9% раствора натрия хлорида или декстрозы перед и после в/в болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия можно безопасно вводить с 0.9% раствором натрия хлорида и 5% раствором декстрозы.

Для проведения болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев 60 мг, 80 мг и 100 мг удаляют излишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 30 мг (0.3 мл). Дозу 30 мг можно непосредственно вводить в/в.

Для проведения в/в болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер можно использовать предварительно заполненные шприцы для п/к введения препарата 60 мг, 80 мг и 100 мг. Рекомендуется использовать шприцы 60 мг, т.к. это уменьшает количество удаляемого из шприца препарата. Шприцы 20 мг не используются, т.к. в них недостаточно препарата для болюсного введения 30 мг эноксапарин натрия. Шприцы 40 мг не используются, т.к. на них отсутствуют деления и поэтому невозможно точно отмерить количество в 30 мг.

У пациентов, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство, в случае, если последняя п/к инъекция эноксапарин натрия была проведена менее чем за 8 ч до раздувания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительного введения эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя п/к инъекция эноксапарина натрия проводилась более чем за 8 ч до раздувания баллонного катетера, следует произвести в/в дополнительное болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 0.3 мг/кг.

Для повышения точности дополнительного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении чрескожных коронарных вмешательств рекомендуется развести препарат до концентрации 3 мг/мл. Разведение раствора рекомендуется производить непосредственно перед использованием.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 3 мг/мл с помощью предварительно наполненного шприца 60 мг рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором 50 мл (т.е. с 0.9% раствором натрия хлорида или 5% раствора декстрозы). Из емкости с инфузионным раствором с помощью обычного шприца извлекается и удаляется 30 мл раствора. Эноксапарин натрия (содержимое шприца для п/к введения 60 мг) вводят в оставшиеся в емкости 20 мл инфузионного раствора. Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарин натрия осторожно перемешивают. Для введения с помощью шприца извлекают необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывают по формуле:

Объем разведенного раствора = масса тела пациента (кг) ×0.1 или с помощью представленной ниже таблицы.

Масса тела (кг)	Необходимая доза 0.3 мг/кг (мг)	Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 3 мг/мл (мл)
45	13.5	4.5
50	15	5
55	16.5	5.5
60	18	6
65	19.5	6.5
70	21	7
75	22.5	7.5
80	24	8
85	25.5	8.5
90	27	9
95	28.5	9.5
100	30	10

Пациенты пожилого возраста. За исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (см. выше) для всех других показаний снижения доз эноксапарина натрия у пациентов пожилого возраста, если у них отсутствует нарушение функции почек, не требуется.

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) дозу эноксапарина натрия снижают в соответствии с представленными ниже таблицами, т.к. у этих пациентов происходит накопление препарата.

При применении препарата с *лечебной целью* рекомендуется следующая коррекция режима дозирования:

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при почечной недостаточности тяжелой степени
1 мг/кг п/к 2 раза/сут	1 мг/кг п/к 1 раз/сут
1.5 мг п/к 1 раз/сут	1 мг/кг п/к 1 раз/сут

Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов < 75 лет	
Однократно: болюсное в/в введение 30 мг + 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут (максимально 100 мг для каждой из двух первых п/к инъекций)	Однократно: болюсное в/в введение 30 мг + 1 мг/кг п/к; с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 1 раз/сут (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов ≥75 лет	
0.75 мг/кг п/к 2 раза/сут без первоначального болюсного введения (максимально 75 мг для каждой из двух первых п/к инъекций)	1 мг/кг п/к 1 раз/сут без первоначального болюсного введения (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)

При применении препарата с *профилактической целью* рекомендуется следующая коррекция режима дозирования:

Обычный режим дозирования	**Режим дозирования при почечной недостаточности тяжелой степени**
40 мг п/к 1 раз/сут	20 мг п/к 1 раз/сут
20 мг п/к 1 раз/сут	20 мг п/к 1 раз/сут

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Изучение побочных эффектов эноксапарина натрия проводилось более чем у 15 000 пациентов, участвующих в клинических исследованиях, из них у 1776 пациентов – при профилактике венозных тромбозов и эмболии при общехирургических и ортопедических операциях, у 1169 пациентов – при профилактике венозных тромбозов и эмболии у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, у 559 пациентов – при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии, у 1578 пациентов – при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, у 10 176 пациентов – при лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Режим введения эноксапарина натрия отличался в зависимости от показаний. При профилактике венозных тромбозов и эмболии при общехирургических и ортопедических операциях или у пациентов, находящихся на постельном режиме, вводилось 40 мг п/к 1 раз/сут. При лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее пациенты получали эноксапарин натрия из расчета 1 мг/кг массы тела п/к каждые 12 ч или 1.5 мг/кг массы тела п/к 1 раз/сут. При лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q доза эноксапарина натрия составляла 1 мг/кг массы тела п/к каждые 12 ч, а в случае инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST проводилось болюсное введение в дозе 30 мг с последующим введением в дозе 1 мг/кг массы тела п/к каждые 12 ч.

Нежелательные реакции были классифицированы по частоте возникновения следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 – <1/10), нечасто (≥1/1000 – <1/100), редко (≥1/10 000 – <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту встречаемости нежелательной реакции оценить не представляется возможным). Нежелательные реакции, наблюдавшиеся после выхода препарата на рынок, были отнесены к группе "частота неизвестна".

Со стороны свертывающей системы крови:

Кровотечение

В клинических исследованиях кровотечения были наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями. К ним относились большие кровотечения, наблюдавшиеся у 4.2% пациентов (кровотечение считалось большим, если оно сопровождалось снижением содержания гемоглобина на 2 г/л и более, требовало переливания 2 или более доз компонентов крови, а также если было забрюшинным или внутричерепным). Некоторые из этих случаев были летальными.

Как и при применении других антикоагулянтов, при применении эноксапарина натрия возможно возникновение кровотечения, особенно при наличии факторов риска, способствующих развитию кровотечения, при проведении инвазивных процедур или применении препаратов, нарушающих гемостаз.

При описании кровотечений ниже знак "*" означает указание на следующие виды кровотечений: гематома, экхимозы (кроме развившихся на месте инъекции), раневые гематомы, гематурия, носовые кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения.

Очень часто – кровотечения* при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее.

Часто – кровотечения* при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Нечасто – забрюшинные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния у пациентов при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Редко – забрюшинные кровотечения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

Тромбоцитопения и тромбоцитоз

Очень часто – тромбоцитоз (количество тромбоцитов в периферической крови более 400×10^9/л) при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее.

Часто – тромбоцитоз при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST; тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у хирургических пациентов и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Нечасто – тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

Очень редко – иммунно-аллергическая тромбоцитопения при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Другие клинически значимые нежелательные реакции вне зависимости от показаний

Нежелательные реакции, представленные ниже, сгруппированы по системно-органным классам, даны с указанием определенной выше частоты их возникновения и в порядке уменьшения их тяжести.

Со стороны иммунной системы: часто – аллергические реакции; редко – анафилактические и анафилактоидные реакции.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности печеночных ферментов, главным образом, повышение активности трансаминаз более чем в 3 раза превышающее ВГН.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – крапивница, зуд, эритема; нечасто – буллезный дерматит.

Общие расстройства и нарушения в месте инъекции: часто – гематома, боль, отек в месте инъекции, кровотечение, реакции повышенной чувствительности, воспаление, образование уплотнений в месте инъекции; нечасто – раздражение в месте инъекции, некроз кожи в месте инъекции.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – гиперкалиемия.

Данные, полученные после выхода препарата на рынок

Следующие нежелательные реакции отмечались во время постмаркетингового применения препарата Клексан®. Об этих побочных реакциях имелись спонтанные сообщения, и их частота была определена как "частота неизвестна" (не может быть установлена по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: анафилактические/анафилактоидные реакции, включая шок.

Со стороны нервной системы: головная боль.

Со стороны свертывающей системы крови: при применении эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии или спинальной пункции отмечались случаи развития спинальной гематомы (или нейроаксиальной гематомы). Эти реакции приводили к развитию неврологических нарушений различной степени тяжести, включая стойкий или необратимый паралич.

Со стороны системы кроветворения: геморрагическая анемия; случаи развития иммунно-аллергической тромбоцитопении с тромбозом; в некоторых случаях тромбоз осложнялся развитием инфаркта органов или ишемии конечностей; эозинофилия.

Со стороны кожи подкожных тканей: в месте инъекции может развиться кожный васкулит, некроз кожи, которым обычно предшествует появление пурпуры или эритематозных папул (инфильтрированных и болезненных); в этих случаях терапию препаратом Клексан® следует прекратить; возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов в месте инъекций препарата, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата; алопеция.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатоцеллюлярное поражение печени; холестатическое поражение печени.

Со стороны костно-мышечной системы: остеопороз при длительной терапии (более 3 мес).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения (угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма аорты /за исключением хирургического вмешательства/, геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- или гепарин-индуцированная тромбоцитопения);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к эноксапарину, гепарину и его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины.

Не рекомендуется применение препарата у беременных с искусственными клапанами сердца.

С *осторожностью* применяют при следующих состояниях: нарушениях гемостаза (в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда), тяжелый васкулит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки или другие эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, недавно перенесенный ишемический инсульт, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, диабетическая или геморрагическая ретинопатия, тяжелый сахарный диабет, недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операции, проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), спинномозговая пункция (недавно перенесенная), недавние роды, бактериальный эндокардит (острый или подострый), перикардит или перикардиальный выпот, почечная и/или печеночная недостаточность, внутриматочная контрацепция, тяжелая травма (особенно ЦНС), открытые раны с большой раневой поверхностью, одновременный прием препаратов, влияющих на систему гемостаза.

Компания не располагает данными по клиническому применению препарата Клексан® при следующих состояниях: активный туберкулез, лучевая терапия (недавно проведенная).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Сведений о том, что эноксапарин натрия проникает через плацентарный барьер во II триместре, нет, отсутствует соответствующая информация относительно I и III триместров беременности.

Т.к. отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования у беременных женщин, а исследования на животных не всегда прогнозируют реакцию на введение эноксапарина натрия при беременности у человека, Клексан® следует применять при беременности только в тех случаях, когда имеется настоятельная необходимость его применения, установленная врачом.

Неизвестно, выделяется ли неизмененный эноксапарин натрия с грудным молоком. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери препаратом Клексан®.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца

Применение препарата Клексан® для профилактики тромбообразования у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. В клиническом исследовании беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца при применении эноксапарина натрия в дозе 1 мг/кг массы тела 2 раза/сут для уменьшения риска тромбозов и эмболий, у 2 из 8 женщин образовался тромб, приведший к блокированию клапанов сердца и к смерти матери и плода.

Имеются отдельные постмаркетинговые сообщения о тромбозе клапанов сердца у беременных женщин с механическими искусственными клапанами сердца, получавших лечение эноксапарином для профилактики тромбообразования.

Беременные женщины с механическими искусственными клапанами сердца имеют высокий риск развития тромбоза и эмболии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Общие

Низкомолекулярные гепарины не являются взаимозаменяемыми, т.к. они различаются по процессу производства, молекулярной массе, специфической анти-Ха активности, единицам дозирования и режиму дозирования, с чем связаны различия в их фармакокинетике и биологической активности (антитромбиновая активность и взаимодействие с тромбоцитами). Поэтому требуется строго выполнять рекомендации по применению для каждого препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов.

Кровотечение

Как и при применении других антикоагулянтов, при применении препарата Клексан® возможно развитие кровотечений любой локализации. При развитии кровотечения необходимо найти его источник и проводить соответствующее лечение.

Кровотечение у пациентов пожилого возраста

При применении препарата Клексан® в профилактических дозах у пациентов пожилого возраста не было выявлено тенденции к увеличению кровоточивости.

При применении препарата в терапевтических дозах у пациентов пожилого возраста (особенно в возрасте ≥80 лет) существует повышенный риск развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного наблюдения за состоянием таких пациентов.

Одновременное применение других препаратов, влияющих на гемостаз

Рекомендуется, чтобы применение препаратов, способных нарушать гемостаз (салицилатов, в т.ч. ацетилсалициловой кислоты, НПВС, включая кеторолак; декстрана с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидина, клопидогрела; ГКС, тромболитиков, антикоагулянтов, антиагрегантов, включая антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), было прекращено до начала лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда их применение является строго показанным. Если показаны комбинации эноксапарина натрия с этими препаратами, то следует проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек существует риск развития кровотечения в результате увеличения системной экспозиции эноксапарина натрия.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин) рекомендуется проводить коррекцию дозы как при профилактическом, так и терапевтическом применении препарата. Хотя не требуется проводить коррекцию дозы у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин или КК 50-80 мл/мин), рекомендуется проведение тщательного контроля состояния таких пациентов.

Низкая масса тела

Увеличение анти-Ха активности эноксапарина натрия при его профилактическом применении у женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг может приводить к повышенному риску развития кровотечений. Рекомендуется проведение тщательного контроля состояния таких пациентов.

Пациенты с ожирением

У пациентов с ожирением повышен риск развития тромбозов и эмболий. Безопасность и эффективность применения эноксапарина в профилактических дозах у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м^2) до конца не определены, и нет общего мнения по коррекции дозы. Таких пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития симптомов и признаков тромбозов и эмболий.

Контроль количества тромбоцитов в периферической крови

Риск развития антитело-опосредованной гепарин-индуцированной тромбоцитопении существует и при применении низкомолекулярных гепаринов. Тромбоцитопения обычно развивается между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапарином натрия. В связи с этим рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов в периферической крови до начала лечения препаратом Клексан® и во время его применения. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30-50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить эноксапарин натрия и перевести пациента на другую терапию.

Спинальная/эпидуральная анестезия

Как и при применении других антикоагулянтов, описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при применении препарата Клексан® при одновременном проведении спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении препарата в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при применении препарата Клексан® в более высоких дозах, а также при использовании постоянных катетеров после операции, или при одновременном применении дополнительных препаратов, влияющих на гемостаз, таких как НПВС. Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинномозговой пункции или у пациентов, имеющих в анамнезе указания на перенесенные операции в области позвоночника или деформацию позвоночника.

Для снижения возможного риска кровотечения, связанного с применением эноксапарина натрия и проведением эпидуральной или спинальной анестезии/анальгезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия.

Установку или удаление катетера следует проводить спустя 10-12 ч после применения препарата Клексан® в профилактических дозах для профилактики тромбозе глубоких вен. В тех случаях, когда пациенты получают эноксапарин натрия в более высоких дозах (1 мг/кг 2 раза/сут или 1.5 мг/кг 1 раз/сут), данные процедуры следует отложить на более длительный промежуток времени (24 ч). Последующее введение препарата следует осуществлять не ранее чем через 2 ч после удаления катетера.

Если по назначению врача применяется антикоагулянтная терапия во время проведения эпидуральной/спинальной анестезии, необходимо особо тщательное постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как: боли в спине, нарушения сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушения функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента необходимо проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При обнаружении симптомов, характерных для гематомы спинного мозга, необходима срочная диагностика и лечение, включающее при необходимости спинальную декомпрессию.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

С особой осторожностью препарат Клексан® следует применять у пациентов, в анамнезе которых имеются сведения о гепарин-индуцированной тромбоцитопении в сочетании с тромбозом или без него. Риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении может сохраняться в течение нескольких лет. Если на основании данных анамнеза предполагается наличие гепарин-индуцированной тромбоцитопении, то тесты на агрегацию тромбоцитов in vitro имеют ограниченное значение при прогнозировании риска ее развития. Решение о назначении препарата Клексан® в таком случае можно принимать только после консультации с соответствующим специалистом.

Чрескожная коронарная ангиопластика

С целью минимизации риска кровотечения, связанного с инвазивной сосудистой инструментальной манипуляцией при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q и острого миокарда с подъемом сегмента ST, следует строго соблюдать рекомендованные интервалы между введением препарата Клексан® и проведением этих процедур. Это необходимо для того, чтобы достигнуть гемостаза после проведения чрескожного коронарного вмешательства. При использовании закрывающего устройства интродьюсер бедренной артерии может быть удален немедленно. При применении мануальной компрессии интродьюсер бедренной артерии следует удалить через 6 ч после последней в/в или п/к инъекции эноксапарина натрия. Если лечение эноксапарином натрия продолжается, то следующую дозу следует вводить не ранее чем через 6-8 ч после удаления интродьюсера бедренной артерии. Необходимо следить за местом введения интродьюсера, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

Пациенты с механическими искусственными клапанами сердца

Применение препарата Клексан® для профилактики тромбообразования у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца изучено недостаточно. Имеются отдельные сообщения о развитии тромбоза клапанов сердца у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца на фоне терапии эноксапарином натрия для профилактики тромбообразования. Оценка этих сообщений ограничена из-за наличия конкурирующих факторов, способствующих развитию тромбоза искусственных клапанов сердца, включая основное заболевание, и из-за недостаточности клинических данных.

Лабораторные тесты

В дозах, применяемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, препарат Клексан® существенно не влияет на время кровотечения и показатели свертывания крови, а также на агрегацию тромбоцитов или на связывание их с фибриногеном.

При повышении дозы может удлиняться АЧТВ и активированное время свертывания крови. Увеличение АЧТВ и активированного времени свертывания не находятся в прямой линейной зависимости от увеличения антикоагулянтной активности препарата, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний профилактическое назначение эноксапарина натрия оправдано только в том случае, если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из нижеперечисленных факторов риска венозного тромбообразования: возраст более 75 лет, злокачественные новообразования, тромбозы и эмболии в анамнезе, ожирение, гормональная терапия, сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат Клексан® не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: случайная передозировка при в/в, экстракорпоральном или п/к введении может привести к геморрагическим осложнениям. При приеме внутрь даже в больших дозах всасывание препарата маловероятно.

Лечение: в качестве нейтрализующего средства показано медленное в/в введение протамина сульфата, доза которого зависит от дозы введенного Клексана. При этом необходимо принимать во внимание, что 1 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг эноксапарина, если Клексан® был введен не более чем за 8 ч до введения протамина. 0.5 мг протамина нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана, если он был введен более 8 ч назад или при необходимости введения второй дозы протамина. Если же после введения Клексана прошло более 12 ч, то введение протамина не требуется. Однако даже при введении протамина сульфата в высоких дозах анти-Ха активность Клексана полностью не нейтрализуется (максимально на 60%).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами!

Не следует чередовать применение эноксапарина натрия и других низкомолекулярных гепаринов, т.к. они отличаются друг от друга способом производства, молекулярным весом, специфической анти-Ха активностью, единицами измерения и дозировкой. И, как следствие этого, у препаратов различные фармакокинетика и биологическая активность (анти-IIa активность, взаимодействие с тромбоцитами).

С салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, НПВС (включая кеторолак), декстраном с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидином и клопидогрелом, системными ГКС, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромбоцитарными препаратами (включая антагонисты гликопротеина IIb/IIIa) возрастает риск развития кровотечения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

КЛИМАКТ-ХЕЛЬ (KLIMAKT-HEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** от белого до оранжево-белого цвета, иногда с точечными вкраплениями черного или оранжевого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; со своеобразным запахом.

	1 таб.
Sanguinaria canadensis (Sanguinaria) (сангвинария канаденсис (сангвинария)) D3	30 мг
Sepia officinalis (Sepia) (сепия оффициналис (сепия)) D4	30 мг
Sulfur (сульфур) D4	30 мг
Strychnos ignatii (Ignatia) (стрихнос игнации (игнация)) D4	30 мг
Simarouba cedron (Cedron) (симароуба цедрон (цедрон)) D4	30 мг
Stannum metallicum (станнум металликум) D12	60 мг
Lachesis mutus (Lachesis) (лахезис мутус (лахезис)) D12	90 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

КЛИМАРА® (CLIMARA)

ESTRADIOL

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Трансдермальная терапевтическая система площадью 12.5 см^2 и скоростью высвобождения активного вещества 50 мкг/сут; представляет собой овальный пластырь, 4.5 см×3.3 см, состоящий из прозрачной пленки-носителя с прозрачной гомогенной матрицей (содержащей действующее вещество).

	1 ТТС
эстрадиола гемигидрат	3.9 мг,
что соответствует содержанию эстрадиола	3.8 мг

Вспомогательные вещества: этилолеат – 19.25 мг, изопропилмиристат – 9.65 мг, глицерил монолаурат – 4.8 мг, акрилата кополимер – 99 мг.

1 шт. – пакеты (4) – пачки картонные.

Трансдермальная терапевтическая система площадью 25 см^2 и скоростью высвобождения активного вещества 100 мкг/сут; представляет собой овальный пластырь, 6.3 см×4.7 см, состоящий из прозрачной пленки-носителя с прозрачной гомогенной матрицей (содержащей действующее вещество).

	1 ТТС
эстрадиола гемигидрат	7.8 мг,
что соответствует содержанию эстрадиола	7.6 мг

Вспомогательные вещества: этилолеат – 19.25 мг, изопропилмиристат – 9.65 мг, глицерил монолаурат – 4.8 мг, акрилата кополимер – 99 мг.

1 шт. – пакеты (4) – пачки картонные.

КЛИМЕН® (CLIMEN)

ESTRADIOL VALERATE, CYPROTERONE

зарегистрировано
SCHERING SAS (Франция)
дочернее предприятие
SCHERING AG (Германия)
произведено
DELPHARM LILLE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Драже двух видов.

Драже белого цвета (11 шт. в блистере).

	1 драже
эстрадиола валерат	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон 25000 (K25), тальк, магния стеарат, сахароза, повидон 700000 (K700), макрогол 6000, кальция карбонат, воск.

Драже розового цвета (10 шт. в блистере).

	1 драже
эстрадиола валерат	2 мг
ципротерона ацетат	1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон 25000 (K25), тальк, магния стеарат, сахароза, повидон 700000 (K700), макрогол 6000, кальция карбонат, глицерол 85%, титана диоксид, железа оксид красный, железа оксид желтый, воск.

21 шт. – блистеры (1) – пачки.

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

КЛИМОНОРМ® (KLIMONORM®)

ESTRADIOL VALERATE, LEVONORGESTREL

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Драже двух видов.

Драже круглые, желтого цвета (9 шт. в блистере).

	1 драже
эстрадиола валерат	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, желатин, магния стеарат, сахароза, декстроза (глюкоза), макрогол 35 000, поливидон K25 (повидон), тальк, магния карбонат основной, кальция карбонат, титана диоксид, железа оксид гидрат, воск карнаубский, вода очищенная.

Драже круглые, коричневого цвета (12 шт. в блистере).

	1 драже
эстрадиола валерат	2 мг
левоноргестрел	150 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, желатин, магния стеарат, сахароза, декстроза (глюкоза), макрогол 35 000, поливидон K25 (повидон), тальк, магния карбонат основной, кальция карбонат, титана диоксид, железа оксид красный, железа оксид коричневый, воск карнаубский, вода очищенная.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

КЛИОН (KLION)

METRONIDAZOLE

зарегистрировано и произведено
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или белого с желтовато-зеленоватым до светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской на обеих сторонах и риской на одной стороне.

	1 таб.
метронидазол	250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, глицерол, повидон, тальк, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

КЛИОН (KLION) раствор д/инфузий

METRONIDAZOLE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий прозрачный, бесцветный или слегка зеленоватого или зеленовато-желтого цвета, без механических включений.

	1 мл	1 фл.
метронидазол	5 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия хлорид, вода д/и.

100 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

КЛИОН-Д 100 (KLION-D 100)

METRONIDAZOLE, MICONAZOLE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки вагинальные почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с заостренным концом, с гравировкой "100" на одной стороне.

	1 таб.
метронидазол	100 мг
миконазола нитрат	100 мг

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 0.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 7 мг, магния стеарат – 13 мг, повидон – 26 мг, натрия гидрокарбонат – 90 мг, винная кислота – 100 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип A) – 100 мг, кросповидон – 100 мг, гипромеллоза – 190 мг, лактозы моногидрат – 473.5 мг.

10 шт. – стрипы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

КЛОБИР (CLOBIR)

CLODRONIC ACID

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, №1, непрозрачные, с зеленой крышечкой и белым корпусом; содержимое капсул – частично гранулированный порошок белого цвета.

	1 капс.
клодронат динатрия тетрагидрат	500 мг,
что соответствует содержанию клодроната динатрия	400 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 28.2 мг, глицерил дипальмитостеарат измельченный тип I (Precirol ATO 5) – 10.8 мг, кремния диоксид – 1 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид (E171) – 2%, желатин – до 100%.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид (E171) – 0.6666%, индигокармин – FD&C Blue 2 (E132) – 0.08%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.55%, желатин – до 100%.

100 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной жидкости от бесцветного до бледно-желтого цвета.

	1 мл
клодронат динатрия тетрагидрат	75 мг,
что соответствует содержанию клодроната динатрия	60 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид 5M (200 г/л) – до pH около 5 (4.9-5.1), вода д/и до 1 мл.

5 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

КЛОСТИЛБЕГИТ® (CLOSTILBEGYT®)

CLOMIFENE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого, желтовато-белого или серовато-белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой "CLO" на одной стороне; без или почти без запаха.

	1 таб.
кломифена цитрат	50 мг

Вспомогательные вещества: желатин – 2 мг, магния стеарат – 2 мг, стеариновая кислота – 2 мг, тальк – 5 мг, крахмал картофельный – 39 мг, лактозы моногидрат – 100 мг.

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.

10 шт. – флаконы коричневого стекла с ПЭ крышкой, с контролем первого вскрытия и амортизатором-гармошкой (1) – пачки картонные.

КО-ДИРОТОН (CO-DIROTON)

LISINOPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки светло-голубого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской, с гравировкой "C43" на одной стороне.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	10.89 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	10 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 50 мг, лак алюминиевый на основе красителя индиготина (E132) – 0.2 мг, крахмал прежелатинизированный – 2.25 мг, крахмал кукурузный – 31 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 136.8 мг, крахмал частично прежелатинизированный – 2.25 мг, магния стеарат – 5 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки светло-зеленого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской, с гравировкой "C44" на одной стороне.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	21.77 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	20 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 50 мг, лак алюминиевый на основе красителя индиготина (E132) – 0.2 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.1 мг, крахмал прежелатинизированный – 2.25 мг, крахмал кукурузный – 31 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 136.7 мг, крахмал частично прежелатинизированный – 2.25 мг, магния стеарат – 5 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

☆КО-ПЕРИНЕВА® (CO-PERINEVA®)

PERINDOPRIL, INDAPAMIDE

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, на одной стороне выгравирована короткая линия.

	1 таб.
периндоприла эрбумин К полуфабрикат-гранулы	37.515 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	2 мг
индапамид	0.625 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката гранул: кальция хлорида гексагидрат – 0.6 мг, лактозы моногидрат – 30.915 мг, кросповидон – 4 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 11.25 мг, натрия гидрокарбонат – 0.25 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.135 мг, магния стеарат – 0.225 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и с фаской.

	1 таб.
периндоприла эрбумин К полуфабрикат-гранулы	75.03 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	4 мг
индапамид	1.25 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката гранул: кальция хлорида гексагидрат – 1.2 мг, лактозы моногидрат – 61.83 мг, кросповидон – 8 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 22.5 мг, натрия гидрокарбонат – 0.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.27 мг, магния стеарат – 0.45 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
периндоприла эрбумин К полуфабрикат-гранулы	150.06 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	8 мг
индапамид	2.5 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката гранул: кальция хлорида гексагидрат – 2.4 мг, лактозы моногидрат – 123.66 мг, кросповидон – 16 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 45 мг, натрия гидрокарбонат – 1 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.54 мг, магния стеарат – 0.9 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Ко-Перинева
таблетки
1,25 мг + 4 мг
Индопомид + Периндоприл
90 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий ингибитор АПФ – периндоприл и тиазидоподобный диуретик – индапамид. Препарат оказывает антигипертензивное, диуретическое и вазодилатирующее действие.

Ко-Перинева® оказывает выраженное дозозависимое антигипертензивное действие, не зависящее от возраста и положения тела больного и не сопровождающееся рефлекторной тахикардией. Не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, триглицериды и углеводы), в т.ч. у больных сахарным диабетом. Уменьшает риск развития гипокалиемии, обусловленной монотерапией диуретиком.

Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч.

Стабильное снижение АД достигается в течение 1 месяца на фоне применения препарата Ко-Перинева® без увеличения ЧСС. Прекращение лечения не приводит к развитию синдрома отмены.

Периндоприл – ингибитор АПФ, механизм действия которого связан с угнетением активности АПФ, приводящего к уменьшению образования ангиотензина II, устраняет вазоконстрикторное действие ангиотензина II, снижает секрецию альдостерона. Применение периндоприла не приводит к задержке натрия и жидкости, не вызывает рефлекторной тахикардии при длительном лечении. Антигипертензивный эффект периндоприла развивается у пациентов с низкой или нормальной активностью ренина плазмы крови.

Периндоприл действует посредством своего основного активного метаболита – периндоприлата. Другие его метаболиты неактивны.

Действие препарата Ко-Перинева® приводит к расширению вен (снижение преднагрузки на сердце), обусловленному изменением метаболизма простагландинов; уменьшению ОПСС (снижение постнагрузки на сердце).

У пациентов с сердечной недостаточностью периндоприл способствует снижению давления наполнения левого и правого желудочков, увеличению сердечного выброса и сердечного индекса, увеличению регионарного кровотока в мышцах.

Периндоприл эффективен при артериальной гипертензии любой степени тяжести: мягкой, умеренной и тяжелой.

Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение суток.

Прекращение терапии не приводит к развитию синдрома отмены.

Обладает сосудорасширяющими свойствами и восстанавливает эластичность крупных артерий. Добавление тиазидоподобного диуретика усиливает антигипертензивный (аддитивный) эффект периндоприла.

Индапамид относится к производным сульфонамида, является диуретиком. Ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте почечных канальцев, повышая выделение почками натрия и хлора, приводя, таким образом, к усилению диуреза. В меньшей степени повышает экскрецию калия и магния. Обладая способностью селективно блокировать медленные кальциевые каналы, индапамид повышает эластичность стенок артерий и снижает ОПСС. Оказывает гипотензивное действие в дозах, не обладающих выраженным диуретическим эффектом. Повышение дозы индапамида не влечет за собой усиление антигипертензивного эффекта, но увеличивает риск развития нежелательных явлений.

Индапамид у пациентов с артериальной гипертензией не оказывает влияния на метаболизм липидов – ТГ, ЛПНП и ЛПВП; на метаболизм углеводов, даже у пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетические параметры, по сравнению с раздельным приемом этих препаратов.

Периндоприл

Всасывание

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 65-70%. C_{max} в плазме крови достигается через 3-4 ч после приема внутрь.

Прием пищи уменьшает превращение периндоприла в периндоприлат и биодоступность периндоприла, поэтому его следует принимать 1 раз/сут утром, перед завтраком. При приеме периндоприла 1 раз/сут C_{ss} достигается в течение 4 дней.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови периндоприлата имеет дозозависимый характер и составляет 20%. Периндоприлат легко проходит через гистогематические барьеры, исключая ГЭБ. В незначительных количествах проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Не кумулирует.

Метаболизм

В печени подвергается метаболизму с образованием активного метаболита периндоприлата. Кроме того, образуется еще 5 неактивных метаболитов.

Выведение

$T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч. $T_{1/2}$ периндоприлата составляет около 17 ч. Выводится почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, у больных с почечной и сердечной недостаточностью выведение периндоприлата замедлено.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Кинетика периндоприла изменена у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс снижен наполовину. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы.

Индапамид

Всасывание

После приема внутрь быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи несколько замедляет всасывание, но существенно не влияет на количество абсорбированного индапамида. После приема внутрь в однократной дозе C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 79%. Не кумулирует.

Метаболизм

Метаболизируется в печени.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет от 14 до 24 ч. (в среднем 18 ч). Выводится почками (70%) преимущественно в виде метаболитов (фракция неизмененного препарата составляет около 5%) и кишечником с желчью в виде неактивных метаболитов (22%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетические параметры индапамида существенно не изменяются.

ПОКАЗАНИЯ

– эссенциальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут, предпочтительно в утренние часы до завтрака, запивая достаточным количеством жидкости.

По возможности применение препарата следует начинать с подбора доз периндоприла и индапамида по отдельности. В случае клинической необходимости возможно назначение комбинированной терапии препаратом Ко-Перинева® сразу после монотерапии.

Дозы приводятся для соотношения периндоприл/индапамид.

Начальная доза препарата Ко-Перинева® – 2 мг/0.625 мг (1 таб.) 1 раз/сут. Если через 1 месяц применения препарата не удается достичь адекватного контроля АД, то дозу препарата следует увеличить до 4 мг/1.25 мг (1 таб.) 1 раз/сут.

При необходимости для достижения более выраженного гипотензивного эффекта возможно увеличение до максимальной суточной дозы препарата Ко-Перинева® – 1 таб. (8 мг/2.5 мг) 1 раз/сут.

Для **пациентов пожилого возраста** начальная доза препарата Ко-Перинева® составляет 2 мг/0.625 мг (1 таб.) 1 раз/сут. Следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД.

Препарат Ко-Перинева® противопоказан **пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). Пациентам с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин)** рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в монотерапии), входящих в состав препарата Ко-Перинева®; максимальная суточная доза препарата Ко-Перинева® 4 мг/1.25 мг. **Пациентам с КК ≥60 мл/мин** коррекция дозы не требуется. На фоне терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови.

Препарат противопоказан **пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.** При **умеренно выраженной печеночной недостаточности** коррекция дозы не требуется.

Препарат Ко-Перинева® не следует применять у **детей и подростков в возрасте до 18 лет,** т.к. недостаточно данных по эффективности и безопасности.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. Риск развития гипокалиемии (содержание калия в сыворотке крови менее 3.4 ммоль/л) у пациентов на фоне применения препарата Ко-Перинева® в суточной дозе

2 мг/0.625 мг составляет 2%, 4 мг/1.25 мг – 4 % и 8 мг/2.5 мг – 6%.

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000), частота неизвестна – не может быть оценена на основании имеющихся данных.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия (есть сообщения при применении ингибиторов АПФ). В определенных клинических ситуациях (состояния после трансплантации почки или пациенты, находящиеся на гемодиализе или перитонеальном диализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию.

Со стороны нервной системы: часто – парестезии, головная боль, головокружение, вертиго; нечасто – лабильность настроения, нарушения сна; очень редко – спутанность сознания; частота неизвестна – обморок.

Со стороны органов чувств: часто – нарушения зрения, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко – аритмии, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вторичные, вследствие снижения АД у пациентов группы высокого риска; частота неизвестна – желудочковая тахикардия типа "пируэт" (возможно с летальным исходом).

Со стороны дыхательной системы: часто – сухой кашель, длительно сохраняющийся на фоне применения ингибиторов АПФ и исчезающий после их отмены, одышка; нечасто – бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, сухость слизистой оболочки полости рта, снижение аппетита, тошнота, боль в эпигастрии, боль в животе, нарушения вкусового восприятия, рвота, диспепсия, диарея; очень редко – панкреатит, ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха; частота неизвестна – при печеночной недостаточности существует вероятность развития печеночной энцефалопатии.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожный зуд, кожная сыпь, макуло-папулезные высыпания; возможно ухудшение течения системной красной волчанки; очень редко – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона; в единичных случаях – реакции фоточувствительности.

Аллергические реакции: нечасто – ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек полости рта, языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница; у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом – в основном дерматологические реакции повышенной чувствительности.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечные спазмы.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – почечная недостаточность; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – импотенция.

Прочие: часто – астения; нечасто – повышенное потоотделение.

Со стороны лабораторных показателей: редко – гиперкальциемия; частота неизвестна – увеличение QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке крови во время приема препарата, повышение активности печеночных ферментов, небольшое повышение концентрации креатинина в плазме крови, обратимое после прекращения терапии, которое чаще развивается на фоне стеноза почечных артерий или стеноза артерии единственной почки, артериальной гипертензии на фоне терапии диуретиками, при почечной недостаточности; гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска; гипохлоремия может привести к компенсаторному метаболическому алкалозу (вероятность и тяжесть эффекта – низкие); гиперкалиемия чаще обратимая; гипонатриемия с гиповолемией, приводящие к снижению ОЦК и ортостатической гипотензии.

Побочные эффекты по данным клинических исследований

По данным клинических исследований побочные эффекты соответствуют ранее установленному профилю безопасности комбинации периндоприла и индапамида. В редких случаях развивались следующие серьезные побочные реакции: гиперкалиемия, острая почечная недостаточность, артериальная гипотензия и кашель, возможно развитие ангионевротического отека.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный/идиопатический или ангионевротический отек на фоне приема других ингибиторов АПФ в анамнезе);
- гипокалиемия;
- выраженная почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки;
- рефрактерная гиперкалиемия;
- тяжелая печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- одновременное применение препаратов, удлиняющих интервал QT на ЭКГ;
- одновременное применение с антиаритмическими препаратами, способными вызывать желудочковую тахикардию по типу "пируэт";
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к действующим веществам, любому ингибитору АПФ, производным сульфонамида и любым вспомогательным компонентам препарата.

Учитывая отсутствие достаточного клинического опыта применения, препарат Ко-Перинева® не следует применять у пациентов, находящихся на диализе, и у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью.

С *осторожностью* следует применять препарат при системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия); на фоне терапии иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); при угнетении костномозгового кроветворения; снижении ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея); при стенокардии; цереброваскулярных заболеваниях; реноваскулярной гипертензии; сахарном диабете; хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по классификации NYHA); при гиперурикемии (особенно сопровождающейся подагрой и уратным нефролитиазом); лабильности АД; при гемодиализе с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран; перед процедурой афереза ЛПНП; одновременно с проведением десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых); при состоянии после трансплантации почек; стенозе аортального и/или митрального клапана; гипертрофической обструктивной кардиомиопатии; у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Применение препарата Ко-Перинева® противопоказано при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Ко-Перинева® следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую антигипертензивную терапию. Не следует применять препарат Ко-Перинева® в I триместре беременности.

Контролируемых клинических исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ в I триместре не приводило к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое действие ингибиторов АПФ нельзя.

Препарат Ко-Перинева® противопоказан во II и в III триместрах беременности. Длительное применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению развития плода (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызвать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков возможно развитие у плода/новорожденного гипогликемии и тромбоцитопении.

Если женщина принимала ингибитор АПФ во II и в III триместрах беременности, рекомендуется провести УЗИ почек и черепа плода/новорожденного.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, поэтому новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Период грудного вскармливания

Препарат Ко-Перинева® противопоказан в период грудного вскармливания.

Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Вызывает уменьшение объема грудного молока или подавление лактации. У новорожденного возможно развитие повышенной чувствительности к производным сульфонамида, гипокалиемии и ядерной желтухи.

Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ко-Перинева®

Не рекомендуется одновременное применение препарата Ко-Перинева® с препаратами лития.

Терапия препаратом Ко-Перинева® противопоказана пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин). У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего нарушения функции почек на фоне терапии препаратом Ко-Перинева® возможно появление симптомов острой почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом Ко-Перинева® следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препарата Ко-Перинева®, либо применять препараты периндоприл и индапамид в монотерапии. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови через каждые 2 недели после начала терапии и каждые последующие 2 месяца терапии препаратом Ко-Перинева®.

Острая почечная недостаточность чаще развивается у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной функционирующей почки. Прием препарата Ко-Перинева® не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

Гипонатриемия связана с риском внезапного снижения АД (особенно у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозе артерии единственной функционирующей почки). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижение содержания электролитов в плазме крови, например, после продолжительной диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль электролитов в плазме крови.

При выраженном снижении АД может потребоваться в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию препаратом Ко-Перинева®, применяя низкие дозы препарата, либо применяя препараты периндоприл и индапамид в монотерапии.

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае комбинированного применения гипотензивных средств и диуретика необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата Ко-Перинева® входит лактоза моногидрат, поэтому препарат противопоказан пациентам с наследственной галактоземией, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Периндоприл

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможны случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко и проходит самостоятельно после отмены ингибиторов АПФ.

Периндоприл необходимо с большой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями соединительной ткани и одновременно получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, особенно при существующих нарушениях функции почек. У таких пациентов возможно развитие тяжелой инфекции, не поддающейся интенсивной антибиотикотерапии. В случае назначения периндоприла рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациент должен быть предупрежден о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, повышение температуры) необходимо немедленно обратиться к врачу.

При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, губ, языка, язычка верхнего неба, и/или гортани. При появлении этих симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен. Следует контролировать состояние пациента до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью.

Если ангионевротический отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно или для лечения симптомов можно применять антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком языка или гортани, может привести к обструкции дыхательных путей и к летальному исходу.

При появлении симптомов ангионевротического отека следует немедленно ввести п/к эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0.3 или 0.5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С-1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, УЗИ или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, склонных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, развития анафилактоидных реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала проведения процедуры десенсибилизации.

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП с использованием высокопроточных мембран.

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется.

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель, который исчезает после отмены препаратов этой группы. При появлении сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приемом ингибитора АПФ. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата Ко-Перинева® может быть продолжен.

При циррозе печени, сопровождающемся отеками и асцитом, артериальной гипотензией, хронической сердечной недостаточностью возможна значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов в плазме крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков).

Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду РААС, в связи с этим возможно резкое снижение АД и/или повышение содержания сывороточного креатинина, свидетельствующее о развитии острой почечной недостаточности, что чаще наблюдается при приеме первой дозы препарата Ко-Перинева® или в течение первых 2 недель терапии.

У пациентов пожилого возраста перед началом приема препарата Ко-Перинева® следует оценить функцию почек и содержание калия в плазме крови. Начальную дозу препарата Ко-Перинева® подбирают в зависимости от степени снижения АД, особенно при уменьшении ОЦК и при хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по классификации NYHA). Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, однако особую осторожность следует соблюдать при применении препарата Ко-Перинева® у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение препаратом следует начинать с дозы 2 мг/0.625 мг (начальная доза).

У пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии лечение препаратом Ко-Перинева® следует начинать в условиях стационара с дозы 2 мг/0.625 мг под контролем функции почек и содержания калия в плазме крови. У некоторых пациентов может развиться острая почечная недостаточность, которая обратима после отмены препарата.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение препаратом Ко-Перинева® необходимо начинать с начальной дозы 2 мг/0.625 мг под врачебным контролем.

При назначении препарата Ко-Перинева® пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Периндоприл (как и другие ингибиторы АПФ), оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, за 12 ч до хирургического вмешательства, предупредив врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Ингибиторы АПФ следует с осторожностью применять у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка и при аортальном и/или митральном стенозе.

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха, при прогрессировании которой развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных трансаминаз на фоне приема ингибиторов АПФ прием препарата Ко-Перинева® следует прекратить.

У пациентов после трансплантации почки или у больных, находящихся на гемодиализе, возможно развитие анемии.

Во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и периндоприлом возможно развитие гиперкалиемии. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Комбинированное применение перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью.

Индапамид

Имеются сообщения о случаях повышенной фоточувствительности на фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. При развитии реакции фоточувствительности на фоне приема препарата Ко-Перинева® лечение необходимо прекратить. При необходимости возобновить применение препарата Ко-Перинева®, следует защищать открытые участки кожи от прямого воздействия солнечных и искусственных ультрафиолетовых лучей.

До начала лечения препаратом Ко-Перинева® необходимо определить содержание натрия в плазме крови и на фоне приема препарата проводить регулярный контроль электролитов в плазме крови. Все диуретические средства способны вызывать гипонатриемию, приводящую к серьезным осложнениям.

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии (менее 3.4 ммоль/л) у пациентов пожилого возраста, истощенных пациентов, пациентов с циррозом печени, пациентов с периферическими отеками, асцитом, ИБС, хронической сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии. К группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT на ЭКГ. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно желудочковой аритмии типа "пируэт", которая может быть летальной. Во всех описанных случаях необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови. Первое определение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала терапии препаратом Ко-Перинева®.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием препарата Ко-Перинева®.

Следует контролировать концентрацию глюкозы у пациентов с сахарным диабетом.

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии препаратом Ко-Перинева® возможно увеличение частоты обострения течения подагры.

Гиповолемия в результате снижения ОЦК или гипонатриемия, вызванная приемом диуретиков, в начале лечения препаратом Ко-Перинева® может приводить к снижению скорости клубочковой фильтрации и сопровождаться повышением содержания креатинина и мочевины в плазме крови.

Индапамид может дать ложноположительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Использование в педиатрии

Препарат Ко-Перинева® противопоказан **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими техническими устройствами, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, тошнота, рвота, мышечные судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, олигурия вплоть до анурии (вследствие снижения ОЦК); возможны нарушения водно-электролитного баланса (низкое содержание натрия и калия в плазме крови).

Лечение: промывание желудка и/или назначение активированного угля, восстановление водно-электролитного баланса в условиях стационара. При выраженном снижении АД необходимо перевести больного в положение лежа на спине с приподнятыми вверх ногами; далее следует провести мероприятия, направленные на увеличение ОЦК (введение 0.9% раствора натрия хлорида в/в). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть выведен из организма с помощью диализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Общее лекарственное взаимодействие для периндоприла и индапамида

Нежелательные комбинации

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков может способствовать увеличению концентрации лития в плазме крови и риска его токсического действия на фоне приема ингибитора АПФ.

Одновременное применение препарата Ко-Перинева® с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости одновременного применения следует тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Комбинации, требующие особого внимания

Баклофен потенцирует гипотензивный эффект (требуется контроль АД, функции почек и при необходимости коррекция дозы препарата Ко-Перинева®).

НПВС, в т.ч. высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВС (ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие; неселективные ингибиторы ЦОГ из группы НПВС, ингибиторы ЦОГ-2) снижает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ; повышает риск развития нарушений функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности; повышает содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию рекомендуется применять с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. До начала лечения пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости, а также регулярно контролировать функцию почек как в начале терапии, так и в процессе лечения.

Комбинации, требующие внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) усиливают гипотензивный эффект и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

ГКС, тетракозактид уменьшают гипотензивный эффект (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия ГКС).

Другие гипотензивные средства: при одновременном применении с другими гипотензивными средствами возможно усиление гипотензивного эффекта препарата Ко-Перинева®.

Лекарственное взаимодействие для периндоприла

Нежелательные комбинации

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид как при монотерапии, так и в составе комбинированной терапии) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. При их совместном применении с ингибиторами АПФ возможно повышение содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и вышеуказанных препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Комбинации, требующие особого внимания

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин: применение ингибиторов АПФ (описаны для каптоприла и эналаприла) в очень редких случаях может усилить гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины и инсулина у пациентов с сахарным диабетом; при их одновременном применении возможно повышение толерантности к глюкозе и снижение потребности в инсулине, что может потребовать коррекции доз гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина.

Комбинации, требующие внимания

Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты, ГКС (для системного применения), прокаинамид: одновременное применение этих препаратов с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития лейкопении.

Препараты для общей анестезии: ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект некоторых средств для проведения общей анестезии.

Диуретики (тиазидные и "петлевые"): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии (за счет уменьшения ОЦК), а добавление к терапии периндоприла – к выраженному снижению АД.

Лекарственное взаимодействие для индапамида

Комбинации, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную тахикардию типа "пируэт": т.к. существует риск развития гипокалиемии, индапамид следует с осторожностью применять одновременно с лекарственными средствами, способными вызывать желудочковую тахикардию типа "пируэт", такими как антиаритмические средства (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол), некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманил метилсульфат, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин (в/в), метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами. Необходимо контролировать содержание калия в сыворотке крови во избежание гипокалиемии, при развитии которой необходимо проводить ее коррекцию, контролировать интервал QT на ЭКГ.

Лекарственные препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин B (в/в), глюко- и минералокортикоиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника – увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать дозу сердечных гликозидов.

Комбинации, требующие внимания

Метформин: функциональная почечная недостаточность, на фоне приема диуретиков, особенно "петлевых", при одновременном применении с метформином повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация сывороточного креатинина превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные средства: у пациентов с гиповолемией на фоне терапии диуретиками существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении контрастных средств, содержащих высокие дозы йода. Перед применением йодсодержащих контрастных средств следует восполнить ОЦК.

Препараты, содержащие соли кальция: при одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при отсутствии выраженной потери ионов натрия и дегидратации.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО

123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

☆КОАПРОВЕЛЬ® (COAPROVEL®)

IRBESARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
(Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой в виде сердца на одной стороне и номером "2875" – на другой.

	1 таб.
ирбесартан	150 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 38.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 27 мг, кроскармеллоза натрия – 12 мг, гипромеллоза – 5 мг, магния стеарат – 2.5 мг, кремния диоксид – 2.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай® II розовый 32F24503 (лактозы моногидрат – 36%, гипромеллоза – 28%, макрогол 3000 – 10%, титана диоксид (E171) – 25.45%, краситель железа оксид красный (E172) – 0.24%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.31%) – 10 мг, воск карнаубский – менее 0.05 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой в виде сердца на одной стороне и номером "2876" – на другой.

	1 таб.
ирбесартан	300 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 89.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 54 мг, кроскармеллоза натрия – 24 мг, гипромеллоза – 10 мг, магния стеарат – 5 мг, кремния диоксид – 5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай® II розовый 32F24503 (лактозы моногидрат – 36%, гипромеллоза – 28%, макрогол 3000 – 10%, титана диоксид (E171) – 25.45%, краситель железа оксид красный (E172) – 0.24%, краситель железа оксид желтый (E172)) – 0.31%) – 20 мг, воск карнаубский – менее 0.1 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розового до серовато-розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой в виде сердца на одной стороне и номером "2788" – на другой.

	1 таб.
ирбесартан	300 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 53.3 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 90 мг, кроскармеллоза натрия – 30 мг, крахмал прежелатинизированный – 90 мг, магния стеарат – 6 мг, кремния диоксид – 4.5 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.6 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.6 мг, опадрай® розовый (лактозы моногидрат, гипромеллоза, макрогол 3350, титана диоксид (E171), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид желтый (E172)) – 21 мг, воск карнаубский – следы.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

КОАПРОВЕЛЬ®
12,5 мг + 300 мг
гидрохлоротиазид/ирбесартан
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий антагонист рецепторов ангиотензина II ирбесартан и тиазидный диуретик гидрохлоротиазид.

Комбинация этих ингредиентов обладает аддитивным гипотензивным эффектом, снижая АД в более высокой степени, чем каждый из них в отдельности.

При приеме внутрь ирбесартан является мощным, активным (то есть не требующим для проявления своего действия метаболической активации) селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT$_1$). Он блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, реализующиеся через ангиотензиновые AT$_1$-рецепторы, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II. Селективное антагонистическое действие в отношении ангиотензиновых AT$_1$-рецепторов приводит к увеличению плазменных концентраций ренина и ангиотензина II и снижению плазменной концентрации альдостерона. При монотерапии ирбесартаном в рекомендованных дозах у пациентов без предрасположенности к нарушениям электролитного баланса сывороточная концентрация ионов калия существенно не меняется. Ирбесартан не ингибирует кининазу-II (АПФ), с помощью которой происходит образование ангиотензина II и разрушение брадикинина до неактивных метаболитов.

Ирбесартан не влияет на концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и на ее выделение почками.

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Тиазидные диуретики влияют на почечные механизмы реабсорбции электролитов, увеличивая экскрецию ионов натрия и хлора в приблизительно эквивалентных количествах. Гидрохлоротиазид уменьшает объем плазмы крови, увеличивает активность ренина в плазме крови и секрецию альдостерона с последующим повышением содержания ионов калия и бикарбонатов в моче и снижением содержания ионов калия в сыворотке крови. Предположительно, посредством блокады РААС совместное применение ирбесартана ведет к предотвращению потери ионов калия в сыворотке крови, вызываемой этим диуретиком. При приеме гидрохлоротиазида внутрь диуретический эффект наступает в течение первых 2 ч, диурез достигает максимума примерно через 4 ч и сохраняется около 6-12 ч.

В диапазоне терапевтических доз комбинация гидрохлоротиазида и ирбесартана оказывает дозозависимое аддитивное гипотензивное действие.

У больных, у которых показатели АД не достигали целевых уровней при монотерапии ирбесартаном в дозе 300 мг, добавление к лечению 12.5 мг гидрохлоротиазида (при приеме этой комбинации 1 раз/сут) приводило к дополнительному снижению диастолического АД на момент остаточного действия препаратов (через 24 ч после их приема, то есть перед приемом следующих доз) на 6.1 мм рт. ст. (после вычета эффекта от добавления плацебо). Комбинация 300 мг ирбесартана и 12.5 мг гидрохлоротиазида вызывала общее снижение систолического/диастолического АД на 13.6/11.5 мм рт. ст. соответственно (после вычета эффекта плацебо).

У больных, у которых АД не достигало целевых значений при монотерапии 25 мг гидрохлоротиазида, добавление ирбесартана давало дополнительное снижение систолического/диастолического АД в среднем на 11.1/7.2 мм рт. ст. соответственно (после вычета эффекта при добавлении плацебо).

Результаты клинического исследования указывают на то, что пациенты с артериальной гипертензией, у которых АД не поддается контролю с помощью комбинации 300 мг/12.5 мг, могут реагировать на повышение дозы гидрохлоротиазида в этой комбинации до 25 мг (300 мг/25 мг). У этих больных дополнительный гипотензивный эффект отмечался в отношении как систолического, так и диастолического АД (снижение на 13.3 и 8.3 мм рт. ст. соответственно).

У больных с мягкой или умеренной степенью артериальной гипертензии при приеме комбинации ирбесартана 150 мг и гидрохлоротиазида 12.5 мг 1 раз/сут наблюдалось снижение систолического/диастолического АД в момент остаточного действия препаратов в среднем на 12.9/6.9 мм рт.ст. соответственно (после вычета эффекта плацебо). Максимальный эффект наблюдался через 3-6 ч. При суточном мониторировании АД принимаемая 1 раз/сут комбинация 150 мг ирбесартана/12.5 мг гидрохлоротиазида вызывала снижение систолического/диастолического АД в среднем на 15.8/10 мм рт. ст. соответственно (после вычета эффекта плацебо). При суточном мониторировании АД выраженный в процентах показатель Т/Р (отношение АД в момент остаточного действия, т.е. перед приемом очередной дозы препарата Коапровель® 150 мг/12.5 мг, к АД во время его максимального действия) составлял 100%. Выраженный в процентах показатель Т/Р при измерении АД в кабинете врача для препарата Коапровель® 150 мг/12.5 мг и 300 мг/12.5 мг составлял 68% и 76% соответственно. Суточная оценка эффектов препарата Коапровель® показала отсутствие чрезмерного снижения АД во время максимального действия препарата, что свидетельствует в пользу безопасного и эффективного снижения АД при его однократном приеме в течение суток.

Гипотензивное действие ирбесартана в комбинации с гидрохлоротиазидом проявляется после приема первой дозы препарата и сохраняется в течение 1-2 недель приема с последующим его постепенным усилением и развитием максимального эффекта на 6-8 неделе. В исследованиях по долгосрочному приему комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид гипотензивный эффект сохранялся в течение одного года. При отмене монотерапии ирбесартаном и гидрохлоротиазидом не наблюдалось развития рикошетной артериальной гипертензии, однако специального изучения наличия или отсутствия синдрома отмены для препарата Коапровель® не проводилось.

Эффективность препарата Коапровель® не зависит от возраста и пола.

Пациенты негроидной расы хуже реагируют на монотерапию ирбесартаном (как и на все другие лекарственные средства, влияющие на РААС). При назначении ирбесартана одновременно с низкими дозами гидрохлоротиазида (например, 12.5 мг/сут) ответная гипотензивная реакция у больных негроидной расы близка к таковой у представителей других рас.

Влияние комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида на показатели заболеваемости и смертности не изучалось. Эпидемиологические исследования показали, что длительное лечение гидрохлоротиазидом снижает риск сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь Коапровеля абсолютная биодоступность ирбесартана – 60-80%, а гидрохлоротиазида – 50-80%. После приема внутрь C_{max} ирбесартана в плазме крови достигается через 1.5-2 ч, гидрохлоротиазида – 1-2.5 ч.

Распределение

Связывание ирбесартана с белками плазмы крови составляет приблизительно 96%. V_d ирбесартана составляет 53-93 л.

Связывание с белками плазмы гидрохлоротиазида составляет 68%, V_d – 0.83-1.14 л/кг.

Концентрации в сыворотке крови достигают устойчивого значения в течение 3 дней после начала терапии. При повторных приемах по схеме 1 раз/сут наблюдается ограниченное накопление ирбесартана в плазме крови (< 20%).

Для фармакокинетических показателей ирбесартана характерна линейная зависимость от дозы в диапазоне доз от 10 до 600 мг. Более слабое, чем пропорциональное, увеличение при всасывании наблюдалось при приеме внутрь в дозах более 600 мг.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком, не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Ирбесартан метаболизируется в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является глюкуронид ирбесартана (приблизительно 6%). Исследования in vitro свидетельствуют о том, что ирбесартан метаболизируется путем окисления при участии CYP2C9.

Гидрохлоротиазид не метаболизируется.

Выведение

Общий и почечный клиренс составляет 157-176 мл/мин и 3.0-3.5 мл/мин соответственно. $T_{1/2}$ ирбесартана – 11-15 ч. После приема внутрь ^{14}C-ирбесартана 80-85% радиоактивности в системном кровотоке приходится на неизмененный ирбесартан.

Ирбесартан и его метаболиты выводятся с желчью и мочой. После приема внутрь или в/в введения ^{14}C-ирбесартана 20% радиоактивности обнаруживается в моче и следы – в кале. Менее чем 2% неизмененного ирбесартана выделяется с мочой.

$T_{1/2}$ гидрохлоротиазида колеблется в пределах от 5 до 15 ч. Гидрохлоротиазид быстро выводится почками. По крайней мере, 61% принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Несколько более высокие концентрации ирбесартана в сыворотке крови были обнаружены у женщин с повышенным АД, чем у мужчин. Однако не было различия значений $T_{1/2}$ и накопления ирбесартана. Поэтому не требуется коррекция дозы ирбесартана у женщин.

Значения AUC и C_{max} ирбесартана в плазме крови были несколько выше у пациентов пожилого возраста (≥65 лет), чем у более молодых людей (до 65 лет) без существенных различий $T_{1/2}$ ирбесартана. Поэтому коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе, фармакокинетические параметры ирбесартана изменяются незначительно. Ирбесартан не удаляется путем гемодиализа. Сообщалось, что у больных с КК < 20 мл/мин наблюдалось увеличение $T_{1/2}$ до 21 ч.

У пациентов с легкой и средней степенью нарушений функций печени фармакокинетические параметры ирбесартана изменяются незначительно. У больных с тяжелой формой печеночной недостаточности исследования не проводились.

ПОКАЗАНИЯ

– артериальная гипертензия умеренной или тяжелой степени тяжести (лечение пациентов, которым показана комбинированная терапия).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Коапровель® принимают 1 раз/сут независимо от приема пищи.

Коапровель® назначают пациентам, у которых АД недостаточно контролируется ирбесартаном или гидрохлоротиазидом в монотерапии.

Коапровель® 150/12.5 мг (таблетки, содержащие ирбесартан/гидрохлоротиазид 150/12.5 мг соответственно) может назначаться пациентам, у которых АД недостаточно контролируется гидрохлоротиазидом (12.5 мг/сут) или ирбесартаном (150 мг/сут) в монотерапии.

Коапровель® 300/12.5 мг (таблетки, содержащие ирбесартан/гидрохлоротиазид 300/12.5 мг соответственно) может назначаться пациентам, у которых АД недостаточно контролируется ирбесартаном (300 мг) или Коапровелем (150/12.5 мг).

При необходимости применения у больных, у которых АД недостаточно контролируется препаратом Коапровель® 300 мг/12.5 мг, дозы препаратов в комбинации могут быть увеличены до 300 мг ирбесартана и 25 мг гидрохлоротиазида в сутки: 2 таблетки препарата Коапровель® 150/12.5 мг или 1 таблетка препарата Коапровель® 300/25 мг.

Максимальная суточная доза: 2 таблетки препарата Коапровель® 150/12.5 мг или 1 таблетка препарата Коапровель® 300/25 мг. В случае невозможности достижения целевого АД при применении Коапровеля 300/25 мг к нему могут добавляться другие гипотензивные препараты (бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов пролонгированного действия).

Коапровель® 300/25 мг не рекомендуется **больным с выраженными нарушениями функции почек (КК<30 мл/мин)**. Предпочтительнее применение петлевых диуретиков.

У **больных с нарушением функции почек (КК ≥ 30 мл/мин)** коррекции дозы препарата не требуется.

При **печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести** (5-6 и 7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется снижения дозы препарата.

У **пациентов пожилого возраста** коррекции дозы препарата не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), иногда (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000) (включая отдельные случаи), частота неизвестна (невозможно определить по имеющимся данным).

Комбинация ирбесартан/гидрохлоротиазид

В клинических исследованиях безопасность комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида была изучена приблизительно у 2750 пациентов, включая 1540 пациентов с артериальной гипертензией, получавших данное лечение в течение 6 месяцев и более 960 пациентов, получавших его в течение одного года и более. Побочные эффекты у пациентов, получавших препарат Коапровель®, были обычно умеренно выраженными и преходящими, их частота не была связана с величиной принимаемой дозы (в пределах рекомендованного диапазона доз). Частота возникновения побочных эффектов также не зависела от возраста, пола и расовой принадлежности.

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией общая частота нежелательных явлений в группах ирбесартана/гидрохлоротиазида и плацебо не различалась. Прекращение терапии из-за какого-либо клинического или лабораторного нежелательного явления было менее частым у пациентов, принимавших комбинации ирбесартана и гидрохлоротиазида, чем у пациентов, принимавших плацебо.

В спонтанных сообщениях о нежелательных реакциях и в плацебо-контролируемых исследованиях, в которых 898 пациентов с артериальной гипертензией получали различные дозы (от 37.5 мг/6.25 мг до 300 мг/25 мг ирбесартана/гидрохлоротиазида), отмечались перечисленные ниже побочные эффекты.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – ортостатическое головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – синкопе, тахикардия, чрезмерное снижение АД, периферические отеки (в т.ч. отеки нижних конечностей), приливы крови к коже лица.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота; нечасто – диарея, сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – изменение частоты мочеиспускания.

Со стороны половой системы: нечасто – нарушение либидо, эректильная дисфункция.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – миалгия, боли в костях, артралгия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь.

Общие реакции: часто – повышенная утомляемость; нечасто – слабость.

Побочные реакции при применении ирбесартана и гидрохлоротиазида по отдельности

При приеме препарата Коапровель®, в дополнение к вышеперечисленным побочным эффектам, возможно возникновение других побочных эффектов, о которых ранее сообщалось для каждого активного вещества данной комбинации.

Ирбесартан

Со стороны нервной системы: частота неизвестна – вертиго.

Общие реакции: нечасто – боли в груди, ощущение слабости в конечностях; частота неизвестна – астения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – отклонения на ЭКГ.

Аллергические реакции: частота неизвестна – ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – боль в животе; частота неизвестна – желтуха, отклонения от нормы функциональных тестов печени, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – нарушение функции почек, включая отдельные случаи развития почечной недостаточности у пациентов группы риска.

Со стороны обмена веществ: частота неизвестна – гиперкалиемия.

Гидрохлоротиазид (без указания частоты возникновения)

Со стороны системы кроветворения: апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: вертиго, парестезия, беспокойство.

Со стороны органа зрения: преходящая нечеткость зрительного восприятия, ксантопсия.

Со стороны дыхательной системы: респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легких).

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, раздражение слизистой оболочки желудка, диарея, запор, панкреатит, сиаладенит, желтуха, связанная с внутрипеченочным холестазом).

Со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз, некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит), кожные волчаночноподобные реакции, ухудшение или обострение течения кожной красной волчанки, реакции фоточувствительности.

Аллергические реакции: крапивница, анафилактические реакции.

Со стороны костно-мышечной системы: мышечные спазмы.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит, нарушение функции почек.

Общие нарушения: повышение температуры тела, слабость.

Лабораторные и инструментальные данные: нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемия, гипомагниемия и гипонатриемия), глюкозурия, гипергликемия, гиперурикемия, повышение концентрации холестерина и триглицеридов в крови.

Дозозависимые побочные эффекты гидрохлоротиазида (особенно нарушения водно-электролитного баланса) могут усиливаться при увеличении дозы гидрохлоротиазида.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным сульфонамида (гидрохлоротиазид является производным сульфонамида);
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК ≤ 30 мл/мин), анурия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида);
- рефрактерная гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс С /более 9 баллов/ по шкале Чайлд-Пью), билиарный цирроз печени, холестаз (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, т.к. минимальные нарушения водно-электролитного баланса у таких больных могут спровоцировать печеночную кому);
- одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (СКФ<60 мл/мин/1.73 м^2);
- наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или нарушения всасывания глюкозы и галактозы;
- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

С *осторожностью* следует применять препарат:

- при стенозе аортального или митрального клапана; гипертрофической обструктивной кардиомиопатии;
- при гиповолемии, гипонатриемии, возникающих, например, при лечении диуретиками, гемодиализе, соблюдении диеты с ограничением потребления поваренной соли, диарее, рвоте (риск развития выраженной артериальной гипотензии), особенно при приеме первой дозы;
- при двустороннем или одностороннем стенозе почечных артерий, хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса по классификации NYHA (как и при применении других средств, влияющих на РААС, нельзя исключить наличие риска развития артериальной гипотензии, олигурии и/или азотемии и прогрессирующей острой почечной недостаточности и/или смерти, хотя при применении препарата Коапровель® подобных эффектов не наблюдалось);
- при ИБС и/или атеросклеротическом поражении сосудов головного мозга (риск усиления ишемии миокарда или головного мозга вплоть до развития инфаркта миокарда или инсульта при чрезмерном снижении АД);
- при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК от 60 до 30 мл/мин), гемодиализе (риск увеличения азотемии, повышения концентрации мочевой кислоты в крови в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, и развития гиперкалиемии в связи с наличием в составе препарата ирбесартана);
- после трансплантации почки (отсутствие опыта клинического применения);
- при печеночной недостаточности (классы А и В /5-6 баллов и 7-9 баллов/ по классификации Чайлд-Пью) (отсутствие клинического опыта, опасность развития печеночной комы, даже при незначительных нарушениях водно-электролитного баланса);
- при сахарном диабете (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно снижение толерантности к глюкозе, повышение потребности в инсулине и пероральных гипогликемических средствах);
- при повышенном уровне холестерина и триглицеридов в крови (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, т.к. тиазидные диуретики, особенно в высоких дозах, могут повышать уровень холестерина и триглицеридов в крови; однако при дозе гидрохлоротиазида 12.5 мг эти эффекты были минимальными или отсутствовали);
- при подагре (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно повышение концентрации солей мочевой кислоты в крови);
- при гиперкалиемии, одновременном приеме калийсберегающих препаратов и или содержащих калий заменителей соли (риск гиперкалиемии);
- при системной красной волчанке (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида возможно обострение этого заболевания);
- при одновременном приеме других гипотензивных средств (возможность потенцирования их гипотензивного действия);
- при латентном гиперпаратиреозе (в связи с наличием в составе препарата гидрохлоротиазида, т.к. тиазидные диуретики, особенно в высоких дозах, повышают риск развития или усиления гиперкальциемии);
- после симпатэктомии (риск усиления гипотензивного эффекта гидрохлоротиазида);
- одновременно с лекарственными препаратами, содержащими алискирен (двойная блокада РААС), поскольку существует повышенный риск чрезмерного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в отношении пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью средней и тяжелой степени);
- при аллергических реакциях на пенициллины и сульфаниламиды в анамнезе, являющихся факторами риска развития реакции идиосинкразии, возникавшей при приеме сульфаниламидов или производных сульфонамида, проявляющейся в виде острой закрытоугольной глаукомы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Прием препарата Коапровель® при беременности противопоказан.

Применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности вызывало повреждение и гибель развивающегося плода. Поэтому при беременности противопоказано применение ирбесартана, как и любого другого препарата, который воздействует непосредственно на РААС.

Тиазидные диуретики проникают через плацентарный барьер и обнаруживаются в пуповинной крови. Обычно применение диуретиков у беременных не рекомендуется ввиду повышенного риска для матери и плода, включая развитие фетальной или неонатальной желтухи, тромбоцитопении и возможно других неблагоприятных реакций, которые наблюдаются у взрослых. Особенно не рекомендуется прием гидрохлоротиазида в I триместре беременности.

Если пациентка планирует беременность или, если во время лечения препаратом Коапровель® установлена беременность, то прием препарата Коапровель® должен быть прекращен (в случае наступления беременности, как можно скорее). При необходимости продолжения гипотензивной терапии, пациентке следует назначить альтернативную гипотензивную терапию препаратами, имеющими установленный профиль безопасности при беременности.

Неизвестно, выделяется ли ирбесартан с грудным молоком. Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком.

Коапровель® противопоказан к применению в течение всего периода грудного вскармливания из-за потенциального риска для ребенка. Кроме того, тиазиды в высоких дозах, вызывая интенсивный диурез, могут подавлять лактацию. В случае необходимости приема препарата Коапровель® матерью, грудное вскармливание должно быть прекращено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Коапровель® изредка вызывает чрезмерную артериальную гипотензию у пациентов с повышенным АД без сопутствующих дополнительных факторов риска для его чрезмерного снижения. Чрезмерное снижение АД, протекающее с клинической симптоматикой, возможно у пациентов со сниженным ОЦК или гипонатриемией вследствие интенсивной терапии диуретиками, диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоты. Такие состояния следует скорректированы до начала терапии препаратом Коапровель®. Тиазидные диуретики могут потенцировать действие других гипотензивных препаратов.

У пациентов со стенозом одной или двух почечных артерий при применении ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II имеется повышенный риск выраженного снижения АД и развития почечной недостаточности. Хотя при применении препарата Коапровель® до настоящего времени таких побочных эффектов не наблюдалось, полностью исключить возможность их развития нельзя.

При применении препарата Коапровель® у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодический контроль содержания калия, концентрации креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. Нет опыта применения препарата у пациентов после трансплантации почки. Коапровель® не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК≤ 30 мл/мин). У пациентов с нарушением функции почек тиазидные диуретики могут спровоцировать усиление азотемии.

Необходима особая осторожность при применении вазодилататоров, включая Коапровель®, у пациентов со стенозом устья аорты и стенозом митрального клапана, при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии.

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом применение препарата Коапровель® нецелесообразно, поскольку у таких пациентов гипотензивные препараты, влияющие на РААС, обычно неэффективны.

Терапия тиазидными диуретиками может снижать толерантность к глюкозе. У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться увеличение доз инсулина или гипогликемических препаратов для приема внутрь. Терапия тиазидными диуретиками может вызвать манифестацию латентного сахарного диабета.

Терапия гидрохлоротиазидом в дозе 12.5 мг, содержащейся в некоторых лекарственных формах препарата Коапровель®, практически не влияет на концентрации холестерина и триглицеридов.

При терапии тиазидными диуретиками у некоторых пациентов возможная гиперурикемия или обострение течения подагры.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушение водно-электролитного баланса (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Было показано, что тиазиды увеличивают выведение ионов магния почками, что может привести к гипомагниемии. Хотя при применении тиазидных диуретиков возможно развитие гипокалиемии, одновременная терапия ирбесартаном может уменьшать гипокалиемию, вызываемую диуретиком. Риск гипокалиемии возрастает у пациентов, которые одновременно получают ГКС или АКТГ.

Наоборот, благодаря ирбесартану, входящему в состав препарата Коапровель®, возможна гиперкалиемия, особенно при наличии почечной недостаточности и/или сердечной недостаточности или сахарного диабета. Рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови у пациентов группы риска. Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или калийсодержащие заменители соли следует с осторожностью применять одновременно с препаратом Коапровель®.

Нет подтверждения того, что ирбесартан способен уменьшать или предотвращать гипонатриемию, вызванную диуретиками. Дефицит хлоридов обычно бывает незначительным и не требует лечения. Тиазиды могут уменьшать выведение кальция почками и вызывать незначительное увеличение содержания кальция в сыворотке крови при условии отсутствия нарушений в обмене кальция. Отмечаемая гиперкальциемия может быть признаком латентного гиперпаратиреоза. Прием тиазидов следует прекратить перед проведением исследования функции паращитовидных желез.

Пациентам с риском нарушений водно-электролитного баланса и метаболическими нарушениями может потребоваться мониторинг лабораторных показателей.

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Развитие аллергических реакций на гидрохлоротиазид более вероятно у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или у пациентов с бронхиальной астмой.

При применении тиазидных диуретиков отмечалось обострение течения системной красной волчанки.

Сульфаниламиды или производные сульфонамида, могут вызывать реакции идиосинкразии, приводящие к развитию преходящей миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Несмотря на то, что гидрохлоротиазид является производным сульфонамида, до настоящего времени сообщалось только об отдельных случаях острой закрытоугольной глаукомы без установления причинно-следственной взаимосвязи с его приемом. Симптомами острой закрытоугольной глаукомы являются: острое снижение остроты зрения или глазная боль, обычно возникающие в течение периода от нескольких часов до нескольких недель после начала приема препарата. Оставленная без лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения. При возникновении этих симптомов следует как можно скорее прекратить прием препарата. Если при этом не удастся нормализовать внутриглазное давление, то может потребоваться срочное терапевтическое или хирургическое лечение. Факторами риска для развития острой закрытоугольной глаукомы являются указания в анамнезе на аллергические реакции на сульфаниламиды и пенициллины.

Не рекомендуется совместное применение препарата Коапровель® с лекарственными препаратами, содержащими алискирен (двойная блокада РААС), поскольку существует повышенный риск чрезмерного снижения АД, развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек.

Применение препарата Коапровель® в сочетании с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью средней и тяжелой степени противопоказано.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Коапровель® на способность управления транспортными средствами и механизмами не изучалось, но на основании его фармакодинамических свойств маловероятно, что препарат влияет на эту способность. Во время управления транспортными средствами или механизмами необходимо принимать во внимание, что в редких случаях может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость во время терапии повышенного АД.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: имеется опыт приема ирбесартана в дозах до 900 мг/сут в течение 8 недель без развития токсических эффектов. При передозировке ирбесартана наиболее вероятны выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия; при передозировке гидрохлоротиазида – гипокалиемия, гипонатриемия, обезвоживание в результате избыточного диуреза. Наиболее общие признаки и симптомы передозировки – тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к судорогам и/или усилению аритмий в случае сопутствующего применения сердечных гликозидов (например, дигоксина) и антиаритмических препаратов (например, соталола).

Лечение: не имеется специальной информации о передозировке препарата Коапровель®. В случае передозировки требуется тщательный контроль состояния пациента, терапия должна быть симптоматической и поддерживающей. Лечение зависит от времени, прошедшего с момента приема лекарственного средства, и от тяжести симптомов. Рекомендуемые меры – провоцирование рвоты и/или промывание желудка, применение активированного угля, тщательный контроль состояния пациента, проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Следует проводить регулярный контроль содержания электролитов и креатинина в сыворотке крови. В случае артериальной гипотензии больного необходимо уложить на спину с приподнятыми нижними конечностями и как можно быстрее провести возмещение солей и жидкости.

Ирбесартан не выводится при гемодиализе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный эффект препарата Коапровель® может потенцироваться при одновременном применении других гипотензивных средств, особенно ганглиоблокаторов, бета-адреноблокаторов, диазоксида. Ирбесартан и гидрохлоротиазид (при дозах до 300 мг ирбесартана/25 мг гидрохлоротиазида) безопасно применялись в сочетании с другими гипотензивными средствами, включая блокаторы медленных кальциевых каналов и бета-адреноблокаторы. Предварительная терапия диуретиками в высоких дозах может привести к гиповолемии и повышенному риску чрезмерной артериальной гипотензии.

Диуретики уменьшают почечный клиренс лития и увеличивают риск развития токсических эффектов лития. Кроме того, при сочетании препаратов лития с ингибиторами АПФ также наблюдалось повышение плазменных концентраций лития. До настоящего времени аналогичные эффекты при приеме ирбесартана наблюдались крайне редко. В случае приема препарата Коапровель® риск токсического эффекта лития может быть увеличен. Применение комбинации препарата Коапровель® с препаратами лития не рекомендуется. Если эта комбинация все-таки необходима, то следует контролировать концентрации лития в плазме.

Выведение калия при приеме гидрохлоротиазида уменьшается благодаря калийсберегающему эффекту ирбесартана. Однако данный эффект гидрохлоротиазида может быть усилен другими лекарственными средствами, вызывающими потерю калия и гипокалиемию (например, диуретиками, слабительными, амфотерицином, карбеноксолоном, натриевой солью пенициллина G, производными салициловой кислоты). Наоборот, основанное на опыте применения других лекарственных средств, которые снижают активность РААС, сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков, биологически активных добавок к пище, заменителей соли, содержащих калий, или других лекарственных средств, способных повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарина), может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови. Одновременное с ирбесартаном применение гидрохлоротиазида может уменьшать частоту возникновения этого эффекта. Пациентам группы риска рекомендуется проводить адекватный контроль содержания калия в сыворотке.

Применение препарата Коапровель® в сочетании с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (от средней до тяжелой формы – СКФ <60 мл/мин/1.73 м^2) и не рекомендовано у других пациентов.

При совместном применении сердечных гликозидов, антиаритмических средств с препаратом Коапровель®, в случае возникновения гипокалиемии и гипомагниемии, вызванных входящим в его состав тиазидным диуретиком, возрастает опасность возникновения аритмий, в т.ч. и представляющих опасность для жизни. При применении таких комбинаций требуется проведение регулярного контроля уровня калия в сыворотке крови.

При одновременном применении препарата Коапровель® и НПВС (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту >3 г/сут и неселективные НПВС) возможно ослабление антигипертензивного эффекта препарата Коапровель® за счет снижения эффективности гидрохлоротиазида и ирбесартана.

Как и в случае с ингибиторами АПФ, совместное применение антагонистов ангиотензина II и НПВС может увеличивать риск нарушения функции почек, включая вероятность острой почечной недостаточности, и приводить к повышению содержания калия в сыворотке крови у пациентов пожилого возраста, пациентов со сниженным ОЦК, включая получающих диуретики, у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Эти эффекты обычно обратимы. При применении данной комбинации пациенты не должны быть обезвожены, лечение следует проводить под регулярным контролем показателей функции почек.

Дополнительная информация по взаимодействию ирбесартана с другими лекарственными средствами

Исходя из данных исследований in vitro, не ожидается взаимодействия ирбесартана с веществами, метаболизирующимися при участии изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1 или CYP3A4. Ирбесартан, в основном, метаболизируется при участии изофермента CYP2C9 и, в меньшей степени, путем глюкуронирования.

Фармакокинетика ирбесартана при его сочетании с гидрохлоротиазидом и нифедипином не изменяется.

Не наблюдалось значительного фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия при совместном применении ирбесартана с варфарином, препаратом, подвергающимся метаболизму с помощью изофермента CYP2C9.

Эффекты индукторов изофермента CYP2C9, таких как рифампицин, на фармакокинетику ирбесартана не оценивались.

При совместном применении с ирбесартаном фармакокинетика дигоксина и симвастатина не изменялась.

Дополнительная информация по взаимодействию гидрохлоротиазида с другими лекарственными средствами

При одновременном применении с тиазидными диуретиками этанола, барбитуратов или средств для наркоза может наблюдаться усиление ортостатической гипотензии.

При применении гидрохлоротиазида может потребоваться увеличение дозы гипогликемического средства, т.к. гидрохлоротиазид может повышать уровень глюкозы в крови.

Всасывание гидрохлоротиазида снижается в присутствии анионообменных смол. Следует разделять по времени прием этих препаратов (колестирамин или колестипол) не менее чем на 4 ч.

При одновременном применении гидрохлоротиазида и ГКС или АКТГ возможно более выраженное нарушение электролитного баланса, в частности, усиление гипокалиемии.

Возможно уменьшение эффективности катехоламинов (например, норэпинефрина) под влиянием гидрохлоротиазида.

Эффекты недеполяризующих миорелаксантов, средств для местной анестезии, средств для общей анестезии и средств для премедикации перед общей анестезией могут потенцироваться гидрохлоротиазидом, и может потребоваться коррекция их режима дозирования. При сочетании с приемом гидрохлоротиазида средства для местной анестезии, средства для общей анестезии и средства для ремедикации перед общей анестезией следует применять в уменьшенных дозах. Если возможно, то прием гидрохлоротиазида следует прекратить за 1 неделю до хирургического вмешательства.

При одновременном применении препарата Коапровель® и противоподагрических средств может потребоваться увеличение дозы противоподагрических средств, т.к. гидрохлоротиазид способен повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение доз пробенецида или сульфинпиразона. Совместное применение с тиазидными диуретиками может увеличивать частоту аллергических реакций на аллопуринол.

Тиазидные диуретики способны повышать уровень кальция в сыворотке крови из-за сниженного выведения. Если требуется назначение препаратов кальция, или препаратов, которые способны влиять на уровень кальция (например, при терапии витамином D), то необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и проводить соответствующую коррекцию дозы препарата кальция.

Тиазидные диуретики усиливают гипергликемический эффект бета-адреноблокаторов и диазоксида.

Антихолинергические средства (например, атропин) могут повышать биодоступность тиазидных диуретиков вследствие снижения моторики ЖКТ.

Тиазиды способны повышать риск развития побочных эффектов амантадина.

Тиазиды могут снижать выделение с мочой циклофосфамида и метотрексата и усиливать их миелосупрессивный эффект.

Одновременное применение карбамазепина и гидрохлоротиазида может ассоциироваться с риском развития гипонатриемии с клиническими проявлениями данного нежелательного эффекта. Следует контролировать содержание электролитов в крови во время совместного применения этих лекарственных средств. При необходимости применения карбамазепина, по возможности, рекомендуется применять диуретики с другим механизмом действия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

☆КОГИТУМ (COGITUM®)

зарегистрировано
АВЕНТИС ФАРМА ЗАО (Россия)
произведено
PATHEON FRANCE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для приема внутрь*** светло-желтого цвета, прозрачный, с запахом банана.

	1 мл	1 амп.
калия ацетиламиносукцинат	25 мг	250 мг

Вспомогательные вещества: фруктоза – 1000 мг, метилпарагидроксибензоат – 15 мг, ароматизатор банановый – 7 мг, вода очищенная – до 10 мл.

10 мл – ампулы темного стекла (10) – вкладыши упаковочные из картона (3) – пачки картонные.

Когитум
25 мг/мл
Раствор для приема внутрь
30 ампул
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат общетонизирующего действия. Действующим началом препарата является ацетиламинoянтарная кислота – биологически активное соединение, содержащееся в ЦНС.

Препарат способствует нормализации процессов нервной регуляции, обладает стимулирующим эффектом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата Когитум не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

– в составе комплексной терапии астенического синдрома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для приема внутрь. Доза назначается индивидуально врачом.

Для **взрослых** средняя доза составляет 3 ампулы/сут: 2 – утром и 1 – на ночь. Максимальная доза не известна.

Детям в возрасте от 7 до 10 лет рекомендуется принимать по 1 ампуле утром, **детям в возрасте от 10 до 18 лет** рекомендуется принимать по 2 ампулы утром.

Средняя продолжительность лечения у детей и взрослых составляет 3 недели.

Если по каким-либо причинам была пропущена одна или более доз препарата, то лечение может быть продолжено без необходимости вторичной коррекции дозы. Лечение может быть также внезапно прекращено без каких-либо серьезных последствий для пациента.

Для приема необходимо вскрыть ампулу с одной стороны, затем, подставив под вскрытый конец стакан или чашку, отломить противоположный конец ампулы. После этого жидкость беспрепятственно выльется в подставленную емкость. Вкусовые качества препарата позволяют использовать его без предварительного разведения. В случае его разведения водой возможна потеря бананового вкуса. Наиболее предпочтителен утренний прием препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– детский возраст до 7 лет (клинические данные отсутствуют);
– беременность (недостаточность клинических данных);
– повышенная чувствительность к ацетиламиноянтарной кислоте или любому другому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности противопоказано (в связи с недостаточностью клинических данных).

На время лечения препаратом грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат можно применять у пациентов пожилого возраста.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных. Маловероятно, что препарат может повлиять на способность к управлению транспортными средствами, механизмами или занятию другими потенциально опасными видами деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Когитум не сообщалось. Не ожидается развития токсических эффектов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие препарата Когитум с другими лекарственными препаратами не отмечено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Срок годности - 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

КОМБИЛИПЕН® (COMBILIPEN)

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения прозрачный, розовато-красного цвета, со специфическим запахом.

	1 амп.
тиамина гидрохлорид	100 мг
пиридоксина гидрохлорид	100 мг
цианокобаламин	1 мг
лидокаина гидрохлорид	20 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт – 40 мг, натрия триполифосфат – 20 мг, калия гексацианоферрат – 0.2 мг, натрия гидроксид – до pH 4.5±0.2, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (10) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (10) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (10) – коробки картонные.

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

КОМБИЛИПЕН® ТАБС (COMBILIPEN TABS)

BENFOTIAMINE, PYRIDOXINE, CYANOCOBALAMIN

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
бенфотиамин	100 мг
пиридоксина гидрохлорид	100 мг
цианокобаламин	2 мкг

Вспомогательные вещества: кармеллоза натрия – 4.533 мг, повидон К30 – 16.233 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 12.673 мг, тальк – 4.58 мг, кальция стеарат – 4.587 мг, полисорбат 80 – 0.66 мг, сахароза – 206.732 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3.512 мг, макрогол 4000 – 1.411 мг, повидон низкомолекулярный – 3.713 мг, титана диоксид – 3.511 мг, тальк – 1.353 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

☆КомплигамВ® (CompligamB)

зарегистрировано и произведено
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения розовато-красного цвета, прозрачный, с характерным специфическим запахом.

	1 мл	1 амп.
тиамина гидрохлорид (вит. B_1)	50 мг	100 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	50 мг	100 мг
цианокобаламин (вит. B_{12})	500 мкг	1 мг
лидокаина гидрохлорид	10 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт – 40 мг, натрия полифосфат или натрия триполифосфат – 20 мг, калия гексацианоферрат – 0.2 мг, натрия гидроксида раствор 1М – до pH 4.0-5.0, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 ампул по 2 мл
КомплигамВ®
Раствор для внутримышечного введения
сотекс

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, содержащий витамины группы В и лидокаин.

Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное действие на воспалительные и дегенеративные заболевания периферической нервной системы и двигательного аппарата. В высоких дозах обладают анальгезирующими свойствами, способствуют усилению кровотока, нормализуют работу нервной системы и процессы кроветворения (витамин B_{12}).

Тиамин (витамин B_1) играет ключевую роль в процессах углеводного обмена, имеющих решающее значение в обменных процессах нервной ткани, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе тиаминпирофосфата и АТФ.

Пиридоксин (витамин B_6) участвует в метаболизме белков, и частично, в метаболизме углеводов и жиров.

Физиологической функцией обоих витаминов (B_1 и B_6) является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, мышечную и сердечно-сосудистую системы.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты.

Лидокаин – местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После в/м введения тиамин быстро абсорбируется из места инъекции и поступает в кровь (484 нг/мл через 15 мин в первый день введения в дозе 50 мг) и распределяется неравномерно в организме (содержание его в лейкоцитах – 15%, эритроцитах – 75% и в плазме крови – 10%. В связи с отсутствием значительных запасов витамина в организме он должен поступать в организм ежедневно. Тиамин проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

После в/м инъекции пиридоксин быстро абсорбируется в кровяное русло и распределяется в организме, выполняя роль коэнзима после фосфорилирования группы CH2OH в 5-ом положении. Около 80% пиридоксина связывается с белками плазмы крови. Пиридоксин распределяется по всему организму, проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Основными метаболитами являются: тиаминкарбоновая кислота, пирамин и некоторые неизвестные метаболиты. Из всех витаминов тиамин сохраняется в организме в наименьших количествах. Организм взрослого человека содержит около 30 мг тиамина в виде тиамина пирофосфата (80%), тиамина трифосфата (10%) и остальное количество в виде тиамина монофосфата. Пиридоксин депонируется в печени и окисляется до 4-пиридоксиновой кислоты.

Выведение

Тиамин выводится с мочой в альфа-фазе через 0.15 ч, в бета-фазе – через 1 ч и в терминальной фазе – в течение 2 дней. 4-пиридоксиновая кислота экскретируется с мочой, максимум через 2-5 ч после абсорбции. В человеческом организме содержится 40-150 мг витамина B_6, его ежедневная скорость элиминации составляет около 1.7–3.6 мг при скорости восполнения 2.2-2.4%.

ПОКАЗАНИЯ

Для патогенетической и симптоматической терапии заболеваний и синдромов со стороны нервной системы различного происхождения:
- невропатии и полиневропатии (диабетическая, алкогольная и другие);
- неврит и полиневрит, в т.ч. ретробульбарный неврит;
- периферические парезы, в т.ч. лицевого нерва;
- невралгия, в т.ч. тройничного нерва и межреберных нервов;
- болевой синдром (корешковый, миалгия);
- ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп;
- плексопатии, ганглиониты (включая опоясывающий герпес);
- неврологические проявления остеохондроза позвоночника (радикулопатия, люмбоишалгия, мышечно-тонические синдромы).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При *выраженном болевом синдроме* лечение целесообразно начинать с в/м введения (глубоко) 2 мл препарата ежедневно в течение 5-10 дней с переходом в дальнейшем либо на прием внутрь, либо на более редкие инъекции – 2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожные реакции в виде зуда, крапивницы; редко – реакции повышенной чувствительности к препарату, в т.ч. сыпь, затрудненное дыхание, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Прочие: в отдельных случаях – повышенное потоотделение, тахикардия, угревая сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые и острые формы декомпенсированной хронической сердечной недостаточности;
- детский возраст (из-за отсутствия исследований);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применять препарат при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случаях очень быстрого введения препарата возможно развитие системных реакций (головокружение, аритмия, судороги).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Информация о предостережении относительно применения препарата водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами, отсутствует.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: в случаях очень быстрого введения препарата или при передозировке возможно развитие системных реакций – головокружение, аритмия, судороги.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пиридоксин не назначают одновременно с леводопой, поскольку ослабляется действие последней.

Принимая во внимание наличие в составе препарата лидокаина, в случае дополнительного применения эпинефрина и норэпинефрина возможно усиление побочного действия на сердце. В случае передозировки местноанестезирующих средств не следует дополнительно применять эпинефрин и норэпинефрин.

Фармацевтическое взаимодействие

Тиамин полностью распадается в растворах, содержащих сульфиты.

Тиамин нестабилен в щелочном и нейтральном растворах; назначение с карбонатами, цитратами, барбитуратами, препаратами меди не рекомендовано.

Цианокобаламин несовместим с аскорбиновой кислотой, солями тяжелых металлов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C. Не допускается хранение и транспортировка при температуре ниже 2°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

КОНВАЛИС (CONVALIS)

GABAPENTIN

зарегистрировано и произведено
Фармацевтическая фирма ЛЕККО ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы размер №0, желтого цвета; содержимое капсул – кристаллический порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

	1 капс.
габапентин	300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 0.066 г, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 0.03 г, тальк – 0.003 г, магния стеарат – 0.001 г.

Состав твердых желатиновых капсул: титана диоксид – 2%, краситель железа оксид желтый – 0.6286%, желатин – до 100%.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

КОНКОР® (CONCOR®)

BISOPROLOL

зарегистрировано и произведено
MERCK KGaA (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, сердцевидные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах.

	1 таб.
бисопролола гемифумарат (бисопролола фумарат (2:1))	5 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, безводный – 132 мг, крахмал кукурузный, мелкий порошок – 14.5 мг, кремния диоксид коллоидный, безводный – 1.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10 мг, кросповидон – 5.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910/15 – 2.2 мг, макрогол 400 – 0.53 мг, диметикон 100 – 0.11 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.02 мг, титана диоксид (E171) – 0.97 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
30 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
30 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, сердцевидные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах.

	1 таб.
бисопролола гемифумарат (бисопролола фумарат (2:1))	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, безводный – 127.5 мг, крахмал кукурузный, мелкий порошок – 14 мг, кремния диоксид коллоидный, безводный – 1.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10 мг, кросповидон – 5.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910/15 – 2.2 мг, макрогол 400 – 0.53 мг, диметикон 100 – 0.22 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.12 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.002 мг, титана диоксид (E171) – 0.85 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
30 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Конкор®
5 мг
Бисопролол
Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг
Для приема внутрь
Отпуск из аптеки по рецепту врача.
Хранить при температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Рег.уд. №: ПN012963/01
Мерк КГаА, Германия
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный бета$_1$-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием.

Обладает лишь незначительным сродством к β_2-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к β_2-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Поэтому бисопролол в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которые вовлечены β_2-адренорецепторы.

Избирательное действие препарата на β_1-адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона.

Бисопролол не обладает выраженным отрицательным инотропным действием.

Бисопролол снижает активность симпатоадреналовой системы, блокируя β_1-адренорецепторы сердца.

При однократном приеме внутрь у пациентов с ИБС без признаков хронической сердечной недостаточности бисопролол уменьшает ЧСС, уменьшает ударный объем сердца и, как следствие, снижает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривается как один из компонентов гипотензивного действия бета-адреноблокаторов.

Максимальный эффект препарата достигается через 3-4 ч после приема внутрь. Даже при назначении бисопролола 1 раз/сут его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 ч благодаря тому, что его $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 10-12 ч. Как правило, максимальное снижение АД достигается через 2 недели после начала лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь бисопролол почти полностью (>90%) всасывается из ЖКТ. Его биодоступность вследствие незначительного метаболизма при "первом прохождении" через печень (на уровне примерно 10%) составляет около 90%. Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол характеризуется линейной кинетикой, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз от 5 до 20 мг. C_{max} в плазме крови достигается через 2-3 ч.

Распределение

Бисопролол распределяется довольно широко. V_d составляет 3.5 л/кг. Связывание с белками плазмы крови достигает примерно 30%.

Метаболизм

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека in vitro, показывают, что бисопролол метаболизируется, в первую очередь, с помощью CYP3A4 (около 95%), а CYP2D6 играет лишь незначительную роль.

Выведение

Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками в неизмененном виде (около 50%) и метаболизмом в печени (около 50%) до метаболитов, которые также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/ч. $T_{1/2}$ составляет 10-12 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Отсутствует информация о фармакокинетике бисопролола у пациентов с ХСН и одновременным нарушением функции печени или почек.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ИБС: стабильная стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут. Таблетки следует принимать с небольшим количеством жидкости утром до завтрака, во время или после него. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок.

Артериальная гипертензия и стенокардия

Дозу подбирают индивидуально, прежде всего с учетом ЧСС и состояния пациента.

Как правило, начальная доза составляет 5 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз/сут. При лечении артериальной гипертензии и стенокардии максимальная рекомендуемая доза составляет 20 мг 1 раз/сут.

Хроническая сердечная недостаточность

Стандартная схема лечения хронической сердечной недостаточности включает применение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II (в случае непереносимости ингибиторов АПФ), бета-адреноблокаторов, диуретиков и, факультативно, сердечных гликозидов. В начале лечения хронической сердечной недостаточности препаратом Конкор® требуется обязательное проведение специальной фазы титрования под регулярным врачебным контролем.

Предварительным условием для лечения препаратом Конкор® является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения.

Лечение препаратом Конкор® начинается в соответствии со следующей схемой титрования. При этом может потребоваться индивидуальная адаптация в зависимости от того, насколько хорошо пациент переносит назначенную дозу, т. е. дозу можно увеличивать только в том случае, если предыдущая доза хорошо переносилась.

Для обеспечения соответствующего процесса титрования на начальных этапах лечения рекомендуется применять бисопролол в лекарственной форме таблетки по 2.5 мг.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1.25 мг 1 раз/сут. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2.5 мг, 3.75 мг, 5 мг, 7.5 мг и 10 мг 1 раз/сут. Каждое последующее увеличение дозы должно осуществляться не менее чем через 2 недели. Если увеличение дозы препарата плохо переносится пациентом, то возможно снижение дозы.

Максимальная рекомендованная доза при лечении хронической сердечной недостаточности составляет 10 мг 1 раз/сут.

Во время титрования рекомендуется регулярный контроль АД, ЧСС и степени выраженности симптомов хронической сердечной недостаточности. Усугубление симптомов течения хронической сердечной недостаточности возможно уже с первого дня применения препарата.

Если пациент плохо переносит максимальную рекомендованную дозу препарата, то следует рассмотреть возможность постепенного снижения дозы.

Во время фазы титрования или после нее возможно временное ухудшение течения хронической сердечной недостаточности, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется, прежде всего, провести коррекцию доз препаратов сопутствующей терапии. Также может потребоваться временное снижение дозы препарата Конкор® или его отмена. После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование дозы, либо продолжить лечение.

Продолжительность лечения при всех показаниях

Лечение препаратом Конкор® обычно является долговременным.

Особые группы пациентов

Пациентам с нарушениями функции печени или почек легкой или средней тяжести, а также **пациентам пожилого возраста** коррекции режима дозирования, как правило, не требуется.

При **выраженных нарушениях функции почек (КК менее 20 мл/мин) и у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени** максимальная суточная доза составляет 10 мг. Увеличение дозы у таких пациентов следует проводить с особой осторожностью.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Т.к. нет достаточного количества данных по применению препарата Конкор® у детей, не рекомендуется назначать препарат **детям до 18 лет**.

К настоящему времени недостаточно данных относительно применения препарата Конкор® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с сахарным диабетом 1 типа, выраженными нарушениями функции почек и/или печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца или пороком клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями. Также до сих пор не было получено достаточных данных относительно пациентов с хронической сердечной недостаточностью с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥ 1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥ 1/10 000, <1/1000); очень редко (< 1/10 000).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – брадикардия (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью); часто – усугубление симптомов хронической сердечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью), ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД (особенно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью); нечасто – нарушение AV-проводимости, брадикардия (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), усугубление симптомов хронической сердечной недостаточности (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией), ортостатическая гипотензия.

Со стороны ЦНС: часто – головокружение*, головная боль*; редко – потеря сознания.

Со стороны психики: нечасто – депрессия, бессонница; редко – галлюцинации, кошмарные сновидения.

Со стороны органов чувств: редко – уменьшение слезоотделения (следует учитывать при ношении контактных линз), нарушения слуха; очень редко – конъюнктивит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в анамнезе.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея, запор; редко – гепатит.

Со стороны лабораторных показателей: редко – повышение уровня ферментов печени в крови (АСТ, АЛТ).

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечная слабость, судороги мышц.

Со стороны репродуктивной системы: редко – нарушения потенции.

Аллергические реакции: редко – кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов, аллергический ринит.

Со стороны кожных покровов: очень редко – алопеция. Бета-адреноблокаторы могут способствовать обострению течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

Прочие: часто – астения (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью), повышенная утомляемость*; нечасто – астения (у пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией).

* У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения терапии препаратами с положительным инотропным действием;
- кардиогенный шок;
- AV-блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- СССУ;
- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС< 60 уд./мин.);
- выраженное снижение АД (систолическое АД <100 мм рт.ст.);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и ХОБЛ в анамнезе;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения, болезнь Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* применяют препарат при стенокардии Принцметала, гипертиреозе, сахарном диабете 1 типа и сахарном диабете со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV-блокаде I степени, выраженной почечной недостаточности (КК < 20 мл/мин), выраженных нарушениях функции печени, псориазе, рестриктивной кардиомиопатии, врожденных пороках сердца или пороке клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, хронической сердечной недостаточности с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, во время проведения десенсибилизирующей терапии, у пациентов, находящихся на строгой диете.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Конкор® при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Бета-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут повлиять на развитие плода. Следует тщательно контролировать кровоток в плаценте и матке, а также следить за ростом и развитием будущего ребенка, и в случае нежелательных проявлений в отношении беременности или плода, принимать альтернативные терапевтические меры. Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые 3 дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

Данных о выделении бисопролола с грудным молоком нет. Прием препарата Конкор® не рекомендуется женщинам в период лактации. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациент не должен резко прерывать лечение и менять рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, поскольку это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, дозу следует снижать постепенно.

На начальном этапе лечения препаратом Конкор® пациентам требуется постоянный контроль врача.

С осторожностью следует применять препарат при сахарном диабете со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови (симптомы выраженной гипогликемии, такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться), у пациентов, находящихся на строгой диете, при проведении десенсибилизирующей терапии, AV-блокаде I степени, стенокардии Принцметала, нарушениях периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), при псориазе (в т.ч. в анамнезе).

Дыхательная система: при бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно повышение резистентности дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета$_2$-адреномиметиков.

Аллергические реакции: бета-адреноблокаторы, включая препарат Конкор®, могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. Терапия эпинефрином (адреналином) не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект.

При проведении *общей анестезии* следует учитывать риск возникновения блокады β-адренорецепторов. Если необходимо прекратить терапию препаратом Конкор® перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно, и завершать за 48 ч до проведения общей анестезии. Следует предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает препарат Конкор®.

У пациентов с *феохромоцитомой* Конкор® может быть назначен только на фоне применения альфа-адреноблокаторов.

При лечении препаратом Конкор® симптомы *гипертиреоза* могут маскироваться.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Конкор® не влияет на способность к управлению автотранспортом согласно результатам исследования у пациентов с ИБС. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автомобилем или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: наиболее часто – AV-блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью чувствительность высокая.

Лечение: при возникновении передозировки, прежде всего, необходимо прекратить прием препарата и начать поддерживающую симптоматическую терапию.

При выраженной брадикардии – в/в введение атропина. Если эффект недостаточный, то с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма.

При выраженном снижении АД – в/в введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов.

При AV блокаде – постоянный клинический контроль, назначение бета-адреномиметиков, таких как эпинефрин. В случае необходимости – постановка искусственного водителя ритма.

При обострении течения хронической сердечной недостаточности – в/в введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.

При бронхоспазме – назначение бронходилататоров, в т.ч. β_2-адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии – в/в введение декстрозы (глюкозы).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

На эффективность и переносимость бисопролола может повлиять одновременное применение других лекарств. Такое взаимодействие может происходить также в тех случаях, когда два лекарственных средства приняты через короткий промежуток времени. Врача необходимо проинформировать о применении других лекарственных средств, даже если применение осуществляется без предписания.

Нерекомендуемые комбинации

Лечение хронической сердечной недостаточности

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать AV проводимость и сократительную способность сердца.

Все показания к применению препарата Конкор®

Блокаторы медленных кальциевых каналов типа верапамила и в меньшей степени, дилтиазема, при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда и нарушению AV-проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и AV-блокаде. Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены бета-адреноблокаторов может увеличить риск развития "рикошетной" артериальной гипертензии.

Комбинации, требующие особой осторожности

Лечение артериальной гипертензии и стенокардии

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать AV проводимость и сократительную способность миокарда.

Все показания к применению препарата Конкор®

Блокаторы медленных кальциевых каналов производные дигидропиридина (например, нифедипин, фелодипин, амлодипин) при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью нельзя исключить риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.

Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон) при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV-проводимости.

Действие бета-адреноблокаторов для местного применения (например, глазных капель для лечения глаукомы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, уменьшение ЧСС).

Парасимпатомиметики при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV-проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

При одновременном применении с препаратом Конкор® возможно усиление гипогликемического действия инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Симптомы гипогликемии, в частности тахикардия, могут маскироваться или подавляться. Подобное взаимодействие более вероятно при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Средства для общей анестезии способны повышать риск кардиодепрессивного действия, приводя к артериальной гипотензии.

Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени проведения импульса, и таким образом, к развитию брадикардии.

НПВС способны снижать гипотензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение препарата Конкор® с бета-адреномиметиками (например, изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на α- и β-адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин) может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, обусловленные действием на α-адренорецепторы, приводя к повышению АД. Подобное взаимодействие более вероятно при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Антигипертензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины) способны усиливать гипотензивный эффект бисопролола.

Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом способен увеличивать риск развития брадикардии.

Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО В) могут усиливать гипотензивный эффект бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

КОНКОР® АМ (CONCOR® AM)

BISOPROLOL, AMLODIPINE

зарегистрировано
MERCK KGaA (Германия)
произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне и с гравировкой "MS" на другой стороне, без запаха.

	1 таб.
бисопролола фумарат	5 мг
амлодипина безилат	6.95 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 130.55 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 5 мг, магния стеарат – 1.5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с риской на одной стороне и с гравировкой "MS" на другой стороне, без запаха.

	1 таб.
бисопролола фумарат	5 мг
амлодипина безилат	13.9 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 261.1 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 10 мг, магния стеарат – 3 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне и с гравировкой "MS" на другой стороне, без запаха.

	1 таб.
бисопролола фумарат	10 мг
амлодипина безилат	6.95 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 263.05 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 10 мг, магния стеарат – 3 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

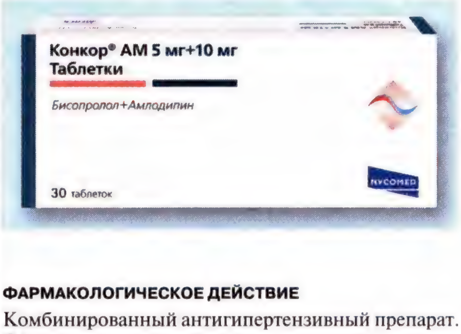
Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне и с гравировкой "MS" на другой стороне, без запаха.

	1 таб.
бисопролола фумарат	10 мг
амлодипина безилат	13.9 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 261.1 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 10 мг, магния стеарат – 3 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Конкор® АМ 5 мг+5 мг
Таблетки
Бисопролол+Амлодипин
30 таблеток
NYCOMED



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

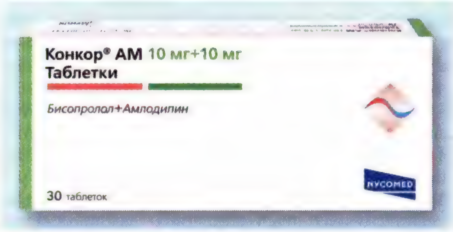
Комбинированный антигипертензивный препарат. Обладает выраженными антигипертензивным и антиангинальным эффектами благодаря взаимодополняющему действию двух активных веществ: блокатора медленных кальциевых каналов (БМКК) – амлодипина и селективного бета$_1$-адреноблокатора – бисопролола.

Амлодипин

Амлодипин блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антигипертензивный эффект амлодипина обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкомышечные клетки сосудов, что ведет к снижению сопротивления периферических сосудов.

Конкор® АМ 10 мг+5 мг
Таблетки
Бисопролол+Амлодипин
30 таблеток
NYCOMED



Механизм антиангинального действия до конца не изучен, возможно он связан с двумя следующими эффектами.

1.Расширение периферических артериол снижает ОПСС, т.е. постнагрузку. Поскольку амлодипин не вызывает рефлекторной тахикардии, потребление энергии и кислорода миокардом снижается.

2. Расширение крупных коронарных артерий и коронарных артериол улучшает снабжение кислородом как нормальных, так и ишемизированных зон миокарда. Благодаря этим эффектам улучшается снабжение кислородом миокарда, даже при спазме коронарных артерий (стенокардия Принцметала или нестабильная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией прием препарата 1 раз/сут вызывает клинически значимое снижение АД в положении лежа и стоя на протяжении всего 24-часового интервала между приемами препарата. В связи с медленным развитием антигипертензивного эффекта амлодипина он не вызывает острую артериальную гипотензию.

У пациентов со стенокардией прием препарата 1 раз/сут увеличивает общее время выполнения физической нагрузки, время до развития приступа стенокардии, а так же время до значительного снижения интервала ST, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребность сублингвального приема нитроглицерина.

Не обнаружено отрицательного влияния амлодипина на обмен липидов плазмы крови, глюкозы крови и мочевой кислоты сыворотки крови.

Бисопролол

Бисопролол – селективный бета$_1$-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием.

Он обладает лишь незначительным сродством к β_2-адренорецепторам гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, а также к β_2-адренорецепторам, участвующим в регуляции метаболизма. Следовательно, бисопролол в целом не влияет на сопротивление дыхательных путей и метаболические процессы, в которые вовлечены β_2-адренорецепторы.

Избирательное действие препарата на бета$_1$-адренорецепторы сохраняется и за пределами терапевтического диапазона.

Бисопролол не обладает выраженным отрицательным инотропным действием.

Максимальный эффект препарата достигается через 3-4 ч после приема внутрь. Даже при назначении бисопролола 1 раз/сут его терапевтический эффект сохраняется в течение 24 ч благодаря 10-12 ч $T_{1/2}$ из плазмы крови. Как правило, максимальный антигипертензивный эффект достигается через 2 недели после начала лечения.

Бисопролол снижает активность симпатоадреналовой системы (САС), блокируя β_1-адренорецепторы сердца.

При однократном приеме внутрь у пациентов с ИБС без признаков хронической сердечной недостаточности бисопролол урежает ЧСС, уменьшает ударный объем сердца и, как следствие, уменьшает фракцию выброса и потребность миокарда в кислороде. При длительной терапии изначально повышенное ОПСС снижается. Снижение активности ренина в плазме крови рассматривается как один из компонентов гипотензивного действия бета-адреноблокаторов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Амлодипин

Всасывание

Амлодипин хорошо всасывается после приема внутрь. C_{max} в плазме крови отмечается через 6-12 ч. Прием препарата вместе с пищей не влияет на его всасывание. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%.

Распределение

Видимый V_d составляет 21 л/кг. C_{ss} в плазме крови (5-15 нг/мл) достигается через 7-8 дней после начала приема препарата.

Исследования in vitro показали, что циркулирующий амлодипин примерно на 93-98% связан с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени. Примерно 90% принятой дозы преобразуется в неактивные производные пиридина. Примерно 10% принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Примерно 60% количества неактивных метаболитов выводится почками и 20-25% через кишечник. Снижение концентрации в плазме крови имеет двухфазный характер. Конечный $T_{1/2}$ составляет примерно 35-50 ч, что позволяет вводить препарат 1 раз/сут. Общий клиренс составляет 7 мл/мин/кг (25 л/ч у пациента с массой тела 60 кг). У пациентов пожилого возраста он составляет 19 л/ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью не наблюдалось значительных изменений фармакокинетики амлодипина.

Из-за снижения клиренса пациентам с печеночной недостаточностью следует назначать более низкие начальные дозы.

Бисопролол

Всасывание

Бисопролол почти полностью (более 90%) всасывается из ЖКТ. Его биодоступность вследствие незначительного метаболизма при "первом прохождении" через печень (на уровне примерно 10%) составляет около 90% после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность. Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны принятой дозе в диапазоне от 5 до 20 мг. C_{max} в плазме крови достигается через 2-3 ч.

Распределение

Бисопролол распределяется довольно широко. V_d составляет 3,5 л/кг. Связывание с белками плазмы крови достигает примерно 30%.

Метаболизм

Метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации. Все метаболиты полярны (водорастворимы) и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности. Данные, полученные в результате экспериментов с микросомами печени человека in vitro, показывают, что бисопролол метаболизируется в первую очередь с помощью изофермента CYP3A4 (около 95%), а изофермент CYP2D6 играет лишь незначительную роль.

Выведение

Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением почками в неизмененном виде (около 50%) и метаболизмом в печени (около 50%) до метаболитов, которые также выводятся почками. Общий клиренс составляет 15 л/ч. $T_{1/2}$ -10-12 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки для приема внутрь. Таблетки следует принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая.

Рекомендуемая суточная доза – 1 таб./сут определенной дозировки.

Подбор и титрование дозы индивидуально для каждого пациента осуществляет врач в ходе назначения монокомпонентных препаратов, содержащих активные вещества, входящие в состав препарата Конкор® АМ.

Лечение препаратом Конкор® АМ обычно является долговременной терапией.

У **пациентов с нарушением функции печени** выведение амлодипина может быть замедлено. Специальный режим дозирования для данной группы пациентов не определен, однако препарат в этом случае следует назначать с осторожностью.

Для **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени** максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг.

Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней тяжести коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью.

Для **пациентов с выраженными нарушениями функции почек (КК менее 20 мл/мин)** максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг.

Пациентам пожилого возраста препарат можно назначать в обычных дозах. Осторожность требуется только при увеличении дозы.

Препарат не рекомендован к применению у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности.

Лечение не следует прекращать резко, т.к. это может привести к временному ухудшению клинического состояния. Особенно лечение не следует резко прекращать у пациентов с ИБС. Рекомендуется постепенное снижение дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций, наблюдаемых при раздельном применении амлодипина и бисопролола: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 – <1/10), нечасто (≥1/1 000 – <1/100), редко (≥1/10 000 – <1/1 000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (оценка не может быть проведена на основании имеющихся данных).

Амлодипин

Со стороны системы кроветворения: очень редко – лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: очень редко – гипергликемия.

Со стороны психики: нечасто – бессонница, изменение настроения (в т.ч. тревога), депрессия; редко – спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, сонливость (особенно в начале лечения); нечасто – обморок, гипестезия, парестезия, дисгевзия, тремор; очень редко – мышечная гипертония, периферическая невропатия.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения (в т.ч. диплопия).

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, боль в животе; нечасто – изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея), диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – гастрит, гиперплазия десен, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит (в большинстве случаев с холестазом), желтуха (в большинстве случаев с холестазом).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение сердцебиения, приливы крови к лицу; нечасто – выраженное снижение АД; очень редко – инфаркт миокарда, аритмия (брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцание предсердий), васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, ринит; очень редко – кашель.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – поллакиурия, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – импотенция, гинекомастия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – отеки лодыжек; нечасто – артралгия, миалгия, судороги мышц, боль в спине.

Аллергические реакции: очень редко – ангионевротический отек, крапивница, отек Квинке.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, экзантема; очень редко – многоформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, фотосенсибилизация.

Общие нарушения: часто – периферические отеки, повышенная утомляемость; нечасто – боль в груди, астения, боль, общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – увеличение массы тела, снижение массы тела; очень редко – увеличение активности печеночных ферментов в большинстве случаев с холестазом.

Бисопролол

Со стороны обмена веществ: редко – повышение концентрации триглицеридов.

Со стороны психики: нечасто – депрессия; редко – галлюцинации, кошмарные сновидения.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль*, головокружение*; нечасто – бессонница; редко – обморок.

Со стороны органа зрения: редко – уменьшение слезотечения (следует учитывать при ношении контактных линз); очень редко – конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – нарушения слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД; нечасто – нарушение AV-проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе; редко – аллергический ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея, запор.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит.

Со стороны кожи и подкожных покровов: редко – реакции повышенной чувствительности, такие как кожный зуд, сыпь, гиперемия кожных покровов; очень редко – алопеция. Бета-адреноблокаторы могут способствовать обострению симптомов течения псориаза или вызывать псориазоподобную сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечная слабость, судороги мышц.

Со стороны половых органов и молочной железы: редко – импотенция.

Общие расстройства: часто – повышенная утомляемость*; нечасто – истощение*.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышение активности печеночных трансаминаз в крови (АСТ и АЛТ).

* Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Амлодипин

- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- острый инфаркт миокарда (в течение первых 28 дней);
- клинически значимый аортальный стеноз.

Бисопролол

- острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии;
- AV-блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора;
- СССУ;
- синоатриальная блокада;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин);
- тяжелые формы бронхиальной астмы или ХОБЛ;
- выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз.

Комбинация амлодипин/бисопролол:

- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.);
- шок (в т.ч. кардиогенный);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ.

С *осторожностью:* хроническая сердечная недостаточность (в т.ч. неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA), печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гипертиреоз, сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови, AV-блокада I степени, стенокардия Принцметала, окклюзионные заболевания периферических артерий, псориаз (в т.ч. в анамнезе), голодание (строгая диета), феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), бронхиальная астма и ХОБЛ, одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия, проведение общей анестезии, пожилой возраст, артериальная гипотензия, сахарный диабет 1 типа, аортальный стеноз, митральный стеноз, острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Амлодипин

В *экспериментальных исследованиях* фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата не установлены, но применение при беременности возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Отсутствуют данные, свидетельствующие об экскреции амлодипина с грудным молоком. Однако известно, что другие БМКК – производные дигидропиридина экскретируются с грудным молоком. В связи с чем, при необходимости назначения амлодипина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Бисопролол

Применение бисопролола при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. Бета-адреноблокаторы уменьшают кровоток в плаценте и могут влиять на развитие плода.

Следует контролировать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка, и в случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода принимать альтернативные методы терапии.

Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые три дня жизни могут возникать симптомы брадикардии и гипогликемии.

Данных о выделении бисопролола с грудным молоком нет. Поэтому прием препарата не рекомендуется женщинам в период грудного вскармливания. Если прием бисопролола в период лактации необходим, грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Амлодипин

Пациентам с сердечной недостаточностью следует принимать амлодипин с осторожностью. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения хронической сердечной недостаточности.

Бисопролол

Прекращение лечения бисопрололом не должно быть внезапным, особенно у пациентов с ИБС, если только нет четких показаний к отмене препарата. Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению кардиальной патологии.

Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией, в сочетании с сердечной недостаточностью. Как и в случае с другими бета-адреноблокаторами, бисопролол может вызывать повышение чувствительности к аллергенам и усиление анафилактических реакций, поэтому необходимо соблюдать осторожность при одновременно проводимой десенсибилизирующей терапии. Применение адреналина не всегда может дать ожидаемый терапевтический эффект.

При применении бисопролола симптомы гипертиреоза могут маскироваться.

У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады α-адренорецепторов.

Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 ч до анестезии.

При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета$_2$-адреномиметиков.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность в управлении транспортными средствами и работе с технически сложными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Амлодипин

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, поддержание функции сердечно-сосудистой системы, контроль показателей функции сердца и легких, возвышенное положение конечностей, контроль ОЦК и диуреза. Интенсивная симптоматическая терапия. Для восстановления тонуса сосудов применение сосудосуживающих препаратов (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов – в/в введение глюконата кальция. Гемодиализ не эффективен.

Бисопролол

Симптомы: AV-блокада, выраженная брадикардия, выраженное снижение АД, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность и гипогликемия. Чувствительность к однократному приему высокой дозы бисопролола сильно варьирует среди отдельных пациентов и, вероятно пациенты с хронической сердечной недостаточностью обладают высокой чувствительностью.

Лечение: при возникновении передозировки, прежде всего, необходимо прекратить прием препарата и начать поддерживающую симптоматическую терапию. При выраженной брадикардии – в/в введение атропина. Если эффект недостаточный, с осторожностью можно ввести средство, обладающее положительным хронотропным действием. Иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма.

При выраженном снижении АД – в/в введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов. Также может быть показано в/в введение глюкагона.

При AV-блокаде – пациенты должны находиться под постоянным наблюдением, и получать лечение бета-адреномиметиками, такими как эпинефрин. В случае необходимости – постановка искусственного водителя ритма. При обострении течения хронической сердечной недостаточности в/в введение диуретиков, препаратов с положительным инотропным эффектом, а также вазодилататоров.

При бронхоспазме – назначение бронходилататоров, в т.ч. бета$_2$-адреномиметиков и/или аминофиллина.

При гипогликемии – в/в введение декстрозы (глюкозы).

Бисопролол практически не выводится при диализе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Амлодипин

Одновременное применение амлодипина с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, нитратами длительного действия, сублингвальными препаратами нитроглицерина, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь считается безопасным.

С осторожностью следует применять амлодипин одновременно с ингибиторами CYP3A4. Хотя о неблагоприятных явлениях, относящихся к такому взаимодействию, не сообщалось.

Одновременное применение с ингибиторами CYP3A4 (в т.ч. рифампицин, зверобой продырявленный) может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови. С осторожностью следует применять амлодипин одновременно с индукторами CYP3A4.

Грейпфрутовый сок, циметидин, алюминий/магний (в составе антацидов) и силденафил не влияют на фармакокинетику амлодипина.

Амлодипин может усиливать антигипертензивный эффект других гипотензивных средств.

Амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, этанола (напитков, содержащих алкоголь), варфарина или циклоспорина.

Амлодипин не оказывает эффекта на лабораторные показатели.

Бисопролол

Нерекомендуемые комбинации

БМКК типа верапамила и, в меньшей степени, дилтиазема, при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к снижению сократительной способности миокарда, выраженному снижению АД и нарушению AV-проводимости. В частности, в/в введение верапамила пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, может привести к выраженной артериальной гипотензии и AV-блокаде.

Гипотензивные средства центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, рилменидин) при одновременном применении с бисопрололом могут привести к урежению ЧСС и снижению сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены бета-адреноблокаторов может увеличить риск развития "рикошетной" артериальной гипертензии.

Комбинации, требующие осторожности

БМКК производные дигидропиридина (например, нифедипин) при одновременном применении с бисопрололом могут увеличивать риск развития артериальной гипотензии. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью нельзя исключить риск последующего ухудшения сократительной функции сердца.

Антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон) при одновременном применении с бисопрололом могут снижать AV-проводимость и сократительную способность миокарда. Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон) могут усиливать нарушение AV-проводимости.

Парасимпатомиметики при одновременном применении с бисопрололом могут усиливать нарушение AV-проводимости и увеличивать риск развития брадикардии.

Действие бета-адреноблокаторов для местного применения (например, глазных капель для лечения глаукомы) может усиливать системные эффекты бисопролола (снижение АД, урежение ЧСС).

Гипогликемическое действие инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь может усиливаться. Признаки гипогликемии – в частности тахикардия – могут маскироваться. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Средства для проведения общей анестезии могут ослаблять рефлекторную тахикардию и увеличивать риск развития артериальной гипотензии.

Сердечные гликозиды при одновременном применении с бисопрололом могут приводить к увеличению времени проведения импульса и к развитию брадикардии.

НПВП могут снижать антигипертензивный эффект бисопролола.

Одновременное применение бисопролола с бета-адреномиметиками (например, изопреналин, добутамин) может приводить к снижению эффекта обоих препаратов.

Сочетание бисопролола с адреномиметиками, влияющими на α- и β- адренорецепторы (например, норэпинефрин, эпинефрин) может усиливать вазоконстрикторные эффекты этих средств, возникающих с участием α-адренорецепторов, приводя к повышению АД. Подобные взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

Гипотензивные средства, также как и другие средства с возможным антигипертензивным эффектом (например, трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины) могут усиливать антигипертензивный эффект бисопролола.

Комбинации, которые необходимо учитывать

Мефлохин при одновременном применении с бисопрололом может увеличивать риск развития брадикардии.

Ингибиторы МАО (за исключением ингибиторов МАО В) могут усиливать антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Одновременное применение также может привести к развитию гипертонического криза.

Рифампицин немного укорачивает $T_{1/2}$ бисопролола. Как правило, коррекции дозы не требуется.

Производные эрготамина при одновременном применении с бисопрололом увеличивают риск развития нарушения периферического кровообращения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

⭑КОПЛАВИКС® (COPLAVIX)

CLOPIDOGREL, ACETYLSALICYLIC ACID

зарегистрировано
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
(Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "С75" на одной стороне и "А100" – на другой.

	1 таб.
клопидогрела гидросульфат (форма II)	97.875 мг,
что соответствует содержанию клопидогрела	75 мг
ацетилсалициловая кислота	100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 68.925 мг, макрогол 6000 – 34 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 144.764 мг, гипролоза низкозамещенная – 19.567 мг, масло касторовое гидрогенизированное – 3.3 мг, стеариновая кислота – 1.161 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.631 мг, крахмал кукурузный – 11.111 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый – 20 мг (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (Е171), триацетин, краситель железа оксид красный (Е172)), воск карнаубский (следы).

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Коплавикс®
100 мг + 75 мг
ацетилсалициловая кислота/клопидогрел
SANOFI

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Клопидогрел также ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, за счет того, что блокирует активацию тромбоцитов высвобождаемым АДФ. В связи с необратимостью связи клопидогрела с АДФ-рецепторами тромбоцитов тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Т.к. образование активного метаболита происходит при помощи изоферментов системы Р450, некоторые из которых могут отличаться полиморфизмом или могут ингибироваться другими препаратами, не у всех пациентов возможно достаточное ингибирование агрегации тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) обладает отличающимся от эффекта клопидогрела и дополняющим его механизмом антиагрегантного действия. АСК подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования простагландиновой циклооксигеназы-1 и вследствие этого, уменьшения образования тромбоксана A_2, являющегося индуктором агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции. Этот эффект сохраняется в течение всего срока жизни тромбоцитов.

АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, в то время как клопидогрел усиливает воздействие АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Оба активных вещества в монотерапии и при одновременном применении способны предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

Клиническое исследование ACTIVE-A показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с АСК (по сравнению с приемом только одной АСК) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне сосудов ЦНС или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта.

Преимущество приема клопидогрела в сочетании с АСК по сравнению с приемом АСК в сочетании с плацебо выявлялось рано и сохранялось на протяжении всего периода исследования (до 5 лет). Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с АСК, было в основном обусловлено большим уменьшением частоты инсультов.

Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с АСК снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с АСК, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболии вне сосудов ЦНС или сосудистой смерти. Кроме этого, применение клопидогрела в сочетании с АСК уменьшало общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Клопидогрел

При однократном и курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Средние C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови (примерно 2.2-2.5 мг/мл после приема внутрь разовой дозы 75 мг) достигаются примерно через 45 мин после его однократного приема. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой его абсорбция составляет примерно 50%.

АСК

После всасывания АСК подвергается гидролизу с образованием салициловой кислоты, C_{max} которой в плазме достигаются через 1 ч после приема АСК. Благодаря быстрому гидролизу через 1.5-3 ч после приема внутрь препарата Коплавикс® АСК в плазме практически не определяется.

Распределение

Клопидогрел

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы (на 98% и 94%, соответственно) и данная связь in vitro является ненасыщаемой вплоть до концентрации 100 мг/л.

АСК

АСК слабо связывается с плазменными белками и имеет небольшой V_d (10 л). Ее метаболит – салициловая кислота – хорошо связывается с белками плазмы крови, но ее связь с белками плазмы крови зависит от ее концентрации в плазме крови (нелинейная связь). При низких концентрациях (<100 мкг/мл) около 90% салициловой кислоты связывается с альбумином плазмы крови. Салициловая кислота хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, включая ЦНС, грудное молоко и ткани плода.

Метаболизм

Клопидогрел

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется по двум метаболическим путям. Первый путь: метаболизм осуществляется с помощью эстераз, что приводит к гидролизу с образованием неактивного метаболита – производного карбоксильной кислоты (составляет 85% от циркулирующих в системном кровотоке метаболитов). Второй путь: метаболизм с помощью нескольких изоферментов системы цитохрома P450. При этом вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. In vitro этот путь метаболизма происходит при помощи изоферментов CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов.

После приема нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг C_{max} активного метаболита в 2 раза превышает таковую после приема в течение 4-х дней поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг, при этом его C_{max} достигается приблизительно через 30-60 минут после приема клопидогрела.

АСК

АСК при приеме в сочетании с клопидогрелом быстро подвергается гидролизу в плазме крови до салициловой кислоты с $T_{1/2}$, составляющим 0.3-0.4 ч для доз АСК 75-100 мг. Салициловая кислота, главным образом, подвергается конъюгации в печени с образованием салицилуровой кислоты, фенольного глюкуронида и ацильного глюкуронида, а также большого количества второстепенных метаболитов.

Выведение

Клопидогрел

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченого клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется почками и приблизительно 46% радиоактивности – кишечником. После однократного приема внутрь дозы в 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. После однократного и курсового приема клопидогрела $T_{1/2}$ основного циркулирующего в крови неактивного метаболита составляет 8 ч.

АСК

Салициловая кислота в препарате Коплавикс® имеет $T_{1/2}$ из плазмы крови приблизительно составляющий 2 ч. Метаболизм салицилата является насыщаемым и общий клиренс снижается при более высоких сывороточных концентрациях вследствие ограниченной способности печени к образованию салицилуровой кислоты и фенольного глюкуронида. После приема токсических доз АСК (10-20 г), плазменный $T_{1/2}$ может увеличиваться до 20 ч. При высоких дозах АСК, элиминация салициловой кислоты соответствует кинетике нулевого порядка (то есть скорость элиминации зависит от плазменной концентрации) с $T_{1/2}$, составляющим 6 ч или больше.

Почечная экскреция неизмененного активного вещества зависит от pH мочи. При повышении pH более 6.5 почечный клиренс свободного салицилата увеличивается с <5% до >80%. После приема терапевтических доз в моче приблизительно обнаруживается: 10% принятой дозы в виде салициловой кислоты, 75% принятой дозы в виде салицилуровой кислоты, 10% принятой дозы – в виде фенольных глюкуронидов и 5% принятой дозы – в виде ацильных глюкуронидов.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит – 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела при исследовании агрегации тромбоцитов ex vivo варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C39*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной расы (99%). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 имеют два указанных выше аллеля гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты. По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) и по данным мета-анализа шести исследований (335 добровольцев), в которые входили лица с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) (индуцированной АДФ) у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен. Это связано с тем, что проведенные до настоящего времени клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Отдельные группы пациентов

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у отдельных групп пациентов не изучена.

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. Не требуется коррекции дозы для лиц пожилого возраста.

Дети и подростки: данные отсутствуют.

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у пациентов с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина от 5 до 15 мл/мин) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было ниже (25%) по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут.

После ежедневного в течение 10 дней приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг у больных с тяжелым поражением печени (классы A и B по шкале Чайлд-Пью) ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Этническая принадлежность: распространенность аллелей генов изофермента CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм, отлична у представителей различных этнических групп. Имеются ограниченные литературные данные по их распространенности среди представителей монголоидной расы для оценки клинического значения влияния генотипов изофермента CYP2C19 на клинические исходы.

На основании фармакокинетики и особенностей метаболизма обоих активных веществ препарата Коплавикс® между ними не ожидается клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

ПОКАЗАНИЯ

Предотвращение атеротромботических осложнений

У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом:

- без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
- с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса.

Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии)

У взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз/сут вне зависимости от приема пищи.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Острый коронарный синдром (ОКС)

Лечение начинают как можно раньше после появления симптомов. Прием препарата Коплавикс® начинают после приема однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг/сут, а при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST – в сочетании с тромболитиками или без них. Поскольку применение более высоких доз АСК связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза АСК не должна превышать 100 мг. При остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3 месяцу лечения.

Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 мес.

У пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST лечение следует продолжать не менее 4 недель.

Фибрилляция предсердий

Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз/сут, после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов.

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения более высоких доз клопидогрела (600 мг – нагрузочная доза, затем – 150 мг 1 раз/сут ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

Безопасность и эффективность у **детей** до настоящего времени не установлена.

У **пациентов пожилого возраста** коррекции режима дозирования не требуется.

Терапевтический опыт применения препарата ограничен применением у **пациентов с умеренно выраженными заболеваниями печени**, которые могут иметь склонность к развитию геморрагического диатеза. Поэтому при применении препарата Коплавикс® у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Имеется ограниченный терапевтический опыт применения препарата у **пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью**. Поэтому при применении препарата Коплавикс® у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность клопидогрела в клинических исследованиях была изучена более чем у 44 000 пациентов, в т.ч. более чем у 12 000 пациентов, принимавших его в течение года или более, и у 30 000 пациентов, принимавших одновременно клопидогрел и АСК; в клиническом исследовании CURE безопасность клопидогрела в сочетании с АСК была оценена у более 6200 пациентов, принимавших их в течение 1 года и более.

Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE A и при постмаркетинговом применении комбинации клопидогрел+АСК, клопидогрела в качестве монотерапии и АСК в качестве монотерапии.

Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), неизвестная частота (определить частоту возникновения побочного действия по имеющимся данным не представляется возможным).

Условные обозначения

[1] Нежелательные эффекты, которые наблюдались при применении комбинации клопидогрела и АСК;

[2] Нежелательные эффекты, которые наблюдались при применении клопидогрела;

[3] Нежелательные эффекты, которые наблюдались при применении АСК.

Гематологические нарушения (пурпура/кровоподтеки; носовые кровотечения; гематурия; кровоизлияния в ткани кожи, в кости и мышцы; гематомы; кровоизлияния в полость суставов [гемартрозы], *в конъюнктиву, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза; кровотечения из дыхательных путей, кровохарканье; кровотечения из операционной раны; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты); кровотечения из ЖКТ, забрюшинные кровоизлияния и др.)*

Кровотечения и кровоизлияния были наиболее часто наблюдавшимися нежелательными явлениями в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата, главным образом, они возникали в течение первого месяца лечения.

Часто – большие кровотечения[1]: угрожающие жизни кровотечения, требующие переливания 4 и более единиц крови; другие большие кровотечения, требующие переливания 2-3 единиц крови; не угрожающие жизни большие кровотечения (по данным исследования COMMIT частота развития больших нецеребральных кровотечений и внутричерепных кровоизлияний была "нечасто")[1]; малые кровотечения (по данным исследования ACTIVE-A частота развития малых кровотечений была "очень часто")[1]; кровотечения в месте пункции сосудов[1,2]; кровоподтеки[2]; гематомы[2].

Частота больших кровотечений при применении комбинации клопидогрел+АСК зависела от дозы АСК (<100 мг – 2.6%; 100-200 мг – 3.5%, >200 мг – 4.9%), так же, как и их частота при применении одной АСК (<100 мг – 2%, 100-200 мг – 2.3%, >200 мг – 4%).

У пациентов, прекративших лечение более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев больших кровотечений в течение 7 дней после этого вмешательства (4.4% – при приеме клопидогрела+АСК против 5.3% – при приеме одной АСК). У пациентов, оставшихся на антиагрегантной терапии в течение последних 5 дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих кровотечений после вмешательства составляла 9.6% (клопидогрел+АСК) и 6.3% (одна АСК).

Нечасто – кровотечения с летальным исходом[1]: угрожающие жизни кровотечения: кровотечения со снижением гемоглобина крови более чем на 5 г/дл (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была "часто")[1]; кровотечения, требующие хирургического вмешательства[1]; внутричерепные кровоизлияния (геморрагические инсульты) (по данным клинического исследования CLARITY частота их развития была "часто")[1]; кровотечения, требующие введения инотропных препаратов[1]; тяжелые кровотечения: наиболее часто наблюдались пурпура, носовые кровотечения; реже встречались гематурия и внутриглазные кровоизлияния, главным образом, конъюнктивальные[2].

Редко – внутриглазные кровоизлияния со значительным ухудшением зрения[1], забрюшинные кровоизлияния[1].

Неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – серьезные случаи кровотечений[2], главным образом, кровоизлиянии в ткани кожи[2], в кости, мышцы и полость суставов (гемартроз)[2], в глазные ткани (конъюнктивальные, во внутренние среды и сетчатую оболочку глаза)[2], кровотечения из дыхательных путей[2], кровохарканье[2], носовые кровотечения[2], гематурия[2], кровотечения из операционной раны[2]; внутричерепные кровоизлияния[3], включая случаи со смертельным исходом[3], особенно у пациентов пожилого возраста; другие случаи кровотечений со смертельным исходом (в частности, кровотечения из ЖКТ и забрюшинные кровоизлияния)[2].

Со стороны системы кроветворения: нечасто – уменьшение количества тромбоцитов в периферической крови[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $\leq 80 \times 10^9$/л, но $>30 \times 10^9$/л[1], лейкопения[1], уменьшение количества нейтрофилов в периферической крови[1], эозинофилия[1], удлинение времени кровотечения[1]; редко – нейтропения[1], включая тяжелую нейтропению ($<0.45 \times 10^9$/л)[1] (хотя риск миелотоксического действия при применении клопидогрела является достаточно низким, его возможность следует учитывать, когда у пациента, принимающего клопидогрел, развивается лихорадка и другие инфекционные проявления); очень редко – апластическая анемия[1], тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов в периферической крови $\leq 30 \times 10^9$/л[1]; неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – агранулоцитоз[2,3]; апластическая анемия[2,3]/панцитопения[2,3], нейтропения[3], гранулоцитопения[3], анемия[1], приобретенная гемофилия А[2], тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)[2].

Со стороны центральной и периферической системы: нечасто – головная боль[1], головокружение[1] и парестезии[1]; редко – вертиго[1]; неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – изменение вкусовых ощущений[2].

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечные кровотечения[1], диспепсия[1], абдоминальные боли[1], диарея[1]; нечасто – тошнота[1], гастрит[1], метеоризм[1], запор[1], рвота[1], язва желудка[1] и язва двенадцатиперстной кишки[1]; неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – колит (включая язвенный или лимфоцитарный колит)[2], панкреатит[2], стоматит[2], эзофагит[3], ульцерация, перфорация пищевода[3], эрозивный гастрит[3], эрозивный дуоденит[3], язва или язвенная перфорация желудка и/или двенадцатиперстной кишки[3], симптомы поражения верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия[3], язвы тонкого кишечника (тощая и подвздошная кишка)[3] и толстого кишечника (ободочная и прямая кишка)[3], колит и перфорация кишечника[3] (эти реакции могут сопровождаться или не сопровождаться кровотечением, и могут возникать при применении любой дозы АСК, а также у пациентов, имеющих предостерегающие симптомы и серьезные желудочно-кишечные осложнения в анамнезе, и не имеющих таковых).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – гепатит (инфекционной этиологии)[2], острая печеночная недостаточность[2], повышение активности печеночных ферментов[3], отклонения от нормы показателей функционального состояния печени[2], поражение печени, главным образом, гепатоцеллюлярное[3].

Дерматологические реакции: нечасто – кожная сыпь[1], зуд[1]; неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – макуло-папулезная, эритематозная или эксфолиативная сыпь[2], крапивница[2], зуд[2], ангионевротический отек[2], буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз)[2], синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)[2], экзема[2], плоский лишай[2].

Аллергические реакции: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – анафилактоидные реакции[2], сывороточная болезнь[2], перекрестные реакции гиперчувствительности с другими тиенопридинами (такими как тиклопидин, празугрел)[2], анафилактический шок[3], усиление симптомов пищевой аллергии[3].

Психические нарушения: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – спутанность созначния[2], галлюцинации[2].

Со стороны сердечно-сосудистой системы: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) - васкулит[2], снижение АД[2].

Со стороны дыхательной системы: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – бронхоспазм[2], интерстициальный пневмонит[2], эозинофильная пневмония[2], некардиогенный отек легких при постоянном применении препарата, связанный с реакцией повышенной чувствительности[3].

Со стороны костно-мышечной системы: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – артралгия[2], артрит[2], миалгия[2].

Со стороны мочевыделительной системы: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – гломерулопатия, включая гломерулонефрит[2], острое нарушение функции почек (особенно у пациентов с существовавшей ранее почечной недостаточностью, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, нефритическим синдромом или у пациентов, одновременно принимающих диуретики)[3].

Общие расстройства: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – лихорадка[2].

Лабораторные и инструментальные данные: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – отклонение от нормы показателей функционального состояния печени[2], увеличение концентрации креатинина в крови[2].

Со стороны обмена веществ: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – гипогликемия[3], подагра[3].

Со стороны органа слуха: неизвестная частота (постмаркетинговый опыт применения) – потеря слуха[3], шум в ушах[3].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин) из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты (АСК);
- острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других НПВС, синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВС (из-за содержания в составе препарата АСК);
- мастоцитоз, при котором применение АСК может вызвать тяжелые аллергические реакции, включая развитие шока с гиперемией кожных покровов, снижением АД, тахикардией и рвотой (из-за содержания в составе препарата АСК);
- редкие наследственные состояния, такие как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (из-за содержания в составе препарата лактозы);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены);
- повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата.

С *осторожностью*

- при умеренной печеночной недостаточности (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), при которой возможна предрасположенность к кровотечениям (ограниченный клинический опыт применения);
- при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести при КК 30-60 мл/мин (ограниченный клинический опыт применения);
- при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства;
- при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно внутриглазных или желудочно-кишечных (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, при симптомах нарушений со стороны верхних отделов ЖКТ);
- при недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте;
- при одновременном применении НПВС, в т.ч. и селективных ингибиторов ЦОГ-2;
- при одновременном применении варфарина, гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и тромболитических средств;
- при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе (повышенный риск развития аллергических реакций на АСК);
- при подагре, гиперурикемии (АСК, в т.ч. и в низких дозах, повышает концентрацию мочевой кислоты в крови);
- у пациентов с генетически обусловленным снижением активности изофермента CYP2C19;
- при одновременном применении метотрексата в дозе более 20 мг в неделю;
- при указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел) из-за возможности перекрестных аллергических и гематологических реакций.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в III триместре беременности.

Исследования на животных не выявили у клопидогрела ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Однако достаточных по объему и контролированных исследований у беременных женщин не проводилось. У АСК было установлено наличие тератогенного действия, хотя в клинических исследованиях было установлено, что дозы АСК до 100 мг/сут, ограниченно применяемые в акушерстве и требующие специализированного мониторинга, показали себя безопасными.

Период кормления грудью

Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить, т.к. установлено, что АСК выделяется с грудным молоком, а исследования на крысах показали, что клопидогрел и/или его метаболиты также экскретируются в молоко лактирующих крыс. Проникает или нет клопидогрел в грудное молоко человека неизвестно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Кровотечения и гематологические нарушения

В связи с риском развития кровотечения и гематологических нежелательных эффектов в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

В связи с наличием в составе препарата Коплавикс® двух антитромбоцитарных веществ его следует применять с осторожностью у пациентов, подверженных повышенному риску кровотечения, обусловленному с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у больных, получающих НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa, СИОЗС и тромболитические средства. Необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. и скрытого, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства. Одновременное применение препарата Коплавикс® с непрямыми антикоагулянтами не рекомендуется, т.к. это может увеличить интенсивность кровотечения.

Если пациенту предстоит плановое хирургическое вмешательство, и при этом нет необходимости в постоянной антиагрегантной терапии, то за 5-7 дней до операции клопидогрел следует отменить.

Препарат Коплавикс® увеличивает время кровотечения и должен применяться с осторожностью у пациентов с заболеваниями и состояниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно кровотечений из ЖКТ и внутриглазных кровоизлияний). Пациентов следует предупреждать о том, что при приеме препарата Коплавикс® для остановки кровотечения им может потребоваться больше времени, чем обычно, и что в случае возникновения у них любых необычных (по локализации или продолжительности) кровотечений им следует сообщить об этом своему лечащему врачу.

Перед любым предстоящим хирургическим вмешательством и перед тем, как приступить к приему любого нового лекарственного препарата, пациентам следует информировать врача (в т.ч. стоматолога) о лечении препаратом Коплавикс®.

Недавно перенесенный ишемический инсульт

Было четко показано, что у пациентов с недавно перенесенным ишемическим преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих повышенный риск развития ишемического осложнения, комбинация АСК и клопидогрела увеличивает возможность развития крупных кровотечений. Поэтому применение препарата Коплавикс® у таких пациентов следует проводить с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от его применения.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Очень редко, после применения клопидогрела (иногда даже непродолжительного) отмечались случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией, сопровождающимися неврологическими расстройствами, нарушением функции почек и лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим немедленного лечения, включая плазмаферез.

Приобретенная гемофилия

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при применении клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающимся или не сопровождающимся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны прекратить применение клопидогрела и наблюдаться и лечиться специалистами по данному заболеванию.

Перекрестные аллергические реакции и/или гематологические реакции между тиенопиридинами

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел), т.к. сообщалось о наличии перекрестных аллергических реакций между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызывать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения, нейтропения). У пациентов, у которых ранее наблюдались аллергические и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов, повышен риск развития подобных реакций на другой препарат группы тиенопиридинов. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

Функциональная активность изофермента CYP2C19

У пациентов с низкой метаболической активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендованных дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и уменьшается его эффект на функцию тромбоцитов. Поэтому пациенты с острым коронарным синдромом или подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству и принимающие клопидогрел, могут иметь большую частоту сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, которые могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении клопидогрела в более высоких дозах у пациентов с низкой активностью CYP2C19, однако эффективность и безопасность применения клопидогрела в повышенных дозах у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 до настоящего времени не установлены.

Влияние на ЖКТ

Препарат Коплавикс® следует применять с осторожностью у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или желудочно-кишечными кровотечениями в анамнезе или у пациентов с даже незначительными симптомами со стороны верхних отделов ЖКТ, которые могут быть проявлениями язвенных поражений желудка, способных привести к желудочному кровотечению.

При лечении препаратом Коплавикс® в любой момент могут возникнуть симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, такие как гастралгия, изжога, тошнота, рвота и желудочно-кишечное кровотечение. Несмотря на то, что при лечении препаратом Коплавикс® незначительные побочные эффекты со стороны ЖКТ, такие как диспептические расстройства, встречаются часто, лечащий врач всегда в этих случаях должен исключать изъязвления слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения, даже при отсутствии в анамнезе патологии со стороны ЖКТ.

Пациентов следует информировать о симптомах нежелательных реакций со стороны ЖКТ.

Прочее

Возможно наличие взаимосвязи между АСК и возникновением опасного для жизни синдрома Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности) обычно наблюдавшегося в продромальном периоде инфекционных заболеваний у детей.

Препарат содержит гидрогенизированное касторовое масло, которое может вызвать желудочное расстройство или диарею.

В связи с наличием в составе препарата АСК, пациенты должны быть предупреждены об увеличении риска развития кровотечения во время приема препарата Коплавикс® при постоянном употреблении больших количеств алкоголя (этанола).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Обычно Коплавикс® не оказывает существенного влияния на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако в случае возникновения у пациента неблагоприятных побочных реакций со стороны нервной системы и психики возможно снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, что может препятствовать занятию такими видами деятельности. В таких случаях вопрос о возможности занятия потенциально опасными видами деятельности должен решать лечащий врач.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные, касающиеся передозировки препарата Коплавикс®, отсутствуют.

Клопидогрел

Симптомы: передозировка клопидогрела может вести к увеличению времени кровотечения с последующими осложнениями в виде развития кровотечений.

Лечение: при появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антидот клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

АСК

Умеренная степень передозировки: головокружение, звон в ушах, головная боль, спутанность сознания и симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и боли в области желудка).

Тяжелая передозировка: возникают тяжелые нарушения кислотно-щелочного равновесия. Первоначально возникающая гипервентиляция приводит к развитию дыхательного алкалоза, затем развивается дыхательный ацидоз, как следствие ингибирующего влияния дыхательного алкалоза на дыхательный центр. Также вследствие присутствия салицилатов в крови развивается метаболический ацидоз. Кроме этого появляются следующие симптомы: гипертермия и обильное потоотделение, приводящие к дегидратации, двигательное беспокойство, судороги, галлюцинации и развитие гипогликемии. Угнетение нервной системы может привести к развитию комы, коллапсу и остановке дыхания. Летальная доза АСК составляет 25-30 г. Плазменная концентрация салицилата свыше 300 мг/л (1.67 ммоль/л) подтверждает наличие интоксикации. При острой и хронической передозировке АСК может развиться некардиогенный отек легких.

Лечение: при выявлении симптомов тяжелой передозировки требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи показано промывание желудка. После этого следует принять внутрь (если пациент может глотать) или ввести в желудок через зонд активированный уголь и солевое слабительное. С целью форсированного ощелачивания мочи для ускорения выведения салицилатов показано в/в капельное введение 250 ммоль натрия бикарбоната в течение 3 ч под контролем pH мочи и кислотно-щелочного равновесия. Предпочтительным лечением тяжелой передозировки является гемодиализ или перитонеальный диализ. При необходимости применяется симптоматическое лечение других проявлений интоксикации.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тромболитики

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибринспецифических или нефибринспецифических тромболитических препаратов и гепарина была проанализирована у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК. В связи с недостаточностью клинических данных по совместному применению препарата Коплавикс® и тромболитических средств при их одновременном применении соблюдать осторожность.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa

Применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa совместно с препаратом Коплавикс® требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях).

Гепарин

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло ингибирующего действия клопидогрела на агрегацию тромбоцитов. Между препаратом Коплавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений, в связи с чем совместное применение этих препаратов требует осторожности.

Непрямые антикоагулянты

Одновременное применение клопидогрела и пероральных антикоагулянтов может увеличить интенсивность кровотечений, в связи с чем применение данной комбинации не рекомендуется. Клопидогрел в дозе 75 мг не влияет на фармакокинетику варфарина и не изменяет значения МНО у пациентов, длительно принимающих варфарин. Тем не менее, одновременное применение варфарина с клопидогрелом может увеличить риск кровотечений вследствие независимого влияния этих препаратов на гемостаз.

НПВС

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Поэтому применение

НПВС, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2, в сочетании с препаратом Коплавикс® не рекомендуется. Экспериментальные данные свидетельствуют в пользу того, что ибупрофен (принимаемый в дозе 400 мг за 8 ч до или в течение 30 мин после непосредственного приема АСК в дозе 81 мг в форме немедленного высвобождения) может ингибировать эффект низких доз АСК на агрегацию тромбоцитов. Однако при нерегулярном приеме ибупрофена никаких клинически значимых эффектов его на антиагрегантное действие АСК не ожидается.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Поскольку СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом следует проводить с осторожностью.

Другая комбинированная терапия с клопидогрелом

Сильные и умеренные ингибиторы изофермента CYP2C9

Т.к. клопидогрел метаболизируется до своего активного метаболита частично с помощью изофермента CYP2C19 ожидается, что применение препаратов, которые ингибируют активность этого изофермента, может приводить к уменьшению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия неизвестно. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения клопидогрела и сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C9. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C9 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Одновременное применение с клопидогрелом ингибиторов протоновой помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразола, эзомепразола) не рекомендуется. Если пациенту все-таки необходимо применение ингибиторов протонового насоса одновременно с приемом препарата Коплавикс®, то следует применять ингибитор протоновой помпы с незначительным влиянием на активность CYP2C19, такие как пантопразол или лансопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно применяемыми препаратами с целью изучения возможных фармакодинамических и фармакокинетических взаимодействий, которые показали, что:

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- антацидные средства не уменьшали абсорбции клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE), несмотря на то, что данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что карбоксильный метаболит клопидогрела может ингибировать активность изофермента CYP2C9, что может приводить к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств, например, фенитоина, толбутамида и некоторых НПВС, которые метаболизируются с помощью изофермента CYP2C9.

Другая комбинированная терапия с АСК

Сообщалось о взаимодействии АСК со следующими лекарственными средствами:

- *урикозурические лекарственные средства (препараты, способствующие выведению мочевой кислоты) (бензбромарон, пробенецид, сульфинпиразон)* – АСК может подавлять их урикозурический эффект из-за конкуренции с мочевой кислотой на уровне выведения;
- *метотрексат* – метотрексат, принимаемый в дозах более 20 мг в неделю, следует применять с осторожностью при его сочетании с препаратом Коплавикс® (в связи наличием в составе препарата АСК), т.к. АСК может уменьшать почечный клиренс метотрексата, что, в свою очередь, может увеличить его миелотоксическое действие;
- *ингибиторы АПФ, ацетазоламид, противосудорожные средства (фенитоин и вальпроевая кислота), бета-адреноблокаторы, диуретики и пероральные гипогликемические средства* – возможны взаимодействия этих препаратов с АСК, применяемой в высоких (противовоспалительных) дозах.

Другие взаимодействия с клопидогрелом и АСК

- *ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, гиполипидемические средства, коронарные вазодилататоры, гипогликемические средства (в т.ч. инсулин), противоэпилептические средства, гормонозаместительная терапия и блокаторы рецепторов гликопротеина GPIIb/IIIa* - в клинических исследованиях по применению клопидогрела в комбинации с АСК в поддерживающих дозах ≤325 мг, проведенных с участием более чем 30 000 пациентов, не было выявлено клинически значимых нежелательных взаимодействий.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

☆КОРАКСАН® (CORAXAN®)

IVABRADINE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
Les Laboratoires Servier Industrie (Франция)
фасовка и упаковка
СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с насечками с двух боковых сторон, с гравировкой на одной стороне – логотип фирмы, на другой – цифра "5".

	1 таб.
ивабрадина гидрохлорид	5.39 мг,
что соответствует содержанию ивабрадина	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 63.91 мг, магния стеарат – 0.5 мг, крахмал кукурузный – 20 мг, мальтодекстрин – 10 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.2 мг.

Состав пленочной оболочки: глицерол – 0.0874 мг, гипромеллоза – 1.45276 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.01457 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.00485 мг, макрогол 6000 – 0.09276 мг, магния стеарат – 0.0874 мг, титана диоксид (E171) – 0.26026 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, треугольные, с гравировкой на одной стороне – логотип фирмы, на другой – число "7.5".

	1 таб.
ивабрадина гидрохлорид	8.085 мг,
что соответствует содержанию ивабрадина	7.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 61.215 мг, магния стеарат – 0.5 мг, крахмал кукурузный – 20 мг, мальтодекстрин – 10 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.2 мг.

Состав пленочной оболочки: глицерол – 0.0874 мг, гипромеллоза – 1.45276 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.01457 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.00485 мг, макрогол 6000 – 0.09276 мг, магния стеарат – 0.0874 мг, титана диоксид (E171) – 0.26026 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Кораксан® 5мг
Ивабрадин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
56 таблеток
Servier

Кораксан® 7.5мг
Ивабрадин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
56 таблеток
Servier

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании If каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС.

Ивабрадин оказывает селективное воздействие на синусовый узел, не влияя на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

Ивабрадин также может взаимодействовать с Ih каналами сетчатки глаза, сходными с If каналами сердца, участвующими в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы.

При провоцирующих обстоятельствах (например, быстрая смена яркости в области зрительного поля) частичное ингибирование Ih каналов ивабрадином вызывает феномен изменения световосприятия (фотопсия). Для фотопсии характерно преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля.

Основной фармакологической особенностью ивабрадина является его способность дозозависимого урежения ЧСС. Анализ зависимости величины урежения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 20 мг 2 раза/сут и выявил тенденцию к достижению эффекта плато (отсутствие нарастания терапевтического эффекта при дальнейшем увеличении дозы), что снижает риск развития выраженной брадикардии (ЧСС менее 40 уд./мин).

При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10-15 уд./мин в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Ивабрадин не влияет на внутрисердечную проводимость, сократительную способность миокарда (не вызывает отрицательный инотропный эффект) или процесс реполяризации желудочков сердца. В клинических электрофизиологических исследованиях ивабрадин не оказывал влияния на время проведения импульсов по предсердно-желудочковым или внутрижелудочковым проводящим путям, а также на скорректированные интервалы QT.

В исследованиях с участием пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 30-45%) было показано, что ивабрадин не влияет на сократительную способность миокарда.

Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза/сут улучшал показатели нагрузочных проб уже через 3-4 недели терапии. Эффективность была подтверждена и для дозы 7.5 мг 2 раза/сут. В частности, дополнительный эффект при увеличении дозы с 5 мг до 7.5 мг 2 раза/сут был установлен в сравнительном исследовании с атенололом. Время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 мин уже через 1 месяц применения ивабрадина в дозе 5 мг 2 раза/сут, при этом после дополнительного 3-месячного курса приема ивабрадина в дозе 7.5 мг 2 раза/сут внутрь отмечен дальнейший прирост этого показателя на 25 сек. Антиангинальная и антиишемическая активность ивабрадина подтверждалась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность ивабрадина при применении в дозах 5 мг и 7.5 мг 2 раза/сут отмечалась в указанных исследованиях в отношении всех показателей нагрузочных проб (общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала приступа стенокардии и время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм), а также сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70%. Применение ивабрадина 2 раза/сут обеспечивало постоянную терапевтическую эффективность в течение 24 ч.

У пациентов, принимавших ивабрадин, показана дополнительная эффективность ивабрадина в отношении всех показателей нагрузочных проб при добавлении к максимальной дозе атенолола (50 мг) на спаде терапевтической активности (через 12 ч после приема внутрь).

Не показано улучшение показателей эффективности ивабрадина при добавлении к максимальной дозе амлодипина на спаде терапевтической активности (через 12 ч после приема внутрь), в то время как на максимуме активности (через 3-4 ч после приема внутрь) дополнительная эффективность ивабрадина была доказана.

В исследованиях клинической эффективности препарата эффекты ивабрадина полностью сохранялись на протяжении 3- и 4-месячных периодов лечения. Во время лечения признаки развития толерантности (снижения эффективности) отсутствовали, а после прекращения лечения синдрома "отмены" не отмечалось. Антиангинальные и антиишемические эффекты ивабрадина были связаны с дозозависимым урежением ЧСС, а также со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС × систолическое АД), причем как в покое, так и при физической нагрузке. Влияние на показатели АД и ОПСС было незначительным и клинически незначимым.

Устойчивое урежение ЧСС было продемонстрировано у пациентов, принимающих ивабрадин как минимум в течение 1 года. Влияния на углеводный обмен и липидный профиль при этом не наблюдалось.

У пациентов с сахарным диабетом показатели эффективности и безопасности ивабрадина были сходными с таковыми в общей популяции пациентов.

Не выявлено различий между группами пациентов, принимавших ивабрадин на фоне стандартной терапии, и у пациентов со стабильной стенокардией и дисфункцией левого желудочка (ФВЛЖ менее 40%), 86.9% которых получали бета-адреноблокаторы, и плацебо, по суммарной частоте летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения хронической сердечной недостаточности и в подгруппе пациентов с ЧСС не менее 70 уд./мин.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ЧСС не менее 70 уд./мин показано снижение частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда на 36% и частоты реваскуляризации на 30%.

У пациентов со стенокардией напряжения на фоне приема ивабрадина отмечено снижение относительного риска наступления осложнений (частота летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда, госпитализации по поводу возникновения новых случаев сердечной недостаточности или усиления симптомов течения хронической сердечной недостаточности) на 24%. Отмеченное терапевтическое преимущество достигается, в первую очередь, за счет снижения частоты госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда на 42%.

Снижение частоты госпитализации по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда у пациентов с ЧСС более 70 уд./мин. еще более значимо и достигает 73%. В целом отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

На фоне применения ивабрадина у пациентов с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA с ФВЛЖ менее 35% показано клинически и статистически значимое снижение относительного риска наступления осложнений (частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН) на 18%. Абсолютное снижение риска составило 4.2%. Выраженный терапевтический эффект наблюдался через 3 мес от начала терапии.

Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и снижение частоты госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН наблюдалось независимо от возраста, пола, функционального класса ХСН, применения бета-адреноблокаторов, ишемической или неишемической этиологии ХСН, наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии в анамнезе.

Пациенты с симптомами ХСН с синусовым ритмом и с ЧСС не менее 70 уд./мин получали стандартную терапию, включающую применение бета-адреноблокаторов (89%), ингибиторов АПФ и/или антагонистов рецепторов ангиотензина II (91%), диуретиков (83%) и антагонистов альдостерона (60%).

Показано, что применение ивабрадина в течение 1 года может предотвратить один летальный исход или одну госпитализацию в связи с сердечно-сосудистым заболеванием на каждые 26 пациентов, принимающих препарат. На фоне применения ивабрадина показано улучшение функционального класса ХСН по классификации NYHA.

У пациентов с ЧСС 80 уд./мин отмечено снижение ЧСС в среднем на 15 уд./мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ивабрадин представляет собой S-энантиомер с отсутствием биоконверсии по данным исследований in vivo. Основным активным метаболитом препарата является N-десметилированное производное ивабрадина.

Фармакокинетика ивабрадина является линейной в диапазоне доз от 0.5 до 24 мг.

Всасывание

Ивабрадин быстро и практически полностью всасывается в ЖКТ после приема внутрь. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 1 ч после приема внутрь натощак. Биодоступность составляет приблизительно 40%, что обусловлено эффектом "первого прохождения" через печень. Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 ч и увеличивает концентрацию в плазме крови с 20% до 30%. Для уменьшения вариабельности концентрации препарат рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 70%. V_d в равновесном состоянии – около 100 л. C_{max} в плазме крови после длительного применения в рекомендуемой дозе по 5 мг 2 раза/сут составляет приблизительно 22 нг/мл (коэффициент вариации = 29%). Средняя C_{ss} в плазме крови составляет 10 нг/мл (коэффициент вариации = 38%).

Метаболизм

Ивабрадин в значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления с участием только цитохрома P450 3A4 (изофермента CYP3A4). Основным активным метаболитом является N-десметилированное производное (S 18982), доля которого составляет 40% дозы концентрации ивабрадина. Метаболизм активного метаболита ивабрадина также происходит в присутствии изофермента CYP3A4. Ивабрадин обладает малым сродством к изоферменту CYP3A4, не индуцирует и не ингибирует его. В связи с этим, маловероятно, что ивабрадин влияет на метаболизм или концентрацию субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови. С другой стороны, одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов цитохрома P450 может значительно влиять на концентрацию ивабрадина в плазме крови.

Выведение

$T_{1/2}$ ивабрадина составляет, в среднем, 2 ч (70-75% AUC), эффективный $T_{1/2}$ – 11 ч. Общий клиренс – примерно 400 мл/мин, почечный – примерно 70 мл/мин. Выведение метаболитов происходит с одинаковой скоростью через почки и кишечник. Около 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты пожилого и старческого возраста. Фармакокинетические показатели (AUC и C_{max}) существенно не различаются в группах пациентов 65 лет и старше, 75 лет и старше и общей популяции пациентов.

Нарушение функции почек. Влияние почечной недостаточности (КК от 15 до 60 мл/мин) на кинетику ивабрадина минимально, т.к. лишь около 20% ивабрадина и его активного метаболита S 18982 выводится почками.

Нарушение функции печени. У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC свободного ивабрадина и его активного метаболита на 20% больше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Данные о применении ивабрадина у пациентов с умеренной (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью ограничены и не позволяют сделать вывод об особенностях фармакокинетики препарата у данной группы пациентов. Данные о применении ивабрадина у больных с тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью на данный момент отсутствуют.

Взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами

Анализ взаимосвязи между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами позволил установить, что урежение ЧСС находится в прямой пропорциональной зависимости от увеличения концентрации ивабрадина и активного метаболита S 18982 в плазме крови при приеме в дозах до 15-20 мг 2 раза/сут. При более высоких дозах препарата замедление сердечного ритма не имеет пропорциональной зависимости от концентрации ивабрадина в плазме крови и характеризуется тенденцией к достижению плато. Высокие концентрации ивабрадина, которых можно достичь при комбинации препарата с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, могут приводить к выраженному урежению ЧСС, однако этот риск ниже при комбинации с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4.

ПОКАЗАНИЯ

Терапия стабильной стенокардии у пациентов с нормальным синусовым ритмом:

- при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;
- в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора.

Хроническая сердечная недостаточность:

- для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд./мин.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза/сут, утром и вечером во время приема пищи.

При *стабильной стенокардии* рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3-4 недели применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин, или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или выраженное снижение АД), необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2.5 мг (по 1/2 таб. по 5 мг) 2 раза/сут). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд./мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, прием препарата следует прекратить.

При *хронической сердечной недостаточности* рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). После двух недель применения суточная доза препарата Кораксан® может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут), если ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин.

В случае если ЧСС стабильно не более 50 уд./мин или в случае проявления симптомов брадикардии, таких как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия, доза может быть уменьшена до 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут.

Если значение ЧСС находится в диапазоне от 50 до 60 уд./мин, рекомендуется применять препарат Кораксан® в дозе 5 мг 2 раза/сут.

Если в процессе применения препарата ЧСС в состоянии покоя стабильно менее 50 уд./мин или если у пациента отмечаются симптомы брадикардии, для пациентов, получающих препарат Кораксан® в дозе 5 мг 2 раза/сут или 7.5 мг 2 раза/сут, доза препарата должна быть снижена.

Если у пациентов, получающих препарат Кораксан® в дозе 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут или 5 мг 2 раза/сут, ЧСС в состоянии покоя стабильно более 60 уд./мин, доза препарата может быть увеличена.

Если ЧСС не более 50 уд./мин или у пациента сохраняются симптомы брадикардии, применение препарата следует прекратить.

У пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 2.5 мг (по 1/2 таб. 5 мг) 2 раза/сут. В дальнейшем возможно увеличение дозы препарата.

Пациентам с нарушением функции почек при КК более 15 мл/мин рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). В зависимости от терапевтического эффекта, через 3-4 недели применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут).

Из-за недостатка клинических данных по применению препарата Кораксан® у **пациентов с КК менее 15 мл/мин**, препарат следует применять с осторожностью.

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (до 7 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется обычный режим дозирования. Рекомендуемая начальная доза препарата Кораксан® составляет 10 мг/сут (по 1 таб. 5 мг 2 раза/сут). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таб. 7.5 мг 2 раза/сут).

Следует соблюдать осторожность при применении препарата у **пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд- Пью)**.

Кораксан® противопоказан **пациентам с выраженной печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)**, поскольку применение препарата у таких пациентов не изучалось (можно ожидать существенного увеличения концентрации препарата в плазме крови).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Применение препарата изучалось в исследованиях с участием почти 14 000 пациентов. Наиболее часто побочные эффекты ивабрадина носили дозозависимый характер и были связаны с механизмом действия препарата.

Частота побочных реакций, которые были отмечены в клинических исследованиях, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны органов чувств: очень часто – изменения световосприятия (фотопсия): отмечалась у 14.5% пациентов и описывалась как преходящее изменение яркости в ограниченной зоне зрительного поля. Как правило, подобные явления провоцировались резким изменением интенсивности освещения в зоне зрительного поля. В основном, фотопсия появлялась в первые 2 мес лечения с последующим повторением. Выраженность фотопсии, как правило, была слабой или умеренной. Появление фотопсии прекращалось на фоне продолжения терапии (в 77.5% случаев) или после ее завершения. Менее чем у 1% пациентов появление фотопсии явилось причиной отказа от лечения. Часто – нечеткость зрения; нечасто – вертиго; неуточненной частоты – диплопия, нарушение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия (у 3.3% пациентов, особенно в первые 2-3 мес терапии, у 0.5% пациентов развивалась выраженная брадикардия с ЧСС не более 40 уд./мин), AV-блокада I степени, желудочковая экстрасистолия, кратковременное повышение АД; нечасто – ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия; очень редко – фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, СССУ; неуточненной частоты – выраженное снижение АД, возможно, связанное с брадикардией.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота, запор, диарея.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль (особенно в первый месяц терапии), головокружение, возможно связанное с брадикардией; неуточненной частоты – обморок, возможно связанный с брадикардией.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – спазмы мышц.

Со стороны лабораторных и инструментальных показателей: нечасто – гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неуточненной частоты – кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница.

Общие расстройства: неуточненной частоты – астения, повышенная утомляемость, недомогание, возможно, связанные с брадикардией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд./мин (до начала лечения));
- кардиогенный шок;
- острый инфаркт миокарда;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. и диастолическое АД ниже 50 мм рт.ст.);
- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- СССУ;
- синоатриальная блокада;
- нестабильная или острая сердечная недостаточность;
- наличие искусственного водителя ритма, работающего в режиме постоянной стимуляции;
- нестабильная стенокардия;
- AV-блокада III степени;
- одновременное применение с сильными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- беременность;
- период лактации и применение у женщин репродуктивного возраста, не соблюдающих надежные меры контрацепции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась);
- повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелой почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин); врожденном удлинении интервала QT; одновременно с приемом лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременно с приемом умеренных ингибиторов и индукторов изофермента CYP3A4 и грейпфрутового сока; при AV-блокаде II степени; недавно перенесенном инсульте; пигментной дегенерации сетчатки (retinitis pigmentosa); артериальной гипотензии; хронической сердечной недостаточности IV функционального класса по классификации NYHA; одновременно с приемом блокаторов медленных кальциевых каналов, урежающих ЧСС, таких как верапамил или дилтиазем; одновременно с приемом некалийсберегающих диуретиков.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Кораксан® противопоказан к применению при беременности. В настоящий момент имеется недостаточное количество данных о применении препарата при беременности.

В доклинических исследованиях ивабрадина выявлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

Применение препарата Кораксан® в период грудного вскармливания противопоказано. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что ивабрадин выводится с грудным молоком. Женщинам, нуждающимся в лечении препаратами, содержащими ивабрадин, следует прекратить грудное вскармливание.

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения препаратом Кораксан®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушения сердечного ритма

Кораксан® неэффективен для лечения или профилактики аритмий. Его эффективность снижается на фоне развития тахиаритмии (например, желудочковой или наджелудочковой тахикардии). Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла.

Во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). При клинических показаниях (например, ухудшение течения стенокардии, появление ощущения сердцебиения, нерегулярность сердечного ритма) в текущий контроль следует включать ЭКГ. Риск развития фибрилляции предсердий может быть выше у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®. Фибрилляция предсердий чаще встречалась среди пациентов, которые одновременно с ивабрадином принимали амиодарон или антиаритмические препараты I класса.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем.

Применение у пациентов с брадикардией

Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд./мин. Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд./мин, или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд./мин, или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить.

Комбинированное применение в составе антиангинальной терапии

Применение препарата Кораксан® совместно с блокаторами медленных кальциевых каналов, снижающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем, не рекомендовано.

При комбинированном применении ивабрадина с нитратами и блокаторами медленных кальциевых каналов – производными дигидропиридинового ряда, такими как амлодипин, изменения профиля безопасности проводимой терапии отмечено не было. Не установлено, что одновременное применение с блокаторами медленных кальциевых каналов повышает эффективность ивабрадина.

Хроническая сердечная недостаточность

Перед решением вопроса о применении препарата Кораксан® течение сердечной недостаточности должно быть стабильным. Следует с осторожностью применять Кораксан® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, из-за ограниченных данных по применению препарата у этой категории пациентов.

Инсульт

Не рекомендуется назначать препарат непосредственно после перенесенного инсульта, т.к. отсутствуют данные по применению препарата в данный период.

Функции зрительного восприятия

Кораксан® влияет на функцию сетчатки глаза. В настоящее время не было выявлено токсического воздействия ивабрадина на сетчатку глаза, однако влияние препарата на сетчатку глаза при длительном применении (свыше 1 года) на сегодняшний день неизвестно. При возникновении нарушений зрительных функций, не описанных в настоящей инструкции, необходимо рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата Кораксан®. Пациентам с пигментной дегенерацией сетчатки (retinitis pigmentosa) препарат Кораксан® следует принимать с осторожностью.

Вспомогательные вещества

В состав препарата входит лактоза, поэтому Кораксан® не рекомендуется пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Артериальная гипотензия

Из-за недостаточного количества клинических данных препарат следует назначать с осторожностью пациентам с артериальной гипотензией.

Кораксан® противопоказан при выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.).

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) – сердечные аритмии

Не доказано увеличение риска развития выраженной брадикардии на фоне приема препарата Кораксан® при восстановлении синусового ритма во время фармакологической кардиоверсии. Тем не менее, из-за отсутствия достаточного количества данных, при возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию, прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 ч до ее проведения.

Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT

Кораксан® не следует назначать при врожденном синдроме удлиненного интервала QT, а также в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT. При необходимости такой терапии требуется строгий контроль ЭКГ.

Снижение ЧСС вследствие приема препарата Кораксан® может усугубить удлинение интервала QT, что, в свою очередь, может спровоцировать развитие тяжелой формы аритмии, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт".

Пациенты с артериальной гипертензией, которым требуется переход на другой лекарственный препарат для контроля АД

В исследовании SHIFT случаи повышения АД встречались чаще в группе пациентов, принимающих Кораксан® (7.1%), по сравнению с группой плацебо (6.1%). Эти случаи встречались особенно часто вскоре после изменения гипотензивной терапии; они носили временный характер и не влияли на эффективность препарата Кораксан®. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени.

Умеренная печеночная недостаточность

При умеренно выраженной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) терапию препаратом Кораксан® следует проводить с осторожностью.

Тяжелая почечная недостаточность

При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 15 мл/мин) терапию препаратом Кораксан® следует проводить с осторожностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальное исследование по оценке влияния препарата Кораксан® на способность к вождению автомобиля было проведено с участием здоровых добровольцев. По его результатам способность управлять автомобилем не изменялась. Однако в пострегистрационном периоде встречались случаи ухудшения способности к управлению автотранспортом из-за симптомов, связанных с нарушением зрения. Кораксан® может вызывать временное изменение световосприятия преимущественно в виде фотопсии. Возможное возникновение подобного изменения световосприятия следует принимать во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженная и продолжительная брадикардия.

Лечение: выраженной брадикардии должно быть симптоматическим и проводиться в специализированных отделениях. В случае развития брадикардии в сочетании с нарушениями показателей гемодинамики показано симптоматическое лечение с в/в введением бета-адреномиметиков, таких как изопреналин. При необходимости возможна постановка искусственного водителя ритма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нежелательные сочетания лекарственных средств

Следует избегать одновременного применения ивабрадина и *лекарственных средств, удлиняющих интервал QT* (антиаритмиков: например, хинидин, дизопирамид, бепридил, соталол, ибутилид, амиодарон, и не относящихся к антиаритмикам: например, пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлохин, галофантрин, пентамидин, цизаприд, эритромицин для в/в введения) поскольку урежение ЧСС может вызвать дополнительное удлинение интервала QT. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует тщательно контролировать показатели ЭКГ.

Следует с осторожностью применять Кораксан® с *некалийсберегающими диуретиками* (тиазидные и "петлевые" диуретики), т.к. гипокалиемия может повысить риск развития аритмии. Поскольку ивабрадин может вызывать брадикардию, сочетание гипокалиемии и брадикардии является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы аритмии, особенно у пациентов с синдромом удлинения интервала QT, как врожденным, так и вызванным воздействием каких-либо веществ.

Ивабрадин метаболизируется в печени с участием *изоферментов системы цитохрома P450 (изофермент CYP3A4)* и является очень слабым ингибитором данного изофермента. Ивабрадин не оказывает существенного влияния на метаболизм и концентрацию в плазме крови других субстратов (сильных, умеренных и слабых ингибиторов) цитохрома CYP3A4. В то же время, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут вступать во взаимодействие с ивабрадином и оказывать клинически значимое влияние на его метаболизм и фармакокинетические свойства. Было установлено, что ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают, а индукторы изофермента CYP3A4 уменьшают плазменные концентрации ивабрадина. Повышение концентрации ивабрадина в плазме крови может увеличивать риск развития выраженной брадикардии.

Одновременное применение ивабрадина и *умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4* дилтиазема или верапамила (средств, урежающих сердечный ритм) у здоровых добровольцев и пациентов сопровождалось увеличением AUC ивабрадина в 2-3 раза и дополнительным урежением ЧСС на 5 уд./мин. Данные комбинации не рекомендуются.

Противопоказанные сочетания лекарственных средств

Одновременное применение ивабрадина с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства группы азолов (кетоконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон, противопоказано. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 – кетоконазол (200 мг 1 раз/сут) или джозамицин (по 1 г 2 раза/сут) повышают средние концентрации ивабрадина в плазме крови в 7-8 раз.

Сочетания лекарственных средств, требующие осторожности

Применение ивабрадина в комбинации с прочими *умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4* (например, флуконазолом) возможно при условии, что ЧСС в покое составляет более 60 уд./мин. Рекомендуемая начальная доза ивабрадина – по 2.5 мг 2 раза/сут. Необходим контроль ЧСС.

Индукторы изофермента CYP3A4, такие как рифампицин, барбитураты, фенитоин и растительные средства, содержащие зверобой продырявленный, при совместном применении могут привести к снижению концентрации в крови и активности ивабрадина и потребовать подбора более высокой дозы ивабрадина. При совместном применении ивабрадина и препаратов, содержащих зверобой продырявленный, было отмечено двукратное уменьшение AUC ивабрадина. В период терапии препаратом Кораксан® следует по возможности избегать применения препаратов и продуктов, содержащих зверобой продырявленный.

Комбинированное применение с другими лекарственными средствами

Показано отсутствие клинически значимого влияния на фармакодинамику и фармакокинетику ивабрадина при одновременном применении следующих лекарственных средств: ингибиторов протоновой помпы (омепразол, лансопразол), ингибиторов ФДЭ5 (например, силденафил), ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатин), блокаторов медленных кальциевых каналов – производных дигидропиридинового ряда (например, амлодипин, лацидипин), дигоксина и варфарина. Показано, что ивабрадин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику симвастатина, амлодипина, лацидипина, фармакокинетику и фармакодинамику дигоксина, варфарина и на фармакодинамику ацетилсалициловой кислоты.

Ивабрадин применялся в комбинации с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторами, диуретиками, антагонистами альдостерона, нитратами короткого и пролонгированного действия, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, фибратами, ингибиторами протонной помпы, пероральными гипогликемическими средствами, ацетилсалициловой кислотой и другими антиагрегантными средствами. Применение вышеперечисленных лекарственных средств не сопровождалось изменением профиля безопасности проводимой терапии.

Другие виды взаимодействия, требующие осторожности при совместном применении

На фоне приема *грейпфрутового сока* отмечалось повышение концентрации ивабрадина в крови в 2 раза. В период терапии препаратом Кораксан® по возможности следует избегать употребления грейпфрутового сока.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Специальных условий хранения не требуется. Срок годности – 3 года. Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту врача.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

☆КОРДАРОН® (CORDARONE®) таблетки

AMIODARONE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)
или CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd. (Венгрия)

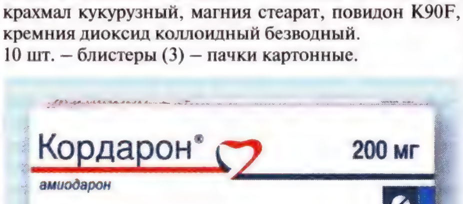
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от белого до белого с кремоватым оттенком цвета, круглые, с линией разлома с одной стороны, скосом от краев к линии разлома и с фаской с двух сторон, с гравировкой символа в виде сердца над линией разлома и цифры "200" под линией разлома.

	1 таб.
амиодарона гидрохлорид	200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, магния стеарат, повидон K90F, кремния диоксид коллоидный безводный.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиаритмический препарат. Амиодарон относится к классу III (класс ингибиторов реполяризации) и обладает уникальным механизмом антиаритмического действия, т.к. помимо свойств антиаритмиков класса III (блокада калиевых каналов) он обладает эффектами антиаритмиков класса I (блокада натриевых каналов), антиаритмиков класса IV (блокада кальциевых каналов) и неконкурентным бета-адреноблокирующим действием.

Кроме антиаритмического действия у препарата имеются антиангинальный, коронарорасширяющий, альфа- и бета-адреноблокирующий эффекты.

Антиаритмическое действие:

- увеличение продолжительности 3 фазы потенциала действия кардиомиоцитов, в основном за счет блокирования ионного тока в калиевых каналах (эффект антиаритмиков класса III по классификации Вильямса);
- уменьшение автоматизма синусового узла, приводящее к уменьшению ЧСС;
- неконкурентная блокада α- и β-адренорецепторов;
- замедление синоатриальной, предсердной и AV-проводимости, более выраженным при тахикардии;
- отсутствие изменений проводимости желудочков;
- увеличение рефрактерных периодов и уменьшение возбудимости миокарда предсердий и желудочков, а также увеличение рефрактерного периода AV-узла;
- замедление проведения и увеличение продолжительности рефрактерного периода в дополнительных пучках AV-проведения.

Другие эффекты:

- отсутствие отрицательного инотропного действия при приеме внутрь;
- снижение потребления кислорода миокардом за счет умеренного снижения ОПСС и ЧСС;
- увеличение коронарного кровотока за счет прямого воздействия на гладкую мускулатуру коронарных артерий;
- поддержание сердечного выброса за счет снижения давления в аорте и снижения ОПСС;
- влияние на обмен тиреоидных гормонов: ингибирование превращения T3 в T4 (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирование захвата этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, приводящее к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард.

После начала приема препарата внутрь терапевтические эффекты развиваются в среднем через неделю (от нескольких дней до 2 недель). После прекращения его приема амиодарон определяется в плазме крови в течение 9 месяцев. Следует принимать во внимание возможность сохранения фармакодинамического действия амиодарона в течение 10-30 дней после его отмены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Биодоступность после приема внутрь у разных пациентов колеблется от 30% до 80% (среднее значение около 50%). После однократного приема амиодарона внутрь C_{max} в плазме крови достигается через 3-7 ч. Однако терапевтическое действие обычно развивается через неделю после начала приема препарата (от нескольких дней до 2 недель).

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 95% (62% – с альбумином, 33.5% – с бета-липопротеинами). Амиодарон имеет большой V_d. Амиодарон характеризуется медленным поступлением в ткани и высокой аффинностью к ним. В течение первых дней лечения препарат накапливается почти во всех тканях, в особенности в жировой ткани и кроме нее в печени, легких, селезенке и роговице.

Метаболизм

Амиодарон метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2C8. Его главный метаболит – дезэтиламиодарон – фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Амиодарон и его активный метаболит дезэтиламиодарон in vitro обладают способностью ингибировать изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и дезэтиламиодарон также продемонстрировали способность ингибирования некоторых транспортеров, таких как P-гликопротеин (P-gp) и переносчик органических катионов (ПОК2). In vivo наблюдалось взаимодействие амиодарона с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp.

Выведение

Выведение амиодарона начинается через несколько дней, а достижение равновесия между поступлением и выведением препарата (достижение C_{ss}) наступает спустя от одного до нескольких месяцев, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Основным путем выведения амиодарона является кишечник. Амиодарон и его метаболиты не выводятся при помощи гемодиализа. Амиодарон обладает длительным $T_{1/2}$ с большой индивидуальной вариабельностью (поэтому при подборе дозы, например, ее увеличении или уменьшении, следует помнить, что необходим, по крайней мере, 1 месяц для стабилизации новой плазменной концентрации амиодарона).

Выведение при приеме внутрь протекает в 2 фазы: начальный $T_{1/2}$ (первая фаза) – 4-21 ч, $T_{1/2}$ во 2-й фазе – 25-110 дней. После продолжительного приема внутрь средний $T_{1/2}$ - 40 дней. После отмены препарата полное выведение амиодарона из организма может продолжаться в течение нескольких месяцев.

Каждая доза амиодарона (200 мг) содержит 75 мг йода. Часть йода высвобождается из препарата и обнаруживается в моче в виде йодида (6 мг за 24 ч при суточной дозе амиодарона 200 мг). Большая часть йода, остающаяся в составе препарата, выводится через кишечник после прохождения через печень, однако при продолжительном приеме амиодарона, концентрации йода в крови могут достигать 60-80% от концентраций амиодарона в крови.

Особенностями фармакокинетики препарата объясняется применение нагрузочных доз, которое направлено на быстрое накапливание амиодарона в тканях, при котором проявляется его терапевтическое действие.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

В связи с незначительностью выведения препарата почками у пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы амиодарона.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика рецидивов

Угрожающих жизни желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков (лечение должно быть начато в стационаре при тщательном кардиомониторном контроле).

Наджелудочковых пароксизмальных тахикардии:

- документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов с органическими заболеваниями сердца;
- документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов без органических заболеваний сердца, когда антиаритмические препараты других классов не эффективны или имеются противопоказания к их применению;
- документированных приступов рецидивирующей устойчивой наджелудочковой пароксизмальной тахикардии у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий

Профилактика внезапной аритмической смерти у пациентов группы высокого риска

Пациенты после недавно перенесенного инфаркта миокарда, имеющие более 10 желудочковых экстрасистол в 1 ч, клинические проявления хронической сердечной недостаточности и сниженную фракцию выброса левого желудочка (менее 40%).

Кордарон® может применяться при лечении нарушений ритма у пациентов с ИБС и/или нарушениями функции левого желудочка.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать только по назначению врача.

Таблетки Кордарон® принимаются внутрь до приема пищи и запиваются достаточным количеством воды.

Нагрузочная ("насыщающая") доза: могут быть применены различные схемы насыщения.

В стационаре: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600-800 мг (до максимальной 1200 мг)/сут до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 5-8 дней).

Амбулаторно: начальная доза, разделенная на несколько приемов, составляет от 600 до 800 мг в сутки до достижения суммарной дозы 10 г (обычно в течение 10-14 дней).

Поддерживающая доза: может варьировать у разных пациентов от 100 до 400 мг/сут. Следует применять минимальную эффективную дозу в соответствии с индивидуальным терапевтическим эффектом.

Т.к. Кордарон® имеет очень большой период полувыведения, его можно принимать через день или делать перерывы в его приеме 2 дня в неделю.

Средняя терапевтическая разовая доза – 200 мг.
Средняя терапевтическая суточная доза – 400 мг.
Максимальная разовая доза – 400 мг.
Максимальная суточная доза – 1200 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов была определена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥10%), часто (≥1%, <10), нечасто (≥0.1%, <1%), редко (≥0.01%, <0.1%), очень редко, включая отдельные сообщения (<0.01%), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить нельзя).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия, обычно умеренная, выраженность которой зависит от дозы препарата; нечасто – нарушение проводимости (синоатриальная блокада, AV-блокада различных степеней), аритмогенное действие (имеются сообщения о возникновении новых аритмий или усугублении существующих, в некоторых случаях – с последующей остановкой сердца); на основании имеющихся данных невозможно определить, вызвано ли возникновение этих нарушений ритма действием препарата Кордарон®, тяжестью сердечно-сосудистой патологии или является следствием неэффективности лечения. Эти эффекты наблюдаются в основном в случаях применения препарата Кордарон® совместно с лекарственными препаратами, удлиняющими период реполяризации желудочков сердца (интервал QT_c) или при нарушениях содержания электролитов в крови.

Очень редко – выраженная брадикардия или, в исключительных случаях, остановка синусового узла, которые отмечались у некоторых пациентов (пациенты с дисфункцией синусового узла и пациенты пожилого возраста), васкулит; частота неизвестна – прогрессирование хронической сердечной недостаточности (при длительном применении), желудочковая тахикардия типа "пируэт".

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, дисгевзия (притупление или потеря вкусовых ощущений), обычно возникающие при приме нагрузочной дозы и проходящие после ее уменьшения.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – изолированное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, обычно умеренное (превышение нормальных значений в 1.5-3 раза; снижается при уменьшении дозы или спонтанно); часто – острое поражение печени с повышением активности трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда фатальной; очень редко – хронические заболевания печени (псевдоалкогольный гепатит, цирроз), иногда фатальные. Даже при умеренном повышении активности трансаминаз в крови, наблюдающемся после лечения, продолжавшегося свыше 6 месяцев, следует подозревать хроническое поражение печени.

Со стороны дыхательной системы: часто – легочная токсичность, иногда фатальная (альвеолярный/интерстициальный пневмонит или фиброз, плеврит, облитерирующий бронхиолит с пневмонией). Хотя эти изменения могут привести к развитию легочного фиброза, они в основном, обратимы при ранней отмене амиодарона и при применении ГКС или без их применения. Клинические проявления обычно исчезают в течение 3-4 недель. Восстановление рентгенологической картины и функции легких происходит более медленно (несколько месяцев). Появление у пациента, принимающего амиодарон, выраженной одышки или сухого кашля, как сопровождающихся, так и не сопровождающихся ухудшением общего состояния (повышенной утомляемостью, снижением массы тела, повышением температуры тела) требует проведения рентгенографии грудной клетки и, при необходимости, отмены препарата.

Очень редко – бронхоспазм (у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой), острый респираторный дистресс-синдром (иногда с летальным исходом и иногда непосредственно после хирургических вмешательств; предполагается возможность взаимодействия с высокой концентрации кислорода). Частота неизвестна – легочное кровотечение.

Со стороны органа зрения: очень часто – микроотложения в эпителии роговицы, состоящие из сложных липидов, включая липофусцин, они обычно ограничены областью зрачка и не требуют прекращения лечения и исчезают после отмены препарата, иногда они могут вызывать нарушения зрения в виде появления цветного ореола или нечеткости контуров при ярком освещении; очень редко – неврит зрительного нерва/зрительной невропатии (связь с амиодароном к настоящему времени не установлена; однако, поскольку неврит зрительного нерва может приводить к слепоте, при появлении нечеткости зрения или снижения остроты зрения на фоне приема препарата Кордарон® рекомендуется провести полное офтальмологическое обследование, включая фундоскопию, и в случае выявления неврита зрительного нерва прекратить прием препарата).

Со стороны эндокринной системы: часто – гипотиреоз (увеличение массы тела, зябкость, апатия, сниженная активность, сонливость, чрезмерная, по сравнению с ожидаемым действием амиодарона, брадикардия). Диагноз подтверждается выявлением повышенного уровня ТТГ сыворотки крови (с помощью сверхчувствительного анализа на ТТГ); нормализация функции щитовидной железы обычно наблюдается в течение 1-3 месяцев после прекращения лечения; в ситуациях, связанных с опасностью для жизни, лечение амиодароном может быть продолжено с одновременным дополнительным назначением L-тироксина под контролем уровня ТТГ в сыворотки крови.

Также часто возникает гипертиреоз, иногда фатальный, появление которого возможно во время лечения и после него (были описаны случаи гипертиреоза, развившегося через несколько месяцев после отмены амиодарона). Гипертиреоз протекает более скрытно с небольшим количеством симптомов: незначительная необъяснимая потеря массы тела, уменьшение антиаритмической и/или антиангинальной эффективности; психические расстройства у пациентов пожилого возраста или даже явления тиреотоксикоза. Диагноз подтверждается выявлением сниженного уровня ТТГ сыворотки крови (с помощью сверхчувствительного анализа на ТТГ). При выявлении гипертиреоза амиодарон должен быть отменен. Нормализация функции щитовидной железы обычно происходит в течение нескольких месяцев после отмены препарата. При этом клиническая симптоматика нормализуется раньше (через 3-4 недели), чем происходит нормализация уровня гормонов щитовидной железы. Тяжелые случаи могут приводить к летальному исходу, поэтому в таких случаях требуется неотложное врачебное вмешательство. Лечение в каждом отдельном случае подбирается индивидуально. Если состояние пациента ухудшается как из-за самого тиреотоксикоза, так и в связи с опасным дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, рекомендуется незамедлительно начать лечение: применение антитиреоидных препаратов (которые не всегда могут быть эффективными в этом случае), лечение ГКС (1 мг/кг), которое продолжается достаточно долго (3 месяца), бета-адреноблокаторы.

Очень редко – синдром нарушения секреции АДГ.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – фотосенсибилизация; часто (в случае продолжительного применения препарата в высоких суточных дозах) – сероватая или голубоватая пигментация кожи (после прекращения лечения эта пигментация медленно исчезает); очень редко – эритема (в ходе лучевой терапии), кожная сыпь (обычно малоспецифичная), алопеция, эксфолиативный дерматит, алопеция; частота неизвестна – крапивница.

Со стороны нервной системы: часто – тремор или другие экстрапирамидные симптомы, нарушения сна, кошмарные сновидения; нечасто – сенсомоторные периферические невропатии и/или миопатия (обычно обратимы в течение нескольких месяцев после отмены препарата, но иногда не полностью); очень редко – мозжечковая атаксия, доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), головная боль.

Со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – эпидидимит, импотенция.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия.

Аллергические реакции: частота неизвестна – ангионевротический отек (отек Квинке).

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови.

Общие расстройства: частота неизвестна – образование гранулем, включая гранулему костного мозга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- СССУ (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада), за исключением случаев их коррекции искусственным водителем ритма (опасность "остановки" синусового узла);
- AV-блокада II и III степени при отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора);
- гипокалиемия, гипомагниемия;
- интерстициальная болезнь легких;
- дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);
- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;
- сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт" (torsade de pointes): анти-

аритмические препараты класса I А (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид); антиаритмические препараты класса III (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат); соталол; другие (не антиаритмические) препараты, такие как бепридил; винкамин; некоторые нейролептики фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; цизаприд; трициклические антидепрессанты; антибиотики группы макролидов (в частности эритромицин при в/в введении, спирамицин); азолы; противомалярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол, терфенадин; фторхинолоны;

- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации;
- непереносимость лактозы (дефицит лактазы), синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу);
- повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или вспомогательным веществам препарата.

С *осторожностью* следует применять при декомпенсированной или тяжелой хронической (III-IV функционального класса по классификации NYHA) сердечной недостаточности, печеночной недостаточности, бронхиальной астме, тяжелой дыхательной недостаточности, у пациентов пожилого возраста (высокий риск развития выраженной брадикардии), при AV-блокаде I степени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Доступная в настоящее время клиническая информация недостаточна для определения возможности или невозможности возникновения пороков развития у эмбриона при применении амиодарона в I триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод только с 14-й недели беременности (аменореи), то не ожидается влияния на нее амиодарона в случае его более раннего применения. Избыток йода при применении препарата после этого периода может привести к появлению лабораторных симптомов гипотиреоза у новорожденного или даже к формированию у него клинически значимого зоба.

Ввиду воздействия препарата на щитовидную железу плода, амиодарон противопоказан в период беременности, за исключением особых случаев, когда ожидаемая польза превышает риски (при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца).

Период кормления грудью

Амиодарон выделяется в грудное молоко в значительных количествах, поэтому он противопоказан в период кормления грудью (в этот период препарат следует отменить или прекратить грудное вскармливание).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Т.к. побочные эффекты амиодарона являются дозозависимыми, следует проводить лечение пациентов минимальными эффективными дозами, чтобы минимизировать возможность их возникновения.

Пациентов следует предупредить о том, чтобы они во время лечения избегали воздействия прямых солнечных лучей или принимали защитные меры (например, применение солнцезащитного крема, ношение соответствующей одежды).

Мониторинг лечения

Перед началом приема амиодарона рекомендуется провести исследование ЭКГ и определение содержания калия в крови. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения амиодарона. Во время лечения необходимо регулярно контролировать ЭКГ (каждые 3 месяца) и активность трансаминаз и другие показатели функции печени.

Кроме этого в связи с тем, что амиодарон может вызывать гипотиреоз или гипертиреоз, особенно у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе, перед приемом амиодарона следует провести клиническое и лабораторное (концентрация ТТГ в сыворотке крови, определенная с помощью ультрачувствительного анализа на ТТГ) обследование на предмет выявления нарушений функции и заболеваний щитовидной железы. Во время лечения амиодароном и в течение нескольких месяцев после его прекращения следует регулярно обследовать пациента на предмет выявления клинических или лабораторных признаков изменения функции щитовидной железы. При подозрении на нарушение функции щитовидной железы необходимо провести определение концентрации ТТГ в сыворотке крови (с помощью ультрачувствительного анализа на ТТГ).

У пациентов, длительно получающих лечение по поводу нарушений ритма, сообщалось о случаях увеличения частоты дефибрилляции желудочков и/или увеличения порога срабатывания кардиостимулятора или имплантированного дефибриллятора, что может снижать эффективность этих устройств. Поэтому перед началом или во время лечения амиодароном следует регулярно проверять правильность их функционирования.

Вне зависимости от наличия или отсутствия во время лечения амиодароном легочной симптоматики рекомендуется каждые 6 месяцев проводить рентгенологическое исследование легких и легочные функциональные пробы.

Появление одышки или сухого кашля, как изолированных, так и в сопровождении ухудшения общего состояния (утомляемость, снижение массы тела, лихорадка), может указывать на легочную токсичность, такую как интерстициальный пневмонит, подозрение на развитие которого требует проведения рентгенологического исследования легких и проведения легочных функциональных проб.

Вследствие удлинения периода реполяризации желудочков сердца, фармакологическое действие препарата Кордарон® вызывает определенные изменения ЭКГ: удлинение интервала QT, QT_c (коррегированного), возможно появление волн U. Допустимо увеличение интервала QT_c не более 450 мс или не более чем на 25% от первоначальной величины. Эти изменения не являются проявлением токсического действия препарата, однако требуют контроля для коррекции дозы и оценки возможного проаритмогенного действия препарата Кордарон®.

При развитии AV-блокады II и III степени, синоатриальной блокады или двухпучковой внутрижелудочковой блокады, лечение должно быть прекращено. При возникновении AV-блокады I степени следует усилить наблюдение.

Хотя отмечалось возникновение аритмии или утяжеление имеющихся нарушений ритма, иногда фатальных, проаритмогенный эффект амиодарона является слабо выраженным (менее выраженным, чем у большинства антиаритмических препаратов) и обычно проявляется в контексте факторов увеличивающих продолжительность интервала QT, таких как взаимодействие с другими лекарственными препаратами и/или при нарушениях содержания электролитов в крови. Несмотря на способность амиодарона увеличивать продолжительность интервала QT, он показал низкую активность в отношении провоцирования желудочковой тахикардии типа "пируэт".

При расплывчатом зрении или при снижении остроты зрения необходимо срочно провести офтальмологическое обследование, включая осмотр глазного дна. При развитии невропатии или неврита зрительного нерва, вызванных амиодароном, препарат необходимо отменить из-за опасности развития слепоты.

Поскольку Кордарон® содержит йод, его прием может нарушать поглощение радиоактивного йода и искажать результаты радиоизотопного исследования щитовидной железы, однако прием препарата не влияет на достоверность определения содержание Т3, Т4 и ТТГ в плазме крови. Амиодарон ингибирует периферическое превращение тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3) и может вызвать изолированные биохимические изменения (увеличение концентрации свободного Т4 в сыворотке крови, при незначительно сниженной или даже нормальной концентрации свободного Т3 в сыворотке крови) у клинически эутиреоидных пациентов, что не является причиной для отмены амиодарона.

Развитие гипотиреоза можно заподозрить при появлении следующих клинических признаков, обычно слабо выраженных: увеличение массы тела, непереносимость холода, снижение активности, чрезмерная брадикардия.

Перед хирургическим вмешательством следует поставить в известность врача-анестезиолога о том, что пациент принимает Кордарон®.

Продолжительное лечение препаратом Кордарон® может усилить гемодинамический риск, присущий местной или общей анестезии. В особенности это относится к его брадикардическим и гипотензивным эффектам, снижению сердечного выброса и нарушениям проводимости.

Кроме того, у пациентов, принимавших Кордарон®, в редких случаях непосредственно после хирургического вмешательства отмечали острый респираторный дистресс-синдром. При искусственной вентиляции легких таким пациентам требуется тщательный контроль.

Рекомендуется тщательный мониторинг функциональных печеночных тестов (определение активности трансаминаз) перед началом приема препарата Кордарон® и регулярно во время лечения препаратом. При приеме препарата Кордарон® возможны острые нарушения функции печени (включая гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную недостаточность, иногда фатальные) и хроническое поражение печени. Поэтому лечение амиодароном должно быть прекращено при повышении активности трансаминаз, в 3 раза превышающей ВГН.

Клинические и лабораторные признаки хронической печеночной недостаточности при приеме амиодарона внутрь могут быть минимально выраженными (гепатомегалия, повышение активности трансаминаз, в 5 раз превышающее ВГН) и обратимыми после отмены препарата, однако сообщалось о случаях смертельного исхода при поражении печени.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исходя из данных по безопасности, отсутствуют доказательства того, что амиодарон нарушает способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Однако в качестве меры предосторожности пациентам с пароксизмами тяжелых нарушении ритма в период лечения препаратом Кордарон® желательно воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при приеме внутрь очень больших доз описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца, приступов желудочковой тахикардии, пароксизмальной желудочковой тахикардии типа "пируэт" и поражения печени. Возможно замедление AV-проводимости, усиление уже имевшейся сердечной недостаточности.

Лечение: промывание желудка, применение активированного угля, если препарат принят недавно, в остальных случаях проводят симптоматическую терапию: при брадикардии – бета-адреностимуляторы или установка кардиостимулятора, при желудочковой тахикардии типа "пируэт" – в/в введение солей магния или кардиостимуляция.

Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются при гемодиализе. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты, способные вызывать двунаправленную желудочковую тахикардию типа "пируэт" или увеличивать продолжительность интервала QT

Препараты, способные вызывать желудочковую тахикардию типа "пируэт"

Комбинированная терапия препаратами, которые могут вызывать желудочковую тахикардию типа "пируэт", противопоказана, т.к. увеличивается риск развития потенциально летальной желудочковой тахикардии типа "пируэт". К ним относятся:

- антиаритмические препараты: класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид), соталол, бепридил;
- другие (не антиаритмические) препараты, такие как; винкамин; некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; трициклические антидепрессанты; цизаприд; макролидные антибиотики (эритромицин при в/в введении, спирамицин); азолы; противомалярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол; терфенадин.

Препараты, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Совместный прием амиодарона с препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должен основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможность возрастания риска развития желудочковой тахикардии типа "пируэт"), при применении таких комбинаций необходимо постоянно контролировать ЭКГ пациентов (для выявления удлинения интервала QT), содержание калия и магния в крови.

У пациентов, принимающих амиодарон, следует избегать применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин.

Препараты, урежающие сердечный ритм или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости

Комбинированная терапия с этими препаратами не рекомендуется.

Бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, уменьшающие ЧСС (верапамил, дилтиазем), могут вызывать нарушения автоматизма (развитие чрезмерной брадикардии) и проводимости.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию

Нерекомендованные комбинации

- со слабительными, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызывать гипокалиемию, которая увеличивает риск развития желудочковой тахикардии типа "пируэт". При сочетании с амиодароном следует применять слабительные других групп.

Комбинации, требующие осторожности при применении

- с диуретиками, вызывающими гипокалиемию (в монотерапии или в комбинациях с другими препаратами);
- с системными кортикостероидами (глюкокортикоидами, минералокортикоидами), тетракозактидом;
- с амфотерицином В (в/в введение).

Необходимо предотвращать развитие гипогликемии, а в случае ее возникновения восстанавливать до нормального уровня содержание калия в крови, контролировать концентрацию электролитов в крови и ЭКГ (на предмет возможного удлинения интервала QT), а в случае возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт" не следует применять антиаритмические препараты (должна быть начата желудочковая кардиостимуляция; возможно в/в введение солей магния).

Препараты для ингаляционной анестезии

Сообщалось о возможности развития следующих тяжелых осложнений у пациентов, принимающих амиодарон, при проведении им общей анестезии: брадикардии (резистентной к введению атропина), снижения АД, нарушений проводимости, снижения сердечного выброса.

Наблюдались очень редкие случаи тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы, иногда фатальных (острый дыхательный дистресс-синдром взрослых, который развивался непосредственно после хирургического вмешательства, и возникновение которого связывается с высокими концентрациями кислорода).

Препараты, урежающие сердечный ритм (клонидин, гуанфацин, ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин, такрин, амбенония хлорид, пиридостигмина бромид, неостигмина бромид), пилокарпин

Риск развития чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

Влияние амиодарона на другие лекарственные препараты

Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон ингибируют изоферменты CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp и могут увеличивать системную экспозицию лекарственных препаратов, являющихся их субстратами. В связи с продолжительным $T_{1/2}$ амиодарона данное взаимодействие может наблюдаться даже через несколько месяцев после прекращения его приема.

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами P-gp

Амиодарон является ингибитором P-gp. Ожидается, что его совместный прием с препаратами, являющимися субстратами P-gp, приведет к увеличению системной экспозиции последних.

Сердечные гликозиды (препараты наперстянки)

Возможность возникновения нарушений автоматизма (выраженная брадикардия) и предсердно-желудочковой проводимости. Кроме того, при комбинации дигоксина с амиодароном возможно увеличение концентрации дигоксина в плазме крови (из-за снижения его клиренса). Поэтому при сочетании дигоксина с амиодароном необходимо определять концентрацию дигоксина в крови и контролировать возможные клинические и электрокардиографические проявления дигиталисной интоксикации. Может потребоваться снижение доз дигоксина.

Дабигатран

Необходимо проявлять осторожность при одновременном применении амиодарона с дабигатраном из-за риска возникновения кровотечения. Может потребоваться коррекция дозы дабигатрана в соответствии с указаниями в его инструкции по применению.

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9

Амиодарон повышает концентрацию в крови препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин за счет ингибирования цитохрома P450 2C9.

Варфарин

При комбинации варфарина с амиодароном возможно усиление эффектов непрямого антикоагулянта, что увеличивает риск развития кровотечения. Следует чаще контролировать протромбиновое время (путем определения МНО) и проводить коррекцию доз антикоагулянта, как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема.

Фенитоин

При сочетании фенитоина с амиодароном возможно развитие передозировки фенитоина, что может приводить к появлению неврологических симптомов; необходим клинический мониторинг и снижение дозы фенитоина при первых же признаках передозировки, желательно определение концентрации фенитоина в плазме крови.

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2D6

Флекаинид

Амиодарон повышает плазменную концентрацию флекаинида за счет ингибирования изофермента CYP2D6, в связи с чем требуется коррекция доз флекаинида.

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4

При сочетании амиодарона, ингибитора изофермента CYP3A4, с этими лекарственными препаратами возможно повышение их плазменных концентраций, что может приводить к увеличению их токсичности и/или усилению фармакодинамических эффектов и может потребовать снижения их доз. Ниже перечислены такие лекарственные средства.

Циклоспорин

Сочетание циклоспорина с амиодароном может увеличить концентрации циклоспорина в плазме крови, необходима коррекция дозы.

Фентанил

Комбинация с амиодароном может увеличить фармакодинамические эффекты фентанила и увеличивать риск развития его токсических эффектов.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) (симвастатин, аторвастатин и ловастатин)

Увеличение риска мышечной токсичности статинов при их одновременном применении с амиодароном. Рекомендуется применение статинов, не метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4.

Другие препараты, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP3A4: лидокаин (риск развития синусовой брадикардии и неврологических симптомов), *такролимус* (риск нефротоксичности), *силденафил* (риск увеличения его побочных эффектов), *мидазолам* (риск развития психомоторных эффектов), *триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.*

Лекарственный препарат, являющийся субстратом изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 – декстрометорфан

Амиодарон ингибирует изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 и может теоретически повысить плазменную концентрацию декстрометорфана.

Клопидогрел

Клопидогрел является неактивным тиенопиримидиновым препаратом, метаболизирующимся в печени с образованием активных метаболитов. Возможно взаимодействие между клопидогрелом и амиодароном, которое может привести к снижению эффективности клопидогрела.

Влияние других лекарственных препаратов на амиодарон

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 могут иметь потенциал ингибирования метаболизма амиодарона и увеличения его концентрации в крови и, соответственно, его фармакодинамических и побочных эффектов.

Рекомендовано избегать приема ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных препаратов, таких как циметидин, и ингибиторы ВИЧ-протеазы (в т.ч. индинавир) во время терапии амиодароном. Ингибиторы ВИЧ-протеазы при одновременном применении с амиодароном могут повышать концентрацию амиодарона в крови.

Индукторы изофермента CYP3A4

Рифампицин

Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, при совместном применении с амиодароном он может снижать плазменные концентрации амиодарона и дезэтиламиодарона.

Препараты зверобоя продырявленного

Зверобой продырявленный является мощным индуктором изофермента CYP3A4. В связи с этим теоретически возможно снижение плазменной концентрации амиодарона и уменьшение его эффекта (клинические данные отсутствуют).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

КОРДАРОН® (CORDARONE®)

AMIODARONE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения прозрачный, светло-желтого цвета.

	1 мл	1 амп.
амиодарона гидрохлорид	50 мг	150 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт – 60 мг, полисорбат 80 – 300 мг, вода д/и – до 3 мл.

3 мл – ампулы бесцветного стекла (тип I) с точкой разлома и двумя маркировочными кольцами на верхней части (6) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

Кордарон® 50 мг/мл
амиодарон
Раствор для внутривенного введения
6 ампул по 3 мл
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиаритмический препарат. Амиодарон относится к классу III (класс ингибиторов реполяризации) и обладает уникальным механизмом антиаритмического действия, т.к. помимо свойств антиаритмиков класса III (блокада калиевых каналов) он обладает эффектами антиаритмиков класса I (блокада натриевых каналов), антиаритмиков класса IV (блокада кальциевых каналов) и неконкурентным бета-адреноблокирующим действием.

Кроме антиаритмического действия у препарата имеются антиангинальный, коронарорасширяющий, альфа- и бета-адреноблокирующий эффекты.

Антиаритмическое действие:

- увеличение продолжительности 3 фазы потенциала действия кардиомиоцитов, в основном за счет блокирования ионного тока в калиевых каналах (эффект антиаритмиков класса III по классификации Вильямса);
- уменьшение автоматизма синусового узла, приводящее к уменьшению ЧСС;
- неконкурентная блокада α- и β-адренорецепторов;
- замедление синоатриальной, предсердной и AV-проводимости, более выраженным при тахикардии;
- отсутствие изменений проводимости желудочков;
- увеличение рефрактерных периодов и уменьшение возбудимости миокарда предсердий и желудочков, а также увеличение рефрактерного периода AV-узла;
- замедление проведения и увеличение продолжительности рефрактерного периода в дополнительных пучках AV-проведения.

Другие эффекты:

- снижение потребления кислорода миокардом за счет умеренного снижения ОПСС и ЧСС, а также уменьшения сократимости миокарда за счет бета-адреноблокирующего действия;

- увеличение коронарного кровотока за счет прямого воздействия на гладкую мускулатуру коронарных артерий;
- сохранение сердечного выброса, несмотря на некоторое уменьшение сократимости миокарда, за счет снижения давления в аорте и снижения ОПСС;
- влияние на обмен тиреоидных гормонов: ингибирование превращения Т3 в Т4 (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирование захвата этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, приводящее к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард;
- восстановление сердечной деятельности при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочка, резистентной к дефибрилляции.

При в/в введении препарата Кордарон® его активность достигает максимума через 15 мин и исчезает приблизительно через 4 ч после введения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После в/в введения амиодарона его концентрация в крови быстро снижается в связи с поступлением препарата в ткани. В отсутствие повторных инъекций амиодарон постепенно выводится. При возобновлении его в/в введения или при назначении препарата внутрь амиодарон накапливается в тканях.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 95% (62% – с альбумином, 33.5% – с бета-липопротеинами). Амиодарон имеет большой V_d и может накапливаться почти во всех тканях, в особенности в жировой ткани и кроме нее в печени, легких, селезенке и роговице.

Метаболизм

Амиодарон метаболизируется в печени с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2C8. Его главный метаболит – дезэтиламиодарон – фармакологически активен и может усиливать антиаритмический эффект основного соединения. Амиодарон и его активный метаболит дезэтиламиодарон in vitro обладают способностью ингибировать изоферменты CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 и CYP2C8. Амиодарон и дезэтиламиодарон также продемонстрировали способность ингибирования некоторых транспортеров, таких как P-gp и переносчик органических катионов (ПОК2). In vivo наблюдалось взаимодействие амиодарона с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp.

Выведение

В основном выводится с желчью и калом через кишечник. Выведение амиодарона очень медленное. Амиодарон и его метаболиты определяются в плазме крови на протяжении 9 месяцев после прекращения лечения.

Амиодарон и его метаболиты не подвергаются диализу.

ПОКАЗАНИЯ

Купирование приступов пароксизмальной тахикардии:

- купирование приступов желудочковой пароксизмальной тахикардии;
- купирование приступов наджелудочковой пароксизмальной тахикардии с высокой частотой сокращений желудочков, в особенности на фоне синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта;
- купирование пароксизмальной и устойчивой формы мерцательной аритмии (фибрилляции предсердий) и трепетания предсердий.

Кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Кордарон® для в/в введения предназначен для применения в тех случаях, когда требуется быстрое достижение антиаритмического эффекта, или если невозможно применение препарата внутрь.

За исключением неотложных клинических ситуаций препарат следует применять только в стационаре в блоке интенсивной терапии под постоянным контролем ЭКГ и АД.

При в/в введении препарат Кордарон® нельзя смешивать с другими препаратами. Не следует вводить другие препараты в одну и ту же линию инфузионной системы, что и препарат Кордарон®. Применять только в разведенном виде. Для разведения препарата Кордарон® следует использовать только 5% раствор декстрозы (глюкозы). В связи с особенностями лекарственной формы препарата не рекомендуется использовать концентрации инфузионного раствора меньше получаемых при разведении 2 ампул в 500 мл 5% декстрозы (глюкозы).

Во избежание реакций в месте введения амиодарон должен вводиться через центральный венозный катетер, за исключением случаев кардиореанимации при фибрилляции желудочков, резистентной к дефибрилляции, когда, при отсутствии центрального венозного доступа, для введения препарата могут быть использованы периферические вены (самая крупная периферическая вена с максимальным кровотоком).

Тяжелые нарушения сердечного ритма, в случаях, когда невозможен прием препарата внутрь (за исключением случаев кардиореанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции)

Внутривенно-капельное введение через центральный венозный катетер

Обычно нагрузочная доза составляет 5 мг/кг массы тела в 250 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) и вводится по возможности с использованием электронной помпы в течение 20-120 мин. Внутривенно-капельное введение может повторяться 2-3 раза в течение 24 ч. Скорость введения препарата корректируется в зависимости от клинического эффекта. Терапевтическое действие появляется в течение первых минут введения и постепенно уменьшается после прекращения инфузии, поэтому при необходимости продолжения лечения инъекционным препаратом Кордарон® рекомендуется переходить на постоянное внутривенно-капельное введение препарата.

Поддерживающие дозы: 10-20 мг/кг/24 ч (обычно 600-800 мг, но могут быть увеличены до 1200 мг в течение 24 ч) в 250 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) в течение нескольких дней. С первого дня инфузии следует начинать постепенный переход на прием препарата Кордарон® внутрь (3 таб. по 200 мг/сут). Доза может быть увеличена до 4 или даже 5 таб. по 200 мг в сут.

Внутривенно-струйное введение

Внутривенно-струйное ведение обычно не рекомендуется из-за гемодинамического риска (резкое снижение артериального давления, коллапс); предпочтительным является инфузионное введение препарата, если только это возможно.

Внутривенно-струйное введение должно проводиться только в неотложных случаях при неэффективности других видов лечения и только в отделении интенсивной терапии под постоянным мониторингом ЭКГ, АД.

Доза составляет 5 мг/кг массы тела. За исключением случаев кардиореанимации при фибрилляции желудочков, резистентной к дефибрилляции, внутривенно-струйное введение амиодарона должно проводиться в течение не менее 3 мин. Повторное введение амиодарона не должно проводиться ранее чем через 15 мин после первой инъекции, даже если при первой инъекции вводилась содержимое только одной ампулы (возможность развития необратимого коллапса).

Если есть необходимость в продолжении введения амиодарона, он должен вводиться в виде инфузии.

Кардиореанимация при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции

Внутривенно-струйное введение

Первая доза составляет 300 мг (или 5 мг/кг препарата Кордарон®) после разведения в 20 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) и вводится внутривенно-струйно.

Если фибрилляция не купируется, то возможно дополнительное внутривенно-струйное введение препарата Кордарон® в дозе 150 мг (или 2.5 мг/кг).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥ 10%), часто (≥ 1%, <10); нечасто (≥ 0.1%, <1%); редко (≥ 0.01%, < 0.1%), очень редко, включая отдельные сообщения (< 0.01%), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить нельзя).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия (обычно умеренное урежение ЧСС), снижение АД, обычно умеренное и преходящее (случаи выраженной артериальной гипотензии или коллапса наблюдались при передозировке или слишком быстром введении препарата); очень редко – аритмогенное действие (/имеются сообщения о возникновении новых аритмий, в т.ч. желудочковой тахикардии "пируэт", или усугублении существующих, в некоторых случаях – с последующей остановкой сердца/, однако у амиодарона оно выражено меньше, чем у большинства антиаритмических препаратов. Эти эффекты наблюдаются в основном в случаях применения препарата Кордарон® совместно с лекарственными средствами, удлиняющими период реполяризации желудочков сердца /интервал QT_c/ или при нарушениях содержания электролитов в крови. На основании имеющихся данных невозможно определить, вызвано ли возникновение этих нарушений ритма действием препарата Кордарон®, тяжестью кардиальной патологии или является следствием неэффективности лечения), выраженная брадикардия или, в исключительных случаях, остановка синусового узла, требующие прекращения лечения амиодароном, особенно у пациентов с дисфункцией синусового узла и/или пациентов пожилого возраста), приливы крови к коже лица; неизвестная частота – желудочковая тахикардия типа "пируэт".

Со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – гипертиреоз.

Со стороны дыхательной системы: очень редко – кашель, одышка, интерстициальный пневмонит, бронхоспазм и/или апноэ (у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, особенно у пациентов с бронхиальной астмой), острый респираторный дистресс-синдром (иногда с летальным исходом).

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – тошнота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – изолированное повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови (обычно умеренное, превышение нормальных значений в 1.5-3 раза, снижается при уменьшении дозы или даже спонтанно), острое поражение печени (в течение 24 ч после введения амиодарона) с повышением трансаминаз и/или желтухой, включая развитие печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – чувство жара, повышенное потоотделение; частота неизвестна – крапивница.

Со стороны нервной системы: очень редко – доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль головного мозга), головная боль.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактический шок; неизвестно – ангионевротический отек (отек Квинке).

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна – боли в поясничном и пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Местные реакции: часто – реакции в месте введения, такие как боль, эритема, отек, некроз, экстравазация, инфильтрация, воспаление, уплотнение, тромбофлебит, флебит, целлюлит, инфекция, пигментация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к йоду, амиодарону или вспомогательным веществам препарата;
- СССУ (синусовая брадикардия, синоатриальная блокада) при отсутствии искусственного водителя ритма (кардиостимулятора) (опасность "остановки" синусового узла);
- AV-блокада II и III степени при отсутствии постоянного искусственного водителя ритма (кардиостимулятора);
- нарушения внутрижелудочковой проводимости (двух- и трехпучковые блокады) в отсутствии постоянного искусственного водителя ритма (кардиостимулятора). При таких нарушениях проводимости применение препарата Кордарон® в/в возможно только в специализированных отделениях под прикрытием временного водителя ритма (кардиостимулятора);
- гипокалиемия, гипомагниемия;
- выраженная артериальная гипотензия, коллапс, кардиогенный шок;
- дисфункция щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);
- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT;
- сочетание с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие пароксизмальных тахикардий, включая желудочковую пируэтную тахикардию: антиаритмические препараты класса I A (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид); антиаритмические средства класса III (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат); соталол; другие (не антиаритмические) препараты, такие как бепридил; винкамин; некоторые нейролептики фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд, вералиприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; цизаприд; трициклические антидепрессанты; антибиотики группы макролидов (в частности эритромицин при в/в введении, спирамицин); азолы; противомалярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин); пентамидин при парентеральном

введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол, терфенадин; фторхинолоны;
- беременность;
- период кормления грудью;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Внутривенно-струйное введение противопоказано в случае артериальной гипотонии, тяжелой дыхательной недостаточности, кардиомиопатии или сердечной недостаточности (возможно утяжеление этих состояний).

Все перечисленные выше противопоказания не относятся к применению препарата Кордарон® при проведении кардиореанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции.

С *осторожностью*

При артериальной гипотензии, декомпенсированной или тяжелой (III-IV функциональные классы по классификации NYHA) сердечной недостаточности, тяжелой дыхательной недостаточности, печеночной недостаточности, бронхиальной астме, у пациентов пожилого возраста (высокий риск развития выраженной брадикардии), при AV-блокаде I степени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Доступная в настоящее время клиническая информация недостаточна для определения возможности или невозможности возникновения пороков развития у эмбриона при применении амиодарона в I триместре беременности.

Поскольку щитовидная железа плода начинает связывать йод только с 14-й недели беременности (аменореи), то не ожидается влияния на нее амиодарона в случае его более раннего применения. Избыток йода при применении препарата после этого периода может привести к появлению лабораторных симптомов гипотиреоза у новорожденного или даже к формированию у него клинически значимого зоба.

Ввиду воздействия препарата на щитовидную железу плода, амиодарон противопоказан в период беременности, за исключением особых случаев, когда ожидаемая польза превышает риски (при жизнеугрожающих желудочковых нарушениях ритма сердца).

Период кормления грудью

Амиодарон выделяется в грудное молоко в значительных количествах, поэтому он противопоказан в период кормления грудью (поэтому в этот период препарат следует отменить или прекратить грудное вскармливание).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

За исключением неотложных случаев, в/в введение препарата Кордарон® должно проводиться только в блоке интенсивной терапии при постоянном контроле ЭКГ (в связи с возможностью развития брадикардии и аритмогенного действия) и АД (в связи с возможностью снижения АД).

Следует помнить, что даже при медленном внутривенно-струйном введении препарата Кордарон® возможно развитие чрезмерного снижения АД, циркуляторного коллапса.

Для того, чтобы избежать возникновения реакций в месте введения инъекционную форму препарата Кордарон® рекомендуется вводить через центральный венозный катетер. Только в случае кардиореанимации при остановке сердца, вызванной фибрилляцией желудочков, резистентной к дефибрилляции, при отсутствии центрального венозного доступа (отсутствии установленного центрального венозного катетера) инъекционную форму препарата Кордарон® можно вводить в крупную периферическую вену с максимальным кровотоком.

При необходимости продолжения лечения препаратом Кордарон® после кардиореанимации, то Кордарон® следует вводить внутривенно-капельно через центральный венозный катетер под постоянным контролем артериального давления и ЭКГ.

Кордарон® нельзя смешивать в одном шприце или капельнице с другими лекарственными препаратами. Не следует вводить другие препараты в одну и ту же линию инфузионной системы, что и препарат Кордарон®.

Хотя отмечалось возникновение аритмии или утяжеление имеющихся нарушений ритма, иногда фатальных, проаритмогенный эффект амиодарона является слабо выраженным, в сравнении с большинством антиаритмических препаратов, и обычно проявляется в контексте факторов, увеличивающих продолжительность интервала QT, таких как взаимодействие с другими лекарственными препаратами и/или при нарушениях содержания электролитов в крови. Несмотря на способность амиодарона увеличивать продолжительность интервала QT, амиодарон показал низкую активность в отношении провоцирования желудочковой тахикардии типа "пируэт".

В связи с возможностью развития в очень редких случаях интерстициального пневмонита после в/в введения препарата Кордарон® при появлении после его в/в введения выраженной одышки или сухого кашля, как сопровождающихся, так и не сопровождающихся ухудшением общего состояния (повышенной утомляемостью, повышением температуры) требуется провести рентгенографию грудной клетки и, при необходимости, отменить препарат, т.к. интерстициальный пневмонит может привести к развитию легочного фиброза. Однако эти явления в основном, обратимы при ранней отмене амиодарона с применением ГКС или без их применения. Клинические проявления обычно исчезают в течение 3-4 недель. Восстановление рентгенологической картины и функции легких происходит более медленно (несколько месяцев).

После искусственной вентиляции легких (например, при приведении хирургических вмешательств) у пациентов, которым вводился Кордарон®, отмечались редкие случаи развития острого респираторного дистресс синдрома взрослых, иногда с летальным исходом (предполагается возможность взаимодействия с высокими дозами кислорода). Поэтому рекомендуется осуществлять строгий контроль состояния таких пациентов.

В течение первых суток после начала применения инъекционной формы препарата Кордарон® может развиться тяжелое острое поражение печени с развитием печеночной недостаточности иногда с летальным исходом. Рекомендуется тщательный мониторинг функциональных печеночных тестов (определение активности трансаминаз) перед началом приема препарата Кордарон® и регулярно во время лечения препаратом. Могут возникнуть острые нарушения функции печени (включая гепатоцеллюлярную недостаточность или печеночную недостаточность, иногда фатальные) и хроническое поражение печени в течение первых 24 ч после в/в введения амиодарона. Поэтому лечение амиодароном должно быть прекращено при повышении активности трансаминаз, в 3 раза превышающей ВГН.

Перед хирургическом вмешательством врача-анестезиолога следует поставить в известность о том, что пациент получает Кордарон®. Лечение препаратом Кордарон® может усилить гемодинамический риск, присущий местной или общей анестезии. В особенности это относится к его брадикардитическому и гипотензивному эффектам, снижению сердечного выброса и нарушениям проводимости.

Не рекомендуется одновременное применение с бета-адреноблокаторами; уменьшающими ЧСС блокаторами медленных кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем); слабительными, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызвать развитие гипокалиемии.

Нарушения электролитного баланса, в особенности гипокалиемия: важно принимать во внимание ситуации, которые могут сопровождаться гипокалиемией, как предрасполагающие к проаритмическим явлениям. Гипокалиемия должна быть скорректирована до начала применения препарата Кордарон®.

Перед началом лечения препаратом Кордарон® рекомендуется провести регистрацию ЭКГ, и определить содержание калия в сыворотке крови и по возможности определение сывороточных концентраций гормонов щитовидной железы (Т3, Т4 и ТТГ). Побочные эффекты препарата обычно зависят от дозы; поэтому следует соблюдать осторожность при определении минимальной эффективной поддерживающей дозы, чтобы избежать или снизить до минимума возникновение нежелательных эффектов.

Амиодарон может вызывать нарушения функции щитовидной железы, особенно у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы в собственном или семейном анамнезе. Поэтому в случае перехода на прием препарата Кордарон® внутрь во время лечения и несколько месяцев после окончания лечения следует проводить тщательный клинический и лабораторный контроль. При подозрении на дисфункцию щитовидной железы следует проводить определение концентрации ТТГ в сыворотке крови (с помощью сверхчувствительного анализа на ТТГ).

У детей безопасность и эффективность амиодарона не изучалась. В ампулах инъекционного препарата Кордарон® содержится бензиловый спирт. Сообщалось о развитии у новорожденных резкого удушья со смертельным исходом после внутривенного введения растворов, содержащих бензиловый спирт. Симптомами развития этого осложнения являются: острое развитие удушья, снижение артериального давления, брадикардия и сердечно-сосудистый коллапс.

Амиодарон содержит в своем составе йод и поэтому может нарушать поглощение радиоактивного йода, что может искажать результаты радиоизотопного исследования щитовидной железы, однако его применение не влияет на достоверность определения содержания Т3, Т4 и ТТГ в плазме крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исходя из данных по безопасности отсутствуют доказательства того, что амиодарон нарушает способность управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Однако в качестве меры предосторожности пациентам с пароксизмами тяжелых нарушений ритма в период лечения препаратом Кордарон® желательно воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информации по передозировке в/в амиодарона нет. Есть некоторая информация в отношении острой передозировки амиодарона, принятого внутрь в таблетках. Описано несколько случаев синусовой брадикардии, остановки сердца, приступов желудочковой тахикардии, пароксизмальной желудочковой тахикардии типа "пируэт", нарушения кровообращения и функции печени, выраженного снижения АД.

Лечение должно быть симптоматическим (при брадикардии – применение бета-адреностимуляторов или установка кардиостимулятора, при желудочковой тахикардии типа "пируэт" – в/в введение солей магния, урежающая кардиостимуляция). Ни амиодарон, ни его метаболиты не удаляются в ходе гемодиализа. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты, способные вызывать двунаправленную желудочковую тахикардию типа "пируэт" или увеличивать продолжительность интервала QT

Препараты, способные вызывать желудочковую тахикардию типа "пируэт"

Комбинированная терапия препаратами, которые могут вызывать желудочковую тахикардию типа "пируэт" противопоказана, т.к. увеличивается риск развития потенциально летальной желудочковой тахикардии типа "пируэт".
- антиаритмические препараты: класса I A (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид), соталол, бепридил;
- другие (не антиаритмические) препараты, такие как; винкамин; некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд, верализприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), сертиндол, пимозид; трициклические антидепрессанты; цизаприд; макролидные антибиотики (эритромицин при в/в введении, спирамицин); азолы; противомялярийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин); пентамидин при парентеральном введении; дифеманила метилсульфат; мизоластин; астемизол; терфенадин.

Препараты, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Совместный прием амиодарона с препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должен основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможность возрастания риска развития желудочковой тахикардии типа "пируэт"), при применении таких комбинаций необходимо постоянно контролировать ЭКГ пациентов (для выявления удлинения интервала QT), содержание калия и магния в крови.

У пациентов, принимающих амиодарон, следует избегать применения фторхинолонов, включая моксифлоксацин.

Препараты, уменьшающие ЧСС или вызывающие нарушения автоматизма или проводимости

Комбинированная терапия с этими препаратами не рекомендуется.

Бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, уменьшающие ЧСС (верапамил, дилтиазем), могут вызывать нарушения автоматизма (развитие чрезмерной брадикардии) и проводимости.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию

Нерекомендованные комбинации

– со слабительными, стимулирующими перистальтику кишечника, которые могут вызывать гипокалиемию, которая увеличивает риск развития желудочковой тахикардии типа "приуэт". При сочетании с амиодароном следует применять слабительные других групп.

Комбинации, требующие осторожности при применении

– с диуретиками, вызывающими гипокалиемию (в монотерапии или в комбинациях с другими препаратами);
– с системными кортикостероидами (глюкокортикоидами, минералокортикоидами), тетракозактидом;
– с амфотерицином В (в/в введение).

Необходимо предотвращать развитие гипогликемии, а в случае ее возникновения восстанавливать до нормального уровня содержание калия в крови, контролировать концентрацию электролитов в крови и ЭКГ (на предмет возможного удлинения интервала QT), а в случае возникновения желудочковой тахикардии типа "приуэт" не следует применять антиаритмические препараты (должна быть начата желудочковая кардиостимуляция; возможно в/в введение солей магния).

Препараты для ингаляционного наркоза

Сообщалось о возможности развития следующих тяжелых осложнений у пациентов, принимающих амиодарон, при получении ими наркоза: брадикардии (резистентной к введению атропина), артериальной гипотензии, нарушений проводимости, снижения сердечного выброса.

Наблюдались очень редкие случаи тяжелых осложнений со стороны дыхательной системы, иногда фатальных (острый дыхательный дистресс синдром взрослых), который развивался непосредственно после хирургического вмешательства, возникновение которого связывается с высокими концентрациями кислорода.

Препараты, урежающие сердечный ритм (клонидин, гуанфацин, ингибиторы холинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин, такрин, амбенония хлорид, пиридостигмина бромид, неостигмина бромид), пилокарпин

Риск развития чрезмерной брадикардии (кумулятивные эффекты).

Влияние амиодарона на другие лекарственные препараты

Амиодарон и/или его метаболит дезэтиламиодарон ингибируют изоферменты CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 и P-gp и могут увеличивать системную экспозицию лекарственных препаратов, являющихся их субстратами. В связи с продолжительным $T_{1/2}$ амиодарона данное взаимодействие может наблюдаться даже через несколько месяцев после прекращения его приема.

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами P-gp

Амиодарон является ингибитором P-gp. Ожидается, что его совместный прием с препаратами, являющимися субстратами P-gp, приведет к увеличению системной экспозиции последних.

Сердечные гликозиды (препараты наперстянки)

Возможность возникновения нарушений автоматизма (выраженная брадикардия) и предсердно-желудочковой проводимости. Кроме того, при комбинации дигоксина с амиодароном возможно увеличение концентрации дигоксина в плазме крови (из-за снижения его клиренса). Поэтому при сочетании дигоксина с амиодароном необходимо определять концентрацию дигоксина в крови и контролировать возможные клинические и электрокардиографические проявления дигиталисной интоксикации. Может потребоваться снижение доз дигоксина.

Дабигатран

Необходимо проявлять осторожность при одновременном применении амиодарона с дабигатраном из-за риска возникновения кровотечения. Может потребоваться коррекция дозы дабигатрана в соответствии с указаниями в его инструкции по применению.

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2C9

Амиодарон повышает концентрацию в крови препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2C9, таких как варфарин или фенитоин за счет ингибирования цитохрома P450 2C9.

Варфарин

При комбинации варфарина с амиодароном возможно усиление эффектов непрямого антикоагулянта, что увеличивает риск развития кровотечения. Следует чаще контролировать протромбиновое время (МНО) и проводить коррекцию доз антикоагулянта, как во время лечения амиодароном, так и после прекращения его приема.

Фенитоин

При сочетании фенитоина с амиодароном возможно развитие передозировки фенитоина, что может приводить к появлению неврологических симптомов; необходим клинический мониторинг и, при первых же признаках передозировки, снижение дозы фенитоина, желательно определение концентрации фенитоина в плазме крови.

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2D6

Флекаинид

Амиодарон повышает плазменную концентрацию флекаинида за счет ингибирования изофермента CYP2D6. В связи с чем требуется коррекция доз флекаинида.

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP3A4

При сочетании амиодарона, ингибитора изофермента CYP3A4, с этими препаратами возможно повышение их плазменных концентраций, что может приводить к увеличению их токсичности и/или усилению фармакодинамических эффектов и может потребовать снижения их доз. Ниже перечислены такие препараты.

Циклоспорин

Сочетание циклоспорина с амиодароном может увеличить концентрации циклоспорина в плазме крови, необходима коррекция дозы.

Фентанил

Комбинация с амиодароном может увеличить фармакодинамические эффекты фентанила и увеличивать риск развития его токсических эффектов.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) (симвастатин, аторвастатин и ловастатин)

Увеличение риска мышечной токсичности статинов при их одновременном применении с амиодароном. Рекомендуется применение статинов, не метаболизирующихся с помощью изофермента CYP3A4.

Другие препараты, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP3A4: лидокаин (риск развития синусовой брадикардии и неврологических симптомов), *такролимус* (риск нефротоксичности), *силденафил* (риск увеличения его побочных эффектов), *мидазолам* (риск развития психомоторных эффектов), *триазолам, дигидроэрготамин, эрготамин, колхицин.*

Лекарственный препарат, являющийся субстратом изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 – декстрометорфан

Амиодарон ингибирует изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 и может теоретически повысить плазменную концентрацию дектрометорфана.

Клопидогрел

Клопидогрел, являющийся неактивным тиенопиримидиновым препаратом, метаболизирующимся в печени с образованием активных метаболитов. Возможно взаимодействие между клопидогрелом и амиодароном, которое может привести к снижению эффективности клопидогрела.

Влияние других лекарственных препаратов на амиодарон

Ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2C8 могут иметь потенциал ингибирования метаболизма амиодарона и увеличения его концентрации в крови и, соответственно, его фармакодинамических и побочных эффектов.

Рекомендовано избегать приема ингибиторов CYP3A4 (например, грейпфрутового сока и некоторых лекарственных препаратов, таких как циметидин, и ингибиторы ВИЧ-протеазы (в т.ч. индинавир)) во время терапии амиодароном. Ингибиторы ВИЧ-протеазы при одновременном применении с амиодароном могут повышать концентрацию амиодарона в крови.

Индукторы изофермента CYP3A4

Рифампицин

Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, при совместном применении с амиодароном он может снижать плазменные концентрации амиодарона и дезэтиламиодарона.

Препараты зверобоя продырявленного

Зверобой продырявленный является мощным индуктором изофермента CYP3A4. В связи с этим теоретически возможно снижение плазменной концентрации амиодарона и уменьшение его эффекта (клинические данные отсутствуют).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

КОРДАФЛЕКС® (CORDAFLEX®)

NIFEDIPINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, матовые или слегка блестящие, круглые, двояковыпуклые, со слабым характерным запахом.

	1 таб.
нифедипин	10 мг

Вспомогательные вещества: поливинилбутирал, магния стеарат, тальк, гидроксипропилцеллюлоза, натрия кроскармеллоза, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, титана диоксид, железа оксид желтый, гипромеллоза.

100 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой коричневато-фиолетового цвета, круглые, двояковыпуклые, с матовой или слегка блестящей поверхностью, без запаха или со слабым характерным запахом; на изломе – желтого цвета с узкой полосой коричневато-фиолетового цвета по краям.

	1 таб.
нифедипин	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 99 мг, лактозы моногидрат – 30 мг, кроскармеллоза натрия – 26 мг, сополимер метилметакрилата и этилакрилата [1:2] – 1.9 мг, тальк – 2 мг, магния стеарат – 0.6 мг, гипролоза – 0.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 5.26 мг, титана диоксид – 1.64 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.6 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

30 шт. – банки темного стекла (1) – коробки картонные.

60 шт. – банки темного стекла (1) – коробки картонные.

КОРДАФЛЕКС® РД (CORDAFLEX® RD)

NIFEDIPINE

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
ARENA PHARMACEUTICALS GmbH (Швейцария)
фасовка и упаковка
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой коричнево-красного цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, без запаха.

	1 таб.
нифедипин	40 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, гипромеллоза 4000, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Состав оболочки: гипромеллоза 15, макрогол 6000, макрогол 400, железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171), тальк.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

КОРДИ КОР® (CORDI COR®)

AMLODIPINE

зарегистрировано и произведено
ACTAVIS hf. (Исландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки круглые, белого или почти белого цвета, с риской с одной стороны и маркировкой "AB5" с другой стороны.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.95 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 111 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 56.7 мг, натрия карбоксиметилкрахмал – 3.6 мг, магния стеарат – 1.75 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки круглые, белого или почти белого цвета, с риской с одной стороны и маркировкой "AB10" с другой стороны.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.9 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 222 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 113.4 мг, натрия карбоксиметилкрахмал – 7.2 мг, магния стеарат – 3.5 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

КОРДИНОРМ (CORDINORM)

BISOPROLOL

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
CATALENT GERMANY SCHORNDORF GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, выпуклые, с риской на одной стороне, боковыми рисками и гравировкой "B5" – на другой.

	1 таб.
бисопролола фумарат	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 21.1 мг, маннитол – 148.5 мг, натрия кроскармеллоза – 1.8 мг, магния стеарат – 3.6 мг, гипромеллоза – 2.19 мг, титана диоксид – 0.88 мг, макрогол 6000 – 0.53 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
100 шт. – контейнеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, выпуклые, с риской на одной стороне, боковыми рисками и гравировкой "B10" – на другой.

	1 таб.
бисопролола фумарат	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, маннитол – 144.6 мг, натрия кроскармеллоза – 1.8 мг, магния стеарат – 3.6 мг, гипромеллоза – 2.19 мг, титана диоксид – 0.88 мг, макрогол 6000 – 0.53 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
100 шт. – контейнеры (1) – пачки картонные.

КОРОНАЛ (CORONAL)

BISOPROLOL

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA a.s. (Словацкая Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской.

	1 таб.
бисопролола фумарат	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 133 мг, крахмал кукурузный – 7.5 мг, натрия лаурилсульфат – 1 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 6.4 мг, макрогол 400 – 1.28 мг, титана диоксид (E171) – 2.3 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 20 мкг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской.

	1 таб.
бисопролола фумарат	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 128 мг, крахмал кукурузный – 7.5 мг, натрия лаурилсульфат – 1 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 6.4 мг, макрогол 400 – 1.28 мг, титана диоксид – 2.3 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 20 мкг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

30 таблеток
КОРОНАЛ
Бисопролол
Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг
Для приёма внутрь
БЕТА1-АДРЕНОБЛОКАТОР СЕЛЕКТИВНЫЙ
Каждая таблетка содержит: бисопролола фумарат 5 мг
5мг
ZENTIVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный бета$_1$-адреноблокатор. Снижает активность ренина плазмы, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает ЧСС (в покое и при нагрузке). Оказывает антигипертензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах β_1-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежает ЧСС, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда). При увеличении дозы оказывает бета$_2$-адреноблокирующее действие.

ОПСС в начале применения препарата, в первые 24 ч после приема внутрь, увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α-адренорецепторов и устранения стимуляции β_2-адренорецепторов), которое через 1-3 суток возвращается к исходному, а при длительном назначении снижается.

Антигипертензивное действие связано с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляцией периферических сосудов, снижением активности РААС (имеет большее значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина) и ЦНС, восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД) и в итоге уменьшением периферических симпатических влияний. При артериальной гипертензии гипотензивный эффект развивается через 2-5 дней, стабильный эффект – через 1-2 мес.

Антиангинальное действие обусловлено уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС и снижения сократимости, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда, а также снижением чувствительности миокарда к воздействию симпатической иннервации. Уменьшает число и тяжесть приступов стенокардии и повышает переносимость физической нагрузки. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышаться потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Антиаритмическое действие обусловлено устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма и замедлением AV-проводимости (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлениях через AV-узел) и проводимости по дополнительным путям.

При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие β_2-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия в организме. При применении в высоких дозах (200 мг и более) оказывает блокирующий эффект на оба подтипа β-адренорецепторов, главным образом в бронхах и гладких мышцах сосудов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция составляет 80-90%, прием пищи не влияет на абсорбцию. C_{max} в плазме крови наблюдается через 1-3 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет около 30%. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер – низкая, секреция с грудным молоком – низкая.

Метаболизм

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

$T_{1/2}$ – 10-12 ч. Выводится почками около 98% (50% – в неизмененном виде), менее 2% выводится с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

– артериальная гипертензия;
– ИБС: профилактика приступов стенокардии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При *артериальной гипертензии и ИБС (профилактика приступов стабильной стенокардии)* начальная доза составляет 2.5-5 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза – 20 мг.

У **пациентов с нарушением функции почек при КК < 20 мл/мин или с выраженными нарушениями функции печени** максимальная суточная доза – 10 мг.

Коррекции дозы у **пожилых пациентов** не требуется.

Таблетки следует принимать внутрь, утром натощак, не разжевывая, с небольшим количеством жидкости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота встречаемости побочных эффектов определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны ЦНС: нечасто – повышенная утомляемость, астения, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, депрессия; редко – галлюцинации, ночные кошмары, судороги.

Со стороны органов чувств: редко – нарушение зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, нарушение слуха; очень редко – конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – синусовая брадикардия; часто – снижение АД, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, парестезии); нечасто – нарушение AV-проводимости, ортостатическая гипотензия, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, периферические отеки.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, диарея, запор; редко – гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – затруднение дыхания при назначении в высоких дозах (утрата селективности) и/или у предрасположенных пациентов – ларинго- и бронхоспазм; редко – заложенность носа, аллергический ринит.

Со стороны эндокринной системы: редко – гипергликемия (у больных сахарным диабетом 2 типа), гипогликемия (у больных, получающих инсулин).

Аллергические реакции: редко – кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны кожных покровов: редко – усиление потоотделения, гиперемия кожи; очень редко – псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечная слабость, судороги в икроножных мышцах, артралгия.

Со стороны органов кроветворения: в отдельных случаях – тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Прочие: очень редко – нарушение потенции; редко – гипертриглицеридемия, синдром "отмены" (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– шок (в т.ч. кардиогенный);
– острая сердечная недостаточность;
– хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
– AV-блокада II и III степени (без искусственного водителя ритма);
– синоатриальная блокада;
– СССУ;
– выраженная брадикардия;
– кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности);
– артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда);
– бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе;
– одновременный прием ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО типа B);
– сопутствующее применение флоктафенина и сультоприда;
– поздние стадии нарушения периферического кровообращения;
– болезнь Рейно;
– период лактации;
– возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
– повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим бета-адреноблокаторам.

С *осторожностью* следует назначать препарат при печеночной недостаточности, почечной недостаточности (КК менее 20 мл/мин), метаболическом ацидозе, феохромоцитоме (при сопутствующем применении альфа-адреноблокаторов), сахарном диабете в стадии декомпенсации, AV-блокаде I степени, стенокардии Принцметала, рестриктивной кардиомиопатии, врожденных пороках сердца или пороках клапанов сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, хронической сердечной недостаточности с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, псориазе, депрессии (в т.ч. в анамнезе), тяжелых аллергических реакциях в анамнезе, при беременности, при соблюдении строгой диеты, проведении десенсибилизирующей иммунотерапии аллергенами и экстрактами аллергенов, а также пациентам пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности Коронал назначают только по строгим показаниям в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. За 72 ч перед родами прием препарата Коронал необходимо прекратить в связи с возможным развитием у плода/новорожденного брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии и угнетения дыхания.

Если прием препарата Коронал необходим в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

При приеме бисопролола при беременности у плода возможна внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении Коронала следует регулярно контролировать ЧСС и АД (в начале лечения – ежедневно, затем – 1 раз в 3-4 мес), проводить ЭКГ, определять уровень глюкозы в крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4-5 мес). У пациентов пожилого возраста рекомендуется контролировать функцию почек (1 раз в 4-5 мес).

Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд./мин.

Перед началом лечения рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания у больных с отягощенным бронхолегочным анамнезом.

Следует учитывать, что примерно у 20% больных стенокардией бета-адреноблокаторы неэффективны из-за тяжелого коронарного атеросклероза с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд./мин) и повышенного конечного диастолического объема левого желудочка, нарушающего субэндокардиальный кровоток.

У курящих пациентов эффективность бета-адреноблокаторов снижается.

Больные, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При использовании Коронала у больных с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная альфа-адреноблокада).

Бисопролол может маскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена Коронала у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику заболевания.

При сахарном диабете бисопролол может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в крови до нормального уровня.

При одновременном применении с клонидином прием последнего может быть прекращен только через несколько дней после отмены препарата Коронал.

Возможно усиление выраженности реакции повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.

В случае необходимости проведения планового хирургического лечения отмену препарата проводят за 48 ч до начала общей анестезии. Если больной принял препарат перед операцией, ему следует подобрать лекарственное средство для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием.

Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить в/в введением атропина (1-2 мг).

Лекарственные средства, снижающие запасы катехоламинов (в т.ч. резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому больные, принимающие такие сочетания лекарственных средств, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления выраженного понижения АД или брадикардии.

Больным с сопутствующими бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных лекарственных средств. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.

В случае появления у больных пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.), AV-блокады необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

Рекомендуется прекращать терапию при развитии депрессии.

Следует отменить препарат перед проведением исследования содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина, ванилинминдальной кислоты, титров антинуклеарных антител.

Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 недель и более (дозу снижают на 25% в 3-4 дня).

Использование в педиатрии

Применение препарата Коронал у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** противопоказано, т.к. эффективность и безопасность не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, AV-блокада, снижение АД, острая сердечная недостаточность, акроцианоз, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморочные состояния, судороги.

Лечение: необходимо промыть желудок и назначить адсорбирующие препараты. Проводят симптоматическую терапию: при развившейся AV-блокаде – в/в введение 1-2 мг атропина, эпинефрина или постановка временного кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии – в/в лидокаин (препараты I A класса не применяются); при снижении АД больной должен находиться в положении Тренделенбурга; при отсутствии симптомов отека легких – в/в плазмозамещающие растворы, при неэффективности – введение эпинефрина, допамина, добутамина (для поддержания хроно- и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД); при сердечной недостаточности – сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при судорогах – в/в диазепам; при бронхоспазме – бета$_2$-адреностимуляторы ингаляционно.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у больных, получающих бисопролол.

При одновременном применении с Короналом йодосодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций.

При одновременном применении с Короналом фенитоин для в/в введения, лекарственные средства для ингаляционной общей анестезии (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения АД.

При одновременном применении Коронал изменяет эффективность инсулина и пероральных гипогликемических лекарственных средств, маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардию, повышение АД).

При одновременном применении Коронал снижает клиренс лидокаина и ксантинов (кроме дифиллина) и повышает их концентрацию в плазме, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения.

НПВС (за счет задержки ионов натрия и блокады синтеза простагландина почками), ГКС и эстрогены (за счет задержки ионов натрия) ослабляют антигипертензивный эффект Коронала.

При одновременном применении с Короналом сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические лекарственные средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, AV-блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

При одновременном применении с Короналом нифедипин может приводить к значительному снижению АД.

При одновременном применении с Короналом диуретики, клонидин, симпатолитики, гидралазин и другие гипотензивные лекарственные средства могут привести к чрезмерному снижению АД.

Коронал удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумаринов.

При одновременном применении с Короналом трициклические и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические лекарственные средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные лекарственные средства усиливают угнетение ЦНС, могут провоцировать нарушения сердечного ритма, брадикардию и ортостатическую гипотензию.

Не рекомендуется одновременное применение Коронала с ингибиторами МАО вследствие значительного усиления гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и Коронала должен составлять не менее 14 дней.

При одновременном применении с Короналом негидрированные алкалоиды спорыньи, эрготамин повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

При одновременном применении с Короналом сульфасалазин повышает концентрацию бисопролола в плазме.

При одновременном применении с Короналом рифампицин укорачивает $T_{1/2}$ бисопролола.

Существует потенциальная опасность аддитивного эффекта с развитием гипотензии и/или значительной брадикардии, при совместном использовании с бета-адреноблокаторами для местного применения (глазные капли).

Отмечается снижение антигипертензивного действия препарата на фоне применения адреналина и норадреналина.

Вероятность нарушений автоматизма, проводимости и сократимости сердца увеличивается (взаимно) на фоне терапии хинидиновыми препаратами (мефлохин, хлорохин).

В случае шока или артериальной гипотензии, обусловленной флоктафенином, при совместном применении возможно снижение компенсаторных сердечно-сосудистых реакций.

При одновременном применении с баклофеном или амифостином также отмечается усиление антигипертензивного действия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

КОРТЕКСИН® (CORTEXIN)

зарегистрировано и произведено
ГЕРОФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения в виде порошка или пористой массы белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 фл.
комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Да (кортексин)	10 мг

Вспомогательные вещества: глицин – 12 мг (стабилизатор).

Флаконы объемом 5 мл (10) – пачки картонные.

КОРТЕКСИН®
Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения
10 флаконов по 10 мг
ГЕРОФАРМ
P N003862/02
КОРТЕКСИН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропный препарат.

Содержит комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Да, выделенных из коры головного мозга скота. Проникает через ГЭБ непосредственно к нервным клеткам. Препарат оказывает ноотропное, нейропротекторное, антиоксидантное и тканеспецифическое действие.

Ноотропное действие

Улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, устойчивость при различных стрессовых воздействиях.

Нейропротекторное действие

Защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшает токсические эффекты психотропных веществ.

Антиоксидантное действие

Ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах, повышает выживаемость нейронов в условиях оксидантного стресса и гипоксии.

Тканеспецифическое действие

Активизирует метаболизм нейронов центральной и периферической нервной системы, репаративные процессы, способствует улучшению функций коры головного мозга и общего тонуса нервной системы.

Механизм действия

Механизм действия Кортексина обусловлен активацией пептидов нейронов и нейротрофических факторов мозга; оптимизацией баланса метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, допамина, серотонина; GABA-ергическим воздействием; снижением уровня пароксизмальной судорожной активности мозга, способностью улучшать его биоэлектрическую активность; предотвращением образования свободных радикалов (продуктов перекисного окисления липидов).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Состав Кортексина, действующее вещество которого является комплексом полипептидных фракций, не позволяет произвести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии следующих состояний и заболеваний:

- нарушения мозгового кровообращения и их последствия;
- черепно-мозговая травма и ее последствия;
- энцефалопатии различного генеза;
- когнитивные нарушения (расстройства памяти и мышления);
- острые и хронические энцефалиты и энцефаломиелиты;
- эпилепсия;
- астенические состояния;
- надсегментарные вегетативные расстройства;
- сниженная способность к обучению;
- задержка психомоторного и речевого развития у детей;
- критические состояния новорожденных с перинатальными повреждениями нервной системы;
- различные формы детского церебрального паралича.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят в/м.

Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1-2 мл 0.5% раствора прокаина (новокаина), воды для инъекций или 0.9% раствора натрия хлорида, направляя иглу к стенке флакона во избежание пенообразования, и вводят однократно ежедневно: **взрослым** в дозе 10 мг в течение 10 дней; **детям с массой тела до 20 кг** в дозе 0.5 мг/кг, с **массой тела более 20 кг** – в дозе 10 мг в течение 10 дней. При необходимости проводят повторный курс через 3-6 мес.

При *полушарном ишемическом инсульте в остром и раннем восстановительном периодах* **взрослым** препарат вводят в дозе 10 мг 2 раза/сут (утром и днем) в течение 10 дней, с повторным курсом через 10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сведений о побочных эффектах не поступало. Возможна индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– индивидуальная непереносимость препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности (из-за отсутствия данных клинических исследований).

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание (из-за отсутствия данных клинических исследований).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Кортексин® следует применять только в соответствии с назначением врача.

Флакон с растворенным лекарственным препаратом нельзя хранить и использовать после хранения.

Раствор препарата Кортексин® не рекомендуется смешивать с другими растворами.

Особенности действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене отсутствуют.

В случае пропуска инъекции не рекомендуется вводить двойную дозу, а провести следующую инъекцию как обычно в намеченный день.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов не требуются.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата не влияет на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автотранспортом, работа с движущимися механизмами).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Кортексин® не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре от 2° до 20°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕРОФАРМ ООО
197022 Санкт-Петербург
Академика Павлова ул. 5
литер В, помещение 46-Н
Тел./Факс: (812) 703-79-75
Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76

КОРТЕКСИН® (CORTEXIN)

зарегистрировано и произведено
ГЕРОФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения в виде порошка или пористой массы белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 фл.
комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Да (кортексин)	5 мг

Вспомогательные вещества: глицин – 6 мг.

Флаконы вместимостью 3 мл (10) – пачки картонные.

КОРТЕКСИН®
для детей
Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения
10 флаконов по 5 мг
ГЕРОФАРМ
ЛСР-003190/09
КОРТЕКСИН

КОЭНЗИМ КОМПОЗИТУМ (COENZYME COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Coenzym A (коэнзим A) D8	22 мкл
Acidum ascorbicum (ацидум аскорбикум) D6	22 мкл
Thiaminum hydrochloricum (тиаминум гидрохлорикум) D6	22 мкл
Natrium riboflavinum phosphoricum (натриум рибофлавинум фосфорикум) D6	22 мкл
Pyridoxinum hydrochloricum (пиридоксинум гидрохлорикум) D6	22 мкл
Nicotinamidum (никотинамидум) D6	22 мкл
Acidum cis-aconiticum (ацидум цис-аконитикум) D8	22 мкл
Acidum citricum (ацидум цитрикум) D8	22 мкл
Acidum fumaricum (ацидум фумарикум) D8	22 мкл
Acidum alpha-ketoglutaricum (ацидум альфа-кетоглутарикум) D8	22 мкл
Acidum malicum (ацидум маликум) D8	22 мкл
Acidum succinicum (ацидум сукциникум) D8	22 мкл
Barium oxalsuccinicum (бариум оксалсукциникум) D10	22 мкл
Natrium diethyloxalaceticum (натриум диэтилоксалацетикум) D6	22 мкл
Natrium pyruvicum (натриум пирувикум) D8	22 мкл
Cysteine (цистеин) D6	22 мкл
Pulsatilla pratensis (пульсатилла пратенсис) D6	22 мкл
Hepar sulfuris (гепар сульфурис) D10	22 мкл
Adenosintriphosphat-Dinatrium (аденозинтрифосфат-динатриум) D10	22 мкл
Nadidum (надидум) D8	22 мкл
Manganum phosphoricum (манганум фосфорикум) D6	22 мкл
Magnesium oroticum dihydricum (магнезиум оротикум дигидрикум) D6	22 мкл
Cerium oxalicum (цериум оксаликум) D8	22 мкл
Acidum DL-alpha-liponicum (ацидум ДЛ-альфа-липоникум) D6	22 мкл
Beta vulgaris conditiva (бета вульгарис кондитива) D4	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

КРАЛОНИН® (CRALONIN®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** темного красно-коричневого цвета, прозрачные, с ароматным запахом; допускается выпадение незначительного осадка.

	100 г
Crataegus (кратэгус) ∅	70 г
Spigelia anthelmia (Spigelia) (спигелия антельмия (спигелия)) D2	1 г
Kalium carbonicum (калиум карбоникум) D3.	1 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 45 об.%).

30 мл – флакон-капельница темного стекла (1) – пачки картонные.

КРЕОН® 10 000 (KREON® 10 000)

PANCREATIN

зарегистрировано и произведено
ABBOTT PRODUCTS GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы кишечнорастворимые*** твердые желатиновые, размер №2, с бесцветным прозрачным корпусом и коричневой непрозрачной крышечкой; содержимое капсул – минимикросферы светло-коричневого цвета.

	1 капс.
панкреатин	150 мг,
что соответствует содержанию:	
липазы	10 000 ЕД Ph.Eur.
амилазы	8 000 ЕД Ph.Eur.
протеазы	600 ЕД Ph.Eur.

Вспомогательные вещества: макрогол 4000 – 37.5 мг, гипромеллозы фталат – 56.34 мг, диметикон 1000 – 1.35 мг, цетиловый спирт – 1.18 мг, триэтилцитрат – 3.13 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 60.44 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.05 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.23 мг, краситель железа оксид черный (E172) – 0.09 мг, титана диоксид (E171) – 0.07 мг, натрия лаурилсульфат – 0.12 мг.

20 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают расщепление белков, жиров, углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке.

Капсулы Креон® 10 000, содержащие панкреатин в форме минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, быстро растворяются в желудке, высвобождая сотни минимикросфер. Целью данного принципа является перемешивание минимикросфер с кишечным содержимым и, в конечном счете, лучшее распределение ферментов после их высвобождения внутри кишечного содержимого.

Когда минимикросферы достигают тонкой кишки, кишечнорастворимая оболочка разрушается (при pH>5.5), происходит высвобождение панкреатических ферментов с липолитической, амилолитической и протеолитической активно-

Креон 10000
Kreon 10000
панкреатин 10000 ЕД
20 капсул кишечнорастворимых
Для лечения ферментной недостаточности поджелудочной железы
Abbott

стью, что приводит к расщеплению жиров, углеводов и белков.

Полученные в результате расщепления вещества затем либо абсорбируются напрямую, либо подвергаются дальнейшему гидролизу кишечными ферментами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В исследованиях на животных было продемонстрировано отсутствие абсорбции целых (нерасщепленных) ферментов и, вследствие этого, классические фармакокинетические исследования не были выполнены. Препаратам, содержащим ферменты поджелудочной железы, не требуется абсорбция для проявления своих эффектов. Наоборот, в полной мере терапевтическая активность указанных препаратов реализуется в просвете ЖКТ. Более того, по своей химической структуре они являются белками и, в связи с этим, при прохождении через ЖКТ подвергаются протеолитическому расщеплению до тех пор, пока они не абсорбируются в виде пептидов и аминокислот.

ПОКАЗАНИЯ

Заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у детей и взрослых, обусловленной разнообразными заболеваниями ЖКТ и наиболее часто встречающейся при:
- муковисцидозе;
- хроническом панкреатите;
- после операции на поджелудочной железе;
- после гастрэктомии;
- раке поджелудочной железы;
- частичной резекции желудка (например, Бильрот II);
- обструкции протоков поджелудочной железы или общего желчного протока (например, вследствие новообразования);
- синдроме Швахмана-Даймонда;
- состоянии после приступа острого панкреатита и возобновлении питания.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Дозу определяют индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания и состава диеты.

Капсулы следует принимать во время или сразу после каждого приема пищи (в т.ч. легкой закуски), проглатывать целиком, не разламывать и не разжевывать, запивая достаточным количеством жидкости.

При затрудненном глотании (например, у маленьких детей или пациентов пожилого возраста) капсулы осторожно вскрывают, а минимикросферы добавляют к мягкой пище, не требующей пережевывания и имеющей кислый вкус (pH<5.5), или принимают с жидкостью, также имеющей кислый вкус (pH<5.5). Например, минимикросферы можно добавлять к яблочному пюре, йогурту или фруктовому соку (яблочному, апельсиновому или ананасовому) с pH менее 5.5. Не рекомендуется добавлять содержимое капсул в горячую пищу. Любая смесь минимикросфер с пищей или жидкостью не подлежит хранению, и ее следует принимать сразу же после приготовления.

Размельчение или разжевывание минимикросфер, а также смешивание их с пищей или жидкостью с pH более 5.5 может разрушить их защитную кишечнорастворимую оболочку. Это может привести к раннему высвобождению ферментов в полости рта, снижению эффективности и раздражению слизистых оболочек. Необходимо убедиться, что во рту не осталось минимикросфер.

Важно обеспечить достаточный постоянный прием жидкости пациентом, особенно при повышенной потере жидкости. Неадекватное потребление жидкости может приводить к возникновению или усилению запора.

Доза для взрослых и детей при *муковисцидозе* зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц/кг на каждый прием пищи для **детей младше 4 лет**, и 500 липазных единиц/кг во время приема пищи для **детей старше 4 лет и взрослых**. Дозу следует определять в зависимости от выраженности симптомов заболевания, результатов контроля за стеатореей и поддержания адекватного нутритивного статуса. Для большинства пациентов доза должна оставаться меньше или не превышать 10000 липазных единиц/кг массы тела в сутки или 4000 липазных единиц/г потребленного жира.

При *других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы*, дозу следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в пище. Доза, которая требуется пациенту вместе с основным приемом пищи, варьирует от 25000 до 80000 ЕД липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. У детей препарат должен применяться в соответствии с назначением врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: очень часто (≥1/10) – боль в области живота; часто (≥1/100, <1/10) – тошнота, рвота, запор, вздутие живота, диарея; частота неизвестна – стриктуры подвздошной, слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). Желудочно-кишечные расстройства связаны главным образом с основным заболеванием. Частота возникновения таких нежелательных реакций как боль в области живота и диарея была ниже или схожей с таковой при применении плацебо. Стриктуры подвздошной, слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия) наблюдались у пациентов с муковисцидозом, получавших высокие дозы препаратов панкреатина.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто (≥1/1000, <1/100) – сыпь; частота неизвестна – зуд, крапивница.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – гиперчувствительность (анафилактические реакции). Аллергические реакции наблюдались преимущественно со стороны кожных покровов, но отмечались также и другие проявления аллергии. Сообщения о данных побочных эффектах были получены в период постмаркетингового применения и носили спонтанный характер. Для точной оценки частоты случаев имеющихся данных недостаточно.

При применении у детей не было отмечено каких-либо специфических нежелательных реакций. Частота, тип и степень тяжести нежелательных реакций у детей с муковисцидозом были сходны с таковыми у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные о применении при беременности препаратов, содержащих ферменты поджелудочной железы, отсутствуют. Назначать препарат Креон® 10 000 при беременности следует с осторожностью, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В ходе *экспериментальных исследований* не выявлено абсорбции ферментов поджелудочной железы свиного происхождения, поэтому токсического воздействия на репродуктивную функцию и развитие плода не предполагается.

В период лактации (кормления грудью) можно принимать ферменты поджелудочной железы, в т.ч. препарат Креон® 10 000.

В ходе *экспериментальных исследований* не было выявлено системного негативного влияния ферментов поджелудочной железы, поэтому не ожидается никакого вредного влияния препарата на грудного ребенка при кормлении грудным молоком.

При необходимости приема при беременности или в период кормления грудью, препарат следует принимать в дозах, достаточных для поддержания адекватного нутритивного статуса.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с муковисцидозом, получавших препараты панкреатина в высоких дозах, описаны стриктуры подвздошной и слепой и толстой кишки (фиброзирующая колонопатия). В качестве меры предосторожности, при появлении необычных симптомов или изменений в брюшной полости необходимо медицинское обследование для исключения фиброзирующей колонопатии, особенно у пациентов, которые принимают препарат в дозе более 10 000 липазных единиц/кг массы тела/сут.

Как и все применяемые в настоящее время препараты свиного панкреатина, Креон® 10000 производится из ткани поджелудочной железы свиней, специально выращенных для употребления в пищу. Хотя вероятность переноса инфекционного агента человеку была сведена к минимуму посредством проверки и инактивации определенных вирусов в процессе производства, существует теоретический риск переноса вирусного заболевания, включая заболевания, вызываемые новыми или неизвестными вирусами. Наличие свиных вирусов, которые могут инфицировать человека, невозможно исключить полностью. Однако за длительный период времени использования экстрактов поджелудочной железы свиней ни одного случая переноса инфекционного заболевания зарегистрировано не было.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата Креон® 10 000 не влияет или оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: гиперурикозурия и гиперурикемия.

Лечение: отмена препарата, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследований по взаимодействию препарата Креон® 10 000 с другими лекарственными средствами не проводилось.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С в плотно закрытой упаковке. Срок годности – 2 года.

После первого вскрытия флакона срок годности – 3 месяца.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

КРЕОН® 25 000 (KREON® 25 000)

PANCREATIN

зарегистрировано и произведено
ABBOTT PRODUCTS GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы кишечнорастворимые*** твердые желатиновые, размер №0, с бесцветным прозрачным корпусом и оранжево-коричневой непрозрачной крышечкой; содержимое капсул – минимикросферы светло-коричневого цвета.

	1 капс.
панкреатин	300 мг,
что соответствует содержанию:	
липазы	25 000 ЕД Ph.Eur.
амилазы	18 000 ЕД Ph.Eur.
протеазы	1 000 ЕД Ph.Eur.

Вспомогательные вещества: макрогол 4000 – 75 мг, гипромеллозы фталат – 112.68 мг, диметикон 1000 – 2.69 мг, цетиловый спирт – 2.37 мг, триэтилцитрат – 6.26 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 95.08 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.08 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.46 мг, титана диоксид (Е171) – 0.19 мг, натрия лаурилсульфат – 0.19 мг.

20 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности белого цвета с навинчивающейся крышкой из полипропилена (1) – пачки картонные.

КРЕОН® 40 000 (KREON® 40 000)

PANCREATIN

зарегистрировано и произведено
ABBOTT PRODUCTS GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы кишечнорастворимые твердые желатиновые, размер №00, с бесцветным прозрачным корпусом и коричневой непрозрачной крышечкой; содержимое капсул – минимикросферы светло-коричневого цвета.

	1 капс.
панкреатин	400 мг,
что соответствует содержанию:	
липазы	40 000 ЕД Ph.Eur.
амилазы	25 000 ЕД Ph.Eur.
протеазы	1 600 ЕД Ph.Eur.

Вспомогательные вещества: макрогол 4000 – 100 мг, гипромеллозы фталат – 150.24 мг, диметикон 1000 – 3.59 мг, цетиловый спирт – 3.16 мг, триэтилцитрат – 8.34 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 116.92 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.1 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.44 мг, краситель железа оксид черный (Е172) – 0.17 мг, титана диоксид (Е171) – 0.13 мг, натрия лаурилсульфат – 0.24 мг.

50 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности белого цвета с навинчивающейся крышкой из полипропилена (1) – пачки картонные.

КРЕСТОР® (CRESTOR®)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано
ASTRAZENECA UK Ltd. (Великобритания)
произведено
IPR PHARMACEUTICALS Inc. (Пуэрто-Рико)
упаковка и выпускающий контроль качества
ASTRAZENECA UK Ltd. (Великобритания)
или ЗиО-Здоровье ЗАО (Россия)
или Corden Pharma GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой *"ZD4522 5"* на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин (в виде розувастатина кальция)	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 93.08 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 31.02 мг, кальция фосфат – 11.32 мг, кросповидон – 7.5 мг, магния стеарат – 1.88 мг.

Состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат – 1.8 мг, гипромеллоза – 1.26 мг, триацетин (глицерина триацетат) – 0.036 мг, титана диоксид – 0.9 мг, краситель железа оксид желтый – 0.18 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой *"ZD4522 10"* на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин (в виде розувастатина кальция)	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 89.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 29.82 мг, кальция фосфат – 10.9 мг, кросповидон – 7.5 мг, магния стеарат – 1.88 мг.

Состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат – 1.8 мг, гипромеллоза – 1.26 мг, триацетин (глицерина триацетат) – 0.36 мг, титана диоксид – 1.06 мг, краситель железа оксид красный – 0.02 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой *"ZD4522 20"* на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин (в виде розувастатина кальция)	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 179 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 59.64 мг, кальция фосфат – 21.8 мг, кросповидон – 15 мг, магния стеарат – 3.76 мг.

Состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат – 3.6 мг, гипромеллоза – 2.52 мг, триацетин (глицерина триацетат) – 0.72 мг, титана диоксид – 2.11 мг, краситель железа оксид красный – 0.05 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой *"ZD4522"* на одной стороне и *"40"* – на другой.

	1 таб.
розувастатин (в виде розувастатина кальция)	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 164.72 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 54.92 мг, кальция фосфат – 20 мг, кросповидон – 15 мг, магния стеарат – 3.76 мг.

Состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат – 3.6 мг, гипромеллоза – 2.52 мг, триацетин (глицерина триацетат) – 0.72 мг, титана диоксид – 2.11 мг, краситель железа оксид красный – 0.05 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

98 таблеток
Крестор
10 мг
Розувастатин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
AstraZeneca

КРОМ-АЛЛЕРГ (CROM-ALLERG)

CROMOGLICIC ACID

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные 2% в виде прозрачного, бесцветного или слегка желтоватого раствора.

	1 мл
кромогликат натрия	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия дигидрофосфата моногидрат, полисорбат 80, сорбитол, динатрия эдетата дигидрат, бензалкония хлорид, вода очищенная.

10 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

2%
10 мл
КРОМ-АЛЛЕРГ
КРОМОГЛИЦИЕВАЯ КИСЛОТА | КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
КРОМ-АЛЛ

КРОМОГЕКСАЛ® (CROMOHEXAL)

CROMOGLICIC ACID

зарегистрировано
HEXAL AG (Германия)
произведено
PHARMA STULLN GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для ингаляций прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый, без механических включений.

	1 амп.
кромогликат натрия	20 мг

Вспомогательные вещества: вода очищенная.

2 мл – ампулы полиэтиленовые (10) – ленты (5) – пачки картонные.
2 мл – ампулы полиэтиленовые (10) – ленты (10) – пачки картонные.

КРОМОГЕКСАЛ® (CROMOHEXAL) капли глазные

CROMOGLICIC ACID

зарегистрировано
HEXAL AG (Германия)
произведено
Dr. GERHARD MANN Chem.-Pharm. Fabrik GmbH (Германия)
или AEROPHARM GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли глазные 2%*** в виде прозрачного, бесцветного до слегка желтоватого раствора без механических включений.

	1 мл
кромогликат натрия	20 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.1 мг, натрия хлорид – 4 мг, динатрия эдетат – 1.5 мг, сорбитол жидкий некристаллизованный – 20 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 1 мг, динатрия гидрофосфата додекагидрат – 5 мг, натрия гидроксид – до pH 7.0, вода д/и – 0.9661 мг.

10 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

КРОМОГЕКСАЛ® (CROMOHEXAL) спрей назальный

CROMOGLICIC ACID

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
Dr. GERHARD MANN Chem.-Pharm. Fabrik GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный дозированный*** в виде прозрачного раствора, от бесцветного до слегка желтоватого цвета, без механических включений.

	1 доза
кромогликат натрия	2.8 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, натрия хлорид, динатрия эдетат, сорбитол жидкий некристаллизованный, натрия дигидрофосфата дигидрат, динатрия гидрофосфата додекагидрат, вода д/и.

85 доз (15 мл) – флаконы пластиковые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.
170 доз (30 мл) – флаконы пластиковые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

⭑КСАЛАКОМ® (XALACOM®)

LATANOPROST, TIMOLOL

зарегистрировано и произведено
PFIZER MFG. BELGIUM N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачного, бесцветного раствора.

	1 мл
латанопрост	50 мкг
тимолола малеат	6.83 мг,
что соответствует содержанию тимолола	5 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (в виде 50% раствора) – 200 мкг, натрия гидрофосфат безводный – 2.89 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 6.39 мг, натрия хлорид – 4.1 мг, вода д/и – до 1 мл.

2.5 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Pfizer
Ксалаком®
Латанопрост 0,005%
Тимолол 0,5%
капли глазные
1 флакон, содержащий
2,5 мл раствора

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомный комбинированный препарат, в состав которого входят два активных компонента – латанопрост и тимолол. Механизм снижения повышенного ВГД у латанопроста и тимолола различен, что обеспечивает дополнительное снижение ВГД по сравнению с эффектом применения каждого из этих компонентов в качестве монотерапии.

Латанопрост – аналог простагландина $F_{2\alpha}$ – является селективным агонистом рецепторов простаноида FP и снижает ВГД за счет увеличения оттока водянистой влаги, главным образом, увеосклеральным путем, а также через трабекулярную сеть. Латанопрост не оказывает существенного влияния на продукцию водянистой влаги и проницаемость гематоофтальмического барьера.

В течение кратковременного лечения латанопрост не вызывает просачивания флюоресцина в задний сегмент глаза при псевдофакии. При применении в терапевтических дозах не оказывает значимого фармакологического эффекта на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

Тимолол – неселективный бета$_1$- и бета$_2$-адреноблокатор. Не обладает значимой внутренней симпатомиметической активностью, не оказывает прямого депрессивного действия на миокард, не обладает мембраностабилизирующей и местноанестезирующей активностью.

Блокада β-адренорецепторов вызывает снижение сердечного выброса у здоровых людей и пациентов с заболеваниями сердца. У пациентов с тяжелым нарушением функции миокарда бета-адреноблокаторы могут ингибировать стимулирующее действие симпатической нервной системы, необходимое для адекватной работы сердца.

Блокада β-адренорецепторов в бронхах и бронхиолах приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей под воздействием парасимпатической нервной системы. Подобный эффект может оказаться опасным для пациентов с бронхиальной астмой и другими бронхоспастическими заболеваниями.

Применение тимолола малеата в виде глазных капель вызывает снижение повышенного и нормального ВГД независимо от наличия или отсутствия глаукомы. Повышенное ВГД является основным фактором риска глаукоматозного выпадения полей зрения. Чем выше ВГД, тем выше вероятность глаукоматозного выпадения полей зрения и повреждения зрительного нерва.

Точный механизм снижения ВГД под действием тимолола малеата не установлен. Результаты тонографии и флюорометрии свидетельствуют о том, что основной механизм действия может быть связан с уменьшением образования водянистой влаги. Однако в некоторых исследованиях отмечено также и небольшое увеличение оттока водянистой влаги. Кроме того, возможно угнетение увеличенного синтеза циклической АМФ, вызванного эндогенной β-адренергической стимуляцией. Не отмечено какого-либо влияния тимолола на проницаемость гематоофтальмического барьера.

Действие препарата Ксалаком® наступает в течение первого часа после применения, максимальный эффект отмечается в течение 6-8 ч. При многократном применении адекватное снижение ВГД сохраняется в течение 24 ч после введения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Не установлено фармакокинетического взаимодействия между латанопростом и тимолола малеатом, хотя через 1-4 ч после применения Ксалакома концентрация кислоты латанопроста в водянистой влаге была примерно в 2 раза выше, чем при монотерапии.

Латанопрост

Всасывание

Латанопрост, являясь пролекарством, хорошо проникает через роговицу, при этом гидролизуется до биологически активной формы (кислоты). C_{max} в водянистой влаге достигается через 2 ч после местного применения. Системная биодоступность кислоты латанопроста после местного применения глазных капель составляет 45%.

Распределение

V_d составляет 0.16±0.02 л/кг. Кислота латанопроста определяется в водянистой влаге в течение первых 4 ч, а в плазме крови – только в течение первого часа после местного применения. Связывание с белками плазмы крови составляет 87%.

Метаболизм

Латанопрост подвергается гидролизу в роговице глаза под воздействием эстераз с образованием биологически активной кислоты. Кислота латанопроста, поступающая в системный кровоток, метаболизируется, в основном, в печени путем бета-окисления жирных кислот с образованием 1,2-динор- и 1,2,3,4-тетранор-метаболитов.

Выведение

Кислота латанопроста быстро выводится из плазмы крови. $T_{1/2}$ составляет 17 мин. Плазменный клиренс составляет 0.4 л/ч/кг. Системный клиренс составляет приблизительно 7 мл/мин/кг. Метаболиты выводятся, в основном, почками: после местного применения с мочой выводится около 88% дозы.

Тимолола малеат

Всасывание

C_{max} тимолола малеата в водянистой влаге достигается через 1 ч. Часть дозы подвергается системному всасыванию и через 10-20 мин после местного применения препарата по 1 капле в каждый глаз 1 раз/сут (300 мкг/сут) в плазме крови достигается C_{max}, составляющая 1 нг/мл.

Метаболизм и выведение

Тимолола малеат активно метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ тимолола малеата из плазмы составляет около 6 ч. Метаболиты, а также некоторое количество неизмененного тимолола малеата, выводятся почками.

ПОКАЗАНИЯ

- для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой или повышенным офтальмотонусом при недостаточной эффективности монотерапии латанопростом или тимололом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым (включая пациентов пожилого возраста) – по 1 капле в пораженный глаз(а) 1 раз/сут.

Как при применении любых глазных капель, с целью снижения возможного системного эффекта препарата, сразу после инстилляции каждой капли рекомендуется надавить на нижнюю слезную точку, расположенную у внутреннего угла глаза на нижнем веке, в течение 2 мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: очень часто ≥10%, часто ≥1% и <10%, нечасто ≥0.1% и <1%, редко ≥0.01% и <0.1%, очень редко <0.01%.

Со стороны органа зрения: очень часто – усиление пигментации радужки; часто – нарушение зрения, блефарит, катаракта, конъюнктивит, поражения конъюнктивы (фолликулы, папиллярные реакции конъюнктивы, точечные кровоизлияния и др.), поражения роговицы (эрозии, пигментация, кератит, точечный кератит и др.), нарушения рефракции, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза (в т.ч. ощущение жжения и зуд в глазах), боль в глазах, фотофобия, выпадение полей зрения, повышенное слезообразование.

Со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет.

Со стороны обмена веществ: часто – гиперхолестеринемия.

Психические нарушения: часто – депрессия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение АД.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: часто – гипертрихоз, сыпь, кожный зуд и изменения кожи (раздражение, дерматохалазис и др.).

Со стороны костно-мышечной системы: часто – артрит.

Инфекции и инвазии: часто – синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей и другие инфекции.

Ниже перечислены другие нежелательные реакции, которые наблюдались при монотерапии отдельными компонентами препарата Ксалаком® (помимо указанных выше).

Латанопрост

Со стороны органа зрения: раздражение глаз (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела); преходящие точечные эрозии эпителия роговицы, отек век, кератит; удлинение, утолщение, увеличение числа и усиление пигментации ресниц и пушковых волос; ирит/увеит; макулярный отек (у пациентов с афакией, у пациентов с псевдофакией с разрывом задней капсулы хрусталика или у пациентов с факторами риска развития макулярного отека), в т.ч. цистоидный; изменение направления роста ресниц, иногда вызывающее раздражение глаза; затуманенное зрение, фотофобия, изменения в периорбитальной области и век, приводящие к углублению борозды верхнего века, периорбитальный отек, кисты радужной оболочки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: обострение стенокардии у пациентов с ИБС, ощущение сердцебиения.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: сыпь, потемнение кожи век и местные кожные реакции на веках.

Со стороны нервной системы: головокружение.

Со стороны дыхательной системы: астма (в т.ч. острые приступы или обострение заболевания у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе), одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в мышцах, боли в суставах.

Инфекции и инвазии: герпетический кератит.

Прочие: неспецифические боли в груди.

Тимолол (в форме глазных капель)

Аллергические реакции: системные аллергические реакции, в т.ч. анафилаксия, ангионевротический отек, анафилактические реакции, крапивница, кожный зуд, локализованная и генерализованная сыпь.

Со стороны обмена веществ: скрытые симптомы гипогликемии у больных сахарным диабетом.

Психические нарушения: изменения поведения и психические расстройства, в т.ч. спутанность сознания, галлюцинации, тревога, дезориентация, нервозность, симптомы депрессии, потеря памяти, бессонница, депрессия и ночные кошмары.

Со стороны нервной системы: ишемия головного мозга, острые нарушения мозгового кровообращения, головокружение, усиление симптомов миастении gravis, парестезия, сонливость, головная боль, обморок.

Со стороны органа зрения: цистоидный макулярный отек, снижение чувствительности роговицы; симптомы и признаки раздражения глаз (например, ощущение жжения, зуд, ощущение песка в глазах, повышенное слезотечение, покраснение), блефарит, кератит, затуманенность зрения, сухость слизистой оболочки глаз, эрозии роговицы, отслойка сосудистой оболочки после фильтрационных хирургических вмешательств; птоз, нарушения зрения, в т.ч. изменение рефракции и диплопия.

Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, брадикардия, AV-блокада, хроническая сердечная недостаточность, остановка сердца, блокада внутрисердечной проводимости, ощущение сердцебиения, прогрессирование стенокардии, перемежающаяся хромота, похолодание рук и ног, снижение АД, синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (в основном, у пациентов с предшествующими бронхоспастическими заболеваниями), кашель, одышка, заложенность носа, отек легких и дыхательная недостаточность.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, сухость во рту, нарушение вкусовых ощущений, диспепсия, тошнота, рвота, боль в области живота, ретроперитонеальный фиброз.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: алопеция, псевдопемфигоид, кожная сыпь, псориазоподобная сыпь или обострение псориаза.

Со стороны костно-мышечной системы: СКВ, миалгия.

Со стороны половой системы: снижение либидо, импотенция, нарушение сексуальной функции и болезнь Пейрони.

Прочие: анорексия, астения/утомляемость, боль в груди, отеки.

У некоторых пациентов со значительным повреждением роговицы регистрировались очень редкие случаи кальцификации роговицы в связи с применением фосфатсодержащих глазных капель.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- реактивные заболевания дыхательных путей (в т.ч. бронхиальная астма или указание на ее наличие в анамнезе);
- ХОБЛ тяжелого течения;
- синусовая брадикардия;
- СССУ;
- синоатриальная блокада;
- AV-блокада II и III степени без контроля искусственного водителя ритма;
- клинически выраженная сердечная недостаточность;
- кардиогенный шок;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены);
- повышенная чувствительность к латанопросту, тимололу или вспомогательным компонентам препарата.

С *осторожностью* применяют препарат при воспалительной, неоваскулярной, закрытоугольной глаукоме, открытоугольной глаукоме в сочетании с псевдофакией, пигментной глаукоме (из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата); афакии, псевдофакии с разрывом задней капсулы хрусталика; у пациентов с известными факторами риска макулярного отека (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отека, в т.ч. цистоидного); герпетическом кератите в анамнезе; AV-блокаде I степени (бета-адреноблокаторы отрицательно влияют на время проведения импульса в сердечной мышце); нарушениях периферического кровообращения (например, тяжелые формы синдрома Рейно или болезни Рейно); у пациентов с заболеваниями роговицы, т.к. препарат может вызвать сухость слизистой оболочки глаз.

Следует избегать применения препарата Ксалаком® у пациентов с активной формой герпетического кератита и рецидивирующим герпетическим кератитом, особенно связанным с приемом аналогов простагландина $F_{2\alpha}$.

Тимолол следует с осторожностью применять у пациентов с ХОБЛ и только в случаях, когда потенциальная польза от применения препарата для пациента превышает риск.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных контролируемых исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось.

При проведении эпидемиологических исследований при применении бета-адреноблокаторов внутрь не было отмечено случаев пороков развития плода, однако риск задержки внутриутробного развития был повышен. Кроме того, выявляли симптомы бета-адреноблокирующего действия (такие как, брадикардия, снижение АД, нарушение дыхательной функции и гипогликемия) у новорожденных, матери которых при беременности принимали бета-адреноблокаторы. Если беременная женщина получала терапию бета-адреноблокаторами, следует проводить тщательный мониторинг состояния новорожденного в первые дни после рождения. В связи с этим применение препарата Ксалаком® при беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Латанопрост и его метаболиты могут выделяться с грудным молоком; тимолола малеат при применении в форме глазных капель также обнаруживали в грудном молоке. Учитывая риск развития серьезных нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, а также важность применения препарата для матери, при необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или отмене препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ксалаком® следует применять не чаще 1 раза/сут, поскольку более частое применение приводит к ослаблению эффекта снижения ВГД.

При пропуске одной дозы, следующую дозу следует вводить в обычное время.

Если пациент одновременно использует другие глазные капли, их следует применять с интервалом не менее 5 мин.

Ксалаком® содержит бензалкония хлорид, который может адсорбироваться на контактных линзах. Имеются сообщения о развитии точечной кератопатии и/или токсической язвенной кератопатии; также на фоне применения бензалкония хлорида может возникнуть раздражение глаз и обесцвечивание мягких контактных линз. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг состояния пациентов, применяющих Ксалаком® часто или длительно, у которых отмечается сухость слизистой оболочки глаз или состояния, повреждающие роговицу. Перед закапыванием капель контактные линзы следует снять, а затем установить через 15 мин.

Латанопрост

Латанопрост может вызывать постепенное увеличение содержания коричневого пигмента в радужке. Как и при применении латанопроста в виде глазных капель, при применении препарата Ксалаком® усиление пигментации радужки отмечали в 16-20% случаев среди всех пациентов, получавших препарат в течение года (оценка на основании фотографий). Изменение цвета глаз обусловлено увеличением числа меланина в стромальных меланоцитах радужки, а не увеличением числа самих меланоцитов. В типичных случаях коричневая пигментация появляется вокруг зрачка и концентрически распространяется на периферию радужки. При этом вся радужка или ее части приобретают коричневый цвет. В большинстве случаев изменение цвета является незначительным и может не быть установлено клинически. Усиление пигментации радужной оболочки одного или обоих глаз наблюдается, главным образом, у пациентов со смешанным цветом радужки, содержащим в основе коричневый цвет. Препарат не оказывает влияния на невусы и лентиго радужной оболочки; накопление пигмента в трабекулярной сети или передней камере глаза не отмечено.

При определении пигментации радужки в течение более 5 лет не выявлено нежелательных последствий усиления пигментации даже при продолжении терапии латанопростом. У пациентов степень снижения ВГД была одинаковой вне зависимости от степени пигментации радужки. Следовательно, лечение латанопростом можно продолжать и в случаях усиления пигментации радужки, но пациенты должны находиться под регулярным наблюдением и, в зависимости от клинической ситуации, лечение может быть прекращено.

Усиление пигментации радужки обычно наблюдается в течение первого года после начала лечения, редко – после второго или третьего года. После четвертого года лечения этот эффект не наблюдался. Скорость прогрессирования пигментации со временем снижается и стабилизируется через 5 лет. В более отдаленные сроки эффекты повышенной пигментации радужки не изучались. После прекращения лечения усиления коричневой пигментации радужки не отмечалось, однако изменение цвета глаз может оказаться необратимым.

В связи с применением латанопроста описаны случаи потемнения кожи век, которое может быть обратимым.

Латанопрост может вызывать постепенные изменения ресниц и пушковых волос, такие как удлинение, утолщение, усиление пигментации, увеличение густоты и изменение направления роста ресниц. Изменения ресниц являются обратимыми и проходят после прекращения лечения.

У пациентов, применяющих капли для лечения только одного глаза, возможно развитие гетерохромии.

Тимолола малеат

При местном применении бета-адреноблокаторов могут наблюдаться такие же нежелательные реакции, как и при системном применении.

Пациентов с тяжелыми заболеваниями сердца в анамнезе следует постоянно наблюдать с целью своевременного выявления симптомов сердечной недостаточности. При местном применении тимолола малеата могут возникнуть прогрессирование стенокардии Принцметала, периферических и центральных нарушений кровообращения, артериальная гипотензия, брадикардия, сердечная недостаточность с летальным исходом, тяжелые реакции со стороны дыхательной системы (в т.ч. бронхоспазм с летальным исходом у пациентов с бронхиальной астмой).

Перед проведением обширного хирургического вмешательства следует обсудить целесообразность постепенной отмены бета-адреноблокаторов. Препараты этой группы нарушают способность сердца к ответной реакции на рефлекторную бета-адренергическую стимуляцию, что может повысить риск при наркозе. Описаны случаи затяжной тяжелой артериальной гипотензии во время наркоза и трудности при восстановлении и поддержании сердечной деятельности. Во время операции эффекты бета-адреноблокаторов могут быть ликвидированы с помощью достаточных доз агонистов адренорецепторов.

Лекарственные препараты с бета-адреноблокирующим эффектом могут блокировать системный агонистический эффект таких препаратов как эпинефрин. Поэтому необходимо предупредить анестезиолога о том, что пациент получает тимолол.

Бета-адреноблокаторы могут усилить гипогликемическое действие пероральных гипогликемических средств и маскировать симптомы гипогликемии. Их следует применять с осторожностью у пациентов со спонтанной гипогликемией или сахарным диабетом (особенно лабильного течения), получающих инсулин или пероральные гипогликемические средства.

Терапия бета-адреноблокаторами может маскировать симптомы гипертиреоза, резкое прекращение лечения может вызвать обострение этого заболевания.

При лечении бета-адреноблокторами у пациентов с атопией или тяжелыми анафилактическими реакциями на различные аллергены в анамнезе возможно усиление ответа при повторном контакте с этими аллергенами. При этом эпинефрин (адреналин) в обычных дозах, применяющихся для купирования анафилактических реакций, может оказаться неэффективным.

В редких случаях тимолола малеат вызывает усиление мышечной слабости у пациентов с myasthenia gravis или миастеническими симптомами (например, диплопией, птозом, генерализованной слабостью).

При применении средств, снижающих ВГД, описана отслойка сосудистой оболочки после фильтрационных процедур – фистулизирующих операций (трабекулэктомия и ее модификации, синусотомия с диатермотрабекулоспазисом, непроникающая глубокая склерэктомия и другие фистулизирующие операции, которые создают новые или стимулируют существующие пути оттока внутриглазной жидкости).

Влияние на способность к управлению автотранспорта и работе с механизмами

Применение глазных капель может вызвать преходящее затуманивание зрения. Пока этот эффект не исчезнет, пациентам не следует управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Латанопрост

Симптомы: помимо раздражения глаз и гиперемии конъюнктивы другие нежелательные изменения со стороны органа зрения при передозировке латанопроста не известны.

При случайном приеме внутрь латанопроста следует учитывать, что 1 флакон с 2.5 мл раствора содержит 125 мкг латанопроста. Более 90% препарата метаболизируется при "первом прохождении" через печень. В/в инфузия в дозе 3 мкг/кг у здоровых добровольцев не вызывала каких-либо симптомов, однако при введении в дозе 5.5-10 мкг/кг наблюдались тошнота, боль в животе, головокружение, утомляемость, приливы и потливость. Данные симптомы разрешаются через 4 ч после прекращения инфузии. У пациентов с бронхиальной астмой средней степени тяжести введение латанопроста в дозе, в 7 раз превышающей терапевтическую, не вызывало бронхоспазма.

Тимолола малеат

Симптомы: описаны случаи непреднамеренной передозировки глазных капель тимолола малеата, в результате чего наблюдались эффекты, сходные с таковыми при системном применении бета-адреноблокаторов: головокружение, головная боль, одышка, брадикардия, бронхоспазм, остановка сердца.

В исследовании in vitro было показано, что при диализе тимолола малеат легко выводится из плазмы или цельной крови. У пациентов с почечной недостаточностью тимолола малеат диализировался хуже.

Лечение: при передозировке Ксалакома проводят симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие препарата Ксалаком® с другими препаратами специально не изучалось.

Не рекомендуется одновременное с Ксалакомом применение внутрь других бета-адреноблокаторов, поскольку возможно выраженное снижение ВГД или усиление системных эффектов бета-адреноблокаторов.

При одновременном закапывании в глаза двух аналогов простагландинов описано парадоксальное повышение ВГД, поэтому одновременное применение двух и более простагландинов, их аналогов или производных не рекомендуется.

При одновременном применении тимолола малеата с эпинефрином (адреналином) иногда развивался мидриаз.

Возможно аддитивное действие с развитием системной артериальной гипотензии и/или выраженной брадикардии при сочетании тимолола малеата со следующими препаратами: блокаторы медленных кальциевых каналов, средства, вызывающие снижение уровня катехоламинов, бета-адреноблокаторы, антаритмические средства, сердечные гликозиды, гуанетидин.

Сообщалось об усилении действия системных бета-адреноблокаторов (например, снижение ЧСС, депрессия) при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP2D6 (например, хинидина, флуоксетина, пароксетина) и тимолола.

Бета-адреноблокаторы могут усиливать гипогликемическое действие противодиабетических средств.

При внезапной отмене клонидина отмечается повышение АД. Данная реакция может усиливаться при одновременном применении с бета-адреноблокаторами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности – 2 года.

Вскрытый флакон следует хранить при температуре не выше 25°C и использовать в течение 4 недель.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок C)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

☆КСАЛАТАМАКС (XALATAMAX)

LATANOPROST

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные 0.005% прозрачные, бесцветные.

	1 мл
латанопрост	0.05 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.2 мг, натрия дигидрогенфосфата моногидрат – 4.6 мг, натрия гидрофосфат – 4.74 мг, натрия хлорид – 4.1 мг, вода очищенная – 996.31 мг.

2.5 мл – флаконы (1) с пипеткой-дозатором – пачки картонные.

2.5 мл – флаконы (3) с пипеткой-дозатором – пачки картонные.

2,5 мл
Латанопрост
КСАЛАТАМАКС
КСАЛАТАМАКС

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомный препарат для местного применения. Латанопрост является аналогом простагландина $F_{2\alpha}$ и селективным агонистом FP-рецепторов. Снижает внутриглазное давление путем увеличения оттока водянистой влаги и оказывает противоглаукомное действие. Основной механизм действия латанопроста связан с увеличением увеосклерального оттока. Не оказывает достоверного влияния на продукцию водянистой влаги и не влияет на гемато-офтальмический барьер.

Снижение внутриглазного давления начинается через 3-4 ч после введения препарата, максимальный эффект отмечается через 8-12 ч, продолжительность действия – не менее 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Хорошо проникает через роговицу, при этом происходит гидролиз латанопроста до биологически активной формы – кислоты латанопроста. C_{max} латанопроста в водянистой влаге достигается примерно через 2 ч после местного применения препарата.

Метаболизм и выведение

В тканях глаза кислота латанопроста практически не метаболизируется; метаболизм происходит, главным образом, в печени.

$T_{1/2}$ составляет 17 мин. Основные метаболиты – 1,2-динор- и 1,2,3,4-тетранор-метаболиты не обладают или обладают слабой биологической активностью, выводятся почками.

ПОКАЗАНИЯ

- открытоугольная глаукома;
- повышение внутриглазного давления.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат закапывают в конъюнктивальный мешок глаз по 1 капле 1 раз/сут, вечером.

При пропуске дозы следующую вводят в обычном режиме (т.е. дозу не удваивают). При более частом введении препарата эффективность его снижается.

Продолжительность курса лечения и возможность его повторения определяются врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны органа зрения: раздражение глаз (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела), блефарит, гиперемия конъюнктивы, боль в глазах, усиление пигментации радужки, преходящие точечные эрозии эпителия, отек век, отек и эрозии роговицы, конъюнктивит, удлинение, утолщение, увеличение числа и усиление пигментации ресниц и пушковых волос, ирит/увеит, кератит, макулярный отек (в т.ч. цистоидный), изменение направления роста ресниц, иногда вызывающее раздражение глаза, затуманивание зрения.

Дерматологические реакции: сыпь, потемнение кожи век и местные кожные реакции со стороны век.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль.

Со стороны дыхательной системы: бронхиальная астма (в т.ч. острые приступы или обострение заболевания у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе), одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в мышцах, боли в суставах.

Прочие: неспецифические боли в груди.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 18 лет;
- индивидуальная повышенная чувствительность к латанопросту, бензалкония хлориду или другим компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с афакией, псевдоафакией, повреждением задней капсулы хрусталика и прочими факторами риска развития макулярного отека (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отека, в т.ч. цистоидного), воспалительной, врожденной глаукомой из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Достаточного опыта по применению препарата при беременности и в период лактации нет.

Применение латанопроста при беременности возможно только под контролем врача и только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает риск развития возможных побочных эффектов у плода.

Латанопрост и его метаболиты могут выделяться с грудным молоком. При необходимости назначения Ксалатамакса в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Латанопрост может вызывать постепенное изменение цвета глаз за счет увеличения количества коричневого пигмента в радужке. Этот эффект выявляется преимущественно у больных со смешанной окраской радужки, например, сине-коричневой, серо-коричневой, зелено-коричневой или желто-коричневой, что объясняется увеличением содержания меланина в стромальных меланоцитах радужки. Обычно коричневая пигментация распространяется концентрически вокруг зрачка к периферии радужки глаз, при этом вся радужка или ее части могут приобрести более интенсивный коричневый цвет. У пациентов с равномерно окрашенными глазами голубого, серого, зеленого или карего цвета изменения цвета глаз после двух лет применения препарата наблюдались очень редко. Изменение цвета не сопровождается какими-либо клиническими симптомами или патологическими изменениями. После отмены препарата не наблюдалось дальнейшего увеличения количества коричневого пигмента, однако уже развившееся изменение цвета может быть необратимым. При наличии невусов или лентиго на радужке не отмечалось их изменения под влиянием терапии.

До начала лечения пациентов следует проинформировать о возможности изменения цвета глаз. В случае интенсивного изменения пигментации глаз лечение может быть прекращено. Лечение только одного глаза может привести к постоянной гетерохромии.

Латанопрост может вызывать постепенные изменения ресниц и пушковых волос, такие как удлинение, утолщение, усиление пигментации, увеличение густоты и изменение направления роста ресниц. Изменения ресниц являются обратимыми и проходят после прекращения лечения.

Препарат содержит бензалкония хлорид, который может абсорбироваться в контактных линзах. При использовании контактных линз следует вынуть их перед закапыванием и вновь установить не ранее чем через 15-20 мин после инстилляции препарата.

Флакон необходимо закрывать после каждого использования.

Не следует прикасаться кончиком пипетки к глазу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, у которых после применения глазных капель наблюдается преходящее затуманивание зрения, не рекомендуется водить машину или работать с движущимися механизмами до восстановления зрения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: раздражение слизистой оболочки глаза, гиперемия конъюнктивы или эписклеры.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Латанопрост обладает аддитивным действием в отношении понижения внутриглазного давления при его применении в комбинации с бета-адреноблокаторами, адреномиметиками, ингибиторами карбоангидразы и частичным аддитивным действием при применении в комбинации с м-холиномиметиками.

Исследования in vitro выявили, что при смешивании с латанопростом глазных капель, содержащих тиомерсал, происходит преципитация. Поэтому глазные капли, содержащие указанные вещества, следует применять с интервалом не менее 5 мин.

Одновременное применение 2 аналогов простагландинов может вызвать парадоксальное повышение внутриглазного давления.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°С. Срок годности – 2 года.

Открытый флакон хранить при температуре не выше 25°С. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

После вскрытия флакона препарат следует использовать в течение 4 недель.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО

125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆КСАЛАТАН® (XALATAN®)

LATANOPROST

зарегистрировано и произведено
PFIZER MFG. BELGIUM N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные 0.005% в виде прозрачного, бесцветного раствора.

	1 мл
латанопрост	50 мкг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 4.1 мг, натрия дигидрофосфат (моногидрат) – 4.6 мг, натрия гидрофосфат (безводный) – 4.74 мг, бензалкония хлорид – 0.2 мг, вода д/и – 995 мг.

2.5 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

2.5 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (3) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Pfizer
КСАЛАТАН®
0,005 %
ЛАТАНОПРОСТ
1 флакон,
содержащий
2,5 мл раствора
Капли глазные

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомный препарат, аналог простагландина $F_{2\alpha}$, является селективным агонистом рецепторов FP (простагландина F) и снижает внутриглазное давление (ВГД) за счет увеличения оттока водянистой влаги, главным образом, увеосклеральным путем, а также через трабекулярную сеть.

Установлено, что латанопрост не оказывает существенного влияния на продукцию водянистой влаги и на гематоофтальмический барьер.

При применении в терапевтических дозах латанопрост не оказывает значимого фармакологического эффекта на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

Снижение ВГД начинается приблизительно через 3-4 ч после введения препарата, максимальный эффект наблюдается через 8-12 ч, действие сохраняется в течение не менее 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Латанопрост является пролекарством, всасывается через роговицу, где происходит его гидролиз (под действием эстераз) с образованием биологически активной кислоты. C_{max} латанопроста в водянистой влаге достигается примерно через 2 ч после местного применения препарата.

Распределение

V_d составляет 0.16±0.02 л/кг. Кислота латанопроста определяется в водянистой влаге в течение первых 4 ч, а в плазме – только в течение первого часа после местного применения.

Метаболизм

Кислота латанопроста, поступающая в системный кровоток, метаболизируется в основном в печени путем бета-окисления жирных кислот с образованием 1,2-динор- и 1,2,3,4-тетранор-метаболитов.

Выведение

Кислота латанопроста быстро выводится из плазмы: $T_{1/2}$ составляет 17 мин. Системный клиренс составляет примерно 7 мл/мин/кг. После бета-окисления в печени метаболиты выводятся в основном почками: после местного применения с мочой выводится примерно 88% дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Экспозиция латанопроста приблизительно в 2 раза выше у детей в возрасте от 3 до 12 лет по сравнению с взрослыми пациентами и в 6 раз выше у детей в возрасте младше 3 лет. Однако профиль безопасности препарата не отличается у детей и взрослых. Время достижения C_{max} кислоты латанопроста в плазме крови составляет 5 мин для всех возрастных групп. $T_{1/2}$ кислоты латанопроста у детей такой же, как и у взрослых. В равновесной концентрации не происходит кумуляции кислоты латанопроста в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

- снижение повышенного ВГД у взрослых и детей (в возрасте старше 1 года) с открытоугольной глаукомой или повышенным офтальмотонусом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 1 года – по 1 капле в пораженный глаз(а) 1 раз/сут. Оптимальный эффект достигается при применении препарата вечером.

Как при применении любых глазных капель, с целью снижения возможного системного эффекта препарата, сразу после инсталляции каждой капли рекомендуется надавить на нижнюю слезную точку, расположенную у внутреннего угла глаза на нижнем веке. Это необходимо делать в течение 1 мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Зарегистрированы следующие нежелательные реакции, относящиеся к применению препарата.

Со стороны органа зрения: раздражение глаз (чувство жжения, ощущение песка в глазах, зуд, покалывание и ощущение инородного тела); блефарит; гиперемия конъюнктивы; боль в глазах; усиление пигментации радужки; преходящие точечные эрозии эпителия роговицы, отек век, периорбитальный отек, отек и эрозии роговицы; конъюнктивит; удлинение, утолщение, увеличение числа и усиление пигментации ресниц и пушковых волос; ирит/увеит; кератит; макулярный отек (в т.ч. цистоидный); изменение направления роста ресниц, иногда вызывающее раздражение глаза; рост дополнительного ряда ресниц над мейбомиевыми железами, изменения в периорбитальной области и в области ресниц, приводящие к углублению борозды верхнего века; затуманенное зрение, фотофобия, сухость слизистой оболочки глаз.

Со стороны кожных покровов: сыпь, потемнение кожи век и местные кожные реакции на веках, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (в т.ч. острые приступы или обострение заболевания у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе), одышка.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в мышцах, боли в суставах.

Инфекции и инвазии: герпетический кератит.

Прочие: неспецифические боли в груди.

Также отмечались случаи эмболии артерии сетчатки, отслойка сетчатки и кровоизлияние в стекловидное тело у пациентов с диабетической ретинопатией.

У некоторых пациентов со значительным повреждением роговицы регистрировались очень редкие случаи кальцификации роговицы в связи с применением фосфатсодержащих глазных капель.

Профиль безопасности препарата Ксалатан® у детей не отличался от профиля безопасности у взрослых. По сравнению с взрослой популяцией, у детей наиболее часто отмечались назофарингит и лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 1 года (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к латанопросту или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с афакией, псевдофакией с разрывом задней капсулы хрусталика, у пациентов с факторами риска макулярного отека (при лечении латанопростом описаны случаи развития макулярного отека, в т.ч. цистоидного); у пациентов с воспалительной, неоваскулярной глаукомой (из-за отсутствия достаточного опыта применения препарата); при бронхиальной астме, герпетическом кератите в анамнезе.

Следует избегать применения препарата Ксалатан® у пациентов с активной формой герпетического кератита и рецидивирующим герпетическим кератитом, особенно связанным с приемом аналогов простагландина $F_{2\alpha}$.

Ксалатан® следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития ирита/увеита.

Существуют ограниченные данные о применении препарата Ксалатан® у пациентов, которым планируется оперативное вмешательство по поводу катаракты. В связи с этим у данной группы пациентов Ксалатан® необходимо применять с осторожностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат следует назначать при беременности только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Латанопрост и его метаболиты могут выделяться с грудным молоком, поэтому в период кормления грудью препарат следует применять с осторожностью.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ксалатан® следует назначать не чаще 1 раза/сут, т.к. более частое применение латанопроста приводит к ослаблению снижающего ВГД эффекта.

При пропуске одной дозы очередную дозу следует вводить в обычное время.

Латанопрост можно применять одновременно с другими классами офтальмологических препаратов для местного применения с целью снижения ВГД. Если пациент одновременно использует другие глазные капли, то их следует применять с интервалом, по крайней мере, 5 мин.

В состав препарата Ксалатан® входит бензалкония хлорид, который может абсорбироваться контактными линзами. Перед закапыванием капель контактные линзы необходимо снять и снова установить их через 15 мин.

Латанопрост может вызывать постепенное увеличение содержания коричневого пигмента в радужке. Изменение цвета глаз обусловлено увеличением содержания меланина в стромальных меланоцитах радужки, а не увеличением числа самих меланоцитов. В типичных случаях коричневая пигментация появляется вокруг зрачка и концентрически распространяется на периферию радужки. При этом вся радужка или ее части приобретают коричневый цвет. В большинстве случаев изменение цвета является незначительным и может не быть установлено клинически. Усиление пигментации радужной оболочки одного или обоих глаз наблюдается, главным образом, у пациентов со смешанным цветом радужки, содержащим в основе коричневый цвет. Препарат не оказывает влияния на невусы и лентиго радужной оболочки; накопления пигмента в трабекулярной сети или в передней камере глаза не отмечено.

При определении степени пигментации радужки в течение более 5 лет не выявлено нежелательных последствий усиления пигментации даже при продолжении терапии латанопростом. У пациентов степень снижения ВГД была одинаковой вне зависимости от наличия или отсутствия усиления пигментации радужки. Следовательно, лечение латанопростом можно продолжать и в случаях усиления пигментации радужки. Такие пациенты должны находиться под регулярным наблюдением и в зависимости от клинической ситуации лечение может быть прекращено.

Усиление пигментации радужки обычно наблюдается в течение первого года после начала лечения, редко – в течение второго или третьего года. После четвертого года лечения этот эффект не наблюдается. Скорость прогрессирования пигментации со временем снижается и стабилизируется через 5 лет. В более отдаленные сроки эффекты повышенной пигментации радужки не изучались. После прекращения лечения усиления коричневой пигментации радужки не отмечалось, однако изменение цвета глаз может оказаться необратимым.

В связи с применением латанопроста описаны случаи потемнения кожи век, которое может быть обратимым.

Латанопрост может вызвать постепенные изменения ресниц и пушковых волос, такие как удлинение, утолщение, усиление пигментации, увеличение густоты и изменение направления роста ресниц. Изменения ресниц являются обратимыми и проходят после прекращения лечения.

У пациентов, применяющих капли только в один глаз, возможно развитие гетерохромии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение глазных капель может вызвать преходящее затуманивание зрения. Управлять автомобилем или пользоваться сложной техникой во время применения препарата следует с осторожностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: помимо раздражения слизистой оболочки глаз, гиперемии конъюнктивы или эписклеры, других нежелательных изменений со стороны органа зрения при передозировке латанопроста не отмечалось.

При случайном приеме латанопроста внутрь следует учитывать следующую информацию: один флакон с 2.5 мл раствора содержит 125 мкг латанопроста. Более 90% препарата метаболизируется при "первом прохождении" через печень. В/в инфузия в дозе 3 мкг/кг у здоровых добровольцев не вызывала каких-либо симптомов, однако при введении дозы 5.5-10 мкг/кг наблюдались тошнота, боль в животе, головокружение, утомляемость, приливы и потливость. У больных бронхиальной астмой средней степени тяжести введение латанопроста в глаза в дозе, в 7 раз превышающей терапевтическую, не вызывало бронхоспазма.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном закапывании в глаза двух аналогов простагландинов описано парадоксальное повышение ВГД, поэтому одновременное применение двух и более простагландинов, их аналогов или производных не рекомендуется.

Фармацевтическое взаимодействие

Ксалатан® несовместим с глазными каплями, содержащими тиомерсал (происходит преципитация).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С. Срок годности – 3 года.

После вскрытия флакона препарат следует использовать в течение 4 недель, при этом флакон следует хранить при температуре не выше 25°С.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

★КСАРЕЛТО® (XARELTO)

RIVAROXABAN

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розово-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; методом надавливания нанесена гравировка: на одной стороне – треугольник с обозначением дозировки "15", на другой – фирменный байеровский крест; на изломе – однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой розово-коричневого цвета.

	1 таб.
ривароксабан (микронизированный)	15 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 37.5 мг, кроскармеллоза натрия – 3 мг, гипромеллоза 5сР – 3 мг, лактозы моногидрат – 25.4 мг, магния стеарат – 600 мкг, натрия лаурилсульфат – 500 мкг.

Состав оболочки: краситель железа оксид красный – 150 мкг, гипромеллоза 15сР – 1.5 мг, макрогол 3350 – 500 мкг, титана диоксид – 350 мкг.

10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; методом надавливания нанесена гравировка: на одной стороне – треугольник с обозначением дозировки "20", на другой – фирменный байеровский крест; на изломе – однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой красно-коричневого цвета.

	1 таб.
ривароксабан (микронизированный)	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 35 мг, кроскармеллоза натрия – 3 мг, гипромеллоза 5сР – 3 мг, лактозы моногидрат – 22.9 мг, магния стеарат – 600 мкг, натрия лаурилсульфат – 500 мкг.

Состав оболочки: краситель железа оксид красный – 350 мкг, гипромеллоза 15сР – 1.5 мг, макрогол 3350 – 500 мкг, титана диоксид – 150 мкг.

10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Ксарелто 15 мг
Ривароксабан
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Для приема внутрь
14 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Ксарелто 20 мг
Ривароксабан
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Для приема внутрь
14 таблеток покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора Х с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и близко коррелирует с концентрациями в плазме (r=0.98), если для анализа используется набор

Neoplastin®. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, принимающих ривароксабан для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin®) через 1-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 14 до 40 сек у пациентов, принимающих 20 мг 1 раз/сут и от 10 до 50 сек у пациентов с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин), принимающих 15 мг 1 раз/сут.

У пациентов, получающих ривароксабан для лечения и профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin®) через 2-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 17 до 32 сек у пациентов, принимающих 15 мг 2 раза/сут, и от 15 до 30 сек у пациентов, принимающих 20 мг 1 раз/сут.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Также, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного анти-фактора Ха теста, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

В период лечения Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80-100%). Ривароксабан быстро всасывается; C_{max} достигается через 2-4 ч после приема таблетки.

При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено изменения AUC и C_{max}. Ривароксабан в дозе 10 мг можно назначать во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%, за исключением дня проведения хирургического вмешательства и следующего дня, когда изменчивость в экспозиции высокая (70%).

В связи со сниженной степенью всасывания при приеме 20 мг натощак наблюдалась биодоступность 66%. При приеме Ксарелто® 20 мг во время еды отмечалось увеличение средней AUC на 39% по сравнению с приемом натощак, показывая практически полное всасывание и высокую биодоступность.

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. Снижение на 29% и 56% AUC и C_{max}, соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось, когда гранулят ривароксабана высвобождался в дистальном отделе тонкой кишки или восходящей ободочной кишке. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозицию препарата.

В исследовании оценивалась биодоступность (AUC и C_{max}) 20 мг ривароксабана, принятого внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также введенной через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания, в сравнении с приемом целой таблетки. Результаты продемонстрировали предсказуемый дозозависимый фармакокинетически профиль ривароксабана, при этом биодоступность при указанном выше приеме соответствовала таковой при приеме более низких доз ривароксабана.

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. V_d – умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно данным, полученным in vitro, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка резистентности рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса.

Выведение

При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов.

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста старше 65 лет концентрации ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1.5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ у пациентов пожилого возраста составляет от 11 до 13 ч.

У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены.

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%).

Данные о фармакокинетике у детей отсутствуют.

Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у больных, распределенных по классам в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, особо важным критическим моментом нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Т.к. этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечений.

У больных циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1.2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2.3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значимо сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание печени. Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2.6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2.1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения протромбинового времени оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови, обратно пропорциональное снижению почечной функции, оцениваемую по КК.

У пациентов с почечной недостаточностью при КК 80-50 мл/мин, КК 49-30 мл/мин и КК 29-15 мл/мин наблюдалось 1.4-, 1.5- и 1.6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с КК 80-50 мл/мин, КК 49-30 мл/мин и КК 29-15 мл/мин общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1.5, 1.9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также увеличивалось в 1.3, 2.2 и 2.4 раза соответственно.

Данные о применении Ксарелто® у пациентов с КК 29-15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата для данной категории пациентов. Данные о применении Ксарелто® у пациентов с КК<15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. Ксарелто® 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием пищи. Измельченная таблетка Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом Ксарелто®. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда. После приема измельченной таблетки Ксарелто® 15 мг или 20 мг необходимо незамедлительно осуществить прием энтерального питания.

Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз/сут.

Для **пациентов с нарушением функции почек (КК 49-30 мл/мин)** рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз/сут. Рекомендованная максимальная суточная доза составляет 20 мг. Продолжительность лечения: терапия Ксарелто® должна рассматриваться как долговременное лечение, проводящееся до тех пор, пока польза от лечения превышает риск возможных осложнений.

Действия при пропуске приема дозы

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Не следует удваивать принимаемую дозу для компенсации пропущенной ранее.

Лечение ТГВ и ТЭЛА и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Рекомендованная начальная доза при лечении острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг 2 раза/сут в течение первых 3 недель с последующим переходом на дозу 20 мг 1 раз/сут для дальнейшего лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Максимальная суточная доза составляет 30 мг в течение первых 3 недель лечения и 20 мг при дальнейшем лечении. Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательного взвешивания пользы лечения против риска возникновения кровотечения. Минимальная продолжительность курса лечения (не менее 3 мес) должна основываться на оценке, касающейся обратимых факторов риска (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации). Решение о продлении курса лечения на более длительное время основывается на оценке, касающейся постоянных факторов риска, или в случае развития идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

Действия при пропуске приема дозы

Важно придерживаться установленного режима дозирования.

Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 15 мг 2 раза/сут, пациент должен немедленно принять Ксарелто® для достижения суточной дозы 30 мг. Таким образом, две таблетки 15 мг могут быть приняты в один прием. На следующий день пациент должен продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом. Если прием очередной дозы пропущен при режиме дозирования 20 мг 1 раз/сут, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата в соответствии с рекомендованным режимом.

Отдельные группы пациентов

Коррекция дозы в зависимости от **возраста больного (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической принадлежности** не требуется.

Ксарелто® противопоказан **пациентам с заболеваниями печени**, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Больным с другими заболеваниями печени изменения дозы не требуются. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные **у пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью)**, указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью)** клинические данные отсутствуют.

При назначении Ксарелто® **пациентам с почечной недостаточностью (КК 80-50 мл/мин)** коррекции дозы не требуется.

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения **с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин)** рекомендованная доза составляет 15 мг 1 раз/сут.

При лечении ТГВ и ТЭЛА и профилактике рецидивов ТГВ и ТЭЛА у **пациентов с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин)** коррекции дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у **пациентов с почечной недостаточностью (КК 29-15 мл/мин)**, демонстрируют значительное повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов Ксарелто® следует применять с осторожностью.

Использование Ксарелто® не рекомендуется у **пациентов с КК<15 мл/мин**.

Переход пациентов с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®

При профилактике инсульта и системной тромбоэмболии следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО≤3.

При ТГВ и ТЭЛА следует прекратить лечение АВК и начать лечение Ксарелто® при величине МНО≤2.5.

При переходе пациентов с АВК на Ксарелто®, после приема Ксарелто® значения МНО будут ошибочно повышенными. Показатель МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности Ксарелто® и поэтому его не следует применять с этой целью.

Переход с Ксарелто® на антагонисты витамина К (АВК)

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарелто® на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что Ксарелто® может способствовать повышению МНО. Пациентам, перешедшим с Ксарелто® на АВК, следует одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет ≥2. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Таким образом, во время одновременного применения Ксарелто® и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 ч после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Ксарелто®. После прекращения применения Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 ч после приема последней дозы.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто® следует начинать за 0-2 ч до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, в/в введения нефракционированного гепарина).

Переход с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу Ксарелто®.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность Ксарелто® оценивали в четырех исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на нижних конечностях (тотальное протезирование коленного или тазобедренного сустава) и 3997 пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, получавших лечение Ксарелто® 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в трех исследованиях III фазы лечения венозной тромбоэмболии, включавших 4566 пациентов, получавших либо по 15 мг Ксарелто® 2 раза/сут ежедневно в течение 3 недель, после чего следовала доза 20 мг 1 раз/сут, либо по 20 мг 1 раз/сут с продолжительностью лечения до 21 месяца.

Кроме того, из двух исследований III фазы, включавших 7750 пациентов, были получены данные по безопасности применения препарата у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получавших, по крайней мере, одну дозу Ксарелто® на протяжении периода до 41 месяца, а также 10 225 пациентов с ОКС, получавших по крайней мере, одну дозу 2.5 мг (2 раза/сут) или 5 мг (2 раза/сут) Ксарелто® в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином, длительность лечения до 31 месяца.

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

При применении Ксарелто® регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как синдром межфасциального пространства и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Таким образом, следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты.

Обобщенные данные о частоте побочных реакций, зарегистрированных для Ксарелто®, приведены ниже. В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести, следующим образом: часто: от ≥1% до <10% (от ≥1/100 до <1/10); нечасто: от ≥0.1% до <1% (от ≥1/1000 до<1/100); редко: от ≥0.01% до <0.1% (от ≥1/10 000 до<1/1000); очень редко: <0.01% (<1/10 000).

Все побочные реакции, возникшие в период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы

Со стороны системы кроветворения: часто – анемия (включая соответствующие лабораторные параметры); нечасто – тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов)*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – артериальная гипотензия, гематома; нечасто – тахикардия.

Со стороны органа зрения: часто – кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны пищеварительной системы: часто – кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*; нечасто – сухость во рту.

Со стороны печени: нечасто – нарушение функции печени; редко – желтуха.

Со стороны лабораторных показателей: часто – повышение уровня трансаминаз; нечасто – повышение концентрации билирубина, повышение активности ЩФ*, повышение активности ЛДГ*, повышение активности липазы*, повышение активности амилазы*, повышение активности ГГТ*; редко – повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него).

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, кратковременный обморок.

Со стороны мочеполовой системы: часто – кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)*.

Со стороны дыхательной системы: часто – носовое кровотечение, кровохарканье.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния; нечасто – крапивница.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, аллергический дерматит.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в конечностях*; нечасто – гемартроз; редко – кровоизлияние в мышцы.

Со стороны организма в целом: часто – лихорадка*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению); нечасто – недомогание (включая беспокойство); редко – местный отек*.

Прочие: часто – кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе; нечасто – выделения из раны*; редко – сосудистая псевдоаневризма***.

* – регистрировались после больших ортопедических операций.

** – регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин < 55 лет.

*** – регистрировались как нечастые при профилактике внезапной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (после проведения чрескожных вмешательств).

В рамках проведения пострегистрационных наблюдательных программ сообщалось о случаях ангионевротического и аллергического отека, развитие которых имело временную связь с приемом Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости такого нежелательного эффекта в рамках наблюдательной программы не представляется возможным. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (от >1/1000 до <1/100).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, далтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, апиксабан, дабигатран), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых

для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения;
- беременность;
- период лактации (период грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены);
- клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому ривароксабан не рекомендуется к применению у данной категории пациентов;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы).

С *осторожностью* следует применять препарат:
- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью (КК 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью (КК 29-15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1.6 раза) и вследствие этого (также вследствие основного заболевания), такие пациенты подвержены повышенному риску кровотечения;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2.6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Флуконазол (противогрибковый препарат азоловой группы), умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на выведение ривароксабана и может применяться с ним одновременно;
- пациенты с почечной недостаточностью (КК 29-15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у беременных женщин не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плацентарный барьер ривароксабан противопоказан при беременности.

Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у женщин в период лактации не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан может применяться только после отмены грудного вскармливания.

В дозах до 200 мг/кг ривароксабан не оказывает влияния на мужскую или женскую фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Антитромботические препараты, включая Ксарелто®, следует с осторожностью использовать в лечении пациентов с повышенным риском кровотечения. При тяжелом кровотечении прием Ксарелто® должен быть прекращен.

У пациентов с почечной недостаточностью (КК 29-15 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена, и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечений.

При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения.

Безопасность и эффективность применения Ксарелто® у пациентов с искусственными клапанами сердца не изучались, следовательно, нет данных, подтверждающих, что применение Ксарелто® 20 мг (15 мг у пациентов с клиренсом креатинина 49-30 мл/мин) обеспечивает достаточный антикоагулянтный эффект у данной категории пациентов.

Ксарелто® не рекомендуется в качестве альтернативы нефракционированному гепарину у пациентов с гемодинамически нестабильной тромбоэмболией легочной артерии, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии, поскольку безопасность и эффективность Ксарелто® при таких клинических ситуациях не установлена.

У пациентов с риском развития язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть назначено соответствующее профилактическое лечение.

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарелто® следует прекратить, по крайней мере, за 24 ч до вмешательства и на основании заключения врача.

Если процедуру нельзя отложить, повышенный риск кровотечения следует оценивать в сравнении с необходимостью срочного вмешательства.

Прием Ксарелто® следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза.

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований

За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении Ксарелто® отмечались случаи обмороков и головокружения. Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять автотранспортом и работать с движущимися механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщалось о редких случаях передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипертерапевтических дозах в 50 мг или выше.

Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

При возникновении осложнения в виде кровотечения, следующий прием должен быть отложен или лечение должно быть отменено, в зависимости от ситуации. $T_{1/2}$ ривароксабана оставляет приблизительно 5-13 ч. Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения.

При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности (контроль кровотечения), восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический прокоагулянт, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa).

Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто®, очень ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин K не будут оказывать влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Опыт применения антифибринолитических препаратов (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов десмопрессина и апротинина у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакокинетическое взаимодействие

Элиминация ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также – путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (P-гликопротеина/белка устойчивости рака молочной железы).

Ривароксабан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома.

Одновременное применение ривароксабана и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значительно увеличить системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и азолового противогрибкового средства кетоконазола (400 мг 1 раз/сут), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.6 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1.7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата.

Совместное назначение Ксарелто® и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза/сут), являющегося мощным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1.6 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата. В связи с этим Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ.

Кларитромицин (500 мг 2 раза/сут), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1.5 раза и C_{max} ривароксабана в 1.4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Флуконазол (400 мг 1 раз/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1.4 раза и увеличение средней C_{max} в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} считается клинически незначимым.

Следует избегать одновременного применения ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Совместное применение Ксарелто® и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов.

Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Уменьшение концентраций ривароксабана в плазме признано клинически незначимым.

Сильные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью.

Фармакодинамическое взаимодействие

После одновременного применения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и Ксарелто® (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

В связи с повышенным риском кровотечения необходимо соблюдать осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между Ксарелто® в дозе 15 мг и клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но в подгруппе пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием Р-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

После совместного применения Ксарелто® (15 мг) и напроксена (500 мг) клинически значимого увеличения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении Ксарелто® с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторами агрегации тромбоцитов, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечений.

Переход пациентов с варфарина (МНО от 2 до 3) на Ксарелто® (20 мг) или с Ксарелто® (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3) увеличивало протромбиновое время/МНО (Неопластин) в большей степени, чем этого можно было бы ожидать при простом суммировании эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), в то время как влияние на АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов Ксарелто® во время переходного периода, в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-Ха, PiCT и HepTest®. Начиная с 4-го дня после прекращения применения варфарина все результаты анализов (в т.ч. ПВ, АЧТВ, ингибирование активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только влияние Ксарелто®.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов варфарина во время переходного периода, может быть использовано измерение величины МНО при $C_{промежут.}$ ривароксабана (спустя 24 ч после предыдущего приема ривароксабана), поскольку ривароксабан оказывает минимальный эффект на этот показатель в данный период.

Между варфарином и Ксарелто® не было зарегистрировано никакого фармакокинетического взаимодействия.

Лекарственное взаимодействие Ксарелто® с АВК фениндионом не изучалось. Рекомендуется по мере возможности избегать перевода пациентов с терапии Ксарелто® на терапию АВК фениндионом и наоборот. Имеется ограниченный опыт перевода пациентов с терапии АВК аценокумаролом на Ксарелто®. Если возникает необходимость перевести пациента с терапии препаратом Ксарелто® на терапию АВК фениндионом или аценокумаролом, то следует соблюдать особую осторожность, ежедневный контроль фармакодинамического действия препаратов (МНО, протромбиновое время) должен проводиться непосредственно перед приемом следующей дозы препарата Ксарелто®.

Если возникает необходимость перевести пациента с терапии АВК фениндионом или аценокумаролом на терапию препаратом Ксарелто®, то следует соблюдать особую осторожность, контроль фармакодинамического действия препаратов при этом не требуется.

Несовместимость

Неизвестна.

Взаимодействия не выявлено

Никакого фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат Р-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и Р-гликопротеина) не выявлено.

Совместное применение с ингибитором протоновой помпы омепразолом, блокатором гистаминовых H_2-рецепторов ранитидином, антацидами алюминия гидроксидом/магния гидроксидом, напроксеном, клопидогрелом или эноксапарином не влияет на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Не наблюдалось никакого клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия при совместном применении Ксарелто® и 500 мг ацетилсалициловой кислоты.

Влияние на лабораторные параметры

Препарат Ксарелто® оказывает влияние на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ, Hep-Test®) в связи со своим механизмом действия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

⭑КСАРЕЛТО® (XARELTO) 2.5 мг

RIVAROXABAN

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на одной стороне методом выдавливания нанесен треугольник с обозначением дозировки "2.5", на другой стороне логотип фирмы Байер в виде креста; на поперечном разрезе ядро белого цвета.

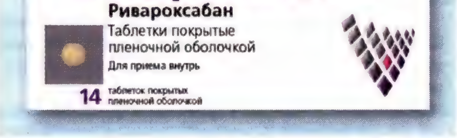
1 таб.

ривароксабан (микронизированный) .... 2.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 40 мг, кроскармеллоза натрия – 3 мг, гипромеллоза 5сР – 3 мг, лактозы моногидрат – 35.7 мг, магния стеарат – 0.6 мг, натрия лаурилсульфат – 0.2 мг.

Состав пленочной оболочки: краситель железа оксид желтый – 0.015 мг, гипромеллоза 15сР – 1.5 мг, макрогол 3350 – 0.5 мг, титана диоксид – 0.485 мг.

10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (14) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора Х с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Ха является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин. В результате эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Ха катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название "тромбинового взрыва". Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Ха увеличивается в 300 000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Ха, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха могут остановить "тромбиновый взрыв". Таким образом, ривароксабан оказывает влияние на результаты некоторых специфических или общих лабораторных исследований, применяемых для оценки свертывающих систем. У человека наблюдается дозозависимое ингибирование активности фактора Ха.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Ха. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на изменение протромбинового времени, которое тесно коррелирует с концентрацией ривароксабана в плазме крови (коэффициент корреляции 0.98), если для анализа используется набор Neoplastin®. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin®) через 2-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 сек.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Ривароксабан также влияет на активность анти-фактора Ха, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

В период лечения Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинение интервала QT на ЭКГ под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь ривароксабан быстро всасывается; C_{max} достигается через 2-4 ч после приема таблетки.

После приема внутрь ривароксабан всасывается быстро и почти полностью. C_{max} достигается через 2-4 ч после приема таблетки. Биодоступность ривароксабана при приеме таблеток 2.5 мг и 10 мг высокая (80-100%) вне зависимости от приема пищи. Прием пищи не оказывает влияния на AUC и C_{max} при приеме препарата в дозе 10 мг. Таблетки Ксарелто® в дозировке 2,5 мг и 10 мг можно принимать как вместе с пищей, так и натощак.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной межиндивидуальной вариабельностью, коэффициент вариабельности Cv% составляет от 30% до 40%.

Распределение

Ривароксабан имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови – приблизительно 92-95%, в основном ривароксабан связывается с сывороточным альбумином. Препарат имеет средний V_d – приблизительно 50 л.

Метаболизм и выведение

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно данным, полученным in vitro, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (Р-гликопротеина) и Bcrp (белка резистентности рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в плазме крови, основные или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким клиренсом.

Выведение

При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов и от 11 до 13 ч – у пациентов пожилого возраста.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Возраст. У пациентов пожилого возраста старше 65 лет концентрация ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1.5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса.

Пол. У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены.

Масса тела. Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%).

Детский возраст. Данные о фармакокинетике у детей отсутствуют.

Межэтнические различия. Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, негроидной, азиатской расы, а также латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Нарушения функции печени. Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у больных, распределенных по классам в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, особо важным критическим моментом нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Т.к. этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечений.

У больных циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых добровольцев (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1.2 раза). Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значительно повышена (в 2.3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значительно сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание печени. Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2.6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2.1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения протромбинового времени оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

Данные о применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют. Поэтому у пациентов с циррозом печени и нарушением функции печени В и С по классификации Чайлд-Пью прием ривароксабана противопоказан.

Нарушения функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение экспозиции ривароксабана, обратно пропорциональное степени снижения почечной функции, которая оценивалась по КК.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 50-80 мл/мин), средней (КК 30-49 мл/мин) или тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин) тяжести наблюдалось 1.4-, 1.5- и 1.6-кратное увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови (AUC) соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1.5, 1.9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также увеличивалось в 1.3, 2.2 и 2.4 раза соответственно.

Данные о применении Ксарелто® у пациентов с КК 15-29 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата у данной категории пациентов. Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК<15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелом или тиклопидином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь по 2.5 мг (1 таб.) 2 раза/сут, независимо от приема пищи.

После острого коронарного синдрома рекомендуемая доза препарата Ксарелто® составляет по 2.5 мг (1 таб.) 2 раза/сут. Пациентам также необходимо принимать ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг/сут или ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг/сут в сочетании клопидогрелом в дозе 75 мг/сут или тиклопидином в стандартной суточной дозе.

Проводимое лечение следует регулярно оцениваться с точки зрения соблюдения баланса между риском развития ишемических событий и риском кровотечения. Продолжительность лечения составляет 12 месяцев. Лечение может быть продлено до 24 месяцев для отдельных пациентов, поскольку данные о лечении такой длительности ограничены.

Лечение препаратом Ксарелто® в дозе 2.5 мг следует начинать как можно раньше после стабилизации состояния пациента в ходе текущего ОКС (включая процедуры реваскуляризации). Лечение препаратом Ксарелто® следует начинать минимум через 24 ч после госпитализации. Прием препарата Ксарелто® в дозе 2.5 мг следует начинать тогда, когда парентеральное введение антикоагулянтов обычно прекращается.

Если прием пропущен, то следует продолжить принимать препарат в дозе 2.5 мг в следующий запланированный прием.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетку Ксарелто® можно измельчить или смешать с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом. Измельченную таблетку Ксарелто® можно ввести через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовывать с врачом перед приемом Ксарелто®. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда.

Ксарелто® противопоказан **пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения**. **Пациентам с другими заболеваниями печени** коррекция дозы не требуется.

Ограниченные клинические данные, полученные у пациентов с умеренным нарушением функций печени (класс В по шкале Чайлд-Пью), указывают на значительное увеличение фармакологической активности. Для пациентов с тяжелым нарушением функций печени (класс С по шкале Чайльд-Пью) клинических данных не имеется.

У пациентов с нарушением функции почек легкой (КК 50-80 мл/мин) или средней (КК 30-49 мл/мин) степени тяжести коррекция дозы Ксарелто® не требуется.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 15-29 мл/мин) Ксарелто® следует применять с осторожностью, т.к. ограниченные клинические данные указывают на то, что концентрация ривароксабана в плазме крови в данной популяции пациентов значительно повышена. Применение препарата Ксарелто® противопоказано у **пациентов с КК < 15 мл/мин**.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на препарат Ксарелто®: при переходе пациентов с АВК на препарат Ксарелто® значения МНО будут ошибочно завышенными после приема препарата Ксарелто®. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности препарата Ксарелто®, поэтому данный показатель не используется с этой целью.

Переход с терапии препарата Ксарелто® на терапию антагонистами витамина К: существует возможность возникновения недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с терапии препарата Ксарелто® на терапию АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что во время перехода с терапии препарата Ксарелто® на терапию АВК Ксарелто® может способствовать повышению МНО.

У пациентов, которые переходят с терапии препарата Ксарелто® на терапию АВК, последние следует принимать непрерывно до тех пор, пока значение МНО не составит ≥2.0. В первые 2 дня переходного периода АВК следует применять в стандартных дозах, адаптируя впоследствии дозу АВК в соответствии со значением МНО. Т.к. пациенты в этот период получают одновременно и препарат Ксарелто® и АВК, МНО следует оценивать не ранее, чем через 24 ч (после первой дозы, но до следующего приема препарата Ксарелто®). Таким образом, после прекращения применения препарата Ксарелто® , МНО в качестве надежной оценки терапевтического эффекта АВК может использоваться не ранее, чем через 24 ч после последнего приема препарата Ксарелто®.

Переход с терапии парентеральными антикоагулянтами на терапию препаратом Ксарелто®: для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто® следует начинать за 0-2 ч до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, в/в введения нефракционированного гепарина).

Переход с терапии препаратом Ксарелто® на терапию парентеральными антикоагулянтами: следует отменить Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в то время, когда нужно будет принимать следующую дозу препарата Ксарелто®.

Безопасность и эффективность применения препарата у **детей и подростков до 18 лет** не установлены.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требуется.

Не требуется коррекция дозы Ксарелто® в зависимости от пола, массы тела, этнической принадлежности.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность Ксарелто® оценивали в четырех исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на нижних конечностях (тотальное протезирование тазобедренного сустава или тотальное протезирование коленного сустава) и 3997 пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, получавших лечение Ксарелто® 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в 2 исследованиях III фазы лечения венозной тромбоэмболии, включавших 2194 пациента, получавших Ксарелто® либо по 15 мг 2 раза/сут в течение 3 недель, после чего следовала доза 20 мг 1 раз/сут, либо по 20 мг 1 раз/сут с продолжительностью лечения до 21 месяца.

Кроме того, в ходе двух исследований III фазы, включавших 7750 пациентов, были получены данные по безопасности применения препарата у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получавших, по крайней мере, одну дозу Ксарелто®, а также 10 225 пациентов с ОКС, получавших, по крайней мере, одну дозу Ксарелто® 2.5 мг (2 раза/сут) или 5 мг (2 раза/сут) Ксарелто® в сочетании либо с ацетилсалициловой кислотой, либо с ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином.

В связи с фармакологическим механизмом действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечения может повышаться у пациентов с тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, необъяснимыми отеками, одышкой или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

При приеме Ксарелто® регистрировались и такие известные осложнения, вторичные по отношению к тяжелым кровотечениям, как синдром длительного сдавления и почечная недостаточность вследствие гипоперфузии. Поэтому следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния пациента, получающего антикоагулянты.

Обобщенные данные о частоте побочных реакций, зарегистрированных для Ксарелто®, приведены ниже. В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести, следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 – <1/10); нечасто (≥1/1000 – <1/100); редко (≥1/10 000 – <1/1000).

Таблица. Все возникшие на фоне лечения нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в клинических исследованиях III фазы (кумулятивные данные RECORD 1-4, EINSTEIN-DVT (тромбоз глубоких вен), ROCKET AF, J-ROCKET AF, MAGELLAN, ATLAS и EINSTEIN (DVT/PE/Extension)

Часто	Нечасто	Редко
Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы		
Анемия (включая соответствующие лабораторные показатели)	Тромбоцитемия, включая повышение количества тромбоцитов)[A]	
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
Выраженное снижение АД Гематома	Тахикардия	
Со стороны органа зрения		
Кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)		
Со стороны пищеварительной системы		
Кровоточивость десен Желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение) Боли в животе Диспепсия Тошнота Запор [A] Диарея Рвота [A]	Сухость во рту	
Общие расстройства		
Лихорадка [A] Периферический отек Снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению)	Ухудшение общего самочувствия (включая недомогание)	Локальный отек
Со стороны печени и желчевыводящих путей		
	Нарушение функции печени	Желтуха
Со стороны иммунной системы		
	Аллергическая реакция Аллергический дерматит	
Травмы, отравления и осложнения после манипуляций		
Кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из послеоперационной раны) Ушиб Выделение секрета из раны[A]		Сосудистая псевдоаневризма[C]
Со стороны результатов лабораторных и инструментальных исследований		
Повышение активности печеночных трансаминаз	Повышение концентрации билирубина Повышение активности ЩФ[A] Повышение активности ЛДГ[A] Повышение активности липазы [A] Повышение активности амилазы [A] Повышение активности ГГТ[A]	Повышение концентрации конъюгированного билирубина (с соответствующим повышением активности АЛТ или без него)
Со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани и костей		
Боли в конечностях [A]	Гемартроз	Кровоизлияние в мышцу
Со стороны нервной системы		
Головокружение Головная боль	Внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния Обморок	
Со стороны мочевыделительной и половой системы		
Кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию[B]) Поражение почек (включая повышение креатинина крови, повышение мочевины крови)		
Со стороны дыхательных путей		
Носовое кровотечение Кровохарканье		
Со стороны кожи и подкожной жировой клетчатки		
Кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда) Сыпь Экхимоз Кожные и подкожные кровоизлияния	Крапивница	

A – наблюдались преимущественно после крупных ортопедических операций

B – наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет

C – наблюдались как нечастые в рамках профилактики осложнений при ОКС (после чрескожных вмешательств)

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат, являлись кровотечения. Наиболее частыми кровотечениями (≥4%) являлись носовое кровотечение (5.9%) и желудочно-кишечное кровотечение (4.2%).

В целом у 67% пациентов, получивших, по крайней мере, одну дозу ривароксабана, развились побочные реакции, потребовавшие терапии. У приблизительно 22% пациентов, по мнению исследователей, побочные реакции были связаны с применением препарата. При применении препарата Ксарелто® 10 мг у пациентов, подвергшихся эндопротезированию коленного или тазобедренного суставов, а также у пациентов при длительной иммобилизации во время госпитализации случаи кровотечения были отмечены приблизительно у 6.8% и 12.6% пациентов соответственно, а случаи анемии у приблизительно 5.9% и 2.1% пациентов соответственно. У пациентов, принимавших Ксарелто® в дозе 15 мг 2 раза/сут и дальнейшем переходе на 20 мг 1 раз/сут для лечения ТГВ или ТЭЛА, или 20 мг для профилактики рецидивов ТГВ или ТЭЛА, кровотечения были отмечены у приблизительно 22.7% пациентов, анемия встречалась приблизительно у 2.2% пациентов. У пациентов, принимавших препарат для профилактики инсульта и системной тромбоэмболии, частота кровотечений различной степени тяжести составила 28 на 100 человеко-лет, анемии – 2.5 на 100 человеко-лет. У пациентов, принимавших препарат с целью профилактики смерти вследствие сердечно-сосудистых причин инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, частота кровотечений различной степени тяжести составила 22 на 100 человеко-лет, анемия встречалась у 1.4 на 100 человеко-лет.

В рамках проведения пострегистрационных наблюдательных программ сообщалось о случаях ангионевротического отека и аллергического отека, развитие которых имело временную связь с приемом Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости такого нежелательного эффекта в рамках наблюдательной программы не представляется возможным. В рамках рандомизированного клинического исследования III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (≥ 1/1000-≤1/100).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровотечение);
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, в т.ч. цирроз печени и нарушения функции печени класса B и C по классификации Чайлд-Пью;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены);
- клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 15 мл/мин) отсутствуют, поэтому применение ривароксабана у данной категории пациентов противопоказано;
- лечение ОКС при помощи антиагрегантов у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, далтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, апиксабан, дабигатран), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы (в связи с наличием в составе препарата лактозы).

С осторожностью следует применять препарат:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, недавно перенесенной острой язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге и глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 15-29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1.6 раза) и вследствие этого они имеют повышенный риск кровотечения;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2.6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Флуконазол (противогрибковый препарат азоловой группы), умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на выведение ривароксабана и может применяться с ним одновременно;
- пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у беременных женщин не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плацентарный барьер Ксарелто® противопоказан при беременности.

У **женщин детородного возраста** Ксарелто® следует применять только при условии применения эффективных методов контрацепции.

Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у женщин в период лактации не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ксарелто® можно применять только после прекращения грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов, получающих сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами (например, кетоконазолом) или ингибиторами ВИЧ-протеаз (например, ритонавиром). Эти препараты являются сильными ингибиторами CYP3A4 и P-гликопротеина. Таким образом, эти препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимых значений (в среднем в 2.6 раза), что может привести к повышенному риску кровотечений.

Однако азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

Влияния препарата Ксарелто® на длительность интервала QT_c выявлено не было.

Почечная недостаточность

С осторожностью следует применять Ксарелто® у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-49 мл/мин), получающих сопутствующие препараты, которые могут приводить к повышению концентрации ривароксабана в плазме.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значительно повышенной (в 1.6 раза в среднем), что может привести к повышенному риску кровотечения. Поэтому, вследствие наличия указанного основного заболевания такие пациенты имеют повышенный риск развития, как кровотечений, так и тромбозов. В связи с ограниченным количеством клинических данных препарат Ксарелто® следует с осторожностью применять у пациентов с КК 15-29 мл/мин.

Клинических данных для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <15 мл/мин) не имеется. Поэтому у данной категории пациентов применение препарата Ксарелто® противопоказано.

Пациентами с тяжелым нарушением функции почек или повышенным риском кровотечения, а также пациентам, получающим сопутствующее системное лечение азоловыми противогрибковыми препаратами или ингибиторами ВИЧ- протеаз, необходимо тщательное наблюдение для выявления признаков кровотечения после начала лечения. Наблюдение может осуществляться путем проведения регулярного физикального обследования пациентов, тщательного контроля за состоянием дренажа послеоперационной раны, а также путем периодического определения гемоглобина.

Пациенты с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе

Прием препарата Ксарелто® в дозе 2.5 мг 2 раза/сут противопоказан у пациентов с ОКС, имеющих инсульт или ТИА в анамнезе. Было проведено исследование лишь нескольких пациентов с ОКС, имеющих в анамнезе инсульт или ТИА, поэтому данные по эффективности препарата у таких пациентов крайне ограничены.

Риск кровотечения

Ксарелто®, как и другие противотромботические средства, следует с осторожностью применять при заболеваниях и состояниях, связанных с повышенным риском кровотечений, таких как:

- врожденные или приобретенные нарушения свертывания;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- активная желудочно-кишечная патология с язвообразованием;
- недавно перенесенная острая язва в ЖКТ;
- сосудистая ретинопатия;
- недавнее внутричерепное или внутримозговое кровоизлияние;
- интраспинальные или интрацеребральные сосудистые аномалии;
- недавно проведенная хирургическая операция на головном, спинном мозге или офтальмологическая операция;
- бронхоэктазы или эпизод легочного кровотечения в анамнезе.

Следует соблюдать осторожность, если пациент одновременно получает лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, такие как НПВП, ингибиторы агрегации тромбоцитов или другие антитромботические препараты.

Пациенты после ОКС, получающие препарат Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или препарат Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином, в качестве длительного сопутствующего лечения могут получать НПВП только, если положительные эффекты лечения оправдывают имеющийся риск кровотечения.

У пациентов с риском развития язвенных поражений ЖКТ можно использовать соответствующее профилактическое лечение.

При любом необъяснимом снижении уровня гемоглобина или АД необходимо установить источник кровотечения.

Эффективность и безопасность препарата Ксарелто® были изучены в комбинации с антиагрегантным средством ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом/тиклопидином. Применение в составе комбинированной терапии с другими антиагрегантными средствами (например, прасугрелом или тикагрелором) не было изучено, по этой причине не рекомендовано к применению.

Спинальная анестезия

При выполнении эпидуральной/спинальной анестезии или спинномозговой пункции у пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному параличу.

Риск этих событий в дальнейшем повышается при применении постоянного эпидурального катетера или сопутствующей терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз. Травматичное выполнение эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут повышать риск. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемение или слабость ног, дисфункция кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и относительный риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты, или которым планируется назначение антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов. Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 ч после назначения последней дозы ривароксабана. Ривароксабан следует назначать не ранее, чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера. В случае травматичной пункции назначение ривароксабана следует отложить на 24 ч.

Хирургические операции и вмешательства

Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием препарат Ксарелто® 2.5 мг следует прекратить, по крайней мере, за 24 ч до вмешательства, если это возможно, и на основании клинической оценки врача.

Если у пациента, которому проводится плановое оперативное вмешательство, отсутствует необходимость в антиагрегантном эффекте, применение ингибиторов агрегации тромбоцитов следует прекратить, как указано в инструкции по применению препарата, предоставляемой производителем.

Если процедуру нельзя отложить, то следует провести сравнительную оценку повышенного риска кровотечения и решить вопрос о необходимости срочного вмешательства.

Прием препарата Ксарелто® следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, как только это будет возможно, при условии, что будут позволять клинические показатели и будет достигнут адекватный гемостаз.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На фоне приема препарата отмечалось возникновение обмороков и головокружения, которые могут влиять на способность управления транспортными средствами или другими механизмами. Пациенты, у которых возникают подобные нежелательные реакции, не должны управлять транспортными средствами или другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Были зарегистрированы редкие случаи передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других нежелательных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается формирование плато концентрации без дальнейшего повышения средней концентрации ривароксабана в плазме при применении в чрезмерных дозах 50 мг или выше.

Лечение: специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки Ксарелто® для снижения всасывания ривароксабана можно применять активированный уголь. В связи со значительным связыванием ривароксабана с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться с помощью гемодиализа.

При возникновении осложнения в виде кровотечения, следующий прием препарата следует отложить или вообще отменить лечение препаратом. $T_{1/2}$ ривароксабана оставляет приблизительно 5-13 ч. Лечение следует подбирать индивидуально, в зависимости от тяжести и локализации кровотечения.

При необходимости можно проводить соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности (контроль кровотечения), инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от того, возникла анемия или коагулопатия) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше меры не приводят к устранению кровотечения, можно применять специфические прокоагулянтные препараты обратного действия, такие как концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa. Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто®, весьма ограничен.

Предполагается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияние на антикоагулянтную активность ривароксабана.

Опыт применения антифибринолитических препаратов (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует. Научное обоснование целесообразности или опыт применения системных гемостатических препаратов десмопрессина и апротинина у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакокинетическое взаимодействие

Элиминация ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного изоферментами CYP3A4, CYP2J2, а также путем почечной экскреции неизмененного препарата с участием Р-гликопротеина/Вcrp.

Ривароксабан не ингибирует и не индуцирует изофермент CYP3A4 и любые другие основные изоферменты системы цитохрома P450.

Одновременное применение препарата Ксарелто® и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значительно увеличить системное воздействие.

Одновременное применение препарата Ксарелто® и азолового противогрибкового препарата кетоконазола (400 мг 1 раз/сут), мощного ингибитора CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.6 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1.7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамических эффектов Ксарелто®.

Одновременное применение препарата Ксарелто® с ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза/сут), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1.6 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамических эффектов препарата.

Поэтому препарат Ксарелто® В не рекомендуется применять у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ.

Другие активные вещества, угнетающие хотя бы один из путей элиминации ривароксабана, опосредованный или CYP3A4, или P-gp, вероятно, в меньшей степени будут повышать концентрации ривароксабана в плазме крови.

Кларитромицин (500 мг 2 раза/сут), мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1.5 раза и C_{max} ривароксабана в 1.4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Флуконазол (400 мг 1 раз/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1.4 раза и увеличение средней C_{max} в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Одновременное применение препарата Ксарелто® и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и Р-гликопротеина, приводило к уменьшению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Одновременное применение препарата Ксарелто® с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентрации ривароксабана в плазме.

Мощные индукторы CYP3A4 необходимо применять с осторожностью у пациентов после ОКС, получающих препарат Ксарелто® по 2.5 мг 2 раза/сут.

Фармакодинамическое взаимодействие

После одновременного применения эноксапарина натрия (40 мг однократно) и препарата Ксарелто® (10 мг однократно) наблюдался суммационный эффект подавления активности анти-фактора Ха без какого-либо дополнительного влияния на показатели свертывания (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не влияет на фармакокинетику ривароксабана.

Не наблюдалось фармакокинетического взаимодействия клопидогрела (насыщающая доза 300 мг, за которой следует поддерживающая доза 75 мг) с Ксарелто® (в дозе 15 мг), однако было зарегистрировано значимое увеличения времени кровотечения в подгруппе пациентов, которое не коррелировало со степенью агрегации тромбоцитов, количеством рецепторов к Р-селектину или GPIIb/IIIa.

После одновременного применения препарата Ксарелто® (15 мг) и напроксена (500 мг) клинически значимого удлинения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у некоторых пациентов возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

В связи с повышенным риском кровотечения необходима осторожность при совместном применении с любыми другими антикоагулянтами.

С осторожностью применять Ксарелто® совместно с НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту) и антиагрегантными средствами, поскольку применение этих препаратов обычно повышает риск кровотечения.

Перевод пациентов с варфарина (МНО от 2 до 3) на Ксарелто® (20 мг) или с препарата Ксарелто® (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3) увеличивал протромбиновое время/МНО (Неопластин) больше, чем при простой суммации эффектов (отдельные значения МНО могут достигать 12), тогда как эффекты изменения АЧТВ, подавление активности фактора Xa и эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

В случае необходимости исследования фармакодинамических эффектов препарата Ксарелто® во время переходного периода в качестве необходимых тестов, на которые не оказывает влияние варфарин, можно использовать определение активности анти-фактор Xa, протромбиназо-индуцированное время свертывания и Hep Test®. Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все анализы (в т.ч. протромбиновое время, АЧТВ, подавление активности фактора Xa и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражают только эффект препарата Ксарелто®.

Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения C_{max} ривароксабана (через 24 ч после приема дозы ривароксабана), поскольку в этот момент времени ривароксабан практически не оказывает влияния на этот показатель.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и препаратом Ксарелто® не зарегистрировано.

Взаимодействие отсутствует

Фармакокинетическое взаимодействием между ривароксабаном и мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-гликопротеина) отсутствует.

Одновременное применение ингибитора протонового насоса омепразола, блокатора гистминовых H_2-рецепторов ранитидина, антацида гидроксида алюминия/гидроксида магния, напроксена, клопидогрела или эноксапарина не оказывает влияния на биодоступность и фармакокинетику ривароксабана.

Клинически значимого фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия при сочетанном приеме препарата Ксарелто® и ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг выявлено не было.

Влияние на лабораторные показатели

Ксарелто® оказывает влияние на показатели свертываемости крови (протромбиновое время, АЧТВ, Hep Test®) в связи со своим механизмом действия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
VIDAL
VIDAL
VIDAL

КСАРЕЛТО® (XARELTO) 10 мг

RIVAROXABAN

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые; методом надавливания нанесена гравировка: на одной стороне – треугольник с обозначением дозировки "10", на другой – фирменный байеровский крест; на изломе – однородная масса белого цвета, окруженная оболочкой розового цвета.

1 таб.
ривароксабан (микронизированный) .... 10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 40 мг, кроскармеллоза натрия – 3 мг, гипромеллоза 5сР – 3 мг, лактозы моногидрат – 27.9 мг, магния стеарат – 600 мкг, натрия лаурилсульфат – 500 мкг.

Состав оболочки: краситель железа оксид красный – 15 мкг, гипромеллоза 15сР – 1.5 мг, макрогол 3350 – 500 мкг, титана диоксид – 485 мкг.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

BAYER
Ксарелто 10 мг
Ривароксабан
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Для приема внутрь
30 таблеток покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Прямой ингибитор фактора Xa.

Механизм действия

Ривароксабан – высокоселективный прямой ингибитор фактора Xa, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.

Активация фактора X с образованием фактора Xa через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

Фармакодинамические эффекты

У человека наблюдалось дозозависимое ингибирование фактора Xa. Ривароксабан оказывает дозозависимое влияние на протромбиновое время и близко коррелирует с концентрациями в плазме (r=0.98), если для анализа используется набор Neoplastin®. При использовании других реактивов результаты будут отличаться. Протромбиновое время следует измерять в секундах, поскольку МНО откалибровано и сертифицировано только для производных кумарина и не может применяться для других антикоагулянтов.

У пациентов, которым проводятся большие ортопедические операции, 5/95-процентили для протромбинового времени (Neoplastin®) через 2-4 ч после приема таблетки (т.е. на максимуме эффекта) варьируют от 13 до 25 сек.

Также ривароксабан дозозависимо увеличивает АЧТВ и результат HepTest®; однако эти параметры не рекомендуется использовать для оценки фармакодинамических эффектов ривароксабана. Также, если для этого есть клиническое обоснование, концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного анти-фактора Xa теста, однако стандарты для калибровки отсутствуют.

В период лечения Ксарелто® проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

У здоровых мужчин и женщин старше 50 лет удлинения интервала QT под влиянием ривароксабана не наблюдалось.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсолютная биодоступность ривароксабана после приема дозы 10 мг высокая (80-100%). Ривароксабан быстро всасывается; C_{max} достигается через 2-4 ч после приема таблетки.

При приеме ривароксабана в дозе 10 мг с пищей не отмечено изменения AUC и C_{max}. Ривароксабан в дозе 10 мг можно назначать во время еды или независимо от приема пищи.

Фармакокинетика ривароксабана характеризуется умеренной индивидуальной изменчивостью; индивидуальная изменчивость (вариационный коэффициент) составляет от 30% до 40%, за исключением дня проведения хирургического вмешательства и следующего дня, когда изменчивость в экспозиции высокая (70%).

Всасывание ривароксабана зависит от места высвобождения в ЖКТ. Снижение на 29% и 56% AUC и C_{max}, соответственно, в сравнении с приемом целой таблетки, наблюдалось, когда гранулят ривароксабана высвобождался в дистальном отделе тонкой кишки или восходящей ободочной кишке. Следует избегать введения ривароксабана в ЖКТ дистальнее желудка, поскольку это может повлечь снижение всасывания и, соответственно, экспозицию препарата.

В исследовании оценивалась биодоступность (AUC и C_{max}) 20 мг ривароксабана, принятого внутрь в виде измельченной таблетки в смеси с яблочным пюре или суспендированной в воде, а также введенной через желудочный зонд с последующим приемом жидкого питания, в сравнении с приемом целой таблетки. Результаты продемонстрировали предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль ривароксабана, при этом биодоступность при указанном выше приеме соответствовала таковой при приеме более низких доз ривароксабана.

Распределение

В организме человека большая часть ривароксабана (92-95%) связывается с белками плазмы, основным связывающим компонентом является сывороточный альбумин. V_d – умеренный, V_{ss} составляет приблизительно 50 л.

Метаболизм

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергаются метаболизму и в дальнейшем выводятся равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Ривароксабан метаболизируется посредством изоферментов CYP3A4, CYP2J2, а также при помощи механизмов, независимых от системы цитохромов. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Согласно данным, полученным in vitro, ривароксабан является субстратом для белков-переносчиков P-gp (P-гликопротеина) и Bcrp (белка резистентности рака молочной железы).

Неизмененный ривароксабан является единственным активным соединением в человеческой плазме, значимые или активные циркулирующие метаболиты в плазме не обнаружены. Ривароксабан, системный клиренс которого составляет приблизительно 10 л/ч, может быть отнесен к лекарственным веществам с низким уровнем клиренса.

Выведение

При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ составляет от 5 до 9 ч у молодых пациентов.

При приеме внутрь приблизительно 2/3 от назначенной дозы ривароксабана подвергается метаболизму и в дальнейшем выводится равными частями с мочой и калом. Оставшаяся треть дозы выводится посредством прямой почечной экскреции в неизмененном виде, главным образом, за счет активной почечной секреции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста старше 65 лет концентрации ривароксабана в плазме выше, чем у молодых пациентов, среднее значение AUC приблизительно в 1.5 раза превышает соответствующие значения у молодых пациентов, главным образом, вследствие кажущегося снижения общего и почечного клиренса. При выведении ривароксабана из плазмы конечный $T_{1/2}$ у пациентов пожилого возраста составляет от 11 до 13 ч.

У мужчин и женщин клинически значимые различия фармакокинетики не обнаружены.

Слишком малая или большая масса тела (менее 50 кг и более 120 кг) лишь незначительно влияет на концентрацию ривароксабана в плазме (различие составляет менее 25%).

Данные о фармакокинетике у детей отсутствуют.

Клинически значимые различия фармакокинетики и фармакодинамики у пациентов европеоидной, афроамериканской, латиноамериканской, японской или китайской этнической принадлежности не наблюдались.

Влияние печеночной недостаточности на фармакокинетику ривароксабана изучалось у больных, распределенных по классам в соответствии с классификацией Чайлд-Пью (согласно стандартным процедурам в клинических исследованиях). Классификация Чайлд-Пью позволяет оценить прогноз хронических заболеваний печени, главным образом, цирроза. У пациентов, которым планируется проведение антикоагулянтной терапии, особо важным критическим моментом нарушения функции печени является уменьшение синтеза факторов свертывания крови в печени. Т.к. этот показатель соответствует только одному из пяти клинических/биохимических критериев, составляющих классификацию Чайлд-Пью, риск развития кровотечения не совсем четко коррелирует с данной классификацией. Вопрос о лечении подобных пациентов антикоагулянтами должен решаться независимо от класса по классификации Чайлд-Пью.

Ксарелто® противопоказан пациентам с заболеваниями печени, протекающими с коагулопатией, обуславливающей клинически значимый риск кровотечений.

У больных циррозом печени с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика ривароксабана лишь незначительно отличалась (в среднем отмечалось увеличение AUC ривароксабана в 1.2 раза) от соответствующих показателей в контрольной группе здоровых испытуемых. Значимые различия фармакодинамических свойств между группами отсутствовали.

У больных циррозом печени и печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) средняя AUC ривароксабана была значимо повышенной (в 2.3 раза) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие значимо сниженного клиренса лекарственного вещества, указывающего на серьезное заболевание печени. Подавление активности фактора Ха было выражено сильнее (в 2.6 раза), чем у здоровых добровольцев. Протромбиновое время также в 2.1 раза превышало показатели у здоровых добровольцев. При помощи измерения протромбинового времени оценивается внешний путь коагуляции, включающий факторы свертывания VII, X, V, II и I, которые синтезируются в печени. Пациенты со среднетяжелой печеночной недостаточностью более чувствительны к ривароксабану, что является следствием более тесной взаимосвязи фармакодинамических эффектов и фармакокинетических параметров, особенно между концентрацией и протромбиновым временем.

Данные по пациентам с печеночной недостаточностью класса С по классификации Чайлд-Пью отсутствуют.

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось увеличение концентрации ривароксабана в плазме крови, обратно пропорциональное снижению почечной функции, оцениваемую по КК.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 80-50 мл/мин), средней (КК 50-30 мл/мин) или тяжелой степенью (КК 30-15 мл/мин) тяжести наблюдалось 1.4-, 1.5- и 1.6-кратное увеличение концентраций ривароксабана в плазме крови (AUC), соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Соответствующее увеличение фармакодинамических эффектов было более выраженным.

У пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой почечной недостаточностью общее подавление активности фактора Ха увеличивалось в 1.5, 1.9 и 2 раза по сравнению со здоровыми добровольцами; протромбиновое время вследствие действия фактора Ха также увеличивалось в 1.3, 2.2 и 2.4 раза соответственно.

Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК 30-15 мл/мин ограничены, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата для данной категории пациентов. Данные о применении ривароксабана у пациентов с КК<15 мл/мин отсутствуют, в связи с чем не рекомендуется применять препарат у данной категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим операциям на нижних конечностях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, независимо от приема пищи.

Если пациент не способен проглотить таблетку целиком, таблетка Ксарелто® может быть измельчена и смешана с водой или жидким питанием, например, яблочным пюре, непосредственно перед приемом внутрь. Измельченная таблетка Ксарелто® может быть введена через желудочный зонд. Положение зонда в ЖКТ необходимо дополнительно согласовать с врачом перед приемом Ксарелто®. Измельченную таблетку следует вводить через желудочный зонд в небольшом количестве воды, после чего необходимо ввести небольшое количество воды для того, чтобы смыть остатки препарата со стенок зонда.

Профилактика ВТЭ при больших ортопедических операциях

Рекомендуется назначать по 10 мг (1 таб.) 1 раз/сут. Начальную дозу следует принять через 6-10 ч после операции при условии достигнутого гемостаза.

Продолжительность лечения: 5 недель – после *большой операции на тазобедренном суставе*; 2 недели – после *большой операции на коленном суставе.*

Действия при пропуске приема дозы

Если прием очередной дозы пропущен, пациент должен немедленно принять Ксарелто® и на следующий день продолжать регулярный прием препарата по 10 мг (1 таб.)/сут, как и ранее.

Отдельные группы пациентов

Коррекция дозы в зависимости от **возраста больного (старше 65 лет), пола, массы тела или этнической принадлежности** не требуется.

Ксарелто® противопоказан **пациентам с заболеваниями печени**, сопровождающимися коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения. Больным с другими заболеваниями печени изменения дозы не требуются. Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у **пациентов со среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью),** указывают на значимое усиление фармакологической активности препарата. Для **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью)** клинические данные отсутствуют.

При назначении Ксарелто® **пациентам с почечной недостаточностью легкой (КК 80-50 мл/мин) или средней степенью тяжести (КК 50-30 мл/мин)** снижения дозы не требуется.

Имеющиеся ограниченные клинические данные, полученные у **пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-15 мл/мин),** показывают значительное повышение концентраций ривароксабана у этих больных. Для лечения этой категории пациентов Ксарелто® следует применять с осторожностью.

Использование Ксарелто® не рекомендуется у **пациентов с КК<15 мл/мин**.

Перевод пациентов с антагонистов витамина К (АВК) на Ксарелто®

При переводе пациентов с АВК на Ксарелто®, после приема Ксарелто® значения МНО будут ложно повышенными. Поэтому показатель МНО не следует использовать для контроля антикоагулянтного эффекта Ксарелто®.

Перевод пациентов с Ксарелто® на АВК

Существует вероятность недостаточного антикоагулянтного эффекта при переходе с Ксарелто® на АВК. В связи с этим необходимо обеспечить непрерывный достаточный антикоагулянтный эффект во время подобного перехода с помощью альтернативных антикоагулянтов. Следует отметить, что Ксарелто® может способствовать повышению МНО. При переводе пациента с Ксарелто® на АВК, оба препарата следует давать одновременно, пока МНО не достигнет ≥2. В течение первых двух дней переходного периода должна применяться стандартная доза АВК с последующей дозой АВК, определяемой в зависимости от величины МНО. Таким образом, во время одновременного применения Ксарелто® и АВК МНО должно определяться не ранее, чем через 24 ч после предыдущего приема, но до приема следующей дозы Ксарелто®. После прекращения применения Ксарелто® значение МНО может быть достоверно определено через 24 ч после приема последней дозы.

Перевод пациентов с парентеральных антикоагулянтов на Ксарелто®

Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, применение Ксарелто® следует начинать за 0-2 ч до времени следующего планового парентерального введения препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного парентерального введения препарата (например, в/в введения нефракционированного гепарина).

Перевод пациентов с Ксарелто® на парентеральные антикоагулянты

Следует отменить Ксарелто® и ввести первую дозу парентерального антикоагулянта в тот момент, когда нужно было принять следующую дозу Ксарелто®.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность Ксарелто® оценивали в четырех исследованиях III фазы с участием 6097 пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию на нижних конечностях (тотальное протезирование коленного или тазобедренного сустава) и 3997 пациентов, госпитализированных по медицинским показаниям, получавших лечение Ксарелто® 10 мг продолжительностью до 39 дней, а также в трех исследованиях III фазы лечения венозной тромбоэмболии, включавших 4566 пациентов, получавших либо по 15 мг Ксарелто® 2 раза/сут ежедневно в течение 3 недель, после чего следовала доза 20 мг 1 раз/сут, либо по 20 мг 1 раз/сут с продолжительностью лечения до 21 месяца.

Кроме того, в ходе двух исследований III фазы, включавших 7750 пациентов, были получены данные по безопасности применения препарата у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, получавших, по крайней мере, одну дозу Ксарелто® на протяжении периода до 41 месяца, а также 10 225 пациентов с ОКС, получавших по крайней мере, одну дозу 2.5 мг (2 раза/сут) или 5 мг (2 раза/сут) Ксарелто® в дополнение к терапии ацетилсалициловой кислотой или ацетилсалициловой кислотой с клопидогрелом или тиклопидином, длительность лечения до 31 месяца.

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз.

Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируют в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии.

Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия.

При приеме Ксарелто® сообщалось об известных осложнениях, вторичных к тяжелым кровотечениям, таких как синдром межфасциального пространства и почечная недостаточность. Поэтому следует учитывать возможность кровотечения при оценке состояния пациента, получающего антикоагулянты.

Обобщенные данные о частоте побочных реакций, зарегистрированных для Ксарелто®, приведены ниже. В группах, разделенных по частоте, нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести, следующим образом: часто: от ≥1% до <10% (от ≥1/100 до <1/10); нечасто: от ≥0.1% до <1% (от ≥1/1000 до<1/100); редко: от ≥0.01% до <0.1% (от ≥1/10 000 до<1/1000); очень редко: <0.01% (<1/10 000).

Все нежелательные реакции, возникшие в период лечения у пациентов, участвовавших в клинических исследованиях III фазы

Со стороны системы кроветворения: часто – анемия (включая соответствующие лабораторные параметры); нечасто – тромбоцитемия (включая повышенное содержание тромбоцитов)*.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – гипотензия, гематома; нечасто – тахикардия.

Со стороны органа зрения: часто – кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны пищеварительной системы: часто – кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области ЖКТ, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*; нечасто – сухость во рту.

Со стороны печени: нечасто – нарушение функции печени; редко – желтуха.

Со стороны лабораторных показателей: часто – повышение уровня трансаминаз; нечасто – повышение концентрации билирубина, повышение активности ЩФ*, повышение активности ЛДГ*, повышение активности липазы*, повышение активности амилазы*, повышение активности ГГТ*; редко – повышение концентрации конъюгированного билирубина (при сопутствующем повышении активности АЛТ или без него).

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – внутримозговое и внутричерепное кровоизлияние, кратковременный обморок.

Со стороны мочеполовой системы: часто – кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)*.

Со стороны дыхательной системы: часто – носовое кровотечение, кровохарканье.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния; нечасто – крапивница.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, аллергический дерматит.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в конечностях*; нечасто – гемартроз; редко – кровоизлияние в мышцы.

Со стороны организма в целом: часто – лихорадка*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению); нечасто – недомогание (включая беспокойство); редко – местный отек*.

Прочие: часто – кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе; нечасто – выделения из раны*; редко – сосудистая псевдоаневризма***.

* – регистрировались после больших ортопедических операций.

** – регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин < 55 лет.

*** – регистрировались как нечастые при профилактике внезапной смерти и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (после проведения чрескожных вмешательств).

В рамках проведения пострегистрационных наблюдательных программ сообщалось о случаях ангионевротического и аллергического отека, развитие которых имело временную связь с приемом Ксарелто®. Оценить частоту встречаемости такого нежелательного эффекта в рамках наблюдательной программы не представляется возможным. В рамках РКИ III фазы такие нежелательные эффекты были расценены как нечастые (от >1/1000 до <1/100).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке;
- клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровотечения, желудочно-кишечные кровотечения);
- повреждение или патологическое состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, в т.ч. имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, недавние оперативные вмешательства на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемое варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или большие аномалии строения сосудов головного или спинного мозга;
- сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином (НФГ), низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, дальтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, апиксабан, дабигатран), за исключением тех случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НФГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера;
- заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечения, включая пациентов с циррозом печени классов B и C по классификации Чайлд-Пью;
- беременность;
- период лактации (период грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность для пациентов данной возрастной группы не установлены);
- клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 15 мл/мин) отсутствуют. Поэтому ривароксабан не рекомендуется к применению у данной категории пациентов;
- наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция), поскольку в состав лекарственного препарата входит лактоза.

С *осторожностью* следует использовать препарат:

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в т.ч. при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге и глазах, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 50-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 30-15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку вследствие основного заболевания такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
- Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2.6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Флуконазол (противогрибковый препарат азоловой группы), умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на выведение ривароксабана и может применяться с ним одновременно;
- пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. Такой контроль может включать регулярное физикальное обследование пациентов, тщательное наблюдение за отделяемым по дренажу хирургической раны и периодические измерения уровня гемоглобина. Любое понижение гемоглобина или АД, для которого нет объяснения, является основанием для поиска места кровотечения;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства);
- у пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у беременных женщин не установлены.

Данные, полученные на экспериментальных животных, показали выраженную токсичность ривароксабана для материнского организма, связанную с фармакологическим действием препарата (например, осложнения в форме кровоизлияний) и приводящую к репродуктивной токсичности. Первичного тератогенного потенциала не обнаружено.

Вследствие возможного риска развития кровотечения и способности проникать через плацентарный барьер ривароксабан противопоказан при беременности.

Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения ривароксабаном.

Эффективность и безопасность применения Ксарелто® у женщин в период лактации не установлены. Данные, полученные на экспериментальных животных, показывают, что ривароксабан выделяется с грудным молоком. Ривароксабан может применяться только после отмены грудного вскармливания.

В дозах до 200 мг/кг ривароксабан не оказывает влияния на мужскую или женскую фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Антитромботические препараты, включая ривароксабан, следует с осторожностью применять при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) концентрация ривароксабана в плазме может быть значимо повышена, что может привести к повышенному риску кровотечений. Вследствие основного заболевания для этих пациентов повышен риск как кровотечения, так и тромбоза.

Применение Ксарелто® при оперативных вмешательствах по поводу перелома проксимальных отделов бедренной кости не изучалось в интервенционных клинических исследованиях. Имеются ограниченные клинические данные, полученные в наблюдательных исследованиях, у пациентов, подвергающихся оперативным вмешательствам при переломе нижних конечностей, в т.ч. при переломе проксимальных отделов бедренной кости.

При необъяснимом снижении гемоглобина или АД необходимо искать источник кровотечения.

На фоне лечения ривароксабаном удлинения интервала QT не наблюдалось.

При выполнении спинномозговой пункции и эпидуральной/спинальной анестезии для пациентов, получающих ингибиторы агрегации тромбоцитов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, существует риск развития эпидуральной или спинномозговой гематомы, которая может привести к длительному параличу. Риск этих событий в дальнейшем повышается при использовании постоянных катетеров или сопутствующем применении лекарственных препаратов, влияющих на гемостаз. Травма при выполнении эпидуральной или спинномозговой пункции или повторная пункция также могут способствовать повышению риска. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления признаков или симптомов неврологических нарушений (например, онемения или слабости ног, дисфункции кишечника или мочевого пузыря). При обнаружении неврологических расстройств необходима срочная диагностика и лечение. Врач должен сопоставить потенциальную пользу и риск перед проведением спинномозгового вмешательства пациентам, получающим антикоагулянты или готовящимся к получению антикоагулянтов с целью профилактики тромбоза. Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 ч после назначения последней дозы ривароксабана. Ривароксабан не следует назначать ранее, чем через 6 ч после извлечения эпидурального катетера. В случае травматичной пункции назначение ривароксабана следует отложить на 24 ч.

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований

За исключением эффектов, связанных с усилением фармакологического действия (кровотечений), при анализе доклинических данных, полученных в исследованиях по фармакологической безопасности, специфической опасности для человека не обнаружено.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении Ксарелто® отмечались случаи обмороков и головокружения. Пациентам, у которых возникают данные неблагоприятные реакции, не следует управлять автотранспортом и работать с движущимися механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщалось о редких случаях передозировки при приеме ривароксабана до 600 мг без развития кровотечений или других неблагоприятных реакций. Вследствие ограниченного всасывания ожидается эффект насыщения без дальнейшего повышения среднего содержания ривароксабана в плазме при гипертерапевтических дозах 50 мг или выше.

Специфический антидот ривароксабана неизвестен. В случае передозировки для снижения всасывания ривароксабана можно использовать активированный уголь. Учитывая интенсивное связывание с белками плазмы крови, ожидается, что ривароксабан не будет выводиться при проведении диализа.

Лечение кровотечений

При возникновении осложнения в виде кровотечения, следующий прием должен быть отложен или лечение должно быть отменено, в зависимости от ситуации. $T_{1/2}$ ривароксабана оставляет приблизительно 5-13 ч. Лечение следует подбирать индивидуально, в соответствии с тяжестью и локализацией кровотечения.

При необходимости можно использовать соответствующее симптоматическое лечение, такое как механическая компрессия (например, при тяжелых носовых кровотечениях), хирургический гемостаз с оценкой его эффективности (контроль кровотечения), восполнение объема жидкости и гемодинамическая поддержка, применение препаратов крови (эритроцитарная масса или свежезамороженная плазма, в зависимости от сопутствующей анемии или коагулопатии) или тромбоцитов.

Если перечисленные выше мероприятия не приводят к устранению кровотечения, может быть назначен специфический прокоагулянт, например, концентрат протромбинового комплекса, концентрат активированного протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор VIIa (rf VIIa).

Однако в настоящее время опыт применения данных препаратов у пациентов, получающих Ксарелто®, очень ограничен.

Ожидается, что протамина сульфат и витамин К не будут оказывать влияния на противосвертывающую активность ривароксабана.

Опыт применения антифибринолитических препаратов (транексамовая кислота, аминокапроновая кислота) у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует. Научное обоснование целесообразности или опыт использования системных гемостатических препаратов десмопрессина и апротинина у пациентов, получающих Ксарелто®, отсутствует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакокинетическое взаимодействие

Элиминация ривароксабана осуществляется главным образом посредством метаболизма в печени, опосредованного системой цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2J2), а также – путем почечной экскреции неизмененного лекарственного вещества с использованием систем переносчиков P-gp/Bcrp (P-гликопротеина/белка устойчивости рака молочной железы).

Ривароксабан не подавляет и не индуцирует изофермент CYP3A4 и другие важные изоформы цитохрома.

Одновременное применение ривароксабана и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина может привести к снижению почечного и печеночного клиренса и, таким образом, значительно увеличить системное воздействие.

Совместное применение ривароксабана и азолового противогрибкового средства кетоконазола (400 мг 1 раз/сут), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к повышению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.6 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1.7 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата.

Совместное назначение ривароксабана и ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира (600 мг 2 раза/сут), являющегося сильным ингибитором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к увеличению средней равновесной AUC ривароксабана в 2.5 раза и увеличению средней C_{max} ривароксабана в 1.6 раза, что сопровождалось значительным усилением фармакодинамического действия препарата. В связи с этим ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ.

Ожидается, что другие лекарственные вещества, сильно угнетающие только один из путей выведения ривароксабана – с участием CYP3A4 CYP3A4 или P-гликопротеина, будут увеличивать концентрацию ривароксабана в плазме до менее значимых значений.

Кларитромицин (500 мг 2 раза/сут), сильный ингибитор изофермента CYP3A4 и умеренный ингибитор P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC в 1.5 раза и C_{max} ривароксабана в 1.4 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Эритромицин (500 мг 3 раза/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина, вызывал увеличение значений AUC и C_{max} ривароксабана в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Флуконазол (400 мг 1 раз/сут), умеренный ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение средней AUC ривароксабана в 1.4 раза и увеличение средней C_{max} в 1.3 раза. Это увеличение имеет порядок нормальной изменчивости AUC и C_{max} и считается клинически незначимым.

Следует соблюдать осторожность при применении ривароксабана с дронедароном в связи с ограниченностью клинических данных о совместном применении.

Совместное назначение ривароксабана и рифампицина, являющегося сильным индуктором CYP3A4 и P-гликопротеина, приводило к снижению средней AUC ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его фармакодинамических эффектов. Совместное применение ривароксабана с другими сильными индукторами CYP3A4 (например, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) также может привести к снижению концентраций ривароксабана в плазме. Уменьшение концентраций ривароксабана в плазме признано клинически незначимым.

Фармакодинамическое взаимодействие

После одновременного назначения эноксапарина натрия (однократная доза 40 мг) и ривароксабана (однократная доза 10 мг) наблюдался суммационный эффект в отношении активности анти-фактора Ха, не сопровождавшийся дополнительными суммационными эффектами в отношении проб на свертываемость крови (протромбиновое время, АЧТВ). Эноксапарин не изменял фармакокинетику ривароксабана.

После совместного назначения ривароксабана в дозе 15 мг и напроксена в дозе 500 мг клинически значимого удлинения времени кровотечения не наблюдалось. Тем не менее, у отдельных лиц возможен более выраженный фармакодинамический ответ.

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между ривароксабаном в дозе 15 мг и клопидогрелом (ударная доза 300 мг с последующим назначением поддерживающей дозы 75 мг), но у части пациентов обнаружено значимое увеличение времени кровотечения, не коррелировавшее со степенью агрегации тромбоцитов и содержанием P-селектина или GPIIb/IIIa-рецептора.

Перевод пациентов с варфарина (МНО от 2 до 3) на ривароксабан (20 мг) или с ривароксабана (20 мг) на варфарин (МНО от 2 до 3) сопровождалось более чем аддитивным увеличением протромбинового времени/МНО (Неопластин) (в отдельных случаях до 12), тогда как эффекты изменения АЧТВ, подавление активности фактора Ха и эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) было аддитивным.

Для оценки фармакодинамических эффектов Ксарелто® в переходный период можно провести анализ анти-Ха факторной, PiCT и HepTest®, если на определяемые в их ходе показатели не повлиял варфарин.

Начиная с 4-го дня после отмены варфарина, все анализы (включая ПВ, АЧТВ, подавление активности фактора Ха и на ЭПТ (эндогенный потенциал тромбина)) отражали исключительно эффект Ксарелто®.

Для оценки фармакодинамических эффектов варфарина в переходный период можно использовать показатель МНО, измеренный в момент достижения C_{max} ривароксабана (через 24 ч после приема дозы ривароксабана), поскольку в этот момент времени влияние ривароксабана на результаты анализы минимально.

Фармакокинетического взаимодействия между варфарином и ривароксабаном не обнаружено.

Несовместимость

Неизвестна.

Взаимодействия не выявлено

Не отмечено клинически значимых фармакокинетических или фармакодинамических взаимодействий при одновременном применении ривароксабана с мидазоламом (субстрат CYP3A4), дигоксином (субстрат P-гликопротеина) или аторвастатином (субстрат CYP3A4 и P-гликопротеина).

Клинически значимого взаимодействия с пищей не отмечалось.

Влияние на лабораторные параметры

Влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, Hep Test®) соответствуют ожидаемому с учетом механизма действия Ксарелто®.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

☆КСЕФОКАМ (XEFOCAM)

LORNOXICAM

зарегистрировано
NYCOMED AUSTRIA GmbH (Австрия)
произведено
NYCOMED GmbH (Германия)
или NYCOMED DANMARK ApS (Дания)
упаковано
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, продолговатые, с надписью вдавлением "LO4".

	1 таб.
лорноксикам	4 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, повидон K25, натрия кроскармеллоза, целлюлоза, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: макрогол 6000, титана диоксид (E171), тальк, гипромеллоза.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, продолговатые, с надписью вдавлением "LO8".

	1 таб.
лорноксикам	8 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, повидон K25, натрия кроскармеллоза, целлюлоза, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: макрогол 6000, титана диоксид (E171), тальк, гипромеллоза.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

ксефокам 4 мг
Лорноксикам
нестероидное противовоспалительное средство
10 таблеток
Для приема внутрь
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Хранить при температуре не выше 25 °C
Хранить в недоступном для детей месте!
Отпускают по рецепту
Такеда ГмбХ, Германия
Takeda

ксефокам 8 мг
Лорноксикам
нестероидное противовоспалительное средство
10 таблеток
Для приема внутрь
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Хранить при температуре не выше 25 °C
Хранить в недоступном для детей месте!
Отпускают по рецепту.
Такеда ГмбХ, Германия
Takeda

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Оказывает выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие. Лорноксикам обладает сложным механизмом действия, в основе которого лежит подавление синтеза простагландинов, обусловленное угнетением активности изоферментов циклооксигеназы. Кроме того, лорноксикам угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов.

Анальгетический эффект лорноксикама не связан с наркотическим действием.

Препарат Ксефокам не оказывает опиатоподобного действия на ЦНС и, в отличие от наркотических анальгетиков, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Лорноксикам быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ после приема внутрь.

При этом C_{max} в плазме достигаются примерно через 1-2 ч. Прием пищи уменьшает C_{max} на 30% и повышает время достижения максимальной концентрации (T_{max}) до 2,3 часа. Абсолютная биодоступность лорноксикама составляет 90-100%. Лорноксикам присутствует в плазме, в основном в неизмененном виде и, в меньшей степени, в форме гидроксилированного метаболита, который не обладает фармакологической активностью. Связывание лорноксикама с белками плазмы, преимущественно альбуминовой фракцией, составляет 99% и не зависит от его концентрации.

$T_{1/2}$ в среднем составляет 4 ч и не зависит от концентрации препарата. Лорноксикам полностью метаболизируется в печени. В метаболизме участвует изофермент CYP2C9. Примерно 1/3 метаболитов выводится из организма почками и 2/3 – с желчью.

У лиц пожилого возраста, а также у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не обнаружено значимых изменений фармакокинетики лорноксикама.

ПОКАЗАНИЯ

- кратковременное лечение болевого синдрома различного происхождения;
- симптоматическая терапия ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилит, суставной синдром при обострении подагры, ревматическое поражение мягких тканей).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При *выраженном болевом синдроме* рекомендуемая доза 8-16 мг/сут, поделенная на 2-3 приема. Максимальная суточная доза составляет 16 мг.

При *воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваниях* рекомендуемая начальная доза составляет 12 мг. Стандартная доза составляет 8-16 мг/сут, в зависимости от состояния пациента.

Длительность терапии зависит от характера и течения заболевания.

Таблетки Ксефокама принимают внутрь перед едой, запивая стаканом воды.

При заболеваниях ЖКТ, больным с **нарушениями функции почек или печени**, лицам **пожилого возраста (старше 65 лет)**, после обширных операций – максимальная суточная доза составляет 12 мг, за 3 приема.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЖКТ и печени: диспепсия, боль в животе, сухость во рту, стоматит, тошнота, рвота, изжога, диарея; эзофагит, гастрит, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и кишечника в т.ч. с перфорацией и кровотечением, запор, метеоризм, мелена, нарушение функции печени, повышение уровня печеночных трансаминаз.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения сна, депрессия, возбуждение, тремор, асептический менингит, парестезии.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: отечный синдром, экхимозы, кожная сыпь, зуд, крапивница, алопеция, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, ангионевротический отек.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, снижение клубочковой фильтрации, интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, папиллярный некроз, нефротический синдром, периферические отеки, острая почечная недостаточность.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, нарушение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия, повышение АД.

Со стороны органов кроветворения и системы гемостаза: агранулоцитоз, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, увеличение времени кровотечения.

Со стороны органов дыхания: фарингит, ринит, диспноэ, кашель, бронхоспазм.

Прочие: анорексия, усиление потоотделения, изменение массы тела, артралгии, миалгии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная повышенная чувствительность/аллергия к лорноксикаму или к одному из компонентов препарата;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе);
- геморрагический диатез или нарушения свертываемости крови, а также тем, кто перенес операции, сопряженные с риском кровотечения или неполного гемостаза;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение; цереброваскулярное или иное кровотечение;
- рецидивирующая язва желудка или повторные ЖКТ кровотечения;
- ЖКТ кровотечения, связанные с приемом НПВП в анамнезе;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность (уровень сывороточного креатинина более 300 мкмоль/л), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия, гиповолемия или обезвоживание;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет, из-за отсутствия клинических данных по его применению у этой возрастной группы.

С осторожностью

Эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ (в анамнезе), умеренно выраженная почечная недостаточность, состояния после хирургических вмешательств, возраст старше 65 лет, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, КК менее 60 мл/мин, язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, длительное использование НПВП, алкоголизм, тяжелые соматические заболевания, одновременный прием пероральных ГКС (в т.ч. преднизолона), антикоагулянтов (в т.ч. варфарина), антиагрегантов (в т.ч. клопидогреля), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Риск ульцерогенного действия препарата позволяет снизить одновременное назначение ингибиторов протонной помпы и синтетических аналогов простагландинов. В случае возникновения кровотечения в ЖКТ прием препарата необходимо сразу же прекратить и принять соответствующие неотложные меры. Особенно внимательно необходимо наблюдать за состоянием тех больных с желудочно-кишечной патологией, которые впервые получают курс лечения препаратом Ксефокам.

Как и другие оксикамы, препарат Ксефокам угнетает агрегацию тромбоцитов и поэтому может увеличивать время кровотечения. При применении этого препарата необходимо внимательно наблюдать за состоянием больных, нуждающихся в абсолютно нормальном функционировании системы свертывания крови (например, больных, которым предстоит хирургическое вмешательство), имеющих нарушения системы свертывания крови или же получающих лекарственные средства, угнетающие свертывание (включая гепарин в низких дозах), для того, чтобы своевременно обнаружить признаки кровотечения.

При появлении признаков поражения печени (кожный зуд, пожелтение кожных покровов, тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи, повышение уровня "печеночных" трансаминаз) следует прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП.

Препарат может изменять свойства тромбоцитов, однако не заменяет профилактического действия ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Больным с нарушениями функции почек, вызванными большой кровопотерей или тяжелым обезвоживанием, Ксефокам, как ингибитор синтеза простагландинов, можно назначать только после устранения гиповолемии и связанной с ней опасности уменьшения перфузии почек. Как и другие НПВП, Ксефокам может вызывать повышение концентрации в крови мочевины и креатинина, а также задержку воды и натрия, периферические отеки, артериальную гипертензию и другие ранние признаки нефропатии. Длительное лечение таких больных препаратом Ксефокам может привести к следующим последствиям: гломерулонефрит, папиллярный некроз и нефротический синдром с переходом в острую почечную недостаточность. Больным с выраженным снижением функции почек препарат Ксефокам назначать нельзя (см. Противопоказания). У пожилых больных, а также у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и/или ожирением, необходимо контролировать уровень артериального давления.

Особенно важно проводить мониторинг функции почек у пожилых больных, а также у пациентов:

- одновременно получающих диуретики;
- одновременно получающих лекарства, которые могут вызывать повреждения почек.

При длительном применении препарата Ксефокам необходимо периодически контролировать гематологические параметры, а также функцию почек и печени.

Применение препарата может отрицательно влиять на женскую фертильность и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, применяющим препарат, необходимо воздерживаться от видов действия, требующих повышенного внимания, быстрых психических и двигательный реакций, употребления алкоголя.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно усиление описанных выше побочных эффектов Ксефокама.

Лечение: симптоматическое. Прием активированного угля сразу после приема Ксефокама может способствовать снижению всасывания этого препарата. Для профилактики повреждения слизистой оболочки можно использовать противоязвенные препараты. Диализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение препарата Ксефокам и:

циметидина – повышает концентрацию лорноксикама в плазме. Взаимодействия с ранитидином и антацидными препаратами не выявлено;

антикоагулянтов или ингибиторов агрегации тромбоцитов – возможно увеличение времени кровотечения (повышенный риск кровотечения, необходим контроль международного нормализованного отношения (МНО);

бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ – может уменьшать их гипотензивный эффект;

диуретиков – снижает мочегонный эффект и гипотензивное действие;

дигоксина – снижает почечный клиренс дигоксина;

хинолоновых антибиотиков – повышает риск развития судорожного синдрома;

других НПВП или ГКС – увеличивает риск ЖКТ кровотечений;

метотрексата – повышает концентрацию метотрексата в сыворотке;

селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин) – повышает риск ЖКТ кровотечений;

солей лития – может вызывать увеличение пиковых концентраций лития в плазме и, тем самым, усиливать известные побочные эффекты лития;

циклоспорина – увеличивает нефротоксичность циклоспорина.

производных сульфонилмочевины – может усиливать гипогликемический эффект последних;

алкоголя, кортикотропина, препаратов калия – увеличивает риск побочных эффектов со стороны ЖКТ;

цефамандола, цефоперазона, цефотетана, вальпроевоей кислоты – увеличивает риск кровотечения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. При температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности – 5 лет. Не использовать препарат по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

КСЕФОКАМ (XEFOCAM)

LORNOXICAM

зарегистрировано
NYCOMED AUSTRIA GmbH (Австрия)
произведено
WASSERBURGER ARZNEIMITTELWERK GmbH (Германия)

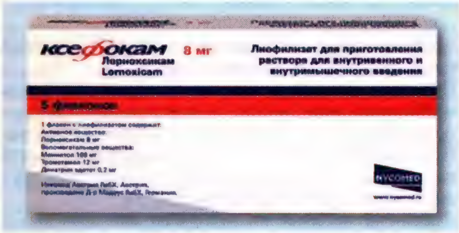
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в и в/м введения в виде плотной массы желтого цвета; приложенный растворитель – прозрачная бесцветная жидкость.

	1 фл.
лорноксикам	8 мг

Вспомогательные вещества: маннитол (Е421) – 100 мг, трометамол – 12 мг, динатрия эдетат – 0.2 мг.
Растворитель: вода д/и – 2 мл.

Флаконы темного стекла (1) в комплекте с растворителем (амп. 1 шт.) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.
Флаконы темного стекла (5) – пачки картонные.
Флаконы темного стекла (10) – пачки картонные.


ксефокам 8 мг
Лорноксикам
Lornoxicam
Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения
5 флаконов
NYCOMED

КСЕФОКАМ РАПИД (XEFOCAM RAPID)

LORNOXICAM

зарегистрировано и произведено
NYCOMED DANMARK ApS (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой от белого до светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
лорноксикам	8 мг

Вспомогательные вещества: кальция стеарат, гидроксипропилцеллюлоза, натрия гидрокарбонат, гидроксипропилцеллюлоза однозамещенная, целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат.
Состав оболочки: пропиленгликоль, тальк, титана диоксид, гипромеллоза.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (25) – пачки картонные.

ксефокам рапид 8 мг
Лорноксикам
12 таблеток
NYCOMED

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
VIDAL
VIDAL

КСОЛАР (XOLAIR®)

OMALIZUMAB

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для п/к введения белого или почти белого цвета.

	1 фл.
омализумаб	150 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 108 мг, L-гистидин – 1.3 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат – 2.1 мг, полисорбат 20 – 0.4 мг.
Растворитель: вода д/и – 2 мл.

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 6 мл (1) в комплекте с растворителем (амп. 1 шт.) – пачки картонные.

NOVARTIS
Регистрационное удостоверение № ЛСР-000082
Ксолар 150 мг
омализумаб
Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, в комплекте с растворителем - вода для инъекций
Lyophilizate and solvent (water for injection) for solution for subcutaneous injection
1 флакон, 1 ампула с растворителем
1 vial, 1 ampoule with solvent

КУРИОЗИН® (CURIOSIN®)

зарегистрировано
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)
произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для наружного применения бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, вязкий.

	1 мл	1 фл.
гиалуронат цинка	2.05 мг	20.5 мг

Вспомогательные вещества: калия сорбат, сорбитол, вода д/и.

10 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

КУРИОЗИН® (CURIOSIN®) гель

зарегистрировано
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)
произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** бесцветный или почти бесцветный, прозрачный, практически без запаха.

	1 г	1 туба
гиалуронат цинка	1.03 мг	15.4 мг

Вспомогательные вещества: калия сорбат, натрия гидроксид, карбомер, вода д/и.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

КУТИС КОМПОЗИТУМ (CUTIS COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Cutis suis (кутис суис) D8	22 мкл
Hepar suis (гепар суис) D10	22 мкл
Splen suis (сплен суис) D10	22 мкл
Placenta totalis suis (плацента тоталис суис) D10	22 мкл
Glandula suprarenalis suis (гляндула супрареналис суис) D10	22 мкл
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D10	22 мкл
Thuja occidentalis (Thuja) (туя окциденталис (туя)) D8	22 мкл
Galium aparine (галиум апарине) D6	22 мкл
Selenium (селениум) D10	22 мкл
Thallium sulfuricum (талиум сульфурикум) D13	22 мкл
Strychnos ignatii (Ignatia) (стрихнос игнатии (игнатия)) D6	22 мкл
Sulfur (сульфур) D10	22 мкл
Cortisonum aceticum (кортизонум ацетикум) D28	22 мкл
Urtica urens (Urtica) (уртика уренс (уртика)) D4	22 мкл
Acidum phosphoricum (ацидум фосфорикум) D6	22 мкл
Calcium fluoratum (кальциум флуоратум) D13	22 мкл
Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D13	22 мкл
Aesculus hippocastanum (Aesculus) (эскулюс гиппокаштанум (эскулюс)) D6	22 мкл
Ichthyolum (ихтиолум) D28	22 мкл
Sanguinarinum nitricum (Sanguinarinum nitricum crudum) (сангвинаринум нитрикум (сангвинаринум нитрикум крудум)) D6	22 мкл
Ledum palustre (Ledum) (ледум палюстре (ледум)) D4	22 мкл
Arctium lappa (Arctium) (арктиум лаппа (арктиум)) D6	22 мкл
Acidum formicicum (ацидум формицикум) D198	22 мкл
Pyrogeniun-Nosode (пирогениум-Нозоде) D198	22 мкл
Acidum alpha-ketoglutaricum (ацидум альфа-кетоглутарикум) D10	22 мкл
Acidum fumaricum (ацидум фумарикум) D10	22 мкл
Natrium diethyloxalaceticum (Natriumdiethyloxalacetat) (натриум диэтилоксалацетикум) (натриумдиэтилоксалацетат) D10	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.
2.2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

Л

Л-ОПТИК РОМФАРМ (L-OPTIC ROMPHARM)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачного раствора от бледно-желтого до светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета.

	1 мл
левофлоксацин (в форме гемигидрата)	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 8.75 мг, бензалкония хлорид – 0.05 мг, хлористоводородной кислоты 10% раствор или натрия гидроксида 1М раствор – до pH 6.5±0.05, вода очищенная – до 1 мл.

5 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – пачки картонные.

0,5% 5 мл
Л-ОПТИК РОМФАРМ
ЛЕВОФЛОКСАЦИН | КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
Л-ОПТИК
ЛЕВОФЛОКСАЦИН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробный препарат широкого спектра действия, фторхинолон. Оказывает бактерицидное действие. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактериальных клеток.

Активен в отношении Acinetobacter anitratus, Acinetobacter baumannii, Acinetobacter calcoaceticus, Bordetella pertussis, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Clostridium perfringens, Chlamydia pneumonia, Enterococcus faecalis, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter sakazakii, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Serratia marcescens, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes и Streptococcus agalactiae, Streptococcus spp. группы viridians.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После инстилляции в глаз левофлоксацин хорошо сохраняется в слезной пленке. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что средние концентрации левофлоксацина в слезной пленке, измеренные через 4 и 6 ч после местного применения составили 17 мкг/мл и 6.6 мкг/мл соответственно. У пяти из шести добровольцев концентрации левофлоксацина составляли 2 мкг/мл и выше через 4 ч после инстилляции. У четырех из шести добровольцев эта концентрация сохранилась через 6 ч после инстилляции. Средняя концентрация левофлоксацина при применении глазных капель в водянистой влаге статистически значимо выше средней концентрации офлоксацина (p=0.0008). Фактически она приблизительно вдвое выше, чем средняя концентрация офлоксацина (1139.9±717.1 нг/мл и 621.7±368.7 нг/мл, соответственно).

Средняя концентрация левофлоксацина в плазме крови через 1 ч после применения – от 0.86 нг/мл в 1 сутки до 2.05 нг/мл. C_{max} левофлоксацина в плазме, равная 2.25 нг/мл, выявлена на 4 сутки после двух дней применения препарата каждые 2 ч до 8 раз/сут. C_{max} левофлоксацина, достигавшиеся на 15-й день, более чем в 1000 раз ниже тех концентраций, которые отмечаются после приема внутрь стандартных доз левофлоксацина.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение инфекций переднего отдела глаза, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют местно, в пораженный глаз.

Взрослым и детям старше 1 года закапывают по 1-2 капле в пораженный глаз(а) каждые 2 ч до 8 раз/сут в период бодрствования в течение первых 2 сут, затем 4 раза/сут с 3-го по 7-й день. Длительность применения препарата составляет 5-7 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны органа зрения: часто (1-10%) – кратковременное жжение в глазу, покраснение глаза, снижение остроты зрения; нечасто (0.1-1%) – появление слизи в виде тяжей в слезной пленке; редко (0.01-0.1%) – блефарит, хемоз, сосочковые разрастания и появление фолликулов на конъюнктиве, синдром сухого глаза, эритема век, зуд и боль в глазу, светобоязнь.

Прочие: редко (0.01-0.1%) – аллергические реакции, головная боль, ринит.

Поскольку препарат содержит бензалкония хлорид, возможно развитие контактного дерматита и раздражение глаза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 1 года;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к левофлоксацину и к другим хинолонам.

С *осторожностью:* детский и подростковый возраст до 18 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Исследования на животных не показали какого-либо конкретного риска. Но из-за отсутствия данных клинического исследования и из-за риска воздействия фторхинолонов на формирование хрящей назначение препарата возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает возможный риск для плода.

При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во избежание загрязнения раствора, кончиком капельницы не следует прикасаться к векам и тканям вокруг глаза.

Л-Оптик Ромфарм, капли глазные 5% нельзя вводить субконъюнктивально, следует избегать прямой инстилляции в переднюю камеру глаза.

При лечении фторхинолонами для системного применения наблюдались реакции повышенной чувствительности, даже после одной дозы. Если возникают аллергические реакции в ходе лечения левофлоксацином, необходимо немедленно прекратить применение.

Как и при лечении другими антибиотиками, длительное применение левофлоксацина может привести к чрезмерному росту устойчивых микроорганизмов и грибов.

Во время лечения, если наблюдается ухудшение или если не будет улучшения в течение 3-5 дней, лечение следует прекратить и назначить альтернативную терапию.

Капли не следует применять при ношении мягких контактных линз, в связи с наличием в каплях консерванта бензалкония хлорида, который может абсорбироваться контактными линзами и оказать неблагоприятное действие на ткани глаза и вызвать изменение цвета контактных линз.

Не следует носить контактные линзы любого типа при наличии симптомов бактериального конъюнктивита.

При одновременном использовании нескольких офтальмологических препаратов для местного применения необходимо соблюдать 15-минутный интервал между инстилляциями.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В случае преходящего снижения остроты зрения после закапывания капель Л-Оптик Ромфарм не рекомендуется управлять автотранспортом или работать с потенциально опасными механизмами до его восстановления.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Общее количество левофлоксацина, содержащееся в одном флаконе глазных капель (25 мг), слишком мало, чтобы вызвать токсические реакции даже после случайного приема внутрь. После местного применения избыточной дозы глазных капель Л-Оптик Ромфарм, глаз следует промыть чистой (водопроводной) водой комнатной температуры.

Симптомы: при преднамеренном или случайном приеме внутрь возможны тошнота, эрозивные поражения слизистых оболочек ЖКТ, удлинение интервала QT, спутанность сознания, головокружение, судороги.

Лечение: проведение симптоматической терапии, диализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

После местного применения C_{max} левофлоксацина в плазме в 1000 раз меньше, чем при пероральном приеме, поэтому эффекты взаимодействия с другими лекарственными средствами маловероятны.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

После вскрытия флакона капли следует использовать в течение 4 недель.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.
Представительство в России
121596 Москва
Горбунова ул. 2, стр. 204, оф. 612
Тел.: (495) 269-00-39

☆ЛАВЕНУМ® (LAVENUM)

HEPARIN SODIUM

зарегистрировано
ПОЛЛО ООО (Россия)
произведено
СИНТЕЗ ОАО (Россия)
эксклюзивное право продажи в РФ
ПОЛЛО ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** бесцветный или с желтоватым оттенком, со специфическим запахом.

100 г

гепарин натрия .... 100 000 МЕ

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат (нипагин или метилпарабен) – 0.2 г, этанол (спирт этиловый ректификованный) – 24 г, карбомер (карбопол) – 1 г, троламин (триэтаноламин) – 0.85 г, масло эфирное лаванды – 0.1 г, вода очищенная – до 100 г.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт прямого действия для наружного применения из группы среднемолекулярных гепаринов. Оказывает умеренное противовоспалительное, противоотечное и антитромботическое действие.

Блокирует образование тромбина, угнетает активность гиалуронидазы, активирует фибринолитические свойства крови. Постепенно высвобождающийся из геля и проникающий через кожу гепарин уменьшает воспалительный процесс и оказывает антитромботическое действие, улучшает микроциркуляцию и активирует тканевой обмен, благодаря этому ускоряет процессы рассасывания гематом и тромбов, уменьшает отечность тканей.

противоотечное
антитромботическое
противовоспалительное действие
синтез
Гепарин натрия
1000 МЕ/г
гель для наружного применения
ЛаВенум®
30г
ЛаВенум®
противоотечное, антитромботическое
противовоспалительное действие
30г
Гепарин натрия
1000 МЕ/г

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Незначительное количество гепарина абсорбируется с поверхности кожи в системный кровоток. C_{max} гепарина в крови отмечается через 8 ч после аппликации. Выведение гепарина, в основном, происходит почками, $T_{1/2}$ -12 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- тромбофлебит поверхностных вен;
- локализованные инфильтраты и отеки мягких тканей;
- травмы сухожилий и суставов;
- ушибы мягких тканей и суставов;
- подкожные гематомы (в т.ч. гематомы при закрытых переломах костей верхних и нижних конечностей и после флебэктомии у пациентов с варикозной болезнью).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют наружно.

Гель следует наносить тонким слоем на область поражения из расчета 3-5 см геля на участок кожи диаметром 3-5 см и осторожно втирать в кожу.

Применяют 1-3 раза/сут ежедневно до исчезновения воспалительных явлений, в среднем от 3 до 7 дней. Возможность проведения более длительного курса лечения определяется врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: кожные аллергические реакции, гиперемия кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- язвенно-некротические изменения кожи в местах предполагаемого нанесения геля;
- травматическое нарушение целостности кожных покровов;
- пониженная свертываемость крови;
- тромбоцитопения;
- детский возраст (опыт применения отсутствует);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат при повышенной проницаемости сосудов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять Лавенум® при кровотечениях и при наличии местных гнойных процессов, а также наносить на открытые раны, слизистые оболочки.

Применение геля не рекомендуется при тромбозе глубоких вен.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка маловероятна в связи с низкой абсорбцией компонентов геля.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат Лавенум® не следует назначать наружно одновременно с НПВС, антибиотиками группы тетрациклина, антигистаминными средствами.

Не рекомендуется смешивать гель с другими средствами для наружного применения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ПОЛЛО ООО
640000 Курган, Ленина ул. 5, оф. 320
Тел.: (3522) 46-26-13

ЛАВОМАКС® (LAVOMAX)

TILORONE

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** от желтого до оранжевого цвета, круглые; ядро таблетки оранжевого цвета.

	1 таб.
тилорона дигидрохлорид	125 мг

Вспомогательные вещества: магния гидроксикарбоната пентагидрат (магний углекислый основной водный) – 69 мг, повидон – 4 мг, кальция стеарат – 2 мг.

Состав оболочки: сахароза (сахар) – 158.2 мг, повидон – 5.56 мг, коповидон – 440 мкг, магния гидроксикарбоната пентагидрат (магний углекислый основной водный) – 25.7 мг, титана диоксид – 1.2 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 1 мг, краситель тропеолин О – 100 мкг, макрогол 6000 (полиэтиленоксид 6000) – 6 мг, воск пчелиный – 150 мкг, парафин жидкий (масло вазелиновое) – 150 мкг, тальк – 1.5 мг.

3 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
3 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
4 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
4 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
6 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
6 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ЛАЕННЕК (LAENNEC)

зарегистрировано
Клиника РАНА ООО (Россия)
произведено
JAPAN BIOPRODUCTS INDUSTRY Co. Ltd. (Япония)

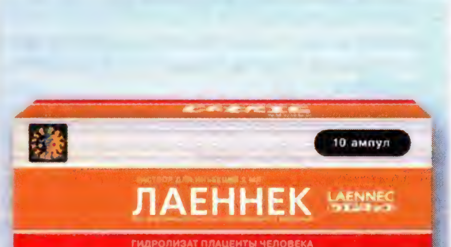
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций в виде прозрачной жидкости от светло-желтого до коричневого цвета, с характерным запахом.

	1 амп.
гидролизат плаценты человека	112 мг

Вспомогательные вещества: вода д/инъекций, натрия гидроксид или кислота хлористоводородная (для коррекции pH).

2 мл – ампулы темного стекла (10) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуномодулирующий и гепатопротекторный препарат.

Препарат проявляет иммуномодулирующие свойства за счет способности стимулировать гуморальный иммунитет и повышать функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров. Увеличивает бактерицидную активность лейкоцитов периферической крови, проявляющуюся в их способности уничтожать захваченный возбудитель. Цитокины, входящие в состав препарата, активизируют метаболическую и надзорную функции клеток кожи.

Биологически активные вещества, содержащиеся в гидролизате, стимулируют регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, проявляют дезинтоксикационные свойства, снижают отложение липидов и холестерина в печеночных клетках, повышают активность тканевого дыхания, активизируют обмен веществ в печени, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- хронический рецидивирующий герпес (в составе комплексной терапии);
- атопический дерматит средней и тяжелой степени тяжести, в т.ч. осложненный (в составе комплексной терапии);
- хронические заболевания печени: стеатогепатиты (алкогольной, метаболической и смешанной этиологии) – в виде монотерапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При *хроническом рецидивирующем герпесе и атопическом дерматите* препарат вводят в/в капельно: 10 мл (560 мг гидролизата плаценты) препарата (5 ампул) растворяют в 250-500 мл 5% раствора декстрозы или физиологического раствора и вводят через локтевую вену в течение 1.5-2 ч. Инъекции проводят 3 раза в неделю с интервалом в 2 дня. Курс лечения 10 инъекций.

При *хронических заболеваниях печени (стеатогепатитах /алкогольной, метаболической и смешанной этиологии/)* препарат вводят в/м по 2 мл/сут (112 мг гидролизата плаценты). В зависимости от тяжести заболевания частота инъекций может быть увеличена до 2-3 раз (6 мл)/сут. Препарат можно вводить в/в капельно: 10 мл (560 мг гидролизата плаценты) препарата (5 ампул) растворяют в 250-500 мл 5% раствора декстрозы или физиологического раствора и вводят через локтевую вену в течение 1.5-2 ч. Инъекции проводят 2 раза в неделю. Курс лечения – 2-3 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты отмечаются у 3.7% больных.

Клинически значимые нежелательные реакции: возможны аллергические реакции.

Другие нежелательные явления: болезненность в месте инъекции (2.56%), аллергические реакции (покраснение, кожный зуд) (0.37%), онемение в месте инъекции (0.37%), гинекомастия (0.37%) – причинно-следственная связь с введением препарата не установлена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст;
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к препарату.

С *осторожностью* следует применять у пациентов с поливалентной аллергией на лекарственные препараты, у лиц пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

По имеющимся в настоящее время данным препарат можно назначать лицам пожилого возраста. Однако учитывая, что физиологические функции у лиц пожилого возраста ухудшаются, препарат должен применяться под тщательным контролем.

Использование в педиатрии

Исследования по безопасности применения Лаеннека у новорожденных (в т.ч. недоношенных) и несовершеннолетних детей не проводились. Применение у детей не рекомендуется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Лаеннек не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармацевтическое взаимодействие

При смешивании раствора Лаеннека с другими лекарственными средствами, являющимися сильными основаниями (pH выше 8.5), активность препарата снижается.

До настоящего времени не выявлено какого-либо другого клинически значимого лекарственного взаимодействия препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 18° до 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Клиника РАНА ООО
123242 Москва, Зоологическая ул. 22
Тел.: (499) 766-20-56, 766-20-55
Тел./Факс: (499) 254-21-26

ЛАЗИКС® (LASIX®)

FUROSEMIDE

зарегистрировано и произведено
SANOFI INDIA Limited (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, с гравировкой "DLI" выше и ниже риски на одной стороне.

	1 таб.
фуросемид	40 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал, крахмал прежелатинизированный, тальк, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (5) – пачки картонные.
15 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл	1 амп.
фуросемид	10 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия гидроксид, вода д/и.

2 мл – ампулы темного стекла с точкой разлома (10) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

⭑ЛАЗОЛВАН® (LASOLVAN®)

AMBROXOL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM ELLAS A.E. (Греция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого или слегка желтого цвета, круглые, плоские с двух сторон, со скошенными краями, на одной стороне – разделительная риска и гравировка "67С", выдавленная по обе стороны разделительной риски, на другой стороне таблетки символ фирмы.

	1 таб.
амброксола гидрохлорид	30 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 171 мг, крахмал кукурузный высушенный – 36 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.8 мг, магния стеарат – 1.2 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Лазолван
Таблетки
амброксол
30 мг
Улучшает отхождение мокроты
50 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Муколитический и отхаркивающий препарат.

В исследованиях показано, что амброксол увеличивает секрецию в дыхательных путях. Он усиливает продукцию легочного сурфактанта и стимулирует цилиарную активность. Эти эффекты приводят к усилению тока и транспорта слизи (мукоцилиарного клиренса). Усиление мукоцилиарного клиренса улучшает отхождение мокроты и облегчает кашель.

У пациентов с ХОБЛ длительная терапия препаратом Лазолван® (на протяжении не менее 2 месяцев) приводила к значительному снижению числа обострений. Отмечалось достоверное уменьшение длительности обострений и числа дней антибиотикотерапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Для всех лекарственных форм амброксола немедленного высвобождения характерна быстрая и почти полная абсорбция с линейной зависимостью от дозы в терапевтическом интервале концентраций. C_{max} в плазме достигается через 1-2.5 ч. Абсолютная биодоступность таблеток Лазолван® 30 мг составляет 79%.

V_d составляет 552 л. В терапевтическом интервале концентраций связывание с белками плазмы составляет примерно 90%. Переход амброксола из крови в ткани при пероральном применении происходит быстро. Самые высокие концентрации активного компонента препарата наблюдаются в легких.

Метаболизм и выведение

Примерно 30% введенной пероральной дозы подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Исследования на микросомах печени человека показали, что CYP3A4 является преобладающей изоформой, ответственной за метаболизм амброксола до дибромантраниловой кислоты. Оставшаяся часть амброксола метаболизируется в печени, главным образом, путем глюкуронизации и путем частичного расщепления до дибромантраниловой кислоты (приблизительно 10% от введенной дозы), а также небольшого количества дополнительных метаболитов.

Терминальный $T_{1/2}$ амброксола составляет около 10 ч. Общий клиренс находится в пределах 660 мл/мин, на почечный клиренс приходится примерно 83% от общего клиренса.

Не обнаружено клинически значимого влияния возраста и пола на фармакокинетику амброксола, поэтому нет оснований для подбора дозы по этим признакам.

ПОКАЗАНИЯ

Острые и хронические заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся выделением вязкой мокроты:
- острый и хронический бронхит;
- пневмония;
- ХОБЛ;
- бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты;
- бронхоэктатическая болезнь.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь по 30 мг (1 таб.) 3 раза/сут. При необходимости для усиления терапевтического эффекта можно назначать по 60 мг (2 таб.) 2 раза/сут.

Таблетки принимают, запивая жидкостью. Принимать таблетки можно независимо от приема пищи.

В случае сохранения симптомов заболевания в течение 4-5 дней от начала приема рекомендуется обратиться к врачу.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто (1-10%) – тошнота; нечасто (0.1-1%) – диспепсия, рвота, диарея, абдоминальная боль.

Со стороны иммунной системы, со стороны кожи и подкожных тканей: редко (0.01-0.1%) – сыпь, крапивница; ангионевротический отек*, анафилактические реакции (включая анафилактический шок)*, зуд*, гиперчувствительность.

* данные побочные реакции наблюдались при широком применении препарата; с 95% вероятностью частота данных побочных реакций – нечасто (0.1%-1%), но возможно и ниже; точную частоту трудно оценить, т.к. они не были отмечены при проведении клинических исследований.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- беременность (I триместр);
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат во II и III триместрах беременности, при почечной и/или печеночной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Амброксол проникает через плацентарный барьер. Доклинические исследования не выявили прямого или косвенного неблагоприятного влияния на беременность, эмбриональное/фетальное, постнатальное развитие и на родовую деятельность.

Обширный клинический опыт применения амброксола после 28-й недели беременности не обнаружил свидетельств отрицательного влияния препарата на плод.

Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности при использовании лекарства во время беременности. Особенно не рекомендуется принимать Лазолван® в I триместре беременности. Во II и III триместрах беременности применение препарата возможно только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Амброксол может экскретироваться с грудным молоком. Несмотря на то, что нежелательные эффекты у детей, получающих кормление грудью, не наблюдались, в период лактации не рекомендуется использовать Лазолван®.

Доклинические исследования амброксола не выявили отрицательного воздействия на фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять в комбинации с противокашлевыми средствами, затрудняющими выведение мокроты.

Одна таблетка содержит 162.5 мг лактозы. В максимальной суточной дозе (4 таб.) содержится 650 мг лактозы.

У пациентов с тяжелыми поражениями кожи (синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз) в ранней фазе могут появляться температура, боль в теле, ринит, кашель и воспаление глотки. При симптоматическом лечении возможно ошибочное назначение муколитических средств, таких как амброксол. Имеются единичные сообщения о выявлении синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, совпавшие по времени с назначением препарата; однако причинно-следственная связь с приемом препарата отсутствует. При развитии вышеперечисленных синдромов рекомендуется прекратить лечение и немедленно обратиться за медицинской помощью.

При нарушении функции почек Лазолван® необходимо применять только по рекомендации врача.

Для детей младше 18 лет возможно применение других лекарственных форм Лазолвана (сироп, пастилки, раствор для приема внутрь и ингаляций).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не было выявлено случаев влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций не проводились.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфических симптомов передозировки у человека не описано.

Имеются сообщения о случайной передозировке и/или медицинской ошибке, в результате которых наблюдались *симптомы* известных побочных эффектов препарата Лазолван®: тошнота, диспепсия, рвота, абдоминальная боль.

Лечение: искусственная рвота, промывание желудка в первые 1-2 ч после приема препарата; симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

О клинически значимом, нежелательном взаимодействии с другими лекарственными средствами не сообщалось.

Амброксол увеличивает проникновение в бронхиальный секрет амоксициллина, цефуроксима, эритромицина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

☆ЛАЗОЛВАН® (LASOLVAN®) сироп

AMBROXOL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM ESPANA S.A. (Испания)
или DELPHARM REIMS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Сироп*** прозрачный или почти прозрачный, бесцветный или почти бесцветный, слегка вязкий, с запахом лесных ягод.

	5 мл
амброксола гидрохлорид	15 мг

Вспомогательные вещества: бензойная кислота – 8.5 мг, гиэтеллоза (гидроксиэтилцеллюлоза) – 10 мг, калия ацесульфам – 5 мг, сорбитол жидкий (некристаллизующийся) – 1750 мг, глицерол 85% – 750 мг, ароматизатор лесная ягода PHL-132195 – 11 мг, ароматизатор ванильный 201629 – 3 мг, вода очищенная – 3047.5 мг.

100 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерным стаканчиком – пачки картонные.

200 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерным стаканчиком – пачки картонные.

✧ ***Сироп*** прозрачный или почти прозрачный, бесцветный или почти бесцветный, слегка вязкий, с земляничным запахом.

	5 мл
амброксола гидрохлорид	30 мг

Вспомогательные вещества: бензойная кислота – 8.5 мг, гиэтеллоза (гидроксиэтилцеллюлоза) – 10 мг, калия ацесульфам – 5 мг, сорбитол жидкий (некристаллизующийся) – 1750 мг, глицерол 85% – 750 мг, ароматизатор землянично-сливочный PHL-132200 – 12 мг, ароматизатор ванильный 201629 – 3 мг, вода очищенная – 3031.5 мг.

100 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерным стаканчиком – пачки картонные.

200 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерным стаканчиком – пачки картонные.

Лазолван®
Сироп
Амброксол 30 мг/5 мл
Сироп 100 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Муколитический и отхаркивающий препарат.

В исследованиях показано, что амброксол увеличивает секрецию в дыхательных путях. Усиливает продукцию легочного сурфактанта и стимулирует цилиарную активность. Эти эффекты приводят к усилению тока и транспорта слизи (мукоцилиарного клиренса). Усиление мукоцилиарного клиренса улучшает отхождение мокроты и облегчает кашель.

У пациентов с ХОБЛ длительная терапия препаратом Лазолван® (на протяжении не менее 2 мес) приводила к значительному снижению числа обострений. Отмечалось достоверное уменьшение длительности обострений и числа дней антибиотикотерапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Для амброксола характерна быстрая и почти полная абсорбция с линейной зависимостью от дозы в терапевтическом интервале концентраций. C_{max} в плазме достигается через 1-2.5 ч. В терапевтическом интервале концентраций связывание с белками плазмы составляет примерно 90%.

V_d составляет 552 л. Переход амброксола из крови в ткани при пероральном применении происходит быстро. Самые высокие концентрации активного компонента препарата наблюдаются в легких.

Метаболизм и выведение

Примерно 30% принятой дозы подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Исследования на микросомах печени человека показали, что CYP3A4 является преобладающей изоформой, ответственной за метаболизм амброксола до дибромантраниловой кислоты. Оставшаяся часть амброксола метаболизируется в печени, главным образом, путем глюкуронизации и путем частичного расщепления до дибромантраниловой кислоты (приблизительно 10% от введенной дозы), а также небольшого количества дополнительных метаболитов.

Терминальный $T_{1/2}$ амброксола составляет 10 ч. Общий клиренс находится в пределах 660 мл/мин, на почечный клиренс приходится примерно 8% от общего клиренса.

Не обнаружено клинически значимого влияния возраста и пола на фармакокинетику амброксола, поэтому нет оснований для подбора дозы по этим признакам.

ПОКАЗАНИЯ

Острые и хронические заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся выделением вязкой мокроты:
- острый и хронический бронхит;
- пневмония;
- ХОБЛ;
- бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты;
- бронхоэктатическая болезнь.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют внутрь, независимо от приема пищи.

Лазолван® сироп 15 мг/5 мл назначают **взрослым и детям старше 12 лет** по 10 мл 3 раза/сут; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – по 5 мл 2-3 раза/сут; **детям в возрасте от 2 до 6 лет** – по 2.5 мл 3 раза/сут; **детям до 2 лет** – по 2.5 мл 2 раза/сут.

Лазолван® сироп 30 мг/5 мл **взрослым и детям старше 12 лет** назначают по 5 мл 3 раза/сут; **детям в возрасте от 6 до 12 лет** – по 2.5 мл 2-3 раза/сут.

При сохранении симптомов заболевания в течение 4-5 дней от начала применения препарата следует обратиться к врачу.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто (1-10%) – тошнота, снижение чувствительности в полости рта и глотке; нечасто (0.1-1%) – диспепсия, рвота, диарея, абдоминальная боль, сухость во рту; редко (0.01-0.1%) – сухость в горле.

Со стороны нервной системы: часто (1-10%) – дисгевзия (нарушение вкусовых ощущений).

Аллергические реакции: редко (0.01-0.1%) – сыпь, крапивница, анафилактические реакции (в т.ч. анафилактический шок)*, ангионевротический отек*, зуд*, гиперчувствительность*.

* – данные побочные реакции наблюдались при широком применении препарата; с 95% вероятностью частота данных побочных реакций – нечасто (0.1-1%), но возможно и ниже; точную частоту трудно оценить, т.к. они не были отмечены при проведении клинических исследований.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- I триместр беременности;
- период лактации;
- детский возраст до 6 лет (для дозы 30 мг/5 мл);
- наследственная непереносимость фруктозы;
- повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат во II и III триместрах беременности, пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Амброксол проникает через плацентарный барьер. Доклинические исследования не выявили прямого или косвенного неблагоприятного влияния на беременность, эмбриональное/фетальное, постнатальное развитие и на родовую деятельность.

Клинический опыт применения амброксола после 28 недели беременности не обнаружили свидетельств отрицательного влияния препарата на плод. Тем не менее, необходимо соблюдать обычные меры предосторожности при использовании препарата при беременности. Особенно не рекомендуется принимать Лазолван® в I триместре беременности. Во II и III триместрах беременности применение препарата возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Амброксол может экскретироваться с грудным молоком. Несмотря на то, что нежелательные эффекты у детей, находящихся на грудном вскармливании, не наблюдались, в период лактации не рекомендуется использовать Лазолван® сироп.

Доклинические исследования амброксола не выявили отрицательного воздействия на фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять Лазолван® сироп в комбинации с противокашлевыми средствами, затрудняющими выведение мокроты.

Входящий в состав сиропа сорбитол может оказывать легкий слабительный эффект.

Сироп Лазолван® (30 мг/5 мл) содержит 5 г сорбитола в пересчете на максимальную рекомендуемую суточную дозу (20 мл), сироп Лазолван® (15 мг/5 мл) – 10.5 г сорбитола в пересчете на максимальную рекомендуемую суточную дозу (30 мл). Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Зарегистрированы единичные случаи тяжелых кожных поражений, например, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла, совпавшими по времени с назначением амброксола; однако связь с приемом препарата не доказана. При развитии вышеперечисленных синдромов рекомендуется прекратить лечение и немедленно обратиться за медицинской помощью.

При нарушении функции почек Лазолван® следует принимать только по назначению врача.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не было выявлено случаев влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Исследования по влиянию препарата на способность управлять автотранспортом и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций не проводились.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфические симптомы передозировки у человека не описаны.

Имеются сообщения о случайной передозировке и/или медицинской ошибке, в результате которых наблюдались *симптомы* известных побочных эффектов препарата Лазолван®: тошнота, диспепсия, диарея, рвота, абдоминальная боль.

Лечение: искусственная рвота, промывание желудка в первые 1-2 ч после приема препарата, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

О клинически значимом нежелательном взаимодействии с другими лекарственными препаратами не сообщалось.

Амброксол повышает проникновение в бронхиальный секрет амоксициллина, цефуроксима, эритромицина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат в форме следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

ЛАЗОЛВАН® (LASOLVAN®) пастилки

AMBROXOL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOLDER ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Пастилки*** светло-коричневого цвета, круглые, с запахом мяты перечной.

1 пастилка
амброксола гидрохлорид .... 15 мг

Вспомогательные вещества: акации камедь* – 850 мг, сорбитол** – 370.4 мг, карион 83 (сорбитол, маннитол, крахмал гидролизованный гидрогенизированный)** – 614.8 мг, масло листьев мяты перечной – 10 мг, масло листьев эвкалипта прутовидного – 2 мг, натрия сахаринат – 1.8 мг, парафин жидкий (очищенная смесь жидких насыщенных углеводородов) – 2.4 мг, вода очищенная*** – 196.6 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

* указано количество со ссылкой на среднее содержание твердых веществ 85%.

** указано количество со ссылкой на среднее содержание твердых веществ 70%.

*** указано количество со ссылкой на остаточное содержание влаги в пастилке после высушивания.

Лазолван
Амброксол
Пастилки 15 мг
Для приема внутрь
Boehringer Ingelheim
20 пастилок

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

ЛАЗОЛВАН® (LASOLVAN®) раствор для приема внутрь и ингаляций

AMBROXOL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для приема внутрь и ингаляций*** прозрачный, бесцветный или слегка коричневатого цвета.

1 мл
амброксола гидрохлорид .... 7.5 мг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 2 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 4.35 мг, натрия хлорид – 6.22 мг, бензалкония хлорид – 225 мкг, вода очищенная – 98.9705 мг.

100 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) в комплекте с мерным стаканчиком.

Лазолван
Раствор для приема внутрь и ингаляций
амброксол
7,5 мг/мл
Улучшает отхождение мокроты
100 мл
Лазолван

☆ЛАЗОЛВАН® РИНО (LASOLVAN® RHINO)

TRAMAZOLINE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный дозированный*** бледно-желтого цвета, прозрачный, с запахом эвкалипта.

1 доза
трамазолина гидрохлорид (в форме трамазолина гидрохлорида моногидрата).......... 82 мкг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 270 мкг, натрия гидроксид – 154 мкг, бензалкония хлорид – 14 мкг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 35 мкг, повидон – 2101 мкг, глицерол 85% – 700 мкг, магния сульфата гептагидрат – 49 мкг, магния хлорида гексагидрат – 35 мкг, кальция хлорида дигидрат – 11 мкг, натрия гидрокарбонат – 1 мкг, натрия хлорид – 183 мкг, цинеол (эвкалиптол) – 7 мкг, левоментол (L-ментол) – 14 мкг, камфора рацемическая – 14 мкг, вода очищенная – до 66358 мкг.

10 мл – флаконы темного стекла (1) с дозирующим устройством и назальным адаптером – пачки картонные.

Лазолван
Рино
трамазолин
82 мкг/доза
Эвкалипт
Ментол
Камфора
Лазолван Рино

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Активное вещество препарата Лазолван® Рино – трамазолина гидрохлорид, альфа$_2$-адреномиметик, вызывает сужение сосудов. При нанесении на слизистые оболочки носа вследствие сосудосуживающего действия препарат уменьшает отечность. В результате, проходимость носовых ходов быстро восстанавливается, носовое дыхание надолго облегчается.

Действие препарата начинается в течение первых 5 мин и продолжается 8-10 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакинетические исследования у человека не проводились. Фармакокинетика трамазолина изучена на крысах, кроликах и обезьянах. Показано, что после применения препарата внутрь или интраназально всасывается 50-80% от введенной дозы. Трамазолин и его метаболиты распределяются во всех внутренних органах, C_{max} отмечается в печени.

После перорального или местного применения основные метаболиты определяются в моче. Терминальный $T_{1/2}$ составляет от 5 до 7 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- отек слизистой оболочки носа, заложенность носа, вызванные острыми респираторными заболеваниями и/или поллинозом (ринит, сенная лихорадка);
- при синусите и среднем отите (евстахиите) для облегчения оттока содержимого придаточных пазух носа (по рекомендации врача).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 6 лет назначают по одному впрыскиванию в каждый носовой ход (до 4 впрыскиваний в каждый носовой ход в день).

Не следует применять препарат более 5-7 дней без назначения врача.

Инструкция по использованию флакона с дозирующим устройством

Перед впрыскиванием следует очистить носовые ходы.

1. Снять защитный колпачок.
2. Перед первым использованием необходимо произвести несколько впрыскиваний в воздух до появления устойчивого облака аэрозоля. После этого дозирующее устройство готово к использованию.
3. Ввести наконечник в носовой ход и произвести одно впрыскивание.

Повторить процедуру для другого носового хода. После извлечения наконечника произвести обычный вдох через нос.

4. Надеть защитный колпачок.

Рекомендуется очищать наконечник после каждого использования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: редко (≥0.01% и < 0.1%) – головокружение, нарушения вкусовых ощущений; нечасто (≥0.1% и <1%) – головная боль; частота не установлена* – сонливость, седативный эффект.

Со стороны психики: нечасто (≥0.1% и <1%) – беспокойство; частота не установлена* – галлюцинации, бессонница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто (≥0.1% и <1%) – сердцебиение; частота не установлена* – аритмия, тахикардия, увеличение АД.

Со стороны дыхательной системы: часто (≥1% и <10 %) – назальный дискомфорт; нечасто (≥0.1% и <1%) – отек носа, сухость в носу, ринорея, чиханье; редко (≥0.01% и < 0.1%) – носовое кровотечение.

Со стороны ЖКТ: нечасто (≥0.1% и <1%) – тошнота.

Со стороны иммунной системы: частота не установлена* – гиперчувствительность.

*Со стороны кожи и подкожных тканей**:* частота не установлена* – сыпь, зуд, отек кожи.

Прочие: частота не установлена* – отек слизистой оболочки**, утомляемость.

* Нежелательные явления, связь которых с препаратом расценивалась как возможная, зарегистрированные при широком применении препарата. Частоту этих редких явлений трудно оценить.

** Как симптомы повышенной чувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- закрытоугольная глаукома;
- атрофический ринит;
- операции на черепе, осуществленные через полость носа (в анамнезе);
- детский возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к трамазолина гидрохлориду или бензалкония гидрохлориду, а также к другим компонентам препарата.

С *осторожностью*

Пациентам с артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, гипертиреоидизмом, гиперплазией предстательной железы, феохромоцитомой, порфирией препарат следует применять только по рекомендации врача в связи с наличием потенциального риска системной абсорбции препарата.

Следует соблюдать осторожность при приеме ингибиторов МАО, трициклических антидепрессантов, вазопрессорных препаратов и антигипертензивных препаратов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Длительный опыт применения показывает, что Лазолван® Рино не оказывает негативного влияния на беременность. Безопасность применения препарата в период лактации не подтверждена. Лазолван® Рино не должен применяться в I триместре беременности. На более поздних сроках беременности и во время кормления грудью применение препарата допускается только после консультации врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если после 7 дней приема препарата положительной динамики симптомов не отмечается, следует решать вопрос о прекращении приема препарата или о продолжении лечения. Длительное применение назальных сосудосуживающих препаратов может привести к развитию хронического воспаления и заложенности носа, а также к атрофии слизистой оболочки носа.

Следует избегать попадания препарата в глаза.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по влиянию препарата на способность управлять автомобилем и машинным оборудованием не проводились. Однако при приеме препарата возможны такие нежелательные эффекты как галлюцинация, сонливость, седативный эффект, головокружение и усталость. Поэтому необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем и машинным оборудованием.

При появлении вышеперечисленных побочных эффектов необходимо избегать выполнения таких потенциально опасных задач, как управление автомобилем и машинным оборудованием.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: вслед за повышением АД и тахикардией возможно (особенно у детей) падение АД, развитие шока, рефлекторной брадикардии, понижение температуры тела.

По аналогии с другими альфа-симпатомиметиками клиническая картина интоксикации может быть неотчетливой, поскольку фазы стимуляции и депрессии ЦНС и сердечно-сосудистой системы могут сменять друг друга.

Особенно у детей интоксикация приводит к воздействиям на ЦНС с развитием судорог и комы, брадикардии, угнетения дыхания. Симптомами стимуляции ЦНС являются тревожность, возбуждение, галлюцинации и судороги. К симптомам угнетения ЦНС относят снижение температуры тела, вялость, сонливость и кому.

Кроме того, возможно развитие следующих симптомов: мидриаз, миоз, повышенное потоотделение, лихорадка, бледность, цианоз губ, нарушения функций сердечн-ососудистой системы (включая остановку сердца); нарушение дыхания (включая дыхательную недостаточность, остановку дыхания); психологические нарушения.

Лечение: в случае назальной передозировки немедленно промойте или очистите нос. Может потребоваться симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Некоторые антидепрессанты (ингибиторы МАО и трициклические антидепрессанты) и сосудосуживающие препараты при одновременном назначении могут вызвать повышение АД.

Комбинированный прием с трициклическими антидепрессантами может привести к развитию аритмии.

Одновременный прием с антигипертензивными средствами (особенно с теми, которые влияют на симпатическую нервную систему) может привести к различным кардиоваскулярным эффектам.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

ЛАКТИНЕТ® (LACTINETTE)

DESOGESTREL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "D" на одной стороне и "75" – на другой.

	1 таб.
дезогестрел	75 мкг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол, кремния диоксид коллоидный, стеариновая кислота, магния стеарат, крахмал картофельный, повидон K30, лактозы моногидрат.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый (титана диоксид (E171) CI 77891, тальк, макрогол 3000, поливиниловый спирт).

28 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
28 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

LACTINETTE
ЛАКТИНЕТ®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гестагенсодержащий контрацептив для перорального применения, действующим веществом которого является дезогестрел. Как и другие гормональные контрацептивы, в состав которых в качестве активного компонента входит исключительно прогестаген, Лактинет® можно принимать женщинам в период грудного вскармливания, а также при наличии противопоказаний к эстрогенам или нежелании использовать эстрогенсодержащие контрацептивы.

В отличие от других гестагенных контрацептивов, противозачаточное действие препарата Лактинет® объясняется торможением процесса овуляции, что подтверждается отсутствием овуляторного фолликула при ультразвуковом исследовании и отсутствии повышения значений лютеинизирующего гормона (ЛГ) и прогестерона в крови в середине менструального цикла. В то же время дезогестрел, также как и другие прогестагены, обладает свойством повышать вязкость слизи шейки матки, препятствуя продвижению сперматозоидов.

Индекс Перля (показатель, отражающий наступление беременности у 100 женщин в течение года контрацепции) составляет 0.4, что сопоставимо с использованием комбинированных гормональных контрацептивов для перорального применения. Применение препарата Лактинет® ведет к снижению содержания эстрадиола в плазме крови до значений, соответствующих ранней фолликулярной фазе.

Прогестагены влияют на углеводный и липидный обмен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При приеме внутрь дезогестрел всасывается быстро. Средняя C_{max} в сыворотке крови достигается через 1.8 ч (T_{max}) после приема таблетки. Биодоступность этоногестрела составляет около 70%.

Распределение

Этоногестрел в 95.5-99% связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и в меньшей степени с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

Метаболизм

Дезогестрел путем гидроксилирования и дегидрогенизации метаболизируется в активный метаболит этоногестрел. Этоногестрел метаболизируется путем образования сульфатных и глюкуронидных конъюгатов.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ этоногестрела около 30 ч, как при однократном, так и при многократном приеме. Равновесные концентрации в плазме крови устанавливаются через 4-5 дней. Этоногестрел и его метаболиты выводятся почками и через кишечник (в соотношение 1.5:1) в виде свободных стероидов и конъюгатов.

У кормящих матерей этоногестрел выделяется с грудным молоком в соотношении молоко/сыворотка крови 0.37-0.55. Таким образом, при примерном потреблении молока матери в количестве 150 мг/кг массы тела/сут новорожденный может получать 0.01-0.05 мкг этоногестрела/кг/сут.

ПОКАЗАНИЯ

– контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При отсутствии предшествующего применения гормональных контрацептивов (в течение последнего месяца) прием таблеток начинают с 1-го дня менструального цикла по 1 таб./сут, по возможности в одно и то же время суток, следуя в указанном на упаковке направлении, чтобы перерыв между приемом двух таблеток составлял 24 ч, при необходимости с небольшим количеством жидкости. Данный препарат не требует перерыва в приеме. Каждую следующую упаковку следует начинать сразу после окончания предыдущей.

Первый прием препарата

Женщины, которые в предыдущем месяце не принимали пероральных контрацептивов

Прием первой таблетки следует начинать с 1-го дня менструального цикла (менструации). В этом случае не требуется применение дополнительных методов контрацепции.

Прием таблеток можно начинать и со 2-5-го дня менструации, но в этом случае в первом цикле надо применять дополнительные методы контрацепции в первые 7 суток приема таблеток.

Женщины, которые переходят с другого комбинированного перорального контрацептива (КПК) на Лактинет®

По возможности на следующий день после принятия последней таблетки предыдущего КПК. В этом случае не требуется применение дополнительных методов контрацепции.

Женщины, которые переходят с монокомпонентных препаратов, содержащих только прогестаген (мини-пили, инъекции, имплантаты или внутриматочные противозачаточные средства, выделяющие прогестаген)

При переходе от мини-пили прием препарата можно начать в любой день, в случае инъекций – в день, когда следовало бы делать очередную инъекцию, в случае имплантата – в день после его удаления.

Во всех перечисленных случаях рекомендуется использование барьерных методов контрацепции в течение первых 7 дней.

Прием препарата после аборта в I триместре беременности

После аборта в I триместре беременности прием препарата рекомендуется начинать сразу же после аборта, и в этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

Прием препарата после родов или после прерывания беременности во II триместре

Прием препарата начинают не ранее 21-28-го дня после прерывания беременности во II триместре или после родов. Если прием препарата предполагают начинать позже, то необходимо употреблять барьерный способ контрацепции на протяжении первых 7 дней. Кроме этого, если перед началом применения препарата имели место незащищенные половые контакты, необходимо исключить беременность или перенести начало приема препарата на первый день следующей менструации (при восстановлении менструального цикла).

Пропущенные (забытые) таблетки

Эффективность контрацептива уменьшается, если между приемами двух таблеток прошло более 36 ч. Если перерыв *не превышает 12 ч*, противозачаточный эффект не снижается, и применение дополнительного противозачаточного метода не требуется. Прием остальных таблеток продолжают по обычному расписанию.

В случае *более чем 12-часового перерыва* противозачаточный эффект может снизиться. Для достижения эффективной блокировки гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы необходимо ежедневно принимать препарат на протяжении 7 дней. Таким образом, при *перерыве, превышающем 12 ч*, прием препарата продолжают в обычном режиме, однако, в последующие 7 дней необходимо использовать дополнительные (барьерные) методы контрацепции. Если прием таблетки был пропущен на первой неделе применения препарата и в предшествующие 7 дней имел место незащищенный половой акт, то нельзя исключить вероятность наступления беременности.

Меры, принимаемые в случае рвоты

Если в течение 3-4 ч после приема таблетки развивается рвота, то таблетка всасывается неполностью. В этом случае следует поступать также, как в случае пропущенных таблеток. Необходимую таблетку (необходимые таблетки) следует восполнить из другой упаковки.

Наблюдение

Несмотря на регулярный прием таблеток, могут возникать нарушения менструации. Если менструация возникает очень часто и нерегулярно, следует рассмотреть возможность применения другого метода контрацепции. Если расстройства сохраняются, необходимо исключить органическую причину.

Тактика при возникшей во время применения препарата аменорее зависит от того, принимались ли таблетки в соответствии с инструкцией или нет, может потребоваться проведение теста на беременность.

Если возникла беременность, прием препарата необходимо прекратить.

Необходимо помнить, что прием препарата Лактинет® не предохраняет от инфицирования ВИЧ и другими заболеваниями, передающимися половым путем.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частым побочным эффектом, о котором сообщалось в клинических исследованиях, были нерегулярные менструации. До 50% женщин, применявших дезогестрел, отмечали ациклические кровянистые выделения: у 20-30% женщин менструации становятся более частыми, в то время как у других 20% – более редкими или даже полностью могут прекратиться. Менструации могут также стать более длительными. После нескольких месяцев приема препарата менструации имеют тенденцию становиться менее частыми. Информирование врача, наблюдение врачом, а также использование дневника менструаций может повысить результаты применения препарата.

Ниже приведены нежелательные эффекты, имеющие установленную, вероятную и возможную связь с применением препарата.

В том случае, если наблюдается любое из нижеперечисленных состояний/факторов риска, нужно тщательно взвешивать ожидаемые преимущества и риск применения контрацептива при консультировании с лечащим врачом на протяжении всего периода контрацепции. При появлении, усилении, изменении любого из нижеперечисленных состояний/факторов риска, пациентке необходимо немедленно обратиться к врачу для решения вопроса о возможности дальнейшего применения препарата.

Часто: акне, тошнота, изменения настроения, снижение либидо, болезненность молочных желез, нарушение менструального цикла, головная боль, увеличение массы тела.

Нечасто: алопеция, усталость, рвота, дискомфорт при ношении контактных линз, вагинит, дисменорея, кисты яичника.

Редко: покраснение кожи, сыпь, крапивница, узловатая эритема.

Хотя достоверная связь с приемом гестагенов не установлена, при их приеме возможны холестатическая желтуха, кожный зуд, холелитиаз, хорея, герпес беременных, отосклероз, глухота, развитие гемолитико-уремического синдрома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- наличие в настоящее время или в анамнезе венозной тромбоэмболии (в т.ч. тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии);
- тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функции печени);
- печеночная недостаточность в настоящее время или в анамнезе;
- установленные или предполагаемые злокачественные гормонозависимые опухоли (в т.ч. рак молочной железы);
- рак печени;
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- установленная или предполагаемая беременность;
- непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- длительная иммобилизация, в т.ч. связанная с операцией или заболеванием (риск венозной тромбоэмболии);
- повышенная чувствительность к дезогестрелу или другим компонентам препарата.

С *осторожностью:*

- резистентная артериальная гипертензия, развивающаяся на фоне приема препарата, в т.ч. при неэффективности антигипертензивной терапии;
- хлоазма, особенно при наличии хлоазмы во время беременности в анамнезе;
- сахарный диабет (из-за возможного влияния прогестагенов на чувствительность периферических рецепторов к инсулину и на толерантность к глюкозе);
- порфирия;
- системная красная волчанка;
- герпес (во время беременности в анамнезе).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности. В доклинических исследованиях при введении очень высоких доз прогестагена наблюдали маскулинизацию плода женского пола.

В эпидемиологических исследованиях не выявлено повышенного риска тератогенного эффекта и врожденных дефектов развития среди детей, матери которых принимали пероральные гормональные контрацептивы до беременности или непреднамеренно – в ранние сроки беременности.

Как и остальные препараты, содержащие только прогестаген, Лактинет® не влияет на качество и количество материнского молока, но небольшое количество метаболита дезогестрела (этоногестрел) выделяется с материнским молоком и составляет примерно 0.01-0.05 мкг/кг/сут (при количестве потребляемого грудного молока 150 мл/кг/сут). Результаты 7-месячного наблюдения не выявили повышенных рисков для детей, находящихся на грудном вскармливании при оценке их роста, психомоторного и физического развития.

Тем не менее, необходимо тщательное динамическое наблюдение за развитием и ростом ребенка при грудном вскармливании, если женщина с целью контрацепции использует препарат Лактинет®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При наличии какого-либо состояния или фактора риска врач должен соотнести предполагаемую пользу и потенциальный риск от применения препарата Лактинет® индивидуально для каждой женщины до начала гормональной контрацепции. В случае появления какого-либо нежелательного эффекта или фактора риска необходимо сразу же поставить лечащего врача в известность для решения вопроса о целесообразности дальнейшего приема препарата.

Больные сахарным диабетом должны быть под внимательным наблюдением на протяжении первых месяцев использования Лактинета.

Прием Лактинета снижает содержание эстрадиола в крови до значения, соответствующего ранней фолликулярной фазе.

Защитное действие традиционных только прогестагенсодержащих контрацептивов в плане профилактики эктопической беременности не столь выражено, как у комбинированных пероральных контрацептивов, что связывают с относительно часто происходящей на фоне приема только прогестагенсодержащих препаратов овуляцией. Несмотря на то, что Лактинет®, как правило, ингибирует овуляцию, возможность внематочной беременности нужно иметь в виду при дифференциальном диагнозе при развитии у женщины аменореи или болей в животе.

Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщинам со склонностью к хлоазме следует избегать солнечного и ультрафиолетового облучения во время приема Лактинета.

Пациенткам с непереносимостью лактозы следует иметь в виду, что 1 таблетка содержит 67.445 мг лактозы моногидрата. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не должны принимать препарат.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность управлять автотранспортом или другими рабочими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, кровянистые выделения/кровотечение из влагалища.

Лечение: специфического антидота нет. Проводят симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение индукторов микросомальных ферментов печени может вызвать прорывное кровотечение и снижение противозачаточного эффекта препарата. Таковыми препаратами являются производные гидантоина (в т.ч. фенитоин), рифабутин, барбитураты, примидон, карбамазепин и рифампицин, а также окскарбазепин, топирамат, фелбамат и гризеофульвин. Специализированных исследований на предмет взаимодействия дезогестрела с другими препаратами не проводилось. Максимальная индукция микросомальных ферментов печени достигается не ранее, чем через 2-3 недели после начала применения соответствующего индуктора и длится до 4 недель после его отмены.

Женщинам, принимающим лекарственные препараты, индуцирующие микросомальные ферменты печени, следует рекомендовать временное дополнительное использование барьерных или иных негормональных методов контрацепции.

Антибиотики (например, ампициллин и тетрациклин) снижают эффективность пероральных противозачаточных средств.

При одновременном применении вышеперечисленных препаратов с дезогестрелом рекомендуется использование барьерного метода контрацепции на протяжении всего курса лечения и в течение 7 дней (для рифампицина – 28 дней) после окончания терапии.

При лечении активированный углем всасывание стероидов, а, следовательно, и контрацептивная эффективность, могут уменьшаться. В этом случае следует придерживаться рекомендаций, приведенных в разделе "Режим дозирования" по пропущенному приему препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

☆ЛАКТОФИЛЬТРУМ® (LACTOFILTRUM)

зарегистрировано и произведено
АВВА РУС ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** темно-коричневого цвета с бело-серыми вкраплениями, капсуловидные, двояковыпуклые, с риской.

	1 таб.
лигнин гидролизный	355 мг
лактулоза	120 мг

Вспомогательные вещества: кроскармеллоза натрия – 20 мг, магния стеарат – 5 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.
30 шт. – флаконы полимерные (1) – пачки картонные.
60 шт. – флаконы полимерные (1) – пачки картонные.

ЛАКТО-
ФИЛЬТРУМ®
30 ТАБЛЕТОК
Показания к применению:
Нарушения микрофлоры кишечника, в том числе в результате антибиотикотерапии,
в комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника,
гепатитов и цирроза печени,
аллергических заболеваний (атопический дерматит, крапивница),
дисбиоза влагалища.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Энтеросорбент. Фармакологическое действие препарата Лактофильтрум® обусловлено свойствами входящих в его состав активных компонентов – лигнина и лактулозы.

Лигнин гидролизный – энтеросорбент природного происхождения, состоящий из продуктов гидролиза компонентов древесины, обладает высокой сорбирующей активностью и неспецифическим дезинтоксикационным действием. Связывает в кишечнике и выводит из организма патогенные бактерии и бактериальные токсины, лекарственные препараты, соли тяжелых металлов, этанол, аллергены, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ, в т.ч. билирубин, холестерин, гистамин, серотонин, мочевину, иные метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза.

ЛАКТО-
ФИЛЬТРУМ®
60 ТАБЛЕТОК
Показания к применению:
Нарушения микрофлоры кишечника, в том числе в результате антибиотикотерапии,
в комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника,
гепатитов и цирроза печени,
аллергических заболеваний (атопический дерматит, крапивница),
дисбиоза влагалища.

Лактулоза – синтетический дисахарид, молекула которого состоит из остатков галактозы и фруктозы. В толстой кишке лактулоза в качестве субстрата ферментируется нормальной микрофлорой кишечника, стимулируя рост бифидо- и лактобактерий. В результате гидролиза лактулозы в толстом кишечнике образуются органические кислоты – молочная, уксусная и муравьиная, подавляющие рост патогенных микроорганизмов и уменьшающие вследствие этого продукцию азотсодержащих токсических веществ. Описанный процесс приводит к увеличению осмотического давления в просвете толстого кишечника и стимулированию перистальтики.

Комплексное действие препарата направлено на нормализацию микробиоценоза толстого кишечника и снижение интенсивности эндогенных токсических состояний.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Лигнин гидролизный не всасывается, полностью выводится из кишечника в течение 24 ч.

Лактулоза в желудке и верхних отделах кишечника не всасывается и не гидролизуется. Гидролиз лактулозы происходит в толстой кишке.

ПОКАЗАНИЯ

- нарушения микрофлоры кишечника, в т.ч. в результате антибиотикотерапии;
- синдром раздраженного кишечника (в составе комплексной терапии);
- гепатиты и цирроз печени (в составе комплексной терапии);
- аллергические заболевания (атопический дерматит, крапивница) – в составе комплексной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки принимают внутрь, при необходимости – после предварительного измельчения, запивая водой, за 1 ч до еды и приема других лекарственных средств.

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 2-3 таб. 3 раза/сут, **детям в возрасте от 8 до 12 лет** – по 1-2 таб. 3 раза/сут, **детям в возрасте от 3 до 7 лет** – по 1 таб. 3 раза/сут, **детям в возрасте от 1 года до 3 лет** – по 1/2 таблетки 3 раза/сут.

Средняя продолжительность курса лечения – 2-3 недели. Длительное использование препарата и повторные курсы лечения должны проводиться только по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – метеоризм, диарея.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- непроходимость кишечника;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- галактоземия;
- повышенная чувствительность к препарату.

С *осторожностью* следует назначать препарат при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, атонии кишечника.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о безопасности применения препарата Лактофильтрум® при беременности и в период лактации отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат может использоваться в комплексной терапии совместно с другими лекарственными препаратами при соблюдении правила раздельного приема.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: запор, боли в животе.

Лечение: прекращение приема препарата.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно снижение лечебного эффекта некоторых одновременно принимаемых внутрь препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ОТИСИФАРМ ОАО
123317 Москва, Тестовская ул. 10
Тел.: (495) 221-77-15, 221-18-00

ЛАМОЛЕП (LAMOLEP)

LAMOTRIGINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, с гравировкой "L25" на одной стороне.

	1 таб.
ламотриджин	25 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, повидон, натрия карбоксиметилкрахмал, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, с гравировкой "L50" на одной стороне.

	1 таб.
ламотриджин	50 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, повидон, натрия карбоксиметилкрахмал, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, с гравировкой "L100" на одной стороне.

	1 таб.
ламотриджин	100 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, повидон, натрия карбоксиметилкрахмал, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

☆ЛАНТУС® СолоСтар® (LANTUS® SoloStar®)

INSULIN GLARGINE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
произведено
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
или САНОФИ-АВЕНТИС ВОСТОК ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения прозрачный, бесцветный или почти бесцветный.

	1 мл
инсулин гларгин	100 ЕД (3.6378 мг)

Вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2.7 мг, цинка хлорид – 62.6 мкг (соответствует 30 мкг цинка), глицерол 85% – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 4, хлористоводородная кислота – до pH 4, вода д/и – до 1 мл.

3 мл – картриджи бесцветного стекла (1) – шприц-ручки СолоСтар® (5) – пачки картонные.

Лантус® СолоСтар®
100 ЕД/мл
Раствор для подкожного введения в шприц-ручках СолоСтар®
инсулин гларгин
Для лечения сахарного диабета
5 шприц-ручек СолоСтар® по 3 мл
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида Escherichia coli (штаммы K12) и отличающимся низкой растворимостью в нейтральной среде.

В составе препарата Лантус® СолоСтар® полностью растворим, что обеспечивается кислой реакцией раствора для инъекций (pH 4). После введения в подкожно-жировую клетчатку кислая реакция раствора нейтрализуется, что приводит к образованию микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая плавный (без пиков) профиль кривой "концентрация-время", а также пролонгированное действие препарата.

Инсулин гларгин метаболизируется до двух активных метаболитов M1 и M2.

Связь с инсулиновыми рецепторами: кинетика связывания со специфическими рецепторами инсулина у инсулина гларгина и его метаболитов M1 и M2 очень близка таковой у человеческого инсулина, в связи с чем инсулин гларгин способен осуществлять биологическое действие, аналогичное таковому у эндогенного инсулина.

Наиболее важным действием инсулина и его аналогов, в т.ч. и инсулина гларгина, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают концентрацию глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы периферическими тканями (особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью) и ингибируя образование глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и ингибирует протеолиз, увеличивая одновременно синтез белка.

Пролонгированное действие инсулина гларгина напрямую связано со сниженной скоростью его абсорбции, что позволяет применять препарат 1 раз/сут. После п/к введения начало его действия наступает, в среднем, через 1 ч. Средняя продолжительность действия составляет 24 ч, максимальная – 29 ч. Продолжительность действия инсулина и его аналогов, таких как инсулин гларгин, может существенно различаться у разных лиц или у одного и того же человека.

Была показана эффективность применения препарата Лантус® СолоСтар® у детей в возрасте старше 2 лет с сахарным диабетом 1 типа. У детей в возрастной группе 2-6 лет частота возникновения гипогликемии с клиническими проявлениями при применении инсулина гларгина была численно ниже как в течение суток, так и в ночное время по сравнению с применением инсулина-изофана (соответственно, в среднем 25.5 эпизодов против 33 эпизодов у одного пациента в течение одного года).

При пятилетнем наблюдении за пациентами с сахарным диабетом 2 типа не наблюдалось достоверных различий в прогрессировании диабетической ретинопатии при лечении инсулином гларгином по сравнению с инсулином-изофаном.

Связь с рецепторами инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1): аффинность инсулина гларгина к рецептору ИФР-1 приблизительно в 5-8 раз выше, чем у человеческого инсулина (но примерно в 70-80 раз ниже, чем у ИФР-1), в то же время, по сравнению с человеческим инсулином, у метаболитов инсулина гларгина M1 и M2 аффинность к рецептору ИФР-1 несколько меньше.

Общая терапевтическая концентрация инсулина (инсулина гларгина и его метаболитов), определяемая у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, была заметно ниже концентрации, необходимой для полумаксимального связывания с рецепторами ИФР-1 и последующей активации митогенно-пролиферативного пути, запускаемого через рецепторы ИФР-1. Физиологические концентрации эндогенного ИФР-1 могут активировать митогенно-пролиферативный путь; однако терапевтические концентрации инсулина, определяемые при инсулинотерапии, включая лечение препаратом Лантус® СолоСтар®, значительно ниже фармакологических концентраций, необходимых для активации митогенно-пролиферативного пути.

Исследование ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) было международным, многоцентровым, рандомизированным исследованием, проведенным у 12 537 пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с нарушенной гликемией натощак (НГН), нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) или ранней стадией сахарного диабета 2 типа. Участники исследования были рандомизированы на группы (1:1): группа пациентов, получающих инсулин гларгин (n=6264), который титровался до достижения концентрации глюкозы крови натощак (ГКН) ≤5.3 ммоль, и группа пациентов, получающих стандартное лечение (n=6273).

Первая конечная точка исследования представляла собой время до развития сердечно-сосудистой смерти, первого развития нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта, а вторая конечная точка представляла собой время до первого возникновения любого осложнения из вышеперечисленных или до проведения процедуры реваскуляризации (коронарных, сонных или периферических артерий), или до госпитализации по поводу развития сердечной недостаточности.

Второстепенными конечными точками были смертность по любой причине и комбинированный показатель микрососудистых исходов.

Исследование ORIGIN показало, что лечение инсулином гларгином по сравнению со стандартной гипогликемической терапией не изменяло риск развития сердечно-сосудистых осложнений или сердечно-сосудистой смертности; не было выявлено различий в показателях любого компонента, составляющего конечные точки, смертности от всех причин, комбинированном показателе микрососудистых исходов.

В начале исследования медиана значений HbA1c составляла 6.4%. Медиана значений показателя HbA1c во время лечения находилась в диапазоне 5.9-6.4% в группе инсулина гларгина и 6.2-6.6% в группе стандартного лечения на протяжении всего периода наблюдения.

В группе пациентов, получавших инсулин гларгин, частота развития тяжелой гипогликемии составляла 1.05 эпизод на 100 пациенто-лет терапии, а в группе пациентов, получавших стандартную гипогликемическую терапию 0.3 эпизода на 100 пациенто-лет терапии. Частота развития нетяжелой гипогликемии составляла в группе пациентов, получавших инсулин гларгин, 7.71 эпизодов на 100 пациенто-лет терапии, а в группе пациентов, получавших стандартную гипогликемическую терапию – 2.44 эпизода на 100 пациенто-лет терапии. В исследовании продолжительностью 6 лет у 42% пациентов в группе, получавших инсулин гларгин, не было отмечено никаких случаев гипогликемии.

Медиана изменений массы тела по сравнению с исходом на последнем визите лечения была на 2.2 кг выше в группе инсулина гларгина, чем в группе стандартного лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Сравнительное изучение концентраций инсулина гларгина и инсулина-изофана в сыворотке крови у здоровых людей и пациентов с сахарным диабетом, после п/к введения препаратов выявило более медленную и значительно более длительную абсорбцию, а также отсутствие пика концентрации у инсулина гларгина по сравнению с инсулином-изофаном. При однократном в течение суток п/к введении препарата Лантус® СолоСтар® C_{ss} инсулина гларгина в крови достигается через 2-4 сут при ежедневном введении. При в/в введении $T_{1/2}$ инсулина гларгина и человеческого инсулина были сопоставимыми.

При введении инсулина гларгина в область живота, плеча или бедра не обнаружено достоверных различий в концентрациях инсулина в сыворотке крови.

По сравнению с человеческим инсулином средней продолжительности действия инсулин гларгин характеризуется меньшей вариабельностью фармакокинетического профиля, как у одного и того же, так и у разных пациентов.

У человека в подкожно-жировой клетчатке инсулин гларгин частично расщепляется со стороны карбоксильного конца (С-конца) (β-цепи /бета-цепи/ с образованием двух активных метаболитов: M1 (21^{A}-Gly-инсулина) и M2 (21^{A}-Gly-des-30^{B}-Thr-инсулина). Преимущественно в плазме крови циркулирует метаболит M1. Системная экспозиция метаболита M1 увеличивается при увеличении дозы препарата. Сопоставление данных фармакокинетики и фармакодинамики показали, что действие препарата в основном осуществляется за счет системной экспозиции метаболита M1. У подавляющего большинства пациентов не удавалось обнаружить инсулин гларгин и метаболит M2 в системном кровотоке. В случаях, когда все-таки удавалось обнаружить в крови инсулин гларгин и метаболит M2, их концентрации не зависели от введенной дозы препарата Лантус® СолоСтар®.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Возраст и пол: информация о влиянии возраста и пола на фармакокинетику инсулина гларгина отсутствует. Однако эти факторы не вызывали различий в безопасности и эффективности препарата.

Курение: в рамках клинических исследований анализ по подгруппам не выявил различий в безопасности и эффективности инсулина гларгина для данной группы пациентов по сравнению с общей популяцией.

Ожирение: у пациентов с ожирением не было показано никаких различий в безопасности и эффективности инсулина гларгина и инсулина-изофана по сравнению пациентами с нормальной массой тела.

Показатели фармакокинетики у детей

У детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 2 до 6 лет концентрации инсулина гларгина и его основных метаболитов M1 и M2 в плазме крови перед введением очередной дозы, были сходны с таковыми у взрослых, что свидетельствует об отсутствии накопления инсулина гларгина и его метаболитов при постоянном применении инсулина гларгина у детей.

ПОКАЗАНИЯ

– сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лантус® СолоСтар® следует вводить п/к 1 раз/сут в любое время дня, но каждый день в одно и то же время.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа Лантус® СолоСтар® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Целевые значения концентрации глюкозы в крови, а также дозы и время введения или приема гипогликемических препаратов должны определяться и корректироваться индивидуально.

Коррекция дозы также может потребоваться, например, при изменении массы тела пациента, его образа жизни, изменении времени введения дозы инсулина или при других состояниях, которые могут увеличить предрасположенность к развитию гипо- или гипергликемии. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и под медицинским наблюдением.

Препарат Лантус® СолоСтар® не является инсулином выбора для лечения диабетического кетоацидоза. В этом случае предпочтение следует отдавать в/в введению инсулина короткого действия. При схемах лечения, включающих инъекции базального и прандиального инсулина, для удовлетворения потребности в базальном инсулине обычно вводится 40-60% от суточной дозы инсулина в виде инсулина гларгина.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих гипогликемические препараты для приема внутрь, комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгина 10 ЕД 1 раз/сут и в последующем схема лечения корректируется индивидуально.

У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Переход с лечения другими гипогликемическими препаратами на Лантус® СолоСтар®

При переводе пациента со схемы лечения с применением инсулина средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения с применением препарата Лантус® СолоСтар® может потребоваться коррекция количества (доз) и времени введения инсулина короткого действия или его аналога в течение суток или изменение доз пероральных гипогликемических препаратов.

При переводе пациентов с однократного в течение суток введения инсулина-изофана на однократное в течение суток введение препарата Лантус® СолоСтар® начальные дозы инсулина обычно не изменяются (то есть применяется количество ЕД препарата Лантус® СолоСтар® в сутки равное количеству МЕ инсулина-изофана в сутки).

При переводе пациентов с двукратного в течение суток введения инсулина-изофана на однократное введение препарата Лантус® СолоСтар® перед сном с целью снижения риска развития гипогликемии в ночное и раннее утреннее время начальная суточная доза инсулина гларгина обычно уменьшается на 20% (по сравнению с суточной дозой инсулина-изофана), а затем она корректируется в зависимости от реакции пациента.

Лантус® СолоСтар® не следует смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. Необходимо убедиться, чтобы в шприцах не содержалось остатков других лекарственных средств. При смешивании или разведении может измениться профиль действия инсулина гларгина во времени.

При переходе с человеческого инсулина на препарат Лантус® СолоСтар® и в течение первых недель после него рекомендуется тщательный метаболический мониторинг (контроль концентрации глюкозы в крови) под медицинским наблюдением, с коррекцией при необходимости режима дозирования инсулина. Как и при применении других аналогов человеческого инсулина, это особенно относится к пациентам, которые вследствие наличия у них антител к человеческому инсулину нуждаются в применении высоких доз человеческого инсулина. У таких пациентов при применении инсулина гларгина может наблюдаться значительное улучшение реакции на введение инсулина.

При улучшении метаболического контроля и обусловленного этим повышения чувствительности тканей к инсулину может возникнуть необходимость коррекции режима дозирования инсулина.

Смешивание и разведение

Препарат Лантус® СолоСтар® нельзя смешивать с другими инсулинами. Смешивание может изменить соотношение время/действие препарата Лантус® СолоСтар®, а также привести к выпадению осадка.

Препарат Лантус® СолоСтар® может применяться у **детей старше 2 лет**. Применение у **детей младше 2 лет** не изучалось.

У **пациентов пожилого возраста** с сахарным диабетом, рекомендуется применение умеренных начальных доз, медленное их увеличения и применение умеренных поддерживающих доз.

Способ применения

Препарат Лантус® СолоСтар® вводится в виде п/к инъекций. Препарат Лантус® СолоСтар® не предназначен для в/в введения.

Длительная продолжительность действия инсулина гларгин наблюдается только при его введении в подкожно-жировую клетчатку. В/в введение обычной подкожной дозы может вызвать тяжелую гипогликемию. Лантус® СолоСтар® должен вводиться в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер. Места инъекций должны чередоваться при каждой новой инъекции в пределах рекомендуемых областей для п/к введения препарата. Как и в случае других типов инсулина, степень абсорбции, а, следовательно, начало и продолжительность его действия, могут меняться под воздействием физической нагрузки и других изменений в состоянии пациента.

Лантус® СолоСтар® — это прозрачный раствор, а не суспензия. Поэтому ресуспендирования перед применением не требуется. При неисправности шприц-ручки Лантус® СолоСтар® инсулин гларгин можно извлечь из картриджа в шприц (пригодный для инсулина 100 МЕ/мл) и сделать необходимую инъекцию.

Правила использования и обращения с предварительно заполненной шприц-ручкой СолоСтар®

Перед первым использованием шприц-ручку необходимо подержать при комнатной температуре 1-2 ч.

Перед использованием следует осмотреть картридж внутри шприц-ручки. Его следует использовать только в случае, если раствор прозрачен, бесцветен, не содержит видимых твердых частиц и по консистенции напоминает воду.

Пустые шприц-ручки СолоСтар® не должны использоваться повторно и подлежат уничтожению.

Для предотвращения инфицирования предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и не передаваться другому лицу.

Перед использованием шприц-ручки СолоСтар® следует внимательно прочитать информацию по использованию.

Перед каждым использованием необходимо с осторожностью подсоединить новую иглу к шприц-ручке и провести тест на безопасность. Необходимо использовать только иглы, совместимые с СолоСтар®.

Необходимо принимать специальные меры предосторожности во избежание несчастных случаев, связанных с применением иглы, и возможностью переноса инфекции.

Ни в коем случае не следует использовать шприц-ручку СолоСтар® при ее повреждении или при неуверенности в том, что она будет работать надлежащим образом.

Следует всегда иметь в наличии запасную шприц-ручку СолоСтар® на случай потери или повреждения имеющегося экземпляра шприц-ручки СолоСтар®.

Если шприц-ручка СолоСтар® хранится в холодильнике, ее следует достать за 1-2 ч перед предполагаемой инъекции, чтобы раствор принял комнатную температуру. Введение охлажденного инсулина является более болезненным. Использованная шприц-ручка СолоСтар® должна подвергаться уничтожению.

Шприц-ручку СолоСтар® необходимо предохранять от пыли и грязи. Внешнюю сторону шприц-ручки СолоСтар® можно очищать, протирая ее влажной тканью. Не следует погружать в жидкость, промывать и смазывать шприц-ручку СолоСтар®, поскольку этим можно ее повредить.

Шприц-ручка СолоСтар® точно дозирует инсулин и безопасна в работе. Она также требует бережного обращения. Следует избегать ситуаций, при которых может произойти повреждение шприц-ручки СолоСтар®. При подозрении на повреждение имеющегося экземпляра шприц-ручки СолоСтар®, следует использовать новую шприц-ручку.

Стадия 1. Контроль инсулина

Необходимо проверить этикетку на шприц-ручке СолоСтар® для того, чтобы убедиться, что он содержит соответствующий инсулин. Для препарата Лантус® шприц-ручка СолоСтар® серого цвета с пурпурной кнопкой для введения инъекции. После снятия колпачка шприца-ручки контролируют внешний вид содержащегося в ней инсулина: раствор инсулина должен быть прозрачен, бесцветен, не содержать видимых твердых частиц и по консистенции напоминать воду.

Стадия 2. Подсоединение иглы

Необходимо использовать только иглы, совместимые со шприц-ручкой СолоСтар®. Для каждой последующей инъекции всегда применяют новую стерильную иглу. После удаления колпачка иглу необходимо осторожно установить на шприц- ручке.

Стадия 3. Выполнение испытания на безопасность

Перед введением каждой инъекции необходимо провести тест на безопасность и убедиться, что шприц-ручка и игла хорошо работают и пузырьки воздуха удалены.

Отмеряют дозу, равную 2 единицам.

Наружный и внутренний колпачки иглы должны быть сняты.

Располагая шприц-ручку иглой вверх, осторожно постукивают по картриджу с инсулином пальцем таким образом, чтобы все пузырьки воздуха направились по направлению к игле.

Полностью нажимают на кнопку введения инъекции.

Если инсулин появляется на кончике иглы, это означает, что шприц-ручка и игла работают правильно.

Если появления инсулина на кончике иглы не наблюдается, то стадия 3 может быть повторена до тех пор, пока инсулин не появится на кончике иглы.

Стадия 4. Выбор дозы

Доза может быть установлена с точностью до 1 единицы от минимальной дозы (1 единица) до максимальной дозы (80 единиц). Если необходимо ввести дозу, превышающую 80 единиц, следует провести 2 или более инъекций.

Дозировочное окошко должно показывать "0" после завершения испытания на безопасность. После этого может быть установлена необходимая доза.

Стадия 5. Введение дозы

Пациент должен быть проинформирован о технике проведения инъекции медицинским работником.

Иглу необходимо ввести под кожу.

Кнопка введения инъекции должна быть нажата полностью. Она удерживается в этом положении в течение еще 10 сек до момента извлечения иглы. Таким образом обеспечивается введение выбранной дозы инсулина полностью.

Стадия 6. Извлечение и выбрасывание иглы

Во всех случаях игла после каждой инъекции должна быть удалена и выброшена. Этим обеспечивается профилактика загрязнения и/или внесения инфекции, попадания воздуха в емкость для инсулина и утечки инсулина.

При удалении и выбрасывании иглы должны быть осуществлены специальные меры предосторожности. Соблюдайте рекомендованные меры безопасности для удаления и выбрасывания игл (например, техника надевания колпачка одной рукой) для того, чтобы уменьшить риск несчастных случаев, связанных с применением иглы, а также предотвращения инфицирования.

После удаления иглы следует закрыть шприц-ручку СолоСтар® колпачком.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций (в соответствии с классификацией MedDRA): очень часто (≥10%), часто (≥ 1%, <10); иногда (≥ 0.1%, < 1%); редко (≥ 0.01%, < 0.1%), очень редко (< 0.01%), частота неизвестна (невозможно определить частоту по имеющимся данным).

Побочные эффекты, связанные с влиянием на углеводный обмен: очень часто — гипогликемия (особенно в случае, если доза инсулина превышает потребность в нем). Симптомы развития гипогликемии обычно возникают внезапно. Однако часто психоневрологическим нарушениям на фоне нейрогликопении (чувство усталости, необычная утомляемость или слабость, снижение способности к концентрации внимания, сонливость, зрительные расстройства, головная боль, тошнота, спутанность сознания или его потеря, судорожный синдром) обычно предшествуют симптомы адренергической контррегуляции (активации симпатоадреналовой системы в ответ на гипогликемию): чувство голода, раздражительность, нервное возбуждение или тремор, беспокойство, бледность кожных покровов, "холодный" пот, тахикардия, выраженное сердцебиение (чем быстрее развивается гипогликемия и чем она тяжелее, тем сильнее выражены симптомы адренергической контррегуляции).

Приступы тяжелой гипогликемии, особенно повторяющиеся, могут приводить к поражению нервной системы. Эпизоды длительной и выраженной гипогликемии могут угрожать жизни пациентов, т.к. при нарастании гипогликемии возможен даже смертельный исход.

Аллергические реакции: редко — аллергические реакции немедленного типа на инсулин (включая инсулин гларгин) или вспомогательные компоненты препарата — генерализованные кожные реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, артериальная гипотензия, шок. Эти реакции могут представлять угрозу для жизни пациента.

Применение инсулина может вызывать образование антител к нему. Образование антител, перекрестно реагировавших с человеческим инсулином, наблюдалось с одинаковой частотой при применении инсулина-изофана и инсулина гларгина. В редких случаях наличие таких антител к инсулину может вызвать необходимость коррекции дозы с целью устранения тенденции к развитию гипо- или гипергликемии.

Со стороны нервной системы: очень редко — дисгевзия.

Со стороны органа зрения: редко — нарушения зрения, ретинопатия.

Значимые изменения регуляции содержания глюкозы в крови могут вызывать временные нарушения зрения вследствие изменения тургора тканей и показателя преломления хрусталика глаза.

Долгосрочная нормализация содержания глюкозы в крови снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии. На фоне инсулинотерапии, сопровождающейся резкими колебаниями содержания глюкозы в крови, возможно временное ухудшение течения диабетической ретинопатии. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получающих лечения фотокоагуляцией, эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к развитию преходящей потери зрения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто (1-2%) — как и при лечении любыми другими препаратами инсулина, возможна липодистрофия, способная замедлить местную абсорбцию инсулина; нечасто — липоатрофия. Постоянная смена мест инъекций в пределах областей тела, рекомендуемых для п/к введения инсулина, может способствовать уменьшению выраженности этой реакции или предотвратить ее развитие.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко — миалгия.

Со стороны обмена веществ: редко — задержка натрия, отеки (особенно, если интенсифицированная инсулинотерапия приводит к улучшению ранее недостаточной регуляции метаболических процессов).

Местные реакции: часто (3-4%) — покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление в месте введения. В большинстве случаев незначительные реакции разрешаются в течение периода от нескольких дней до нескольких недель.

Профиль безопасности для пациентов моложе 18 лет, в общем, подобен профилю безопасности для пациентов старше 18 лет. У пациентов моложе 18 лет относительно чаще возникают реакции в месте введения и кожные реакции (сыпь, крапивница). Данные по безопасности у детей младше 2 лет отсутствуют.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению);
- повышенная чувствительность к инсулину гларгину или к любому из вспомогательных компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В исследованиях на животных не было получено прямых или косвенных данных об эмбриотоксическом или фетотоксическом действии инсулина гларгина.

К настоящему времени отсутствуют соответствующие статистические данные относительно использования препарата при беременности. Имеются данные о применении препарата Лантус® СолоСтар® у 100 беременных женщин с сахарным диабетом. Течение и исход беременности у данных пациенток не отличались от таковых у беременных с сахарным диабетом, получавших другие препараты инсулина.

Назначение препарата Лантус® СолоСтар® беременным должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Для больных с ранее имевшимся или гестационным сахарным диабетом важно в течение всей беременности поддерживать гликемический контроль. Потребность в инсулине может снижаться в I триместре беременности и, в целом, увеличиваться в течение II и III триместров.

Непосредственно после родов потребность в инсулине быстро уменьшается (возрастает риск развития гипогликемии). В этих условиях существенное значение имеет тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

У женщин в период грудного вскармливания может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лантус® СолоСтар® не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. В таких случаях рекомендуется в/в введение инсулина короткого действия.

В связи с ограниченным опытом применения препарата Лантус® СолоСтар® не было возможности оценить его эффективность и безопасность при лечении пациентов с нарушением функции печени или пациентов почечной недостаточностью средней или тяжелой степени.

У пациентов с нарушением функции почек потребность в инсулине может уменьшиться в связи с ослаблением процессов его элиминации. У пациентов пожилого возраста прогрессирующее ухудшение функции почек может привести к стойкому снижению потребности в инсулине.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью потребность в инсулине может быть понижена в связи с уменьшением способности к глюконеогенезу и замедлением биотрансформации инсулина.

В случае неэффективного контроля над уровнем содержания глюкозы в крови, а также при наличии тенденции к развитию гипо- или гипергликемии, прежде чем приступать к коррекции режима дозирования, следует проверить точность соблюдения предписанной схемы лечения, мест введения препарата и техники грамотного проведения п/к инъекций, учитывая все влияющие на это факторы.

Гипогликемия

Время развития гипогликемии зависит от профиля действия применяемых инсулинов и может, таким образом, изменяться при смене схемы лечения. Вследствие увеличения времени поступления в организм инсулина длительного действия при применении препарата Лантус® СолоСтар®, следует ожидать меньшей вероятности развития ночной гипогликемии, тогда как в ранние утренние часы эта вероятность выше. При возникновении гипогликемии у пациентов, получающих Лантус® СолоСтар®, следует учитывать возможность замедления выхода из состояния гипогликемии в связи с пролонгированным действием инсулина гларгина.

У пациентов, у которых эпизоды гипогликемии могут иметь особое клиническое значение, в т.ч. при выраженном стенозе коронарных артерий или сосудов головного мозга (риск развития кардиальных и церебральных осложнений гипогликемии), а также пациентам с пролиферативной ретинопатией, особенно если они не получают лечения фотокоагуляцией (риск преходящей потери зрения вследствие гипогликемии), следует соблюдать особые меры предосторожности и тщательно контролировать содержание глюкозы в крови.

Пациентов следует предупредить о состояниях, при которых симптомы-предвестники гипогликемии могут уменьшиться, стать менее выраженными или отсутствовать у определенных групп риска, к которым относятся:

- пациенты, у которых заметно улучшилась регуляция содержания глюкозы в крови;
- пациенты, у которых гипогликемия развивается постепенно;
- пациенты пожилого возраста;
- пациенты, переведенные с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин;
- пациенты с невропатией;
- пациенты с длительным течением сахарного диабета;
- пациенты, страдающие психическими расстройствами;
- пациенты, получающие сопутствующее лечение другими лекарственными препаратами.

Такие ситуации могут приводить к развитию тяжелой гипогликемии (с возможной потерей сознания) до того, как пациент осознает, что у него развивается гипогликемия.

Если отмечаются нормальные или сниженные показатели гликированного гемоглобина, необходимо учитывать возможность развития повторяющихся нераспознанных эпизодов гипогликемии (особенно в ночное время).

Соблюдение пациентами схемы дозирования, диеты и режима питания, правильное применение инсулина и контроль появления симптомов гипогликемии способствуют существенному снижению риска развития гипогликемии. При наличии факторов, повышающих предрасположенность к гипогликемии, необходимо особенно тщательное наблюдение, т.к. может потребоваться коррекция дозы инсулина. К этим факторам относятся:

- смена места введения инсулина;
- повышение чувствительности к инсулину (например, при устранении факторов стресса);
- непривычная, повышенная или длительная физическая активность;
- интеркуррентные заболевания, сопровождающиеся рвотой, диареей;
- нарушение диеты и режима питания;
- пропущенный прием пищи;
- потребление алкоголя;
- некоторые некомпенсированные эндокринные нарушения (например, гипотиреоз, недостаточность аденогипофиза или коры надпочечников);
- сопутствующее лечение некоторыми другими лекарственными средствами.

Интеркуррентные заболевания

При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль содержания глюкозы в крови. Во многих случаях показано проведение анализа на наличие кетоновых тел в моче, также часто требуется коррекция режима дозирования инсулина. Потребность в инсулине нередко возрастает. Больные сахарным диабетом 1 типа должны продолжать регулярное потребление, по крайней мере, небольшого количества углеводов, даже при приеме пищи лишь в малых объемах или при отсутствии возможности принимать пищу, а также при рвоте. Эти пациенты никогда не должны полностью прекращать введение инсулина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: умеренная и тяжелая гипогликемия, сопровождающиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами.

Лечение: эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Может возникнуть необходимость изменения схемы дозирования препарата, режима питания или физической активности.

Эпизоды более тяжелой гипогликемии, сопровождающиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, требуют в/м или п/к введения глюкагона, а также в/в введения концентрированного раствора декстрозы. Может потребоваться длительный прием углеводов и наблюдение специалиста, т.к. возможен рецидив гипогликемии после видимого клинического улучшения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пероральные гипогликемические средства, ингибиторы АПФ, дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы МАО, пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты и сульфаниламидные противомикробные средства могут усилить гипогликемическое действие инсулина и повысить предрасположенность к развитию гипогликемии. При данных комбинациях может потребоваться коррекция дозы инсулина гларгина.

ГКС, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, эстрогены, гестагены, производные фенотиазина, соматотропин, симпатомиметики (например, эпинефрин, сальбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, ингибиторы протеаз, некоторые нейролептики (например, оланзапин или клозапин) могут уменьшить гипогликемическое действие инсулина. При данных комбинациях может потребоваться коррекция дозы инсулина гларгина.

При одновременном применении препарата Лантус® СолоСтар® с бета-адреноблокаторами, клонидином, солями лития, этанолом возможно как усиление, так и ослабление гипогликемического действия инсулина.

Пентамидин при сочетании с инсулином может вызывать гипогликемию, которая иногда сменяется гипергликемией.

При одновременном применении с препаратами, обладающими симпатолитическим действием, такими как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанфацин и резерпин возможно уменьшение или отсутствие признаков адренергической контррегуляции (активации симпатической нервной системы) при развитии гипогликемии.

Фармацевтическое взаимодействие

Лантус® СолоСтар® не следует смешивать с другими препаратами инсулина, с любыми другими лекарственными средствами или разводить. При смешивании или разведении может измениться профиль его действия во времени, кроме того, смешивание с другими инсулинами может вызывать выпадение осадка.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 3 года.

При хранении препарата Лантус® СолоСтар® в холодильнике нужно следить за тем, чтобы контейнеры непосредственно не соприкасались с морозильным отсеком или замороженными упаковками.

Используемые одноразовые шприц-ручки СолоСтар® следует хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Предварительно заполненную шприц-ручку СолоСтар® не следует охлаждать. Перед первым использованием шприц-ручку Лантус® СолоСтар® необходимо выдержать при комнатной температуре 1-2 ч.

Срок годности препарата в одноразовой шприц-ручке СолоСтар® после первого использования – 4 недели. Рекомендуется отмечать на этикетке дату первого введения препарата.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

☆Левемир® ФлексПен® (Levemir® FlexPen®)

INSULIN DETEMIR

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл	1 шприц-ручка
инсулин детемир..........	100 ЕД*	300 ЕД*

Вспомогательные вещества: глицерол, фенол, метакрезол, цинка ацетат, натрия хлорид, натрия дигидрофосфата дигидрат, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид, вода д/и.

* *1 ЕД содержит 142 мкг бессолевого инсулина детемир, что соответствует 1 ед. человеческого инсулина (МЕ).*

3 мл – картриджи стеклянные (1) – шприц-ручки мультидозовые одноразовые для многократных инъекций (5) – пачки картонные.

5×3 мл
100 ЕД/мл
Левемир®
ФлексПен®
100 ЕД/мл
Раствор для подкожного введения
Предварительно заполненные
шприц-ручки
Инсулин детемир
Для подкожного введения
ФлексПен® - зарегистрированное
торговое название одноразовых,
предварительно заполненных
шприц-ручек для многократных
инъекций инсулина компании
Ново Нордиск
Иглы НовоФайн® или
НовоТвист®
длиной до 8 мм разработаны
для использования с
Левемир® ФлексПен®
Иглы в данную упаковку не
входят
Levemir®
FlexPen®
novo nordisk®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемический препарат.

Механизм действия

Производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae. Является растворимым базальным аналогом человеческого инсулина длительного действия с плоским профилем активности.

Профиль действия препарата Левемир® ФлексПен® значительно менее вариабелен по сравнению с инсулин-изофаном и инсулином гларгин.

Пролонгированное действие препарата Левемир® ФлексПен® обусловлено выраженной самоассоциацией молекул инсулина детемир в месте инъекции и связыванием молекул препарата с альбумином посредством соединения с боковой жирнокислотной цепью. Инсулин детемир по сравнению с инсулин-изофаном к периферическим тканям-мишеням поступает медленнее. Эти комбинированные механизмы замедленного распределения обеспечивают более воспроизводимый профиль абсорбции и действия препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с инсулин-изофаном.

Для доз 0.2-0.4 ЕД/кг 50% максимальный эффект препарата наступает в интервале от 3-4 ч до 14 ч после введения. Продолжительность действия составляет до 24 ч в зависимости от дозы, что обеспечивает возможность введения 1 раз/сут или 2 раза/сут. При двукратном ежедневном режиме введения C_{ss} достигается после введения 2-3 доз препарата.

После п/к введения наблюдался фармакодинамический ответ, пропорциональный введенной дозе (максимальный эффект, продолжительность действия, общий эффект).

В длительных исследованиях были продемонстрированы низкие показатели суточных колебаний концентрации глюкозы плазмы при лечении пациентов препаратом Левемир® ФлексПен® в отличие от изофан-инсулина.

В длительных исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших терапию базальным инсулином в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, было продемонстрировано, что гликемический контроль (по показателю гликозилированного гемоглобина – HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен®, был сравним с таковым при лечении инсулин-изофаном и инсулином гларгин с низким приростом массы тела.

Таблица 1. Изменение массы тела при инсулинотерапии

Длительность исследования	Инсулин детемир однократно	Инсулин детемир двукратно	Инсулин-изофан	Инсулин гларгин
20 недель	+ 0.7 кг		+ 1.6 кг	
26 недель		+ 1.2 кг	+ 2.8 кг	
52 недели	+ 2.3 кг	+ 3.7 кг		+ 4 кг

В исследованиях применение комбинированной терапии препарата Левемир® ФлексПен® и пероральных гипогликемических препаратов привело к снижению риска развития легкой ночной гипогликемии на 61-65% в отличие от инсулин-изофана.

Было проведено открытое рандомизированное клиническое исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не достигших целевых показателей гликемии на фоне терапии пероральными гипогликемическими препаратами.

Исследование началось с 12-недельного подготовительного периода, во время которого пациенты получали комбинированную терапию лираглутидом в сочетании с метформином, и на фоне которой 61% пациентов достигли показателя $HbA_{1c}<7\%$. 39% пациентов, не достигших целевых значений гликемии на фоне проведенной комбинированной терапии лираглутидом с метформином, были рандомизированы в две терапевтические группы для получения дальнейшего лечения. Пациентам одной из терапевтических групп, дополнительно к терапии лираглутидом с метформином, был назначен препарат Левемир® ФлексПен® в ежедневной однократной дозе; пациенты другой продолжали получать лираглутид в комбинации с метформином в течение последующих 52 недель. На протяжении этого периода терапевтическая группа, получавшая дополнительно к терапии лираглутидом с метформином ежедневную однократную инъекцию препарата Левемир® ФлексПен®, продемонстрировала дальнейшее снижение показателя HbA_{1c} с исходных 7.6% до уровня 7.1% в конце 52-недельного периода, при отсутствии эпизодов тяжелой гипогликемии. При добавлении дозы препарата Левемир® ФлексПен® к терапии лираглутидом сохранялось преимущество последнего в отношении статистически значимого уменьшения массы тела у пациентов (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Данные клинических исследований – терапия препаратом Левемир®, назначенная дополнительно к комбинированной схеме лечения лираглутидом с метформином

	Недели лечения	Пациенты, рандомизированные для получения терапии препаратом Левемир® ФлексПен® в дополнение к терапии лираглутид+ метформин n=160	Пациенты, рандомизированные для получения терапии лираглутид+ метформин n=149	Коэффициент достоверности изменений P-value
Среднее изменение значения показателя HbA_{1c} по сравнению с исходной точкой испытания (%)	0-26	-0.51	+0.02	<0.0001
	0-52	-0.5	0.01	<0.0001
Соотношение пациентов, достигших целевого значения показателя $HbA_{1c}<7\%$ (%)	0-26	43.1	16.8	<0.0001
	0-52	51.9	21.5	<0.0001
Изменение массы тела пациентов по сравнению с показателями в исходной точке испытания (кг)	0-26	-0.16	-0.95	0.0283
	0-52	-0.05	-1.02	0.0416
Эпизоды легкой гипогликемии (на количество пациенто-лет экспозиции испытуемого препарата)	0-26	0.286	0.029	0.0037
	0-52	0.228	0.034	0.0011

В долгосрочных исследованиях (≥6 мес) с участием пациентов с сахарным диабетом 1 типа показатель концентрации глюкозы в плазме крови натощак был лучше на фоне лечения препаратом Левемир® ФлексПен® по сравнению с инсулин-изофаном, назначаемым в базис/болюсной терапии. Гликемический контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® был сравним с таковым при лечении инсулин-изофаном, но с более низким риском развития ночной гипогликемии и отсутствием увеличения массы тела на фоне применения препарата Левемир® ФлексПен®.

Результаты клинических исследований по оценке базис/болюсного режима инсулинотерапии, свидетельствуют о сопоставимой частоте развития гипогликемии в целом на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® и изофан-инсулином. Анализ развития ночных гипогликемий у пациентов с сахарным диабетом 1 типа продемонстрировал значительно более низкую частоту развития легких ночных гипогликемий на фоне применения препарата Левемир® ФлексПен® (когда пациент самостоятельно может устранить состояние гипогликемии, и когда гипогликемия подтверждена результатом измерения концентрации глюкозы в капиллярной крови менее 2.8 ммоль/л или результатом измерения концентрации глюкозы в плазме крови менее 3.1 ммоль/л), по сравнению с таковой при применении изофан-инсулина; при этом между двумя исследуемыми препаратами не выявлено различий по частоте наступления эпизодов легких ночных гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Профиль ночной гликемии является более плоским и ровным у препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с изофан-инсулином, что отражается в более низком риске развития ночной гипогликемии.

При применении препарата Левемир® ФлексПен® наблюдалась выработка антител. Однако этот факт никак не влияет на гликемический контроль.

Беременность

В ходе рандомизированного контролируемого клинического исследования, включающего 310 беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа, проводилась оценка эффективности и безопасности препарата Левемир® ФлексПен® в базис/болюсном режиме терапии (152 пациентки), по сравнению с изофан-инсулином (158 пациенток), в комбинации с инсулином аспарт, применяемым в качестве прандиального инсулина.

Результаты исследования показали, что у пациенток, получавших препарат Левемир® ФлексПен®, отмечено схожее, по сравнению с группой, получающей изофан-инсулин, снижение показателя HbA_{1c} на 36 неделе беременности. Группа пациенток, получавших терапию препаратом Левемир® ФлексПен®, и группа, получавшая терапию изофан-инсулином, на протяжении всего периода беременности демонстрировали сходство по общему профилю HbA_{1c}.

Целевой уровень HbA_{1c} ≤6% на 24 и 36 неделе беременности был достигнут у 41% пациенток в группе терапии препаратом Левемир® ФлексПен® и у 32% пациенток в группе терапии изофан-инсулином.

Концентрация глюкозы натощак на сроках беременности 24 и 36 недель был статистически значимо ниже в той группе женщин, которая принимала препарат Левемир® ФлексПен®, по сравнению с группой, получавшей терапию изофан-инсулином.

В течение всего периода беременности не было выявлено статистически значимых различий между пациентками, получавшими препарат Левемир® ФлексПен® и изофан-инсулин, по частоте развития эпизодов гипогликемии.

Обе группы беременных женщин, получавшие лечение препаратом Левемир® ФлексПен® и изофан-инсулином, продемонстрировали аналогичные результаты по частоте наступления у них нежелательных явлений в течение всего срока беременности; однако, выявлено, что в количественном отношении частота наступления серьезных нежелательных явлений у пациенток в течение всего срока беременности (61 (40%) против 49 (31%)), у детей в течение периода внутриутробного развития и после рождения (36 (24%) против 32 (20%)) была выше в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® по сравнению с группой терапии изофан-инсулином.

Количество живорожденных детей от матерей, которые забеременели уже после того, как были рандомизированы в терапевтические группы для получения лечения одним из испытуемых препаратов, составило 50 (83%) в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® и 55 (89%) в группе лечения изофан-инсулином.

Количество детей, родившихся с врожденными пороками развития, составило 4 (5%) в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® и 11 (7%) в группе лечения изофан-инсулином. Из них серьезные врожденные пороки развития отмечены у 3 (4%) детей в группе лечения препаратом Левемир® ФлексПен® и 3 (2%) в группе лечения изофан-инсулином.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Левемир® ФлексПен® у детей была изучена в ходе двух контролируемых клинических исследований продолжительностью 12 месяцев с участием подростков и детей в возрасте старше 2 лет, страдающих сахарным диабетом 1 типа (всего 694 пациента); одно из этих исследований включало в общей сложности 82 ребенка с сахарным диабетом 1 типа в возрастной категории от 2 до 5 лет. Результаты этих исследований продемонстрировали, что гликемический контроль (HbA_{1c}) на фоне терапии препаратом Левемир® ФлексПен® был сравним с таковым при лечении изофан-инсулином, при их назначении в базис/болюсной терапии. Кроме того, отмечен более низкий риск развития ночной гипогликемии (на основании значений концентрации глюкозы в плазме, измеренных пациентами самостоятельно) и отсутствие прироста массы тела (стандартное отклонение для массы тела, скорректированной в соответствии с полом и возрастом пациента) на фоне лечения препаратом Левемир® ФлексПен®, по сравнению с изофан-инсулином.

Одно из клинических исследований было продлено еще на 12 месяцев (в общей сложности получены клинические данные за 24 месяца) с целью получения более полной базы данных для проведения оценки образования у пациентов антител на фоне долговременного лечения препаратом Левемир® ФлексПен®.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что в течение первого года лечения на фоне приема препарата Левемир® ФлексПен® произошло увеличение титра антител к инсулину детемир; однако к концу второго года лечения титр антител к препарату Левемир® ФлексПен® снизился у пациентов до уровня, незначительно превышающего исходный на момент начала терапии препаратом Левемир® ФлексПен®. Таким образом, доказано, что образование антител у больных сахарным диабетом на фоне лечения препаратом Левемир® ФлексПен® не оказывает отрицательного влияния на уровень гликемического контроля и дозу инсулина детемир.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При п/к введении концентрации в сыворотке крови были пропорциональны введенной дозе (C_{max}, степень всасывания).

C_{max} достигается через 6-8 ч после введения. При двукратном ежедневном режиме введения C_{ss} достигается после 2-3 введений. Внутрииндивидуальная вариабельность всасывания ниже у препарата Левемир® ФлексПен® по сравнению с другими препаратами базального инсулина.

Распределение

Средний V_d инсулина детемир (приблизительно 0.1 л/кг) указывает на то, что большая часть инсулина детемир циркулирует в крови.

Результаты исследований связывания белков in vitro и in vivo показывают отсутствие клинически значимого взаимодействия между инсулином детемир и жирными кислотами или другими препаратами, связывающимися с белками.

Не выявлено фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия между лираглутидом и препаратом Левемир® ФлексПен®, в равновесном состоянии, при одновременном введении пациентам с сахарным диабетом 2 типа препарата Левемир® ФлексПен® в однократной дозе 0.5 ЕД/кг и лираглутида 1.8 мг.

Метаболизм

Инактивация инсулина детемир сходна с таковой у препаратов человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.

Выведение

Терминальный $T_{1/2}$ после п/к инъекции определяется степенью всасывания из подкожной ткани и составляет 5-7 ч в зависимости от дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Клинически значимых межполовых различий в фармакокинетике препарата Левемир® ФлексПен® выявлено не было.

Фармакокинетические свойства препарата Левемир® ФлексПен® были исследованы у детей (6-12 лет) и подростков (13-17 лет) и сравнены с фармакокинетическими свойствами у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Различий не выявлено.

Клинически значимых различий в фармакокинетике препарата Левемир® ФлексПен® между пожилыми и молодыми пациентами, или между пациентами с нарушениями функции почек и печени и здоровыми пациентами, не выявлено.

Данные доклинических исследований по безопасности

Исследования in vitro, в человеческой клеточной линии, включая исследования по связыванию с рецепторами инсулина и ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста), показали, что инсулин детемир имеет низкое сродство к обоим рецепторам и мало влияет на рост клеток по сравнению с человеческим инсулином.

Доклинические данные, основанные на обычных исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсического влияния на репродуктивную функцию, не выявили какой-либо опасности для человека.

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза препарата Левемир® ФлексПен® должна подбираться индивидуально в каждом конкретном случае, на основании потребностей пациента.

На основании результатов исследований, ниже представлены рекомендации по титрованию доз:

Средние значения глюкозы плазмы, измеренные самостоятельно перед завтраком	Коррекция дозы препарата Левемир® ФлексПен® (ЕД)
>10 ммоль/л (180 мг/дл)	+8
9.1-10 ммоль/л (163-180 мг/дл)	+6
8.1-9 ммоль/л (145-162 мг/дл)	+4
7.1-8 ммоль/л (127-144 мг/дл)	+2
6.1-7 ммоль/л (109-126 мг/дл)	+2
4.1-6.0 ммоль/л	Без изменения (целевое значение)
Если любое единичное значение глюкозы плазмы:	
3.1-4 ммоль/л (56-72 мг/дл)	-2
<3.1 ммоль/л (<56 мг/дл)	-4

Если препарат Левемир® ФлексПен® используется как часть базис/болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза/сут, исходя из потребности пациента.

Пациенты, которым требуется применение препарата 2 раза/сут для оптимального контроля уровня гликемии, могут вводить вечернюю дозу либо во время ужина, либо перед сном. Коррекция дозы может быть необходима при увеличении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Лекарственный препарат Левемир® ФлексПен® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с болюсным инсулином. Его также можно применять в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, а также дополнительно к существующей терапии лираглутидом.

В комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами или в добавление к лираглутиду рекомендуется применять Левемир® ФлексПен® 1 раз/сут, начиная с дозы 10 ЕД или 0.1-0.2 ЕД/кг. Лекарственный препарат Левемир® ФлексПен® можно вводить в любое удобное для пациента время в течение суток, однако, определив время ежедневной инъекции, следует придерживаться установленного режима инъекций.

Левемир® ФлексПен® предназначен только для п/к введения. Левемир® ФлексПен® не следует вводить в/в, т.к. это может привести к тяжелой гипогликемии. Также следует избегать в/м введения препарата. Левемир® ФлексПен® не предназначен для применения в инсулиновых насосах.

Левемир® ФлексПен® вводится п/к в область бедра, передней брюшной стенки, в область плеча, дельтовидную или ягодичную область. Места инъекций следует регулярно менять даже при введении в одну и ту же область для уменьшения риска развития липодистрофии. Как и при применении других препаратов инсулина, длительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

Особые группы пациентов

Как и при применении других препаратов инсулина, у **пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью** следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина детемир индивидуально.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Левемир® ФлексПен® у **подростков и детей старше 2 лет** подтверждена в ходе клинических исследований длительностью до 12 месяцев.

Перевод с других препаратов инсулина

Перевод с препаратов инсулина средней продолжительности действия и с пролонгированных препаратов инсулина на препарат Левемир® ФлексПен® может потребовать коррекции дозы и времени введения.

Как и при применении других препаратов инсулина, рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата.

Возможно, потребуется коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (доза и время введения короткодействующих препаратов инсулина или доза пероральных гипогликемических препаратов).

Правила использования препарата Левемир® ФлексПен®

Левемир® ФлексПен® шприц-ручка с дозатором. Вводимая доза инсулина в пределах от 1 до 60 единиц может изменяться с шагом в 1 единицу. Иглы НовоФайн® и НовоТвист® длиной до 8 мм разработаны для использования с Левемир® ФлексПен®. Для соблюдения мер предосторожности всегда следует носить с собой запасное устройство для введения инсулина на случаи утери или повреждения ФлексПен®.

Перед использованием препарата Левемир® ФлексПен® следует убедиться, что выбран правильный тип инсулина.

Подготовка к проведению инъекции: следует снять колпачок; продезинфицировать резиновую мембрану с помощью тампона, смоченного в медицинском спирте; удалить защитную наклейку с одноразовой иглы; аккуратно и плотно навинтить иглу на Левемир® ФлексПен®; снять большой наружный (не выбрасывать его) и внутренний (выбросить) колпачки с иглы. Для каждой инъекции следует всегда использовать новую иглу. Иглы не прогибать и не повреждать. Чтобы избежать случайных уколов, не надевать внутренний колпачок обратно на иглу.

Предварительное удаление воздуха из картриджа. При нормальном использовании шприц-ручки перед каждой инъекцией в игле и в резервуаре может скапливаться воздух. Чтобы избежать попадания пузырька воздуха и ввести назначенную дозу препарата необходимо соблюдать следующие указания:

- набрать 2 ЕД препарата;
- расположить Левемир® ФлексПен® вертикально иглой вверх и несколько раз слегка постучать по резервуару кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа;
- удерживая Левемир® ФлексПен® иглой вверх, нажать пусковую кнопку до упора; селектор дозировки вернется к нулю;
- на конце иглы должна появиться капля инсулина; если этого не произошло, то повторить процедуру, но не более 6 раз. Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна и не подлежит дальнейшему использованию.

Установка дозы. Убедиться, что селектор дозировки установлен в положение "0". Набрать количество ЕД, необходимое для инъекции. Дозу можно регулировать вращением селектора дозировки в любом направлении. При вращении селектора дозировки следует соблюдать осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина. Установить дозу, превышающую количество ЕД, оставшихся в картридже, невозможно. Нельзя использовать шкалу остатка для отмеривания дозы инсулина.

Введение препарата. Ввести иглу подкожно. Чтобы сделать инъекцию следует нажать пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозировки не появится "0". При введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку. При повороте селектора дозировки введения дозы не произойдет. После инъекции следует оставить иглу под кожей на 6 сек (это обеспечит введение полной дозы инсулина). При извлечении иглы следует удерживать пусковую кнопку полностью нажатой, это обеспечит введение полной дозы препарата.

Удаление иглы. Закрыть иглу наружным колпачком и отвинтить ее от шприц-ручки. Выбросить иглу, соблюдая меры предосторожности. После каждой инъекции следует удалять иглу. В противном случае, возможно вытекание жидкости из шприц-ручки, что может привести к неправильной дозировке.

Медицинский персонал, родственники и другие лица по уходу за больным должны следовать общим правилам предосторожности при удалении и выбрасывании игл во избежание риска случайного укола иглой.

Использованный Левемир® ФлексПен® следует выбрасывать с отсоединенной иглой.

Хранение и уход. Поверхность шприц-ручки можно очищать ватным тампоном, смоченным в медицинском спирте. Нельзя погружать шприц-ручку в спирт, мыть и смазывать ее т.к. это может повредить устройство. Следует избегать повреждения шприц-ручки с дозатором Левемир® ФлексПен®. Не допускается повторное заполнение шприц-ручки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих Левемир® ФлексПен®, являются в основном дозозависимыми и развиваются вследствие фармакологического эффекта инсулина. Наиболее частым побочным эффектом является гипогликемия, которая развивается при введении слишком высокой дозы препарата относительно потребности организма в инсулине. Из клинических исследований известно, что тяжелые гипогликемии, определяемые как потребность во вмешательстве третьих лиц, развиваются приблизительно у 6% пациентов, получающих Левемир® ФлексПен®.

Реакции в местах введения могут наблюдаться чаще при лечении препаратом Левемир® ФлексПен®, нежели при введении человеческого инсулина. Эти реакции включают покраснение, воспаление, кровоподтеки, припухлость и зуд в месте инъекции. Большинство реакций в местах введения незначительны и носят временный характер, т.е. исчезают при продолжении лечения в течение от нескольких дней до нескольких недель.

Доля пациентов, получающих лечение препаратом Левемир® ФлексПен®, у которых ожидается развитие побочных эффектов, оценивается как 12%. Частота развития побочных эффектов, которые по общей оценке относятся к препарату Левемир® ФлексПен®, во время клинических исследований, представлена ниже.

Побочные реакции, связанные с влиянием на углеводный обмен: часто (>1/100,< 1/10) – гипогликемия, симптомы которой, как правило, развиваются внезапно и могут включать бледность кожных покровов, холодный пот, повышенную утомляемость, нервозность, тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, нарушение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту, сердцебиение. Тяжелая гипогликемия может привести к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода.

Местные реакции: часто (>1/100,<1/10) – реакции местной гиперчувствительности (покраснение, припухлость и зуд в месте инъекции), как правило, носят временный характер, т.е. исчезают при продолжении лечения; редко (>1/1000, <1/100) – липодистрофия (в результате несоблюдения правила смены места инъекции в пределах одной области), отеки (возникают на начальной стадии инсулинотерапии и обычно носят временный характер).

Аллергические реакции: редко (>1/1000, <1/100) – крапивница, кожная сыпь, а также генерализованные реакции – кожный зуд, усиление потоотделения, нарушения со стороны ЖКТ, ангионевротический отек, затруднение дыхания, тахикардия, снижение АД. Генерализованные (анафилактические) реакции являются потенциально опасными для жизни.

Со стороны органа зрения: редко (>1/1000, <1/100) – нарушение рефракции (обычно носит временный характер и наблюдается в начале лечения инсулином), диабетическая ретинопатия (длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии; однако интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии).

Со стороны нервной системы: очень редко (>1/10 000, <1/1000) – периферическая невропатия, которая обычно является обратимой. Быстрое улучшение контроля гликемии может быть ассоциировано с развитием острой нейропатической боли, которая обычно является обратимой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину детемир или любому из компонентов препарата.

Не рекомендуется применять препарат Левемир® ФлексПен® у детей в возрасте до 2 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 2 лет не проводились.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При применении препарата Левемир® ФлексПен® при беременности необходимо учитывать, насколько преимущества его применения перевешивают возможный риск.

Одно из рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа, в ходе которого изучались эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратом Левемир® ФлексПен® с инсулином аспарт (152 беременных), по сравнению с терапией изофан-инсулином в сочетании с инсулином аспарт (158 беременных), не выявило различий в общем профиле безопасности во время беременности, в исходах беременности или здоровье плода и новорожденного.

Дополнительные данные по эффективности и безопасности лечения препаратом Левемир® ФлексПен®, полученные приблизительно от 300 беременных женщин в период постмаркетингового применения, свидетельствуют об отсутствии нежелательных побочных эффектов инсулина детемир, приводящих к возникновению врожденных пороков развития и мальформативной или фето/неонатальной токсичности.

Исследования репродуктивной функции у животных не выявили токсического действия препарата на репродуктивную систему.

В целом, необходимо тщательное наблюдение беременных женщин с сахарным диабетом в течение всего срока беременности, а также при планировании беременности. Потребность в инсулине в I триместре беременности обычно уменьшается, затем во II и III триместрах возрастает. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

Неизвестно, выделяется ли инсулин детемир с грудным молоком. Предполагается, что инсулин детемир не влияет на метаболические реакции в организме новорожденных/младенцев в период грудного вскармливания, поскольку он относится к группе пептидов, которые легко расщепляются в пищеварительном тракте на аминокислоты и усваиваются организмом.

У кормящих женщин может потребоваться коррекция дозы инсулина и диеты.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Левемир® ФлексПен® является растворимым базальным аналогом инсулина, обладающим пролонгированным действием (до 24 ч).

В отличие от других препаратов инсулина, базис/болюсная терапия препаратом Левемир® ФлексПен® не приводит к увеличению массы тела.

Лечение препаратом Левемир® ФлексПен® обеспечивает меньшее увеличение массы тела, по сравнению с применением изофан-инсулина и инсулина гларгин.

Меньший по сравнению с изофан-инсулином риск ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить титрацию дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови в базис/болюсной терапии.

По сравнению с другими инсулинами, в частности, с изофан-инсулином, меньший риск наступления эпизодов легкой ночной гипогликемии позволяет более интенсивно проводить подбор дозы с целью достижения целевого показателя глюкозы крови при проведении лечения препаратом Левемир® ФлексПен® в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами.

Левемир® ФлексПен® обеспечивает лучший гликемический контроль (на основании измерения глюкозы плазмы натощак) по сравнению с применением инсулин-изофаном.

Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа, может приводить к развитию *гипергликемии* или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащенное мочеотделение, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При сахарном диабете 1 типа без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.

Гипогликемия может развиться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине, при пропуске приема пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке.

После компенсации углеводного обмена, например, при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине.

Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушений функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.

Перевод больного с других препаратов инсулина

Перевод больного на новый тип или препарат инсулина другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При изменении концентрации, производителя, типа, вида (человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода его производства может потребоваться коррекция дозы. Пациенты, переходящие на лечение препаратом Левемир® ФлексПен® с другого типа инсулина, могут нуждаться в изменении дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. Коррекция дозы может быть осуществлена при введении первой дозы или в течение первых нескольких недель или месяцев.

Реакции в месте введения

Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в местах введения, что проявляется болью, зудом, крапивницей, припухлостью, гематомами, зудом, воспалением. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы, либо предотвратить развитие реакции. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях реакции в местах введения требуют прекращения лечения.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться из-за гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством или выполнения подобных работ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая доза для конкретного пациента.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу, сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0.5 до 1 мг глюкагона в/м или п/к (может вводить обученный человек), либо в/в раствор декстрозы (глюкозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в вводить декстрозу в случае, если через 10-15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пищу богатую углеводами для профилактики рецидива гипогликемии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, ГКС, йодосодержащие тиреоидные гормоны, соматотропин, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, блокаторы медленных кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

Октреотид, ланреотид способны как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии и задерживать восстановление после гипогликемии.

Этанол может усиливать и пролонгировать гипогликемический эффект инсулина.

Фармацевтическое взаимодействие

Некоторые лекарственные средства, например, содержащие тиоловую или сульфитную группы, при добавлении к препарату Левемир® ФлексПен®, могут вызывать разрушение инсулина детемир.

Левемир® ФлексПен® не следует добавлять в инфузионные растворы.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в холодильнике при температуре от 2° до 8°C (в холодильнике, но вдали от морозильной камеры); не замораживать. Срок годности – 30 мес.

Для защиты от света шприц-ручку следует хранить с надетым колпачком.

После первого использования Левемир® ФлексПен® нельзя хранить в холодильнике. Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом Левемир® ФлексПен® следует хранить при температуре не выше 30°C в течение срока до 6 недель.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Ново Нордиск ООО
119330 Москва, Ломоносовский пр-т 38, оф. 11
Тел.: (495) 956-11-32; Факс: (495) 956-50-13

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

ЛЕВЕТИНОЛ® (LEVETINOL)

LEVETIRACETAM

зарегистрировано
ГЕРОФАРМ ООО (Россия)
производитель
ACTAVIS hf. (Исландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, овальные, двояковыпуклые, маркированные с одной стороны гравировкой "L", с другой – "250"; на изломе – ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
леветирацетам	250 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 8.25 мг, повидон – 7 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 3.5 мг, магния стеарат – 1.25 мг, пленочное покрытие Опадрай® II Blue 85F20440 (спирт поливиниловый частично гидролизованный – 40%, титана диоксид (E171) – 22.29%, макрогол 4000 – 20.2%, тальк – 14.8%, краситель индигокармин (E132) – 2.71%) – 8.1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
60 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, маркированные с одной стороны гравировкой "L", с другой – "500"; на изломе – ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
леветирацетам	500 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 16.5 мг, повидон – 14 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 7 мг, магния стеарат – 2.5 мг, пленочное покрытие Опадрай® II Yellow 85F32371 (спирт поливиниловый частично гидролизованный – 40%, титана диоксид (E171) – 23.92%, макрогол 4000 – 20.2%, тальк – 14.8%, краситель индигокармин (E132) – 0.11%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.97%) – 16.2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
60 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые, маркированные с одной стороны гравировкой "L", с другой – "750"; на изломе – ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
леветирацетам	750 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 24.75 мг, повидон – 21 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 10.5 мг, магния стеарат – 3.75 мг, пленочное покрытие Опадрай® II Orange 85F23648 (спирт поливиниловый частично гидролизованный – 40%, титана диоксид (E171) – 24.22%, макрогол 4000 – 20.2%, тальк – 14.8%, краситель индигокармин (E132) – 0.01%, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.64%, краситель железа оксид красный (E172) – 0.13%) – 24.3 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
60 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, маркированные с одной стороны гравировкой "L", с другой – "1000"; на изломе – ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
леветирацетам	1000 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 33 мг, повидон – 28 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 14 мг, магния стеарат – 5 мг, пленочное покрытие Опадрай® II White 85F18422 (спирт поливиниловый частично гидролизованный – 40%, титана диоксид (E171) – 25%, макрогол 4000 – 20.2%, тальк – 14.8%) – 32 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
60 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противосудорожный препарат. Леветирацетам, действующее вещество препарата Леветинол®, является производным пирролидона (S-энантиомер α-этил-2-оксо-1-пирролидинацетамид) и по химической структуре отличается от других противосудорожных средств.

Механизм действия леветирацетама до конца не выяснен, но он отличается от механизма действия других противосудорожных средств. В экспериментах in vitro и in vivo показано, что леветирацетам не влияет на основные свойства клетки и нормальную нервную передачу.

Леветинол®
500 мг
Леветирацетам
Противоэпилептическое средство
таблетки покрытые плёночной оболочкой
Для приёма внутрь
ГЕРОФАРМ
Номер регистрационного удостоверения ЛП-002021
30 таблеток

В исследованиях in vitro показано, что, частично снижая кальциевые токи N-типа и уменьшая высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо нейронов, леветирацетам изменяет концентрацию ионов кальция внутри нейронов. В дополнение к этому он частично устраняет уменьшение токов GABA- и глициновых каналов, вызванных цинком и β-карболинами. Более того, в исследованиях in vitro показано, что леветирацетам связывается с особыми участками головного мозга крыс. Этим участком является белок 2А синаптических пузырьков, который, как предполагается, вовлечен в процесс слияния пузырьков и экзоцитоз нейротрансмиттеров. Леветирацетам и его аналоги, связывающиеся с белком 2А синаптических пузырьков, проявляют противосудорожную активность на аудиогенной модели эпилепсии у мышей, причем, чем сильнее связь, тем выше активность. Эти данные подразумевают, что связывание леветирацетама с белком 2А синаптических пузырьков реализует его противосудорожное действие.

Леветирацетам оказывает противосудорожное действие на многих моделях парциальных и первично генерализованных судорогах у животных без сопутствующего просудорожного эффекта. Основной метаболит леветирацетама неактивен.

Леветирацетам проявляет противосудорожную активность при парциальной и генерализованной эпилепсии у человека (эпилептиформный всплеск/фотопароксизмальный ответ), что подтверждает его широкий спектр фармакологического действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Леветирацетам является хорошо растворимым и проницаемым соединением. Фармакокинетический профиль носит линейный характер с низкой внутри- и межиндивидуальной вариацией. После длительного применения изменения клиренса не происходит. Свидетельства о наличии половых, расовых или суточных отличий отсутствуют. Фармакокинетические свойства леветирацетама у пациентов с эпилепсией и здоровых добровольцев сопоставимы.

Вследствие полной и линейной абсорбции плазменная концентрация поддается прогнозированию по величине дозы леветирацетама, выраженной в мг/кг массы тела. Поэтому контролировать плазменную концентрацию леветирацетама не требуется.

У взрослых и детей показана высокая корреляция между концентрацией леветирацетама в плазме и слюне (отношение слюна/плазма колеблются в пределах 1-1.7 для таблеток для приема внутрь и для раствора для приема внутрь через 4 ч после приема последнего).

Взрослые и подростки

Всасывание

После приема внутрь леветирацетам быстро всасывается. Абсолютная биодоступность после приема внутрь близка к 100%. C_{max} достигается через 1.3 ч. Равновесное состояние достигается через 2 дня при приеме препарата 2 раза/сут.

C_{max} обычно составляет 31 и 43 мкг/мл после соответственно однократного приема 1000 мг и приема 1000 мг препарата 2 раза/сут.

Величина абсорбции не зависит от дозы и от приема пищи.

Распределение

Данные о распределении у человека отсутствуют.

Леветирацетам и его основной метаболит слабо связываются с белками плазмы (<10%). V_d леветирацетама составляет около 0.5-0.7 л/кг, что приблизительно соответствует объему воды в организме.

Метаболизм

Леветирацетам слабо метаболизируется в организме человека. Основным метаболическим путем (24% дозы) является ферментативный гидролиз ацетамидной группы. Изоферменты цитохрома P450 печени не участвуют в образовании основного метаболита (ucb L057). Гидролиз ацетамидной группы происходит во многих тканях, включая клетки крови. Метаболит ucb L057 фармакологически неактивен.

Также обнаружены 2 второстепенных метаболита. Первый образуется за счет гидроксилирования пирролидонового кольца (1.6% дозы), второй – путем раскрытия пирролидонового кольца (0.9% дозы).

Прочие неидентифицированные метаболиты составляют лишь 0.6% дозы. Оптическая изомеризация леветирацетама и его основного метаболита in vivo не выявлена.

Леветирацетам и его основной метаболит не ингибируют основные изоферменты цитохрома P450 печени человека (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 1A2), глюкуронилтрансферазу (UGT1A1 и UGT1A6) и эпоксидгидроксилазу in vitro. Леветирацетам также не влияет на глюкуронирование вальпроевой кислоты in vitro.

В культуре гепатоцитов человека леветирацетам оказывал слабое влияние или вовсе не влиял на активность изоферментов CYP1A2, SULT1E1 и UGT1A1. Леветирацетам слабо индуцировал активность изоферментов CYP2B6 и CYP3A4. Данные о лекарственном взаимодействии с пероральными контрацептивами, дигоксином и варфарином in vivo показывают, что значимой индукции ферментов in vivo не ожидается. Поэтому взаимодействие леветирацетама с другими веществами маловероятно.

Выведение

$T_{1/2}$ у взрослых составляет 7±1 и не зависит от дозы, пути введения или длительности применения. Средний общий клиренс составляет 0.96 мл/мин/кг.

Основным путем элиминации является выведение с мочой (около 95% дозы, из них 93% выводится в течение 48 ч). Выведение с калом составляет лишь 0.3% дозы.

Общая величина экскреции леветирацетама и его основного метаболита составляет соответственно 66% и 24% от принятой дозы в течение первых 48 ч. Почечный клиренс леветирацетама и ucb L057 составляет 0.6 и 4.2 мл/мин/кг соответственно, что свидетельствует об экскреции леветирацетама посредством клубочковой фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией, а основного метаболита путем наряду с клубочковой фильтрацией – активной канальцевой секреции.

Элиминация леветирацетама коррелирует с КК.

Пациенты пожилого возраста

$T_{1/2}$ у пожилых увеличивает на 40% (до 10-11 ч), что обусловлено снижением функции почек у данной группы населения.

Почечная недостаточность

Кажущийся клиренс леветирацетама и его основного метаболита зависит от КК. В связи с этим у пациентов со средней степени и тяжелой почечной недостаточностью рекомендуется корректировать поддерживающую дозу препарата в зависимости от КК.

У взрослых пациентов с терминальной почечной недостаточностью $T_{1/2}$ составляет 25 ч в промежутках между сеансами гемодиализа и 3.1 ч в течение самой процедуры.

В течение обычного четырехчасового сеанса гемодиализа удаляется около 51% леветирацетама.

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой и средней степени печеночной недостаточности клиренс леветирацетама меняется незначительно. У большинства пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью клиренс леветирацетама снижается более чем на 50%, что обусловлено сопутствующей почечной недостаточностью.

Дети в возрасте 4-12 лет

После однократного приема препарата в дозе 20 мг/кг $T_{1/2}$ у детей 6-12 лет составляет 6 ч. Скорректированный по массе тела кажущийся клиренс на 30% превышает таковой у взрослых с эпилепсией. После длительного приема препарата в дозе 20-60 мг/кг/сут абсорбция леветирацетама у детей 4-12 лет быстрая. C_{max} достигается в течение 0.5-1 ч. C_{max} и AUC носят линейный характер и пропорциональны дозе. Терминальный $T_{1/2}$ составляет 5 ч. Кажущийся клиренс – 1.1 мл/мин/кг.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве монотерапии для лечения парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет с впервые установленным диагнозом эпилепсия.

В качестве вспомогательной терапии леветирацетам показан для лечения:

- парциальных судорог с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с эпилепсией с 6 лет;
- миоклонических судорог у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет;
- первично генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

*Монотерапия у **взрослых и подростков с 16 лет***

Рекомендуемая начальная доза составляет 250 мг 2 раза/сут, которую необходимо повысить через 2 недели до начальной терапевтической 500 мг 2 раза/сут. Дозу допускается повышать с шагом 250 мг 2 раза/сут каждые 2 недели в зависимости от клинического ответа. Максимальная доза – 1500 мг 2 раза/сут.

*Вспомогательная терапия у **взрослых (≥18 лет)** и **подростков (12-17 лет)** с массой тела 50 кг и более*

Начальная терапевтическая доза составляет 500 мг 2 раза/сут. Такую дозу допускается применять с первого дня лечения.

В зависимости от клинического ответа и переносимости суточную дозу допускается повышать до 1500 мг 2 раза/сут. Дозу допускается повышать или снижать на 500 мг 2 раза/сут каждые 2-4 недели.

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

У пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек рекомендуется корректировать дозу препарата.

Почечная недостаточность

В зависимости от степени нарушения функции почек суточную дозу подбирают индивидуально. Чтобы воспользоваться таблицей коррекции дозы необходимо рассчитать КК пациента в мл/мин. КК в мл/мин можно определить, используя величину сывороточной концентрации креатинина (мг/дл) по следующей формуле (для взрослых и подростков с массой тела 50 кг и более):

Для мужчин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}},$$

Для женщин: результат вычисления следует умножить на 0.85.

Затем вводится поправка на площадь поверхности тела (ППТ) следующим образом:

$$\text{КК (мл/мин/1.73 м}^2) = \frac{\text{КК (мл/мин)}}{\text{ППТ пациента (м}^2)\times 1.73},$$

Коррекция дозы у взрослых и подростков с нарушением функции почек, масса тела которых >50 кг

Группа	КК (мл/мин/1.73 м²)	Доза и частота приема
Норма	>80	500-1500 мг 2 раза/сут
Легкая	50-79	500-1000 мг 2 раза/сут
Средней степени	30-49	250-750 мг 2 раза/сут
Тяжелая	<30	250-500 мг 2 раза/сут
Терминальная стадия почечной недостаточности – пациенты, находящиеся на гемодиализе(1)	-	500-1000 мг 1 раз/сут(2)

(1) В первый день рекомендуется прием нагрузочной дозы 750 мг.

(2) По завершении гемодиализа рекомендуется прием дополнительной дозы 250 или 500 мг.

В связи с тем, что клиренс леветирацетама зависит от функции почек, детям с почечной недостаточностью его дозу подбирают в зависимости от КК. Настоящие рекомендации основаны на исследованиях у взрослых пациентов. КК в мл/мин/1.73 м² у детей и подростков можно оценить по плазменной концентрации креатинина (в мг/дл) по следующей формуле (формула Шварца):

$$\text{КК (мл/мин/1.73 м}^2) = \frac{\text{рост (см)}\times ks}{\text{концентрация креатинина в плазме (мг/дл)}},$$

где ks = 0.45 для детей до 1-го года; 0.55 – для детей 1-13 лет и подростков женского пола; 0.7 – подростков мужского пола.

Коррекция дозы у детей и подростков с нарушением функции почек, масса тела которых <50 кг

Группа	КК (мл/мин/1.73 м²)	Доза и частота приема с 6 лет
Норма	>80	10-30 мг/кг 2 раза/сут
Легкая	50-79	10-20 мг/кг 2 раза/сут
Средней степени	30-49	5-15 мг/кг 2 раза/сут
Тяжелая	<30	5-10 мг/кг 2 раза/сут
Терминальная стадия почечной недостаточности – пациенты, находящиеся на гемодиализе(1)		10-20 мг/кг 1 раз/сут(2)(3)

(1) Раствор для приема внутрь применяется для доз <250 мг и у пациентов, не способных проглатывать таблетки.

(2) В первый день рекомендуется прием нагрузочной дозы 15 мг/кг (0.15 мл/кг).

(3) По завершении гемодиализа рекомендуется прием дополнительной дозы 5-10 мг/кг (0.05-0.1 мл/кг).

Нарушение функции печени

У пациентов с легкой и средней степени печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью величина КК может вводить в заблуждение о степени почечной недостаточности. Поэтому при КК < 60 мл/мин/1,73 м² следует снизить поддерживающую дозу препарата на 50%.

Дети

Препарат назначают в наиболее удобной лекарственной форме и дозировке в зависимости от возраста, массы тела и необходимой дозы.

Таблетки не предназначены для применения у детей в возрасте младше 6 лет. Таким пациентам препарат рекомендуется назначать в лекарственной форме раствор для приема внутрь. К тому же имеющиеся дозировки таблеток не предназначены для начального подбора дозы у детей с массой тела менее 25 кг, пациентам, не способным проглатывать таблетки, а также при необходимости приема дозы < 250 мг. Во всех указанных случаях рекомендуется применять раствор для приема внутрь.

Монотерапия

Эффективность и безопасность леветирацетама у детей и подростков младше 16 лет в качестве монотерапии не установлена. Данные отсутствуют.

*Вспомогательная терапия у **детей 6-17 лет и с массой тела менее 50 кг***

Начальная доза составляет 10 мг/кг 2 раза/сут. В зависимости от клинического ответа и переносимости дозу допускается повышать до 30 мг/кг 2 раза/сут. Дозу допускается повышать или снижать с шагом 10 мг/кг 2 раза/сут каждые 2 недели. Необходимо применять наименьшую эффективную дозу. Режим дозирования у детей с массой тела 50 кг и более не отличается от взрослых.

*Рекомендуемые дозы у **детей с 6 лет***

Масса тела	Начальная доза: 10 мг/кг 2 раза/сут	Максимальная доза: 30 мг/кг 2 раза/сут
25 кг(1)	250 мг 2 раза/сут	750 мг 2 раза/сут
от 50 кг(2)	500 мг 2 раза/сут	1500 мг 2 раза/сут

(1) Детям с массой тела 25 кг и менее рекомендуется назначать препарат в лекарственной форме раствор для приема внутрь, 100 мг/мл

(2) Режим дозирования у детей с массой тела 50 кг и более не отличается от взрослых.

Препарат принимают внутрь, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи. Суточная доза делится на 2 равных приема.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль побочных реакций, представленный ниже, составлен по результатам анализа плацебо-контролируемых клинических исследований леветирацетама по всем показаниям (общее количество пациентов – 3416). Эти данные дополнены сведениями о применении леветирацетама в рамках открытых продленных клинических исследований, а также пострегистрационными данными. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями являлись назофарингит, сонливость, головная боль, слабость и головокружение. Профиль безопасности леветирацетама в целом не отличается в зависимости от возраста (у взрослых и детей), а также не зависит от одобренных показаний к применению (различных вариантов эпилепсии).

Побочные реакции, выявленные в клинических исследованиях и в рамках пострегистрационного мониторинга (у взрослых, подростков и детей старше 1 месяца), представлены в таблице по системно-органным классам и частоте. Градация частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000) и очень редко (<1/10 000).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии			
назофарингит			инфекции
Со стороны системы кроветворения			
		тромбоцитопения, лейкопения[1]	панцитопения[1,2], нейтропения[1]
Со стороны обмена веществ			
	анорексия	снижение[1] или повышение массы тела	
Со стороны психики			
	депрессия, враждебность или агрессия[1], нарушение сна, нервозность, раздражительность	суицидальные попытки[1], суицидальные мысли[1], психотические расстройства[1], нарушение поведения[1], галлюцинации, злоба, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, изменения настроения, ажитация	состоявшийся суицид[1], расстройство личности, нарушение мышления
Со стороны нервной системы			
сонливость, головная боль	судороги, нарушение равновесия, головокружение, летаргия, тремор	амнезия, нарушение памяти, нарушение координации движений или атаксия, парестезия[1], расстройство внимания	хореоатетоз[1], дискинезия[1], гиперкинезия
Со стороны органа зрения			
		диплопия, нарушение зрения	
Со стороны органа слуха и равновесия			
	вертиго		
Со стороны дыхательной системы			
	кашель		
Со стороны пищеварительной системы			
	боли в животе, диарея, диспепсия, рвота, тошнота		панкреатит[1]
Со стороны печени и желчевыводящих путей			
		нарушение функциональных проб печени[1]	печеночная недостаточность[1], гепатит[1]
Со стороны кожи и подкожных тканей			
	сыпь	алопеция[1], экзема, зуд	токсический эпидермальный некролиз[1], синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема[1]
Со стороны костно-мышечной системы			
		мышечная слабость, миалгия	
Общие расстройства			
	астения или утомляемость	травма	

[1] Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде

[2] В некоторых случаях установлено угнетение костномозгового кроветворения

Описание отдельных побочных реакций

При одновременном применении топирамата и леветирацетама риск развития анорексии возрастает.

В некоторых случаях алопеция подвергалась обратному развитию после отмены леветирацетама.

Дети

В рамках плацебо-контролируемых и открытых продленных исследований проходило лечение 645 пациентов в возрасте 4-16 лет, 233 из которых получали леветирацетам в рамках плацебо-контролируемых исследований. Для обоих возрастных диапазонов дополнительно имеются данные по пострегистрационному опыту применения леветирацетама. Профиль безопасности леветирацетама в целом не отличается в зависимости от возраста (у взрослых и детей), а также не зависит от одобренных показаний к применению (различных вариантов эпилепсии). За исключением поведенческих и психиатрических нежелательных реакций, которые у детей возникали чаще, чем у взрослых, в плацебо-контролируемых исследованиях профиль безопасности леветирацетама у детей был сопоставим с таковым у взрослых. У детей в возрасте 4-16 лет рвота (очень часто, 11.2%), ажитация (часто, 3.4%), изменения настроения (часто, 2.1%), эмоциональная лабильность (часто, 1.7%), агрессия (часто, 8.2%), нарушение поведения (часто, 5.6%) и летаргия (часто, 3.9%) отмечались чаще, чем в других возрастных диапазонах.

Когнитивные и нейропсихологические эффекты леветирацетама у детей 4-16 лет с парциальными судорогами оценивались в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях профиля безопасности с использованием дизайна не меньшей безопасности. Было показано, что леветирацетам не отличается (не менее безопасен) от плацебо по изменениям от исходных значений по шкале "Внимание и Память Лейтер-Р" (Leiter-R Attention and Memory), шкале "Комплексное Наблюдение за Памятью" (Memory Screen Composite) у пациентов, подвергнутых анализу "по протоколу". Результаты исследования поведенческих и эмоциональных функций, подтверждающих, что на фоне применения леветирацетама возникает агрессивное поведение, получены с помощью стандартизированного метода с использованием валидированного инструмента – Опросника поведения детей Ахенбаха (Achenbach Child Behavior Checklist).

Однако у пациентов, принимавших леветирацетам долгосрочно в рамках открытых исследований, нарушений поведенческих и эмоциональных функций не возникало, в частности уровень агрессивного поведения не отличался от исходного.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к производным пирролидона.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении леветирацетама во время беременности недостаточны. В исследованиях на животных показано наличие репродуктивной токсичности. Потенциальный риск для человека не известен.

Применение препарата при беременности, а также у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции, только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Как и в отношении других противосудорожных средств, физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию леветирацетама. При беременности отмечается снижение плазменной концентрации леветирацетама. Такое снижение наиболее выражено в течение III триместра (до 60% от базовой концентрации, наблюдавшейся до беременности). За беременными, принимающими леветирацетам, следует установить надлежащее наблюдение. Отмена противосудорожной терапии может привести к обострению заболевания, что может негативным образом сказаться на состоянии матери и плода.

Леветирацетам выделяется с грудным молоком. Грудное вскармливание во время приема препарата не рекомендуется. Однако если терапию леветирацетамом следует продолжить во время грудного вскармливания, следует соотнести ожидаемую пользу и возможный риск лечения и важность грудного вскармливания.

В исследования на животных влияния на фертильность не обнаружено. Клинические данные отсутствуют, потенциальный риск для человека не известен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Отмена терапии

Отмену препарата рекомендуется проводить постепенно. Например, у взрослых и подростков с массой тела более 50 кг снижение дозы должно осуществляться с шагом 500 мг 2 раза/сут не чаще, чем каждые 2-4 недели; у детей с 6 лет с массой тела менее 50 кг снижение дозы должно осуществляться с шагом не более 10 мг/кг 2 раза в сутки не чаще, чем каждые 2 недели.

Почечная недостаточность

Применение леветирацетама у пациентов с почечной недостаточностью может потребовать коррекции дозы. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуется оценивать функцию почек до начала подбора дозы.

Суицид

У пациентов, принимавших противосудорожные средства (включая леветирацетам), отмечались суицид, попытки суицида, суицидальные мысли и поведение. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных лекарственных средств показал небольшое повышение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм его реализации не известен.

В связи с вышеизложенным, необходимо осуществлять наблюдение за пациентами с симптомами депрессии или суицидальных мыслей и поведения и назначать им соответствующую терапию. Пациентов (и лиц, ухаживающих за ними) следует проинформировать о необходимости обращения за медицинской помощью при возникновении у них симптомов депрессии и (или) суицидальных мыслей и поведения.

Использование в педиатрии

Таблетки не предназначены для применения у детей в возрасте младше 6 лет.

По имеющимся данным леветирацетам не влияет на рост и половое созревание. Однако долгосрочное влияние на обучение, интеллект, рост, эндокринную функцию, половое созревание и фертильность детей не известно.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования о влиянии на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

Вследствие индивидуальных различий восприимчивости у некоторых пациентов могут возникать сонливость и другие нарушения со стороны ЦНС, особенно в начале терапии и после повышения дозы. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При возникновении указанных симптомов пациентам следует отказаться от таких видов деятельности, пока они не убедятся, что указанные симптомы не оказывают на них значимого влияния.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сонливость, ажитация, агрессия, угнетение сознания, угнетение дыхания и кома.

Лечение: после острой передозировки необходимо промыть желудок или вызвать рвоту. Антидот леветирацетама не найден. Лечение является симптоматическим, может включать применение гемодиализа. Диализирующая активность в отношении леветирацетама равна 60%, в отношении основного метаболита – 74%.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противосудорожные средства

Согласно предрегистрационным клиническим исследованиям леветирацетам не влияет на сывороточные концентрации других противосудорожных средств: фенитоина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенобарбитала, ламотриджина, габапентина и примидона, а эти противосудорожные средства не влияют на фармакокинетику леветирацетама.

Аналогично взрослым, у детей в дозах до 60 мг/кг/сут леветирацетам не взаимодействует с другими лекарственными средствами. Ретроспективная оценка фармакокинетического взаимодействия у детей и подростков с эпилепсией (4-17 лет) подтверждает, что леветирацетам в качестве вспомогательной терапии не влияет на C_{ss} одновременно применяемых карбамазепина и вальпроевой кислоты. Однако имеются данные, что клиренс леветирацетама у детей, принимающих противосудорожные средства – индукторы микросомальных ферментов печени, повышается на 20%. Коррекция дозы не требуется.

Пробенецид

Пробенецид (по 500 мг 4 раза/сут) является блокатором канальцевой секреции в почках, показано, что он ингибирует почечный клиренс основного метаболита, но не леветирацетама. Тем не менее, концентрация основного метаболита остается низкой. Ожидается, что другие лекарственные средства, экскретирующиеся посредством активной канальцевой секреции, могут снижать почечный клиренс основного метаболита. Влияние леветирацетама на пробенецид не изучалось; влияние леветирацетама на другие лекарственные препараты, экскретирующиеся путем активной канальцевой секреции, включая НПВС, сульфонамид и метотрексат, не известно.

Пероральные контрацептивы, дигоксин и варфарин

Леветирацетам в дозе 1000 мг/сут не оказывал влияние на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел); гормональный статус (содержание ЛГ и прогестерона) не изменялся.

Леветирацетам в дозе 2000 мг/сут не оказывал влияние на фармакокинетику дигоксина и варфарина, протромбиновое время не изменялось. Одновременное применение дигоксина, пероральных контрацептивов и варфарина не оказывало влияние на фармакокинетику леветирацетама.

Антациды

Данные о влиянии антацидов на абсорбцию леветирацетама отсутствуют.

Пища и алкоголь

Пища не влияет на степень абсорбции леветирацетама, но несколько снижает ее скорость.

Данные о взаимодействии леветирацетама с этанолом отсутствуют.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕРОФАРМ ООО
197022 Санкт-Петербург
Академика Павлова ул. 5
литер В, помещение 46-Н
Тел./Факс: (812) 703-79-75
Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76

ЛЕВИТРА® (LEVITRA®)

VARDENAFIL

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-оранжевого до серо-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, слегка шероховатые, с тиснением "5" на одной стороне и фирменным байеровским крестом – с другой.

1 таб.

варденафила гидрохлорида тригидрат .... 5.926 мг,
что соответствует содержанию
варденафила .... 5 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 4.35 мг, магния стеарат – 870 мкг, целлюлоза микрокристаллическая – 75.419 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 435 мкг.

Состав оболочки: макрогол 400 – 555 мкг, гипромеллоза – 1.664 мг, титана диоксид – 455 мкг, железа оксид желтый – 92 мкг, железа оксид красный – 7 мкг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-оранжевого до серо-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, слегка шероховатые, с тиснением "10" на одной стороне и фирменным байеровским крестом – с другой.

1 таб.

варденафила гидрохлорида тригидрат .... 11.852 мг,
что соответствует содержанию
варденафила... 10 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 6.25 мг, магния стеарат – 1.25 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 105.023 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 625 мкг.

Состав оболочки: макрогол 400 – 797 мкг, гипромеллоза – 2.391 мг, титана диоксид – 653 мкг, железа оксид желтый – 133 мкг, железа оксид красный – 11 мкг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-оранжевого до серо-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, слегка шероховатые, с тиснением "20" на одной стороне и фирменным байеровским крестом – с другой.

1 таб.

варденафила гидрохлорида тригидрат .... 23.705 мг,
что соответствует содержанию
варденафила... 20 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 8.85 мг, магния стеарат – 1.77 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 141.797 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 885 мкг.

Состав оболочки: макрогол 400 – 1.128 мг, гипромеллоза – 3.385 мг, титана диоксид – 925 мкг, железа оксид желтый – 188 мкг, железа оксид красный – 15 мкг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ЛЕВИТРА® ОДТ (LEVITRA® ODT)

VARDENAFIL

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, диспергируемые в полости рта, белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
варденафила гидрохлорида тригидрат (микронизированный)	11.852 мг,
что соответствует содержанию варденафила	10 мг

Вспомогательные вещества: аспартам – 1.8 мг, ароматизатор мяты перечной (акации камедь, мальтодекстрин, ментол, масло листьев мяты перечной, масло листьев мяты полевой) – 2.7 мг, магния стеарат – 4.5 мг, фармабурст ("Pharmaburst™") (кросповидон, маннитол, кремния диоксид коллоидный, сорбитол) – 159.15 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (1) – упаковки картонные раздвижные "Burdopack" (1) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (1) – упаковки картонные раздвижные "Burdopack" (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – упаковки картонные раздвижные "Burdopack" (1) – пачки картонные.

ЛЕВИТРА® ОДТ
Таблетки диспергируемые в полости рта
10 мг
Варденафил
Препарат для лечения эректильной дисфункции
Хранить при температуре не выше 25°С
Отпускается по рецепту
Не использовать по истечении срока годности
1 таблетка
BAYER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ5. Эрекция полового члена представляет собой гемодинамический процесс, в основе которого лежит расслабление гладких мышц пещеристых тел и расположенных в нем артериол. Во время сексуальной стимуляции из нервных окончаний пещеристых тел выделяется оксид азота, активирующий фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению содержания в пещеристых телах циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В результате происходит расслабление гладких мышц пещеристых тел, что способствует увеличению притока крови в половой член. Уровень цГМФ регулируется, с одной стороны, синтезом гуанилатциклазы, а с другой стороны – деградацией (расщеплением) цГМФ путем гидролиза фосфодиэстеразами (ФДЭ). Самой известной ФДЭ является цГМФ специфическая фосфодиэстераза типа 5 (ФДЭ5). Блокируя ФДЭ5, участвующую в расщеплении цГМФ, варденафил тем самым способствует усилению местного действия эндогенного оксида азота в пещеристых телах во время сексуальной стимуляции. Повышение уровня цГМФ за счет ингибирования ФДЭ5 приводит к расслаблению гладких мышц пещеристых тел и увеличению притока крови в них.

Этот эффект обуславливает способность варденафила усиливать естественную реакцию на сексуальную стимуляцию.

Варденафил является мощным и высокоселективным ингибитором ФДЭ5 (средняя ингибирующая концентрация по отношению к ФДЭ5 – 0.7 нМ). Ингибирующая активность варденафила на ФДЭ5 более выражена, чем на другие известные ФДЭ (в 15 раз больше, чем на ФДЭ6, в 130 раз больше, чем на ФДЭ1, в 300 раз больше, чем на ФДЭ11 и в 1000 раз больше, чем на ФДЭ-2,3,4,7,8,9,10). Варденафил повышал цГМФ в изолированном пещеристом теле, что приводило к расслаблению гладких мышц. Варденафил вызывает эрекцию полового члена, которая зависит от эндогенного оксида азота и стимулируется донаторами оксида азота.

Прием варденафила в дозе 20 мг у некоторых мужчин вызывал эрекцию (достаточную для проникновения) уже через 15 мин. Полный ответ достигался через 25 мин (статистически достоверный и сравнимый с плацебо).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Среднее время достижения C_{max} после приема препарата натощак варьирует от 45 до 90 мин. При сравнении препарата Левитра® ОДТ (10 мг), с таблетками, покрытыми оболочкой (10 мг), отмечалось увеличение среднего значения AUC варденафила с 21 до 29% и снижение C_{max} на 8-19%. Прием пищи, содержащий большое количество жира, не оказывал никакого влияния на AUC и время достижения C_{max} варденафила, однако при этом отмечалось снижение среднего значения C_{max} варденафила на 35%. С учетом этих результатов препарат Левитра® ОДТ в форме таблеток, диспергируемых в полости рта, можно принимать независимо от приема пищи. Если таблетки, диспергируемые в полости рта, запивать водой, то AUC варденафила снижается на 29%, а медианное T_{max} уменьшается на 60 мин, в то время как C_{max} не изменяется. Поэтому препарат Левитра® ОДТ в форме таблеток, диспергируемых в полости рта, следует принимать, не запивая водой. Изучение биоэквивалентности показало, что препарат Левитра® ОДТ, в форме таблеток диспергируемых в полости рта (10 мг), не биоэквивалентен препарату Левитра® ОДТ в форме таблеток, покрытых оболочкой (10 мг). Поэтому таблетки, диспергируемые в полости рта, не должны использоваться в качестве эквивалента таблеткам, покрытым оболочкой.

Распределение

Средний V_d варденафила в устойчивом состоянии фармакокинетических параметров составляет в среднем 208 л, что демонстрирует его хорошее распределение в тканях. Варденафил и его основной метаболит (M1) хорошо связываются с белками плазмы крови (до 95%), причем это свойство является обратимым и не зависит от общей концентрации препарата.

Спустя 90 мин после приема варденафила не более 0.00012% полученной дозы может определяться в сперме здоровых пациентов.

Метаболизм

Варденафил метаболизируется преимущественно печеночными ферментами с участием изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) – CYP3A4, а также CYP3A5 и CYP2C9. В крови содержится глюкуронид в форме конъюгата (глюкуроновая кислота), который является частью M1 метаболита. Концентрация остальной части M1 метаболита (неглюкуроновой) составляет 26% от концентрации активного вещества. Профиль селективности в отношении фосфодиэстеразы у M1 сходен с таковым варденафила; in vitro способность подавлять ФДЭ5 составляет 28% по сравнению с варденафилом, что соответствует 7% эффективности препарата.

Выведение

Средний $T_{1/2}$ варденафила после приема таблеток, диспергируемых в полости рта, составляет 4-6 ч, а основного метаболита M1 (образуемого путем деэтилирования пиперазиновой части молекулы) – от 3 до 5 ч. Общий клиренс варденафила составляет 56 л/ч. После приема внутрь варденафил в виде метаболитов выводится преимущественно ЖКТ (91-95% дозы), в меньшей степени – почками (2-6% дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов в возрасте 65 лет и старше при приеме таблеток, диспергируемых в полости рта, отмечалось увеличение AUC с 31 до 39% и C_{max} с 16 до 21%, по сравнению с пациентами в возрасте 45 лет и младше. При приеме одной таблетки, диспергируемой в полости рта, в течение 10 дней пациентами в возрасте до 45 лет и в возрасте 65 лет и старше не отмечалось накопления варденафила в плазме.

Не выявлено различий в эффективности или безопасности препарата у пожилых и более молодых пациентов.

У пациентов с легкой (КК >50-80 мл/мин) и умеренной (КК >30-50 мл/мин) почечной недостаточностью фармакокинетические показатели варденафила сопоставимы с показателями здоровых мужчин. При тяжелой почечной недостаточности (КК <30 мл/мин) среднее значение показателя AUC повышается на 21%, а C_{max} снижается на 23%. Достоверной корреляции между клиренсом креатинина и концентрацией варденафила в плазме (AUC и C_{max}) не отмечается.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, фармакокинетика варденафила не изучалась.

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени клиренс варденафила снижается пропорционально степени нарушения функции печени. При легкой степени печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) отмечается увеличение показателей AUC и C_{max} в 1.2 раза (AUC – на 17%, C_{max} – на 22%), а при умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) – AUC в 2.6 (160%) и C_{max} в 2.3 (130%) раза соответственно по сравнению со здоровыми субъектами.

Безопасность применения таблеток, диспергируемых в полости рта, не изучалась у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью), поэтому не рекомендуется применение у данной категории пациентов.

У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика варденафила не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

– эректильная дисфункция (неспособность достигать и сохранять эрекцию, необходимую для совершения полового акта).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Левитра® ОДТ принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетку принимают сразу же после ее извлечения из упаковки. Таблетку следует держать на языке до ее полного растворения и затем проглотить, не запивая жидкостью.

В начале лечения рекомендуемая доза составляет 10 мг (приблизительно за 25-60 мин до сексуального контакта). Максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг 1 раз/сут.

Для обеспечения адекватной реакции на лечение необходима сексуальная стимуляция. Препарат Левитра® ОДТ показал свою эффективность при приеме за 4-5 ч до полового акта.

Коррекция дозы у **пожилых пациентов (старше 65 лет)** не требуется.

У **пациентов с незначительным нарушением функции печени (класс А по шкале Чайлд-Пью)** изменения режима дозирования не требуется. Применение препарата Левитра® ОДТ не рекомендуется у **пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью).**

Изменения режима дозирования не требуется у **пациентов с легкими (КК > 50-80 мл/мин), умеренными (КК > 30-50 мл/мин) и тяжелыми (КК < 30 мл/мин) нарушениями функции почек**.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата Левитра® ОДТ в рекомендуемых дозах сообщалось о следующих побочных реакциях (согласно терминологии, принятой ВОЗ).

В зависимости от частоты возникновения были выделены очень частые (≥10%), частые (≥1% и <10%), нечастые (≥0.1% и <1%) и редкие (≥ 0.01% и <0.1%) побочные реакции.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергический отек, ангионевротический отек; редко – аллергическая реакция.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – нарушение чувствительности, сонливость, нарушения сна; редко – обморок, амнезия, судороги.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушения зрения, гиперемия конъюнктивы глазного яблока, нарушения цветовосприятия, боль в глазных яблоках и дискомфорт в глазах, фотофобия; редко – повышение внутриглазного давления, конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – звон в ушах, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – вазодилатация; нечасто – сердцебиение, тахикардия; редко – стенокардия, инфаркт миокарда, желудочковые тахиаритмии, гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: часто – заложенность носа; нечасто – одышка, заложенность околоносовых пазух.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия; нечасто – тошнота, боли в животе, сухость во рту, диарея, гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь, гастрит, рвота, повышение уровня трансаминаз.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – эритема, сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – боль в спине, повышение уровня КФК, повышенный мышечный тонус и судороги.

Со стороны половой системы: нечасто – усиление эрекции; редко – приапизм.

Прочие: нечасто – плохое самочувствие; редко – боль в груди.

Сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда, ассоциированных по времени с приемом варденафила и сексуальной активностью, но не установлено, связано ли это состояние непосредственно с применением варденафила, или с сексуальной активностью, или с сопутствующими заболеваниями, или с комбинацией этих факторов. Имеются редкие сообщения о случаях развития передней ишемической нейропатии зрительного нерва (ПИНЗН), приводящей к нарушению зрения (включая стойкую утрату зрения), связанных по времени с приемом ингибиторов ФДЭ5, в т.ч. и препарата Левитра® ОДТ, у пациентов, многие из которых, имеют сопутствующие факторы риска развития этого состояния, такие как: анатомический дефект диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, гипертония, ИБС, гиперлипидемия и курение. Не установлено, связано ли развитие ПИНЗН непосредственно с применением ингибиторов ФДЭ5, или с имеющимися у пациента сопутствующими сосудистыми факторами риска и анатомическими дефектами, или с комбинацией этих факторов, или с другими причинами.

Сообщается о случаях нарушения зрения, включая временную или стойкую утрату зрения, которые связаны во времени с приемом ингибиторов ФДЭ5, в т.ч. и препарата Левитра® ОДТ. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с приемом ингибиторов ФДЭ5, или с сопутствующими сосудистыми факторами риска, или с другими причинами.

Отмечены немногочисленные случаи внезапной глухоты или потери слуха при использовании препаратов из группы ингибиторов ФДЭ5, в т.ч. и препарата Левитра® ОДТ. Не установлено, связаны ли эти случаи непосредственно с приемом препарата Левитра® ОДТ, с сопутствующими факторами риска потери слуха, с комбинацией этих факторов или с другими причинами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременное применение с нитратами или препаратами, которые являются донаторами оксида азота;
- одновременное применение с умеренно активными или мощными ингибиторами CYP3A4, такими как кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, эритромицин и кларитромицин;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Безопасность препарата Левитра® ОДТ не исследовалась и, пока соответствующие данные не получены, его применение не рекомендуется у пациентов со следующими состояниями:

- тяжелые нарушения функции печени;
- заболевания почек в терминальной стадии, требующие гемодиализа;
- артериальная гипотензия (систолическое АД в покое менее 90 мм рт. ст.);
- недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда (в течение последних 6 месяцев);
- нестабильная стенокардия;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, например, пигментный ретинит.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с анатомической деформацией полового члена (искривление, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), с заболеваниями, предрасполагающими к приапизму (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкемия). Пациентам со склонностью к кровотечениям и с обострением язвенной болезни, препарат следует назначать только после оценки соотношения польза/риск.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат не показан для применения у женщин, новорожденных и детей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До назначения препаратов, применяемых для лечения эректильной дисфункции, врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы, поскольку существует риск развития осложнений со стороны сердца во время сексуальной активности. Варденафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что может сопровождаться незначительным или умеренным снижением АД. Пациенты с обструкцией путей оттока из левого желудочка, например, с аортальным стенозом, идиопатическим гипертрофическим субаортальным стенозом, могут быть чувствительными к действию вазодилататоров, включая ингибиторы ФДЭ5.

У мужчин, которым не показана сексуальная активность вследствие сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания, препараты для лечения эректильной дисфункции не должны применяться.

При использовании препарата Левитра® ОДТ в терапевтических (10 мг) или сверхтерапевтических (80 мг) дозах отмечается удлинение интервала QT. Одновременное применение варденафила с другими препаратами, оказывающими подобное влияние на интервал QT, приводило к суммации эффектов на продолжительность интервала QT в сравнении с приемом каждого из этих препаратов по отдельности. Это должно учитываться при одновременном назначении препарата Левитра® ОДТ пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или пациентам, которые принимают препараты, удлиняющие интервал QT. В связи с этим назначения препарата Левитра® ОДТ следует избегать у пациентов с врожденным удлинением интервала QT и у пациентов, принимающих антиаритмические препараты класса I A (хинидин, прокаинамид) или класса III (амиодарон, соталол).

Безопасность и эффективность варденафила в комбинации с другими методами лечения эректильной дисфункции не изучалась, поэтому их совместное применение не рекомендуется.

Безопасность применения таблеток, диспергируемых в полости рта (10 мг), не изучалась у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (стадия В по Чайлд-Пью), поэтому не рекомендуется применение у данной категории пациентов.

На фоне приема препарата Левитра® ОДТ и других ингибиторов ФДЭ5 были зарегистрированы случаи преходящей потери зрения и неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва. При наступлении внезапной потери зрения необходимо прекратить прием препарата Левитра® ОДТ и срочно проконсультироваться с лечащим врачом.

Сочетанная терапия альфа-адреноблокаторами и варденафилом может сопровождаться развитием артериальной гипотензии с соответствующей клинической картиной, поскольку эти препараты обладают вазодилатирующим эффектом. Сочетанное назначение варденафила и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей АД на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом варденафил нужно назначать в минимальной рекомендованной дозе, составляющей 5 мг. Пациентам, получающим лечение альфа-адреноблокаторами, не следует применять в качестве начальной дозы препарат Левитра® ОДТ в виде таблеток, диспергируемых в полости рта (10 мг). Не следует принимать варденафил в одно и тоже время с альфа-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина или алфузозина, прием которых может совпадать по времени с приемом варденафила. Между приемом варденафила и других альфа-адреноблокаторов следует соблюдать временной интервал. В случае приема подобранной дозы варденафила терапию альфа-адреноблокаторами следует начинать с минимальной дозы. Постепенное увеличение дозы альфа-адреноблокаторов больным, получающим препараты из группы ингибиторов ФДЭ5, может вести к дальнейшему снижению АД.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, содержат 1.8 мг аспартама, источник фенилаланина, что следует учитывать при наличии у пациента фенилкетонурии.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, содержат 7.96 мг сорбитола. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости фруктозы не должны принимать данный препарат.

Дополнительные данные по безопасности

Не установлено токсического (включая репродуктивную токсичность), генотоксического и канцерогенного действия варденафила.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Перед тем, как управлять транспортными средствами и механизмами, пациенты должны знать, как они реагируют на прием препарата Левитра® ОДТ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Оценка побочных эффектов проводилась при назначении варденафила в дозе до 120 мг/сут.

При назначении варденафила в дозе до 80 мг 1 раз/сут и в дозе до 40 мг несколько раз в сутки не наблюдалось развития серьезных побочных реакций. При применении доз варденафила от 80 мг до 120 мг увеличивается риск развития побочных эффектов.

При применении варденафила в дозе 40 мг 2 раза/сут отмечались выраженные боли в пояснице без признаков токсического действия на мышечную и нервную системы.

В случаях передозировки следует проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку варденафил в высокой степени связывается с белками плазмы, и лишь незначительное количество препарата выводится почками, эффективность гемодиализа маловероятна.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Варденафил метаболизируется преимущественно с участием печеночных ферментов системы цитохрома P450, а именно изоформы 3A4, а также с некоторым участием изоформ 3A5 и 2C9. Ингибиторы этих ферментов могут снижать клиренс варденафила.

Циметидин (400 мг 2 раза/сут): неспецифический ингибитор цитохрома P450 не оказывает влияния на величину показателей AUC и C_{max} варденафила (20 мг) при их одновременном применении.

Препарат Левитра® ОДТ противопоказан при одновременном применении с умеренно активными или мощными ингибиторами CYP3A4, такими как *кетоконазол, итраконазол, ритонавир, индинавир, эритромицин и кларитромицин.* При сочетанном применении препарата Левитра® ОДТ с кетоконазолом, итраконазолом, индинавиром и ритонавиром (потенциальные ингибиторы CYP3A4) можно ожидать значительное повышение концентрации варденафила в плазме.

Нитраты, донаторы оксида азота: прием варденафила (10 мг) в период от 24 ч до 1 ч, предшествующий приему *нитроглицерина* (0.4 мг сублингвально), не вызывает усиления его гипотензивного эффекта при приеме у здоровых субъектов. В дозе 20 мг за 1-4 ч до приема нитратов (0.4 мг сублингвально) варденафил усиливает их гипотензивное действие, но, если варденафил назначается за 24 ч, то усиления гипотензивного действия нитратов не происходит при приеме у здоровых субъектов среднего возраста.

Никорандил является активатором калиевых каналов и содержит в своем составе нитрогруппу. Наличие нитрогруппы в составе никорандила обуславливает высокую вероятность его взаимодействия с варденафилом.

Однако не имеется достаточной информации о потенциальных гипотензивных эффектах варденафила при одновременном применении с нитратами. В связи с этим данная комбинация противопоказана.

Варденафил (20 мг) не изменяет показатели AUC и C_{max} *глибенкламида* (глибурида в дозе 3.5 мг) при их совместном применении. Также показано, что фармакокинетика варденафила не изменяется при его одновременном применении с глибенкламидом.

Фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия (влияние на протромбиновое время и факторы свертывания II, VII, X) не отмечаются при совместном применении варденафила (20 мг) с *варфарином* (25 мг). Одновременное применение с варфарином не изменяет фармакокинетику варденафила.

Не отмечено значимого фармакокинетического взаимодействия между варденафилом (20 мг) и *нифедипином* (30 мг или 60 мг). Сочетанный прием варденафила и нифедипина не приводит к значимому фармакодинамическому взаимодействию: варденафил вызывает в сравнении с плацебо дополнительное снижение систолического и диастолического АД при измерении в положении лежа на спине в среднем на 5.9 мм рт.ст. и 5.2 мм рт.ст. соответственно.

Поскольку известно, что *альфа-адреноблокаторы* вызывают снижение АД, особенно постуральную гипотензию и обморок, вопрос взаимодействия альфа-адреноблокаторов и варденафила при совместном применении тщательно изучался.

Оценка АД и пульса в течение 10 ч после приема варденафила в дозировке 5 мг или 10 мг, назначенного через 4 ч после приема *алфузозина*, не выявила клинически значимого дополнительного снижения максимального среднего АД по сравнению с плацебо. У одного пациента произошло снижение систолического АД от исходного более чем на 30 мм рт.ст. в положении стоя после приема варденафила в дозе 5 мг. У другого пациента наблюдалось снижение систолического АД от исходного более чем на 30 мм рт.ст. в положении стоя после приема варденафила в дозе 10 мг. Случаев снижения систолического АД в положении стоя ниже 85 мм рт.ст. в этом случае выявлено не было. Сообщалось о наличии головокружения у двух пациентов после приема варденафила в дозе 5 мг, у одного пациента – приема 10 мг варденафила, и у одного – после приема плацебо. Так как для выявления максимальных потенциальных взаимодействий был выбран 4-часовой интервал между приемами доз варденафила и алфузозина, соблюдение интервала времени между приемом препаратов не требуется. Случаев обмороков в этом случае и при одновременном применении варденафила с *тамсулозином* или *теразозином* выявлено не было.

Сочетанное назначение варденафила и альфа-адреноблокаторов допустимо только при наличии стабильных показателей АД на фоне приема альфа-адреноблокаторов, при этом варденафил нужно назначать с минимальной рекомендованной дозы, составляющей 5 мг. Однако препарат Левитра® ОДТ в форме таблеток, диспергируемых в полости рта, не должен назначаться в качестве начальной дозы при одновременной терапии с альфа-адреноблокаторами. Не следует принимать варденафил в одно и то же время с альфа-адреноблокаторами, за исключением тамсулозина и алфузозина, прием которых может совпадать по времени с приемом препарата Левитра® ОДТ. Между приемом варденафила и других альфа-адреноблокаторов следует соблюдать временной интервал. При одновременном назначении теразозина и варденафила необходимо соблюдать 6-ти часовой интервал между приемом препаратов.

Одновременное применение *дигоксина* (0.375 мг) и варденафила (20 мг) через день в течение более 14 дней не сопровождается их взаимодействием.

Однократный прием *антацида (магния гидроксид/алюминия гидроксид)* не влияет на показатели AUC и C_{max} варденафила.

Биодоступность варденафила (20 мг) также не нарушается при его сочетании с блокатором гистаминовых H_2-рецепторов *ранитидином* (150 мг 2 раза/сут).

Варденафил (10 мг и 20 мг) не влияет на длительность кровотечения, когда применяется в качестве монотерапии и в комбинации с *ацетилсалициловой кислотой* в низкой дозе (2 таб. по 81 мг).

Варденафил (20 мг) не потенцирует гипотензивный эффект *этанола* (0.5 г/кг массы тела), фармакокинетика варденафила не нарушается.

Ацетилсалициловая кислота, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики и противодиабетические препараты (препараты сульфонилмочевины и метформин), слабые ингибиторы CYP3A4 не влияют на фармакокинетику варденафила.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

ЛЕВОЛЕТ® Р (LEVOLET R)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, капсуловидной формы, двояковыпуклые, с тиснением "RDY" на одной стороне и "279" – на другой.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат	256.233 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101 и Avicel PH 102), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, кросповидон, гипромеллоза (15 cps), магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: краситель опадрай белый OY 58900 (гипромеллоза 5 cP, титана диоксид, макрогол 400).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, капсуловидной формы, двояковыпуклые, с тиснением "RDY" на одной стороне и "280" – на другой.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат	512.466 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	500 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101 и Avicel PH 102), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, кросповидон, гипромеллоза (15 cps), магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: краситель опадрай белый OY 58900 (гипромеллоза 5 cP, титана диоксид, макрогол 400).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальный препарат группы фторхинолонов широкого спектра действия. Блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах.

Левофлоксацин активен в отношении следующих штаммов микроорганизмов, как в условиях in vitro, так и in vivo.

Dr. Reddy's
левофлоксацин
Антибактериальное средство
ЛЕВОЛЕТ ®Р
250 мг
10 таблеток, покрытых плёночной оболочкой
Dr. Reddy's
левофлоксацин
Антибактериальное средство
ЛЕВОЛЕТ ®Р
500 мг
10 таблеток, покрытых плёночной оболочкой

Чувствительные микроорганизмы (МПК ≤ 2 мг/мл)

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Corynebacterium diphtheriae, Enterococcus spp. (в т.ч. Enterococcus faecalis), Listeria monocytogenes, Staphylococcus spp. (коагулаза-отрицательные метициллин-чувствительные/умеренно чувствительные штаммы, лейкотоксинсодержащие штаммы), включая Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные штаммы), Staphylococcus epidermidis (метициллин-чувствительные штаммы); Streptococcus spp. групп C и G, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae (пенициллин-чувствительные/умеренно-чувствительные/резистентные штаммы), Streptococcus pyogenes, Streptococcus группы viridans (пенициллин-чувствительные/резистентные штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Acinetobacter spp. (в т.ч. Acinetobacter baumannil), Actinobacillus actinomycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Enterobacter spp. (в т.ч. Enterobacter cloacae), Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae (ампициллин-чувствительные/резистентные штаммы), Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella spp. (в т.ч. Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae), Moraxella catarrhalis (продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазу штаммы), Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae (продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу штаммы), Neisseria meningitidis, Pasteurella spp. (в т.ч. Pasteurella conis, Pasteurella dagmatis, Pasteurella multocida), Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp. (в т.ч. Providencia rettgeri, Providencia stuartii), Pseudomonas spp. (в т.ч. Pseudomonas aeruginosa), Serratia spp. (в т.ч. Serratia marcescens), Salmonella spp.

Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterium spp., Veilonella spp.

Другие микроорганизмы: Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp., Mycobacterium spp. (в т.ч. Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma hominis), Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia spp., Ureaplasma urealyticum.

Умеренно чувствительные микроорганизмы (МПК ≥ 4 мг/л)

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Corynebacterium urealyticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis (метициллин-резистентные штаммы), Staphylococcus haemolyticus (метициллин-резистентные штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Burkholderia cepacia, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli.

Анаэробные микроорганизмы: Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovatus, Prevotella spp., Porphyromonas spp.

Устойчивые микроорганизмы (МПК ≥ 8 мг/л)

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Corynebacterium jeikeium, Staphylococcus aureus (метициллин-резистентные штаммы), прочие Staphylococcus spp. (коагулаза-отрицательные метициллин-резистентные штаммы).

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Alcaligenes xylosoxidans.

Другие микроорганизмы: Mycobacterium avium.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи мало влияет на скорость и полноту абсорбции. Биодоступность – 99%. TC_{max} – 1-2 ч; при приеме в дозах 250 и 500 мг средняя величина C_{max} в плазме составляет 2.8 и 5.2 мкг/мл соответственно.

Распределение

Связывание с белками плазмы – 30-40%.

Хорошо проникает в органы и ткани: легкие, слизистую оболочку бронхов, мокроту, органы мочеполовой системы, полиморфно-ядерные лейкоциты, альвеолярные макрофаги.

Метаболизм

В печени небольшая часть левофлоксацина окисляется и/или дезацетилируется.

Выведение

При приеме внутрь $T_{1/2}$ составляет 6-8 ч. Выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Почечный клиренс составляет 70% общего клиренса. Менее 5% левофлоксацина экскретируется в виде метаболитов. В моче за период 24 ч обнаруживается в неизмененном виде 70%, а за 48 ч – 87% принятой внутрь. В кале за период 72 ч выявляется 4% принятой внутрь дозы дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности уменьшение клиренса препарата и его выведения почками зависит от степени снижения КК.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания легкой и средней степени тяжести, вызванные чувствительными к препарату возбудителями:

- инфекции нижних дыхательных путей (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония);
- инфекции ЛОР-органов (острый синусит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- в составе комплексной терапии лекарственно устойчивых форм туберкулеза;
- осложненные инфекции почек и мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- простатит;
- септицемия/бактериемия, связанная с указанными выше показаниями;
- интраабдоминальные инфекции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки принимают внутрь, до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

Пациентам с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (КК >50 мл/мин) препарат рекомендуется назначать в следующих дозах.

При *синусите* – по 500 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 10-14 дней.

При *обострении хронического бронхита* – по 250-500 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 10-14 дней.

При *внебольничной пневмонии* – по 500 мг 1-2 раза/сут. Курс лечения – 7-14 дней.

При *неосложненных инфекциях мочевыводящих путей* – по 250 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 3 дня.

При *осложненных инфекциях мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)* – по 250 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 7-10 дней.

При *простатите* – по 500 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 28 дней.

При *септицемии/бактериемии* – по 500 мг 1-2 раза/сут. Курс лечения – 10-14 дней.

При *интраабдоминальной инфекции* – по 500 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 7-14 дней, в комбинации с антибактериальными препаратами, действующими на анаэробную флору.

При *инфекциях кожи и мягких тканей* – по 250 мг 1-2 раза/сут или по 500 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 7-14 дней.

В *составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза* – по 500-1000 мг 1 раз/сут. Курс лечения – до 3 мес.

Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция режима дозирования, в зависимости от величины КК.

Клиренс креатинина	Дозы для приема внутрь*		
	250 мг/24 ч	500 мг/24 ч	500 мг/12ч
	первая доза 250 мг	первая доза 500 мг	первая доза 500 мг
50-20 мл/мин	затем 125 мг/24 ч	затем 250 мг/24 ч	затем 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	затем 125 мг/48 ч	затем 125 мг/24 ч	затем 125 мг/12 ч
<10 мл/мин (включая гемодиализ и постоянный амбулаторный перитонеальный диализ)	затем 125 мг/48 ч	затем 125 мг/24 ч	затем 125 мг/24 ч

* – Дозы определяются характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя.

После **гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа** не требуется введения дополнительных доз.

При **нарушении функции печени** не требуется специального подбора доз, поскольку левофлоксацин метаболизируется в печени незначительно.

Продолжительность лечения, в зависимости от течения заболевания, составляет не более 14 дней. Как и при применении других антибиотиков, лечение препаратом Леволет® Р рекомендуется продолжать в течение минимум 48-72 ч после нормализации температуры тела или после достоверной эрадикации возбудителя.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов классифицируется в зависимости частоты встречаемости случая: часто (1-10%), иногда (0.1-1%), редко (0.01-0.1%), очень редко (менее 0.01%), включая отдельные сообщения.

Со стороны системы кроветворения: иногда – эозинофилия, лейкопения; редко – нейтропения, тромбоцитопения; очень редко – выраженный агранулоцитоз; в отдельных случаях – гемолитическая анемия, панцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, диарея, повышение активности АЛТ, АСТ, дисбактериоз; иногда – потеря аппетита, рвота, боли в животе, нарушения пищеварения, гипербилирубинемия; редко – диарея с кровью (в очень редких случаях это может являться признаком воспаления кишечника или псевдомембранозного колита); очень редко – гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, снижение АД; очень редко – сосудистый коллапс; в отдельных случаях – удлинение интервала QT.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: иногда – головная боль, головокружение, сонливость, нарушения сна; редко – парестезии в кистях, дрожь, беспокойство, состояния страха, приступы судорог и спутанность сознания; очень редко – психотические реакции типа галлюцинаций и депрессий, расстройства движений.

Со стороны органов чувств: очень редко – нарушения зрения и слуха, обоняния, вкусовой и тактильной чувствительности.

Со стороны обмена веществ: очень редко – гипогликемия (проявляющаяся резким повышением аппетита, нервозностью, испариной, дрожью); в отдельных случаях – обострение имеющейся порфирии.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – гиперкреатининемия; очень редко – ухудшение функции почек вплоть до острой почечной недостаточности (например, вследствие аллергических реакций – интерстициальный нефрит).

Со стороны костно-мышечной системы: редко – поражения сухожилий (включая тендинит), суставные и мышечные боли; очень редко – разрыв сухожилия (в т.ч. разрыв ахиллова сухожилия, который может носить двусторонний характер и проявляться в течение 48 ч после начала лечения), мышечная слабость (имеет особое значение для больных миастенией); в отдельных случаях – рабдомиолиз.

Аллергические реакции: иногда – зуд и покраснение кожи; редко – анафилактические и анафилактоидные реакции (проявляющиеся такими симптомами, как крапивница, бронхоспазм и возможное тяжелое удушье, а также – в редких случаях – отеки лица, гортани); очень редко – резкое снижение АД, анафилактический шок; в отдельных случаях – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и экссудативная многоформная эритема, аллергический пневмонит, васкулит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень редко – фотосенсибилизация.

Прочие: иногда – астения; очень редко – стойкая лихорадка, развитие суперинфекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эпилепсия;
- поражения сухожилий, связанные с приемом хинолонов в анамнезе;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам.

С *осторожностью* следует назначать препарат при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пациентам пожилого возраста (высокая вероятность наличия сопутствующего снижения функции почек).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения необходимо избегать солнечного и искусственного ультрафиолетового облучения во избежание повреждения кожных покровов (фотосенсибилизация).

При появлении признаков тендинита, псевдомембранозного колита, аллергических реакций левофлоксацин немедленно отменяют.

Следует иметь в виду, что у больных с поражением головного мозга в анамнезе (инсульт, тяжелая травма) возможно развитие судорог, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы повышается риск развития гемолиза.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении транспортных средств и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, эрозивные поражения слизистых оболочек ЖКТ, удлинение интервала QT, спутанность сознания, головокружение, судороги.

Лечение: симптоматическое, диализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Увеличивает $T_{1/2}$ циклоспорина.

Полноту всасывания левофлоксацина снижают лекарственные средства, угнетающие моторику кишечника, сукральфат, антацидные лекарственные средства, содержащие соли алюминия и магния, а также препараты, содержащие соли железа (необходим перерыв между приемом не менее 2 ч).

НПВС, теофиллин повышают судорожную готовность.

ГКС повышают риск разрыва сухожилий.

Циметидин и лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C; не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.
Представительство в России
115035 Москва
Овчинниковская наб. 20, стр. 1, эт. 6
Тел: (495) 795-39-39; Факс: (495) 795-39-08

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
VIDAL
VIDAL
VIDAL

ЛЕВОЛЕТ® Р (LEVOLET R)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий прозрачный или слабо опалесцирующий бледно-желтого цвета.

	1 мл	1 фл.
левофлоксацина гемигидрат	5.12 мг	512 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	5 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: декстроза, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода д/и.

100 мл – флаконы из полиэтилена низкой плотности (1) – пачки картонные.

левофлоксацин
5 мг/мл
Противомикробное средство
ЛЕВОЛЕТ® Р
Раствор для инфузий
100 мл

ЛЕВОСТАР (LEVOSTAR)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS hf. (Исландия)
или ACTAVIS Ltd. (Мальта)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой "L" – на другой.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат	256.23 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	250 мг

Вспомогательные вещества: натрия стеарилфумарат – 6.4 мг, кросповидон (полипласдон XL) – 12.8 мг, кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил 200) – 1.6 мг, коповидон (пласдон S-630) – 16 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 26.97 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II розовый 31К34554 (лактозы моногидрат – 3.84 мг, HPMC 2910/гипромеллоза 15cP – 2.688 мг, титана диоксид – 2.2886 мг, триацетин – 0.768 мг, краситель железа оксид красный – 0.0096 мг, краситель железа оксид желтый – 0.0058 мг).

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой "L" – на другой.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат	512.46 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия стеарилфумарат – 12.8 мг, кросповидон (полипласдон XL) – 25.6 мг, кремния диоксид коллоидный безводный (аэросил 200) – 3.2 мг, коповидон (пласдон S-630) – 32 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 53.94 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II розовый 31К34554 (лактозы моногидрат – 7.68 мг, HPMC 2910/гипромеллоза 15cP – 5.376 мг, титана диоксид – 4.5772 мг, триацетин – 1.536 мг, краситель железа оксид красный – 0.0192 мг, краситель железа оксид желтый – 0.0116 мг).

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

actavis
Левостар 500 мг
Левофлоксацин
Противомикробное средство - фторхинолон
10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ЛЕВОФЛОКСАЦИН (LEVOFLOXACIN)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе видны два слоя.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат	256.23 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), примеллоза (кроскармеллоза натрия), кальция стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 4000, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе видны два слоя.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат	512.46 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	500 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), примеллоза (кроскармеллоза натрия), кальция стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 4000, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

☆ЛЕДИБОН® (LADYBON®)

TIBOLONE

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от белого до почти белого цвета, круглые, плоские, с гравировкой "е" на одной стороне.

	1 таб.
тиболон	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (микронизированный) – 12.50 мг, лактозы моногидрат (лактоза прямого прессования) – 74.50 мг, крахмал картофельный – 9.50 мг, аскорбил пальмитат – 0.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг.

28 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

28 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ЛЕДИБОН®
таблетки
ТИБОЛОН
84 таблетки
Каждая таблетка содержит: тиболон 2.5 мг.
Препарат содержит лактозы моногидрат.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоклимактерический препарат.

При приеме внутрь тиболон быстро метаболизируется с образованием трех соединений, которые определяют фармакодинамические характеристики препарата Ледибон®. Два метаболита тиболона (3α-гидрокситиболон и 3β-гидрокситиболон) обладают эстрогеноподобной активностью, в то время как третий метаболит – Δ4-изомер тиболона обладает гестагеноподобной и андрогеноподобной активностью.

Препарат Ледибон® восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе, облегчая связанные с их недостатком симптомы, такие как вазомоторные расстройства ("приливы", повышенное потоотделение ночью), раздражительность, сухость и дискомфорт во влагалище, снижение настроения и либидо и прочее.

Ледибон® предотвращает потерю костной массы после наступления менопаузы или удаления яичников.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и метаболизм

Абсорбция высокая.

Метаболизируется в печени с образованием гидрофильных продуктов, часть из которых фармакологически активна.

Выведение

Выводится почками (в т.ч. метаболиты) и через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе;
- профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов и при непереносимости других групп препаратов, применяемых для профилактики остеопороза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Ледибон® следует принимать по истечении 12 мес после последней естественной менструации. Если препарат Ледибон® начать принимать раньше указанного срока, то увеличивается вероятность нерегулярных кровянистых выделений/кровотечений из влагалища.

Перед началом применения препарата Ледибон® следует исключить злокачественные новообразования органов репродуктивной системы, независимо от того, принимает женщина другой препарат ЗГТ или нет, особенно в случае появления кровянистых выделений из половых путей.

При лечении препаратом Ледибон® нет необходимости добавлять гестагенсодержащие препараты.

Рекомендуемая доза препарата – 1 таб./сут. Предпочтительно принимать препарат в одно и то же время суток, таблетки следует проглатывать, запивая водой.

Правила приема таблеток

Блистеры с препаратом Ледибон® маркированы днями недели. Следует начинать применение препарата с приема таблетки, отмеченной текущим днем. Например, если день приема совпадает с понедельником, то необходимо принять таблетку, отмеченную понедельником, из верхнего ряда блистера. Далее следует принимать таблетки, согласно дням недели. Из следующего блистера таблетки принимаются без пропусков и перерывов. Не следует допускать пропуска в применении препарата при смене блистера или упаковки.

Пропуск приема таблетки

Если пропущен прием очередной таблетки, дальнейшая тактика зависит от времени опоздания от запланированного приема. Если пропуск составляет *менее 12 ч*, необходимо принять пропущенную таблетку, как можно скорее. Если опоздание в приеме таблеток составило *более 12 ч*, следует пропустить прием, и принять следующую таблетку в обычное время. Не рекомендуется принимать 2 таблетки одновременно для восполнения пропущенной дозы.

Переход с циклического или непрерывного режима применения препарата для ЗГТ на тиболон

При переходе с циклического режима применения препарата для ЗГТ лечение препаратом Ледибон® необходимо начинать на следующий день после завершения предыдущей схемы лечения. В случае перехода с непрерывного режима применения комбинированного препарата для ЗГТ лечение можно начинать в любое время.

У **пациенток пожилого возраста** коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В данном разделе описываются нежелательные эффекты, которые были зарегистрированы в ходе 21 плацебо-контролируемого исследования (включая исследование "Оценка влияния тиболона на частоту возникновения новых переломов позвонков у женщин в постменопаузе с остеопорозом" (LIFT) [Long Term Intervention on Fractures with Tibolone]) с участием 4079 женщин, получавших тиболон в терапевтических дозах (1.25 или 2.5 мг), и 3476 женщин, получавших плацебо. Длительность лечения в данных исследованиях составляла от 2 мес до 4.5 лет. Ниже приведены нежелательные эффекты, которые статистически достоверно чаще имели место при лечении тиболоном, чем при применении плацебо.

Со стороны пищеварительной системы: часто (>1% и <10%) – боль внизу живота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто (>1% и <10%) – усиление роста волос, в т.ч. на лице; нечасто (>0.1% и <1%) – акне.

Со стороны половой системы и молочной железы: часто (>1% и <10%) – выделения из влагалища, утолщение эндометрия, кровянистые выделения или кровотечение из влагалища, боль в молочных железах, генитальный зуд, кандидозный вульвовагинит, боли в области таза, дисплазия шейки матки, вульвовагинит; нечасто (>0.1% и <1%) – микоз, нагрубание молочных желез, болезненность сосков.

Лабораторные и инструментальные данные: часто (>1% и <10%) – увеличение массы тела, отклонения результатов мазка из шейки матки[1].

[1] Отклонение от нормальных значений цитологических характеристик цервикального эпителия.

Большинство побочных эффектов носило слабовыраженный характер. Число случаев патологии шейки матки (рак шейки матки) не увеличивалось при применении препарата Ледибон® по сравнению с плацебо. Другими возможными побочными эффектами могут быть (частота не установлена): головокружение, головная боль, мигрень; депрессия; кожные высыпания, зуд кожи, себорейный дерматит; нарушения зрения (включая нечеткость зрения); желудочно-кишечные расстройства (диарея, метеоризм); задержка жидкости в организме, периферические отеки; боль в суставах и в мышцах; нарушения функции печени (включая повышение активности трансаминаз).

Риск развития рака молочной железы

У женщин, получающих терапию комбинированными (эстроген/гестаген) препаратами более 5 лет, отмечалось двукратное увеличение частоты диагностирования рака молочной железы. Любой повышенный риск у пациенток, получающих только эстроген или тиболон, существенно ниже, чем риск, наблюдаемый у пациенток, получающих терапию комбинированными (эстроген/гестаген) препаратами. Уровень риска зависит от продолжительности применения.

Таблица 1. Предполагаемый дополнительный риск развития рака молочной железы после 5 лет применения (по данным "Исследования миллиона женщин")

Возрастная группа (годы)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, ранее не получавших ЗГТ, за период 5 лет	Отношение риска* (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ЗГТ свыше 5 лет (95% ДИ)
ЗГТ только эстрогеном			
50-65	9-12	1.2	1-2 (0-3)
Терапия комбинированными (эстроген/гестаген) препаратами			
50-65	9-12	1.7	6 (5-7)
Тиболон			
50-65	9-12	1.3	3 (0-6)

ДИ – доверительный интервал;

* – суммарное отношение рисков. Отношение рисков не является постоянным, оно возрастает с увеличением продолжительности применения.

Риск развития рака эндометрия

Самый высокий риск развития рака эндометрия наблюдался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем женщин, которые на начальном этапе не были обследованы на наличие патологии эндометрия, таким образом, дизайн исследования был приближен к условиям клинической практики (исследование LIFT, средний возраст 68 лет). В данном исследовании не было случаев рака эндометрия, диагностированного в группе плацебо (n=1773) после наблюдения в течение 2.9 лет, по сравнению с 4 случаями рака эндометрия в группе, получавшей тиболон (n=1746), что соответствует диагностике 0.8 дополнительного случая рака эндометрия на 1000 женщин, получавших тиболон в течение 1 года в данном исследовании.

Риск развития ишемического инсульта

Относительный риск развития ишемического инсульта не зависит от возраста или длительности приема препарата, но абсолютный риск сильно зависит от возраста. Общий риск развития ишемического инсульта у женщин, принимающих тиболон, будет увеличиваться с возрастом.

Рандомизированное контролируемое исследование в течение 2.9 лет установило 2.2-кратное увеличение риска развития инсульта у женщин (средний возраст 68 лет), принимавших тиболон в дозе 1.25 мг (28/2249) по сравнению с плацебо (13/2257). Большинство (80%) инсультов были ишемическими.

Абсолютный риск развития инсульта зависит от возраста. Так, абсолютный риск за период 5 лет составляет 3 случая на 1000 женщин в возрасте 50-59 лет и 11 случаев на 1000 женщин в возрасте 60-69 лет.

Для женщин, принимающих тиболон в течение 5 лет, можно ожидать около 4 дополнительных случаев на 1000 пациенток в возрасте 50-59 лет и 13 дополнительных случаев на 1000 пациенток в возрасте 60-69 лет.

Были отмечены и другие нежелательные явления, связанные с применением препаратов для ЗГТ (эстрогенсодержащие препараты, комбинированные (эстроген/гестаген) препараты, тиболон). Продолжительное применение препаратов для ЗГТ, содержащих только эстроген, и комбинированных (эстроген/гестаген) препаратов было связано с незначительным повышением риска развития рака яичников. По данным "Исследования миллиона женщин" [Million Women Study] ЗГТ в течение 5 лет приводила к 1 дополнительному случаю рака на 2500 пациенток. Это исследование показало, что относительный риск возникновения рака яичников при применении тиболона аналогичен риску при применении других препаратов для ЗГТ. Применение тиболона связано с увеличением относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, в 1.3-3 раза. Подобное явление чаще происходит во время первого года применения препарата.

Таблица 2. Дополнительный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при применении свыше 5 лет по результатам исследования "Инициатива здоровья женщин"

Возрастная группа (годы)	Частота заболеваний на 1000 женщин в группе плацебо свыше 5 лет	Отношение рисков (95% ДИ)	Дополнительные случаи на 1000 пациенток, получавших ЗГТ свыше 5 лет (95% ДИ)
*Только эстроген перорально**			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (3-10)
Комбинация эстроген-гестаген перорально			
50-59	4	2.3 (1.2-4.3)	5 (1-13)

* У женщин с удаленной маткой

Отмечается незначительное увеличение риска развития ишемической болезни сердца у пациенток старше 60 лет, получающих ЗГТ комбинированными (эстроген/гестаген) препаратами. Нет никаких оснований полагать, что риск развития инфаркта миокарда при приеме тиболона отличается от риска при применении других видов ЗГТ; повышение АД; панкреатит; заболевания желчного пузыря (желчнокаменная болезнь, холецистит); кожные заболевания: хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, сосудистая пурпура; деменция при начале терапии в возрасте старше 65 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- период менее года после последней менструации;
- гормонозависимые опухоли (в т.ч. подозрение на них);
- тромбофлебит, тромбоэмболия (в т.ч. в анамнезе);
- тяжелые нарушения функции печени;
- острое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе, после которого показатели функции печени не вернулись к норме;
- печеночная недостаточность;
- злокачественные или доброкачественные опухоли печени (в т.ч. аденома печени) в настоящее время или в анамнезе;
- диагностированный (в т.ч. в анамнезе) рак молочной железы или подозрение на него;
- диагностированные (в т.ч. в анамнезе) злокачественные эстрогензависимые опухоли (например, рак эндометрия) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- нелеченая гиперплазия эндометрия;
- тромбозы (венозные или артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз и тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения);
- диагностированные тромбофлебические состояния (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина III);
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия), в настоящее время или в анамнезе;
- выраженные или многочисленные факторы риска развития венозного или артериального тромбоза (в т.ч. фибрилляция предсердий, осложненные поражения клапанного аппарата сердца и подострый бактериальный эндокардит, неконтролируемая артериальная гипертензия, расширенное оперативное вмешательство, сопровождающееся длительной иммобилизацией, обширная травма, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м^2), курение в возрасте старше 35 лет;
- сердечно-сосудистая недостаточность в стадии декомпенсации;
- порфирия;
- отосклероз, возникший при предыдущей беременности или при применении гормональных контрацептивных препаратов в анамнезе;
- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы lapp, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу препарата.

С осторожностью

Если какое-либо из приведенных ниже состояний/заболеваний имеется в настоящее время, наблюдалось ранее и/или обострялось при беременности или предыдущей гормонотерапии, пациентка должна находиться под тщательным наблюдением врача. К таким состояниям/заболеваниям относятся:

- сердечно-сосудистая недостаточность без признаков декомпенсации;
- наличие факторов риска эстрогензависимых опухолей (например, наличие рака молочной железы у ближайших родственников (мать, сестры));
- контролируемая артериальная гипертензия;
- повышение концентрации холестерина в крови;
- нарушения углеводного обмена, сахарный диабет как при наличии, так и при отсутствии осложнений;
- желчнокаменная болезнь;
- мигрень или сильная головная боль;
- СКВ;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- почечная недостаточность;
- отосклероз, не связанный с беременностью или предшествующим применением гормональных контрацептивных препаратов.

Следует принимать во внимание, что эти состояния/заболевания могут рецидивировать или обостряться во время лечения тиболоном.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Ледибон® при беременности противопоказано. В случае наступления беременности во время применения препарата Ледибон®, лечение необходимо немедленно прекратить.

Применение препарата в период лактации (грудного вскармливания) не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Ледибон® не предназначен для применения в качестве контрацептивного средства и не защищает от нежелательной беременности.

Решение о начале применения препарата Ледибон® должно быть основано на оценке соотношения "польза/риск" с учетом всех индивидуальных факторов риска, а у женщин старше 60 лет следует также принять во внимание повышение риска развития инсультов.

Для лечения постменопаузных симптомов препарат Ледибон® необходимо назначать только в отношении симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо не менее одного раза в год проводить тщательную оценку риска и пользы терапии, и следует продолжать терапию препаратом Ледибон® лишь в период времени, когда польза от терапии превышает риск.

Необходимо тщательно оценить риск развития инсульта, риск развития рака молочной железы и рака эндометрия у каждой женщины с интактной маткой, учитывая все индивидуальные факторы риска, частоту возникновения и особенности обоих видов рака и инсульта с точки зрения излечиваемости, заболеваемости и смертности.

Доказательства относительного риска, связанного с ЗГТ или применением тиболона для лечения преждевременной менопаузы, ограничены. Вместе с тем, соотношение польза/риск у женщин с преждевременной менопаузой может быть более благоприятным, чем у женщин старшего возраста, из-за низкого абсолютного уровня риска у более молодых женщин.

Медицинское обследование/наблюдение

До начала или возобновления терапии препаратом Ледибон® следует собрать индивидуальный и семейный медицинский анамнез.

Физикальное обследование (включая обследование органов малого таза и молочных желез) следует проводить с учетом данных анамнеза, абсолютных и относительных противопоказаний. Во время терапии рекомендованы профилактические повторные осмотры, частота и характер которых определяются индивидуальными особенностями пациентки, но не реже 1 раза в 6 мес. В частности, женщина должна быть информирована о необходимости сообщения врачу об изменениях в молочных железах.

Обследования, включая соответствующие методы визуализации, например, маммографию, необходимо проводить в соответствии с принятой в настоящее время схемой обследования, адаптированной к клиническим потребностям каждой пациентки, но не реже 1 раза в 6 мес.

Причины для немедленной отмены терапии и незамедлительного обращения к врачу

Терапию следует прекратить в случае выявления противопоказания и/или при следующих состояниях/заболеваниях:

- желтуха или ухудшение функции печени;
- внезапное повышение АД, отличающееся от обычных показателей АД, характерных для пациентки;
- возникновение головной боли типа мигрени.

Гиперплазия и рак эндометрия

Данные рандомизированных контролируемых клинических исследований противоречивы, однако данные наблюдательных исследований показали увеличение риска развития гиперплазии или рака эндометрия у женщин, принимающих тиболон. Эти исследования показали, что риск развития рака эндометрия повышается с увеличением продолжительности применения препарата. Тиболон может увеличивать толщину эндометрия, измеряемую с помощью трансвагинального УЗИ.

В течение первых месяцев лечения могут наблюдаться прорывные кровотечения и кровянистые выделения.

При появлении кровянистых выделений/кровотечения на фоне применения препарата Ледибон®, которые продолжаются более 6 мес от начала применения препарата или начинаются через 6 мес после начала применения препарата и продолжаются даже после того, как пациентка прекратила применение препарата Ледибон®, необходимо обратиться к врачу – это может быть признаком гиперплазии эндометрия.

Рак молочной железы

Данные разных клинических исследований с точки зрения доказательной медицины в отношении риска развития рака молочной железы при приеме тиболона противоречивы, и требуется проведение дальнейших исследований.

Рак яичников

Рак яичников распространен значительно меньше, чем рак молочной железы. Длительную (не менее 5-10 лет) заместительную монотерапию эстрогенами связывали с незначительным повышением риска развития рака яичников. Некоторые исследования, включая исследование "Инициатива здоровья женщин" (WHI) [Women's Health Initiative], свидетельствуют о том, что длительная терапия комбинированными препаратами для ЗГТ может обладать аналогичным или несколько более низким риском. В "Исследовании миллиона женщин" было показано, что относительный риск развития рака яичников при применении тиболона был аналогичен риску, связанному с применением других видов ЗГТ.

Венозная тромбоэмболия

Препараты для ЗГТ, содержащие только эстрогены, или комбинированные препараты, содержащие эстроген и гестаген, могут увеличивать риск возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (т.е. тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии) в 1.3-3 раза, в особенности в течение первого года применения.

По данным эпидемиологического исследования с использованием баз данных Великобритании риск развития ВТЭ, связанный с применением тиболона, был ниже, чем риск, связанный с традиционными препаратами для ЗГТ, но в связи с тем, что в тот момент времени лишь небольшая часть женщин принимала тиболон, нельзя исключить незначительное увеличение риска по сравнению с женщинами, не принимавшими тиболон.

Пациентки с известными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск развития ВТЭ, и прием тиболона может увеличить этот риск, поэтому применение препарата данной популяцией пациенток противопоказано.

Факторами риска развития ВТЭ являются применение эстрогенов, пожилой возраст, обширное оперативное вмешательство, длительная иммобилизация, ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м^2), беременность и послеродовый период, СКВ и рак. У пациенток после проведенных хирургических вмешательств необходимо особое внимание уделять профилактическим мероприятиям для предупреждения ВТЭ в послеоперационный период. При необходимости продолжительной иммобилизации после операции рекомендовано временное прекращение применения препарата Ледибон® за 4-6 недель до проведения операции. Лечение не следует возобновлять до тех пор, пока у женщины не восстановится двигательная активность. Женщинам, у которых указание на ВТЭ в анамнезе отсутствует, но которые имеют родственников первой степени родства, имеющих указание в анамнезе на тромбоз в молодом возрасте, может быть предложен скрининг (следует информировать женщину, что при скрининге выявляется лишь часть тромбофилических состояний). Если выявлено тромбофилическое состояние, которое обособлено от тромбоза у родственников, или серьезное нарушение (например, дефицит антитромбина, протеина S, протеина C или комбинация нарушений), применение препарата Ледибон® противопоказано.

В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза/риск применения ЗГТ или тиболона.

Если после начала лечения развивается ВТЭ, применение препарата необходимо прекратить. Пациентку следует информировать о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении симптомов потенциальной тромбоэмболии (например, боль и односторонний отек нижней конечности, внезапная боль в груди, одышка).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В рандомизированных контролируемых исследованиях не получено доказательств защиты от инфаркта миокарда у женщин с наличием или отсутствием ИБС, которые получали ЗГТ комбинированными препаратами (эстроген/гестаген) или препаратами, содержащими только эстроген.

В эпидемиологических исследованиях с использованием базы GPRD не было получено доказательств защиты от инфаркта миокарда у женщин в постменопаузе, которые получали тиболон.

Ишемический инсульт

Терапия тиболоном увеличивает риск возникновения ишемического инсульта, начиная с первого года применения. Абсолютный риск возникновения инсульта строго зависит от возраста, и, следовательно, данный эффект тиболона тем больше, чем старше возраст. При возникновении необъяснимых мигренеподобных головных болей с или без нарушения зрения необходимо как можно быстрее обратиться к врачу. В этом случае не следует принимать препарат до тех пор, пока врач не подтвердит безопасность продолжения ЗГТ, поскольку такие головные боли могут быть ранним диагностическим признаком возможного инсульта.

Другие состояния

По имеющимся данным, применение тиболона приводило к значительному дозозависимому снижению холестерина ЛПВП (с -16.7% при дозе 1.25 мг до -21.8% при дозе 2.5 мг после 2 лет применения).

Также снижалась общая концентрация триглицеридов и ЛПОНП. Снижение концентрации общего холестерина и холестерина ЛПОНП не являлось дозозависимым. Концентрации холестерина ЛПНП не изменялись. Клиническое значение этих данных пока неизвестно.

Женщины с уже имеющейся гипертриглицеридемией должны находиться под тщательным наблюдением врача во время применения препарата Ледибон®, т.к. редкие случаи значительного повышения концентрации триглицеридов в плазме крови, способствующие развитию панкреатита, отмечались во время терапии эстрогенами при данном состоянии.

Лечение тиболоном приводит к очень небольшому снижению тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и общего T_4. Концентрация общего T_3 не изменяется. Ледибон® снижает концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тогда как концентрации кортикостероидсвязывающего глобулина (КСГ) и циркулирующего кортизола не изменяются.

Следует учитывать повышенный риск развития деменции в случае начала терапии тиболоном у женщин в возрасте старше 65 лет.

На фоне применения препарата Ледибон® существует вероятность задержки жидкости. В связи с этим необходимо тщательное наблюдение за пациентками с сердечной или почечной недостаточностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не отмечено какого-либо отрицательного действия препарата на концентрацию внимания и реакцию, способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: нарушение функции ЖКТ.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тиболон усиливает фибринолитическую активность крови, что может привести к усилению противосвертывающего действия антикоагулянтов, в частности варфарина, поэтому доза варфарина должна быть соответствующим образом откорректирована по МНО. Одновременное применение тиболона и антикоагулянтов необходимо контролировать, особенно в начале и в конце лечения препаратом Ледибон®.

Существует лишь ограниченная информация относительно фармакокинетического взаимодействия при лечении тиболоном. Исследование in vivo продемонстрировало, что одновременное применение с тиболоном в небольшой степени влияет на фармакокинетику субстрата CYP3A4 мидазолама. Исходя из этого, возможно наличие лекарственного взаимодействия с другими субстратами CYP3A4. Лекарственные препараты-индукторы CYP3A4, такие как барбитураты, карбамазепин, гидантоины и рифампицин, могут повысить метаболизм тиболона и таким образом повлиять на его терапевтический эффект. Препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут усиливать метаболизм эстрогенов и гестагенов посредством индукции изофермента CYP3A4. Повышенный метаболизм эстрогенов и гестагенов может привести к снижению их клинического эффекта и изменению профиля маточных кровотечений.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

ЛЕКРОЛИН® (LECROLYN®)

CROMOGLICIC ACID

зарегистрировано и произведено
SANTEN OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачного раствора, бесцветного или слегка желтоватого цвета.

	1 мл
кромогликат натрия	20 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, глицерол, поливиниловый спирт, вода д/и.

10 мл – флакон-капельницы пластиковые (1) – пачки картонные.

Капли глазные в виде прозрачного, бесцветного или слегка желтоватого раствора.

	1 мл
кромогликат натрия	20 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат, глицерол, поливиниловый спирт, вода д/и.

0.25 мл – тюбик-капельницы (10) – пакеты бумажные ламинированные трехслойные (2) – пачки картонные.

ЛЕНУКСИН® (LENUXIN®)

ESCITALOPRAM

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой "№53" на одной стороне; на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
эсциталопрама оксалат	6.3875 мг,
что соответствует содержанию эсциталопрама	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 16.4125 мг, кроскармеллоза натрия – 3.125 мг, тальк – 0.625 мг, целлюлоза микрокристаллическая силицинизированная 90 (Prosolv 90) – 17.6625 мг, целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная HD90 (Prosolv HD90) – 17.6625 мг, магния стеарат – 0.625 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый 33G28523 – 1.25 мг (гипромеллоза 6cP (2910) – 40%, титана диоксид (E171) – 25%, лактозы моногидрат – 21%, макрогол 3350 – 8%, глицерола триацетат (триацетин) – 6%).

14 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

28 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой "№54" на одной стороне и риской на другой стороне; на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
эсциталопрама оксалат	12.775 мг,
что соответствует содержанию эсциталопрама	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 32.825 мг, кроскармеллоза натрия – 6.25 мг, тальк – 1.25 мг, целлюлоза микрокристаллическая силицинизированная 90 (Prosolv 90) – 35.325 мг, целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная HD90 (Prosolv HD90) – 35.325 мг, магния стеарат 1.25 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый 33G28523 – 2.5 мг (гипромеллоза 6cP (2910) – 40%, титана диоксид (E171) – 25%, лактозы моногидрат – 21%, макрогол 3350 – 8%, глицерола триацетат (триацетин) – 6%).

14 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

28 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой "№56" на одной стороне и риской на другой стороне; на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
эсциталопрама оксалат	25.55 мг,
что соответствует содержанию эсциталопрама	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 65.65 мг, кроскармеллоза натрия – 12.5 мг, тальк – 2.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая силицинизированная 90 (Prosolv 90) – 70.65 мг, целлюлоза микрокристаллическая силиконизированная HD90 (Prosolv HD90) – 70.65 мг, магния стеарат – 2.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый 33G28523 – 5 мг (гипромеллоза 6cP (2910) – 40%, титана диоксид (E171) – 25%, лактозы моногидрат – 21%, макрогол 3350 – 8%, глицерола триацетат (триацетин) – 6%).

14 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

28 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ЛЕНУКСИН
10 мг
эсциталопрам
28 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
28

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС); повышает концентрацию нейромедиатора в синаптической щели, усиливает и пролонгирует действие серотонина на постсинаптические рецепторы. Эсциталопрам практически не связывается с серотониновыми (5-HT), допаминовыми (D1 и D2), альфа-адренорецепторами, гистаминовыми, м-холинорецепторами, а также бензодиазепиновыми и опиоидными рецепторами.

Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2-4 недели после начала приема. Максимальный терапевтический эффект лечения панических расстройств достигается примерно через 3 месяца после начала лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Всасывание не зависит от приема пищи. Кинетика эсциталопрама линейна при однократном и регулярном приеме в диапазоне доз от 10 до 30 мг/сут. Биодоступность – около 80%. Время достижения C_{max} в плазме крови – 4 ч.

Распределение

C_{ss} в плазме крови достигается через 1 неделю. Средняя величина C_{ss} составляет 50 нмоль/л (от 20 до 125 нмоль/л) при суточной дозе 10 мг.

Средний V_d – от 12 до 26 л/кг. Связывание с белками плазмы – около 56%.

Метаболизм

Метаболизируется в печени до активных деметилированного и дидеметилированного метаболитов. При регулярном приеме препарата стационарная концентрация деметил- и дидеметилметаболитов составляет 28-31% и менее 5% соответственно от концентрации эсциталопрама. Метаболизм эсциталопрама в деметилированный метаболит происходит главным образом с помощью изоферментов цитохрома P450: CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6.

Выведение

$T_{1/2}$ после многократного применения – 30 ч. У основных метаболитов эсциталопрама $T_{1/2}$ более продолжителен. Общий клиренс – 0.6 л/мин. Эсциталопрам и его основные метаболиты выводятся печенью и большая часть – почками, частично выводится в форме глюкуронидов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При печеночной недостаточности клиренс эсциталопрама снижается на 37% и $T_{1/2}$ увеличивается вдвое.

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 концентрация эсциталопрама может быть в 2 раза выше. Значительных изменений концентрации препарата при слабой активности изофермента CYP2D6 не отмечается.

При средней степени тяжести почечной недостаточности клиренс эсциталопрама снижается на 17%. Данные по фармакокинетике эсциталопрама у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК ниже 20 мл/мин) отсутствуют.

У пожилых (старше 65 лет) эсциталопрам выводится медленнее, чем у более молодых пациентов. AUC у пожилых повышается на 50%.

ПОКАЗАНИЯ

- депрессия средней или тяжелой степени;
- панические расстройства с агорафобией или без нее;
- социальное тревожное расстройство (социальная фобия);
- генерализованное тревожное расстройство.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи.

Депрессия средней и тяжелой степени

Обычно назначают 10 мг 1 раз/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут. Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2-4 недели после начала лечения. После исчезновения симптомов депрессии необходимо продолжать терапию для закрепления полученного эффекта в течение как минимум 6 мес.

Панические расстройства с агорафобией или без нее

В течение первой недели лечения рекомендуется доза 5 мг/сут, которая затем увеличивается до 10 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут. Максимальный терапевтический эффект достигается примерно через 3 месяца после начала лечения. Терапия длится несколько месяцев.

Социальное тревожное расстройство (социальная фобия)

Обычно назначают 10 мг 1 раз/сут. Ослабление симптомов обычно развивается через 2-4 недели после начала лечения. В зависимости от индивидуальной реакции пациента, доза впоследствии может быть уменьшена до 5 мг/сут или увеличена до максимальной – 20 мг/сут. Поскольку социальное тревожное расстройство является заболеванием с хроническим течением, минимальная рекомендуемая длительность терапевтического курса составляет 12 недель. Для предотвращения рецидивов заболевания может назначаться повторная терапия в течение 6 месяцев или дольше в зависимости от индивидуальной реакции пациента.

Перед назначением препарата необходимо дифференцировать социальную фобию с "обыденной" застенчивостью или робостью.

Генерализованное тревожное расстройство

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной – 20 мг/сут. Допускается длительное назначение препарата (6 месяцев и дольше) в дозе 20 мг/сут.

Пожилым пациентам (старше 65 лет) рекомендуется назначать половину обычной рекомендуемой дозы – 5 мг/сут. Максимальная доза – 10 мг/сут.

При **средней степени тяжести почечной недостаточности** коррекции дозы не требуется. **Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин)** препарат назначают с осторожностью.

При **легкой и умеренной печеночной недостаточности** рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сут. При **выраженной печеночной недостаточности** необходимо соблюдать осторожность при титровании.

Для пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 рекомендуемая начальная доза в течение первых двух недель лечения составляет 5 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до 10 мг/сут.

При прекращении лечения доза должна постепенно снижаться в течение 1-2 недель во избежание возникновения синдрома отмены.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты наиболее часто возникают на первой или второй неделе лечения препаратом и затем обычно становятся менее интенсивными и возникают реже при продолжении терапии.

Классификация ВОЗ нежелательных побочных реакций по частоте развития: очень частые – 1/10 назначений (>10%), частые – 1/100 назначений (>1% и <10%), нечастые – 1/1000 назначений (>0.1% и <1%), редкие – 1/10 000 назначений (>0.01% и <0.1%), очень редкие – 1/10 000 назначений (<0.01%).

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение, слабость, бессонница или сонливость, судороги, тремор, двигательные нарушения, серотониновый синдром (ажитация, тремор, миоклонус, гипертермия); реже – галлюцинации, мания, спутанность сознания, ажитация, тревога, деперсонализация, панические атаки, повышенная раздражительность, расстройства зрения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота; часто – диарея, сухость во рту, нарушения вкусовых ощущений, снижение аппетита или наоборот его повышение, запор.

Со стороны кожных покровов: часто – повышенная потливость, редко – кожная сыпь, зуд, экхимоз, пурпура, ангионевротический отек.

Со стороны репродуктивной системы: часто – нарушение эякуляции, импотенция, возможны нарушения менструального цикла.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – задержка мочи.

Со стороны организма в целом: часто – слабость, редко – гипертермия.

Метаболические нарушения: редко – недостаточная секреция АДГ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ортостатическая гипотензия.

Лабораторные показатели: часто – изменение лабораторных показателей функции печени, гипонатриемия и изменения ЭКГ (удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS, изменение сегмента ST и зубца T).

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, миалгия.

Аллергические реакции: в отдельных случаях возможны анафилактические реакции.

Пациент должен быть информирован о том, что при усугублении любых из указанных в инструкции побочных эффектов или появлении любых других побочных эффектов, не указанных в инструкции, следует сообщать об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский и юношеский возраст до 18 лет;
- одновременный прием с ингибиторами МАО;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы и глюкозо-галактозная мальабсорбция, поскольку препарат содержит сахарозу;
- повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

С *осторожностью:* почечная недостаточность (КК ниже 30 мл/мин), гипомания, мания, фармакологически неконтролируемая эпилепсия, депрессия с суицидальными попытками, сахарный диабет, пожилой возраст, цирроз печени, склонность к кровотечениям; одновременный прием с препаратами, снижающими порог судорожной готовности и вызывающими гипонатриемию, с этанолом, а также с препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP2C19.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности не рекомендуется в связи недостаточностью данных по эффективности и безопасности.

Во время применения препарата грудное вскармливание следует отменить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эсциталопрам нельзя назначать одновременно с ингибиторами МАО из-за риска развития серотонинового синдрома. Эсциталопрам может быть назначен через 14 дней после прекращения лечения необратимыми ингибиторами МАО и как минимум через 1 день после прекращения терапии обратимым ингибитором МАО типа А (моклобемид). Как минимум 7 дней должно пройти после окончания приема эсциталопрама, прежде чем можно начинать лечение неселективными ингибиторами МАО.

У детей, подростков и молодых людей (младше 24 лет) с депрессией и другими психическими нарушениями антидепрессанты, по сравнению с плацебо, повышают риск возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Поэтому при назначении препарата Ленуксин® или любых других антидепрессантов детям, подросткам и молодым людям (младше 24 лет) следует соотнести риск суицида и пользы от их применения. В случае принятия решения о начале терапии антидепрессантами пациент должен находиться под тщательным наблюдением с целью раннего выявления нарушений или изменений поведения, а также суицидальных наклонностей.

При применении препаратов, принадлежащих к терапевтической группе СИОЗС, включая эсциталопрам, следует учитывать следующее: у некоторых пациентов с паническим расстройством в начале лечения СИОЗС может наблюдаться усиление тревоги. Подобная парадоксальная реакция обычно исчезает в течение первых двух недель лечения. Чтобы снизить вероятность возникновения анксиогенного эффекта рекомендуется использовать низкие начальные дозы.

Следует отменить препарат в случае развития судорожных припадков. Не рекомендуется применение у больных с нестабильной эпилепсией; при контролируемых припадках необходимо тщательное наблюдение. При увеличении частоты судорожных припадков СИОЗС, включая эсциталопрам, должны быть отменены.

Применение СИОЗС и СИОЗСН (селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина) связано с развитием акатизии – состояния, которое характеризуется неприятным изнурительным ощущением беспокойства и гиперактивностью и часто сопровождается неспособностью сидеть или стоять на одном месте. Такое состояние наиболее вероятно возникает на протяжении первых нескольких недель терапии. Повышение дозы может навредить пациентам, у которых возникли такие симптомы.

Эсциталопрам должен с осторожностью применяться у больных с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии маниакального состояния эсциталопрам должен быть отменен.

У пациентов с сахарным диабетом лечение эсциталопрамом может изменить уровень глюкозы в крови. Поэтому может потребоваться коррекция доз инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов.

Риск совершения самоубийства свойственен депрессии и может сохраняться до существенного улучшения состояния, наступившего спонтанно или вследствие проводимой терапии. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами, находящимися на лечении антидепрессантами, особенно в начале лечения из-за возможности клинического ухудшения и/или появления суицидальных проявлений (мыслей и поведения). Эта предосторожность должна соблюдаться и при лечении других психических расстройств из-за возможности одновременного заболевания депрессивным эпизодом.

Гипонатриемия, возможно связанная с нарушением секреции АДГ, на фоне приема эсциталопрама возникает редко и обычно исчезает при отмене терапии. Осторожность должна проявляться при назначении эсциталопрама и других СИОЗС лицам, входящим в группу риска развития гипонатриемии: пожилым, больным с циррозом печени и принимающим препараты, способные вызывать гипонатриемию.

При приеме эсциталопрама возможно развитие кожных кровоизлияний (экхимоз и пурпура). Необходимо с осторожностью применять эсциталопрам у больных со склонностью к кровотечениям, а также принимающих пероральные антикоагулянты и лекарства, влияющие на свертываемость крови.

Поскольку клинический опыт одновременного применения эсциталопрама и ЭСТ (электросудорожная терапия) ограничен, то в подобных случаях должна соблюдаться осторожность.

У больных, принимающих эсциталопрам и другие СИОЗС одновременно с серотонинергическими препаратами, в редких случаях может развиваться серотониновый синдром. Необходимо с осторожностью применять эсциталопрам одновременно с лекарственными средствами, обладающими серотонинергическим действием.

В связи с ограниченным клиническим опытом рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с ИБС.

После длительного применения резкое прекращение терапии эсциталопрамом у некоторых больных может привести к возникновению реакции отмены. Могут возникнуть такие нежелательные реакции, как головокружение, головные боли и тошнота. Выраженность этих реакций обычно незначительна, а продолжительность – ограничена. Чтобы избежать возникновения реакций отмены рекомендуется постепенная отмена препарата в течение 1-2 недель.

Взаимодействие с алкоголем

Эсциталопрам не вступает с алкоголем в фармакодинамическое или фармакокинетическое взаимодействие. Однако, как и в случае с другими антидепрессантами, следует воздержаться от употребления алкоголя в течение всего периода лечения препаратом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головокружение, тремор, ажитация, сонливость, помрачение сознания, судороги, тахикардия, изменения ЭКГ (изменение сегмента ST, зубца T, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT), аритмии, угнетение дыхания, рвота, рабдомиолиз, метаболический ацидоз, гипокалиемия.

Кома и летальные случаи передозировки эсциталопрамом являются крайне редкими, большинство из них включают одновременную передозировку с другими лекарственными средствами. Прием дозы в пределах 400-800 мг эсциталопрама не вызывал тяжелых симптомов.

Лечение: специфического антидота не существует. Проводят симптоматическое и поддерживающее лечение: промывание желудка, адекватная оксигенация. Проводят мониторинг функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Исход благоприятный.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармацевтическое взаимодействие

Серотонинергические препараты: одновременное применение с серотонинергическими препаратами (например, трамадолом, суматриптаном и другими триптанами) может привести к развитию серотонинового синдрома.

Лекарственные средства, снижающие порог судорожной готовности: эсциталопрам может снижать порог судорожной готовности. Требуется проявлять осторожность при одновременном применении других лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности (трициклических антидепрессантов, СИОЗС, нейролептиков – производных фенотиазина, тиоксантена и бутирофенона, – мефлохина и трамадола).

Литий и триптофан: при одновременном применении эсциталопрама и лития или триптофана зарегистрированы случаи усиления действия препарата.

Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum): одновременное применение эсциталопрама и препаратов зверобоя может привести к увеличению числа побочных эффектов.

Антикоагулянты и другие средства, влияющие на свертывание крови: при одновременном применении эсциталопрама с непрямыми антикоагулянтами и другими средствами, влияющими на свертывание крови (например, атипичными нейролептиками и производными фенотиазина, большинством трициклических антидепрессантов, ацетилсалициловой кислотой и НПВС, тиклопидином и дипиридамолом), может возникнуть нарушение свертывания крови. В подобных случаях при начале или окончании терапии эсциталопрамом необходим регулярный мониторинг свертываемости крови.

Фармакокинетическое взаимодействие

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику эсциталопрама: одновременное применение эсциталопрама и омепразола (ингибитор изофермента CYP2C19) в дозе 30 мг 1 раз/сут приводит к умеренному (примерно 50%) повышению концентрации эсциталопрама в плазме крови.

Одновременное применение эсциталопрама и циметидина (ингибитора изоферментов CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2) в дозе 400 мг 2 раза/сут приводит к повышению (примерно 70%) концентрации эсциталопрама в плазме крови. Таким образом, следует назначать с осторожностью эсциталопрам одновременно с *ингибиторами изофермента CYP2C19* (например, омепразолом, эзомепразолом, флувоксамином, лансопразолом, тиклопидином) и циметидином. При одновременном применении эсциталопрама и вышеуказанных препаратов может потребоваться уменьшение дозы эсциталопрама на основе мониторинга побочных эффектов.

Влияние эсциталопрама на фармакокинетику других лекарственных препаратов: эсциталопрам является ингибитором изофермента CYP2D6. Необходимо проявлять осторожность при одновременном применении эсциталопрама и лекарственных средств, метаболизирующихся с помощью этого изофермента и имеющих малый терапевтический индекс, например, флекаинида, пропафенона и метопролола (в случаях применения при сердечной недостаточности) или лекарственных средств, в основном метаболизирующихся посредством изофермента CYP2D6 и действующих на ЦНС, например, антидепрессантов: дезипрамина, кломипрамина, нортриптилина, или нейролептиков: рисперидона, тиоридазина, галоперидола. В этих случаях может потребоваться коррекция дозы.

Одновременное применение *эсциталопрама и дезипрамина или метопролола* приводит к двукратному увеличению концентрации двух последних препаратов.

Эсциталопрам может незначительно ингибировать изофермент CYP2C19. Поэтому рекомендуется проявлять осторожность при одновременном применении *эсциталопрама и лекарственных средств, метаболизирующихся CYP2C19.*

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ЛЕОБЭГ (LEOBAG)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано
АКТАВИС ООО (Россия)
произведено
ACS DOBFAR Info S.A. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий от желтого до зеленовато-желтого цвета, прозрачный.

	1 мл	1 пакет
левофлоксацин (в форме гемигидрата)	5 мг	250 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 450 мг, вода д/и – до 50 мл, хлористоводородная кислота – до pH 4.8, натрия гидроксид – до pH 4.8.

50 мл – пакеты полиолефиновые Cryovac® с многослойной соединительной трубкой Cryovac® (1) – пакеты формообразующие из полиэстра/полиэстра металлизированного/полипропилена или полиэстра/алюминия/полиэстра/полипропилена с одной стороны и полиэстра ALOX/полипропилена с другой стороны (1) – пачки картонные.

50 мл – пакеты полиолефиновые Cryovac® с многослойной соединительной трубкой Cryovac® (1) – пакеты формообразующие из полиэстра/полиэстра металлизированного/полипропилена или полиэстра/алюминия/полиэстра/полипропилена с одной стороны и полиэстра ALOX/полипропилена с другой стороны (5) – пачки картонные.

50 мл – пакеты полиолефиновые Cryovac® с многослойной соединительной трубкой Cryovac® (1) – пакеты формообразующие из полиэстра/полиэстра металлизированного/полипропилена или полиэстра/алюминия/полиэстра/полипропилена с одной стороны и полиэстра ALOX/полипропилена с другой стороны (10) – пачки картонные.

50 мл – пакеты полиолефиновые Cryovac® с многослойной соединительной трубкой Cryovac® (1) – пакеты формообразующие из полиэстра/полиэстра металлизированного/полипропилена или полиэстра/алюминия/полиэстра/полипропилена с одной стороны и полиэстра ALOX/полипропилена с другой стороны (20) – пачки картонные.

Раствор для инфузий от желтого до зеленовато-желтого цвета, прозрачный.

	1 мл	1 пакет
левофлоксацин (в форме гемигидрата)	5 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 900 мг, вода д/и – до 100 мл, хлористоводородная кислота – до pH 4.8, натрия гидроксид – до pH 4.8.

100 мл – пакеты полиолефиновые Cryovac® с многослойной соединительной трубкой Cryovac® (1) – пакеты формообразующие из полиэстра/полиэстра металлизированного/полипропилена или полиэстра/алюминия/полиэстра/полипропилена с одной стороны и полиэстра ALOX/полипропилена с другой стороны (1) – пачки картонные.

100 мл – пакеты полиолефиновые Cryovac® с многослойной соединительной трубкой Cryovac® (1) – пакеты формообразующие из полиэстра/полиэстра металлизированного/полипропилена или полиэстра/алюминия/полиэстра/полипропилена с одной стороны и полиэстра ALOX/полипропилена с другой стороны (5) – пачки картонные.

100 мл – пакеты полиолефиновые Cryovac® с многослойной соединительной трубкой Cryovac® (1) – пакеты формообразующие из полиэстра/полиэстра металлизированного/полипропилена или полиэстра/алюминия/полиэстра/полипропилена с одной стороны и полиэстра ALOX/полипропилена с другой стороны (10) – пачки картонные.

100 мл – пакеты полиолефиновые Cryovac® с многослойной соединительной трубкой Cryovac® (1) – пакеты формообразующие из полиэстра/полиэстра металлизированного/полипропилена или полиэстра/алюминия/полиэстра/полипропилена с одной стороны и полиэстра ALOX/полипропилена с другой стороны (20) – пачки картонные.

ЛЕПТАНДРА КОМПОЗИТУМ (LEPTANDRA COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачные, с запахом этанола.

	100 г
Veronica virginica (Leptandra) (вероника виргиника (лептандра)) D2	1 г
Quassia amara (квассия амара) D3	1 г
Podophyllum peltatum (Podophyllum) (подофиллюм пельтатум (подофиллюм)) D3	1 г
Acidum arsenicosum (Arsenicum album) (ацидум арсеникозум (арсеникум альбум)) D4	1 г
Carbo vegetabilis (карбо вегетабилис) D10	1 г
Niccolum metallicum (Niccolum) (никколюм металликум (никколюм)) D10	1 г
Phosphorus (фосфорус) D6	1 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

ЛЕСТРОДЕКС (LESTRODEX)

LETROZOLE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
летрозол	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 61.5 мг, крахмал кукурузный – 6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 25 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 85F32410 желтый (поливиниловый спирт частично гидролизованный – 40%, титана диоксид (E171) – 23.5%, макрогол 3350 – 20.2%, тальк – 14.8%, краситель железа оксид желтый (E172) – 1.5%) – 3.5 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

ЛИВАРОЛ® (LIVAROLE)

KETOCONAZOLE

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории вагинальные*** белого, белого с желтоватым или сероватым, или кремоватым оттенком цвета; торпедообразной формы; допускается мраморность поверхности.

	1 супп.
кетоконазол	400 мг

Вспомогательные вещества: бутилоксианизол; основа для суппозиториев – макрогол 1500 (полиэтиленоксид 1500), макрогол 400 (полиэтиленоксид 400).

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

ЛИДОКАИН (LIDOCAIN)

LIDOCAINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Спрей для местного применения дозированный 10% в виде бесцветного спиртового раствора с характерным ментоловым запахом.

	1 доза	1 фл.
лидокаин	4.8 мг	3.8 г±10%

Вспомогательные вещества: масло мяты перечной, пропиленгликоль, этанол 96%.

650 доз – флаконы темного стекла (1) с дозирующим насосом в комплекте с распылительной насадкой – коробки картонные.

ЛИДОКАИН (LIDOCAIN) р-р д/инъекций

LIDOCAINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или почти бесцветный, без запаха.

	1 мл	1 амп.
лидокаина гидрохлорид (в форме моногидрата)	20 мг	40 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для парентеральных форм) – 12 мг, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы с точкой излома и с зеленым кодовым кольцом (5) – упаковки ячейковые контурные (20) – коробки картонные.

ЛИЗИГАММА® (LISIGAMMA)

LISINOPRIL

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
C.P.M. ContractPharma GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, со скошенными внутрь краями, с риской на одной стороне и маркировкой "5" – на другой.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	5.445 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	5 мг

Вспомогательные вещества: маннит – 22 мг, кальция фосфата дигидрат однозамещенный – 61.38 мг, крахмал кукурузный – 16.5 мг, крахмал прежелатинизированный – 3.3 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.55 мг, магния стеарат – 0.825 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и маркировкой "10" – на другой.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	10.89 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	10 мг

Вспомогательные вещества: маннит – 44 мг, кальция фосфата дигидрат однозамещенный – 122.76 мг, крахмал кукурузный – 33 мг, крахмал прежелатинизированный – 6.6 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.1 мг, магния стеарат – 1.65 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и маркировкой "20" – на другой.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	21.78 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	20 мг

Вспомогательные вещества: маннит – 44 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 111.87 мг, крахмал кукурузный – 33 мг, крахмал прежелатинизированный – 6.6 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.1 мг, магния стеарат – 1.65 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ЛИЗИНОПРИЛ (LISINOPRIL)

LISINOPRIL

зарегистрировано и произведено
OXFORD Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки темно-оранжевого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, с риской на одной стороне.

	1 таб.
лизиноприл (в форме дигидрата)	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 77.5 мг, крахмал кукурузный – 49 мг, повидон – 6 мг, метилена хлорид – 0.55 мг, тальк – 3.13 мг, магния стеарат – 1.3 мг, краситель солнечный закат желтый – 0.02 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2, 3, 4, 5, 6) – пачки картонные.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3, 4) – пачки картонные.

Таблетки оранжевого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, с риской на одной стороне.

	1 таб.
лизиноприл (в форме дигидрата)	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 75 мг, крахмал кукурузный – 49 мг, повидон – 6 мг, метилена хлорид – 0.55 мг, тальк – 3.13 мг, магния стеарат – 1.3 мг, краситель солнечный закат желтый – 0.02 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2, 3, 4, 5, 6) – пачки картонные.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3, 4) – пачки картонные.

Таблетки розового цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, с риской на одной стороне.

	1 таб.
лизиноприл (в форме дигидрата)	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 70 мг, крахмал кукурузный – 49 мг, повидон – 6 мг, метилена хлорид – 0.55 мг, тальк – 3.13 мг, магния стеарат – 1.3 мг, краситель азорубин – 0.02 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2, 3, 4, 5, 6) – пачки картонные.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3, 4) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, с риской на одной стороне.

	1 таб.
лизиноприл (в форме дигидрата)	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 65 мг, крахмал кукурузный – 49 мг, повидон – 6 мг, метилена хлорид – 0.55 мг, тальк – 3.13 мг, магния стеарат – 1.3 мг, титана диоксид – 0.02 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2, 3, 4, 5, 6) – пачки картонные.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3, 4) – пачки картонные.

ЛИЗИНОПРИЛ
таблетки 20 мг
20
OXFORD
30

ЛИМФОМИОЗОТ® (LYMPHOMYOSOT) капли для приема внутрь гомеопатические

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** от слабо светло-желтого до светло-желтого цвета, прозрачные, с запахом этанола.

	100 г
Myosotis arvensis (миозотис арвенсис) D3	5 г
Veronica officinalis (Veronica) (вероника оффициналис (вероника)) D3	5 г
Teucrium scorodonia (теукриум скородониа) D3	5 г
Pinus sylvestris (Pinus silvestris) (пинус сильвестрис (пинус сильвестрис)) D4	5 г
Gentiana lutea (гентиана лютеа) D5	5 г
Equisetum hyemale (Equisetum hiemale) (эквизетум хиемале) D4	5 г
Sarsaparilla (Smilax) (сарсапарилла (смилакс)) D6	5 г
Scrophularia nodosa (скрофуляриа нодоза) D3	5 г
Juglans regia (Juglans) (югланс региа (югланс)) D3	5 г
Calcium phosphoricum (кальциум фосфорикум) D12	5 г
Natrium sulfuricum (натриум сульфурикум) D4	5 г
Fumaria officinalis (фумариа оффициналис) D4	5 г
Levothyroxinum (левотироксинум) D12	5 г
Araneus diadematus (Aranea diadema) (аранеус диадематус (аранеа диадема)) D6	5 г
Geranium robertianum (гераниум робертианум) D4	10 г
Nasturtium officinale (Nasturtium aquaticum) (настурциум оффицинале (настурциум акватикум)) D4	10 г
Ferrum jodatum (Ferrum iodatum) (феррум йодатум (феррум иодатум)) D12	10 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

30 мл
Lymphomyosot
Лимфомиозот®
30 мл
Lymphomyosot
Лимфомиозот®
-Heel
-Heel

ЛИМФОМИОЗОТ® (LYMPHOMYOSOT) раствор для в/м введения гомеопатический

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Myosotis arvensis (миозотис арвенсис) D3	0.55 мкл
Veronica officinalis (Veronica) (вероника оффициналис (вероника)) D3	0.55 мкл
Teucrium scorodonia (теукриум скородониа) D3	0.55 мкл
Pinus sylvestris (Pinus silvestris) (пинус сильвестрис) D4	0.55 мкл
Gentiana lutea (гентиана лютеа) D5	0.55 мкл
Equisetum hyemale (Equisetum hiemale) (эквизетум хиемале) D4	0.55 мкл
Sarsaparilla (Smilax) (сарсапарилла (смилакс)) D6	0.55 мкл
Scrophularia nodosa (скрофуляриа нодоза) D3	0.55 мкл
Juglans regia (Juglans) (югланс региа (югланс)) D3	0.55 мкл
Calcium phosphoricum (кальциум фосфорикум) D12	0.55 мкл
Natrium sulfuricum (натриум сульфурикум) D4	0.55 мкл
Fumaria officinalis (фумариа оффициналис) D4	0.55 мкл
Levothyroxinum (левотироксинум) D12	0.55 мкл
Araneus diadematus (Aranea diadema) (аранеус диадематус (аранеа диадема)) D6	0.55 мкл
Geranium robertianum (гераниум робертианум) D4	1.1 мкл
Nasturtium officinale (Nasturtium aquaticum) (настурциум оффицинале (настурциум акватикум)) D4	1.1 мкл
Ferrum jodatum (Ferrum iodatum) (феррум йодатум (феррум иодатум)) D12	1.1 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

1.1 мл (1.1 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

1.1 мл (1.1 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

Указатель фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

ЛИНДИНЕТ 20 (LINDYNETTE 20)

ETHINYLESTRADIOL, GESTODENE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, обе стороны без надписей; на изломе белого или почти белого цвета со светло-желтой окантовкой.

	1 таб.
этинилэстрадиол	20 мкг
гестоден	75 мкг

Вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат – 0.065 мг, магния стеарат – 0.2 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.275 мг, повидон – 1.7 мг, крахмал кукурузный – 15.5 мг, лактозы моногидрат – 37.165 мг.

Состав оболочки: краситель хинолиновый желтый (Д+С желтый №10) (E104) – 0.00135 мг, повидон – 0.171 мг, титана диоксид – 0.46465 мг, макрогол 6000 – 2.23 мг, тальк – 4.242 мг, кальция карбонат – 8.231 мг, сахароза – 19.66 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Линдинет 20
1x21 таблетка, покрытая оболочкой
0,02 мг+0,075 мг
этинилэстрадиол+гестоден
Lindynette 20

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Монофазный пероральный контрацептив. Угнетает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза. Контрацептивный эффект препарата связан с несколькими механизмами. Эстрогенным компонентом препарата является этинилэстрадиол – синтетический аналог фолликулярного гормона эстрадиола, участвующий вместе с гормоном желтого тела в регуляции менструального цикла. Гестагенным компонентом является гестоден – производное 19-нортестостерона, превосходящий по силе и селективности действия не только природный гормон желтого тела прогестерон, но и другие синтетические гестагены (например, левоноргестрел). Благодаря высокой активности гестоден используют в низких дозировках, в которых он не проявляет андрогенных свойств и практически не оказывает влияния на липидный и углеводный обмены.

Наряду с указанными центральными и периферическими механизмами, препятствующими созреванию способной к оплодотворению яйцеклетки, контрацептивный эффект обусловлен снижением восприимчивости эндометрия к бластоцисте, а также повышением вязкости слизи, находящейся в шейке матки, что делает ее относительно непроходимой для сперматозоидов. Помимо контрацептивного эффекта препарат при регулярном приеме оказывает и лечебное действие, нормализуя менструальный цикл и способствуя предупреждению развития ряда гинекологических заболеваний, в т.ч. опухолевой природы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гестоден

Всасывание

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. После одноразового приема C_{max} отмечается через 1 ч и составляет 2-4 нг/мл. Биодоступность – около 99%.

Распределение

Гестоден связывается с альбуминами и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). 1-2% находится в плазме в свободной форме, 50-75% специфически связывается с ГСПГ. Повышение уровня ГСПГ в крови, вызванное этинилэстрадиолом, влияет на уровень гестодена: растет фракция, связанная с ГСПГ, и снижается фракция, связанная с альбуминами. Средний V_d – 0.7-1.4 л/кг. Фармакокинетика гестодена зависит от уровня ГСПГ. Концентрация ГСПГ в плазме крови под действием эстрадиола увеличивается в 3 раза. При ежедневном приеме концентрация гестодена в плазме крови увеличивается в 3-4 раза и во второй половине цикла достигает состояния насыщения.

Метаболизм и выведение

Гестоден биотрансформируется в печени. Средний плазменный клиренс составляет 0.8-1 мл/мин/кг. Уровень гестодена в сыворотке крови снижается двухфазно. $T_{1/2}$ в β-фазе – 12-20 ч. Гестоден выводится только в форме метаболитов, 60% – с мочой, 40% – с калом. $T_{1/2}$ метаболитов – около 1 сут.

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол всасывается быстро и практически полностью. Средняя C_{max} в сыворотке крови достигается через 1-2 ч после приема и составляет 30-80 пг/мл. Абсолютная биодоступность из-за пресистемной конъюгации и первичного метаболизма – около 60%.

Распределение

Полностью (около 98.5%), но неспецифически связывается с альбуминами и индуцирует повышение уровня ГСПГ в сыворотке крови. Средний V_d – 5-18 л/кг.

C_{ss} устанавливается к 3-4 дню приема препарата, и она на 20% выше, чем после однократного приема.

Метаболизм

Подвергается ароматическому гидроксилированию с образованием гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют в форме свободных метаболитов или в форме конъюгатов (глюкуронидов и сульфатов). Метаболический клиренс из плазмы крови составляет около 5-13 мл.

Выведение

Концентрация в сыворотке крови снижается двухфазно. $T_{1/2}$ в β-фазе – около 16-24 ч. Этинилэстрадиол выделяется только в форме метаболитов, в соотношении 2:3 с мочой и желчью. $T_{1/2}$ метаболитов – около 1 сут.

ПОКАЗАНИЯ

– контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают по 1 таб./сут в течение 21 дня, по возможности в одно и то же время суток. После приема последней таблетки из упаковки делают 7-дневный перерыв, во время которого происходит кровотечение отмены. На следующий день после 7-дневного перерыва (т.е. через 4 недели после приема первой таблетки, в тот же день недели) возобновляют прием препарата.

Прием первой таблетки препарата Линдинет 20 следует начинать с 1-го по 5-й день менструального цикла.

При *переходе на прием препарата Линдинет 20 с другого комбинированного перорального контрацептива* первую таблетку Линдинет 20 следует принимать после приема последней таблетки из упаковки другого перорального гормонального контрацептива, в первый день кровотечения отмены.

При *переходе на прием Линдинет 20 с препаратов, содержащих только прогестаген ("мини-пили", инъекции, имплантат),* при приеме "мини-пили" прием препарата Линдинет 20 можно начинать в любой день цикла, перейти с применения имплантата на прием препарата Линдинет 20 можно на следующий день после удаления имплантата, при применении инъекции – накануне последней инъекции. В этих случаях в первые 7 дней следует применять дополнительные методы контрацепции.

После аборта в I триместре беременности можно начинать прием препарата Линдинет 20 сразу же после операции. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

После родов или после аборта во II триместре беременности прием препарата можно начинать на 21-28 сутки. В этих случаях в первые 7 дней необходимо применять дополнительные методы контрацепции. При более позднем начале приема препарата в первые 7 дней следует применять дополнительный, барьерный метод контрацепции. В случае, когда половой контакт имел место до начала контрацепции, перед началом приема препарата следует исключить беременность или отложить начало приема до первой менструации.

При *пропуске* приема таблетки пропущенную таблетку надо принять как можно быстрее. Если интервал в приеме таблеток составил *менее 12 ч,* то противозачаточный эффект препарата не снижается, и в этом случае нет необходимости в применении дополнительного метода контрацепции. Остальные таблетки следует принимать в обычное время. Если интервал составил *более 12 ч,* то противозачаточный эффект препарата может снижаться. В таких случаях не следует восполнять пропущенную дозу, прием препарата продолжают в обычном режиме, однако в последующие 7 дней необходимо применение дополнительного метода контрацепции. Если при этом в упаковке осталось менее 7 таб., прием препарата из следующей упаковки следует начинать без перерыва. В этом случае кровотечение отмены не происходит до завершения приема препарата из второй упаковки, но могут появляться мажущие или прорывные кровотечения.

Если кровотечение отмены не наступает после завершения приема препарата из второй упаковки, то перед продолжением приема препарата следует исключить беременность.

Если в течение 3-4 ч после приема препарата начинается *рвота и/или диарея,* возможно снижение контрацептивного эффекта. В таких случаях следует поступать в соответствии с указаниями по пропуску приема таблеток. Если пациентка не желает отклоняться от обычного режима контрацепции, пропущенные таблетки следует принять из другой упаковки.

Для *ускорения начала менструации* следует уменьшить перерыв в приеме препарата. Чем короче перерыв, тем более вероятно возникновение прорывных или мажущих кровотечений во время приема таблеток из следующей упаковки (подобно случаям с задержкой менструации).

Для *задержки начала менструации* прием препарата надо продолжать из новой упаковки без 7-дневного перерыва. Менструацию можно задерживать так долго, как это необходимо, до конца приема последней таблетки из второй упаковки. При задержке менструации могут появляться прорывные или мажущие кровотечения. Регулярный прием препарата Линдинет 20 можно восстановить после обычного 7-дневного перерыва.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные явления, требующие отмены препарата

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия; редко – артериальные и венозные тромбоэмболии (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии); очень редко – артериальная или венозная тромбоэмболия печеночных, мезентериальных, почечных, ретинальных артерий и вен.

Со стороны органов чувств: потеря слуха, обусловленная отосклерозом.

Прочие: гемолитико-уремический синдром, порфирия; редко – обострение реактивной системной красной волчанки; очень редко – хорея Сиденхема (проходящая после отмены препарата).

Другие побочные явления встречаются чаще, но менее тяжелые. Целесообразность продолжения применения препарата решается индивидуально после консультации с врачом, исходя из соотношения польза/риск.

Со стороны половой системы: ациклические кровотечения/кровянистые выделения из влагалища, аменорея после отмены препарата, изменение состояния влагалищной слизи, развитие воспалительных процессов влагалища, кандидоз, напряжение, боль, увеличение молочных желез, галакторея.

Со стороны пищеварительной системы: боли в эпигастрии, тошнота, рвота, болезнь Крона, язвенный колит, возникновение или обострение желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, холелитиаз, гепатит, аденома печени.

Дерматологические реакции: узловатая эритема, экссудативная эритема, сыпь, хлоазма, усиление выпадения волос.

Со стороны ЦНС: головная боль, мигрень, лабильность настроения, депрессия.

Со стороны органов чувств: снижение слуха, повышение чувствительности роговицы (при ношении контактных линз).

Со стороны обмена веществ: задержка жидкости в организме, изменение (увеличение) массы тела, снижение толерантности к углеводам, гипергликемия, повышение уровня ТГ.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- наличие тяжелых и/или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, артериальная гипертензия тяжелая или средней степени тяжести с АД ≥ 160/100 мм рт.ст.);
- наличие или указание в анамнезе на предвестники тромбоза (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, стенокардия);
- мигрень с очаговой неврологической симптоматикой, в т.ч. в анамнезе;

- венозный или артериальный тромбоз/тромбоэмболия (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен голени, эмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие венозной тромбоэмболии в анамнезе;
- хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией;
- сахарный диабет (с ангиопатией);
- панкреатит (в т.ч. в анамнезе), сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией;
- дислипидемия;
- тяжелые заболевания печени, холестатическая желтуха (в т.ч. при беременности), гепатит, в т.ч. в анамнезе (до нормализации функциональных и лабораторных показателей и в течение 3 мес после их нормализации);
- желтуха при приеме ГКС;
- желчнокаменная болезнь в настоящее время или в анамнезе;
- синдром Жильбера, синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора;
- опухоли печени (в т.ч. в анамнезе);
- сильный зуд, отосклероз или его прогрессирование при предыдущей беременности или приеме ГКС;
- гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов и молочных желез (в т.ч. при подозрении на них);
- вагинальные кровотечения неясной этиологии;
- курение в возрасте старше 35 лет (более 15 сигарет в день);
- беременность или подозрение на нее;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при состояниях, повышающих риск развития венозного или артериального тромбоза/тромбоэмболии: возраст старше 35 лет, курение, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников), гемолитико-уремический синдром, наследственный ангионевротический отек, заболевания печени, заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся при беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (в т.ч. порфирия, герпес беременных, малая хорея /болезнь Сиденхема/, хорея Сиденхема, хлоазма), ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2), дислипопротеинемия, артериальная гипертензия, мигрень, эпилепсия, клапанные пороки сердца, фибрилляция предсердия, длительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство, хирургическое вмешательство на нижних конечностях, тяжелая травма, варикозное расширение вен и поверхностный тромбофлебит, послеродовый период (не кормящие женщины /21 день после родов/; кормящие женщины после завершения периода лактации), наличие тяжелой депрессии, (в т.ч. в анамнезе), изменения биохимических показателей (резистентность активированного протеина С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С или S, антифосфолипидные антитела, в т.ч. антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), сахарный диабет, не осложненный сосудистыми нарушениями, СКВ, болезнь Крона, язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, гипертриглицеридемия (в т.ч. в семейном анамнезе), острые и хронические заболевания печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

В незначительных количествах компоненты препарата выделяются с грудным молоком.

При применении в период лактации может уменьшиться выделение молока.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом применения препарата необходимо провести общемедицинское (подробный семейный и личный анамнез, измерение АД, лабораторные исследования) и гинекологическое обследование (в т.ч. обследование молочных желез, органов малого таза, цитологический анализ цервикального мазка). Подобное обследование в период приема препарата проводят регулярно, каждые 6 мес.

Препарат является надежным контрацептивом: индекс Перля (показатель числа беременностей, наступивших во время применения метода контрацепции у 100 женщин в течение 1 года) при правильном применении составляет около 0.05. В связи с тем, что контрацептивное действие препарата от начала приема в полной мере проявляется к 14 дню, то в первые 2 недели приема препарата рекомендуется дополнительно применять негормональные методы контрацепции.

В каждом случае перед назначением гормональных контрацептивов индивидуально оцениваются преимущества или возможные отрицательные эффекты их приема. Этот вопрос необходимо обсудить с пациенткой, которая после получения нужной информации примет окончательное решение о предпочтении гормонального или какого-либо другого метода контрацепции.

Состояние здоровья женщины необходимо тщательно контролировать. Если во время приема препарата появляется или ухудшается любое из ниже перечисленных состояний/заболеваний, необходимо прекратить прием препарата и перейти к другому, негормональному методу контрацепции:

- заболевания системы гемостаза;
- состояния/заболевания, предрасполагающие к развитию сердечно-сосудистой, почечной недостаточности;
- эпилепсия;
- мигрень;
- риск развития эстрогензависимой опухоли или эстрогензависимых гинекологических заболеваний;
- сахарный диабет, не осложненный сосудистыми нарушениями;
- тяжелая депрессия (если депрессия связана с нарушением обмена триптофана, то с целью коррекции можно применять витамин B_6);
- серповидно-клеточная анемия, т.к. в отдельных случаях (например, инфекции, гипоксия) эстрогенсодержащие препараты при этой патологии могут провоцировать явления тромбоэмболии;
- появление отклонений в лабораторных тестах оценки функции печени.

Тромбоэмболические заболевания

Эпидемиологические исследования доказали, что имеется связь между приемом пероральных гормональных противозачаточных средств и повышением риска развития артериальных и венозных тромбоэмболических заболеваний (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии). Доказан повышенный риск венозных тромбоэмболических заболеваний, но он значительно меньше, чем при беременности (60 случаев на 100 тысяч беременностей). При применении пероральных противозачаточных препаратов очень редко наблюдается артериальная или венозная тромбоэмболия печеночных, мезентериальных, почечных сосудов или сосудов сетчатки.

Риск появления артериальных или венозных тромбоэмболических заболеваний повышается:

- с возрастом;
- при курении (интенсивное курение и возраст старше 35 лет относятся к факторам риска);
- при наличии в семейном анамнезе тромбоэмболических заболеваний (например, у родителей, брата или сестры). При подозрении на генетическую предрасположенность, необходимо перед применением препарата проконсультироваться со специалистом;
- при ожирении (индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- при дислипопротеинемиях;
- при артериальной гипертензии;
- при заболеваниях клапанов сердца, осложненных гемодинамическими нарушениями;
- при фибрилляции предсердий;
- при сахарном диабете, осложненном сосудистыми поражениями;
- при длительной иммобилизации, после большого оперативного вмешательства, после оперативного вмешательства на нижних конечностях, после тяжелой травмы.

В этих случаях предполагается временное прекращение применения препарата (не позже, чем за 4 недели до оперативного вмешательства, а возобновить – не ранее, чем через 2 недели после ремобилизации).

У женщин после родов повышается риск возникновения венозных тромбоэмболических заболеваний.

Следует учитывать, что сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, повышают риск развития венозных тромбоэмболических заболеваний.

Следует учитывать, что резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит протеинов С и S, дефицит антитромбина III, наличие антифосфолипидных антител, повышают риск развития артериальных или венозных тромбоэмболических заболеваний.

При оценке соотношения польза/риск приема препарата следует учитывать, что целенаправленное лечение данного состояния снижает риск тромбоэмболии. Симптомами тромбоэмболии являются:

- внезапная боль в груди, которая иррадиирует в левую руку;
- внезапная одышка;
- любая непривычно сильная головная боль, продолжающаяся долгое время или появляющаяся впервые, особенно при сочетании с внезапной полной или частичной потерей зрения или диплопией, афазией, головокружением, коллапсом, фокальной эпилепсией, слабостью или выраженным онемением половины тела, двигательными нарушениями, сильной односторонней болью в икроножной мышце, острым животом.

Опухолевые заболевания

В некоторых исследованиях сообщалось об учащении возникновения рака шейки матки у тех женщин, которые долгое время принимали гормональные противозачаточные средства, но результаты исследований противоречивы. В развитии рака шейки матки играют значительную роль сексуальное поведение, инфицирование вирусом папилломы человека и другие факторы.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется относительное повышение опасности рака молочной железы среди женщин, принимающих пероральные гормональные противозачаточные средства, однако более высокая выявляемость рака молочной железы могла быть связана с более регулярным медицинским обследованием. Рак молочной железы встречается редко среди женщин моложе 40 лет, независимо от того, принимают они гормональные противозачаточные средства или нет, и увеличивается с возрастом. Прием таблеток может расцениваться как один из многих факторов риска. Тем не менее, женщина должна быть поставлена в известность о возможности риска развития рака молочной железы, исходя из оценки соотношения пользы и риска (защита от рака яичника и эндометрия).

Имеются немногочисленные сообщения о развитии доброкачественной или злокачественной опухоли печени у женщин, длительно принимающих гормональные противозачаточные средства. Это следует иметь в виду при дифференциально-диагностической оценке болей в животе, которые могут быть связаны с увеличением размера печени или внутрибрюшинным кровотечением.

Хлоазмы

Хлоазмы могут развиваться у женщин, имеющих данное заболевание в анамнезе при беременности. Тем женщинам, у которых имеется риск появления хлоазм, надо избегать контакта с солнечными лучами или ультрафиолетовым излучением во время приема Линдинет 20.

Эффективность

Эффективность препарата может снизиться при следующих случаях: пропущенные таблетки, рвота и диарея, одновременное применение других препаратов, снижающих эффективность противозачаточных таблеток.

Если пациентка одновременно принимает другой препарат, который может снижать эффективность противозачаточных таблеток, следует применять дополнительные методы контрацепции.

Эффективность препарата может снижаться, если после нескольких месяцев их применения появляются нерегулярные, мажущие или прорывные кровотечения, в таких случаях целесообразно продолжить прием таблеток до их окончания в следующей упаковке. Если в конце второго цикла менструальноподобное кровотечение не начинается или ациклические кровянистые выделения не прекращаются, прекратить прием таблеток и возобновить его только после исключения беременности.

Изменения лабораторных показателей

Под действием пероральных противозачаточных таблеток – в связи с эстрогенным компонентом – может изменяться уровень некоторых лабораторных параметров (функциональные показатели печени, почек, надпочечников, щитовидной железы, показатели гемостаза, уровни липопротеинов и транспортных протеинов).

Дополнительная информация

После перенесенного острого вирусного гепатита препарат следует принимать после нормализации функции печени (не ранее чем через 6 мес).

При диарее или кишечных расстройствах, рвоте контрацептивный эффект может снизиться. Не прекращая приема препарата, необходимо использовать дополнительные негормональные методы контрацепции.

Курящие женщины имеют повышенный риск развития сосудистых заболеваний с серьезными последствиями (инфаркт миокарда, инсульт). Риск зависит от возраста (особенно у женщин старше 35 лет) и от количества выкуриваемых сигарет.

Следует предупредить женщину, что препарат не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Линдинет 20 на способности, необходимые для управления автомобилем и производственными механизмами, не проводилось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не было описано тяжелых симптомов после приема препарата в высоких дозах.

Симптомы: тошнота, рвота, у девочек – кровянистые выделения из влагалища.

Лечение: назначают симптоматическую терапию, специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Контрацептивная активность Линдинета 20 снижается при одновременном приеме с ампициллином, тетрациклином, рифампицином, барбитуратами, примидоном, карбамазепином, фенилбутазоном, фенитоином, гризеофульвином, топираматом, фелбаматом, окскарбазепином. Противозачаточное действие пероральных контрацептивов снижается при применении данных комбинаций, учащаются прорывные кровотечения и нарушения менструации. Во время приема Линдинета 20 с вышеперечисленными препаратами, а также в течение 7 дней после завершения курса их приема необходимо применять дополнительно негормональные (презерватив, спермицидные гели) методы контрацепции. При применении рифампицина дополнительные методы контрацепции следует применять в течение 4 недель после завершения курса его приема.

При одновременном применении с Линдинетом 20 любой препарат, повышающий моторику ЖКТ, снижает всасывание активных веществ и уровень их в плазме крови.

Сульфатирование этинилэстрадиола происходит в стенке кишечника. Препараты, которые тоже подвергаются сульфатированию в стенке кишечника (в т.ч. аскорбиновая кислота), конкурентно тормозят сульфатирование этинилэстрадиола и тем самым усиливают биологическую доступность этинилэстрадиола.

Индукторы микросомальных ферментов печени снижают уровень этинилэстрадиола в плазме крови (рифампицин, барбитураты, фенилбутазон, фенитоин, гризеофульвин, топирамат, гидантоин, фелбамат, рифабутин, оскарбазепин).

Ингибиторы ферментов печени (итраконазол, флуконазол) повышают уровень этинилэстрадиола в плазме крови.

Некоторые антибиотики (ампициллин, тетрациклин), препятствуя внутрипеченочной циркуляции эстрогенов, снижают уровень этинилэстрадиола в плазме.

Этинилэстрадиол путем ингибирования ферментов печени или ускорения конъюгации (в первую очередь глюкуронирования) может влиять на метаболизм других препаратов (в т.ч. циклоспорин, теофиллин); концентрация этих препаратов в плазме крови может повышаться или снижаться.

При одновременном применении Линдинета 20 с препаратами зверобоя (в т.ч. настой) снижается концентрация активных веществ в крови, что может привести к появлению прорывных кровотечений, беременности. Причиной этого является индуцирующее действие зверобоя на ферменты печени, которое продолжается еще 2 недели после завершения курса приема зверобоя. Не рекомендуется назначать данную комбинацию препаратов.

Ритонавир снижает AUC этинилэстрадиола на 41%. В связи с этим во время применения ритонавира следует применять гормональный контрацептив с более высоким содержанием этинилэстрадиола или применять дополнительно негормональные методы контрацепции.

Может потребоваться коррекция режима дозирования при применении гипогликемических средств, т.к. пероральные противозачаточные средства могут снижать толерантность к углеводам, повышать потребность в инсулине или пероральных противодиабетических средствах.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ЛИНДИНЕТ 30 (LINDYNETTE 30)

ETHINYLESTRADIOL, GESTODENE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, обе стороны без надписей; на изломе белого или почти белого цвета с желтой окантовкой.

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
гестоден	75 мкг

Вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат – 0.065 мг, магния стеарат – 0.2 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.275 мг, повидон – 1.7 мг, крахмал кукурузный – 15.5 мг, лактозы моногидрат – 37.155 мг.

Состав оболочки: краситель хинолиновый желтый (Д+С желтый №10) (Е104) – 0.018 мг, повидон – 0.171 мг, титана диоксид – 0.448 мг, макрогол 6000 – 2.23 мг, тальк – 4.242 мг, кальция карбонат – 8.231 мг, сахароза – 19.66 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

1x21 таблетка, покрытая оболочкой
Линдинет 30
0,03 мг+0,075 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Монофазный пероральный контрацептив. Угнетает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза. Контрацептивный эффект препарата связан с несколькими механизмами. Эстрогенным компонентом препарата является этинилэстрадиол – синтетический аналог фолликулярного гормона эстрадиола, участвующий вместе с гормоном желтого тела в регуляции менструального цикла. Гестагенным компонентом является гестоден – производное 19-нортестостерона, превосходящий по силе и селективности действия не только природный гормон желтого тела прогестерон, но и другие синтетические гестагены (например, левоноргестрел). Благодаря высокой активности гестоден используют в низких дозировках, в которых он не проявляет андрогенных свойств и практически не оказывает влияния на липидный и углеводный обмены.

Наряду с указанными центральными и периферическими механизмами, препятствующими созреванию способной к оплодотворению яйцеклетки, контрацептивный эффект обусловлен снижением восприимчивости эндометрия к бластоцисте, а также повышением вязкости слизи, находящейся в шейке матки, что делает ее относительно непроходимой для сперматозоидов. Помимо контрацептивного эффекта препарат при регулярном приеме оказывает и лечебное действие, нормализуя менструальный цикл и способствуя предупреждению развития ряда гинекологических заболеваний, в т.ч. опухолевой природы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гестоден

Всасывание

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. После одноразового приема C_{max} отмечается через 1 ч и составляет 2-4 нг/мл. Биодоступность – около 99%.

Распределение

Гестоден связывается с альбуминами и с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). 1-2% находится в плазме в свободной форме, 50-75% специфически связывается с ГСПГ. Повышение уровня ГСПГ в крови, вызванное этинилэстрадиолом, влияет на уровень гестодена: растет фракция, связанная с ГСПГ, и снижается фракция, связанная с альбуминами. Средний V_d – 0.7-1.4 л/кг. Фармакокинетика гестодена зависит от уровня ГСПГ. Концентрация ГСПГ в плазме крови под действием эстрадиола увеличивается в 3 раза. При ежедневном приеме концентрация гестодена в плазме крови увеличивается в 3-4 раза и во второй половине цикла достигает состояния насыщения.

Метаболизм и выведение

Гестоден биотрансформируется в печени. Средний плазменный клиренс составляет 0.8-1.0 мл/мин/кг. Уровень гестодена в сыворотке крови снижается двухфазно. $T_{1/2}$ в β-фазе – 12-20 ч. Гестоден выводится только в форме метаболитов, 60% – с мочой, 40% – с калом. $T_{1/2}$ метаболитов – около 1 сут.

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол всасывается быстро и практически полностью. Средняя C_{max} в сыворотке крови достигается через 1-2 ч после приема и составляет 30-80 пг/мл. Абсолютная биодоступность из-за пресистемной конъюгации и первичного метаболизма – около 60%.

Распределение

Полностью (около 98.5%), но неспецифически связывается с альбуминами и индуцирует повышение уровня ГСПГ в сыворотке крови. Средний V_d – 5-18 л/кг.

C_{ss} устанавливается к 3-4 дню приема препарата, и она на 20% выше, чем после однократного приема.

Метаболизм

Подвергается ароматическому гидроксилированию с образованием гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые присутствуют в форме свободных метаболитов или в форме конъюгатов (глюкуронидов и сульфатов). Метаболический клиренс из плазмы крови составляет около 5-13 мл.

Выведение

Концентрация в сыворотке крови снижается двухфазно. $T_{1/2}$ в β-фазе – около 16-24 ч. Этинилэстрадиол выделяется только в форме метаболитов, в соотношении 2:3 с мочой и желчью. $T_{1/2}$ метаболитов – около 1 сут.

ПОКАЗАНИЯ

– контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают по 1 таб./сут в течение 21 дня, по возможности в одно и то же время суток. После приема последней таблетки из упаковки делают 7-дневный перерыв, во время которого происходит кровотечение отмены. На следующий день после 7-дневного перерыва (т.е. через 4 недели после приема первой таблетки, в тот же день недели) возобновляют прием препарата.

Прием первой таблетки препарата Линдинет 30 следует начинать с 1-го по 5-й день менструального цикла.

При ***переходе на прием препарата Линдинет 30 с другого комбинированного перорального контрацептива*** первую таблетку Линдинет 30 следует принимать после приема последней таблетки из упаковки другого перорального гормонального контрацептива, в первый день кровотечения отмены.

При ***переходе на прием Линдинет 30 с препаратов, содержащих только прогестаген ("мини-пили", инъекции, имплантат),*** при приеме "мини-пили" прием препарата Линдинет 30 можно начинать в любой день цикла, перейти с применения имплантата на прием препарата Линдинет 30 можно на следующий день после удаления имплантата, при применении инъекций – накануне последней инъекции. В этих случаях в первые 7 дней следует применять дополнительные методы контрацепции.

После аборта в I триместре беременности можно начинать прием препарата Линдинет 30 сразу же после операции. В этом случае нет необходимости в применении дополнительных методов контрацепции.

После родов или после аборта во II триместре беременности прием препарата можно начинать на 21-28 сутки. В этих случаях в первые 7 дней необходимо применять дополнительные методы контрацепции. При более позднем начале приема препарата в первые 7 дней следует применять дополнительный, барьерный метод контрацепции. В случае, когда половой контакт имел место до начала контрацепции, перед началом приема препарата следует исключить беременность или отложить начало приема до первой менструации.

При ***пропуске*** приема таблетки пропущенную таблетку надо принять как можно быстрее. Если интервал в приеме таблеток составил ***менее 12 ч***, то противозачаточный эффект препарата не снижается, и в этом случае нет необходимости в применении дополнительного метода контрацепции. Остальные таблетки следует принимать в обычное время. Если интервал составил ***более 12 ч***, то противозачаточный эффект препарата может снижаться. В таких случаях не следует восполнять пропущенную дозу, прием препарата продолжают в обычном режиме, однако в последующие 7 дней необходимо применение дополнительного метода контрацепции. Если при этом в упаковке осталось менее 7 таб., прием препарата из следующей упаковки следует начинать без перерыва. В этом случае кровотечение отмены не происходит до завершения приема препарата из второй упаковки, но могут появляться мажущие или прорывные кровотечения.

Если кровотечение отмены не наступает после завершения приема препарата из второй упаковки, то перед продолжением приема препарата следует исключить беременность.

Если в течение 3-4 ч после приема препарата начинается *рвота и/или диарея*, возможно снижение контрацептивного эффекта. В таких случаях следует поступать в соответствии с указаниями по пропуску приема таблеток. Если пациентка не желает отклоняться от обычного режима контрацепции, пропущенные таблетки следует принять из другой упаковки.

Для *ускорения начала менструации* следует уменьшить перерыв в приеме препарата. Чем короче перерыв, тем более вероятно возникновение прорывных или мажущих кровотечении во время приема таблеток из следующей упаковки (подобно случаям с задержкой менструации).

Для *задержки начала менструации* прием препарата надо продолжать из новой упаковки без 7-дневного перерыва. Менструацию можно задерживать так долго, как это необходимо, до конца приема последней таблетки из второй упаковки. При задержке менструации могут появляться прорывные или мажущие кровотечения. Регулярный прием препарата Линдинет 30 можно восстановить после обычного 7-дневного перерыва.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные явления, требующие отмены препарата

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия; редко – артериальные и венозные тромбоэмболии (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии); очень редко – артериальная или венозная тромбоэмболия печеночных, мезентериальных, почечных, ретинальных артерий и вен.

Со стороны органов чувств: потеря слуха, обусловленная отосклерозом.

Прочие: гемолитико-уремический синдром, порфирия; редко – обострение реактивной системной красной волчанки; очень редко – хорея Сиденхема (проходящая после отмены препарата).

Другие побочные явления встречаются чаще, но менее тяжелые. Целесообразность продолжения применения препарата решается индивидуально после консультации с врачом, исходя из соотношения польза/риск.

Со стороны половой системы: ациклические кровотечения/кровянистые выделения из влагалища, аменорея после отмены препарата, изменение состояния влагалищной слизи, развитие воспалительных процессов влагалища, кандидоз, напряжение, боль, увеличение молочных желез, галакторея.

Со стороны пищеварительной системы: боли в эпигастрии, тошнота, рвота, болезнь Крона, язвенный колит, возникновение или обострение желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, холелитиаз, гепатит, аденома печени.

Дерматологические реакции: узловатая эритема, экссудативная эритема, сыпь, хлоазма, усиление выпадения волос.

Со стороны ЦНС: головная боль, мигрень, лабильность настроения, депрессия.

Со стороны органов чувств: снижение слуха, повышение чувствительности роговицы (при ношении контактных линз).

Со стороны обмена веществ: задержка жидкости в организме, изменение (увеличение) массы тела, снижение толерантности к углеводам, гипергликемия, повышение уровня ТГ.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- наличие тяжелых и/или множественных факторов риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, артериальная гипертензия тяжелая или средней степени тяжести с АД ≥ 160/100 мм рт.ст.);
- наличие или указание в анамнезе на предвестники тромбоза (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, стенокардия);
- мигрень с очаговой неврологической симптоматикой, в т.ч. в анамнезе;
- венозный или артериальный тромбоз/тромбоэмболия (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен голени, эмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие венозной тромбоэмболии в анамнезе;
- хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией;
- сахарный диабет (с ангиопатией);
- панкреатит (в т.ч. в анамнезе), сопровождающийся выраженной гипертриглицеридемией;
- дислипидемия;
- тяжелые заболевания печени, холестатическая желтуха (в т.ч. при беременности), гепатит, в т.ч. в анамнезе (до нормализации функциональных и лабораторных показателей и в течение 3 мес после их нормализации);
- желтуха при приеме ГКС;
- желчнокаменная болезнь в настоящее время или в анамнезе;
- синдром Жильбера, синдром Дубина-Джонсона, синдром Ротора;
- опухоли печени (в т.ч. в анамнезе);
- сильный зуд, отосклероз или его прогрессирование при предыдущей беременности или приеме ГКС;
- гормонозависимые злокачественные новообразования половых органов и молочных желез (в т.ч. при подозрении на них);
- вагинальные кровотечения неясной этиологии;
- курение в возрасте старше 35 лет (более 15 сигарет в день);
- беременность или подозрение на нее;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при состояниях, повышающих риск развития венозного или артериального тромбоза/тромбоэмболии: возраст старше 35 лет, курение, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников), гемолитико-уремический синдром, наследственный ангионевротический отек, заболевания печени, заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся при беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (в т.ч. порфирия, герпес беременных, малая хорея /болезнь Сиденхема/, хорея Сиденхема, хлоазма), ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2), дислипопротеинемия, артериальная гипертензия, мигрень, эпилепсия, клапанные пороки сердца, фибрилляция предсердия, длительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство, хирургическое вмешательство на нижних конечностях, тяжелая травма, варикозное расширение вен и поверхностный тромбофлебит, послеродовый период (не кормящие женщины /21 день после родов/; кормящие женщины после завершения периода лактации), наличие тяжелой депрессии, (в т.ч. в анамнезе), изменения биохимических показателей (резистентность активированного протеина С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С или S, антифосфолипидные антитела, в т.ч. антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), сахарный диабет, не осложненный сосудистыми нарушениями, СКВ, болезнь Крона, язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, гипертриглицеридемия (в т.ч. в семейном анамнезе), острые и хронические заболевания печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

В незначительных количествах компоненты препарата выделяются с грудным молоком.

При применении в период лактации может уменьшиться выделение молока.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом применения препарата необходимо провести общемедицинское (подробный семейный и личный анамнез, измерение АД, лабораторные исследования) и гинекологическое обследование (в т.ч. обследование молочных желез, органов малого таза, цитологический анализ цервикального мазка). Подобное обследование в период приема препарата проводят регулярно, каждые 6 мес.

Препарат является надежным контрацептивом: индекс Перля (показатель числа беременностей, наступивших во время применения метода контрацепции у 100 женщин в течение 1 года) при правильном применении составляет около 0.05.

В связи с тем, что контрацептивное действие препарата от начала приема в полной мере проявляется к 14 дню, то в первые 2 недели приема препарата рекомендуется дополнительно применять негормональные методы контрацепции.

В каждом случае перед назначением гормональных контрацептивов индивидуально оцениваются преимущества или возможные отрицательные эффекты их приема. Этот вопрос необходимо обсудить с пациенткой, которая после получения нужной информации примет окончательное решение о предпочтении гормонального или какого-либо другого метода контрацепции.

Состояние здоровья женщины необходимо тщательно контролировать. Если во время приема препарата появляется или ухудшается любое из ниже перечисленных состояний/заболеваний, необходимо прекратить прием препарата и перейти к другому, негормональному методу контрацепции:

- заболевания системы гемостаза;
- состояния/заболевания, предрасполагающие к развитию сердечно-сосудистой, почечной недостаточности;
- эпилепсия;
- мигрень;
- риск развития эстрогензависимой опухоли или эстрогензависимых гинекологических заболеваний;
- сахарный диабет, не осложненный сосудистыми нарушениями;
- тяжелая депрессия (если депрессия связана с нарушением обмена триптофана, то с целью коррекции можно применять витамин B_6);
- серповидно-клеточная анемия, т.к. в отдельных случаях (например, инфекции, гипоксия) эстрогенсодержащие препараты при этой патологии могут провоцировать явления тромбоэмболии;
- появление отклонений в лабораторных тестах оценки функции печени.

Тромбоэмболические заболевания

Эпидемиологические исследования доказали, что имеется связь между приемом пероральных гормональных противозачаточных средств и повышением риска развития артериальных и венозных тромбоэмболических заболеваний (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии). Доказан повышенный риск венозных тромбоэмболических заболеваний, но он значительно меньше, чем при беременности (60 случаев на 100 тысяч беременностей). При применении пероральных противозачаточных препаратов очень редко наблюдается артериальная или венозная тромбоэмболия печеночных, мезентериальных, почечных сосудов или сосудов сетчатки.

Риск появления артериальных или венозных тромбоэмболических заболеваний повышается:

- с возрастом;
- при курении (интенсивное курение и возраст старше 35 лет относятся к факторам риска);
- при наличии в семейном анамнезе тромбоэмболических заболеваний (например, у родителей, брата или сестры). При подозрении на генетическую предрасположенность, необходимо перед применением препарата проконсультироваться со специалистом;
- при ожирении (индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- при дислипопротеинемиях;
- при артериальной гипертензии;
- при заболеваниях клапанов сердца, осложненных гемодинамическими нарушениями;
- при фибрилляции предсердий;
- при сахарном диабете, осложненном сосудистыми поражениями;
- при длительной иммобилизации, после большого оперативного вмешательства, после оперативного вмешательства на нижних конечностях, после тяжелой травмы.

В этих случаях предполагается временное прекращение применения препарата (не позже, чем за 4 недели до оперативного вмешательства, а возобновить – не ранее, чем через 2 недели после ремобилизации).

У женщин после родов повышается риск возникновения венозных тромбоэмболических заболеваний.

Следует учитывать, что сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, повышают риск развития венозных тромбоэмболических заболеваний.

Следует учитывать, что резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит протеинов С и S, дефицит антитромбина III, наличие антифосфолипидных антител, повышают риск развития артериальных или венозных тромбоэмболических заболеваний.

При оценке соотношения польза/риск приема препарата следует учитывать, что целенаправленное лечение данного состояния снижает риск тромбоэмболии. Симптомами тромбоэмболии являются:

- внезапная боль в груди, которая иррадиирует в левую руку;
- внезапная одышка;

– любая непривычно сильная головная боль, продолжающаяся долгое время или появляющаяся впервые, особенно при сочетании с внезапной полной или частичной потерей зрения или диплопией, афазией, головокружением, коллапсом, фокальной эпилепсией, слабостью или выраженным онемением половины тела, двигательными нарушениями, сильной односторонней болью в икроножной мышце, острым животом.

Опухолевые заболевания

В некоторых исследованиях сообщалось об учащении возникновения рака шейки матки у тех женщин, которые долгое время принимали гормональные противозачаточные средства, но результаты исследований противоречивы. В развитии рака шейки матки играют значительную роль сексуальное поведение, инфицирование вирусом папилломы человека и другие факторы.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется относительное повышение опасности рака молочной железы среди женщин, принимающих пероральные гормональные противозачаточные средства, однако более высокая выявляемость рака молочной железы могла быть связана с более регулярным медицинским обследованием. Рак молочной железы встречается редко среди женщин моложе 40 лет, независимо от того, принимают они гормональные противозачаточные средства или нет, и увеличивается с возрастом. Прием таблеток может расцениваться как один из многих факторов риска. Тем не менее, женщина должна быть поставлена в известность о возможности риска развития рака молочной железы, исходя из оценки соотношения пользы и риска (защита от рака яичника и эндометрия).

Имеются немногочисленные сообщения о развитии доброкачественной или злокачественной опухоли печени у женщин, длительно принимающих гормональные противозачаточные средства. Это следует иметь в виду при дифференциально-диагностической оценке болей в животе, которые могут быть связаны с увеличением размера печени или внутрибрюшинным кровотечением.

Хлоазмы

Хлоазмы могут развиваться у женщин, имеющих данное заболевание в анамнезе при беременности. Тем женщинам, у которых имеется риск появления хлоазм, надо избегать контакта с солнечными лучами или ультрафиолетовым излучением во время приема Линдинет 30.

Эффективность

Эффективность препарата может снизиться при следующих случаях: пропущенные таблетки, рвота и диарея, одновременное применение других препаратов, снижающих эффективность противозачаточных таблеток.

Если пациентка одновременно принимает другой препарат, который может снижать эффективность противозачаточных таблеток, следует применять дополнительные методы контрацепции.

Эффективность препарата может снижаться, если после нескольких месяцев их применения появляются нерегулярные, мажущие или прорывные кровотечения, в таких случаях целесообразно продолжить прием таблеток до их окончания в следующей упаковке. Если в конце второго цикла менструальноподобное кровотечение не начинается или ациклические кровянистые выделения не прекращаются, прекратить прием таблеток и возобновить его только после исключения беременности.

Изменения лабораторных показателей

Под действием пероральных противозачаточных таблеток – в связи с эстрогенным компонентом – может изменяться уровень некоторых лабораторных параметров (функциональные показатели печени, почек, надпочечников, щитовидной железы, показатели гемостаза, уровни липопротеинов и транспортных протеинов).

Дополнительная информация

После перенесенного острого вирусного гепатита препарат следует принимать после нормализации функции печени (не ранее чем через 6 мес).

При диарее или кишечных расстройствах, рвоте, контрацептивный эффект может снизиться. Не прекращая приема препарата, необходимо использовать дополнительные негормональные методы контрацепции.

Курящие женщины имеют повышенный риск развития сосудистых заболеваний с серьезными последствиями (инфаркт миокарда, инсульт). Риск зависит от возраста (особенно у женщин старше 35 лет) и от количества выкуриваемых сигарет.

Следует предупредить женщину, что препарат не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Линдинет 30 на способности, необходимые для управления автомобилем и производственными механизмами, не проводилось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не описаны тяжелые симптомы после приема препарата в больших дозах.

Симптомы: тошнота, рвота, влагалищное кровотечение (у молодых девушек).

Лечение: назначают симптоматическую терапию, специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Контрацептивная активность Линдинета 30 снижается при одновременном приеме с ампициллином, тетрациклином, рифампицином, барбитуратами, примидоном, карбамазепином, фенилбутазоном, фенитоином, гризеофульвином, топираматом, фелбаматом, окскарбазепином. Противозачаточное действие пероральных контрацептивов снижается при применении данных комбинаций, учащаются прорывные кровотечения и нарушения менструации. Во время приема Линдинета 30 с вышеперечисленными препаратами, а также в течение 7 дней после завершения курса их приема необходимо применять дополнительно негормональные (презерватив, спермицидные гели) методы контрацепции. При применении рифампицина дополнительные методы контрацепции следует применять в течение 4 недель после завершения курса его приема.

При одновременном применении с Линдинетом 30 любой препарат, повышающий моторику ЖКТ, снижает всасывание активных веществ и уровень их в плазме крови.

Сульфатирование этинилэстрадиола происходит в стенке кишечника. Препараты, которые тоже подвергаются сульфатированию в стенке кишечника (в т.ч. аскорбиновая кислота), конкурентно тормозят сульфатирование этинилэстрадиола и тем самым усиливают биологическую доступность этинилэстрадиола.

Индукторы микросомальных ферментов печени снижают уровень этинилэстрадиола в плазме крови (рифампицин, барбитураты, фенилбутазон, фенитоин, гризеофульвин, топирамат, гидантоин, фелбамат, рифабутин, оскарбазепин). Ингибиторы ферментов печени (итраконазол, флуконазол) повышают уровень этинилэстрадиола в плазме крови.

Некоторые антибиотики (ампициллин, тетрациклин), препятствуя внутрипеченочной циркуляции эстрогенов, снижают уровень этинилэстрадиола в плазме.

Этинилэстрадиол путем ингибирования ферментов печени или ускорения конъюгации (в первую очередь глюкуронирования) может влиять на метаболизм других препаратов (в т.ч. циклоспорин, теофиллин); концентрация этих препаратов в плазме крови может повышаться или снижаться.

При одновременном применении Линдинета 30 с препаратами зверобоя (в т.ч. настой) снижается концентрация активных веществ в крови, что может привести к появлению прорывных кровотечений, беременности. Причиной этого является индуцирующее действие зверобоя на ферменты печени, которое продолжается еще 2 недели после завершения курса приема зверобоя. Не рекомендуется назначать данную комбинацию препаратов.

Ритонавир снижает AUC этинилэстрадиола на 41%. В связи с этим во время применения ритонавира следует применять гормональный контрацептив с более высоким содержанием этинилэстрадиола или применять дополнительно негормональные методы контрацепции.

Может потребоваться коррекция режима дозирования при применении гипогликемических средств, т.к. пероральные противозачаточные средства могут снижать толерантность к углеводам, повышать потребность в инсулине или пероральных противодиабетических средствах.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ЛИНЕКС® (LINEX®)

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** непрозрачные, с белым корпусом и крышечкой; содержимое – порошок белого цвета, без запаха.

	1 капс.
Лебенин®	280 мг

(в 1 г активного ингредиента Лебенин®, порошка содержится: Lactobacillus acidophilus (species L.gasseri) – 300 мг, Bifidobacterium infantis – 300 мг, Enterococcus faecium – 300 мг, лактоза – 50 мг, крахмал картофельный – 50 мг)

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 8.4 мг.

Состав оболочки капсулы: метилгидроксибензоат – 0.19 мг, пропилгидроксибензоат – 0.08 мг, титана диоксид (E171) – 0.98 мг, желатин – до 63 мг.

8 шт. – блистеры из мягкой алюминиевой/жесткой алюминиевой фольги (Al/Al) (2) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры из мягкой алюминиевой/жесткой алюминиевой фольги (Al/Al) (3) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры из мягкой алюминиевой/жесткой алюминиевой фольги (Al/Al) (4) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры из мягкой алюминиевой/жесткой алюминиевой фольги (Al/Al) (5) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры из мягкой алюминиевой/жесткой алюминиевой фольги (Al/Al) (6) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры из мягкой алюминиевой/жесткой алюминиевой фольги (Al/Al) (7) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры из мягкой алюминиевой/жесткой алюминиевой фольги (Al/Al) (8) – пачки картонные.
16 шт. – блистеры из мягкой алюминиевой фольги/жесткой полимерной пленки (Al/PVC/PVDC) (1) – пачки картонные.
16 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.
32 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

LINEX
48 капсул
ЛИНЕКС®
капсулы
нормализует микрофлору кишечника

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, нормализующий микрофлору кишечника. Одна капсула препарата содержит не менее 1.2×10^{7} живых лиофилизированных молочнокислых бактерий: Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Enterococcus faecium. Живые молочнокислые бактерии являются нормальной составляющей естественной микрофлоры кишечника и содержатся уже в пищеварительном тракте новорожденного.

Входящие в состав Линекса бифидобактерии, лактобациллы и энтерококки вызывают сдвиг pH кишечника в кислую сторону за счет брожения лактозы, при этом кислая среда угнетает рост патогенных и условно-патогенных бактерий и обеспечивает оптимальное действие пищеварительных ферментов; участвуют в синтезе витаминов B, K, аскорбиновой кислоты, повышая тем самым резистентность организма к неблагоприятным факторам внешней среды; участвуют в метаболизме желчных кислот и желчных пигментов; синтезируют вещества с антибактериальной активностью; повышают иммунную реактивность организма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В настоящее время отсутствуют фармакокинетические модели для исследования у человека сложных биологических веществ, состоящих из компонентов с различной молекулярной массой.

ПОКАЗАНИЯ

– лечение и профилактика дисбактериоза.

Дисбактериоз проявляется диареей, диспепсией, запором, метеоризмом, тошнотой, рвотой, отрыжкой, болями в животе; возможны аллергические реакции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь после приема пищи, капсулы следует запивать небольшим количеством воды. Детям до 3 лет и пациентам, которые не могут проглотить капсулу, следует вскрыть ее, высыпать содержимое в ложку и смешать с небольшим количеством воды.

Новорожденным и детям в возрасте до 2 лет назначают по 1 капсуле 3 раза/сут.

Детям в возрасте от 2 до 12 лет – по 1-2 капсулы 3 раза/сут.

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 2 капсулы 3 раза/сут.

Длительность лечения зависит от причины развития дисбактериоза и индивидуальных особенностей организма.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат хорошо переносится. Сведений о нежелательных реакциях нет, однако нельзя исключить возможность развития реакций повышенной чувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или к молочным продуктам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации считается безопасным.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется запивать Линекс® горячими напитками и принимать одновременно с алкоголем.

Пациент должен обратиться к врачу, если перед началом приема препарата у него отмечается температура тела выше 38°C, отмечается кровь или слизь в стуле, диарея продолжается более 2 дней и сопровождается острыми болями в животе, обезвоживанием и потерей массы тела, при наличии хронических заболеваний (СПИД, сахарный диабет).

При лечении диареи необходимо возмещение потерянной жидкости и электролитов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает влияния.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Линекс® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не отмечено нежелательного взаимодействия Линекса с другими препаратами.

Состав препарата Линекс® позволяет принимать его одновременно с антибиотиками и химиотерапевтическими средствами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

ЛИПОФОРД (LIPOFORD)

ATORVASTATIN

зарегистрировано и произведено
OXFORD Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
аторвастатина кальция тригидрат	10.36 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 62.14 мг, лактозы моногидрат – 40 мг, повидон К30 – 1.5 мг, магния стеарат – 1 мг, кроскармеллоза натрия – 15 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 3.25 мг, макрогол – 0.35 мг, тальк – 0.4 мг, титана диоксид – 0.85 мг, краситель бриллиантовый голубой – 0.157 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
аторвастатина кальция тригидрат	20.72 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 50 мг, лактозы моногидрат – 34.89 мг, повидон К30 – 1.5 мг, магния стеарат – 1 мг, кроскармеллоза натрия – 15 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 4.76 мг, макрогол – 1.785 мг, титана диоксид – 5.35 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ЛИПОФОРД
28 таблеток
ЛИПОФОРД
Аторвастатин
таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг
10 МГ
OXFORD
Для приема внутрь.

30 таблеток
ЛИПОФОРД
Аторвастатин
таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг
20 МГ
OXFORD
Для приема внутрь.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА в мевалоновую кислоту, являющуюся предшественником стеролов, включая холестерин.

ТГ и холестерин в печени включаются в состав ЛПОНП, поступают в плазму и транспортируются в периферические ткани. ЛПНП образуются из ЛПОНП в ходе взаимодействия с рецепторами ЛПНП.

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеинов в плазме крови за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, синтеза холестерина в печени и увеличения числа печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП. Снижает образование ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов. Снижает концентрацию ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии гиполипидемическими средствами.

Снижает концентрацию общего холестерина на 30-46%, ЛПНП – на 41-61%, аполипопротеина В – на 34-50% и ТГ – на 14-33%; вызывает повышение концентрации холестерина-ЛПВП и аполипопротеина А. Дозозависимо снижает концентрацию ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Достоверно снижает риск развития ишемических осложнений (в т.ч. развитие смерти от инфаркта миокарда) на 16%, риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, – на 26%.

Не вызывает канцерогенного и мутагенного действия.

Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция высокая. Время достижения C_{max} – 1-2 ч. Пища несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение уровня холестерина-ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи. Концентрация аторвастатина при применении в вечернее время ниже, чем в утреннее (приблизительно на 30%). Выявлена линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата. Биодоступность – 14%, системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и при "первом прохождении" через печень.

Средний V_d – 381 л, связывание с белками плазмы – более 98%.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется преимущественно в печени под действием изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления). In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20-30 ч благодаря их наличию.

$T_{1/2}$ – 14 ч. Выводится через кишечник с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). Менее 2% от принятой внутрь дозы препарата определяется в моче.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

C_{max} у женщин выше на 20%, AUC – ниже на 10%; C_{max} у больных алкогольным циррозом печени в 16 раз, AUC – в 11 раз выше нормы.

Не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы. Почечная недостаточность не влияет на концентрацию препарата в плазме.

ПОКАЗАНИЯ

- в сочетании с диетой для снижения повышенных концентраций общего холестерина, холестерина-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов и повышения концентрации холестерина-ЛПВП у больных с первичной гиперхолестеринемией, гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (типы IIa и IIb по Фредриксону);
- в сочетании с диетой для лечения больных с повышенными сывороточными концентрациями триглицеридов (семейная эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по Фредриксону) и больных с дисбеталипопротеинемией (тип III по Фредриксону), у которых диетотерапия не дает адекватного эффекта;
- для снижения концентрации общего холестерина и холестерина-ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, когда диетотерапия и другие нефармакологические методы лечения оказываются недостаточно эффективными (в качестве дополнения к гиполипидемической терапии, в т.ч. аутогемотрансфузии очищенной от ЛПНП крови);
- заболевания сердечно-сосудистой системы (в т.ч. у пациентов без клинических проявлений ИБС, но имеющих повышенные факторы риска ее возникновения – пожилой возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, перенесенный инсульт, гипертрофия левого желудочка, протеин-/альбуминурия, ИБС у ближайших родственников), в т.ч. на фоне дислипидемии – вторичная профилактика с целью снижения суммарного риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в процедуре реваскуляризации.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

До начала лечения препаратом Липофорд больному необходимо рекомендовать стандартную гиполипидемическую диету, которую он должен продолжать в течение всего периода терапии.

Липофорд принимают внутрь, в любое время дня (но в одно и то же время), независимо от приема пищи.

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз/сут. Далее дозу подбирают с учетом исходных концентраций холестерина-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Липофорд необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрации липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу. Изменять дозу следует с интервалом не менее 4 недели. Максимальная суточная доза – 80 мг в 1 прием.

У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС или с высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение содержания холестерина-ЛПНП ниже 3 ммоль/л (или менее 115 мг/дл) и общего холестерина ниже 5 ммоль/л (или менее 190 мг/дл).

При *первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемии (тип IIa и IIb)* лечение начинают с рекомендуемой начальной дозы 10 мг, которую увеличивают после 4 недель терапии в зависимости от реакции больного. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

При *гомозиготной наследственной гиперхолестеринемии* диапазон доз такой же, как и при других типах гиперлипидемии. Начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от выраженности заболевания. У большинства больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией оптимальный эффект наблюдается при использовании препарата в суточной дозе 80 мг (однократно).

У больных с почечной недостаточностью и у пациентов пожилого возраста коррекции доз аторвастатина не требуется.

У больных с нарушениями функций печени следует соблюдать осторожность в связи с замедлением выведения препарата из организма. Следует тщательно контролировать клинические и лабораторные показатели и при выявлении значительных патологических изменений доза должна быть снижена или лечение должно быть прекращено.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (>1/10); часто (от >1/100 до <1/10); нечасто (от >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10 000 до <1/1000); очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, астения, бессонница; нечасто – головокружение, сонливость, кошмарные сновидения, амнезия, депрессия, периферическая невропатия, атаксия, гипестезии, парестезии.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, запор или диарея, метеоризм, гастралгия, боль в животе; нечасто – анорексия или повышение аппетита, рвота, гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – миалгия, артралгия; нечасто – миопатия; редко – миозит, рабдомиолиз, боль в спине, судороги икроножных мышц ног.

Аллергические реакции: часто – кожный зуд, сыпь; нечасто – крапивница; очень редко – ангионевротический отек, анафилактический шок, буллезные высыпания, многоформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – гипергликемия, гипогликемия, повышение активности сывороточной КФК, повышение активности АСТ и АЛТ.

Прочие: часто – боль в груди, периферические отеки; нечасто – импотенция, вторичная почечная недостаточность, алопеция, шум в ушах, увеличение массы тела, недомогание, слабость, тромбоцитопения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- активные заболевания печени или повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза) неясного генеза;
- печеночная недостаточность (степень тяжести А и В по шкале Чайлд-Пью);
- женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при алкоголизме, заболеваниях печени в анамнезе, выраженных нарушениях водно-электролитного баланса, эндокринных и метаболических нарушениях, артериальной гипотензии, тяжелых острых инфекциях (сепсис), неконтролируемой эпилепсии, обширных хирургических вмешательствах, травмах, заболеваниях скелетных мышц.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Липофорд у **женщин репродуктивного возраста**, возможно только в случае использования надежных методов контрацепции. Пациентка должна быть информирована о возможном риске лечения для плода.

Препарат Липофорд противопоказан к применению при беременности. Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата при беременности. При применении матерями в I триместре ловастатина (ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы) с декстроамфетамином известны случаи рождения детей с деформацией костей, трахео-эзофагеальным свищом, атрезией ануса. В случае возникновения беременности в процессе терапии, прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациентки предупреждены о потенциальном риске для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации, учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии препаратом Липофорд необходимо попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии путем адекватной диетотерапии, повышения физической активности, снижения массы тела у больных с ожирением и лечения других состояний.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения уровня липидов в крови может приводить к изменению биохимических показателей функции печени, которые следует контролировать перед началом терапии, через 6 и 12 недель после начала приема препарата Липофорд и после каждого повышения дозы, а также периодически, например, каждые 6 месяцев.

Повышение активности печеночных трансаминаз может наблюдаться в основном в первые три месяца применения препарата. Пациенты, у которых отмечается повышение уровня активности печеночных трансаминаз, должны находиться под контролем до возвращения уровня ферментов в норму. Рекомендуется отменить препарат или снизить дозу при повышении показателей АСТ и АЛТ более чем в 3 раза.

Лечение препаратом Липофорд может вызвать миопатию (боли и слабость в мышцах в сочетании с повышением активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН). Липофорд может вызвать повышение показателей сывороточной КФК, что следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике загрудинной боли. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Следует временно прекратить применение аторвастатина при развитии клинической симптоматики, предполагающей наличие острой миопатии, или при наличии факторов, предрасполагающих к развитию острой почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (тяжелые инфекции, снижение АД, обширные оперативные вмешательства, травма, метаболические, эндокринные или выраженные электролитные нарушения и неконтролируемые судороги). Риск миопатии повышается при одновременном применении циклоспорина, производных фиброевой кислоты, эритромицина, никотиновой кислоты или азольных противогрибковых препаратов.

Имеются сообщения о развитии атонического фасциита на фоне применения аторвастатина, однако связь с приемом препарата возможна, но до настоящего времени не доказана, этиология не известна.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

О неблагоприятном влиянии препарата Липофорд на способность управлять транспортными средствами и занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не сообщалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: специфического антидота нет, проводят симптоматическую терапию. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, кларитромицина, иммунодепрессивных, противогрибковых средств (относящихся к азолам), никотиновой кислоты и никотинамида, препаратов, ингибирующих метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, концентрация аторвастатина в плазме крови (и риск возникновения миопатии) повышается. Назначая эти препараты следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения, регулярно наблюдать больных с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в период повышения дозы любого препарата, периодически проводить определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии. Терапию препаратом Липофорд следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии.

Аторвастатин не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию терфенадина в плазме крови, который метаболизируется, главным образом, изоферментом CYP3A4; в связи с этим представляется маловероятным, что аторвастатин способен существенно повлиять на фармакокинетические параметры других субстратов изофермента CYP3A4.

При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза/сут) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза/сут) отмечается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови.

Антациды снижают концентрацию на 35% (влияние на содержание холестерина-ЛПНП не меняется).

При одновременном применении аторвастатина (по 10 мг 1 раз/сут) и азитромицина (по 500 мг 1 раз/сут) концентрация аторвастатина в плазме не изменяется.

Клинически значимого взаимодействия не отмечается при одновременном применении с варфарином, циметидином, феназоном.

Одновременное применение аторвастатина с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме (при одновременном применении с эритромицином C_{max} аторвастатина увеличивается на 40%).

При применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивается примерно на 20%.

Увеличивает концентрацию (при назначении с аторвастатином в дозе 80 мг/сут) пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон на 30% и этинилэстрадиол на 20%.

Гиполипидемический эффект комбинации с колестиполом превосходит таковой для каждого препарата в отдельности, несмотря на снижение концентрации аторвастатина на 25% при его одновременном применении с колестиполом.

При одновременном применении аторвастатина 80 мг и амлодипина 10 мг фармакокинетика аторвастатина не изменялась.

Одновременное применение с лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т.ч. циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОКСФОРД ЛАБОРАТОРИЗ Пвт. Лтд.
Представительство в России
119571 Москва
26 Бакинских Комиссаров ул. 9, оф. 117
Тел./Факс: (495) 935-81-52

Указатель клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

☆ЛИПРИМАР® (LIPRIMAR®)

ATORVASTATIN

зарегистрировано
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH (Германия)
произведено
PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS (Ирландия) или PFIZER PHARMACEUTICALS LLC (Пуэрто-Рико)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, эллиптические, с гравировкой "10" на одной стороне и "PD 155" – на другой; на изломе – ядро белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин кальция	10.85 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 33 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60 мг, лактозы моногидрат – 32.8 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, полисорбат 80 – 0.6 мг, гипролоза – 3 мг, магния стеарат – 0.75 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-7040 (гипромеллоза – 66.12%, полиэтиленгликоль – 18.9%, титана диоксид – 13.08%, тальк – 1.9%) – 4.47 мг, эмульсия симетикона (симетикон – 30%, эмульгатор стеариновый – 0.075%, сорбиновая кислота, вода) – 0.03 мг, воск канделила – 0.08 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, эллиптические, с гравировкой "20" на одной стороне и "PD 156" – на другой; на изломе – ядро белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин кальция	21.69 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 66 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 120 мг, лактозы моногидрат – 65.61 мг, кроскармеллоза натрия – 18 мг, полисорбат 80 – 1.2 мг, гипролоза – 6 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-7040 (гипромеллоза – 66.12%, полиэтиленгликоль – 18.9%, титана диоксид – 13.08%, тальк – 1.9%) – 8.94 мг, эмульсия симетикона (симетикон – 30%, эмульгатор стеариновый – 0.075%, сорбиновая кислота, вода) – 0.06 мг, воск канделила – 0.16 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, эллиптические, с гравировкой "40" на одной стороне и "PD 157" – на другой; на изломе – ядро белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин кальция	43.38 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 132 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 240 мг, лактозы моногидрат – 131.22 мг, кроскармеллоза натрия – 36 мг, полисорбат 80 – 2.4 мг, гипролоза – 12 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-7040 (гипромеллоза – 66.12%, полиэтиленгликоль – 18.9%, титана диоксид – 13.08%, тальк – 1.9%) – 17.88 мг, эмульсия симетикона (симетикон – 30%, эмульгатор стеариновый – 0.075%, сорбиновая кислота, вода) – 0.12 мг, воск канделила – 0.32 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, эллиптические, с гравировкой "80" на одной стороне и "PD 158" – на другой; на изломе – ядро белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин кальция	86.76 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	80 мг

Вспомогательные вещества: кальция карбонат – 264 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 480 мг, лактозы моногидрат – 262.44 мг, кроскармеллоза натрия – 72 мг, полисорбат 80 – 4.8 мг, гипролоза – 24 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-7040 (гипромеллоза – 66.12%, полиэтиленгликоль – 18.9%, титана диоксид – 13.08%, тальк – 1.9%) – 35.76 мг, эмульсия симетикона (симетикон – 30%, эмульгатор стеариновый – 0.075%, сорбиновая кислота, вода) – 0.24 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический гиполипидемический препарат. Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин.

Pfizer
Липримар®
20 мг Аторвастатин
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток,
покрытых пленочной оболочкой

У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает содержание в плазме крови общего холестерина (Хс), Хс-ЛПНП и аполипопротеина В (апо-В), а также содержание Хс-ЛПОНП и ТГ, вызывает неустойчивое повышение уровня Хс-ЛПВП.

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеидов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени и увеличивая число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма Хс-ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование Хс-ЛПНП и число частиц ЛПНП. Вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов, в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц. Снижает уровень Хс-ЛПНП у больных гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Аторвастатин в дозах 10-80 мг снижает уровень общего холестерина на 30-46%, Хс-ЛПНП – на 41-61%, апо-В – на 34-50% и ТГ – на 14-33%. Результаты лечения сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в т.ч. у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает уровень общего холестерина, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП, апо-В и ТГ и повышает уровень Хс-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией снижает содержание холестерина липопротеинов промежуточной плотности.

У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона среднее значение повышения уровня Хс-ЛПВП при лечении аторвастатином (10-80 мг), по сравнению с исходным показателем составляет 5.1-8.7% и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий холестерин/Хс-ЛПВП и Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП на 29-44% и 37-55% соответственно.

Липримар® в дозе 80 мг достоверно снижает риск ишемических осложнений и показателя смертности на 16% после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, – на 26%. У пациентов с различными исходными уровнями Хс-ЛПНП Липримар® вызывает снижение риска ишемических осложнений и смерти (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией, мужчин и женщин, пациентов в возрасте младше и старше 65 лет).

Снижение содержания в плазме крови Хс-ЛПНП лучше коррелирует с дозой препарата, чем с его концентрацией в плазме крови.

Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В Англо-Скандинавском исследовании сердечно-сосудистых осложнений, липидоснижающая ветвь (ASCOT-LLA), влияния аторвастатина на смертельные и несмертельные исходы ИБС установлено, что эффект терапии аторвастатином в дозе 10 мг существенно превышал эффект применения плацебо, в связи с чем было принято решение о досрочном прекращении исследования через 3.3 года вместо предполагаемых 5 лет.

Аторвастатин достоверно снижал развитие следующих осложнений:

Осложнения	Снижение риска
Коронарные осложнения (ИБС со смертельным исходом и нефатальный инфаркт миокарда)	36%
Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры реваскуляризации	20%
Общие сердечно-сосудистые осложнения	29%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26%

Существенного снижения показателей общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин не отмечалось, хотя наблюдались положительные тенденции.

Сахарный диабет

В объединенном исследовании влияния аторвастатина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (CARDS) на смертельные и несмертельные исходы сердечно-сосудистых заболеваний показано, что терапия аторвастатином вне зависимости от пола, возраста пациента или исходного уровня Хс-ЛПНП снижала риск развития следующих сердечно-сосудистых осложнений:

Осложнения	Снижение риска
Основные сердечно-сосудистые осложнения (фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда, скрытый инфаркт миокарда, смерть в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, подкожная транслюминальная коронарная ангиопластика, реваскуляризация, инсульт)	37%
Инфаркт миокарда (фатальный и нефатальный острый инфаркт миокарда, скрытый инфаркт миокарда)	42%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	48%

Атеросклероз

В исследовании обратного развития коронарного атеросклероза при интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL) аторвастатином в дозе 80 мг у пациентов с ИБС установлено, что среднее уменьшение общего объема атеромы (первичный критерий эффективности) с начала исследования составило 0.4%.

Рецидивирующий инсульт

В программе интенсивного снижения уровня холестерина (SPARCL) было установлено, что аторвастатин в дозе 80 мг/сут уменьшал риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку без ИБС в анамнезе на 15%, по сравнению с плацебо. При этом значительно снижался риск основных сердечно-сосудистых осложнений и процедур реваскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечалась во всех группах кроме той, куда вошли пациенты с первичным или рецидивирующим геморрагическим инсультом (7 в группе аторвастатина против 2 в группе плацебо).

Геморрагический инсульт

У пациентов, получавших терапию аторвастатином в дозе 80 мг, частота развития геморрагического или ишемического инсульта (265 против 311) или ИБС (123 против 204) была меньше, чем в контрольной группе.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

В трактовке к Новому Целевому Исследованию (TNT) сравнивали влияние аторвастатина в дозах 80 мг/сут и 10 мг/сут на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с клинически подтвержденной ИБС.

Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижал развитие следующих осложнений:

Осложнения	Аторвастатин 80 мг
Первичная конечная точка	
Первое важное сердечно-сосудистое осложнение (ИБС со смертельным исходом и нефатальный инфаркт миокарда)	8.7%
Инфаркт миокарда нефатальный, не связанный с процедурой	4.9%
Инсульт (фатальный и нефатальный)	2.3%
Вторичная конечная точка	
Первая госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности	2.4%
Первое шунтирование коронарной артерии или другие процедуры реваскуляризации	13.4%
Первая документированная стенокардия	10.9%

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Аторвастатин быстро абсорбируется после приема внутрь; C_{max} достигается через 1-2 ч. Степень абсорбции и концентрации аторвастатина в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 14%, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и/или при "первом прохождении" через печень. Пища снижает скорость и степень абсорбции примерно на 25% и 9% соответственно (о чем свидетельствуют результаты определения C_{max} и AUC), однако снижение Хс-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме ниже (C_{max} и AUC примерно на 30%), чем после приема в утренние часы, снижение Хс-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.

Распределение

Средний V_d аторвастатина составляет около 381 л. Связывание аторвастатина с белками плазмы – не менее 98%. Отношение содержания аторвастатина в эритроцитах/плазме крови составляет около 0.25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.

Метаболизм

Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70% снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы обусловлено активностью циркулирующих метаболитов. Результаты исследований in vitro дают основания предположить, что изофермент CYP3A4 играет важную роль в метаболизме аторвастатина. Это подтверждается повышением концентрации аторвастатина в плазме крови человека при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования in vitro также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию терфенадина в плазме крови, который метаболизируется главным образом изоферментом CYP3A4; в связи с этим существенное влияние аторвастатина на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно.

Выведение

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). $T_{1/2}$ составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20-30 ч благодаря их наличию. После приема внутрь в моче обнаруживают менее 2% дозы аторвастатина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрация аторвастатина в плазме крови у пациентов в возрасте старше 65 лет выше (C_{max} примерно на 40%, AUC примерно на 30%), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии у пациентов пожилого возраста в сравнении с общей популяцией обнаружено не было.

Исследования фармакокинетики препарата у детей не проводились.

Концентрации аторвастатина в плазме у женщин отличаются (C_{max} примерно на 20% выше, а AUC на 10% ниже) от таковых у мужчин.

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его действие на показатели липидного обмена. В связи с этим изменения дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы.

Концентрации аторвастатина значительно повышаются (C_{max} и AUC примерно в 16 и 11 раз соответственно) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс B по шкале Чайлд-Пью).

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона);
- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (типы IIa и IIb по классификации Фредриксона);
- дисбеталипопротеинемия (тип III по классификации Фредриксона) (в качестве дополнения к диете);
- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), резистентная к диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;
- первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития – возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации Хс-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии;
- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Перед началом лечения препаратом Липримар® следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также лечением основного заболевания.

При назначении препарата пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которую он должен соблюдать во время лечения.

Препарат принимают внутрь в любое время суток независимо от приема пищи.

Доза препарата варьирует от 10 мг до 80 мг 1 раз/сут, подбор дозы следует проводить с учетом исходного содержания Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. Максимальная доза – 80 мг 1 раз/сут.

В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Липримар® необходимо каждые 2-4 недели контролировать содержание липидов в плазме и соответствующим образом корректировать дозу.

При *первичной гиперхолестеринемии и комбинированной (смешанной) гиперлипидемии* для большинства пациентов доза Липримара составляет 10 мг 1 раз/сут. Терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума в течение 4 недель. При длительном лечении эффект сохраняется.

При *гомозиготной семейной гиперхолестеринемии* препарат назначают в дозе 80 мг 1 раз/сут (снижение уровня Хс-ЛПНП на 18-45%).

При **печеночной недостаточности** дозу препарата Липримар® необходимо снижать под постоянным контролем активности АСТ и АЛТ.

Нарушение функции почек не оказывает влияния на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения содержания Хс-ЛПНП при применении Липримара, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.

При применении препарата у **пациентов пожилого возраста** различий в эффективности и безопасности по сравнению с общей популяцией не обнаружено, и коррекция дозы не требуется.

При необходимости **совместного применения с циклоспорином** доза препарата Липримар® не должна превышать 10 мг.

Рекомендации для определения цели лечения

А. Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину NCEP, США

Категория риска	Целевое содержание Хс-ЛПНП (мг/дл)	Содержание Хс-ЛПНП, при котором рекомендуется изменение образа жизни (мг/дл)	Содержание Хс-ЛПНП, при котором рекомендуется фармакотерапия (мг/дл)
ИБС или риск развития ИБС (10-летний риск >20%)	<100	≥100	≥130 (100-129 возможна фармакотерапия)[1]
более 2 факторов риска (10-летний риск ≤ 20%)	<130	≥130	10-летний риск 10-20%: ≥130 10-летний риск <10%: ≥160
0-1 фактор риска[2]	<160	≥160	≥190 (160-189: назначают препарат, снижающий содержание Хс-ЛПНП)

[1] Некоторые эксперты рекомендуют применение гиполипидемических средств, снижающих содержание Хс-ЛПНП, если изменение образа жизни не приводит к уменьшению его содержания до уровня <100 мг/дл. Другие отдают предпочтение препаратам, которые оказывают преимущественное влияние на ТГ и Хс-ЛПВП, такие как никотиновая кислота и фибраты. Врач может также отложить фармакотерапию в этой подгруппе.

[2] При отсутствии факторов риска или наличии только 1 фактора риска практически у всех людей 10-летний риск <10%, поэтому его оценка не требуется.

Если достигнуто целевое содержание Хс-ЛПНП, а содержание ТГ сохраняется ≥200 мг/дл, то вторичная цель терапии – снижение содержания холестерина, исключая Хс-ЛПВП (общий Хс минус Хс-ЛПВП) , до уровня, превышающего целевое содержание Хс-ЛПНП на 30 мг/дл в каждой категории риска.

Б. Рекомендации Европейского общества атеросклероза

У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС и других пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение содержания Хс-ЛПНП <3 ммоль/л (или <115 мг/дл) и общего Хс <5 ммоль/л (или <190 мг/дл).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Липримар® обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, как правило, легкие и преходящие.

Наиболее частые побочные реакции (≥1%)

Со стороны ЦНС: бессонница, головная боль, астенический синдром.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Менее частые побочные реакции (≤1%)

Со стороны нервной системы: недомогание, головокружение, амнезия, парестезии, периферическая невропатия, гипестезия.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, анорексия, гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха.

Со стороны костно-мышечной системы: боль в спине, судороги мышц, миозит, миопатия, артралгии, рабдомиолиз.

Аллергические реакции: крапивница, зуд, кожная сыпь, анафилактические реакции, буллезная сыпь, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны обмена веществ: гипогликемия, гипергликемия, повышение уровня сывороточной КФК.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения.

Прочие: импотенция, периферические отеки, увеличение массы тела, боль в груди, вторичная почечная недостаточность, алопеция, шум в ушах, повышенная утомляемость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- активные заболевания печени или повышение сывороточной активности трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) неясного генеза;
- возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности для данной возрастной группы);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; при указаниях в анамнезе на заболевание печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Липримар® противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Липримар® можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности у них очень низкая, а пациентка информирована о возможном риске для плода во время лечения.

Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить во избежание риска нежелательных явлений у грудных детей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Действие на печень

Как и при применении других гиполипидемических средств того же класса, после лечения препаратом Липримар® отмечали умеренное (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) повышение уровня сывороточной активности АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточного уровня печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) наблюдалось у 0.7% пациентов, получавших Липримар® в клинических исследованиях. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0.2%, 0.2%, 0.6% и 2.3% соответственно. Повышение активности печеночных трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы препарата Липримар®, временной или полной отмене препарата активность печеночных трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием препарата Липримар® в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата или после увеличения дозы, а также во время всего курса лечения необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует исследовать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности печеночных трансаминаз их активность следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Липримар®.

Действие на скелетные мышцы

У пациентов, получавших Липримар®, отмечалась миалгия. Диагноз миопатии (боли и слабость в мышцах в сочетании с повышением активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН) следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. Терапию препаратом Липримар® следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии. Риск миопатии при лечении другими препаратами этого класса повышался при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, никотиновой кислоты в гиполипидемических дозах (более 1 г) или противогрибковых препаратов (производных азола). Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом CYP3A4, и/или транспорт лекарственных средств. Известно, что изофермент цитохрома CYP3A4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации аторвастатина. Назначая Липримар® в комбинации с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, противогрибковыми препаратами (производными азола) или никотиновой кислотой в гиполипидемических дозах, следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и возможный риск лечения. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в периоды повышения дозы любого препарата. В случае необходимости комбинированной терапии следует рассмотреть возможность применения указанных препаратов в более низких начальных и поддерживающих дозах. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодическое определение активности КФК, хотя такое мониторирование не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии.

При применении препарата Липримар®, как и других статинов, описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и электролитные нарушения и неконтролируемые судороги) терапию препаратом Липримар® следует временно прекратить или полностью отменить.

Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о влиянии аторвастатина на способность к управлению автотранспортом и занятию потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не имеется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: при необходимости проводят симптоматическую терапию. Аторвастатин в высокой степени связывается с белками плазмы крови, поэтому гемодиализ неэффективен. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Риск миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых препаратов производных азола и никотиновой кислоты в гиполипидемических дозах.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, совместное применение Липримара с ингибиторами данного изофермента может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4.

Ингибиторы транспортного белка OATP1B1

Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортного белка OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина. Так, совместное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5.2 мг/кг/сут приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови в 7.7 раза.

Эритромицин/кларитромицин

При одновременном применении Липримара и эритромицина (по 500 мг 4 раза/сут) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза/сут), которые ингибируют CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (при одновременном применении с эритромицином C_{max} аторвастатина увеличивается на 40%).

Ингибиторы протеаз

Одновременное применение Липримара с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы CYP3A4, сопровождается увеличением концентрации аторвастатина в плазме крови.

Дилтиазем

Совместное применение Липримара в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Циметидин

Клинически значимого взаимодействия Липримара с циметидином не обнаружено.

Итраконазол

Одновременное применение Липримара в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг проводило к увеличению значения AUC аторвастатина.

Грейпфрутовый сок

Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1.2 л/сут) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови.

Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4

Совместное применение препарата Липримар® с индукторами изофермента цитохрома CYP3A4 (например, эфавирензом или рифампицином) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента цитохрома CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1) рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови.

Антациды

При одновременном приеме внутрь Липримара и суспензии, содержащей магния и алюминия гидроксиды, концентрация аторвастатина в плазме снижалась примерно на 35%, однако степень уменьшения уровня Хс-ЛПНП при этом не менялась.

Феназон

При одновременном применении Липримар® не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома, не ожидается.

Колестипол

При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме снижалась примерно на 25%. Однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата по отдельности.

Дигоксин

При повторном приеме дигоксина и Липримара в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с Липримаром в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациентам, получающим дигоксин в сочетании с Липримаром, требуется клинический контроль.

Азитромицин

При одновременном применении Липримара в дозе 10 мг 1 раз/сут и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз/сут концентрация аторвастатина в плазме не менялась.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении Липримара и перорального контрацептива, содержащего норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20% соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, получающей Липримар®.

Терфенадин

Липримар® при одновременном применении не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику терфенадина.

Варфарин

Симптомов клинически значимого взаимодействия аторвастатина с варфарином не обнаружено.

Амлодипин

При одновременном применении Липримара в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

Другая сопутствующая терапия

В клинических исследованиях Липримар® применяли в сочетании с антигипертензивными средствами и эстрогенами, которые назначали в качестве заместительной терапии; симптомов клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено. Исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б.Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

★ЛИРИКА® (LYRICA®)

PREGABALIN

зарегистрировано
PFIZER Inc. (США)
произведено
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, №4, с крышечкой и корпусом белого цвета, на корпусе черными чернилами указаны дозировка и код продукта "PGN 25", на крышечке – "Pfizer"; содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
прегабалин	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 35 мг, крахмал кукурузный – 20 мг, тальк – 20 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2.4423%, желатин – до 100%.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 2.4423%, желатин – до 100%.

Состав чернил: шеллак – 24-27%, этанол – 23-26%, изопропанол – 0.5-3%, бутанол – 0.5-3%, пропиленгликоль – 3-7%, аммиака раствор концентрированный – 1-2%, калия гидроксид – 0.05-0.1%, вода очищенная – 15-18%, краситель железа оксид черный – 24-28%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №4, с крышечкой от красно-коричневого до темно-красно-коричневого цвета* и корпусом белого цвета; на корпусе черными чернилами указаны дозировка и код продукта "PGN 75", на крышечке – "Pfizer"; содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
прегабалин	75 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 8.25 мг, крахмал кукурузный – 8.375 мг, тальк – 8.375 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2.4423%, желатин – до 100%.

Состав крышечки капсулы: краситель железа оксид красный – 1.7361%, титана диоксид – 0.409%, желатин – до 100%.

Состав чернил: шеллак – 24-27%, этанол – 23-26%, изопропанол – 0.5-3%, бутанол – 0.5-3%, пропиленгликоль – 3-7%, аммиака раствор концентрированный – 1-2%, калия гидроксид – 0.05-0.1%, вода очищенная – 15-18%, краситель железа оксид черный – 24-28%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №2, с крышечкой и корпусом белого цвета; на корпусе черными чернилами указаны дозировка и код продукта "PGN 150", на крышечке – "Pfizer"; содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
прегабалин	150 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 16.5 мг, крахмал кукурузный – 16.75 мг, тальк – 16.75 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2.4423%, желатин – до 100%.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид – 2.4423%, желатин – до 100%.

Состав чернил: шеллак – 24-27%, этанол – 23-26%, изопропанол – 0.5-3%, бутанол – 0.5-3%, пропиленгликоль – 3-7%, аммиака раствор концентрированный – 1-2%, калия гидроксид – 0.05-0.1%, вода очищенная – 15-18%, краситель железа оксид черный – 24-28%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №0, с крышечкой от красно-коричневого до темно-красно-коричневого цвета* и корпусом белого цвета, на корпусе черными чернилами указаны дозировка и код продукта "PGN 300", на крышечке нанесена надпись "Pfizer"; содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
прегабалин	300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 33 мг, крахмал кукурузный – 33.5 мг, тальк – 33.5 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2.4423%, желатин – до 100%.

Состав крышечки капсулы: краситель железа оксид красный – 0.7361%, титана диоксид – 0.409%, желатин – до 100%.

Состав чернил: шеллак – 24-27%, этанол – 23-26%, изопропанол – 0.5-3%, бутанол – 0.5-3%, пропиленгликоль – 3-7%, раствор аммония концентрированный – 1-2%, калия гидроксид – 0.05-0.1%, вода очищенная – 15-18%, краситель железа оксид черный – 24-28%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

* в оригинальных сертификатах производителя данные цвета описаны так: "от красно-коричневого до темно-красно-коричневого цвета" – "orange", от светло-красно-коричневого до красно-коричневого цвета" – "light orange", что соответствует цвету понтонов сравнения, используемых в Европейском Союзе при проведении данного вида анализов.

Pfizer
ЛИРИКА®
150 мг
капсулы
Прегабалин
56 капсул

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептический препарат, действующее вещество которого является аналогом гамма-аминобутировой (гамма-аминомасляной) кислоты (GABA). Было установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2-дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, необратимо замещая [3H]-габапентин. Предполагается, что такое связывание может способствовать проявлению его анальгезирующего и противосудорожного эффектов.

Нейропатическая боль

Эффективность прегабалина отмечена у больных с диабетической невропатией и постгерпетической невралгией.

Установлено, что при приеме прегабалина курсами до 13 недель по 2 раза/сут и до 8 недель по 3 раза/сут, в целом риск развития побочных эффектов и эффективность препарата при применении по 2 или по 3 раза/сут одинаковы.

При приеме курсом продолжительностью до 13 недель боль уменьшалась в течение первой недели, а эффект сохранялся до конца лечения.

Отмечалось уменьшение индекса боли на 50% у 35% больных, получавших прегабалин, и у 18% больных, принимавших плацебо. Среди пациентов, не испытывавших сонливости, эффект такого снижения боли отмечался у 33% больных группы прегабалина и 18% больных группы плацебо. У 48% пациентов, принимавших прегабалин, и у 16% пациентов, получавших плацебо, возникала сонливость.

Фибромиалгия

Выраженное снижение болевой симптоматики, связанной с фибромиалгией, отмечается при применении прегабалина в дозах от 300 мг до 600 мг в сут. Эффективность доз 450 мг и 600 мг в сут сравнима, однако переносимость дозы 600 мг/сут обычно хуже. Также применение прегабалина связано с заметным улучшением в функциональной активности пациентов и снижением выраженности нарушений сна. Применение прегабалина в дозе 600 мг/сут приводило к более выраженному улучшению сна, по сравнению с дозой 300-450 мг/сут.

Эпилепсия

При применении препарата в течение 12 недель по 2 или 3 раза/сут отмеченные риск развития побочных эффектов и эффективность препарата при этих режимах дозирования одинаковы. Уменьшение частоты судорог начиналось в течение первой недели.

Генерализованное тревожное расстройство

Уменьшение симптоматики генерализованного тревожного расстройства отмечается на первой неделе лечения. При применении препарата в течение 8 недель у 52% пациентов, получавших прегабалин, и у 38% пациентов, получавших плацебо, отмечалось 50% уменьшение симптоматики по шкале тревожности Гамильтона (HAM-A).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика прегабалина в диапазоне рекомендуемых суточных доз носит линейный характер, межиндивидуальная вариабельность низкая (<20%). Фармакокинетику препарата при повторном применении можно предсказать на основании данных приема единичной дозы. Следовательно, необходимости в регулярном мониторировании концентрации прегабалина нет.

Параметры фармакокинетики прегабалина в равновесном состоянии у здоровых добровольцев, у больных эпилепсией, получавших противоэпилептическую терапию, и у пациентов, получавших его по поводу хронических болевых синдромов, были аналогичны.

Всасывание

Прегабалин быстро всасывается после приема внутрь натощак. C_{max} в плазме достигается через 1 ч как при однократном, так и повторном применении. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет ≥ 90% и не зависит от дозы. При повторном применении равновесное состояние достигается через 24-48 ч. При применении препарата после приема пищи C_{max} снижается примерно на 25-30%, а время достижения C_{max} увеличивается приблизительно до 2.5 ч. Однако прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на общее всасывание прегабалина.

Распределение

Кажущийся V_d прегабалина после приема внутрь составляет примерно 0.56 л/кг. Препарат не связывается с белками плазмы.

Метаболизм

Прегабалин практически не подвергается метаболизму. После приема меченного прегабалина примерно 98% радиоактивной метки определялось в моче в неизмененном виде. Доля N-метилированного производного прегабалина, который является основным метаболитом, обнаруживаемым в моче, составляла 0.9% от дозы. Не отмечено признаков рацемизации S- энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

Выведение

Прегабалин выводится в основном почками в неизмененном виде. Средний $T_{1/2}$ составляет 6.3 ч. Клиренс прегабалина из плазмы и почечный клиренс прямо пропорциональны КК.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол пациента не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию прегабалина в плазме.

При нарушении функции почек следует учитывать, что клиренс прегабалина прямо пропорционален КК. В связи с тем, что препарат в основном выводится почками, при нарушенной функции почек рекомендуется снизить дозу прегабалина. Кроме того, прегабалин эффективно удаляется из плазмы при гемодиализе (после 4-часового сеанса гемодиализа концентрации прегабалина в плазме снижаются примерно на 50%), после гемодиализа необходимо назначить дополнительную дозу препарата.

Фармакокинетика прегабалина у больных с нарушением функции печени специально не изучалась. Прегабалин практически не подвергается метаболизму и выводится в основном в неизмененном виде с мочой, поэтому нарушение функции печени не должно существенно изменять концентрации препарата в плазме.

При назначении препарата пациентам пожилого возраста старше 65 лет следует учитывать, что клиренс прегабалина с возрастом имеет тенденцию к снижению, что отражает возрастное снижение КК. Пациентам пожилого возраста с нарушенной функцией почек может потребоваться снижение дозы препарата.

ПОКАЗАНИЯ

Нейропатическая боль:
- лечение нейропатической боли у взрослых.

Эпилепсия:
- в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией.

Генерализованное тревожное расстройство:
- лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых.

Фибромиалгия:
- лечение фибромиалгии у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи в суточной дозе от 150 до 600 мг в 2 или 3 приема.

При *нейропатической боли* лечение начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут.

При *эпилепсии* лечение начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут.

При *фибромиалгии* лечение начинают с дозы по 75 мг 2 раза/сут (150 мг/сут). В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта дозу увеличивают до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут.

При *генерализованном тревожном расстройстве* лечение начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта дозу увеличивают до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Отмена препарата Лирика®: если лечение необходимо прекратить, то рекомендуется делать это постепенно в течение минимум 1 недели.

Пациентам с нарушенной функцией почек дозу подбирают индивидуально с учетом КК (таблица), который рассчитывают по следующей формуле:

Для мужчин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}},$$

Для женщин: результат вычисления следует умножить на 0.85.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, суточную дозу прегабалина подбирают с учетом функции почек. Непосредственно после каждого 4-часового сеанса гемодиализа назначают дополнительную дозу (таблица).

Подбор дозы прегабалина с учетом функции почек.

КК (мл/мин)	Суточная доза прегабалина		Кратность приема в сут
	Стартовая доза (мг/сут)	Максимальная доза (мг/сут)	
≥60	150	600	2-3
≥30-<60	75	300	2-3
≥15-<30	25-50	150	1-2
<15	25	75	1
	Дополнительная доза после диализа		
	25 мг	100 мг	Однократно

У пациентов с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Пациентам пожилого возраста старше 65 лет может потребоваться снижение дозы прегабалина в связи со снижением функции почек.

В случае пропуска дозы прегабалина необходимо принять следующую дозу как можно скорее, однако не следует принимать пропущенную дозу, если время приема следующей уже подходит.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 12 000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежелательных реакций составила 14% и 7% соответственно. Основными нежелательными эффектами, требовавшими прекращения лечения, были головокружение (4%) и сонливость (3%), в зависимости от их субъективной переносимости. Другие побочные эффекты, которые также приводили к отмене препарата: атаксия, спутанность сознания, астения, нарушение внимания, нечеткость зрения, нарушение координации, периферические отеки.

Перечисленные побочные реакции по частоте превышали таковую в группе плацебо (наблюдавшиеся более чем у 1 человека) и могли быть связаны с основным заболеванием и/или сопутствующей терапией. Определение частоты побочных реакций:

очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (<1/1000).

Инфекции и инвазии:	
нечасто	назофарингит
Со стороны системы кроветворения:	
редко	нейтропения
Со стороны обмена веществ:	
часто	повышение аппетита, увеличение массы тела
нечасто	анорексия, гипогликемия
редко	уменьшение массы тела
Со стороны психики:	
часто	эйфория, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонница, дезориентация
нечасто	деперсонализация, аноргазмия, беспокойство, депрессия, ажитация, лабильность настроения, подавленное настроение, трудности в подборе слов, галлюцинации, необычные сновидения, усиление либидо, панические атаки, апатия, усиление бессонницы
редко	расторможенность, приподнятое настроение
Со стороны нервной системы:	
очень часто	головокружение, сонливость
часто	атаксия, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, парестезии, нарушение равновесия, амнезия, седативное действие, летаргия
нечасто	когнитивные расстройства, гипестезия, нистагм, нарушение речи, миоклонические судороги, ослабление рефлексов, дискинезия, психомоторное возбуждение, постуральное головокружение, гиперестезия, потеря вкусовых ощущений, ощущение жжения на слизистых и коже, интенционный тремор, ступор, обморок
редко	гипокинезия, паросмия, дисграфия
Со стороны органа зрения:	
часто	нечеткость зрения, диплопия
нечасто	сужение полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астенопия, сухость в глазах, отечность глаз, повышенное слезотечение
редко	мелькание искр перед глазами, раздражение глаз, мидриаз, осциллопсия (субъективное ощущение колебания рассматриваемых предметов), нарушение восприятия глубины зрения, утрата периферического зрения, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия
Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата:	
часто	головокружение
нечасто	гиперакузия
Со стороны сердечно-сосудистой системы:	
нечасто	тахикардия, AV-блокада I степени, приливы, снижение АД, похолодание конечностей, повышение АД
редко	синусовая тахикардия, синусовая аритмия, синусовая брадикардия
Со стороны дыхательной системы:	
нечасто	одышка, кашель, сухость слизистой оболочки носа
редко	заложенность носа, кровотечение из носа, ринит, храп, чувство стеснения в глотке
Со стороны пищеварительной системы:	
часто	сухость во рту, запор, рвота, метеоризм, вздутие живота
нечасто	повышенное слюноотделение, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипестезия слизистой оболочки полости рта
редко	асцит, дисфагия, панкреатит
Дерматологические реакции:	
нечасто	гиперемия кожи, потливость, папуллезная сыпь
редко	холодный пот, крапивница
Со стороны костно-мышечной системы:	
нечасто	подергивания мышц, припухлость суставов, мышечные спазмы, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, скованность в мышцах
редко	спазм шейных мышц, боль в шее, рабдомиолиз
Со стороны мочевыделительной системы:	
нечасто	дизурия, недержание мочи
редко	олигурия, почечная недостаточность
Со стороны репродуктивной системы:	
часто	эректильная дисфункция
нечасто	задержка эякуляции, сексуальная дисфункция
редко	аменорея, боль в грудных железах, выделения из молочных желез, дисменорея, увеличение молочных желез в объеме
Со стороны лабораторных показателей:	
нечасто	повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, снижение числа тромбоцитов
редко	повышение содержания глюкозы и креатинина в крови, снижение уровня калия в крови, снижение числа лейкоцитов в крови
Прочие:	
часто	утомляемость, периферические отеки, чувство опьянения, нарушение походки
нечасто	астения, падения, жажда, чувство стеснения в груди, генерализованные отеки, озноб, боль
редко	гипертермия

Побочные эффекты, отмеченные при постмаркетинговом наблюдении (частота неизвестна):

Со стороны нервной системы: головная боль, потеря сознания, когнитивные нарушения, судороги.

Со стороны пищеварительной системы: редко – отек языка, тошнота, диарея.

Со стороны органа зрения: кератит, потеря зрения.

Дерматологические реакции: редко – кожный зуд, синдром Стивенса-Джонсона.

Аллергические реакции: редко – ангионевротические реакции (в т.ч. отек лица), гиперчувствительность.

Со стороны сердечной сосудистой системы: хроническая сердечная недостаточность, удлинение интервала QT.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи.

Со стороны дыхательной системы: отек легких.

Со стороны репродуктивной системы: гинекомастия.

Прочие: повышенная утомляемость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению);

– редкие наследственные заболевания, в т.ч. непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и нарушение всасывания глюкозы/галактозы;

– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при почечной недостаточности, при сердечной недостаточности. В связи с зарегистрированными единичными случаями бесконтрольного применения прегабалина, его необходимо назначать с осторожностью у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе (такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных данных о применении прегабалина при беременности нет.

В *экспериментальных исследованиях* на животных препарат оказывал токсическое действие на репродуктивную функцию.

В связи с этим препарат Лирика® можно назначать при беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери явно перевешивает возможный риск для плода.

При применении препарата Лирика® **женщины репродуктивного возраста** должны пользоваться адекватными методами контрацепции.

Сведений о выведении прегабалина с грудным молоком у женщин нет. Однако в *экспериментальных исследованиях* установлено, что он выводится с грудным молоком у крыс. В связи с этим во время лечения препаратом Лирика® грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У части больных сахарным диабетом в случае повышения массы тела на фоне лечения прегабалином может потребоваться коррекция доз гипогликемических препаратов.

Прегабалин необходимо отменить в случае развития симптомов ангионевротического отека (таких как, отек лица, периоральный отек или отечность тканей верхних дыхательных путей).

Противоэпилептические препараты, включая прегабалин, могут повышать риск возникновения суицидальных мыслей или поведения. Поэтому пациентов, получающих эти препараты, следует тщательно наблюдать на предмет возникновения или ухудшения депрессии, появления суицидальных мыслей или поведения.

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые повышают риск случайных травм (падений) у пожилых людей. В ходе постмаркетингового применения препарата отмечались также случаи потери сознания, спутанности сознания и нарушения когнитивных функций. Поэтому до тех пор, пока больные не оценят возможные эффекты препарата, они должны соблюдать осторожность.

Сведения о возможности отмены других противосудорожных средств при подавлении судорог прегабалином и целесообразности монотерапии этим препаратом недостаточны. Имеются сообщения о развитии судорог, в т.ч. эпилептического статуса и малых припадков на фоне применения прегабалина или сразу после окончания терапии.

При появлении во время лечения прегабалином таких нежелательных реакций, как нечеткость зрения или других нарушений со стороны органа зрения, отмена препарата может привести к исчезновению указанных симптомов.

Отмечались также случаи развития почечной недостаточности, в некоторых случаях после отмены прегабалина функция почек восстанавливалась.

В результате отмены прегабалина после длительной или краткосрочной терапии наблюдались следующие нежелательные явления: бессонница, головная боль, тошнота, диарея, гриппоподобный синдром, депрессия, потливость, головокружение, судороги и тревога. Сведения о частоте и выраженности проявлений синдрома отмены прегабалина в зависимости от длительности терапии последним и его дозы не имеется.

Нет данных о том, что прегабалин активен в отношении рецепторов, связанных с развитием злоупотребления препарата пациентами. Во время постмаркетинговых исследований отмечались случаи злоупотребления прегабалином. Как и при применении любого лекарственного средства, влияющего на ЦНС, следует тщательно оценить анамнез пациента на предмет имеющихся случаев злоупотребления лекарственными средствами, а также наблюдать пациента в связи с возможностью злоупотребления прегабалином.

Имеются сообщения о случаях развития зависимости при применении прегабалина. Пациенты с лекарственной зависимостью в анамнезе нуждаются в тщательном медицинском наблюдении на предмет симптомов зависимости от прегабалина.

В ходе постмаркетингового применения препарата сообщалось о развитии хронической сердечной недостаточности на фоне терапии прегабалином у некоторых пациентов. Эти реакции преимущественно наблюдались у больных пожилого возраста, страдавших нарушениями функции сердца и получавших препарат по поводу невропатии. Поэтому прегабалин у данной категории пациентов следует применять с осторожностью. После отмены прегабалина возможно исчезновение проявлений подобных реакций.

Частота нежелательных явлений со стороны ЦНС, особенно таких как сонливость, повышается при лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, что однако может быть следствием суммации эффектов прегабалина и других параллельно принимаемых средств (например, антиспастических). Это обстоятельство следует принимать во внимание при назначении прегабалина по данному показанию.

Отмечались случаи энцефалопатии, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могут привести к развитию энцефалопатии.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность прегабалина у **детей в возрасте до 12 лет** и **подростков в возрасте до 17 лет** не установлены, поэтому препарат не следует назначать данной категории пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Прегабалин может вызвать головокружение и сонливость и соответственно повлиять на способность управлять автотранспортом и пользоваться сложной техникой. Пациенты не должны управлять автотранспортом, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности пока не станет ясно влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при передозировке препарата (до 15 г) каких-либо из не описанных выше нежелательных реакций зарегистрировано не было. В ходе постмаркетингового применения наиболее часто наблюдались аффективные расстройства, сонливость, спутанность сознания, депрессия, ажитация и беспокойство.

Лечение: проводят промывание желудка, поддерживающую терапию и при необходимости – гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Прегабалин выводится с мочой в основном в неизмененном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов с мочой выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ in vitro и не связывается с белками плазмы, поэтому он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие.

Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные гипогликемические препараты, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

При применении пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и/или этинилэстрадиол, одновременно с прегабалином равновесная фармакокинетика обоих препаратов не менялась.

Сообщалось о случаях нарушения дыхания и развития комы при одновременном применении прегабалина с другими препаратами, угнетающими ЦНС.

Также сообщалось об отрицательном влиянии прегабалина на деятельность ЖКТ (в т.ч. развитие кишечной непроходимости, паралитического илеуса, запора) при одновременном применении с лекарственными средствами, вызывающими запор (такими как ненаркотические анальгетики).

Повторное пероральное применение прегабалина с оксикодоном, лоразепамом или этанолом не оказывало клинически значимого влияния на дыхание. Прегабалин, по-видимому, усиливает нарушения когнитивной и двигательной функций, вызванные оксикодоном. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

ЛОГЕСТ® (LOGEST®)

ETHINYLESTRADIOL, GESTODENE

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
DELPHARM LILLE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглой формы.

	1 таб.
этинилэстрадиол	20 мкг
гестоден	75 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 37.155 мг, крахмал кукурузный – 15.5 мг, поливидон 25 000 – 1.7 мг, магния стеарат – 550 мкг, сахароза – 19.66 мг, поливидон 700 000 – 171 мкг, макрогол 6000 – 2.18 мг, кальция карбонат – 8.697 мг, тальк – 4.242 мг, воск горный гликолиевый – 50 мкг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ЛОДОЗ (LODOZ)

BISOPROLOL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
MERCK SANTE s.a.s. (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, пленочной; круглые, двояковыпуклые, с гравировкой в виде сердца с одной стороны и цифры "2.5" – с другой.

	1 таб.
бисопролола гемифумарат (бисопролола фумарат (2:1))	2.5 мг
гидрохлоротиазид	6.25 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 1.0 мг, кросповидон – 3.0 мг, кукурузный крахмал – 6.75 мг, кукурузный крахмал, предварительно желатинизированный – 6.75 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 37.5 мг, кальция фосфат однозамещенный – 75.0 мг.

Состав оболочки: полисорбат 80 VS – 0.035 мг, железа оксид желтый – 0.089 мг, макрогол 400 – 0.280 мг, титана диоксид – 0.891 мг, гипромеллоза 2910/3 – 1.1025 мг, гипромеллоза 2910/6 – 1.1025 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, пленочной; круглые, двояковыпуклые, с гравировкой в виде сердца с одной стороны и цифры "5" – с другой.

	1 таб.
бисопролола гемифумарат (бисопролола фумарат (2:1))	5 мг
гидрохлоротиазид	6.25 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 0.5 мг, магния стеарат – 2 мг, кукурузный крахмал – 10 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 10 мг, кальция фосфат однозамещенный – 136.25 мг.

Состав оболочки: полисорбат 80 VS – 0.045 мг, железа оксид желтый – 0.0126 мг, железа оксид красный – 0.045 мг, макрогол 400 – 0.36 мг, титана диоксид – 1.3329 мг, гипромеллоза 2910/3 – 1.35225 мг, гипромеллоза 2910/5 – 1.35225 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, пленочной; круглые, двояковыпуклые, с гравировкой в виде сердца с одной стороны и цифры "10" – с другой.

	1 таб.
бисопролола гемифумарат (бисопролола фумарат (2:1))	10 мг
гидрохлоротиазид	6.25 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 0.5 мг, магния стеарат – 2 мг, кукурузный крахмал – 10 мг, микрокристаллическая целлюлоза – 10 мг, кальция фосфат однозамещенный – 131.25 мг.

Состав оболочки: полисорбат 80 VS – 0.045 мг, макрогол 400 – 0.36 мг, титана диоксид – 1.40625 мг, гипромеллоза 2910/3 – 1.34438 мг, гипромеллоза 2910/5 – 1.34438 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

ЛОДОЗ 5мг + 6,25мг
Бисопролол+Гидрохлоротиазид
Для приема внутрь
30 таблеток
NYCOMED

ЛОЗАП® (LOZAP®)

LOSARTAN

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA a.s. (Словацкая Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

	1 таб.
лозартан калия	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: сепифилм 752 белый (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогола 2000 стеарат, титана диоксид), макрогол 6000.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской с обеих сторон.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: сепифилм 752 белый (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогола 2000 стеарат, титана диоксид), макрогол 6000.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской с обеих сторон.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: сепифилм 752 белый (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогола 2000 стеарат, титана диоксид) макрогол 6000.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат. Специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (подтип AT_1). Не подавляет кининазу II – фермент, который катализирует реакцию превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Снижает ОПСС, концентрацию в крови адреналина и альдостерона, АД, давление в малом круге кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретическое действие. Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Лозартан не ингибирует АПФ-кининазу II и соответственно не препятствует разрушению брадикинина, поэтому побочные эффекты, опосредованно связанные с брадикинином (например, ангионевротический отек) возникают достаточно редко.

Лозап
ЛОЗАРТАН
ZENTIVA
30

У пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующего сахарного диабета с протеинурией (более 2 г/сут), применение препарата достоверно снижает протеинурию, экскрецию альбумина и иммуноглобулинов G.

Стабилизирует уровень мочевины в плазме крови. Не влияет на вегетативные рефлексы и не оказывает длительного воздействия на концентрацию норадреналина в плазме крови. Лозартан в дозе до 150 мг/сут не влияет на уровень триглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПВП в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией. В этой же дозе лозартан не влияет на уровень глюкозы в крови натощак.

После однократного приема внутрь гипотензивное действие (снижается систолическое и диастолическое АД) достигает максимума через 6 ч, затем в течение 24 ч постепенно снижается.

Максимальный гипотензивный эффект развивается через 3-6 недель после начала приема препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается, и при этом подвергается метаболизму при "первом прохождении" через печень путем карбоксилирования при участии изофермента цитохрома CYP2C9 с образованием активного метаболита. Системная биодоступность лозартана – около 33%. C_{max} лозартана и его активного метаболита достигаются в сыворотке крови приблизительно через 1 ч и через 3-4 ч после приема внутрь, соответственно. Прием пищи не влияет на биодоступность лозартана.

Распределение

Более 99% лозартана и его активного метаболита связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами. V_d лозартана – 34 л. Лозартан практически не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Приблизительно 14% лозартана, введенного пациенту в/в, или принятого внутрь, превращается в активный метаболит.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана составляет 600 мл/мин, а активного метаболита – 50 мл/мин. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме внутрь приблизительно 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде и около 6% выводится почками в форме активного метаболита. Лозартану и его активному метаболиту свойственна линейная фармакокинетика при применении внутрь в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным $T_{1/2}$ лозартана около 2 ч, а активного метаболита – около 6-9 ч. При приеме препарата в дозе 100 мг/сут ни лозартан, ни активный метаболит значительно не кумулируют в плазме крови. Лозартан и его метаболиты выводятся из организма через кишечник и почками. У здоровых добровольцев, после приема внутрь лозартана, меченого ^{14}C изотопом, около 35% радиоактивной метки обнаруживается в моче и 58% – в кале.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести концентрация лозартана была в 5 раз, а активного метаболита – в 1.7 раз выше, чем у здоровых добровольцев – мужчин.

При КК >10 мл/мин концентрация лозартана в плазме крови не отличается от таковой при нормальной функции почек. У пациентов, которые нуждаются в гемодиализе, AUC приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не удаляется из организма с помощью гемодиализа.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых мужчин с артериальной гипертензией не различаются существенно от значений этих параметров у молодых мужчин с артериальной гипертензией.

Значения плазменных концентраций лозартана у женщин с артериальной гипертензией в 2 раза превышают соответствующие значения у мужчин с артериальной гипертензией. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различаются. Это фармакокинетическое различие не имеет клинической значимости.

ПОКАЗАНИЯ

- – артериальная гипертензия;
- – хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ);
- – снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в т.ч. инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- – диабетическая нефропатия при гиперкреатининемии и протеинурии (соотношение альбумина мочи и креатинина более 300 мг/г) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей артериальной гипертензии (снижение прогрессирования диабетической нефропатии до терминальной хронической почечной недостаточности).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи. Кратность применения – 1 раз/сут.

При *артериальной гипертензии* средняя суточная доза составляет 50 мг. В отдельных случаях, для достижения большего терапевтического эффекта, суточная доза может быть увеличена до 100 мг в 2 или 1 прием.

Начальная доза для пациентов с *хронической сердечной недостаточностью* составляет 12.5 мг 1 раз/сут. Как правило, дозу увеличивают с недельным интервалом (т.е. 12.5 мг/сут, 25 мг/сут, 50 мг/сут) до средней поддерживающей дозы 50 мг 1 раз/сут в зависимости от переносимости препарата.

При назначении препарата **пациентам, получающим диуретики в высоких дозах,** начальную дозу препарата Лозап® следует уменьшить до 25 мг 1 раз/сут.

Для **пациентов пожилого возраста** нет необходимости коррекции дозы.

При назначении препарата *с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в т.ч. инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка* начальная доза составляет 50 мг/сут. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлоротиазид в низкой дозе и/или увеличена доза препарата Лозап® до 100 мг/сут в 1-2 приема.

Пациентам с сопутствующим *сахарным диабетом 2 типа с протеинурией* начальная доза препарата составляет 50 мг 1 раз/сут, в дальнейшем дозу повышают до 100 мг/сут (с учетом степени снижения АД) в 1-2 приема.

Пациентам с заболеваниями печени в анамнезе, дегидратацией, при проведении процедуры гемодиализа, а также **пациентам старше 75 лет** рекомендуется более низкая начальная доза препарата – 25 мг (1/2 таб. по 50 мг) 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении лозартана для лечения эссенциальной гипертензии в контролируемых исследованиях, среди всех побочных эффектов только частота развития головокружения отличалась от плацебо более чем на 1% (4.1% против 2.4%).

Дозозависимое ортостатическое действие, характерное для антигипертензивных средств, при применении лозартана отмечалось менее чем у 1% больных.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, ≤ 1/10); иногда (≥1/1000, ≤ 1/100); редко (≥ 1/10 000, ≤ 1/1000); очень редко (≤ 1/10 000, включая отдельные сообщения).

Побочные эффекты, встречающиеся с частотой более 1%

Побочные эффекты	Лозартан (n=2085)	Плацебо (n=535)
Общие реакции		
Астения, утомляемость	3.8	3.9
Боль в области грудной клетки	1.1	2.6
Периферические отеки	1.7	1.9
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
Сердцебиение	1.0	0.4
Тахикардия	1.0	1.7
Со стороны пищеварительной системы		
Боль в животе	1.7	1.7
Диарея	1.9	1.9
Диспептические явления	1.1	1.5
Тошнота	1.8	2.8
Со стороны костно-мышечной системы		
Боль в спине, ногах	1.6	1.1
Судороги икроножных мышц	1.0	1.1
Со стороны ЦНС		
Головокружение	4.1	2.4
Головная боль	14.1	17.2
Бессонница	1.1	0.7
Со стороны дыхательной системы		
Кашель, бронхит	3.1	2.6
Заложенность носа	1.3	1.1
Фарингит	1.5	2.6
Синусит	1.0	1.3
Инфекции верхних дыхательных путей	6.5	5.6

Побочные эффекты лозартана обычно преходящие и не требуют отмены препарата.

Побочные эффекты, встречающиеся с частотой менее 1%

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия (дозозависимая), носовое кровотечение, брадикардия, аритмии, стенокардия, васкулит, инфаркт миокарда.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, зубная боль, рвота, метеоризм, гастрит, запор, гепатит, нарушение функции печени; очень редко – умеренное повышение активности АСТ и АЛТ, гипербилирубинемия.

Дерматологические реакции: сухость кожи, эритема, экхимозы, фотосенсибилизация, повышенное потоотделение, алопеция.

Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек (включая отек гортани и языка, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки).

Со стороны системы кроветворения: иногда – анемия (незначительное снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, в среднем на 0.11 г% и 0.09 объем% соответственно, редко – имеющее клиническое значение), тромбоцитопения, эозинофилия, пурпура Шенлейн-Геноха.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, боль в плече, колене, фибромиалгия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: беспокойство, нарушение сна, сонливость, расстройства памяти, периферическая невропатия, парестезии, гипестезии, тремор, атаксия, депрессия, обморок, мигрень.

Со стороны органов чувств: звон в ушах, нарушение вкуса, нарушения зрения, конъюнктивит.

Со стороны мочевыделительной системы: императивные позывы на мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции почек; иногда – повышение уровня мочевины и остаточного азота или креатинина в сыворотке крови.

Со стороны половой системы: снижение либидо, импотенция.

Со стороны обмена веществ: часто – гиперкалиемия (уровень калия в плазме крови более 5.5 ммоль/л); подагра.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- – беременность;
- – период лактации;
- – возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- – повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при артериальной гипотензии, снижении ОЦК, нарушениях водно-электролитного баланса, двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки, при почечной/печеночной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных по применению препарата Лозап® при беременности нет. Однако известно, что препараты, воздействующие непосредственно на РААС, при применении во II и III триместрах беременности могут вызывать дефект развития или даже смерть развивающегося плода. Поэтому при наступлении беременности применение препарата Лозап® следует немедленно прекратить.

При необходимости применения Лозапа в период лактации следует принять решение или о прекращении грудного вскармливания, или о прекращении лечения препаратом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходимо проводить коррекцию дегидратации до назначения препарата Лозап® или начинать лечение с применения препарата в более низкой дозе.

Препараты, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличить уровень мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

У пациентов с циррозом печени концентрация лозартана в плазме крови значительно увеличивается, в связи с чем при наличии заболеваний печени в анамнезе его следует назначать в более низких дозах.

В период лечения следует регулярно контролировать концентрацию калия в крови, особенно у пациентов пожилого возраста, при нарушениях функции почек.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата Лозап® у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Лозап® не влияет на способность к управлению автотранспортом или работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия; из-за парасимпатической (вагусной) стимуляции может появляться брадикардия.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия; гемодиализ не эффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат можно назначать с другими антигипертензивными средствами. Наблюдается взаимное усиление эффектов бета-адреноблокаторов и симпатолитиков. При совместном применении лозартана с диуретиками наблюдается аддитивный эффект.

Не отмечено фармакокинетического взаимодействия лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином.

По сообщениям, рифампицин и флуконазол снижают концентрацию активного метаболита лозартана в плазме крови. Клиническое значение этого взаимодействия пока неизвестно.

Как и при применении других средств, ингибирующих ангиотензин II или его действие, совместное применение лозартана с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном, амилоридом), препаратами калия и солей, содержащих калий, повышает риск гиперкалиемии.

НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств.

При совместном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и лития возможно увеличение концентрации лития в плазме крови. Учитывая это, необходимо взвешивать пользу и риск совместного применения лозартана с препаратами солей лития. При необходимости совместного применения следует регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

ЛОЗАП® ПЛЮС (LOZAP® PLUS)

LOSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, продолговатые, с разделяющей пополам риской на обеих сторонах.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 89 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 210 мг, натрия кроскармеллоза – 18 мг, повидон – 7 мг, магния стеарат – 8 мг, гипромеллоза 2910/5 – 6.5 мг, макрогол 6000 – 0.8 мг, тальк – 1.9 мг, эмульсия симетикона – 0.3 мг, краситель Opaspray yellow M-1-22801 – 0.5 мг (вода очищенная, титана диоксид, этанол денатурированный (спирт метилированный BP: этанол 99% и метанол 1%), гипромеллоза, краситель Quinolin Yellow (E104), краситель Pounceau 4R (E124).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Лозап плюс
ZENTIVA
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, оказывает гипотензивное действие. Содержит лозартан калия – антагонист рецепторов ангиотензина II (подтип AT_1) и гидрохлоротиазид – диуретик.

Лозартан является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (подтип AT_1). Не подавляет киназу II – фермент, разрушающий брадикинин. Снижает ОПСС, концентрацию в крови адреналина и альдостерона, АД, давление в малом круге кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект. Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Гидрохлоротиазид – тиазидный диуретик. Снижает реабсорбцию ионов натрия, усиливает выделение с мочой ионов калия, гидрокарбоната и фосфатов. Понижает АД за счет уменьшения ОЦК, изменения реактивности сосудистой стенки, снижения прессорного влияния сосудосуживающих веществ и усиления депрессорного влияния на ганглии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь лозартан и гидрохлоротиазид быстро абсорбируются из ЖКТ. Биодоступность лозартана – около 33%. Время достижения C_{max} лозартана составляет 1 ч, его активного метаболита – 3-4 ч.

Распределение

Связывание лозартана с белками плазмы крови составляет 99%.

Метаболизм

Лозартан подвергается эффекту "первого прохождения" через печень, метаболизируется путем карбоксилирования с образованием активного метаболита.

Гидрохлоротиазид не метаболизируется в печени.

Выведение

$T_{1/2}$ лозартана – 1.5-2 ч, а его основного метаболита 3-4 ч. Около 35% дозы выводится с мочой, около 60% – с калом.

$T_{1/2}$ гидрохлоротиазида составляет 5.8-14.8 ч. Около 61% выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (у пациентов, для которых комбинированная терапия является оптимальной);
- снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

При *артериальной гипертензии* обычная начальная и поддерживающая доза составляет 1 таб./сут. Если при применении препарата в данной дозе не удается добиться адекватного контроля АД, доза препарата Лозап® Плюс может быть увеличена до 2 таб. 1 раз/сут.

Максимальная доза составляет 2 таб. 1 раз/сут. В целом, максимальный гипотензивный эффект достигается в течение 3 недель после начала лечения.

Нет необходимости в специальном подборе начальной дозы у **пациентов пожилого возраста.**

С *целью снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка* назначают лозартан (Лозап®) в стандартной начальной дозе 50 мг/сут. Пациентам, у которых не удалось достичь целевого уровня АД на фоне применения лозартана в дозе 50 мг/сут, требуется подбор терапии путем комбинации лозартана с гидрохлоротиазидом в низкой дозе (12.5 мг), что обеспечивается назначением препарата Лозап® Плюс. При необходимости дозу препарата Лозап® Плюс можно увеличить до 2 таб. (100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида) 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции распределены по частоте развития следующим образом: очень частые (≥1/10); частые (≥ 1/100 и до <1/10); нечастые (≥1/1000 и до <1/100); редкие (≥1/10 000 и до <1/1000); очень редкие (<1/10 000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

В клинических исследованиях с лозартаном – гидрохлоротиазидом, побочных реакций, связанных с комбинацией лекарственных средств, не наблюдалось.

Побочные реакции ограничиваются ранее наблюдавшимися при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности.

В контролируемых клинических исследованиях лечения эссенциальной гипертензии у пациентов, получавших лозартан и гидрохлоротиазид, единственной побочной реакцией, проявлявшейся с частотой 1% и более в сравнении с плацебо, являлось головокружение. Кроме того, имеются другие побочные реакции, сообщавшиеся в процессе применения комбинации лозартана/гидрохлоротиазида:

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редкие – гепатит.

Со стороны лабораторных и инструментальных исследований: редкие – гипергликемия, повышение активности печеночных трансаминаз.

Кроме того, при применении лозартана/гидрохлоротиазида могут наблюдаться следующие побочные реакции, наблюдавшиеся при применении каждого из компонентов:

Лозартан

Со стороны крови и лимфатической системы: нечастые – анемия, болезнь Шенлейн-Геноха, экхимоз, гемолиз.

Со стороны иммунной системы: редкие – анафилактические реакции, ангионевротический отек (отек гортани и/или языка, отек лица, губ, глотки), крапивница.

Со стороны обмена веществ и питания: нечастые – анорексия, подагра.

Со стороны психики: частые – бессонница; нечастые – беспокойство, тревога, панические атаки, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти.

Со стороны нервной системы: частые – головная боль, головокружение; нечастые – повышенная возбудимость, парестезия, периферическая невропатия, тремор, мигрень, обморок.

Со стороны органа зрения: нечастые – нечеткость зрения, чувство жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечастые – вертиго, звон в ушах.

Со стороны сердца: нечастые – артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, боль в области грудины, стенокардия, AV-блокада II степени, цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, сердцебиение, аритмии (мерцание предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

Со стороны сосудов: нечастые – васкулит.

Со стороны дыхательной системы: частые – кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит; нечастые – фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, носовые кровотечения, ринит.

Со стороны ЖКТ: частые – боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия; нечастые – запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – нарушение функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые – алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, фоточувствительность, зуд, сыпь, потливость.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: частые – мышечные судороги, боли в спине, боли в ногах, ишиалгия; нечастые – отечность суставов, боли в мышцах и костях, ригидность суставов, артралгия, артрит, фибромиалгия, мышечная слабость; частота неизвестна– рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечастые – никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны половой системы: нечастые – снижение либидо, снижение потенции.

Со стороны организма в целом: частые – астения, утомляемость, боли в груди; нечастые – отечность лица, лихорадка.

Со стороны лабораторных и инструментальных исследований: частые – гипергликемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина; нечастые – незначительно повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке; очень редкие – повышение уровня печеночных трансаминаз и билирубина.

Гидрохлоротиазид

Со стороны системы кроветворения: нечастые – агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: редкие – анафилактические реакции вплоть до шока.

Со стороны обмена веществ: нечастые – анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипохлоремический алкалоз.

Со стороны психики: нечастые – бессонница.

Со стороны нервной системы: нечастые – головная боль.

Со стороны органа зрения: нечастые – временное снижение остроты зрения, ксантопсия.

Со стороны сосудов: нечастые – некротический васкулит, кожный васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечастые – респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и некардиогенный отек легких.

Со стороны ЖКТ: нечастые – сиаладенит, спазмы, гастрит, тошнота, рвота, диарея, запор.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечастые – холестатическая желтуха, холецистит, панкреатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечастые – фоточувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: нечастые – мышечные судороги.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечастые – гликозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Со стороны организма в целом: нечастые – лихорадка, головокружение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- устойчивая к терапии гипокалиемия или гиперкальциемия;
- выраженные нарушения функции печени;
- обтурационные заболевания желчевыводящих путей;
- рефрактерная гипонатриемия;
- гиперурикемия и/или подагра;
- выраженные нарушения функции почек (КК≤30 мл/мин);
- анурия;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или к другим препаратам, являющимся производными сульфонамида.

С *осторожностью* назначают пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, гиповолемическими состояниями (в т.ч. диарея, рвота), гипонатриемией (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете), гипохлоремическим алкалозом, гипомагниемией, с заболеваниями соединительной ткани (в т.ч., СКВ), пациентам с нарушениями функции печени или с прогрессирующими болезнями печени, сахарным диабетом, бронхиальной астмой (в т.ч. в анамнезе), отягощенным аллергологическим анамнезом, одновременно с НПВП, в т.ч. ингибиторами ЦОГ-2, а также представителям негроидной расы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II при беременности противопоказано.

Пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативные варианты антигипертензивной терапии с установленным профилем безопасности. В случае диагностики беременности во время лечения препаратом Лозап® Плюс терапию следует немедленно прекратить и начать альтернативное лечение.

Известно, что лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах приводит к фетотоксическому воздействию (снижение функции почек, маловодие, задержка оссификации черепа), а также токсичности в отношении новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

В случае применения Лозап® Плюс во II и III триместрах беременности рекомендуется проведение УЗИ почек и черепа плода.

Детей, матери которых во время беременности принимали Лозап® Плюс, следует тщательно наблюдать на предмет развития артериальной гипотензии.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида при беременности, особенно в течение I триместра, ограничен. Исследования на животных являются недостаточными. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в крови пуповины. Исходя из фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида, его применение в течение беременности может ухудшить фето-плацентарный кровоток и привести к нарушениям со стороны плода и новорожденного, таким как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Применение препарата Лозап® Плюс противопоказано во время беременности.

Применение в период грудного вскармливания

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

В связи с отсутствием информации о применении препарата Лозап® Плюс в период грудного вскармливания назначение препарата в этот период противопоказано. В период кормления грудью предпочтение отдается альтернативному лечению с более изученным профилем безопасности.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком. Тиазиды способны вызвать интенсивный диурез и могут ингибировать выработку молока. Поэтому применение препарата Лозап® Плюс в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лозартан

Ангионевротический отек

Пациенты со случаями ангионевротического отека в анамнезе (отек лица, губ, глотки и/или языка) подлежат тщательному наблюдению.

Гипотония и снижение ОЦК

У пациентов с гиповолемией и/или сниженным уровнем натрия, возникшими в результате интенсивного применения диуретиков, ограничения потребления соли с пищей, диареи или рвоты возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии (особенно после приема первой дозы). Необходимо провести коррекцию подобных состояний до начала приема препарата Лозап® Плюс.

Нарушения электролитного баланса

Нарушения электролитного баланса часто возникают у пациентов с нарушениями функции почек, поэтому содержание калия в плазме крови и КК подлежат тщательному контролю, особенно тщательно следует контролировать состояние пациентов с сердечной недостаточностью и КК 30-50 мл/мин. Не рекомендуется совместное применение препарата Лозап® Плюс с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и калийсодержащими заменителями соли.

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетики свидетельствуют о выраженном повышении концентраций лозартана в плазме у пациентов с циррозом печени. Исходя из этих данных, Лозап® Плюс следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени в анамнезе.

Опыт применения лозартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует. Поэтому препарат Лозап® Плюс противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Нарушение функции почек

Сообщалось о нарушении функции почек вследствие угнетения РААС, в т.ч. о почечной недостаточности (в частности, у пациентов, функция почек у которых зависит от РААС, например, при тяжелой сердечной недостаточности или имеющихся нарушениях функции почек). Как и в случае применения других препаратов, влияющих на РААС, были описаны случаи повышения уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двухсторонним стенозом почечных артерий либо со стенозом почечной артерии единственной почки. Данные изменения функции почек могут носить обратимый характер и уменьшаться после отмены лечения. Лозап® Плюс следует с осторожностью применять у пациентов с двухсторонним стенозом почечных артерий или со стенозом почечной артерии единственной почки.

Трансплантация почки

Опыт применения препарата у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почек, отсутствует.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, отсутствует ответ на лечение антигипертензивными препаратами, ингибирующими ренин-ангиотензиновую систему. По этой причине применение препарата Лозап® Плюс не рекомендуется.

ИБС и цереброваскулярная болезнь

Как и при приеме любых других антигипертензивных препаратов, избыточное снижение АД у пациентов с ИБС или цереброваскулярной болезнью может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Сердечная недостаточность

Как и при лечении другими препаратами, воздействующими на РААС, пациенты с сердечной недостаточностью (сопровождающейся или не сопровождающейся нарушением функций почек) подвергаются риску развития тяжелой артериальной гипотензии, а также нарушений функций почек (зачастую, острых).

Стеноз аортального и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при лечении другими вазодилататорами, следует соблюдать особую осторожность при лечении пациентов с аортальным или митральным стенозом или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Различия, связанные с этнической принадлежностью

По аналогии с другими ингибиторами АПФ, лозартан и другие антагонисты ангиотензина заметно менее эффективны в снижении АД у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами других рас. Возможно, это связано с более частыми случаями низкого содержания ренина в популяции представителей негроидной расы с артериальной гипертензией.

Гидрохлоротиазид

Артериальная гипотония и нарушения водно-электролитного баланса

Как и при лечении любыми другими антигипертензивными препаратами, у отдельных пациентов может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Следует контролировать появление у пациентов клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, таких как гиповолемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия или гипокалиемия, которые могут развиваться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходимо периодически (через соответствующие интервалы времени) контролировать уровни электролитов в сыворотке крови. У пациентов с отеками в жаркую погоду может развиваться гиперволемическая гипонатриемия.

Эндокринные и метаболические эффекты

Лечение тиазидами может приводить к нарушению толерантности к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов, в т.ч. инсулина. Во время лечения тиазидами у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе возможна манифестация сахарного диабета.

Тиазиды могут снижать экскрецию кальция с мочой и вызывать небольшое периодическое повышение уровня кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез лечение тиазидами следует прекратить.

Лечение тиазидными диуретиками может сопровождаться повышением уровней холестерина и триглицеридов в крови.

У некоторых пациентов лечение тиазидами может провоцировать возникновение гиперурикемии и/или подагры. Поскольку лозартан снижает уровень мочевой кислоты, применение лозартана в комбинации с гидрохлоротиазидом может замедлять развитие гиперурикемии, обусловленной действием диуретика.

Нарушение функции печени

Тиазиды необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени или с прогрессирующими болезнями печени в связи с риском развития внутрипеченочного холестаза, а также в связи с тем, что незначительные нарушения водно-электролитного баланса могут стать предпосылкой для развития печеночной комы.

Лозап® Плюс противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Прочее

На фоне приема тиазидов возможно развитие реакций гиперчувствительности у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе, а также у пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом. Были описаны случаи возникновения или обострения системной красной волчанки на фоне лечения тиазидами.

Препарат содержит краситель краситель Пунцовый [Понсо 4R], который может вызвать аллергические реакции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению воздействия препарата на способность к управлению автотранспортом или работе с механизмами не проводились. Однако необходимо учитывать, что на фоне лечения антигипертензивными препаратами при вождении или работе с механизмами может возникать головокружение или сонливость, особенно во время начала лечения или при повышении дозировки препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Нет данных о специфическом лечении передозировки препаратом Лозап® Плюс. Прием препарата Лозап® Плюс должен быть прекращен, а пациент подлежит наблюдению. При передозировке показана симптоматическая терапия: промывание желудка в случае, если препарат принят недавно, а также устранение обезвоживания, электролитных нарушений и снижения АД стандартными методами (восстановление ОЦК и водно-электролитного баланса).

Лозартан

Наиболее частыми *симптомами* передозировки являются выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может быть последствием парасимпатической (вагусной) стимуляции.

В случае симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая инфузионная терапия. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Гидрохлоротиазид

Наиболее частыми *симптомами* передозировки являются следствием дефицита электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации из-за чрезмерного диуреза. При одновременном приеме сердечных гликозидов гипокалиемия может усугублять течение аритмий.

Специфического антидота при передозировке гидрохлоротиазидом нет. Не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лозартан

Были описаны случаи снижения концентрации активного метаболита при совместном применении рифампицина и флуконазола. Оценка клинических данных таких взаимодействий не проводилась.

Как и при лечении другими препаратами, блокирующими ангиотензин II или его эффекты, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или содержащих калий заменителей соли может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови. Совместное применение данных препаратов не рекомендуется. Как и при лечении другими препаратами, влияющими на выведение натрия, препарат может замедлять выведение лития. Поэтому при одновременном назначении солей лития и АРА II необходимо тщательно контролировать уровень солей лития в сыворотке крови.

При одновременном применении АРА II и НПВС, например, селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты в дозах, применяемых для противовоспалительного эффекта, и неселективных НПВС, может отмечаться ослабление антигипертензивного действия Лозап® Плюс. Одновременное применение АРА II или мочегонных препаратов и НПВС может быть причиной повышенного риска ухудшения функции почек, в т.ч. острой почечной недостаточности и повышения уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходными нарушениями функции почек. Комбинированное лечение следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует обеспечивать адекватную гидратацию пациентов и контролировать функцию почек после начала комбинированного лечения и периодически в процессе лечения.

У некоторых пациентов с нарушениями функции почек, получающих лечение НПВС, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II может усугубить нарушение функции почек. Эти эффекты обычно носят обратимый характер.

Другие препараты, вызывающие гипотензию, такие как трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен, амифостин: одновременное применение Лозап® Плюс с этими препаратами, снижающими АД, может повышать риск развития артериальной гипотензии.

Гидрохлоротиазид

При одновременном приеме с тиазидными диуретиками может наблюдаться взаимодействие со следующими веществами:

Алкоголь, барбитураты, опиоидные анальгетики или антидепрессанты: может повышаться риск возникновения ортостатической гипотензии.

Противодиабетические препараты (инсулин и препараты для перорального применения): лечение тиазидными диуретиками может влиять на толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов. Метформин следует применять с осторожностью вследствие риска развития лактат-ацидоза, вызванного возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлоротиазида.

Прочие антигипертензивные препараты: аддитивный эффект.

Колестирамин и колестипол: в присутствии ионообменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Прием разовой дозы колестирамина или колестипола приводит к связыванию гидрохлортиазида и снижению его всасывания из ЖКТ на 85% и 43%, соответственно.

Кортикостероиды, АКТГ: возможно усугубление дефицита электролитов, в особенности гипокалиемии.

Прессорные амины (например, адреналин): возможно снижение эффекта прессорных аминов, однако, не исключающее их использование.

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарина хлорид): возможно усиление действия миорелаксантов.

Препараты лития: диуретики снижают почечный клиренс лития и значительно повышают риск его токсического воздействия. Рекомендуется избегать одновременного применения гидрохлоротиазида с препаратами лития.

Препараты для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол): может потребоваться коррекция дозы антиподагрических лекарственных препаратов, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Совместное применение с тиазидами может повысить частоту возникновения реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Антихолинергические препараты (например, атропин, биперидин): возможно повышение биодоступности тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат): тиазидные диуретики могут ингибировать выведение цитотоксических препаратов через почки и усиливать их миелосупрессивный эффект.

Салицилаты: в случае применения высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на ЦНС.

Метилдопа: были описаны единичные случаи развития гемолитической анемии у пациентов, одновременно получавших гидрохлортиазид и метилдопу.

Циклоспорин: сопутствующее лечение циклоспорином может повышать риск гиперурикемии и осложнений подагры.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия или гипомагниемия, вызванная тиазидными диуретиками, может способствовать развитию аритмий, индуцированных препаратами наперстянки.

Лекарственные препараты, на эффект которых влияют изменения уровней калия в сыворотке: при одновременном назначении Лозап® Плюс с лекарственными препаратами, на эффект которых влияют изменения уровня калия (например, гликозиды наперстянки и противоаритмические препараты), рекомендуется проводить регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-мониторинг. Эти меры также рекомендуется проводить при одновременном применении Лозап® Плюс со следующими препаратами, которые могут вызывать желудочковую тахикардию типа "пируэт" (в т.ч. противоаритмическими), поскольку гипокалиемия выступает фактором, предрасполагающим к развитию пируэтной тахикардии: антиаритмические средства класса IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), некоторые антипсихотические препараты (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульприд, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол), другие (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамицин в/в).

Соли кальция: тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция в сыворотке крови за счет снижения экскреции кальция. Если пациент принимает препараты кальция, необходимо проводить контроль уровня кальция в сыворотке крови и, соответственно, корректировать дозировку препаратов кальция.

Влияние на результаты лабораторных исследований: в связи с влиянием на метаболизм кальция тиазиды могут искажать результаты анализов для оценки функции паращитовидных желез.

Карбамазепин: существует риск развития симптоматической гипонатриемии. Необходимо проведение клинического наблюдения и лабораторного мониторинга содержания натрия в крови у пациентов, принимающих карбамазепин.

Йодсодержащие контрастные вещества: в случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, возрастает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при приеме высоких доз препаратов йода. Перед их введением следует провести регидратацию пациентов.

Амфотерицин B (для парентерального введения), ГКС, АКТГ, стимулирующие слабительные или глицирризин (содержится в солодке): гидрохлоротиазид может вызвать развитие дефицита электролитов, в особенности гипокалиемию.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

ЛОЗАРТАН (LOSARTAN)

LOSARTAN

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
лозартан калия	12.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 58.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, кроскармеллоза натрия – 4 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный) – 3.2 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.7 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: (гипромеллоза – 1.8 мг, тальк – 0.6 мг, титана диоксид – 0.33 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0.27 мг) или (сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60%), тальк (20%), титана диоксид (11%), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9%)) – 3 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) – пачки картонные.

30 шт. – упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
лозартан калия	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 117.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40 мг, кроскармеллоза натрия – 8 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный) – 6.4 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.4 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: (гипромеллоза – 3.6 мг, тальк – 1.2 мг, титана диоксид – 0.62 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0.54 мг, железа оксид желтый (железа оксид) – 0.04 мг) или (сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60%), тальк (20%), титана диоксид (10.33%), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9%), железа оксид желтый (железа оксид) (0.67%)) – 6 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) – пачки картонные.

30 шт. – упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 57.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, кроскармеллоза натрия – 5.6 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный) – 4.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, магния стеарат – 1.4 мг.

Состав пленочной оболочки: (гипромеллоза – 2.4 мг, тальк – 0.8 мг, титана диоксид – 0.44 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0.36 мг) или (сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60%), тальк (20%), титана диоксид (11%), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9%)) – 4 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) – пачки картонные.

30 шт. – упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 115 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40 мг, кроскармеллоза натрия – 11.2 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный) – 9 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, магния стеарат – 2.8 мг.

Состав пленочной оболочки: (гипромеллоза – 4.8 мг, тальк – 1.6 мг, титана диоксид – 0.826 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0.72 мг, железа оксид желтый (железа оксид) – 0.054 мг) или (сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60%), тальк (20%), титана диоксид (10.33%), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9%), железа оксид желтый (железа оксид) (0.67%)) – 8 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) – пачки картонные.

30 шт. – упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (1) – пачки картонные.

ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР (LOSARTAN-H RICHTER)

LOSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "C23" на одной стороне.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 3.25 мг, лактозы моногидрат – 63 мг, крахмал прежелатинизированный – 25 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 96.25 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай оранжевый код: 85F23426 (поливиниловый спирт – 4 мг, титана диоксид – 2.2783 мг, макрогол – 2.02 мг, тальк – 1.48 мг, краситель железа оксид желтый – 0.166 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.05 мг, краситель железа оксид черный – 0.0057 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "C25" на одной стороне.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 6.5 мг, лактозы моногидрат – 126 мг, крахмал прежелатини-

зированный – 50 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 205 мг.
Состав пленочной оболочки: опадрай II желтый код: 85F27044 (поливиниловый спирт – 8 мг, титана диоксид – 4.578 мг, макрогол – 4.04 мг, тальк – 2.96 мг, краситель железа оксид желтый – 0.4 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.2 мг, краситель железа оксид черный – 0.002 мг).
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "C24" на одной стороне.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 6.5 мг, лактозы моногидрат – 126 мг, крахмал прежелатинизированный – 50 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 192.5 мг.
Состав пленочной оболочки: опадрай оранжевый код: 85F23426 (поливиниловый спирт – 8 мг, титана диоксид – 4.5566 мг, макрогол – 4.04 мг, тальк – 2.96 мг, краситель железа оксид желтый – 0.332 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.1 мг, краситель железа оксид черный – 0.0114 мг).
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР
50 мг + 12,5 мг
лозартан + гидрохлоротиазид
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
30

ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР
100 мг + 25 мг
лозартан + гидрохлоротиазид
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
30

ЛОЗАРТАН-РИХТЕР (LOSARTAN-RICHTER)

LOSARTAN

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой "50" – на другой.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 0.75 мг, магния стеарат – 1.5 мг, кроскармеллоза натрия – 3 мг, крахмал прежелатинизированный – 20.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 74.55 мг.
Состав пленочной оболочки: опадрай 33G28523 белый (триацетин – 0.3 мг, макрогол – 0.4 мг, лактозы моногидрат – 1.05 мг, титана диоксид (C.I.77891, E171) – 1.25 мг, гипромеллоза – 2 мг).
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "100" на одной стороне и гладкие с другой.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 1.5 мг, магния стеарат – 3 мг, кроскармеллоза натрия – 6 мг, крахмал прежелатинизированный – 40.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 149.1 мг.
Состав пленочной оболочки: опадрай 33G28523 белый (триацетин – 0.6 мг, макрогол – 0.8 мг, лактозы моногидрат – 2.1 мг, титана диоксид (C.I.77891, E171) – 2.5 мг, гипромеллоза – 4 мг).
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ЛОКРЕН® (LOKREN®)

BETAXOLOL

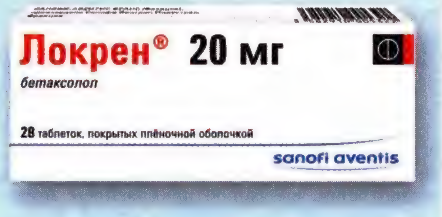
зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

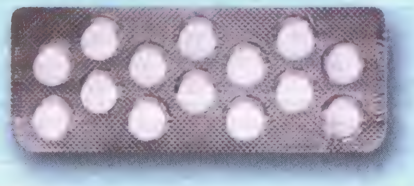
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой "KE 20" – на другой.

	1 таб.
бетаксолола гидрохлорид	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 113 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 4 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.6 мг, магния стеарат – 1.4 мг.
Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 3.9 мг, макрогол 400 – 0.43 мг, титана диоксид (E171) – 0.67 мг.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.





ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный бета$_1$-адреноблокатор. Бетаксолол характеризуется тремя фармакологическими свойствами: кардиоселективным бета$_1$-адреноблокирующим действием; отсутствием частичной агонистической активности (отсутствие внутренней симпатомиметической активности); слабым мембраностабилизирующим действием (подобно действию хинидина или местных анестетиков) в концентрациях, превышающих терапевтические.

Следует отметить, что селективное воздействие бетаксолола на β_1-адренорецепторы не является абсолютным, так при применении его в высоких дозах возможно воздействие бетаксолола на β_2-адренорецепторы, расположенные, главным образом, в гладкой мускулатуре бронхов и сосудов (однако воздействие бетаксолола на β_2-адренорецепторы значительно слабее такового у неселективных бета-адреноблокаторов).

При применении бетаксолола его блокирующая β_1-адренорецепторы активность проявляется следующими фармакодинамическими эффектами:
- уменьшение ЧСС в покое и при физической нагрузке (за счет блокады β-адренорецепторов в синусовом узле, что в сочетании с отсутствием у бетаксолола внутренней симпатомиметической активности приводит к замедлению автоматизма синусового узла);
- снижение сердечного выброса в покое и при физической нагрузке за счет конкурентного антагонизма с катехоламинами в периферических (особенно кардиальных) адренергических нервных окончаниях;
- снижение систолического и диастолического АД в покое и при физической нагрузке (механизм антигипертензивного действия описан ниже);
- уменьшение рефлекса ортостатической тахикардии.

В результате этих эффектов происходит уменьшение нагрузки на сердце в покое и при физической нагрузке.

Механизм антигипертензивного действия бета-адреноблокаторов полностью не установлен.

У бета-адреноблокаторов предполагаются следующие механизмы антигипертензивного действия:
- снижение сердечного выброса;
- устранение спазма периферических артерий (за счет центрального действия, приводящего к снижению симпатической импульсации на периферию, к сосудам, и за счет ингибирования активности ренина).

Антигипертензивное действие бетаксолола при его длительном приеме не уменьшается. При однократном в течение суток приеме бетаксолола (от 5 до 40 мг) антигипертензивное действие является одинаковым через 3-4 ч (время достижения C_{max} бетаксолола в крови) и через 24 ч (перед приемом очередной дозы). При приеме 5 мг и 10 мг бетаксолола его антигипертензивное действие составляет, соответственно, 50% и 80% от антигипертензивного действия при приеме 20 мг бетаксолола.

Таким образом, в диапазоне доз 5-20 мг наблюдается дозозависимость антигипертензивного эффекта, причем при увеличении дозы с 10 мг до 20 мг прирост антигипертензивного эффекта является незначительным. Увеличение дозы с 20 мг до 40 мг мало изменяет антигипертензивное действие бетаксолола. Максимальный антигипертензивный эффект каждой дозы бетаксолола достигается через 1-2 недели.

В отличие от антигипертензивного действия бетаксолола эффект уменьшения ЧСС при увеличении его дозы (с 10 мг до 40 мг) не нарастает.

Кроме этого, бетаксолол способен замедлять проводимость AV-узла.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь бетаксолол быстро и полностью (100%) абсорбируется из ЖКТ. C_{max} бетаксолола в плазме крови достигается через 2-4 ч. Бетаксолол имеет незначительный эффект "первого прохождения" через печень и высокую биодоступность – около 85%. Различия его плазменных концентраций у разных пациентов или у одного пациента при длительном применении имеют незначительные различия, что связано с высокой биодоступностью бетаксолола.

Распределение

Бетаксолол связывается с белками плазмы крови примерно на 50%. Плохо проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, в незначительной степени выделяется с грудным молоком. V_d – около 6 л/кг. Растворимость в жирах умеренная.

Метаболизм

Бетаксолол метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Выводится почками в виде метаболитов (более 80%), 10-15% – в неизмененном виде. $T_{1/2}$ бетаксолола – 15-20 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$ при нарушении функции печени удлиняется на 33%, но клиренс не изменяется; при нарушении функции почек $T_{1/2}$ удваивается (необходимо снижение доз).

Не удаляется при гемодиализе.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в монотерапии и составе комбинированной терапии);
- профилактика приступов стенокардии напряжения (в монотерапии и составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь и запивают достаточным количеством жидкости. Не следует разжевывать таблетку.

Начальная доза препарата Локрен® для обоих показаний к применению препарата составляет обычно 10 мг (1/2 таб. 20 мг). Если в течение 7-14 дней лечения не достигаются целевые значения АД, то доза удваивается до 20 мг/сут.

Обычно не используются дозы препарата Локрен®, превышающие 20 мг (в связи с тем, что при увеличении дозы более 20 мг не наблюдается статистически достоверного увеличения антигипертензивного эффекта препарата).

Максимальная суточная доза препарата Локрен® – 40 мг.

У **пациентов с почечной недостаточностью** рекомендуется коррекция дозы в зависимости от функционального состояния почек пациента. При

КК более 20 мл/мин коррекции дозы не требуется. Однако, в начале лечения, рекомендуется проводить клиническое наблюдение до достижения равновесной концентрации препарата в крови, (что достигается в среднем к 4-7-у дню лечения). При **выраженной почечной недостаточности (КК менее 20 мл/мин)** рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг/сут (вне зависимости от частоты и дней проведения процедуры гемодиализа у пациентов, находящихся на гемодиализе), которая при недостаточной эффективности может увеличиваться в 2 раза каждые 1-2 недели. Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы обычно не требуется. Однако в начале терапии рекомендуется более тщательное клиническое наблюдение за пациентом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Указанные ниже побочные эффекты даются в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000) (включая отдельные сообщения).

Дерматологические реакции: редко – различные кожные реакции, включая кожную сыпь, зуд, крапивницу, псориазоподобные высыпания или обострение течения псориаза.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, астения, бессонница; редко – депрессия; очень редко – галлюцинации, спутанность сознания, ночные кошмары, парестезия.

Со стороны органа зрения: редко – сухость глаз, снижение внутриглазного давления (из-за возможности его снижения под влиянием бета-адреноблокаторов); очень редко – нарушения зрения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – гастралгия, диарея, тошнота, рвота.

Со стороны обмена веществ: очень редко – гипогликемия, гипергликемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия, возможно тяжелая, снижение кожной температуры верхних и нижних конечностей; редко – развитие (или усугубление) симптомов сердечной недостаточности (отечность лодыжек, стоп, голеней), выраженное снижение АД, замедление AV-проводимости, проявления ангиоспазма: синдром Рейно, усиление нарушений периферического кровообращения, в т.ч. и перемежающейся хромоты, учащение приступов стенокардии.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм.

Со стороны половых органов: часто – импотенция.

Со стороны лабораторных показателей: редко – появление антинуклеарных антител, только в исключительных случаях сочетающееся с клиническими проявлениями волчаноподобного синдрома, проходящего после прекращения лечения.

Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Прочие: синдром "отмены" (усиление или учащение приступов стенокардии, повышение АД).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких;
- острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, не компенсирующаяся в результате лечения диуретиками, инотропными средствами, ингибиторами АПФ, другими вазодилататорами;
- кардиогенный шок;
- AV-блокада II и III степени (без установленного искусственного водителя ритма);
- стенокардия Принцметала (противопоказана монотерапия);
- СССУ (в т.ч. синоатриальная блокада);
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 45-50 уд./мин);
- тяжелые формы болезни Рейно и облитерирующих заболеваний периферических артерий;
- феохромоцитома без одновременного приема альфа-адреноблокаторов;
- артериальная гипотензия (систолическое АД <100 мм рт. ст.);
- анафилактические реакции в анамнезе;
- метаболический ацидоз;
- кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности);
- одновременное применение с сультопридом и флоктафенином;
- одновременный прием ингибиторов МАО;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с присутствием в составе препарата лактозы);
- повышенная чувствительность к бетаксололу и вспомогательным веществам препарата.

С *осторожностью* применяют препарат:

- при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких среднетяжелого течения (начинать лечение с малых доз и желательно под контролем показателей функции внешнего дыхания; благодаря бета$_1$-селективности бетаксолола при возникновении приступа бронхиальной астмы на фоне его приема возможно купирование приступа бета$_2$-адреномиметиками);
- при хронической сердечной недостаточности в стадии компенсации (лечение бетаксололом возможно только под строгим медицинским наблюдением; лечение следует начинать с очень малых доз с постепенным их повышением);
- при AV-блокаде I степени (требуется тщательное наблюдение, включая ЭКГ-контроль);
- при облитерирующих заболеваниях периферических артерий, синдроме Рейно (за исключением тяжелой формы) (возможно усиление нарушений периферического кровообращения);
- при стенокардии Принцметала (возможно учащение приступов стенокардии; применение селективного бета$_1$-адреноблокатора возможно только при одновременном применении вазодилататоров);
- при леченной феохромоцитоме (при лечении препаратом Локрен® артериальной гипертензии на фоне леченной феохромоцитомы требуется тщательное наблюдение за показателями АД);
- у пациентов пожилого возраста (следует начинать лечение с малых доз и под тщательным медицинским наблюдением);
- при почечной недостаточности (при КК более 20 мл/мин – тщательное наблюдение за пациентом в течение первых 4 дней лечения; при КК менее 20 мл/мин и/или проведении гемодиализа требуется коррекция режима дозирования);
- при печеночной недостаточности (требуется более тщательное клиническое наблюдение в начале лечения);
- у пациентов с сахарным диабетом (необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови, включая активный самоконтроль пациентом, в начале лечения; возможно уменьшение выраженности предвестников развития гипогликемии, таких как тахикардия, ощущение сердцебиения и повышенное потоотделение);
- при псориазе (бета-адреноблокаторы могут утяжелять течение псориаза);
- при проведении десенсибилизирующей терапии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено тератогенного действия бетаксолола.

До настоящего времени не сообщалось о тератогенных эффектах у человека.

Как правило, бета-адреноблокаторы снижают кровоток в плаценте и могут влиять на развитие плода. Следует отслеживать кровоток в плаценте и матке, а также наблюдать за ростом и развитием будущего ребенка, и в случае появления нежелательных явлений в отношении беременности и/или плода, принимать альтернативные терапевтические меры.

Следует тщательно обследовать новорожденного после родов. В первые 3-5 дней жизни могут возникать симптомы брадикардии гипогликемии, т.к. действие бета-адреноблокаторов у новорожденных, матери которых принимали их перед родами, сохраняется в течение нескольких дней после рождения. В неонатальном и постнатальном периоде у новорожденных имеется повышенный риск кардиальных и дыхательных осложнений. В случае возникновения сердечной недостаточности требуется госпитализация новорожденного в блок интенсивной терапии. Следует избегать применения плазмозаменителей (риск развития острого отека легких). Также сообщалось о развитии брадикардии, дыхательной недостаточности и гипогликемии. В связи с этим в течение первых 3-5 дней жизни требуется тщательное наблюдение за такими новорожденными в специализированном отделении (ЧСС, концентрация глюкозы в крови).

В связи с этим применение препарата Локрен® при беременности не рекомендуется и возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Период лактации

Бета-адреноблокаторы, включая бетаксолол, выделяются с грудным молоком. Риск гипогликемии или брадикардии у грудных детей не изучался, поэтому в качестве меры предосторожности кормление грудью в период лечения необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует прерывать лечение препаратом Локрен® резко и менять рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, т.к. это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС, т.к. внезапная отмена может привести к тяжелым нарушениям сердечного ритма, инфаркту миокарда или остановке сердца. Дозу следует уменьшать постепенно, то есть в течение 2 недель, и в случае необходимости можно одновременно начинать заместительную терапию другим антиангинальным средством, чтобы избежать учащения приступов стенокардии.

У пациентов, принимающих Локрен®, следует контролировать ЧСС и АД (в начале лечения ежедневно, затем 1 раз в 3-4 месяца), концентрацию глюкозы в крови у пациентов сахарным диабетом (1 раз в 4-5 месяцев), функцию почек у пожилых пациентов (1 раз в 4-5 месяцев).

Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС, и пациент должен быть проинструктирован о необходимости обращения к врачу при уменьшении ЧСС менее 50 уд./мин.

Примерно у 20% пациентов со стенокардией бета-адреноблокаторы неэффективны. Основные причины – тяжелый коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС в момент развития ангинального приступа менее 100 уд./мин) и повышенное конечно-диастолическое давление левого желудочка, нарушающее субэндокардиальный кровоток.

При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены препарата Локрен®.

Локрен® следует отменить перед исследованием концентрации катехоламинов, норметанефрина и ванилинминдальной кислоты в крови и моче; а также титров антинуклеарных антител в крови.

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких

Бета-адреноблокаторы могут назначаться только пациентам с умеренной степенью тяжести заболевания, с выбором селективного бета-адреноблокатора в низкой начальной дозе. Перед началом лечения рекомендуется провести оценку функции дыхания. При развитии приступов во время лечения могут использоваться бронходилататоры – бета$_2$-адреномиметики.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью, контролируемой терапевтически, в случае необходимости бетаксолол может использоваться под строгим медицинским наблюдением в очень низких начальных дозах с постепенным их увеличением при необходимости и в случае хорошей переносимости (сохранения компенсированного состояния хронической сердечной недостаточности).

Брадикардия

Если ЧСС в состоянии покоя становится ниже 50-55 уд./мин дозу препарата Локрен® необходимо уменьшить.

AV-блокада I степени

Учитывая отрицательный дромотропный эффект бета-адреноблокаторов, при блокаде I степени препарат следует применять с осторожностью.

Стенокардия Принцметала

Бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность приступов у пациентов со стенокардией Принцметала. Применение кардиоселективных бета$_1$-адреноблокаторов возможно при легкой степени тяжести стенокардии Принцметала или стенокардии смешанного типа при условии, что лечение проводится в сочетании с вазодилататорами.

Нарушения периферического кровообращения

Бета-адреноблокаторы могут приводить к ухудшению состояния пациентов с нарушениями периферического кровообращения (болезнь Рейно или синдром Рейно, артериит или хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей).

Феохромоцитома

В случае применения бета-адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии, вызванной феохромоцитомой, требуется тщательный контроль АД. Назначение препарата Локрен® возможно только на фоне применения альфа-адреноблокаторов.

Пожилые пациенты

Лечение пациентов пожилого возраста следует начинать с малой дозы и под строгим наблюдением.

Пациенты с почечной недостаточностью

Дозу необходимо корректировать в зависимости от концентрации креатинина в крови или КК.

Пациенты с сахарным диабетом

Следует предупредить пациента о необходимости усилить контроль концентрации глюкозы в крови, включая активный самоконтроль пациентом, в начале лечения. Пациенту следует знать, что начальные симптомы гипогликемии (особенно тахикардия, ощущение сердцебиения и потливость) могут быть маскированы бетаксололом.

Псориаз

Требует тщательная оценка необходимости применения препарата, т.к. имеются сообщения об утяжелении течения псориаза во время лечения бета-адреноблокаторами.

Аллергические реакции

Бета-адреноблокаторы, включая препарат Локрен®, могут повышать чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций из-за ослабления адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. Терапия анафилактических реакций эпинефрином (адреналином) не всегда дает ожидаемый терапевтический эффект.

У пациентов, склонных к тяжелым анафилактическим реакциям, в особенности связанных с применением флоктафенина или при проведении десенсибилизации, терапия бета-адреноблокаторами может привести к дальнейшему усилению реакций и снижению эффективности лечения.

Общая анестезия

При проведении общей анестезии следует учитывать риск возникновения блокады β-адренорецепторов (уменьшение ЧСС, снижение сердечного выброса, снижение систолического и диастолического АД).

Бета-адреноблокаторы маскируют рефлекторную тахикардию и повышают риск развития артериальной гипотензии. Продолжение терапии бета-адреноблокаторами снижает риск развития аритмии, ишемии миокарда и гипертонических кризов. Врачу-анестезиологу следует сообщить о том, что пациент получает лечение бета-адреноблокаторами. Если необходимо прекратить терапию препаратом Локрен® перед хирургическим вмешательством, это следует делать постепенно и завершить за 48 ч до проведения общей анестезии, т.к. считается, что прекращение терапии на 48 ч позволяет восстановить чувствительность рецепторов к катехоламинам.

Терапия бета-адреноблокаторами в некоторых случаях может не прерываться:

- у пациентов с коронарной недостаточностью желательно продолжать лечение вплоть до хирургического вмешательства, учитывая риск, связанный с внезапной отменой бета-адреноблокаторов;
- в случае экстренных хирургических вмешательств или в тех случаях, когда прекращение лечения невозможно, пациента следует защитить от последствий возбуждения блуждающего нерва путем соответствующей премедикации атропином, с повторением в случае необходимости.

У таких пациентов для общей анестезии необходимо применять вещества, в наименьшей степени угнетающие миокард, и следует восполнять кровопотери.

Должен учитываться риск развития анафилактических реакций.

Тиреотоксикоз

Симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при терапии бета-адреноблокаторами.

Спортсмены

Спортсмены должны учитывать, что препарат содержит активное вещество, которое может давать положительную реакцию при проведении тестов допингового контроля.

На время лечения следует исключить употребление алкоголя.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами должны учитывать, что на фоне лечения бета-адреноблокаторами возможно уменьшение выработки слезной жидкости.

У курящих пациентов эффективность бета-адреноблокаторов ниже.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

При управлении транспортными средствами или занятии другими потенциально опасными видами деятельности при приеме препарата Локрен® следует соблюдать осторожность (в связи с риском развития головокружения, слабости, которые могут снизить внимание и скорость психомоторных реакций, необходимых для этих видов деятельности).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженная брадикардия, головокружение, AV-блокада, выраженное снижение АД, аритмии, желудочковая экстрасистолия, обморочное состояние, сердечная недостаточность, затруднение дыхания, бронхоспазм, цианоз ногтей пальцев и ладоней, судороги.

Лечение: промывание желудка, назначение адсорбирующих средств; в случае развития брадикардии рекомендуется атропин 1-2 мг в/в; затем (в случае необходимости) медленная инфузия 25 мкг изопреналина или инфузия добутамина 2.5-10 мкг/кг/мин; иногда может потребоваться временная постановка искусственного водителя ритма; в случае чрезмерного снижения АД рекомендуется в/в введение плазмозамещающих растворов и вазопрессорных препаратов; при бронхоспазме – назначение бронходилататоров, в т.ч. бета$_2$-адреномиметиков и/или аминофиллина; в случае сердечной недостаточности (декомпенсации) у новорожденных, матери которых в период беременности принимали бета-адреноблокаторы, рекомендуется госпитализация в отделение интенсивной терапии, изопреналин и добутамин – длительно и обычно в высоких дозах, наблюдение специалиста.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

С флоктафенином

В случае шока или артериальной гипотензии, обусловленной флоктафенином, бета-адреноблокаторы вызывают уменьшение компенсаторных сердечно-сосудистых реакций.

С сультопридом

Нарушения автоматизма сердца (выраженная брадикардия) вследствие дополнительного уменьшения ЧСС.

Нерекомендуемые комбинации

С амиодароном

Нарушения сократимости, автоматизма и проводимости (угнетение симпатических компенсаторных механизмов).

С блокаторами медленных кальциевых каналов (бепридил, дилтиазем и верапамил)

Нарушения автоматизма (выраженная брадикардия, остановка синусового узла), нарушения AV-проводимости, сердечная недостаточность (синергетические /взаимно усиливающиеся/ эффекты).

Такая комбинация может применяться только под тщательным клиническим и ЭКГ наблюдением, особенно у пожилых пациентов или в начале лечения.

С сердечными гликозидами

Риск развития или усугубления брадикардии, AV-блокады, остановки сердца.

С ингибиторами МАО

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами МАО вследствие значительного усиления антигипертензивного действия бетаксолола, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и бетаксолола должен составлять не менее 14 дней.

С йодсодержащими контрастными веществами

В случае развития шока или резкого снижения АД при введении йодсодержащих контрастных веществ, бета-адреноблокаторы уменьшают компенсаторные сердечно-сосудистые реакции. Если возможно, то перед проведением рентгенографического исследования с применением йодсодержащих контрастных средств следует отменить лечение бета-адреноблокатором.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

С ингаляционными галогенсодержащими анестетиками

Бета-адреноблокаторы обладают кардиодепрессивным действием (ингибирование β-адренорецепторов может быть уменьшено при введении бета-адреностимуляторов). Как правило, лечение бета-адреноблокаторами не прекращается и в любом случае следует избегать резкой отмены бета-адреноблокаторов. Врача-анестезиолога необходимо поставить в известность о приеме бета-адреноблокатора.

С препаратами, способными вызывать желудочковые нарушения ритма сердца, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт": антиаритмические средства класса I A (хинидин, гидрохинидин и дизопирамид) и класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид), соталол, некоторые нейролептики из группы фенотиазина (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), прочие нейролептики (пимозид) и другие препараты (цизаприд, дифеманил, вводимый в/в эритромицин, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, вводимый в/в спирамицин и вводимый в/в винкамин

Увеличение риска желудочковых нарушений ритма, в частности желудочковой тахикардии типа "пируэт". Требуется клинический и ЭКГ контроль.

С пропафеноном

Нарушения сократимости, автоматизма и проводимости (подавление симпатических компенсаторных механизмов). Требуется клинический и ЭКГ контроль.

С баклофеном

Усиление антигипертензивного действия бетаксолола. Необходим контроль АД и коррекция дозы бетаксолола в случае необходимости.

С инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь, производными сульфонилмочевины

Все бета-адреноблокаторы могут маскировать определенные симптомы гипогликемии, такие как ощущение сердцебиения и тахикардия. Пациент должен быть предупрежден о необходимости усиления регулярного контроля концентрации глюкозы в крови, включая активный самоконтроль пациентом, особенно в начале лечения.

С ингибиторами холинэстеразы (амбеномиум, донепезил, галантамин, неостигмин, пиридостигмин, ривастигмин, такрин)

Риск усиления брадикардии (аддитивное действие). Требуется регулярный клинический контроль.

С гипотензивными средствами центрального действия (клонидин, апраклонидин, альфа-метилдопа, гуанфацин, моксонидин, рилменидин)

Повышенный риск развития брадикардии, нарушения AV-проводимости. Значительное повышение АД при резкой отмене гипотензивного средства центрального действия. Необходимо избегать резкой отмены гипотензивного средства и проводить клинический контроль.

С лидокаином 10% раствор (в/в в качестве антиаритмического средства)

Увеличение концентрации лидокаина в плазме крови с возможным увеличением нежелательных неврологических симптомов и эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (снижение метаболизма лидокаина в печени). Рекомендуется клиническое и ЭКГ наблюдение и, возможно, контроль концентрации лидокаина в плазме крови во время лечения бета-адреноблокаторами и после его прекращения. При необходимости – коррекция дозы лидокаина.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С НПВС (препаратами с системным действием), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

Снижение антигипертензивного эффекта бетаксолола (угнетение синтеза простагландинов НПВС и задержка воды и натрия пиразолоновыми производными).

С блокаторами медленных кальциевых каналов из группы дигидропиридинов

Взаимное усиление антигипертензивного действия блокаторов медленных кальциевых каналов и бетаксолола, развитие сердечной недостаточности у пациентов с латентнопротекающей сердечной недостаточностью или неконтролируемой сердечной недостаточностью. Лечение бета-адреноблокаторами может минимизировать рефлекторную активацию симпатической нервной системы в ответ на вазодилатацию под влиянием блокаторов медленных кальциевых каналов из группы дигидропиридинов.

С трициклическими антидепрессантами (типа имипрамина), нейролептиками

Усиление антигипертензивного эффекта бетаксолола и риск ортостатической гипотензии (аддитивное действие).

С мефлохином

Риск брадикардии (аддитивное действие).

С *дипиридамолом (в/в введение)*

Усиление антигипертензивного эффекта бетаксолола.

С альфа-адреноблокаторами, включая применяемые в урологии (альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин)

Усиление антигипертензивного эффекта бетаксолола. Повышенный риск ортостатической гипотензии.

С амифостином

Усиление антигипертензивного эффекта бетаксолола.

С аллергенами, используемыми для иммунотерапии или экстрактами аллергенов для кожных проб

Повышенный риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у пациентов, получающих бетаксолол.

С фенитоином (в/в введение)

Повышение выраженности кардиодепрессивного действия и вероятности снижения АД.

С ксантинами

Бетаксолол снижает клиренс ксантинов (кроме дифиллина) и повышает их концентрацию в плазме крови, особенно у пациентов с исходно повышенным клиренсом теофиллина (например, под влиянием курения).

С эстрогенами
Ослабление антигипертензивного эффекта бетаксолола (задержка натрия и воды).
С ГКС и тетракозактидом
Ослабление антигипертензивного эффекта бетаксолола (задержка натрия и воды).
С диуретиками
Возможно чрезмерное снижение АД.
С недеполяризующими миорелаксантами
Бетаксолол удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов.
С кумаринами
Усиление антикоагулянтного эффекта кумаринов.
С алкоголем (этанол), седативными и снотворными лекарственными средствами
Усиление угнетения ЦНС.
С негидрированными алкалоидами спорыньи
Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения при приеме бетаксолола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре ниже 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

ЛОМЕКОМБ® (LOMECOMB®)

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
(Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой (пленочной) светло-коричневого или розовато-коричневого цвета, овальные, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – от белого до белого с кремоватым или желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
изониазид	135 мг
ломефлоксацина гидрохлорид	200 мг
пиразинамид	370 мг
этамбутола гидрохлорид	325 мг
пиридоксина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: повидон, полиэтиленгликоль, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, гипромеллоза, глицерол, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид красный, лактоза.
500 шт. – контейнеры полимерные.

ЛОМИЛАН® (LOMILAN®)

LORATADINE

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской и насечкой на одной стороне.

	1 таб.
лоратадин	10 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 71.3 мг, крахмал кукурузный – 15 мг, крахмал желатинированный – 3 мг, магния стеарат – 0.7 мг.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

✧ ***Суспензия для приема внутрь*** гомогенная, от белого до почти белого цвета.

	5 мл
лоратадин	5 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 1 мг, лимонной кислоты моногидрат – 1.55 мг, натрия цитрата дигидрат – 0.6 мг, натрия бензоат – 2 мг, авицель RC 591 FMC – 16 мг, сахар белый кристаллический – 300 мг, аромат дикой вишни – 2.5 мг, глицерол (конц.) – 70 мг, пропиленгликоль – 50 мг, вода очищенная – 690.313 мг.
120 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозировочной ложкой – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов для системного применения. Оказывает противоаллергическое, противозудное и антиэкссудативное действие.

Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазмы гладкой мускулатуры.

lek
7 таблеток 10 мг
LOMILAN®
LORATADINE
при аллергических заболеваниях

суспензия для приема внутрь 5 мг/5 мл
120 мл
LOMILAN®
LORATADINE
при аллергических заболеваниях
lek

Не оказывает влияния на ЦНС и не вызывает привыкания.

Действие препарата начинается через 30 мин после приема, достигает максимума через 8-12 ч и сохраняется в течение 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь лоратадин быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} достигается через 1 ч (после однократного приема в дозе 10 мг). Присутствие пищи замедляет абсорбцию.

Связывание с белками плазмы составляет более 95%. Не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита дескарбоэтоксилоратадина.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет для лоратадина около 8 ч. Выводится с желчью и почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$ увеличивается у пожилых людей и при хроническом алкоголизме.

При хронической почечной недостаточности и при проведении гемодиализа фармакокинетика лоратадина практически не меняется.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение следующих заболеваний и состояний:
- сезонный и круглогодичный аллергический ринит;
- аллергический конъюнктивит;
- лечение кожных заболеваний аллергического генеза (в т.ч. хроническая идиопатическая крапивница);
- псевдоаллергические реакции;
- аллергические реакции на укусы насекомых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Суспензия для приема внутрь

Внутрь. Возможен прием вместе с пищей. Запивать водой, молоком.

Детям младше 12 лет рекомендуется принимать Ломилан® в виде суспензии.

Взрослые и дети старше 12 лет – 2 дозировочные ложки (10 мл) 1 раз/сут; **дети от 2 до 12 лет с массой тела более 30 кг** – 2 дозировочные ложки (10 мл) 1 раз/сут; **с массой тела менее 30 кг** – 1 дозировочная ложка (5 мл) 1 раз/сут.

Таблетки

Внутрь. Возможен прием вместе с пищей. Запивать водой, молоком. При необходимости таблетку можно разжевать.

Взрослые и дети старше 12 лет – 10 мг (1 таб.) 1 раз/сут; **дети от 3 до 12 лет с массой тела более 30 кг** – 10 мг (1 таб.) 1 раз/сут; **с массой тела менее 30 кг** – 5 мг (1/2 таб.) 1 раз/сут.

Особые группы пациентов

Пациентам с нарушениями функции печени необходимо назначать уменьшенную суточную дозу препарата Ломилан®: **взрослые и дети с массой тела более 30 кг** – 2 дозировочные ложки (10 мл) или 1 таб. (10 мг) через день. Продолжительность лечения зависит от продолжительности проявления симптоматики заболевания. Если состояние пациента не улучшается в течение 3 дней после начала лечения, значит лоратадин не эффективен.

Пациентам пожилого возраста или пациентам с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин): взрослые и дети с 6 лет – стартовая доза составляет 10 мг (2 дозировочные ложки или 1 таб.) через день; **дети с 3 лет** – стартовая доза составляет 5 мг (1 дозировочная ложка или 1/2 таб.) через день.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным ВОЗ нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000) и очень редко (<1/10 000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, сонливость, повышенная нервная возбудимость, повышенная утомляемость; нечасто – бессонница; очень редко – головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – тахикардия, учащенное сердцебиение, синкопе, аритмия.

Со стороны ЖКТ: нечасто – повышение аппетита; очень редко – тошнота, сухость во рту, гастрит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: очень редко – аллергические реакции (сыпь), алопеция.

Кроме выше перечисленных реакций, у детей возможно развитие седативного эффекта. Нежелательные явления со стороны ЦНС (головная боль, сонливость, повышенная утомляемость) встречались приблизительно с той же частотой, что и при применении плацебо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 2 лет (для суспензии для приема внутрь);
- детский возраст до 3 лет (для таблеток);
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (для суспензии для приема внутрь);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток);
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует применять при печеночной недостаточности, тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения препарата Ломилан® во время беременности не установлена, поэтому применение препарата в этот период противопоказано.

Ломилан® выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Прием препарата следует прекратить не менее чем за двое суток перед проведением кожных аллергических проб, т.к. Ломилан® может оказывать влияние на их результаты.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головная боль, сонливость, сердцебиение, которые могут продолжаться длительное время. Специфического антидота нет.

Лечение: при передозировке препарата рекомендовано промывание желудка и прием адсорбентов (активированный уголь). Ломилан® не выводится с помощью гемодиализа. На сегодняшний день также не известно, выводится ли Ломилан® при помощи перитонеального диализа. После проведения неотложной терапии необходимо вести медицинское наблюдение за пациентом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение индукторов микросомальных ферментов печени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, трициклические антидепрессанты) снижает эффективность лоратадина.

Возможное взаимодействие препарата с ингибиторами изоферментов цитохрома, такими как CYP3A4 или CYP2D6 (кетоконазол, хинидин, итраконазол, эритромицин, флуоксетин), повышает концентрацию препарата Ломилан® в плазме крови, что может привести к усилению побочных эффектов препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат в форме таблеток следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре до 25°С. Препарат в форме суспензии следует хранить в недоступном для детей месте при температуре до 25°С. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ

Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

ЛОНГИДАЗА® (LONGIDAZE®)

зарегистрировано и произведено
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций в виде пористой гигроскопичной массы белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

	1 фл.
лонгидаза® (конъюгат гиалуронидазы с сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида)	1500 МЕ

Вспомогательные вещества: маннитол – до 15 мг.

Флаконы (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций в виде пористой гигроскопичной массы белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

	1 фл.
лонгидаза® (конъюгат гиалуронидазы с сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида)	3000 МЕ

Вспомогательные вещества: маннитол – до 20 мг.

Флаконы (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

НПО ПетровакС Фарм
Лонгидаза®
3000 МЕ
лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения
Лонгидаза
3000 МЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат с протеолитической активностью.

Лонгидаза® представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидаза с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1.4-этиленпиперазина. Лонгидаза® обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат) – "цементирующее" вещество соединительной ткани. В результате гидролиза (деполимеризации) уменьшается вязкость гликозаминогликанов, способность связывать воду и ионы металлов. Как следствие, увеличивается проницаемость тканей, улучшается их трофика, уменьшаются отеки, рассасываются гематомы, повышается эластичность рубцово-измененных участков, устраняются контрактуры и спайки, увеличивается подвижность суставов. Эффект наиболее выражен в начальных стадиях патологического процесса.

Клинический эффект препарата Лонгидаза® значительно выше, чем эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию действия. Ферментативная активность препарата Лонгидаза® сохраняется при нагревании 37°С в течение 20 суток, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение суток. В препарате Лонгидаза® сохраняются и фармакологические свойства носителя, обладающего хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Лонгидаза® способна связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа – активаторы свободно-радикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена, и тем самым подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Политропные свойства препарата Лонгидаза® реализуются в выраженном противофиброзном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза.

Препарат Лонгидаза® регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1 и ФНОα), способен ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. Указанные свойства позволяют применять препарат Лонгидаза® во время или после хирургического лечения с целью профилактики грубого рубцевания и спаечного процесса. Применение препарата Лонгидаза® в терапевтических дозах во время или после оперативного лечения не вызывает ухудшение течения послеоперационного периода или прогрессирования инфекционного процесса: не замедляет восстановления костной ткани.

Лонгидаза® при совместном п/к или в/м введении увеличивает всасывание препаратов, ускоряет обезболивание при введении местных анестетиков. Лонгидаза® относится к практически нетоксическим соединениям, не нарушает нормального функционирования иммунной системы, не оказывает влияния на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, на пре- и постнатальное развитие потомства, не обладает мутагенным и канцерогенным действием. Экспериментально доказано, что в препарате Лонгидаза® снижены раздражающие и аллергизирующие свойства фермента гиалуронидаза. В терапевтических дозах Лонгидаза® хорошо переносится пациентами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При парентеральном введении препарат быстро всасывается в системный кровоток из места инъекции, при этом C_{max} достигается через 20-25 мин. Характеризуется высокой скоростью распределения, период полураспределения составляет около 30 мин. Проникает во все органы и ткани (в т.ч. через ГЭБ и гемато-офтальмический барьер). Не кумулирует.

Кажущийся V_d – 0.43 л/кг. Конъюгация не снижает высокой биодоступности фермента – биодоступность не менее 90%.

Метаболизм и выведение

В организме гиалуронидаза подвергается гидролизу и выводится преимущественно почками. Носитель метаболизируется до низкомолекулярных соединений (олигомеров), которые выводятся преимущественно почками в две фазы. В течение первых суток через почки выводится 45-50%, через кишечник – не более 3%. Далее скорость выведения замедляется, к 4-5 суткам препарат выводится полностью. $T_{1/2}$ при в/м введении около 36 ч, при п/к введении – около 45 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Препарат назначают взрослым в составе комплексной терапии для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани.

В гинекологии:
- лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в т.ч. трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите.

В урологии:
- лечение хронического простатита;
- лечение интерстициального цистита.

В хирургии:
- лечение и профилактика спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах брюшной полости;
- гипертрофические рубцы после травм, ожогов, операций, пиодермии;
- длительно незаживающие раны.

В дерматовенерологии и косметологии:
- лечение ограниченной склеродермии;
- лечение келоидных, гипертрофических, формирующихся рубцов после пиодермии, травм, ожогов, операций).

В пульмонологии и фтизиатрии:
- лечение пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита;
- лечение туберкулеза (кавернознофиброзный, инфильтративный, туберкулема).

В ортопедии:
- лечение контрактуры суставов, артрозов, анкилозирующего спондилоартрита, гематом.

Для увеличения биодоступности:
- при совместном введении антибактериальных препаратов в урологии, гинекологии, хирургии, дерматовенерологии, пульмонологии, для усиления действия местных анестетиков.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лонгидаза® применяется п/к (вблизи места поражения или под рубцово-измененные ткани) или в/м в дозе 3000 МЕ курсом от 5 до 25 инъекций (в зависимости от заболевания) с интервалом между введениями от 3 до 10 дней.

Способы применения выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести заболевания, клинического течения, возраста больного. При необходимости рекомендуется повторный курс через 2-3 месяца.

В случае лечения заболеваний, сопровождающихся тяжелым хроническим продуктивным процессом в соединительной ткани, после стандартного курса рекомендуется длительная поддерживающая терапия препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ с перерывами между инъекциями – 10-14 дней.

Для увеличения биодоступности лекарственных и диагностических средств рекомендуется доза 1500 МЕ при предварительном за 10-15 минут в/м или п/к введении в то же место, что и основной препарат.

Разведение

1. Содержимое ампулы или флакона препарата Лонгидаза® 3000 МЕ растворяют в 1-2 мл раствора прокаина (0.25% или 0.5%). В случае непереносимости прокаина препарат растворяют в том же объеме 0.9% раствора натрия хлорида для инъекций или воды для инъекций.

2. При применении с целью повышения биодоступности содержимое ампулы или флакона препарата Лонгидаза® 3000 МЕ растворяют в 2 мл, а с дозой 1500 МЕ – в 1 мл 0.9% раствора натрия хлорида для инъекций.

Растворитель во флакон или ампулу необходимо вводить медленно, выдержать 2-3 мин, осторожно перемешать, не встряхивая, чтобы не вспенить белок. Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит. Не вводить в/в!

Рекомендуемые схемы профилактики и лечении

Для ***профилактики*** *спаечной болезни и грубого рубцевания после оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза* в/м в дозе 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом 5 инъекций. При необходимости применение препарата может быть продолжено общим курсом до 10 инъекций при введении 1 раз в 5 дней.

Для ***лечения***

в гинекологии:
- *спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов* – в/м по 3000 МЕ 1 раз в 3-5 дней курсом 10-15 инъекций;
- *трубно-перитонеального бесплодия* – в/м по 3000 МЕ общим курсом до 15 инъекций: первые 5 инъекций 1 раз в 3 дня, далее – 1 раз в 5 дней.

в урологии:

- *хронического простатита* – в/м по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом 10-15 инъекций;
- *интерстициального цистита* – в/м по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом до 10 инъекций.

в хирургии:

- *спаечной болезни после оперативных вмешательств на органах брюшной полости* – в/м в дозе 3000 МЕ 1 раз в 3-5 дней курсом от 10 до 15 инъекций;
- *длительно незаживающих ран* – в/м в дозе 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 5-10 инъекций.

в дерматовенерологии, косметологии:

- *ограниченной склеродермии* – в/м по 3000-4500 МЕ 1 раз в 3-5 дней курсом до 20 инъекций. Дозу и курс подбирают индивидуально в зависимости от клинического течения, стадии, локализации заболевания и индивидуальных особенностей пациента;
- *келоидных, гипертрофических и формирующихся рубцов после пиодермии, ожогов, операций, травм* – внутрирубцовое или п/к введение вблизи места поражения введение 1 раз в 3 дня, курсом до 15 инъекций в дозировке 3000-4500 МЕ. Объем разведения препарата Лонгидаза® выбирается врачом в зависимости от количества точек введения. При необходимости курс может быть продолжен по схеме 1 раз в 5 дней до 25 инъекций. В зависимости от площади поражения кожи, давности образования рубца возможно чередование п/к и в/м введения 1 раз в 5 дней в дозе 3000 МЕ, курсом до 20 инъекций.

в пульмонологии и фтизиатрии:

- *пневмосклероза* – в/м по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 10 инъекций;
- *фиброзирующего альвеолита* – в/м в дозе 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций, далее – поддерживающая терапия 1 раз в 10 дней общим курсом до 25 введений;
- *туберкулеза* - в/м в дозе 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом до 25 инъекций; в зависимости от клинической картины и тяжести течения заболевания возможна длительная терапия (от 6 месяцев до 1 года в дозе 3000 МЕ 1 раз в 10 дней).

в ортопедии:

- *контрактуры суставов* – п/к вблизи места поражения в дозе 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом от 5 до 15 инъекций;
- *артрозов, анкилозирующего спондилоартрита* – п/к вблизи места поражения в дозе 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом до 15 инъекций, при необходимости лечение может быть продолжено инъекциями 1 раз в 5 дней. Длительность поддерживающей терапии выбирается врачом в зависимости от тяжести заболевания;
- *гематом* – п/к вблизи места поражения в дозе 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом до 5 инъекций.

Для увеличения биодоступности: *при совместном п/к или в/м введении с диагностическими или лекарственными препаратами (антибиотики, химиопрепараты, анестетики и другие),* Лонгидаза® вводится предварительно за 10-15 мин в дозе 1500 МЕ тем же способом и в то же место, что и основной препарат.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Часто (>1/100, <1/10) – болезненность в месте введения.

Иногда (> 1/1000, <1/100) возможны реакции в месте инъекции в виде покраснения кожи, зуда и отека. Все местные реакции проходят через 48-72 ч.

Очень редко (< 1/10 000) – аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острые инфекционные заболевания;
- легочное кровотечение и кровохарканье;
- свежее кровоизлияние в стекловидное тело;
- злокачественные новообразования;
- почечная недостаточность;
- возраст до 18 лет (результаты клинических исследований отсутствуют);
- повышенная чувствительность к препаратам на основе гиалуронидазы.

С *осторожностью:*

Не следует вводить препарат Лонгидаза® в зону острого инфекционного воспаления из-за опасности распространения локализованной инфекции.

При хронической почечной недостаточности применяют не чаще 1 раза в неделю.

При развитии аллергической реакции следует прервать применение препарата Лонгидаза®.

Перед началом лечения пациент должен информировать врача о всех принимаемых лекарственных препаратах.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не следует применять препарат Лонгидаза® при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При необходимости прекращения приема препарата Лонгидаза® отмену можно осуществлять сразу, без постепенного уменьшения дозы.

В случае пропуска введения очередной дозы следует ввести препарат сразу же, как только пациент вспомнит об этом, после этого препарат следует применять как обычно. Пациент не должен вводить удвоенную дозу с целью компенсации пропущенных доз.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не оказывает влияния.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки могут проявляться ознобом, повышением температуры, головокружением, гипотензией.

Лечение: введение препарата прекращают и назначают симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат Лонгидаза® можно комбинировать с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми препаратами, бронхолитиками.

При применении в комбинации с другими лекарственными средствами (антибиотики, местные анестетики, диуретики) Лонгидаза® увеличивает биодоступность и усиливает их действие.

При совместном применении с большими дозами салицилатов, кортизона, АКТГ, эстрогенов или антигистаминных препаратов может быть снижена ферментативная активность препарата Лонгидаза®.

Не следует применять препарат Лонгидаза® одновременно с препаратами, содержащими фуросемид, бензодиазепины, фенитоин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 15°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

НПО Петровакс Фарм ООО
142143 Московская обл., Подольский р-н
с. Покров, Сосновая ул. 1
Тел./Факс: (495) 926-21-07
Телефон горячей линии: (495) 410-66-34

ЛОНГИДАЗА® (LONGIDAZE®) суппозитории

зарегистрировано и произведено
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории для вагинального или ректального введения*** торпедообразной формы, светло-желтого цвета, со слабым специфическим запахом масла какао, допускается мраморность окрашивания.

	1 супп.
лонгидаза® с гиалуронидазной активностью	3000 МЕ

Вспомогательные вещества: масло какао.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ
Лонгидаза®
Гиалуронидазы с Азоксимера бромидом конъюгат
СУППОЗИТОРИИ
для вагинального или ректального введения
3000 МЕ
10 суппозиториев

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат с протеолитической активностью пролонгированного действия. Лонгидаза® представляет собой конъюгат гиалуронидазы с производным N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Обладает ферментативной протеолитической (гиалуронидазной) активностью пролонгированного действия, хелатирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим и умеренно выраженным противовоспалительным действием.

Пролонгированное действие достигается ковалентным связыванием фермента с физиологически активным высокомолекулярным носителем (активированным производным N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина), обладающим собственной фармакологической активностью.

Лонгидаза® проявляет противофиброзные свойства, ослабляет течение острой фазы воспаления, регулирует (повышает или снижает, в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и ФНОα), повышает гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции.

Выраженные противофиброзные свойства Лонгидазы обеспечиваются конъюгацией гиалуронидазы с носителем, что значительно увеличивает устойчивость фермента к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов: ферментативная активность Лонгидазы сохраняется при нагревании до 37°С в течение 20 сут, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях начинает утрачивать свою активность в течение суток.

В препарате Лонгидаза® обеспечивается одновременное локальное присутствие протеолитического фермента гиалуронидазы и носителя, способного связывать освобождающиеся при гидролизе компонентов матрикса ингибиторы фермента и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин). Благодаря указанным свойствам Лонгидаза® обладает не только способностью деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, но и подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани.

Специфическим субстратом тестикулярной гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат), составляющие основу матрикса соединительной ткани. В результате деполимеризации (разрыва связи между C_1 ацетилглюкозамина и C_4 глюкуроновой или индуровой кислот) гликозаминогликаны изменяют свои основные свойства: снижается вязкость, уменьшается способность связывать воду, ионы металлов, временно увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, увеличивается эластичность соединительной ткани, что проявляется в уменьшении отечности ткани, уплощении рубцов, увеличении объема движения суставов, уменьшении контрактур и предупреждении их формирования, уменьшении спаечного процесса.

Биохимическими, иммунологическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что Лонгидаза® не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза.

Лонгидаза® не оказывает мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

Применение Лонгидазы в терапевтических дозах во время или после оперативного лечения не вызывает ухудшения течения послеоперационного периода или прогрессирования инфекционного процесса; не замедляет восстановление костной ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При ректальном введении препарат быстро всасывается в системный кровоток и C_{max} достигается через 1 ч. Биодоступность ректальных суппозиториев Лонгидаза® составляет не менее 70%.

Распределение

Препарат характеризуется высокой скоростью распределения: период полураспределения – около 30 мин.

Метаболизм

Препарат проникает во все органы и ткани (в т.ч. через ГЭБ и гематоофтальмический барьер). Не кумулирует в тканях.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет от 42 до 84 ч. Выводится преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

Взрослым и подросткам старше 12 лет в виде монотерапии и в составе комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани (в т.ч. и на фоне воспалительного процесса).

В урологии:

- хронический простатит;
- интерстициальный цистит;
- стриктуры уретры и мочеточников;
- болезнь Пейрони;
- начальная стадия доброкачественной гиперплазии предстательной железы;
- профилактика образования рубцов и стриктур после оперативных вмешательств на уретре, мочевом пузыре, мочеточниках.

В гинекологии:
- профилактика и лечение спаечного процесса в малом тазу при хронических воспалительных заболеваниях внутренних половых органов;
- профилактика и лечение спаечного процесса в малом тазу после гинекологических манипуляций (в т.ч. искусственных абортов, перенесенных ранее оперативных вмешательств на органах малого таза);
- внутриматочные синехии;
- трубно-перитонеальное бесплодие;
- хронический эндомиометрит.

В дерматовенерологии:
- ограниченная склеродермия;
- профилактика фиброзных осложнений инфекций, передающихся половым путем.

В хирургии:
- профилактика и лечение спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах брюшной полости;
- длительно незаживающие раны.

В пульмонологии и фтизиатрии:
- пневмофиброз;
- сидероз;
- туберкулез (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема);
- интерстициальная пневмония;
- фиброзирующий альвеолит;
- плеврит.

Для увеличения биодоступности антибактериальной терапии в урологии, гинекологии, дерматовенерологии, хирургии и пульмонологии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лонгидаза® в форме суппозиториев рекомендуется для ректального или интравагинального применения 1 раз/сут на ночь, на курс – 10-20 введений.

Ректально: по 1 суппозиторию 1 раз/сут после очищения кишечника.

Интравагинально: по 1 суппозиторию 1 раз/сут на ночь; суппозиторий вводят во влагалище в положении лежа.

Схема лечения корректируется в зависимости от тяжести, стадии и длительности заболевания. Возможно назначение препарата через день или с перерывами в 2-3 дня.

Рекомендуемые схемы лечения

В урологии

По 1 суппозиторию через день – 10 введений, далее через 2-3 дня – 10 введений. Общий курс 20 введений.

В гинекологии

Ректально или интравагинально по 1 суппозиторию через 2 дня – 10 введений, далее при необходимости назначается поддерживающая терапия.

В дерматовенерологии

По 1 суппозиторию через 1-2 дня – 10-15 введений.

В хирургии

По 1 суппозиторию через 2-3 дня – 10 введений.

В пульмонологии и фтизиатрии

По 1 суппозиторию через 2-4 дня – 10-20 ведений.

При необходимости рекомендуется повторный курс Лонгидазы не ранее, чем через 3 месяца или длительная поддерживающая терапия – по 1 суппозиторию 1 раз/5-7 сут в течение 3-4 месяцев.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: аллергические реакции при повышенной индивидуальной чувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- злокачественные новообразования;
- беременность (клинический опыт применения отсутствует);
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность применения препарата не изучались);
- повышенная чувствительность к препарату;
- повышенная индивидуальная чувствительность к препаратам с гиалуронидазной активностью.

С *осторожностью* и не чаще 1 раза в неделю применять у пациентов с почечной недостаточностью, легочными кровотечениями в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности.

Данные о безопасности применения препарата в период лактации не предоставлены.

Лонгидаза не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении на фоне обострения очагов инфекции для предупреждения распространения инфекции назначать под прикрытием противомикробных средств.

При развитии аллергической реакции следует немедленно прервать применение Лонгидазы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препарата не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении Лонгидазы у пациентов, получающих салицилаты, кортизон, АКТГ, эстрогены или антигистаминные препараты в высоких дозах может быть снижена эффективность действия фермента гиалуронидазы.

При назначении в комбинации с другими лекарственными средствами следует учитывать возможность увеличения их абсорбции (биодоступности) и усиления системного действия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2° до 15°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

НПО Петровакс Фарм ООО
142143 Московская обл., Подольский р-н
с. Покров, Сосновая ул. 1
Тел./Факс: (495) 926-21-07
Телефон горячей линии: (495) 410-66-34

ЛОПИРЕЛ (LOPIREL)

CLOPIDOGREL

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS Ltd. (Мальта)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "I" на одной стороне.

	1 таб.
клопидогрела гидросульфат	97.87 мг,
что эквивалентно содержанию клопидогрела основания	75 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 78.13 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 68.75 мг, кросповидон (типа А) – 13.75 мг, глицерил дибегенат – 8.25 мг, тальк – 8.25 мг, Opadry II 85 G34669 розовый ~ 8.25 мг (поливиниловый спирт – 3.63 мг, тальк – 1.65 мг, титана диоксид (E171) – 1.63 мг, макрогол 3350 – 1.02 мг, лецитин (E322) – 0.29 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.03 мг).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

actavis
Лопирел 75 мг
Клопидогрел
Антиагрегантное средство
90 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегантный препарат, специфический и активный ингибитор агрегации тромбоцитов. Оказывает коронародилатирующее действие. Избирательно уменьшает связывание АДФ с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов GPIIb/IIIa под действием АДФ, уменьшая, таким образом, агрегацию тромбоцитов. Уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, не влияет на активность ФДЭ. Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней).

Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы 400 мг. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) развивается через 4-7 дней постоянного приема в дозе 50-100 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7-10 дней).

При наличии атеросклеротического поражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза независимо от локализации сосудистого процесса (цереброваскулярные, кардиоваскулярные или периферические поражения).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция высокая, биодоступность высокая; концентрация в плазме низкая и через 2 ч после приема не достигает предела измерения (0.025 мкг/л).

Распределение

Связывание с белками плазмы – 94-98%.

Метаболизм

Метаболизируется в печени. Основной метаболит – неактивное производное карбоксиловой кислоты. После приема внутрь в повторных дозах 75 мг C_{max} метаболита в плазме крови составляет около 3 мг/л и достигается через 1 ч.

Выведение

Выводится почками – 50%, через кишечник – 46% (в течение 120 ч после введения). $T_{1/2}$ основного метаболита после разового и повторного приема составляет 8 ч. Концентрации выделяемых почками метаболитов – 50%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

После приема препарата в дозе 75 мг/сут концентрация основного метаболита в плазме ниже у пациентов с тяжелыми заболеваниями почек (КК 5-15 мл/мин), по сравнению с пациентами с заболеваниями почек средней тяжести (КК от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми лицами.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика атеротромбоза:
- у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт, или с диагностированным заболеванием периферических артерий;
- у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, включая пациентов, у которых было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве;
- у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, получающих медикаментозное лечение с возможным применением тромболитической терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, ишемический инсульт, или с диагностированным заболеванием периферических артерий препарат назначают по 75 мг 1 раз/сут. Лечение следует начинать с первых дней до 35 дня у пациентов после инфаркта миокарда и от 7 дней до 6 месяцев – у пациентов после ишемического инсульта.

При *остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q на ЭКГ), включая пациентов, у которых было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве,* лечение Лопирелом следует начать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать в дозе 75 мг 1 раз/сут (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой). Поскольку применение ацетилсалициловой кислоты в высоких дозах связано с увеличение риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты не превышает 100 мг. Максимальный благоприятный эффект наблюдается к 3 месяцу лечения. Курс лечения – до 1 года.

Пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, получающим медикаментозное лечение с возможным применением тромболитической терапии, Лопирел назначают однократно в дозе 75 мг 1 раз/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и тромболитиками (или без тромболитиков). Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недель. У **пациентов старше 75 лет** лечение Лопирелом следует начинать без приема нагрузочной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: часто (>1/100, <1/10), иногда (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Со стороны ЦНС: иногда – головная боль, головокружение, парестезия; очень редко – спутанность сознания, галлюцинации, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия, боль в животе, диарея; иногда – тошнота, гастрит, метеоризм, запор, рвота, язва желудка и двенадцатиперстной кишки; очень редко – колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный), панкреатит.

Со стороны гепато-билиарной системы: очень редко – гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы кроветворения: иногда – лейкопения, уменьшение количества нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, снижение количества тромбоцитов; очень редко – тяжелая тромбоцитопения (количество тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9$/л), гранулоцитопения, агранулоцитоз, анемия и апластическая анемия/панцитопения.

Со стороны свертывающей системы крови: иногда – увеличение времени кровотечения; очень редко – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (1 случай на 200 000 больных); часто – кровотечения различной локализации и интенсивности. Большинство случаев кровотечения отмечали в течение 1-го месяца лечения (особенно внутричерепные, желудочно-кишечные и ретроперитонеальные кровотечения); тяжелые случаи кожных кровотечений (пурпура), кровоизлияния в суставы и мягкие ткани (гемартроз, гематома), глазные кровотечения (конъюнктивальные, окулярные, ретинальные), носовые кровотечения, из респираторного тракта (кровохарканье, легочное кровотечение), гематурия и кровотечения из операционной раны.

Дерматологические реакции: иногда – сыпь и зуд; очень редко – буллезная сыпь (многоформная эритема), эритематозная сыпь, плоский лишай.

Аллергические реакции: очень редко – крапивница, анафилактоидные реакции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: очень редко – бронхоспазм.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – артралгия, артрит.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в сыворотке крови.

Прочие: очень редко – лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая печеночная недостаточность;
- геморрагический синдром;
- острое кровотечение (в т.ч. внутричерепное кровоизлияние) и заболевания, предрасполагающие к его развитию (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз);
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- неонатальный период;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или мальабсорбция глюкозы-галактозы (т.к. в состав препарата входит лактоза);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с умеренной печеночной и/или почечной недостаточностью, при травмах, в предоперационном периоде; одновременно с ацетилсалициловой кислотой, НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), варфарином, тромболитическими средствами, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с острым инфарктом миокарда с повышением сегмента ST лечение клопидогрелом не следует начинать в течение первых нескольких дней после инфаркта миокарда.

Ввиду отсутствия клинических данных клопидогрел не рекомендуется применять при остром ишемическом инсульте (менее 7 дней).

При развитии кровотечения во время лечения препаратом необходимо немедленно провести клинический анализ крови (АЧТВ, количество тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов) и функциональной активности печени.

Подобно другим антитромботическим препаратам, клопидогрел следует применять с осторожностью у больных с повышенным риском кровотечений (особенно желудочно-кишечных и внутриглазных) вследствие травмы, оперативных вмешательств или патологических состояний, а также в случае комбинированного применения клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой, НПВС, гепарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa или тромболитиками.

Отмечены тяжелые случаи кровотечения у пациентов, принимавших клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Клопидогрел увеличивает время кровотечения, поэтому пациентов следует предупредить о том, что поскольку для остановки возникающего на фоне применения препарата (как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой) кровотечения требуется длительное время, необходимо сообщать врачу о каждом случае кровотечения. Больные также должны информировать врача и стоматолога о приеме препарата в случае предстоящего оперативного вмешательства или если врач назначает новое для пациента лекарственное средство.

В случае оперативных вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения клопидогрелом следует прекратить за 7 дней до операции.

Необходим тщательный контроль состояния пациентов для выявления признаков кровотечения, включая скрытые кровотечения, особенно в течение первых недель лечения и/или после инвазивных кардиологических процедур или хирургического вмешательства.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает влияния на способность к управлению автотранспортом и не снижает скорость психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно увеличение времени кровотечения.

Лечение: при необходимости быстрой коррекции увеличенного времени кровотечения эффект клопидогрела может быть устранен переливанием тромбоцитарной массы. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении клопидогрела с варфарином возможно усиление интенсивности кровотечения (данная комбинация не рекомендуется).

Ацетилсалициловая кислота не изменяет ингибирующий эффект клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, однако клопидогрел потенцирует действие ацетилсалициловой кислоты на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Тем не менее, одновременное применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 500 мг 2 раза/сут не вызывало никакого значимого увеличения времени кровотечения, удлиненного вследствие приема клопидогрела. Безопасность длительного одновременного применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела не установлена, однако клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту можно применять одновременно до одного года.

По данным клинического исследования, проведенного на здоровых добровольцах, одновременное применение клопидогрела и гепарина не требует коррекции дозы последнего и не влияет на антиагрегантное действие клопидогрела, однако безопасность такой комбинации еще не установлена (при данной комбинации требуется осторожность).

Безопасность одновременного применения клопидогрела с тромболитиками в настоящее время не установлена (при данной комбинации требуется осторожность).

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, при совместном применении клопидогрела и напроксена наблюдалось увеличение количества скрытых желудочно-кишечных кровотечений. Однако из-за отсутствия клинических исследований взаимодействия препарата с другими НПВС в настоящее время не установлено, существует ли повышенный риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении других препаратов этой группы (при комбинации клопидогрела и НПВС требуется осторожность).

Клинически значимого фармакодинамического взаимодействия при применении клопидогрела совместно с атенололом и/или нифедипином не выявлено.

Фармакодинамическая активность Лопирела практически не изменяется при одновременном применении с фенобарбиталом, циметидином или эстрогенами.

Фармакокинетические свойства дигоксина или теофиллина не изменяются при совместном применении с клопидогрелом.

Антацидные средства не изменяют абсорбцию клопидогрела.

Данные, полученные в ходе исследований с микросомами печени человека, свидетельствуют о том, что клопидогрел может ингибировать активность изофермента CYP2C9. В результате этого возможно повышение концентраций в плазме крови некоторых лекарственных средств, таких как фенитоин и толбутамид, поскольку они метаболизируются посредством CYP2C9. Результаты исследования CAPRIE свидетельствуют о безопасности применения фенитоина и толбутамида совместно с клопидогрелом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

ЛОРАГЕКСАЛ® (LORAHEXAL)

LORATADINE

зарегистрировано
HEXAL AG (Германия)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого цвета, овальные, с риской и гравировкой "LT 1 10" на одной стороне.

	1 таб.
лоратадин	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 69.175 мг, крахмал кукурузный – 18 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1.825 мг, магния стеарат – 1 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

ЛОРДЕСТИН (LORDESTIN)

DESLORATADINE

зарегистрировано и произведено
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

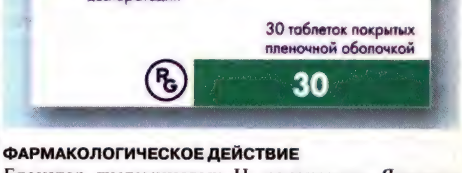
✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе – белого или почти белого цвета.

	1 таб.
дезлоратадина гемисульфат	5.788 мг,
что соответствует содержанию дезлоратадина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфата дигидрат, крахмал прежелатинизированный, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат, опадрай AMB желтый 80W22099 (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид, тальк, лецитин, алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый, камедь ксантановая, железа оксид желтый, алюминиевый лак на основе красителя индигокармин).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Является первичным активным метаболитом лоратадина. Подавляет высвобождение гистамина и лейкотриена С4 из тучных клеток. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Обладает противоаллергическим, противозудным и противоэкссудативным действием. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей. Практически не обладает седативным эффектом и при приеме в терапевтических дозах не влияет на скорость психомоторных реакций.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь дезлоратадин хорошо абсорбируется из ЖКТ, при этом определяемые концентрации дезлоратадина в плазме крови достигаются в течение 30 мин. После однократного приема в дозе 5 мг или 7.5 мг C_{max} достигается приблизительно через 3 ч (2-6 ч). Биодоступность дезлоратадина пропорциональна дозе (в диапазоне доз 5-20 мг).

Распределение

Связывание дезлоратадина с белками плазмы составляет 83-87%, а 3-гидроксидезлоратодина – 85-89%. При применении в дозе от 5 мг до 20 мг 1 раз/сут в течение 14 дней признаков клинически значимой кумуляции дезлоратадина не выявлено. Одновременный прием пищи или одновременное употребление грейпфрутового сока не влияет на биодоступность и на распределение дезлоратадина (при приеме в дозе 7.5 мг 1 раз/сут). Не проникает через ГЭБ.

Метаболизм и выведение

Подвергается интенсивному метаболизму в печени до 3-гидроксидезлоратодина, который затем глюкуронизируется. Основной путь метаболизма дезлоратадина – гидроксилирование. Не является ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 и не является субстратом или ингибитором P-гликопротеина. Дезлоратадин выводится из организма в виде глюкуронидного соединения и в небольшом количестве в неизмененном виде (почками – меньше 2% и через кишечник – меньше 7%). $T_{1/2}$ и для дезлоратадина и для 3-гидроксидезлоратодина составляет 20-30 ч (в среднем – 27 ч).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При хронической почечной недостаточности C_{max} и AUC дезлоратадина возрастают от 1.2 до 1.7 раз и от 1.9 до 2.5 раз соответственно (по сравнению с данными у здоровых добровольцев). Концентрации 3-гидроксидезлоратодина изменяется незначительно. Связывание дезлоратадина и 3-гидроксидезлоратодина с белками плазмы при хронической почечной недостаточности не изменяется. Дезлоратадин и 3-гидроксидезлоратодин плохо выводятся при гемодиализе.

У пациентов с печеночной недостаточностью AUC увеличивается в 2.4 раза по сравнению с данными у здоровых добровольцев. Общий клиренс дезлоратадина при пероральном приеме у пациентов с легкой, средней и тяжелой печеночной недостаточностью составляет 37%, 36% и 28% соответственно (по сравнению с данными у здоровых добровольцев). Отмечается увеличение $T_{1/2}$ дезлоратадина у пациентов с печеночной недостаточностью.

C_{max} и AUC 3-гидроксидезлоратодина у пациентов с печеночной недостаточностью не отличаются от данных у здоровых людей с нормальной функцией печени.

ПОКАЗАНИЯ

- сезонный аллергический ринит (для купирования следующих симптомов: чиханье, ринорея, зуд, заложенность носа; зуд в глазах, слезотечение, покраснение глаз; зуд в области неба, кашель);
- хроническая идиопатическая крапивница (кожный зуд и сыпь).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. **Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше** препарат назначают в дозе 5 мг (1 таб.) 1 раз/сут.

Препарат рекомендуют принимать в одно и то же время суток, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая.

При **хронической почечной и печеночной недостаточности** требуется коррекция режима дозирования: начальную дозу 5 мг рекомендуется принимать через день (согласно данным фармакокинетики).

Рекомендации по дозированию у **детей с хронической почечной и печеночной недостаточностью** отсутствуют из-за недостаточности данных.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые побочные эффекты: усталость (1.2%), сухость во рту (8%), головная боль (0.6%).

Побочные эффекты по данным постмаркетинговых исследований.

Со стороны ЦНС: головокружение, галлюцинации, психомоторная гиперреактивность, бессонница, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердцебиение.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диспепсия (в т.ч. тошнота, рвота, диарея), гипербилирубинемия, повышение активности печеночных ферментов, гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Прочие: дисменорея, повышенная утомляемость, миалгия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при тяжелой почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности.

Поскольку дезлоратадин выделяется с грудным молоком, применение препарата в период лактации (грудного вскармливания) противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не отмечено влияния Лордестина при применении в рекомендованных дозах на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Однако учитывая, что у пациентов может отмечаться сонливость, рекомендуется соблюдать осторожность при появлении побочных эффектов со стороны ЦНС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке отмечается сонливость.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия. Препарат не выводится путем гемодиализа. Эффективность перитонеального диализа не установлена.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При совместном применении с кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, флуоксетином и циметидином клинически значимых изменений концентрации дезлоратадина в плазме не выявлено.

Лордестин не усиливает угнетающее действие этанола на психомоторную функцию.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 4 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ЛОРИСТА® (LORISTA®)

LOSARTAN

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
лозартан калия	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлактоза (смесь лактозы моногидрата и целлюлозы), крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, краситель хинолиновый желтый (E104), титана диоксид (E171).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне и фаской.

	1 таб.
лозартан калия	25 мг

Вспомогательные вещества: целлактоза (смесь лактозы моногидрата и целлюлозы), крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, краситель хинолиновый желтый (E104), титана диоксид (E171).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне, с фаской.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг

Вспомогательные вещества: целлактоза (смесь лактозы моногидрата и целлюлозы), крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, титана диоксид (E171).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг

Вспомогательные вещества: целлактоза (смесь лактозы моногидрата и целлюлозы), крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, титана диоксид (E171).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Лориста
100 мг
таблетки, покрытые
пленочной оболочкой
Лозартан
90 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный антагонист рецепторов ангиотензина II типа AT_1 небелковой природы.

In vivo и in vitro лозартан и его биологически активный карбоксильный метаболит (EXP-3174) блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II на AT_1-рецепторы независимо от пути его синтеза: приводит к повышению активности ренина плазмы крови, снижает концентрацию альдостерона в плазме крови.

Лозартан косвенно вызывает активацию AT_2-рецепторов за счет повышения уровня ангиотензина II. Лозартан не подавляет активность кининазы II, фермента, который участвует в метаболизме брадикинина.

Снижает ОПСС, давление в малом круге кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект.

Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Прием лозартана 1 раз/сут приводит к статистически значимому снижению систолического и диастолического АД. В течение суток лозартан равномерно контролирует АД, при этом антигипертензивный эффект соответствует естественному циркадному ритму. Снижение АД в конце действия дозы препарата составляло примерно 70-80% от эффекта на пике действия препарата, через 5-6 ч после приема. Синдром отмены не наблюдается; также лозартан не оказывает клинически значимого влияния на ЧСС.

Лозартан эффективен у мужчин и женщин, а также у пожилых (≥65 лет) и более молодых пациентов (≤65 лет).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Лозартан хорошо всасывается из ЖКТ. Прием препарата с пищей не оказывает клинически значимого влияния на его сывороточные концентрации.

Биодоступность составляет около 33%. C_{max} лозартана в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь. C_{max} EXP-3174 в плазме крови достигается через 3-4 ч.

Распределение

Более 99% процентов лозартана и EXP-3174 связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

V_d лозартана равен 34 л. Очень плохо проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Подвергается значительному метаболизму при "первом прохождении" через печень, образуя активный метаболит EXP-3174 (14%) и ряд неактивных метаболитов, включая 2 основных метаболита, образующихся путем гидроксилирования бутильной группы цепи и менее значимый метаболит, N-2-тетразол глюкуронид.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и EXP-3174 составляет приблизительно 10 мл/сек (600 мл/мин) и 0.83 мл/сек (50 мл/мин) соответственно. Почечный клиренс лозартана и EXP-3174 составляет около 1.23 мл/сек (74 мл/мин) и 0.43 мл/сек (26 мл/мин) соответственно. $T_{1/2}$ лозартана составляет 2 ч. $T_{1/2}$ активного метаболита составляет 6-9 ч. Около 58% препарата выводится с желчью, 35% – почками.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ);
- защита функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией с целью снижения протеинурии, уменьшения прогрессирования поражения почек, снижения риска развития терминальной стадии (предотвращение необходимости проведения диализа, вероятности увеличения уровня креатинина сыворотки крови) или наступления смерти.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, кратность приема – 1 раз/сут.

При *артериальной гипертензии* средняя суточная доза составляет 50 мг. Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 3-6 недель терапии. Возможно достижение более выраженного эффекта путем увеличения дозы препарата до 100 мг/сут в два приема или в один прием.

На фоне приема диуретиков в высоких дозах рекомендуется начинать терапию Лористой с 25 мг/сут в один прием.

Пациентам пожилого возраста, пациентам с нарушениями функции почек (в т.ч. пациенты на гемодиализе) не требуется коррекции начальной дозы препарата.

Пациентам с нарушениями функции печени препарат следует назначать в более низкой дозе.

При *хронической сердечной недостаточности* начальная доза препарата составляет 12.5 мг/сут в один прием. Для того, чтобы достичь обычной поддерживающей дозы в 50 мг/сут, дозу необходимо увеличивать постепенно, с интервалами в 1 неделю (например, 12.5 мг, 25 мг, 50 мг/сут). Лориста® обычно назначается в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами.

Схема увеличения дозы препарата представлена в таблице.

1 неделя (с 1 по 7 день)	по 1 таб. 12.5 мг/сут
2 неделя (с 8 по 14 день)	по 1 таб. 25 мг/сут
3 неделя (с 15 по 21 день)	по 1 таб. 50 мг/сут
4 неделя (с 22 по 28 день)	по 1 таб. 50 мг/сут

Для *снижения риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка* стандартная начальная доза составляет 50 мг/сут. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлоротиазид в низких дозах и/или увеличена доза Лористы до 100 мг/сут.

Для *защиты почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией* стандартная начальная доза Лористы составляет 50 мг/сут. Доза препарата может быть увеличена до 100 мг/сут с учетом снижения АД.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: ≥1% – головокружение, астения, головная боль, утомляемость, бессонница; <1% – беспокойство, нарушение сна, сонливость, расстройства памяти, периферическая невропатия, парестезии, гипостезии, мигрень, тремор, атаксия, депрессия, синкопе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия (дозозависимая), сердцебиение, тахикардия, брадикардия, аритмии, стенокардия, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: ≥1% – заложенность носа, кашель*, инфекции верхних отделов дыхательных путей, фарингиты, диспноэ, бронхит, отек слизистой оболочки носа.

Со стороны пищеварительной системы: ≥1% – тошнота, диарея*, диспептические явления*, боль в животе; <1% – анорексия, сухость во рту, зубная боль, рвота, метеоризм, гастрит, запор, гепатит, нарушение функции печени; очень редко – повышение активности ферментов печени, гипербилирубинемия.

Со стороны мочевыделительной системы: <1% – императивные позывы на мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции почек; иногда – умеренное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови.

Со стороны половой системы: <1% – снижение либидо, импотенция.

Со стороны костно-мышечной системы: ≥1% – судороги, миалгия*, боль в спине, грудной клетке, ногах; <1% – артралгия, артрит, боль в плече, колене, фибромиалгия.

Со стороны органов чувств: <1% – звон в ушах, нарушение вкуса, нарушения зрения, конъюнктивит.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия, пурпура Шенлейна-Геноха.

Дерматологические реакции: <1% – сухость кожи, эритема, фотосенсибилизация, повышенное потоотделение, алопеция.

Со стороны обмена веществ: гиперкалиемия, подагра.

Аллергические реакции: <1% – крапивница, кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек (включая отек гортани и языка, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки). Иногда ангионевротический отек развивался ранее при приеме других лекарственных средств, в т.ч. ингибиторов АПФ.

* – побочные эффекты, частота развития которых сопоставима с плацебо.

В большинстве случаев Лориста® хорошо переносится, побочные эффекты носят слабый и преходящий характер и не требуют отмены препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипотензия;
- гиперкалиемия;
- дегидратация;
- непереносимость лактозы;
- галактоземия или синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к лозартану и/или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при печеночной и/или почечной недостаточности, сниженном ОЦК, нарушениях водно-электролитного баланса, двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных по применению лозартана при беременности нет. Почечная перфузия плода, которая зависит от развития ренин-ангиотензиновой системы, начинает функционировать в III триместре беременности. Риск для плода возрастает при приеме лозартана во II и III триместрах. При установлении беременности терапию лозартаном следует немедленно прекратить.

Нет данных о выделении лозартана с грудным молоком. Поэтому следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии лозартаном с учетом ее важности для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов со сниженным ОЦК (например, при терапии большими дозами диуретиков) может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. До начала приема лозартана необходимо устранить имеющиеся нарушения, либо начинать терапию с небольших доз.

У пациентов с легким и умеренным циррозом печени концентрация лозартана и его активного метаболита в плазме крови после приема внутрь выше, чем у здоровых. Поэтому пациентам с заболеваниями печени в анамнезе рекомендуется терапия в более низких дозах.

У пациентов с нарушениями функции почек, как с сахарным диабетом, так и без него, часто развивается гиперкалиемия, что следует иметь в виду, но лишь в редких случаях вследствие этого прекращают лечение. В период лечения следует регулярно контролировать концентрацию калия в крови, особенно у пациентов пожилого возраста, при нарушениях функции почек.

Лекарственные средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, могут увеличить содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или односторонним стенозом артерии единственной почки. Изменения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии.

В период лечения необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови через равные промежутки времени.

Использование в педиатрии

Препарат противопоказан для лечения **детей и подростков в возрасте до 18 лет**, поскольку нет опыта применения препарата в педиатрии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данные о влиянии лозартана на способность управлять транспортными или другими техническими средствами отсутствуют.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия; как результат парасимпатической (вагусной) стимуляции может развиться брадикардия.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не отмечено какого-либо клинически значимого лекарственного взаимодействия с гидрохлоротиазидом, дигоксином, непрямыми антикоагулянтами, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином.

Во время одновременного приема с рифампицином и флуконазолом было отмечено снижение уровня активного метаболита лозартана калия. Клинические последствия этого явления неизвестны.

Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид) и препаратами калия повышает риск гиперкалиемии.

Одновременное применение НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может снизить эффект диуретиков и других гипотензивных средств.

Если лозартан назначают одновременно с тиазидными диуретиками, снижение АД носит приблизительно аддитивный характер. Усиливает (взаимно) эффект других гипотензивных средств (диуретиков, бета-адреноблокаторов, симпатолитиков).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

☆ЛОРИСТА® Н 100 (LORISTA® H 100)

LOSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный – 59.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 137.1 мг, лактозы моногидрат – 88.4 мг, магния стеарат – 2.8 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 8 мг, макрогол 4000 – 0.8 мг, титана диоксид (E171) – 2.4 мг, тальк – 0.8 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Лориста® Н 100
12,5 мг + 100 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Гидрохлоротиазид + Лозартан &
90 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат. Лозартан и гидрохлоротиазид оказывают аддитивное антигипертензивное действие, снижая АД в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности.

Вследствие диуретического эффекта гидрохлоротиазид повышает активность ренина плазмы, стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает концентрацию ангиотензина II и снижает концентрацию калия в плазме крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и, вследствие подавления эффектов альдостерона, может способствовать уменьшению потери калия, связанной с приемом диуретика.

Лозартан обладает умеренным и преходящим урикозурическим эффектом.

Гидрохлоротиазид вызывает небольшое повышение концентрации мочевой кислоты в крови; комбинация лозартана и гидрохлоротиазида способствует уменьшению выраженности гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Лозартан

Лозартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT1) для приема внутрь. In vivo и in vitro лозартан и его фармакологически активный метаболит Е-3174 блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II на AT1 -рецепторы независимо от пути его синтеза: приводит к повышению активности ренина плазмы крови, снижает концентрацию альдостерона в плазме крови. Лозартан косвенно вызывает активацию AT2-рецепторов за счет повышения концентрации ангиотензина II.

Не подавляет активность кининазы II, фермента, который участвует в метаболизме брадикинина. Снижает ОПСС, давление в малом круге кровообращения, уменьшает постнагрузку на миокард, оказывает диуретический эффект. Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Прием лозартана 1 раз/сут приводит к статистически значимому снижению систолического и диастолического АД.

Лозартан равномерно контролирует АД в течение суток, при этом антигипертензивный эффект соответствует естественному циркадному ритму. Снижение АД в конце действия дозы препарата составляло примерно 70-80% от максимального эффекта лозартана, через 5-6 ч после приема внутрь. Синдром отмены отсутствует.

Лозартан не оказывает клинически значимого действия на ЧСС.

Лозартан эффективен у мужчин и женщин, а также у пациентов старше 65 лет и более молодых пациентов, моложе 65 лет.

Гидрохлоротиазид

Тиазидный диуретик, диуретический эффект которого связан с нарушением реабсорбции ионов натрия, хлора, калия, магния, воды в дистальном отделе нефрона; задерживает выведение ионов кальция, мочевой кислоты. Обладает антигипертензивным эффектом, действие которого развивается за счет расширения артериол. Практически не оказывает влияния на нормальное АД. Диуретический эффект наступает через 1-2 ч, достигает максимума через 4 ч и продолжается 6-12 ч. Максимальный антигипертензивный эффект наступает через 3-4 дня, но для достижения оптимального терапевтического эффекта может потребоваться 3-4 недели.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика лозартана и гидрохлоротиазида при одновременном применении не отличается от таковой при их применении при монотерапии.

Лозартан

Всасывание

После приема внутрь лозартан хорошо всасывается из ЖКТ. Подвергается значительному метаболизму при "первом прохождении" через печень, образуя фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) и неактивные метаболиты. Биодоступность составляет примерно 33%. Средние C_{max} лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3-4 ч соответственно.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбуминами) более чем на 99%. V_d лозартана составляет 34 л.

Очень плохо проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Лозартан метаболизируется с образованием активного (Е-3174) метаболита (14%) и неактивных, включая два основных метаболита, образующихся путем гидроксилирования бутильной группы цепи и менее значимый метаболит, N-2-тетразолглюкуронид.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет, приблизительно, 10 мл/сек (600 мл/мин) и 0.83 мл/сек (50 мл/мин) соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 1.23 мл/сек (74 мл/мин) и 0.43 мл/сек (26 мл/мин). $T_{1/2}$ лозартана и активного метаболита составляет 2 ч и 6-9 ч, соответственно. Выводится преимущественно с желчью через кишечник – 58%, почками – 35%. Не кумулирует.

При приеме внутрь в дозах до 200 мг лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

После приема внутрь всасывание гидрохлоротиазида составляет 60-80%. C_{max} в плазме крови достигается через 1-5 ч после приема внутрь.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – 64%.

Проникает через плацентарный барьер. Выделяется с грудным молоком.

Метаболизм и выведение

Гидрохлоротиазид не метаболизируется и быстро выводится почками. $T_{1/2}$ составляет 5-15 ч. Не менее 61% принятой внутрь дозы выводится в неизменном виде в течение 24 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Лозартан + гидрохлоротиазид

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови и скорость всасывания гидрохлоротиазида у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией значимо не различаются от данных показателей у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией.

Лозартан

Концентрация лозартана в плазме крови была в 2 раза выше у женщин с артериальной гипертензией по сравнению с мужчинами с артериальной гипертензией. Это фармакокинетическое различие не имеет клинического значения. Концентрация активного метаболита у мужчин и женщин не различаются.

При приеме лозартана внутрь пациентами с легким и умеренным алкогольным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови оказались соответственно в 5-1.7 раза больше, чем у молодых добровольцев мужского пола.

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с КК выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с сохраненной функцией почек. При сравнении значений AUC у пациентов с нормальной функцией почек AUC лозартана у больных, находящихся на гемодиализе, оказалась примерно в 2 раза больше. Плазменные концентрации активного метаболита не изменяются у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не могут быть удалены с помощью гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия);
- снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимаю внутрь, независимо от приема пищи.

Препарат Лориста® Н 100 можно сочетать с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая доза препарата Лориста® Н 100 – 1 таб. (100 мг/12.5 мг) 1 раз/сут. Как правило, препарат назначают при отсутствии адекватного терапевтического эффекта препарата Лориста® Н (50 мг/12.5 мг).

Максимальный антигипертензивный эффект достигается в течение 3 недель терапии.

У **пациентов пожилого возраста, у пациентов с нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин),** включая **пациентов, находящихся на диализе**, коррекция начальной дозы не требуется.

Снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Начальная и поддерживающая доза лозартана – 50 мг 1 раз/сут.

Пациентам, у которых не удалось достичь целевого уровня АД на фоне применения лозартана в дозе 50 мг/сут, требуется подбор терапии путем комбинации лозартана с низкими дозами гидрохлоротиазида (12.5 мг). В случае необходимости возможно увеличение дозы лозартана до 100 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12.5 мг/сут.

Рекомендуемая доза препарата Лориста® Н 100 – 1 таб. (100 мг/12.5 мг) 1 раз/сут.

Максимальная суточная доза – 1 таб. препарата Лориста® Н 100.

У **пациентов с нарушением функции почек** коррекция дозы не требуется.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Со стороны иммунной системы: редко – анафилактические реакции, ангионевротический отек (включая отек гортани и языка, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки), уртикарная сыпь.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия, пурпура Шенлейн-Геноха, экхимоз, гемолиз, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, бессонница, повышенная утомляемость; нечасто – мигрень, тревожность, спутанность сознания, депрессия, нарушения сна, нарушение памяти, сонливость, нервозность, парестезия, тремор, обморок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ортостатическая гипотензия (дозозависимая), ощущение сердцебиения, тахикардия; нечасто – AV-блокада II степени, боль за грудиной, инфаркт миокарда, аритмии; редко – васкулит.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, инфекции верхних отделов дыхательных путей, синусит, отек слизистой оболочки носа, заложенность носа; нечасто – фарингит, ларингит, ринит, диспноэ, бронхит, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе; редко – гепатит, нарушение функции печени.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – инфекции мочевыводящего тракта, частое мочеиспускание, никтурия, глюкозурия.

Со стороны половой системы: нечасто – ослабление либидо, снижение потенции.

Со стороны органов чувств: нечасто – нечеткость зрения, чувство жжения в глазах, конъюнктивит.

Со стороны кожных покровов: часто – алопеция, сухость кожи, эритема, фоточувствительность, повышенное потоотделение; нечасто – крапивница, кожный зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия, боль в спине; нечасто – артралгия.

Прочие: часто – астения, слабость, периферические отеки; нечасто – анорексия, обострение течения подагры.

Со стороны лабораторных показателей: часто – гиперкалиемия, незначительное снижение концентрации гемоглобина и гематокрита; нечасто – умеренное повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения со стороны водно-электролитного баланса; редко – повышение активности АЛТ; очень редко – повышение активности АСТ и концентрации билирубина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- анурия;
- тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин);
- тяжелые нарушения функции печени;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к производным сульфонамида.

С осторожностью: нарушения водно-электролитного баланса крови (гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия, гипокалиемия), двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной функционирующей почки, состояние после трансплантации почки, гиперкальциемия, гиперурикемия и/или подагра, отягощенный аллергологический анамнез, бронхиальная астма, системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка), одновременное применение НПВС, в т.ч., ингибиторов ЦОГ-2, сахарный диабет, нарушение функции печени, нарушения функции почек (КК от 30-50 мл/мин), гиповолемия (в т.ч. на фоне приема диуретиков в высоких дозах), острый приступ закрытоугольной глаукомы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Лориста® Н 100 противопоказано при беременности. Средства, оказывающие непосредственное влияние на РААС, при применении во II и III триместрах беременности могут вызывать дефекты развития или даже внутриутробную гибель плода. Поэтому при наступлении беременности применение препарата Лориста® Н 100 следует немедленно прекратить.

Тиазидные диуретики проникают через плацентарный барьер и определяются в крови пуповинной вены. Применение диуретиков у беременных женщин не рекомендуется, т.к. это повышает риск развития у плода эмбриональной желтухи и желтухи новорожденных, а у матери – тромбоцитопении.

Применение препарата Лориста® Н 100 возможно в случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода/ребенка.

Нет данных о том, что лозартан выделяется с грудным молоком.

Известно, что тиазидные диуретики выделяются с грудным молоком.

При необходимости применения препарата Лориста® Н 100 в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лозартан

Нарушения функции почек

На фоне применения лозартана возможны обратимые нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, которые проходят после отмены лозартана. Лекарственные средства, воздействующие на РААС, могут приводить к повышению концентрации мочевины и креатинина в плазме крови у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки. Данные изменения функции почек могут быть обратимыми и проходить после отмены терапии.

У пациентов с нарушением функции почек, получавших терапию НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II может приводить к дальнейшему ухудшению нарушений функции почек, включая острую почечную недостаточность, которая обычно обратима, а также повышать концентрацию калия в плазме крови у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию рекомендуется применять с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также проводить контроль функции почек до и после начала лечения препаратом Лориста® Н 100.

Гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Как и в случае применения любых гипотензивных средств, у пациентов может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия. Следует контролировать состояние пациентов с целью своевременного выявления клинических признаков нарушений водно-электролитного баланса, например, обезвоживания, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходим контроль содержания электролитов в плазме крови.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. В ряде случаев может потребоваться коррекция доз гипогликемических средств для приема внутрь и/или инсулина.

Тиазиды могут уменьшать выведение кальция почками и вызывать кратковременное и незначительное повышение концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе.

В связи с влиянием тиазидов на метаболизм кальция, их применение может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез, поэтому перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидный диуретик должен быть отменен.

Повышение концентрации холестерина и триглицеридов крови также может быть связано с терапией тиазидными диуретиками.

У некоторых пациентов применение тиазидных диуретиков может приводить к гиперурикемии и/или развитию подагры. Поскольку лозартан уменьшает концентрацию мочевой кислоты, его комбинация с гидрохлоротиазидом снижает выраженность гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Острый приступ закрытоугольной глаукомы

Гидрохлоротиазид – сульфонамид, который может вызвать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию острого приступа закрытоугольной глаукомы.

Симптомы: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые появляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к постоянной потере зрения.

Лечение: немедленно прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, могут потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергическая реакция на сульфонамид или бензилпенициллин в анамнезе.

Другие эффекты

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии в анамнезе указаний на наличие аллергических реакций или бронхиальной астмы. Имеются сообщения о развитии обострения или прогрессировании системной красной волчанки на фоне применения тиазидных диуретиков.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата Лориста® Н 100 входит лактозы моногидрат, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лозартан

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия; брадикардия, обусловленная парасимпатической (вагусной) стимуляцией.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия, гемодиализ неэффективен.

Гидрохлоротиазид

Симптомы: наиболее частые симптомы являются следствием нарушения водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. При одновременном применении сердечных гликозидов гипокалиемия может усугублять течение аритмий.

Лечение: симптоматическое и поддерживающее. Не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Лориста® Н 100

Нет данных о специфическом лечении передозировки препарата Лориста® Н 100.

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Применение препарата Лориста® Н 100 должно быть прекращено, а пациент подлежит наблюдению. В случае если препарат Лориста® Н 100 принят недавно, рекомендуется провокация рвоты, а также устранение обезвоживания (восстановление ОЦК), печеночной комы и выраженного снижения АД стандартными методами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лозартан

В клинических исследованиях не выявлено клинически значимого взаимодействия препарата с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином.

Рифампицин и флуконазол снижают концентрацию активного метаболита (данное взаимодействие клинически не изучено).

Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или калийсодержащими заменителями поваренной соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению концентрации калия в плазме крови, увеличивают риск развития гиперкалиемии.

НПВС, в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств, включая лозартан.

Антигипертензивный эффект лозартана, как и других гипотензивных средств, может быть снижен при применении индометацина.

Двойная блокада РААС, т.е. добавление ингибитора АПФ к терапии антагонистом рецепторов ангиотензина II, возможна только в отдельных случаях под тщательным контролем функции почек.

У пациентов с атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, двойная блокада РААС (при одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена) сопровождается повышенной частотой развития артериальной гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с применением препарата одной из перечисленных групп.

Возможно снижение выведения ионов лития. Поэтому при одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II с солями лития следует тщательно контролировать сывороточные концентрации лития.

Гидрохлоротиазид

При одновременном применении с тиазидными диуретиками такие лекарственные средства, как этанол, барбитураты и опиоидные анальгетики могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

При одновременном применении возможно усиление гипогликемического действия гипогликемических средств для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и/или инсулина у пациентов с сахарным диабетом; при таких комбинациях возможно повышение толерантности к глюкозе, что может потребовать коррекции доз гипогликемических средств для приема внутрь и/или инсулина.

При одновременном применении с другими гипотензивными средствами – аддитивный эффект.

Всасывание гидрохлоротиазида нарушается в присутствии колестирамина и колестипола.

При одновременном применении с ГКС, АКТГ наблюдается выраженное снижение содержания электролитов, в частности гипокалиемия.

Наблюдается снижение выраженности терапевтического эффекта гидрохлоротиазида на фоне применения прессорных аминов (например, эпинефрин (адреналин), норэпинефрин (норадреналин)).

Гидрохлоротиазид усиливает эффект миорелаксантов недеполяризующего типа действия (например, тубокурарина хлорида).

Диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсического действия лития. Одновременное применение не рекомендуется.

При одновременном применении с барбитуратами, наркотическими анальгетиками, антидепрессантами, этанолом повышается риск развития ортостатической гипотензии.

Препараты, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол): гидрохлоротиазид способен повышать сывороточную концентрацию мочевой кислоты, поэтому может потребоваться коррекция дозы препаратов урикозурического действия – повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазидных диуретиков может повышать частоту реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Одновременное применение с циклоспорином может повышать риск развития гиперурикемии и привести к обострению течения подагры.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден) повышают биодоступность тиазидных диуретиков путем снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

Тиазидные диуретики могут снижать почечную экскрецию цитотоксических препаратов (циклофосфамид, метотрексат) и усиливать их миелосупрессивный эффект.

В случае применения салицилатов в высоких дозах гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на ЦНС.

Имеются ограниченные данные о развитии гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Вызванная тиазидными диуретиками гипокалиемия или гипомагниемия может приводить к развитию аритмии на фоне применения сердечных гликозидов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от влаги месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО

123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ЛОРИСТА® Н (LORISTA® H)

LOSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне; вид таблетки на поперечном разрезе – ядро таблетки белого цвета.

	1 таб.
лозартан калия	50 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный – 34.92 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 87.7 мг, лактозы моногидрат – 63.13 мг, магния стеарат – 1.75 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 5 мг, макрогол 4000 – 0.5 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.11 мг, титана диоксид (E171) – 1.39 мг, тальк – 0.5 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

ЛОРИСТА® НД (LORISTA® HD)

LOSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
KRKA d.d. (Словения)
произведено
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета, овальные, слегка двояковыпуклые.

	1 таб.
лозартан калия	100 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный – 69.84 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 175.4 мг, лактозы моногидрат – 126.26 мг, магния стеарат – 3.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 10 мг, макрогол 4000 – 1 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.11 мг, титана диоксид (E171) – 2.89 мг, тальк – 1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

ЛОСЕК® МАПС® (LOSEC MUPS®)

OMEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
ASTRAZENECA AB (Швеция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "10 mG" на одной стороне и значком – на другой.

	1 таб.
омепразол магния	10.3 мг,
что соответствует содержанию омепразола	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 170 мг, глицерил моностеарат (40-55) – 1.1 мг, гипролоза – 3.5 мг, гипромеллоза – 10 мг, магния стеарат – 0.5 мг, сополимер метакриловой и этакриловой кислот – 23 мг, парафин – 0.1 мг, макрогол – 1.9 мг, полисорбат 80 – 0.1 мг, кросповидон – 3.5 мг, натрия стеарилфумарат – 0.3 мг, сахароза сферические гранулы – 22 мг, тальк – 6.1 мг, титана диоксид (E171) – 1.8 мг, триэтилцитрат – 6.8 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.04 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.02 мг.

14 шт. – флаконы пластиковые (1) – пачки картонные.

ЛОСЕК® МАПС®
14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
ЛОСЕК® МАПС®
омепразол
10 мг
AstraZeneca

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "20 mG" на одной стороне и значком – на другой.

	1 таб.
омепразол магния	20.6 мг,
что соответствует содержанию омепразола	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 220 мг, глицерил моностеарат (40-55) – 1.4 мг, гипролоза – 4.8 мг, гипромеллоза – 15 мг, магния стеарат – 0.7 мг, сополимер метакриловой и этакриловой кислот – 27 мг, парафин – 0.2 мг, макрогол – 2.5 мг, полисорбат 80 – 0.1 мг, кросповидон – 4.6 мг, натрия стеарилфумарат – 0.5 мг, сахароза сферические гранулы – 22 мг, тальк – 8.3 мг, титана диоксид (E171) – 2.2 мг, триэтилцитрат – 8.2 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.03 мг.

14 шт. – флаконы пластиковые (1) – пачки картонные.
28 шт. – флаконы пластиковые (1) – пачки картонные.

★ЛУЦЕНТИС (LUCENTIS®)

RANIBIZUMAB

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для внутриглазного введения прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный.

	1 мл	1 фл.
ранибизумаб	10 мг	2.3 мг

Вспомогательные вещества: α,α-трегалозы дигидрат – 100 мг/23 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат – 1.66 мг/382 мкг, L-гистидин – 320 мкг/74 мкг, полисорбат 20 – 100 мкг/23 мкг, вода д/и – до 1 мл/до 0.23 мл.

0.23 мл – флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с иглой, снабженной фильтром, шприцем и иглой д/и – пачки картонные.

ЛУЦЕНТИС
РАНИБИЗУМАБ
10 мг/мл
Раствор для внутриглазного введения
Solution for intraocular injection
Только для введения в стекловидное тело
Only for intravitreal injection
Стерильно
Sterile
0,23 мл
NOVARTIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения экссудативно-геморрагической формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД), ингибитор факторов роста новообразованных сосудов.

Ранибизумаб избирательно связывается с изоформами эндотелиального фактора роста сосудов, VEGF-A ($VEGF_{110}$, $VEGF_{121}$, $VEGF_{165}$), и предотвращает взаимодействие VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия ($VEGR_1$ и $VEGR_2$), что приводит подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов. Подавляя рост новообразованных сосудов хориоидеи в сетчатку, ранибизумаб останавливает прогрессирование экссудативно-геморрагической формы ВМД и макулярного отека при сахарном диабете и окклюзии (тромбозе) вен сетчатки.

При применении ранибизумаба в течение 24 мес у пациентов с ВМД с минимально выраженной классической и скрытой субфовеальной хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) в большинстве случаев (90%) достоверно уменьшался риск снижения остроты зрения (ОЗ) (потеря менее 15 букв по шкале определения остроты зрения ETDRS или 3 строчки по таблице Снеллена), у 1/3 пациентов (33%) наблюдалось улучшение ОЗ на 15 букв и более по шкале ETDRS (p<0.01). У пациентов с имитацией инъекций препарата потеря менее 15 букв по шкале ETDRS (3 строчки по таблице Снеллена) и улучшение ОЗ более чем на 15 букв по шкале ETDRS, отмечались в 53% и 4% случаев, соответственно.

У большинства пациентов (90%), страдающих ВМД с преимущественно классической субфовеальной ХНВ, на фоне лечения ранибизумабом в течение 24 мес уменьшалась частота развития выраженного снижения зрения (более чем на 3 строчки), у 1/3 пациентов (41%) отмечалось улучшение ОЗ (более чем на 3 строчки). В группе пациентов, получающих фотодинамическую терапию с вертепорфином (вФДТ), уменьшение риска снижения ОЗ (более чем на 3 строчки) и улучшение ОЗ (более чем на 3 строчки) наблюдались соответственно в 64% и 6% случаев.

Согласно опроснику оценки качества жизни NEI-VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) через 12 мес применения ранибизумаба у пациентов с ВМД с минимально выраженной классической и скрытой субфовеальной ХНВ среднее улучшение ОЗ вблизи и вдаль по сравнению с исходным значением составляло от +10.4 и +7.0 букв, соответственно (p<0.01). В контрольной группе у пациентов с имитацией инъекций препарата среднее изменение ОЗ вблизи и вдаль по сравнению с исходным значением составляло: -2.6 и -5.9 букв (p<0.01). У пациентов, получавших ранибизумаб, увеличился показатель дееспособности, связанной со зрением, на +6.8 букв, а у пациентов, получавших имитацию инъекции, этот показатель снизился на 4.7 букв (p<0.01). При применении ранибизумаба у пациентов с ВМД с минимально выраженной классической и скрытой субфовеальной ХНВ улучшение ОЗ сохранялось в течение 24 мес.

У большинства пациентов, страдающих ВМД с преимущественно классической субфовеальной ХНВ, на фоне лечения препаратом в течение 12 мес среднее изменение ОЗ вблизи и вдаль по сравнению с исходным значением составляло от +9.1 и +9.3 букв, соответственно (p<0.01). В контрольной группе у больных, получавших вФДТ, среднее изменение ОЗ вблизи и вдаль по сравнению с исходным значением составляло +3.7 и +1.7 букв (p<0.01). У пациентов, получавших ранибизумаб, увеличился показатель дееспособности, связанной со зрением на +8.9 букв, а у пациентов, получавших имитацию инъекции, этот показатель улучшился на 1.4 букв (p<0.01).

У пациентов со снижением ОЗ, связанным с диабетическим макулярным отеком (ДМО) изменение ОЗ через 12 мес терапии по сравнению с исходным значением составляло +6.8 букв на фоне монотерапии ранибизумабом, +6.4 букв – при сочетании ранибизумаба с лазерной коагуляцией (ЛК) и 0.9 букв – только при ЛК (p<0.0001). Улучшение ОЗ более чем на 15 букв по шкале ETDRS отмечалось у 22.6%, 22.9% и 8.2% больных, получавших только ранибизумаб, препарат в комбинации с ЛК и только ЛК, соответственно (p<0.0001). При назначении обоих методов терапии в течение одного дня, ранибизумаб вводили спустя как минимум 30 мин после ЛК.

При применении ранибизумаба в течение 12 мес (при необходимости в сочетании с ЛК) у пациентов со снижением ОЗ, связанным с ДМО, среднее изменение ОЗ по сравнению с исходным значением составляло +10.3 букв по сравнению с -1.4 буквы при имитации инъекции. Улучшение ОЗ более, чем на 10 и 15 букв по шкале ETDRS отмечалось у 60.8% и 32.4% больных, получавших ранибизумаб по сравнению с 18.4% и 10.2% при имитации инъекции (p<0.0001).

Прекращение введения препарата было возможным при достижении стабильных показателей ОЗ при 3 последовательных обследованиях. При необходимости возобновления лечения ранибизумабом проводилось не менее 2 последовательных ежемесячных инъекций препарата.

При применении ранибизумаба наблюдалось выраженное стойкое уменьшение толщины центральной зоны сетчатки, измеренной с помощью оптической когерентной томографии. Через 12 мес терапии ранибизумабом толщина сетчатки в центральной зоне уменьшилась на 194 мкм по сравнению с 48 мкм при применении имитации инъекции.

Профиль безопасности препарата у пациентов с ДМО был сходен с таковым при лечении влажной формы ВМД.

У пациентов *со снижением ОЗ, вызванным отеком макулы вследствие окклюзии ветвей вен сетчатки,* изменение ОЗ через 12 мес терапии по сравнению с исходным значением составляло +18.3 букв на фоне терапии ранибизумабом в сочетании с ЛК, +12.1 букв – при терапии ранибизумабом после 6 мес применения имитации инъекции в сочетании с ЛК. Улучшение ОЗ более чем на 15 букв по шкале ETDRS отмечалось у 60.3 и 43.9% больных, получавших ранибизумаб или ранибизумаб после применения имитации инъекции. При назначении обоих методов терапии в течение одного дня, ранибизумаб вводили спустя как минимум 30 мин после ЛК.

У пациентов со снижением ОЗ, вызванным отеком макулы вследствие окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС), изменение ОЗ через 12 мес терапии по сравнению с исходным значением составляло +13.9 букв на фоне монотерапии ранибизумабом, +7.3 букв – при терапии ранибизумабом после 6 мес применения имитации инъекции. Улучшение ОЗ более чем на 15 букв по шкале ETDRS отмечалось у 50.8 и 33.1% больных, получавших ранибизумаб или ранибизумаб после применения имитации инъекции.

При применении ранибизумаба в обоих случаях наблюдалось выраженное стойкое уменьшение толщины центральной зоны сетчатки.

У пациентов со снижением ОЗ, вызванным ХНВ, обусловленной патологической миопией, изменение ОЗ через 1-3 мес терапии по сравнению с исходным значением составляло +10.5 букв на фоне терапии ранибизумабом в зависимости от достижения критериев стабилизации ОЗ, +10.6 букв – при терапии ранибизумабом в зависимости от активности заболевания; изменение ОЗ через 6 мес терапии по сравнению с исходным значением составляло +11.9 букв и +11.7 букв соответственно; через 12 мес – +12.8 и +12.5 букв соответственно.

При оценке динамики средних изменений ОЗ от исходного значения в течение 12 мес было зафиксировано быстрое достижение результатов, при этом максимальное улучшение достигалось уже ко 2 мес. Улучшение ОЗ сохранялось на всем протяжении 12-месячного периода.

Доля пациентов с увеличением ОЗ на 10 букв и более, или достигших значения ≥84 буквы, была выше при применении ранибизумаба по сравнению с вФДТ. Через 3 мес терапии увеличение ОЗ на 10 букв и более (или достижение ОЗ≥84 буквы) по сравнению с исходным значением наблюдалось у 61.9% пациентов на фоне терапии ранибизумабом в зависимости от достижения критериев стабилизации ОЗ и у 65.5% пациентов при терапии ранибизумабом в зависимости от активности заболевания; через 6 мес – у 71.4% и 64.7% пациентов соответственно; через 12 мес – у 69.5% и 69.0% пациентов соответственно. Увеличение ОЗ на 10 букв и более (или достижение ОЗ ≥84 буквы) в группе вФДТ через 3 мес терапии наблюдалось только у 27.3% пациентов.

Через 3 мес терапии увеличение ОЗ на 15 букв и более (или достижение ОЗ ≥84 буквы) по сравнению с исходным значением наблюдалось у 38.1% пациентов на фоне терапии ранибизумабом в зависимости от достижения критериев стабилизации ОЗ и у 43.1% пациентов при терапии ранибизумабом в зависимости от активности заболевания; через 6 мес – у 46.7% и 44.8% пациентов соответственно; через 12 мес – 53.3% и 51.7% пациентов соответственно. Увеличение ОЗ на 15 букв и более (или достижение ОЗ≥84 буквы) в группе вФДТ через 3 мес терапии наблюдалось только у 14.5% пациентов.

Следует отметить, что у пациентов, у которых осуществлялся контроль состояния и возобновление терапии на основании критериев активности заболевания, количество инъекций за 12-месячный период было в среднем на одну меньше, чем у пациентов, получавших терапию в зависимости от достижения критериев стабилизации ОЗ. Непосредственно после приостановки терапии не было выявлено негативного эффекта на ОЗ.

После возобновления терапии наблюдалось восстановление утраченной ОЗ в течение одного месяца.

Наблюдалось уменьшение доли пациентов с субретинальной жидкостью, интраретинальным отеком и/или интраретинальными кистами по сравнению с исходным значением, а также отмечалось улучшение общей оценки опросника NEI-VFQ-25.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При введении ранибизумаба в стекловидное тело (1 раз/мес) пациентам с неоваскулярной формой ВМД C_{max} ранибизумаба в плазме крови была низкой и недостаточной для ингибирования биологической активности VEGF-A на 50% (11-27 нг/мл по данным исследований клеточной пролиферации in vitro). При введении препарата в стекловидное тело в диапазоне доз от 0.05 до 1.0 мг C_{max} ранибизумаба в плазме была пропорциональна его дозе.

По результатам фармакокинетического анализа и с учетом выведения ранибизумаба из плазмы крови средний $T_{1/2}$ (при применении в дозе 0.5 мг) из стекловидного тела в среднем составлял около 9 дней.

При введении препарата Луцентис в стекловидное тело (1 раз в месяц) C_{max} ранибизумаба в плазме крови достигается в течение суток после инъекции и находится в диапазоне 0.79-2.90 нг/мл. C_{min} ранибизумаба в плазме крови находится в диапазоне 0.07-0.49 нг/мл. Концентрация ранибизумаба в сыворотке крови приблизительно в 90 000 раз ниже таковой в стекловидном теле.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с нарушением функции почек специальные фармакокинетические исследования по применению препарата не проводились. У 68% (136 из 200) пациентов, включенных в фармакокинетический анализ, имелись нарушения функции почек (46.5% – легкой степени, 20% – умеренной степени и 1.5% – тяжелой степени). У 48.2% (253 из 525) пациентов с окклюзией вен сетчатки имелись нарушения функции почек (36.4% – легкой степени, 9.5% – умеренной степени и 2.3% – тяжелой степени). У больных с нарушением функции почек на фоне лечения препаратом отмечалось минимальное снижение клиренса ранибизумаба, не имеющее клинического значения.

У пациентов с нарушением функции печени специальные фармакокинетические исследования по применению ранибизумаба не проводились.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение неоваскулярной (влажной) формы возрастной макулярной дегенерации у взрослых;
- лечение снижения остроты зрения вследствие диабетического отека макулы в качестве монотерапии или в сочетании с лазерной коагуляцией у пациентов, у которых ранее проводилась лазерная коагуляция;
- лечение снижения остроты зрения вследствие отека макулы, вызванного окклюзией вен сетчатки (центральной вены сетчатки или ее ветвей);
- лечение снижения остроты зрения, вызванного хориоидальной неоваскуляризацией, обусловленной патологической миопией.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Луцентис применяют только в виде инъекций в стекловидное тело.

Содержимое 1 флакона препарата Луцентис следует использовать для проведения только 1 интравитреальной инъекции. Вводить ранибизумаб (в асептических условиях) должен только офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций.

Между введением двух доз препарата следует соблюдать интервал не менее 1 мес.

Рекомендуемая доза препарата Луцентис составляет 0.5 мг (0.05 мл) 1 раз/мес в виде инъекции в стекловидное тело.

Во время лечения препаратом осуществляется ежемесячный контроль остроты зрения.

Лечение влажной формы возрастной макулярной дегенерации у взрослых

Инъекции препарата Луцентис выполняются ежемесячно и продолжаются до достижения максимальной стабильной ОЗ, определяемой на 3 последовательных ежемесячных визитах на фоне введения препарата Луцентис.

Лечение препаратом Луцентис возобновляется в случае снижения ОЗ на 1 и более строк (≥ 5 букв) вследствие ВМД; ОЗ определяется при мониторинге. Лечение продолжается до достижения стабильной ОЗ также на 3 последовательных ежемесячных визитах.

Лечение снижения остроты зрения вследствие диабетического отека макулы

Инъекции препарата Луцентис выполняются ежемесячно и продолжаются до достижения максимальной стабильной ОЗ, определяемой на 3 последовательных ежемесячных визитах на фоне введения препарата Луцентис.

Лечение препаратом Луцентис возобновляется в случае снижения остроты зрения вследствие ДМО; ОЗ определяется при мониторинге. Лечение продолжается до достижения стабильной ОЗ также на 3 последовательных ежемесячных визитах. Терапия препаратом Луцентис может сочетаться с применением ЛК у пациентов с ДМО (в т.ч. у пациентов с предшествующим проведением ЛК). При назначении обоих методов терапии в течение одного дня, препарат Луцентис следует вводить спустя как минимум 30 мин после ЛК.

Лечение снижения остроты зрения, вызванного отеком макулы вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены сетчатки или ее ветвей)

Инъекции препарата Луцентис выполняются ежемесячно и продолжаются до достижения максимальной ОЗ, определяемой на 3 последовательных ежемесячных визитах на фоне введения препарата Луцентис.

Лечение препаратом Луцентис возобновляют в виде ежемесячных инъекций в случае снижения ОЗ вследствие ОВС; ОЗ определяется при ежемесячном мониторинге; лечение продолжают до достижения стабильной остроты зрения на 3 последовательных ежемесячных визитах. Терапия препаратом Луцентис может сочетаться с применением ЛК. При назначении обоих методов терапии в течение одного дня, Луцентис следует вводить спустя как минимум 30 мин после ЛК. Луцентис также можно применять у пациентов с предшествующим проведением ЛК.

Лечение снижения остроты зрения, вызванного хориоидальной неоваскуляризацией, обусловленной патологической миопией

Лечение препаратом Луцентис начинают с однократной инъекции. При выявлении признаков активности заболевания, определяемых при периодическом контроле состояния, который может включать клиническое обследование, оптическую когерентную томографию (ОКТ) или флуоресцентную ангиографию (ФА), рекомендуется возобновить лечение препаратом Луцентис. В большинстве случаев требуется 1 или 2 инъекции препарата Луцентис в течение первого года терапии. Тем не менее, в некоторых случаях может потребоваться более частое применение препарата. В связи с этим, в течение первых 2 месяцев рекомендуется проводить контроль состояния ежемесячно и далее, по крайней мере, 1 раз в 3 месяца в течение первого года лечения препаратом Луцентис. В дальнейшем периодичность контроля устанавливает лечащий врач.

Применение препарата у **пациентов с нарушением функции печени** не изучалось. Учитывая незначительную концентрацию препарата Луцентис в плазме крови, не требуется изменения режима дозирования препарата.

Пациентам с нарушением функции почек не требуется коррекция дозы препарата.

Пациентам пожилого возраста (65 лет и старше) не требуется коррекция дозы препарата.

Правила введения препарата

До введения препарата Луцентис следует проконтролировать качество растворения и цвет раствора. Препарат нельзя использовать при изменении цвета раствора и появлении нерастворимых видимых частиц.

Инъекцию препарата в стекловидное тело следует проводить в асептических условиях, включающих обработку рук медицинских работников, использование стерильных перчаток, салфеток, векорасширителя (или его аналога) и при необходимости инструментов для парацентеза.

Перед введением препарата необходимо провести соответствующую дезинфекцию кожи век и области вокруг глаз, анестезию конъюнктивы и терапию противомикробными препаратами широкого спектра действия. Противомикробные препараты следует закапывать в конъюнктивальный мешок 3 раза/сут в течение 3 дней до и после введения препарата.

Луцентис следует вводить в стекловидное тело на 3.5-4 мм кзади от лимба, избегая горизонтального меридиана и направляя иглу к центру глазного яблока. Объем введенного препарата составляет 0.05 мл. Следующая инъекция препарата проводится в другую половину склеры.

Поскольку в течение 60 мин после инъекции препарата Луцентис может временно повышаться внутриглазное давление (ВГД), следует контролировать ВГД, перфузию диска зрительного нерва и при необходимости применять соответствующее лечение. Отмечались также случаи устойчивого повышения ВГД после инъекции препарата Луцентис.

За один сеанс введение препарата Луцентис проводят только в один глаз.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Изучение безопасности применения препарата проводилось в ходе клинических исследований у 1315 пациентов в течение 2 лет.

Серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой введения препарата, включали эндофтальмит, регматогенную отслойку сетчатки и катаракту вследствие ятрогенной травмы. Другие серьезные нежелательные явления со стороны глаз, наблюдавшиеся при применении Луцентиса, включали интраокулярное воспаление и повышение ВГД.

Представленные ниже нежелательные явления (возможно связанные с применением препарата) отмечались с частотой не менее 2% у пациентов, получавших Луцентис в дозе 0.5 мг, по сравнению с контрольной группой (имитация инъекции или фотодинамическая терапия).

Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: возникающие очень часто (≥1/10), часто (≥1/100; <1/10), иногда (≥1/1000; <1/100), редко (≥1/10 000; <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Инфекции и инвазии: очень часто – назофарингит; часто – грипп.

Со стороны системы кроветворения: часто – анемия.

Со стороны психики: часто – тревога.

Со стороны ЦНС: очень часто – головная боль; иногда – инсульт.

Со стороны органа зрения: очень часто – интраокулярное воспаление, воспаление стекловидного тела, отслойка стекловидного тела, ретинальные кровоизлияния, зрительные нарушения, боль в глазах, помутнения в стекловидном теле, повышение внутриглазного давления, конъюнктивальные кровоизлияния, раздражение глаз, ощущение инородного тела в глазу, слезотечение, блефарит, синдром сухого глаза, покраснение глаз, чувство зуда в глазах; часто – дегенеративные изменения сетчатки, поражение сетчатки, отслойка сетчатки, разрывы сетчатки, отслойка пигментного эпителия сетчатки, разрыв пигментного эпителия, снижение остроты зрения, кровоизлияния в стекловидное тело, поражение стекловидного тела, увеит, ирит, иридоциклит, катаракта, субкапсулярная катаракта, помутнение задней капсулы хрусталика, точечный кератит, эрозии роговицы, клеточная опалесценция в передней камере глаза, нечеткость зрения, кровоизлияние в месте инъекции, глазные кровоизлияния, конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, выделения из глаз, фотопсия, светобоязнь, чувство дискомфорта в глазах, отек век, болезненность век, гиперемия конъюнктивы; иногда – слепота, эндофтальмит, гипопион, гифема, кератопатия, спайки радужки, отложения в роговице, отек роговицы, стрии роговицы, боль и раздражение в месте инъекции, атипичные ощущения в глазу и раздражение век.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота.

Аллергические реакции: часто – сыпь, крапивница, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – артралгии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- подтвержденные или предполагаемые инфекции глаза или инфекционные процессы периокулярной локализации;
- интраокулярное воспаление;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории больных не изучалась);
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к ранибизумабу или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью*

Пациентам с гиперчувствительностью в анамнезе, при наличии факторов риска развития инсульта препарат следует вводить только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

Применение ингибиторов VEGF у пациентов с ДМО вследствие окклюзии вен сетчатки (ОВС) и ХНВ, обусловленной патологической миопией, при наличии в анамнезе инсульта или преходящей ишемии головного мозга следует проводить с осторожностью из-за риска развития тромбоэмболических явлений. Луцентис не следует применять одновременно с другими лекарственными средствами, влияющими на эндотелиальный фактор роста сосудов (местного или системного применения).

Клинические состояния, при которых терапию препаратом Луцентис следует прекратить и не возобновлять:

- снижение ОЗ на ≥30 букв по сравнению с последним определением;
- внутриглазное давление ≥30 мм рт. ст.;
- разрыв сетчатки;
- субретинальные кровоизлияния, затрагивающие центральную ямку, или площадь поражения ≥50%;
- состояние после интраокулярного хирургического вмешательства или планируемое в ближайшие 28 дней.

Необходимо соблюдение асептических условий при проведении инъекций препарата Луцентис для предотвращения развития таких осложнений как эндофтальмит, разрыв сетчатки, ятрогенная травматическая катаракта.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с ВМД и выявленной обширной отслойкой пигментного эпителия, т.к. у них повышен риск развития разрывов пигментного эпителия.

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с риском развития регматогенной отслойки сетчатки. У пациентов с регматогенной отслойкой сетчатки или разрывом макулы 3, 4 стадии лечение препаратом Луцентис следует прекратить.

Опыт применения ранибизумаба у пациентов с ОВС в анамнезе и у пациентов с ишемической окклюзией ЦВС или ветвей ЦВС ограничен. У пациентов с ОВС, у которых имеются клинические проявления необратимой ишемической потери зрительной функции, применение препарата не рекомендуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Системное воздействие ранибизумаба после его интраокулярного введения низкое, но принимая во внимание механизм действия препарата, ранибизумаб следует рассматривать как потенциально тератогенное, эмбриотоксичное лекарственное средство.

Женщинам детородного возраста при применении препарата Луцентис следует использовать надежные методы контрацепции. Интервал между окончанием лечения препаратом Луцентис и зачатием не должен быть менее 3 месяцев.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Проводить лечение препаратом Луцентис должен только офтальмолог, имеющий опыт выполнения интравитреальных инъекций.

Введение препарата Луцентис следует всегда проводить в асептических условиях. Кроме того, в течение 1 недели после инъекции препарата необходимо наблюдать за больным с целью выявления возможного местного инфекционного процесса и проведения своевременной терапии. Следует информировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу обо всех симптомах, которые могут свидетельствовать о развитии эндофтальмита.

Препарат обладает иммуногенными свойствами. У пациентов с ДМО существует более высокий риск системного воздействия препарата, поэтому необходимо помнить и о более высоком риске развития реакций гиперчувствительности у данной категории больных. Пациенты должны быть осведомлены о признаках, свидетельствующих о развитии интраокулярного воспаления, что может указывать на интраокулярное формирование антител к препарату.

При инъекции в стекловидное тело ингибиторов VEGF-A возможно развитие артериальных тромбоэмболических осложнений.

Риск развития инсульта может быть выше при наличии у пациентов факторов риска, включая перенесенный ранее инсульт или транзиторные нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

У пациентов после введения препарата Луцентис отмечалось временное (в течение 60 мин после инъекции) повышение ВГД. Также отмечались случаи устойчивого повышения ВГД. На фоне применения препарата Луцентис рекомендуется мониторировать ВГД и перфузию диска зрительного нерва.

Луцентис не рекомендуется вводить одновременно в оба глаза (безопасность и эффективность данного введения не изучались). Это может привести к повышению системного воздействия Луцентиса и риску развития побочных эффектов.

Опыт применения препарата Луцентис ограничен у пациентов с ДМО вследствие сахарного диабета 1 типа, у пациентов, ранее получавших лечение препаратами для интраокулярного введения, у пациентов с активными системными инфекциями, с пролиферативной диабетической ретинопатией или у пациентов с сопутствующими неинфекционными заболеваниями глаз, такими как отслойка сетчатки, в т.ч. в области макулы. Также нет опыта применения препарата Луцентис у пациентов с сахарным диабетом с уровнем гликированного гемоглобина более 12% и неконтролируемой артериальной гипертензией.

Опыт применения препарата Луцентис ограничен у пациентов с патологической миопией, ранее безуспешно подвергавшихся вФДТ. Несмотря на то, что у пациентов с субфовеальной и юкстафовеальной локализацией поражения отмечался сходный эффект, недостаточно данных для выводов относительно эффективности применения препарата Луцентис у пациентов с патологической миопией с экстрафовеальной локализацией поражения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На фоне применения препарата Луцентис возможно развитие временных нарушений зрения, отрицательно влияющих на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При возникновении таких симптомов пациентам не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами до снижения выраженности временных зрительных нарушений.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях и при применении препарата в клинической практике отмечались случаи непреднамеренной передозировки препарата. В указанных случаях наиболее часто отмечались повышение ВГД и боль в глазу.

Лечение: в случае передозировки препарата следует обязательно контролировать ВГД; при необходимости пациент должен находиться под наблюдением врача.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие Луцентиса с другими лекарственными препаратами не изучалось.

Луцентис не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами или растворителями.

Отсутствуют данные по применению препарата Луцентис совместно с вФДТ у пациентов со снижением ОЗ, вызванным ХНВ, обусловленной патологической миопией.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 3 года. Препарат не следует применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА ООО
125315 Москва, Ленинградский пр-т 72/3
Тел.: (495) 967-12-70; Факс: (495) 967-12-68

ЛУЦЕТАМ® (LUCETAM)

PIRACETAM

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с фаской, с гравировкой "Е 241" на одной стороне таблетки, без запаха.

	1 таб.
пирацетам	400 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 3 мг, повидон К30 – 25 мг.

Состав оболочки: дибутилсебакат – 0.7 мг, этилцеллюлоза (в форме водной суспензии) – 3.5 мг, опадрай белый (макрогол 6000 – 0.25 мг, титана диоксид – 0.75 мг, тальк – 1 мг, гипромеллоза – 3.8 мг).

15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

60 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с фаской, с риской с обеих сторон, с гравировкой "Е 242" на одной стороне таблетки, без запаха.

	1 таб.
пирацетам	800 мг

Вспомогательные вещества: стеарат – 6 мг, повидон К30 – 50 мг.

Состав оболочки: дибутилсебакат – 1.4 мг, этилцеллюлоза (в форме водной суспензии) – 7 мг, опадрай белый (макрогол 6000 – 0.5 мг, титана диоксид – 1.5 мг, тальк – 2 мг, гипромеллоза – 7.6 мг).

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

30 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с фаской, с гравировкой "Е 243" на одной стороне таблетки, без запаха.

	1 таб.
пирацетам	1.2 г

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 9 мг, повидон К30 – 75 мг.

Состав оболочки: дибутилсебакат – 1.82 мг, этилцеллюлоза (в форме водной суспензии) – 9.1 мг, опадрай белый (макрогол 6000 – 0.65 мг, титана диоксид – 1.95 мг, тальк – 2.6 мг, гипромеллоза – 9.88 мг).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

20 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

60 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный или с легким зеленоватым оттенком, без запаха.

	1 мл	1 амп.
пирацетам	200 мг	1 г

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат – 5 мг, ледяная уксусная кислота – до pH=5.8, вода д/и – до 5 мл.

5 мл – ампулы бесцветного стекла с точкой излома и двумя красными кольцами (5) – упаковки ячейковые пластиковые (2) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный или с легким зеленоватым оттенком, без запаха.

	1 мл	1 амп.
пирацетам	200 мг	3 г

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат – 15 мг, ледяная уксусная кислота – до pH=5.8, вода д/и – до 15 мл.

15 мл – ампулы бесцветного стекла с точкой излома (4) – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.

15 мл – ампулы бесцветного стекла с точкой излома (4) – упаковки контурные ячейковые (5) – пачки картонные.

ЛЮФФЕЛЬ (LUFFEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный гомеопатический*** в виде прозрачной или слабо опалесцирующей, бесцветной или светло-желтой жидкости без запаха.

	100 г
Luffa operculata (люффа оперкулята) D4	10 г
Luffa operculata (люффа оперкулята) D12	10 г
Luffa operculata (люффа оперкулята) D30	10 г
Thryallis glauca (триаллис гляука) D4	10 г
Thryallis glauca (триаллис гляука) D12	10 г
Thryallis glauca (триаллис гляука) D30	10 г
Histaminum (гистамин) D12	5 г
Histaminum (гистамин) D30	5 г
Histaminum (гистамин) D200	5 г
Sulfur (сульфур) D12	5 г
Sulfur (сульфур) D30	5 г
Sulfur (сульфур) D200	5 г

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (около 0.01%, консервант), натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

20 мл – флаконы темного стекла с дозатором-распылителем (1) – пачки картонные.

ЛЮФФЕЛЬ Н (LUFFEEL N)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, иногда с отдельными светло-желтыми, коричневыми или серыми вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, без запаха или со слабым ароматным запахом.

	1 таб.
Aralia racemosa (Aralia) (аралия рацемоза (аралия)) D1	25 мг
Arsenum iodatum (Arsenum jodatum) (арсенум иодатум) D8	25 мг
Lobelia inflata (лобелия инфлята) D6	25 мг
Luffa operculata (люффа оперкулята) D12	25 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

М

МААЛОКС® (MAALOX®) суспензия

ALGELDRATE, MAGNESIUM HYDROXIDE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
PHARMATIS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суспензия для приема внутрь*** в виде жидкости белого или почти белого цвета, напоминающей молоко, с запахом мяты.

	1 пак. (15 мл)
алгелдрат (в форме алюминия гидроксида)	525 мг
магния гидроксид	600 мг

Вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота концентрированная – 21.3 мг, лимонной кислоты моногидрат – 9.83 мг, масло листьев мяты перечной – 1.89 мг, маннитол – 37.5 мг, метилпарагидроксибензоат – 15 мг, пропилпарагидроксибензоат – 7.5 мг, натрия сахаринат – 4.21 мг, сорбитол 70% – 214.29 мг, пероксид водорода 30% – 9.75 мг, вода очищенная – 4746.59 мг.

15 мл – пакетики (саше) (30) – пачки картонные.

МААЛОКС® (MAALOX®)

ALGELDRATE, MAGNESIUM HYDROXIDE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI-AVENTIS S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки жевательные*** белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и гравировкой "Mx".

	1 таб.
алгелдрат (в форме алюминия оксида гидратированного)	400 мг,
что соответствует содержанию алюминия оксида	200 мг
магния гидроксид	400 мг

Вспомогательные вещества: крахмал с сахарозой (сахаром кондитерским), сорбитол, маннитол, магния стеарат, ароматизатор мяты перечной, натрия сахаринат, сахароза.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки жевательные (без сахара)*** от белого до желтоватого цвета с незначительной мраморностью, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, с гравировкой "MAALOX" на одной стороне и "sans sucre" на другой, с запахом лимона.

	1 таб.
алгелдрат (в форме алюминия оксида гидратированного)	400 мг,
что соответствует содержанию алюминия оксида	200 мг
магния гидроксид	400 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол жидкий (некристаллизующийся), мальтитол, магния стеарат, ароматизатор лимонный (вкусоароматические препараты, натуральные вкусоароматические вещества, акации камедь (E414), лимонная кислота (E330), бутилгидроксианизол (E320)), натрия сахаринат, глицерол 85%, тальк.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

✧ ***Суспензия для приема внутрь*** белая или почти белая, напоминающая молоко, с запахом мяты.

	100 мл
алгелдрат (в форме алюминия гидроксида)	3.5 г
магния гидроксид	4 г

Вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота 10%, лимонной кислоты моногидрат, масло листьев мяты перечной, маннитол, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, натрия сахаринат, сорбитол 70%, водорода пероксид 30%, вода очищенная.

250 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

МААЛОКС® МИНИ (MAALOX® MINI)

ALGELDRATE, MAGNESIUM HYDROXIDE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI-AVENTIS S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суспензия для приема внутрь*** от белого до бледно-желтого цвета, гомогенная.

	1 мини-пакет
алгелдрат (в форме алюминия оксида гидратированного)	460 мг,
что соответствует содержанию алюминия оксида	230 мг
магния гидроксид	400 мг

Вспомогательные вещества: сахароза (раствор 64%), сорбитол жидкий (некристаллизующийся), ксантановая камедь, гуар, ароматизатор лимонно-лаймовый натуральный, натрия хлорид.

4.3 мл (6 г) – мини-пакеты (6) – пачки картонные.

⭑МАБТЕРА® (MABTHERA®)

RITUXIMAB

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
или Genentech Inc. (США)
или Roche Diagnostics GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета.

	1 мл	1 фл.
ритуксимаб	10 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат – 7.35 мг, полисорбат 80 – 0.7 мг, натрия хлорид – 9 мг, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид (до pH 6.5), вода д/и – до 1 мл.

10 мл – флаконы из стекла гидролитического класса 1 ЕФ (2) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтого цвета.

	1 мл	1 фл.
ритуксимаб	10 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат – 7.35 мг, полисорбат 80 – 0.7 мг, натрия хлорид – 9 мг, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид (до pH 6.5), вода д/и – до 1 мл.

50 мл – флаконы из стекла гидролитического класса 1 ЕФ (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Мабтера®
ритуксимаб
100 мг/10 мл
концентрат для приготовления раствора для инфузий
2 флакона по 10 мл
Roche

Мабтера®
ритуксимаб
500 мг/50 мл
концентрат для приготовления раствора для инфузий
1 флакон с 50 мл
Roche

Противоопухолевый и иммуномодулирующий препарат. Ритуксимаб – химерное моноклональное антитело мыши/человека, которое специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген расположен на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках, клетках других тканей и экспрессируется более чем в 95% случаев при В-клеточных неходжкинских лимфомах. Экспрессированный на клетке CD20 после связывания с антителом не интернализуется и перестает поступать с клеточной мембраны во внеклеточное пространство. CD20 не циркулирует в плазме в виде свободного антигена, и поэтому не конкурирует за связывание с антителом.

Ритуксимаб связывается с антигеном CD20 на В-лимфоцитах и инициирует иммунологические реакции, опосредующие лизис В-клеток. Возможные механизмы клеточного лизиса включают комплемент-зависимую цитотоксичность, антитело-зависимую клеточную цитотоксичность и индукцию апоптоза. Ритуксимаб повышает чувствительность линий В-клеточной лимфомы человека к цитотоксическому действию некоторых химиотерапевтических препаратов in vitro.

Число В-клеток в периферической крови после первого введения препарата снижается ниже нормы и начинает восстанавливаться у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями через 6 месяцев, достигая нормальных значений через 12 месяцев после завершения терапии, однако в некоторых случаях продолжительность периода восстановления количества В-клеток может быть больше.

У пациентов с ревматоидным артритом продолжительность снижения количества В-клеток варьирует, большинству пациентов последующую терапию назначают до полного восстановления их количества. У небольшого числа пациентов наблюдается длительное снижение количества В-клеток (в течение 2 лет и более после последней дозы препарата).

У пациентов с гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом снижение числа CD19-положительных В-клеток до уровня менее 10 клеток/мкл происходит после двух первых инфузий ритуксимаба и у большинства пациентов сохраняется на данном уровне в течение 6 месяцев.

Антихимерные антитела выявлены у 1.1 % обследованных больных с неходжкинской лимфомой и у 10% – с ревматоидным артритом. Антимышиные антитела у обследованных больных не выявлены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Неходжкинская лимфома

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с неходжкинской лимфомой при однократном или многократном введении препарата Мабтера® в виде монотерапии или в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP (циклоспорин, доксорубицин, винкристин, преднизолон) неспецифический клиренс (CL_1), специфический клиренс (CL_2), (вероятно связанные с В-клетками или опухолевой нагрузкой), и объем распределения в плазме (V_1) составляют 0.14 л/сут, 0.59 л/сут и 2.7 л соответственно. Медиана терминального $T_{1/2}$ составляет 22 дня. Исходный уровень CD19-положительных клеток и размер опухолевого очага влияет на CL_2 ритуксимаба 375 мг/м^2 в/в 1 раз в неделю, в течение 4 недель. Показатель CL_2 выше у пациентов с более высоким уровнем CD19-положительных клеток или большим размером опухолевого очага. Индивидуальная вариабельность CL_2 сохраняется и после коррекции размера опухолевого очага и уровня CD19-положительных клеток. Относительно небольшие изменения показателя V_1 зависят от величины площади поверхности тела (1.53-2.32 м^2) и от химиотерапии по схеме CHOP и составляют 27.1% и 19% соответственно. Возраст, пол, расовая принадлежность, общее состояние по шкале ВОЗ не влияют на фармакокинетику ритуксимаба. Таким образом, коррекция дозы ритуксимаба в зависимости от выше перечисленных факторов значимо не влияет на фармакокинетическую вариабельность.

Средняя C_{max} возрастает после каждой инфузии: после первой инфузии – 243 мкг/мл, после четвертой инфузий – 486 мкг/мл, после восьмой – 550 мкг/мл. C_{min} и C_{max} препарата обратно пропорционально коррелируют с исходным числом CD19-положительных В-клеток и величиной опухолевой нагрузки. При эффективном лечении медиана C_{ss} препарата выше. Медиана C_{ss} препарата выше у пациентов с гистологическими подтипами опухоли B, C и D (классификация IWF – International Working Formulation), чем с подтипом A. Следы ритуксимаба можно обнаружить в организме в течение 3-6 месяцев после последней инфузии.

Фармакокинетический профиль ритуксимаба (6 инфузий по 375 мг/м^2) в комбинации с 6 циклами химиотерапии CHOP был практически таким же, как и при монотерапии.

Хронический лимфолейкоз

Средняя C_{max} после пятой инфузии ритуксимаба в дозе 500 мг/м^2 составляет 408 мкг/мл.

Ревматоидный артрит

После двух в/в инфузий по 1000 мг с 2-недельным перерывом средняя C_{max} ритуксимаба – 369 мкг/мл, средний $T_{1/2}$ – 19.2-20.8 дней, средний системный клиренс – 0.23 л/сут и V_d в равновесном состоянии – 4.6 л. После проведения второй инфузии средняя C_{max} на 16-19% выше по сравнению с первой инфузией. При проведении повторного курса лечения фармакокинетические параметры ритуксимаба сопоставимы с первым курсом лечения.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

По данным популяционного фармакокинетического анализа после четырех инфузий ритуксимаба в дозе 375 мг/м^2 1 раз в неделю медиана $T_{1/2}$ – 23 дня, средний клиренс – 0.313 л/сут и V_d - 4.5 л. Фармакокинетические параметры ритуксимаба при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите были практически такими же, как при ревматоидном артрите.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

V_d и клиренс ритуксимаба с поправкой на площадь поверхности тела у мужчин несколько больше, чем у женщин, коррекции дозы ритуксимаба не требуется. Фармакокинетические данные у больных с почечной и печеночной недостаточностью отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ

Неходжкинская лимфома:

- рецидивирующая или химиоустойчивая В-клеточная, CD20-положительная неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная;
- фолликулярная лимфома III-IV стадии в комбинации с химиотерапией у ранее нелеченных пациентов;
- фолликулярная лимфома в качестве поддерживающей терапии после ответа на индукционную терапию;
- CD20-положительная диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома в комбинации с химиотерапией по схеме CHOP.

Хронический лимфолейкоз:

- хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию;
- рецидивирующий или химиоустойчивый хронический лимфолейкоз в комбинации с химиотерапией.

Ревматоидный артрит:

- среднетяжелый и тяжелый ревматоидный артрит (активная форма) у взрослых в комбинации с метотрексатом при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов ФНОα, в т.ч. для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

- тяжелые формы активного гранулематоза с полиангиитом (гранулематоза Вегенера) и микроскопического полиангиита в комбинации с ГКС.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Правила приготовления и хранения раствора

Необходимое количество препарата набирают в асептических условиях и разводят до расчетной концентрации (1-4 мг/мл) в инфузионном флаконе (пакете) с 0.9% раствором натрия хлорида для инфузий или 5% раствором декстрозы (растворы должны быть стерильными и апирогенными). Для перемешивания аккуратно переворачивают флакон (пакет) во избежание пенообразования. Перед введением необходимо осмотреть раствор на предмет отсутствия посторонних примесей или изменения окраски.

Врач отвечает за приготовление, условия и время хранения готового раствора до его использования.

Так как препарат Мабтера® не содержит консервантов, приготовленный раствор необходимо использовать немедленно.

Приготовленный инфузионный раствор препарата Мабтера® физически и химически стабилен в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение не более 24 ч при температуре от 2° до 8°C.

Препарат Мабтера® вводят только в/в капельно, через отдельный катетер! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

Рекомендуемая начальная скорость первой инфузии 50 мг/ч, в дальнейшем ее можно увеличивать на 50 мг/ч каждые 30 мин, доводя до максимальной скорости 400 мг/ч.

Последующие инфузии можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Коррекция дозы в ходе терапии

Снижать дозу ритуксимаба не рекомендуется. Если препарат Мабтера® вводится в комбинации с химиотерапией, снижение дозы химиотерапевтических препаратов проводят в соответствии со стандартными рекомендациями.

Стандартный режим дозирования

Неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности или фолликулярная

Перед каждой инфузией препарата Мабтера® необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если Мабтера® применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей ГКС, то в состав премедикации также входят ГКС.

Первоначальная терапия

Монотерапия взрослых больных: 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

В комбинации с химиотерапией по любой схеме: 375 мг/м^2 в первый день цикла химиотерапии после в/в введения ГКС в качестве компонента терапии, в течение:

- 8 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон);
- 8 циклов (цикл: 28 дней) при схеме R-MCP (ритуксимаб, митоксантрон, хлорамбуцил, преднизолон);
- 8 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон); в случае достижения полной ремиссии после 4 цикла возможно ограничиться 6 циклами;
- 6 циклов (цикл: 21 день) при схеме R-CHVP-Interferon (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, тенипозид, преднизолон+интерферон).

Повторное применение в случае рецидива (у пациентов, ответивших на первый курс терапии): 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

Поддерживающая терапия (после ответа на индукционную терапию):

- у ранее нелеченных пациентов: 375 мг/м^2 1 раз в 2 месяца, не более 2 лет (12 инфузий). При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера® следует прекратить;
- при рецидивирующей или химиоустойчивой лимфоме: 375 мг/м^2 1 раз в 3 месяца, не более 2 лет. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Мабтера® следует прекратить.

Диффузная В-крупноклеточная неходжкинская лимфома

Перед каждой инфузией препарата Мабтера® необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если Мабтера® применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей ГКС, то в состав премедикации также входят ГКС.

В комбинации с химиотерапией по схеме CHOP: 375 мг/м^2 в первый день каждого цикла химиотерапии после в/в введения ГКС, 8 циклов. Другие компоненты схемы CHOP (циклофосфамид, доксорубицин и винкристин) вводят после назначения препарата Мабтера®.

Хронический лимфолейкоз

Перед каждой инфузией препарата Мабтера® необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Если Мабтера® применяется не в комбинации с химиотерапией, содержащей ГКС, то в состав премедикации также входят ГКС.

В комбинации с химиотерапией (у пациентов, ранее не получавших стандартную терапию и при рецидивирующем/химиоустойчивом лимфолейкозе): 375 мг/м^2 в первый день первого цикла, затем 500 мг/м^2 в первый день каждого последующего цикла, 6 циклов. Химиотерапию проводят после введения препарата Мабтера®.

Для снижения риска возникновения синдрома лизиса опухоли рекомендуется профилактическое обеспечение адекватной гидратации и введение урикостатиков за 48 ч до начала терапии. У пациентов с хроническим лимфолейкозом и содержанием лимфоцитов >25 000/мкл рекомендуется в/в введение преднизона/преднизолона в дозе 100 мг за 1 ч до инфузии препарата Мабтера® для снижения частоты и тяжести острых инфузионных реакций и/или синдрома высвобождения цитокинов.

Ревматоидный артрит

Перед каждой инфузией препарата Мабтера® необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин). Кроме того, следует проводить премедикацию ГКС для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций. Пациенты должны получать 100 мг метилпреднизолона в/в за 30 мин до начала каждой инфузии препарата Мабтера®.

Первоначальная терапия: 1000 мг в/в капельно, медленно, 1 раз в 2 недели, курс – 2 инфузии.

Повторное применение: необходимость в повторных курсах терапии рекомендуется оценивать через 24 недели после предыдущего курса. Повторное применение проводится в случае наличия остаточной активности заболевания или при повышении активности заболевания более 2.6 по DAS28-СОЭ (индекс активности заболевания по 28 суставам и скорости оседания эритроцитов). Повторные курсы могут быть назначены не ранее 16 недель после предыдущего курса.

Рекомендуемый режим дозирования при повторном применении: 1000 мг 1 раз в 2 недели, курс – 2 инфузии.

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

Перед каждой инфузией препарата Мабтера® необходимо проводить премедикацию (анальгетик/антипиретик, например, парацетамол; антигистаминный препарат, например, дифенгидрамин).

Рекомендуемый режим дозирования:

- терапию ГКС рекомендуется начинать в течение 2 недель до первой инфузии препарата Мабтера® или непосредственно в день первой инфузии препарата Мабтера®: метилпреднизолон (в/в) в дозе 1000 мг/день продолжительностью от 1 до 3 дней, затем пероральный преднизолон в дозе 1 мг/кг/день (но не более 80 мг/день) с постепенным снижением дозы последнего до полной отмены (темпы снижения дозы определяются конкретной клинической ситуацией). Терапия пероральным ГКС может быть продолжена во время и после завершения применения препарата Мабтера®;
- препарат Мабтера® – 375 мг/м^2 1 раз в неделю, в течение 4 недель.

Во время и после завершения терапии препаратом Мабтера® у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом рекомендуется проведение профилактики пневмоцистной пневмонии (вызываемой Pneumocystis jiroveci).

Дозирование в особых случаях

У **пациентов старше 65 лет** коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для оценки частоты нежелательных реакций используются следующие критерии: очень часто (≥10%), часто (≥1%-<10%), нечасто (≥0.1%-<1%).

Опыт применения препарата при онкогематологических заболеваниях

Мабтера® при терапии неходжкинской лимфомы низкой степени злокачественности или фолликулярной – монотерапия/поддерживающая терапия

Сообщения о побочных реакциях поступали в течение 12 месяцев после монотерапии и до 1 месяца после поддерживающей терапии препаратом Мабтера®.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – бактериальные и вирусные инфекции; часто – инфекции дыхательных путей*, пневмония*, сепсис, опоясывающий герпес*, инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела*, грибковые инфекции, инфекции неизвестной этиологии.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения, нейтропения; часто – тромбоцитопения, анемия; нечасто – лимфаденопатия, нарушение свертываемости крови, транзиторная парциальная апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – ринит, бронхоспазм, кашель, респираторные заболевания, одышка, боли в грудной клетке; нечасто – гипоксия, нарушение функции легких, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма.

Со стороны иммунной системы: очень часто – ангионевротический отек; часто – реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гипергликемия, снижение массы тела, периферические отеки, отеки лица, повышение активности ЛДГ, гипокальциемия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – головная боль, лихорадка, озноб, астения; часто – боли в очагах опухоли, гриппоподобный синдром, приливы, слабость; нечасто – боли в месте инъекции.

Со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота; часто – рвота, диарея, диспепсия, отсутствие аппетита, дисфагия, стоматит, запор, боли в животе, першение в горле; нечасто – увеличение живота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – понижение АД, повышение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия, аритмия, мерцание предсердий*, инфаркт миокарда*, кардиальная патология*; нечасто – левожелудочковая сердечная недостаточность*, желудочковая и наджелудочковая тахикардия*, брадикардия, ишемия миокарда*, стенокардия*.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, парестезии, гипестезия, нарушение сна, чувство тревоги, возбуждение, вазодилатация; нечасто – извращение вкуса.

Со стороны психики: нечасто – нервозность, депрессия.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – миалгия, артралгия, мышечный гипертонус, боли в спине, боли в области шеи, боли.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – зуд, сыпь; часто – крапивница, повышенное потоотделение ночью, потливость, алопеция*.

Со стороны органа зрения: часто – нарушения слезоотделения, конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – боль и шум в ушах.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – снижение концентрации иммуноглобулинов G(IgG).

* частота указана только для побочных реакций ≥3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности Национального института рака (NCI-CTC).

Мабтера® в комбинации с химиотерапией (R-CHOP, R-CVP, R-FC) при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Ниже приведены тяжелые побочные реакции дополнительно к тем, которые наблюдались при монотерапии/поддерживающей терапии, и/или встречающиеся с более высокой частотой.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – бронхит; часто – острый бронхит, синусит, гепатит В* (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения**, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения; часто – панцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция; часто – кожные заболевания.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – утомляемость, озноб.

* частота указана на основании наблюдений при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза по схеме R-FC.

** длительная и/или отсроченная нейтропения наблюдалась после завершения терапии по схеме R-FC у ранее нелеченных пациентов или у пациентов с рецидивирующим/химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом.

Ниже приведены побочные реакции, встречавшиеся при терапии препаратом Мабтера® с одинаковой частотой (или реже), по сравнению с контрольной группой: гематотоксичность, нейтропенические инфекции, инфекции мочевыводящих путей, септический шок, суперинфекции легких, инфекция имплантатов, стафилококковая септицемия, слизистые выделения из носа, отек легких, сердечная недостаточность, нарушения чувствительности, венозный тромбоз, в т.ч. тромбоз глубоких вен конечностей, мукозит, отек нижних конечностей, снижение фракции выброса левого желудочка, повышение температуры тела, ухудшение общего самочувствия, падение, полиорганная недостаточность, бактериемия, декомпенсация сахарного диабета.

Профиль безопасности препарата Мабтера® в комбинации с химиотерапией по схемам MCP, CHVP-IFN не отличается от такового при комбинации препарата с CVP, CHOP или FC в соответствующих популяциях.

Инфузионные реакции

Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)

Более чем у 50% пациентов наблюдались явления, напоминающие инфузионные реакции, наиболее часто – при первых инфузиях. Инфузионные реакции включают озноб, дрожь, слабость, одышку, тошноту, сыпь, приливы, понижение АД, лихорадку, зуд, крапивницу, ощущение раздражения языка или отек гортани (ангионевротический отек), ринит, рвоту, боли в очагах опухоли, головную боль, бронхоспазм. Сообщалось о развитии признаков синдрома лизиса опухоли.

Мабтера® в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Инфузионные реакции 3 и 4 степени тяжести во время инфузии или в течение 24 ч после инфузии препарата Мабтера® отмечались во время первого цикла химиотерапии у 12% больных. Частота инфузионных реакций уменьшалась с каждым последующим циклом и к 8-му циклу химиотерапии частота инфузионных реакций достигла менее 1%. Инфузионные реакции дополнительно к указанным выше (при монотерапии препаратом Мабтера®) включали: диспепсию, сыпь, повышение АД, тахикардию, признаки синдрома лизиса опухоли, в отдельных случаях – инфаркт миокарда, фибрилляцию предсердий, отек легких и острую обратимую тромбоцитопению.

Инфекции

Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)

Мабтера® вызывает истощение пула В-клеток у 70-80% больных и снижение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке у небольшого числа пациентов. Бактериальные, вирусные, грибковые инфекции и инфекции без уточненной этиологии (все, независимо от причины) развиваются у 30.3% пациентов. Тяжелые инфекции (3 и 4 степени тяжести), включая сепсис, отмечены у 3.9% пациентов.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

При терапии препаратом Мабтера® наблюдалось увеличение общей частоты инфекций, в т.ч. инфекций 3-4 степени тяжести. Не наблюдалось увеличения случаев инфекционных осложнений при поддерживающей терапии продолжительностью 2 года. Зарегистрированы случаи прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (PML) с фатальным исходом у пациентов с неходжкинской лимфомой после прогрессирования заболевания и повторного лечения.

Мабтера® в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

При терапии препаратом Мабтера® по схеме R-CVP не наблюдалось увеличения частоты инфекций или инвазий. Наиболее частыми были инфекции верхних дыхательных путей (12.3% в группе R-CVP). Серьезные инфекции наблюдались у 4.3% пациентов, получавших химиотерапию по схеме R-CVP; угрожающие жизни инфекции не зарегистрированы.

Доля больных с инфекциями 2-4 степени тяжести и/или фебрильной нейтропенией в группе R-CHOP составила 55.4%. Суммарная частота инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-CHOP составила 45.5%. Частота грибковых инфекций 2-4 степени тяжести в группе R-CHOP была выше, чем в группе CHOP, за счет более высокой частоты локальных кандидозов и составила 4.5%. Частота герпетической инфекции 2-4 степени тяжести была выше в группе R-CHOP по сравнению с группой CHOP и составила 4.5%.

У пациентов с хроническим лимфолейкозом частота гепатита В (реактивация вируса гепатита В и первичная инфекция) 3-4 степени тяжести в группе R-FC составила 2%.

Со стороны системы кроветворения

Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)

1.7% – тяжелая тромбоцитопения (3 и 4 степень тяжести); 4.2% – тяжелая нейтропения; 1.1% – анемия тяжелой степени тяжести (3 и 4 степень тяжести).

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Лейкопения (3 и 4 степени тяжести) наблюдалась у 5% больных, нейтропения (3 и 4 степени тяжести) – у 10% пациентов, получавших препарат Мабтера®. Частота возникновения тромбоцитопении (3-4 степени тяжести) при терапии препаратом Мабтера® была низкой и составила <1%.

Приблизительно 50% пациентов, в отношении которых имелись данные по восстановлению числа В-клеток, после завершения индукционной терапии препаратом Мабтера® потребовалось 12 и более месяцев для восстановления числа В-клеток до нормального уровня.

Мабтера® в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Тяжелая нейтропения и лейкопения (3 и 4 степени тяжести): у пациентов, получавших препарат Мабтера® в комбинации с химиотерапией, лейкопения 3 и 4 степени тяжести отмечались чаще по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. Частота тяжелой лейкопении составила 88% у пациентов, получавших R-CHOP, и 23% у пациентов, получавших R-FC. Частота тяжелой нейтропении составила 24% в группе R-CVP, 97% в группе R-CHOP и 30% в группе R-FC при ранее нелеченном хроническом лимфолейкозе. Более высокая частота нейтропении у пациентов, получавших препарат Мабтера® и химиотерапию, не была ассоциирована с повышением частоты инфекций и инвазий по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию. У пациентов с рецидивирующим или химиоустойчивым хроническим лимфолейкозом после проведения терапии по схеме R-FC в отдельных случаях нейтропения характеризовалась длительным течением или более поздними сроками манифестации.

Тяжелая анемия и тромбоцитопения (3 и 4 степени тяжести): значимой разницы в частоте анемии 3 и 4 степени тяжести в группах не было. В группе R-FC при первой линии терапии хронического лимфолейкоза анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 4% пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести – у 7% пациентов. В группе R-FC при рецидивирующем или химиоустойчивом хроническом лимфолейкозе анемия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 12% пациентов, тромбоцитопения 3 и 4 степени тяжести – у 11% пациентов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы отмечены в 18.8% случаев. Наиболее часто – повышение и понижение АД; в единичных случаях – нарушения сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести (включая желудочковую и суправентрикулярную тахикардию), стенокардия.

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

Частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была сходной у больных, получавших препарат Мабтера® и не получавших ее. Серьезные сердечно-сосудистые нарушения возникали у менее 1% больных, не получавших препарат Мабтера®, и у 3% больных, получавших препарат (мерцательная аритмия – у 1%, инфаркт миокарда – у 1%, левожелудочковая недостаточность – у <1%, ишемия миокарда – у <1%).

Мабтера® в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

Частота нарушений сердечного ритма 3 и 4 степени тяжести, главным образом суправентрикулярных аритмий (тахикардия, трепетание и мерцание предсердий), в группе R-CHOP была выше, чем в группе CHOP и составила 6.9%. Все аритмии развивались либо в связи с инфузией препарата Мабтера®, либо были связаны с такими предрасполагающими состояниями, как лихорадка, инфекция, острый инфаркт миокарда или сопутствующими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Группы R-CHOP и CHOP не различались между собой по частоте других кардиологических нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести, включая сердечную недостаточность, заболевания миокарда и манифестацию ИБС.

Общая частота сердечно-сосудистых нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC).

Со стороны нервной системы

Мабтера® в комбинации с химиотерапией по следующим схемам: R-CVP при неходжкинской лимфоме; R-CHOP при диффузной В-крупноклеточной неходжкинской лимфоме; R-FC при хроническом лимфолейкозе

У больных (2%) из группы R-CHOP с сердечно-сосудистыми факторами риска развились тромбоэмболические нарушения мозгового кровообращения в ходе первого цикла терапии, в отличие от пациентов из группы CHOP, у которых нарушения мозгового кровообращения развились в период наблюдения без лечения. Разница между группами в частоте других тромбоэмболий отсутствовала.

Общая частота неврологических нарушений 3 и 4 степени тяжести была низкой как при первой линии терапии хронического лимфолейкоза (4% в группе R-FC), так и при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза (3% в группе R-FC).

Концентрация IgG

Поддерживающая терапия (неходжкинская лимфома) до 2 лет

После индукционной терапии концентрация IgG была ниже нижней границы нормы (<7 г/л) в группе, получавшей препарат Мабтера®, и в группе, не получавшей препарат. В группе, не получавшей препарат Мабтера®, медиана концентрации IgG последовательно увеличивалась и превысила нижнюю границу нормы, в то время как медиана концентрации IgG не изменилась в группе, получавшей препарат Мабтера®. У 60% пациентов, получавших препарат Мабтера® в течение 2 лет, концентрация IgG оставалась ниже нижней границы. В группе без терапии препаратом Мабтера® через 2 года концентрация IgG осталась ниже нижней границы у 36% пациентов.

Особые категории больных

Монотерапия препаратом Мабтера® (в течение 4 недель)

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) частота и степень тяжести всех нежелательных реакций и побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести не отличается от таковой у более молодых пациентов.

Комбинированная терапия

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) при первой линии терапии, а также при терапии рецидивирующего/химиоустойчивого хронического лимфолейкоза частота побочных реакций 3 и 4 степени тяжести со стороны крови и лимфатической системы была выше по сравнению с более молодыми пациентами.

При высокой опухолевой нагрузке (диаметр одиночных очагов более 10 см) повышена частота нежелательных реакций 3 и 4 степени тяжести.

При повторной терапии частота и степень тяжести нежелательных реакций не отличается от таковых при проведении первоначальной терапии.

Опыт применения препарата при ревматоидном артрите

Ниже приведены побочные реакции, встречавшиеся при терапии препаратом Мабтера® с частотой не менее 2% и, как минимум, с 2% разницей по сравнению с контрольной группой.

Со стороны иммунной системы, общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – инфузионные реакции* (часто – повышение и понижение АД, приливы, сыпь, крапивница, зуд, озноб, лихорадка, тошнота, ринит, ощущение першения в горле, тахикардия, слабость, боль во рту и глотке, периферические отеки, эритема).

* – также нечасто наблюдались следующие клинически значимые инфузионные реакции: генерализованный отек, бронхоспазм, свистящее дыхание, отек гортани, ангионевротический отек, генерализованный зуд, анафилаксия, анафилактоидная реакция.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей; часто – бронхит, синусит, гастроэнтерит, дерматофития стоп.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в правом верхнем квадранте живота.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – мигрень, парестезии, головокружение, ишиас.

Нарушения психики: часто – депрессия, тревога.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – артралгия, костно-мышечная боль, остеоартрит, бурсит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алопеция.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – гиперхолестеринемия.

Повторная терапия. Профиль нежелательных реакций при повторном применении не отличается от такового при проведении первоначальной терапии. Профиль безопасности улучшался с каждым последующим курсом терапии и характеризовался уменьшением частоты инфузионных реакций, инфекций и обострений заболевания, которые наиболее часто встречались в первые 6 месяцев терапии.

Инфузионные реакции. Инфузионные реакции были наиболее часто встречавшейся нежелательной реакцией при применении препарата Мабтера®. У 35% пациентов наблюдалась как минимум одна инфузионная реакция, при этом серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1% пациентов, независимо от дозы. В большинстве случаев инфузионные реакции были 1 и 2 степени тяжести. Доля инфузионных реакций 3 степени тяжести и инфузионных реакций, приводящих к прекращению терапии, уменьшалась с каждым последующим курсом лечения, и, начиная с 3 курса, такие реакции наблюдались редко. Не выявлено инфузионных реакций 4 степени тяжести или случаев смерти вследствие их развития.

У 23% пациентов после первого введения препарата Мабтера® возникали следующие симптомы инфузионных реакций: тошнота, зуд, лихорадка, крапивница/сыпь, озноб, дрожь, чихание, ангионевротический отек, раздражение глотки, кашель и бронхоспазм с или без повышением или понижением АД. Премедикация с помощью в/в введения ГКС значительно снижает частоту и тяжесть подобных явлений.

Инфекции. При терапии препаратом Мабтера® общая частота инфекций, которые преимущественно были легкой и умеренной степени тяжести (наиболее часто – инфекции верхних дыхательных путей и инфекции мочевыводящих путей), составила 97 на 100 пациенто-лет. Частота тяжелых инфекций, некоторые из которых были фатальными, составила 4 на 100 пациенто-лет. Среди клинически значимых серьезных нежелательных явлений также наблюдалась пневмония (1.9%).

Злокачественные заболевания. Частота злокачественных заболеваний после назначения препарата Мабтера® не превышает показатели в популяции, соответствующей по возрасту и полу, и составляет 0.8 на 100 пациенто-лет.

Со стороны лабораторных показателей. Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов IgG и IgM ниже нижней границы нормы), не сопровождающаяся увеличением общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций. При проведении первого курса терапии препаратом Мабтера®, в т.ч. спустя несколько месяцев после завершения терапии, сообщалось о случаях развития нейтропении, преимущественно преходящей и легкой или средней степени тяжести. При этом частота тяжелой нейтропении (3 и 4 степени) составила 0.94% по сравнению с 0.27% в группе, не получавших препарат.

Учитывая то, что после проведения первого курса терапии препаратом Мабтера® частота тяжелой нейтропении составила 1.06 на 100 пациенто-лет по сравнению с 0.53 на 100 пациенто-лет при отсутствии такой терапии, а после повторного применения частота тяжелой нейтропении составила 0.97 на 100 пациенто-лет по сравнению с 0.88 на 100 пациенто-лет при отсутствии такой терапии, тяжелая нейтропения может рассматриваться как нежелательная реакция только в отношении первого курса терапии препаратом Мабтера®. Время манифестации нейтропении было различным. Нейтропения не была связана с увеличением частоты серьезных инфекций, и в большинстве случаев после эпизодов нейтропении пациенты получали повторные курсы препарата Мабтера®.

Опыт применения препарата при гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите

Далее приведены нежелательные явления, которые наблюдались при применении препарата Мабтера® с частотой ≥10% (очень часто) в сравнении с частотой нежелательных реакций при применении циклофосфамида (допускалась перекрестная замена препарата или замена на другую терапию на основе взвешенного клинического решения).

Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции, включая наиболее часто встречавшиеся инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, опоясывающий герпес – 61.6% (в группе сравнения – 46.9%).

Со стороны ЖКТ: тошнота – 18.2% (в группе сравнения – 20.4%), диарея – 17.2% (в группе сравнения – 12.2%).

Со стороны нервной системы: головная боль – 17.2% (в группе сравнения -19.4%).

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: мышечные спазмы – 17.2% (в группе сравнения – 15.3%), артралгия – 13.1% (в группе сравнения – 9.2%).

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия – 16.2% (в группе сравнения – 20.4%), лейкопения – 10.1% (в группе сравнения – 26.5%).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: периферические отеки – 16.2% (в группе сравнения – 6.1%), слабость – 13.1% (в группе сравнения – 21.4%).

Со стороны иммунной системы: инфузионные реакции, включая наиболее часто встречавшиеся, синдром высвобождения цитокинов, покраснение, раздражение горла, тремор – 12.1% (в группе сравнения – 11.2%).

Нарушения психики: бессонница – 14.1% (в группе сравнения – 12.2%).

Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности АЛТ – 13.1% (в группе сравнения – 15.3%).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель – 13.1% (в группе сравнения – 11.2%), носовое кровотечение 11.1% (в группе сравнения – 6.1 %), диспноэ – 10.1 % (в группе сравнения – 11.2%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД – 12.1% (в группе сравнения – 5.1%).

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь – 10.1% (в группе сравнения – 17.3%).

Инфузионные реакции. Все инфузионные реакции, наблюдавшиеся во время инфузии препарата Мабтера® или в течение 24 ч после нее, были 1 и 2 степени тяжести. Наиболее часто наблюдались синдром высвобождения цитокинов, покраснение, раздражение горла и тремор. Применение препарата Мабтера® в комбинации с в/в ГКС могло уменьшить частоту и тяжесть описанных нежелательных реакций.

Инфекции. Общая частота инфекций при применении препарата Мабтера® составила 210 на 100 пациенто--лет. Инфекции были преимущественно легкой или средней степени тяжести и чаще всего включали инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей и опоясывающий герпес. Частота серьезных инфекций при применении препарата Мабтера® составила 25 на 100 пациенто-лет. Среди серьезных инфекций при применении препарата Мабтера® наиболее часто сообщалось о пневмонии (4%).

Злокачественные заболевания. Частота новых случаев злокачественных заболеваний при применении препарата Мабтера® соответствует показателям в популяции и составляет 2.05 на 100 пациенто-лет.

Со стороны лабораторных показателей. Гипогаммаглобулинемия (снижение концентрации иммуноглобулинов ниже нижней границы нормы) IgA, IgG и IgM на 6 месяц терапии в группе препарата Мабтера® составила 27%, 58% и 51%, соответственно, по сравнению с 25%, 50% и 46% в группе сравнения. У пациентов с низкими концентрациями IgA, IgG и IgM не наблюдалось увеличения общей частоты инфекций или частоты серьезных инфекций.

Нейтропения 3 и 4 степени тяжести наблюдалась у 24% пациентов в группе препарата Мабтера® и у 23% пациентов в группе сравнения. У пациентов, получавших ритуксимаб, при этом не наблюдалось увеличения частоты серьезных инфекций, связанных с нейтропенией. Влияние ритуксимаба на развитие нейропении при повторном применении не исследовалось.

Пострегистрационное применение препарата Мабтера® при неходжкинской лимфоме и хроническом лимфолейкозе

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тяжелые сердечно-сосудистые явления, ассоциированные с инфузионными реакциями, такие как сердечная недостаточность и инфаркт миокарда, в основном у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе и/или получающих цитотоксическую химиотерапию; очень редко – васкулит, преимущественно кожный (лейкоцитокластический).

Со стороны органов дыхания: дыхательная недостаточность и легочные инфильтраты, обусловленные инфузионными реакциями; помимо нежелательных реакций со стороны легких, обусловленных инфузионными реакциями, наблюдалась интерстициальная болезнь легких, в ряде случаев с летальным исходом.

Со стороны кровеносной и лимфатической системы: обратимая острая тромбоцитопения, ассоциированная с инфузионными реакциями.

Со стороны кожи и ее придатков: редко – тяжелые буллезные реакции, включая токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом.

Со стороны нервной системы: редко – невропатия черепно-мозговых нервов в сочетании с периферической невропатией или без нее (выраженное снижение остроты зрения, слуха, поражение других органов чувств, парез лицевого нерва) в различные периоды терапии вплоть до нескольких месяцев после завершения курса лечения препаратом Мабтера®. У больных, получавших препарат Мабтера®, наблюдались случаи развития синдрома обратимой энцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRES)/синдрома обратимой лейкоэнцефалопатии с поражением задних отделов головного мозга (PRLS).

Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождаемые или нет повышением АД. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях больные имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как основное заболевание, повышенное АД, иммуносупрессивная терапия и/или химиотерапия.

Со стороны организма в целом и реакции в месте введения: редко – сывороточная болезнь.

Инфекции: реактивация вирусного гепатита В (в большинстве случаев при комбинации препарата Мабтера® и цитотоксической химиотерапии); а также другие тяжелые вирусные инфекции (первичная инфекция, реактивация вируса или обострение), некоторые из которых сопровождались летальным исходом, вызванные цитомегаловирусом, Varicella zoster, Herpes simplex, полиомавирусом JC (PML), вирусом гепатита С.

При назначении препарата Мабтера® по показаниям, не предусмотренным инструкцией по медицинскому применению, у пациентов с ранее диагностированной саркомой Капоши наблюдалось прогрессирование саркомы (большинство пациентов были ВИЧ-положительными).

Со стороны ЖКТ: перфорация желудка и/или кишечника (возможно с летальным исходом) при комбинации препарата Мабтера® с химиотерапией при неходжкинской лимфоме.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: редко – нейтропения, возникавшая через 4 недели после последнего введения ритуксимаба; преходящее повышение концентрации IgM у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема с последующим возвращением к его исходному значению через 4 месяца.

Пострегистрационное применение препарата Мабтера® при ревматоидном артрите, гранулематозе с полиангиитом (гранулематозе Вегенера) и микроскопическом полиангиите

Ниже приведены побочные реакции, которые наблюдались у пациентов с ревматоидным артритом при постмаркетинговом применении препарата Мабтера®, а также являются ожидаемыми, либо наблюдались у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и микроскопическим полиангиитом.

Инфекции: PML, реактивация вируса гепатита В.

Со стороны организма в целом, реакции в месте введения: реакции, напоминающие сывороточную болезнь; тяжелые инфузионные реакции, в ряде случаев с фатальным исходом.

Со стороны кожи и ее придатков: очень редко – токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: редко – нейтропения (включая тяжелые случаи с поздней манифестацией и случаи длительной нейтропении), некоторые из которых были ассоциированы с инфекциями, приводящими к фатальному исходу.

Со стороны нервной системы: у больных, получавших препарат Мабтера®, наблюдались случаи развития PRES/PRLS. Симптоматика включала нарушение зрения, головную боль, судороги и психические нарушения, сопровождающиеся или нет повышением АД. Подтвердить диагноз PRES/PRLS можно с помощью методов визуализации головного мозга. В описанных случаях больные имели факторы риска развития PRES/PRLS, такие как повышенное АД, иммуносупрессивная терапия и/или другая сопутствующая терапия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к ритуксимабу, любому компоненту препарата или белкам мыши;
- острые инфекционные заболевания;
- выраженный первичный или вторичный иммунодефицит;
- тяжелая сердечная недостаточность (IV класс по классификации NYHA) при ревматоидном артрите;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период грудного вскармливания;

С *осторожностью* применять при дыхательной недостаточности в анамнезе или опухолевой инфильтрации легких; при числе циркулирующих злокачественных клеток >25 000/мкл или высокой опухолевой нагрузке; нейтропении (менее 1500/мкл), тромбоцитопении (менее 75 000/мкл); при хронических инфекциях.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Иммуноглобулины G (IgG) способны проникать через плацентарный барьер.

Уровень В-клеток у новорожденных при назначении препарата Мабтера® женщинам при беременности не изучался.

У некоторых новорожденных, матери которых получали ритуксимаб при беременности, наблюдались временное истощение пула В-клеток и лимфоцитопения. В связи с этим препарат Мабтера® не следует назначать беременным женщинам, если только возможные преимущества терапии не превышают потенциальный риск.

В период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения препаратом Мабтера® **женщины детородного возраста** должны использовать эффективные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли ритуксимаб с грудным молоком. Учитывая, что иммуноглобулины класса IgG, циркулирующие в крови матери, выделяются с грудным молоком, препарат Мабтера® не следует применять в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Мабтера®). Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Мабтера®.

Препарат Мабтера® вводят под тщательным наблюдением онколога, гематолога или ревматолога при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий.

Неходжкинская лимфома и хронический лимфолейкоз

Инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Тяжелые инфузионные реакции трудно отличить от реакций гиперчувствительности или синдрома высвобождения цитокинов. Имеются сообщения о фатальных инфузионных реакциях, описанных в период пострегистрационного применения препарата. У большинства больных в пределах 0.5-2 ч после начала первой инфузии препарата Мабтера® появляется лихорадка с ознобом или дрожью. Тяжелые реакции включают симптомы со стороны легких, понижение АД, крапивницу, ангионевротический отек, тошноту, рвоту, слабость, головную боль, зуд, раздражение языка или отек глотки (сосудистый отек), ринит, приливы, боль в очагах заболевания и, в некоторых случаях, признаки синдрома быстрого лизиса опухоли. Инфузионные реакции исчезают после прерывания введения препарата Мабтера® и медикаментозной терапии (в т.ч. в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида, дифенгидрамина и ацетаминофена, бронходилататоров, ГКС и т.д.). В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествующей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч). У большинства больных с инфузионными реакциями, не угрожающими жизни, курс лечения ритуксимабом удалось полностью завершить. Продолжение терапии после полного исчезновения симптомов редко сопровождается повторным развитием тяжелых инфузионных реакций.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности при в/в введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные препараты и ГКС.

Побочное действие со стороны легких. Гипоксия, легочные инфильтраты и острая дыхательная недостаточность. Некоторым из этих явлений предшествовали тяжелый бронхоспазм и одышка. Возможно нарастание симптоматики со временем или клиническое ухудшение после первоначального улучшения. Больных с легочной симптоматикой или другими тяжелыми инфузионными реакциями следует тщательно наблюдать до полного разрешения симптомов. Острая дыхательная недостаточность может сопровождаться образованием интерстициальных инфильтратов в легких или отеком легких, часто проявляется в первые 1-2 ч после начала первой инфузии. При развитии тяжелых реакций со стороны легких инфузию ритуксимаба следует немедленно прекратить и назначить интенсивную симптоматическую терапию. Поскольку первоначальное улучшение клинической симптоматики может смениться ухудшением, больных следует тщательно наблюдать до разрешения легочной симптоматики.

Синдром быстрого лизиса опухоли. Мабтера® опосредует быстрый лизис доброкачественных или злокачественных CD20-положительных клеток. Синдром лизиса опухоли возможен после первой инфузии препарата Мабтера® у больных с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов. Синдром лизиса опухоли включает: гиперурикемию, гиперкалиемию, гипокальциемию, гиперфосфатемию, острую почечную недостаточность, повышение активности ЛДГ. Больные из группы риска (больные с высокой опухолевой нагрузкой или с числом циркулирующих злокачественных клеток >25 000/мкл, например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны) нуждаются в тщательном врачебном наблюдении и проведении регулярного лабораторного обследования. При развитии симптомов быстрого лизиса опухоли проводят соответствующую терапию. После полного купирования симптомов в ограниченном числе случаев терапию препаратом Мабтера® продолжали в сочетании с профилактикой синдрома быстрого лизиса опухоли.

Больным с большим числом циркулирующих злокачественных клеток (>25 000/мкл) *или высокой опухолевой нагрузкой* (например, с хроническим лимфолейкозом или лимфомой из клеток мантийной зоны), у которых риск чрезвычайно тяжелых инфузионных реакций может быть особенно высок, препарат Мабтера® следует назначать с крайней осторожностью, под тщательным наблюдением. Первую инфузию препарата таким пациентам следует вводить с меньшей скоростью или разделить дозу препарата на 2 дня во время первого цикла терапии и в каждые последующие циклы, если число циркулирующих злокачественных клеток сохраняется >25 000/мкл.

Побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы. В процессе инфузии требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии, аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда. Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии препарата Мабтера® следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Контроль форменных элементов крови. Хотя монотерапия препаратом Мабтера® не оказывает миелосупрессивного действия, необходимо с осторожностью подходить к назначению препарата при нейтропении менее 1500/мкл и/или тромбоцитопении менее 75 000/мкл, поскольку опыт его клинического применения у таких больных ограничен. Препарат Мабтера® применяли у пациентов после аутологичной пересадки костного мозга и в других группах риска с возможным нарушением функции костного мозга, не вызывая явлений миелотоксичности. В ходе лечения необходимо регулярно определять развернутый анализ периферической крови, включая подсчет количества тромбоцитов в соответствии с рутинной практикой.

Инфекции. Препарат Мабтера® не следует назначать пациентам с тяжелой острой инфекцией.

Гепатит В. При назначении комбинации препарата Мабтера® с химиотерапией отмечались реактивация вируса гепатита В или фульминантный гепатит (в т.ч. с фатальным исходом). Предрасполагающие факторы включали как стадию основного заболевания, так и цитотоксическую химиотерапию.

Перед назначением препарата Мабтера® всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Препарат Мабтера® не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом-гепатологом перед применением препарата Мабтера®; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). При применении препарата Мабтера® у пациентов с неходжкинской лимфомой и хроническим лимфолейкозом наблюдались случаи PML. Большинство пациентов получали препарат Мабтера® в сочетании с химиотерапией или в сочетании с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. При возникновении неврологических симптомов у таких больных необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога.

Кожные реакции. Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с летальным исходом. При выявлении данных реакций препарат Мабтера® следует отменить.

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами, после лечения препаратом Мабтера® не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться. У пациентов с рецидивирующей неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности наблюдалось снижение частоты ответа на введение столбнячного анатоксина и KHL-неоантигена (KHL-гемоцианин моллюска фиссурелии) по сравнению с пациентами, не получавшими Мабтеру (16% против 81% и 4% против 76% соответственно; критерий оценки – более чем 2-кратное повышение титра антител). Однако средняя величина титра антител к набору антигенов (Streptococcus pneumoniae, грипп А, паротит, краснуха, ветряная оспа) не изменялась как минимум в течение 6 месяцев после терапии препаратом Мабтера® (при сравнении с титром антител до лечения).

Ревматоидный артрит, гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) и микроскопический полиангиит

В отношении других аутоиммунных заболеваний эффективность и безопасность применения препарата Мабтера® не установлены.

Инфузионные реакции. Развитие инфузионных реакций может быть обусловлено высвобождением цитокинов и/или других медиаторов. Перед каждой инфузией препарата Мабтера® необходимо проводить премедикацию анальгетиком/антипиретиком и антигистаминным препаратом. Кроме того, перед каждой инфузией препаратом Мабтера® больные с ревматоидным артритом должны получать премедикацию ГКС для уменьшения частоты и тяжести инфузионных реакций.

В большинстве случаев инфузионные реакции у больных с ревматоидным артритом, были легкой или средней степени тяжести. В ходе постмаркетингового периода были зарегистрированы тяжелые инфузионные реакции с фатальным исходом. Необходимо тщательно наблюдать пациентов с ранее выявленными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также тех, у кого ранее отмечались побочные реакции со стороны сердца и легких. Наиболее часто наблюдались следующие инфузионные реакции: головная боль, зуд, ощущение першения в горле, приливы, сыпь, крапивница, повышение АД и лихорадка. Инфузионные реакции чаще наблюдались после первой инфузии любого курса лечения, чем после второй инфузии. Последующие инфузии препарата Мабтера® переносились легче, чем первые. Серьезные инфузионные реакции наблюдались менее чем у 1% больных, наиболее часто – во время первой инфузии первого цикла. Инфузионные реакции исчезают после замедления или прерывания введения препарата Мабтера® и медикаментозной терапии (антипиретических, антигистаминных средств и иногда кислорода, в/в введения 0.9% раствора натрия хлорида, бронходилататоров и при необходимости ГКС). При развитии инфузионных реакций, в зависимости от их тяжести и необходимого лечения, введение препарата Мабтера® следует временно приостановить или отменить.

В большинстве случаев после полного исчезновения симптоматики инфузию можно возобновить со скоростью, составляющей 50% от предшествовавшей (например, 50 мг/ч вместо 100 мг/ч).

Инфузионные реакции, наблюдавшиеся при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите, соответствовали уже описанным при ревматоидном артрите. Более низкая частота и тяжесть инфузионных реакций при гранулематозе с полиангиитом и микроскопическом полиангиите могла быть связана с применением высоких доз ГКС.

В связи с потенциальной возможностью развития анафилактических реакций и других реакций гиперчувствительности немедленного типа при в/в введении белковых препаратов необходимо иметь средства для их купирования: адреналин, антигистаминные и ГКС.

Побочное действие со стороны сердечно-сосудистой системы. Из-за возможности развития гипотензии не менее чем за 12 ч до инфузии препарата Мабтера® следует отменить антигипертензивные лекарственные средства.

Требуется тщательное наблюдение за пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе в связи с возможностью развития стенокардии или аритмии (трепетание и фибрилляция предсердий), сердечной недостаточности или инфаркта миокарда.

Инфекции. В связи с возможным увеличением риска инфекционных осложнений препарат Мабтера® не следует назначать пациентам с острой инфекцией или выраженным иммунодефицитом (гипогаммаглобулинемия или низкий уровень CD4, CD8). Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Мабтера® у пациентов с хронической инфекцией или при наличии условий, предрасполагающих для развития серьезных инфекций. При возникновении инфекционного осложнения следует назначить соответствующую терапию.

Гепатит В. При применении препарата Мабтера® у пациентов с ревматоидным артритом, гранулематозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом наблюдались случаи реактивации вируса гепатита В (в т.ч. с фатальным исходом). Перед назначением препарата Мабтера® всем пациентам следует пройти скрининг на гепатит В. Минимальный набор тестов должен включать определение HBsAg и HBcAb, в соответствии с местными рекомендациями перечень тестов может быть дополнен. Препарат Мабтера® не следует применять у пациентов с активным гепатитом В. Пациентам с положительными серологическими маркерами гепатита В следует проконсультироваться с врачом- гепатологом перед применением препарата Мабтера®; в отношении таких пациентов необходимо проводить соответствующий мониторинг и принимать меры по профилактике реактивации вируса гепатита В в соответствии с местными стандартами.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (PML). В период пострегистрационного применения препарата Мабтера® пациентами с аутоиммунными заболеваниями, в т.ч. с ревматоидным артритом, наблюдались фатальные случаи PML. Некоторые пациенты имели множественные факторы риска PML: сопутствующие заболевания, длительный прием иммуносупрессивной терапии или химиотерапии. Случаи PML зарегистрированы и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, не получающими препарат Мабтера®. При возникновении неврологических симптомов у таких больных необходимо провести дифференциальную диагностику для исключения PML и консультацию невролога.

Кожные реакции. Зарегистрированы случаи развития таких тяжелых кожных реакций как токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, в ряде случаев с фатальным исходом. При выявлении данных реакций препарат Мабтера® следует отменить.

Иммунизация. Безопасность и эффективность иммунизации живыми вирусными вакцинами, после лечения препаратом Мабтера® не изучалась. Вакцинация живыми вирусными вакцинами не рекомендуется. Возможна вакцинация инактивированными вакцинами, однако частота ответа может снижаться.

Перед применением препарата Мабтера® у больных с ревматоидным артритом следует изучить вакцинальный статус пациента и действовать согласно соответствующим рекомендациям. Вакцинацию следует завершить не менее чем за 4 недели до назначения ритуксимаба.

Через 6 месяцев терапии препаратом Мабтера® и метотрексатом наблюдалось снижение частоты ответа на введение полисахаридной пневмококковой вакцины (43% против 82%, как минимум 2 серотипа антител к пневмококку), KHL-неоантигена (KHL-гемоцианин моллюска фиссурелии) (34% против 80%) по сравнению с монотерапией метотрексатом. После терапии препаратом Мабтера® и метотрексатом частота ответа на введение столбнячного анатоксина была сходной с таковой после монотерапии метотрексатом (39% против 42%).

В случае необходимости вакцинация инактивированными вакцинами должна быть завершена не менее чем за 4 недели до повторного курса терапии.

Количество пациентов с ревматоидным артритом и положительным титром антител к Streptococcus pneumoniae, гриппу А, паротиту, краснухе, ветряной оспе и столбнячному токсину до и через 1 год после начала терапии препаратом Мабтера® не изменялось.

Антихимерные антитела. Появление антихимерных антител у большинства пациентов с ревматоидным артритом не сопровождалось клиническими проявлениями или увеличением риска реакций во время последующих инфузий, но редко их наличие может ассоциироваться с более тяжелыми аллергическими или инфузионными реакциями при повторных инфузиях во время следующих курсов и недостаточным эффектом в отношении снижения пула B-клеток при проведении последующих курсов терапии.

Пациенты с ревматоидным артритом, ранее не получавшие метотрексат. Мабтера® не рекомендована для лечения пациентов, ранее не получавших метотрексат, т.к. благоприятное соотношение польза/риск для данной категории больных не подтверждено.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

При применении препарата Мабтера® у детей наблюдалась гипогаммаглобулинемия, в ряде случаев в тяжелой форме, потребовавшей длительной заместительной терапии иммуноглобулинами. Последствия истощения пула B-клеток у детей неизвестны.

Утилизация

Утилизацию препарата Мабтера® следует проводить в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияет ли ритуксимаб на способность к управлению и работу с машинами и механизмами – неизвестно, хотя фармакологическая активность и описанные нежелательные явления не дают оснований предполагать такое влияние.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки у человека не наблюдались. Разовые дозы ритуксимаба более 1000 мг не изучались. Максимальную дозу 5000 мг назначали пациентам с хроническим лимфолейкозом, дополнительных данных по безопасности не получено. В связи с увеличением риска инфекционных осложнений при истощении пула B-лимфоцитов следует отменить инфузию препарата Мабтера®, наблюдать за состоянием пациента и назначить развернутый общий анализ крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данные о лекарственных взаимодействиях препарата Мабтера® ограничены.

У пациентов с хроническим лимфолейкозом при одновременном применении препарата Мабтера®, флударабина и циклофосфамида фармакокинетические показатели не изменяются.

Одновременный прием метотрексата не влияет на фармакокинетику ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом.

При назначении с другими моноклональными антителами с диагностической или лечебной целью больным, имеющим антитела против белков мыши или антихимерные антитела, увеличивается риск аллергических реакций.

У пациентов с ревматоидным артритом частота серьезных инфекций во время терапии препаратом Мабтера® (до терапии другими биологическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП)) составляет 6.1 на 100 пациенто-лет, в то время как во время последующей терапии другими БПВП – 4.9 на 100 пациенто-лет.

При введении препарата Мабтера® могут использоваться поливинилхлоридные или полиэтиленовые инфузионные системы или пакеты в силу совместимости материала с препаратом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности – 2 года 6 месяцев. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

☆МАГНЕ В6® (MAGNE B6®)

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гладкой блестящей поверхностью.

	1 таб.
магния лактата дигидрат	470 мг,
что эквивалентно содержанию Mg^{2+}	48 мг
пиридоксина гидрохлорид	5 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 115.6 мг, каолин тяжелый – 40 мг, акации камедь – 20 мг, карбоксиполиметилен 934 – 10 мг, тальк (магния гидросиликат) – 42.7 мг, магния стеарат – 6.7 мг.

Состав оболочки: камедь акации – 3.615 мг, сахароза – 214.969 мг, титана диоксид – 1.416 мг, тальк (магния гидросиликат) – следы, воск карнаубский (порошок) – следы.

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

✧ ***Раствор для приема внутрь*** в виде прозрачной жидкости коричневого цвета с запахом карамели.

	1 амп.
магния лактата дигидрат	186 мг
магния пидолат	936 мг,
что эквивалентно суммарному содержанию Mg^{2+}	100 мг
пиридоксина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия дисульфит – 15 мг, натрия сахаринат – 15 мг, ароматизатор вишнево-карамельный – 0.3 мл, вода очищенная – до 10 мл.

10 мл – ампулы двухконечные темного стекла (10) – вкладыши из картона (1) – пачки картонные.

МАГНЕ В6® /MAGNE B6®
магний (Mg++) - 48 мг + пиридоксина гидрохлорид - 5 мг
50 таблеток, покрытых оболочкой
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

МАГНЕ В6
магний (Mg++) – 100 мг + пиридоксина гидрохлорид – 10 мг
Раствор для приема внутрь
10 ампул по 10 мл
sanofi aventis

Препарат магния. Магний является жизненно важным элементом, который находится во всех тканях организма и необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ. В частности, участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц.

Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии (при повышенной физической и умственной нагрузке, стрессе, беременности, применении диуретиков).

Пиридоксин (витамин B_6) участвует во многих метаболических процессах, в регуляции метаболизма нервной системы. Улучшает всасывание магния из ЖКТ и его проникновение в клетки.

Содержание магния в сыворотке от 12 до 17 мг/л (0.5-0.7 ммоль/л) говорит об умеренной недостаточности магния; ниже 12 мг/л (0.5 ммоль/л) говорит о тяжелом дефиците магния.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Всасывание магния из ЖКТ составляет не более 50% от принимаемой внутрь дозы. В организме магний распределяется в основном во внутриклеточном пространстве (около 99%), из которых примерно 2/3 распределяется в костной ткани, а 1/3 находится в гладкой и поперечно-полосатой мышечной ткани.

Выведение

Магний выводится преимущественно мочой. С мочой выводится, по меньшей мере, 1/3 от принимаемой дозы магния.

ПОКАЗАНИЯ

- установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки, покрытые оболочкой: **взрослым** рекомендуют назначать по 6-8 таб./сут; **детям старше 6 лет (масса тела более 20 кг)** – 4-6 таб./сут.

Раствор для приема внутрь: **взрослым** рекомендуют назначать 3-4 ампулы/сут; **детям старше 1 года (масса тела более 10 кг)** – суточная доза составляет 10-30 мг магния/кг массы тела (0.4-1.2 ммоль магния/кг/сут) или 1-4 ампулы/сут.

Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема, принимать во время еды.

Лечение следует прекратить после нормализации концентрации магния в крови.

Таблетки следует запивать стаканом воды.

Раствор из ампул перед приемом растворяют в 1/2 стакана воды.

Самонадламывающиеся ампулы с Магне В6® не требуют использования пилочки. Чтобы открыть ампулу, следует взять ее за кончик, предварительно покрыв ее куском ткани и отломить резким движением сначала с одного заостренного конца, а затем с другого, предварительно направив открытый первым конец ампулы под углом в стакан с водой таким образом, чтобы отламываемый вторым кончик ампулы не находился над стаканом. После отламывания второго кончика ампулы ее содержимое свободно выльется в стакан.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны иммунной системы: очень редко (<0.01%) – аллергические реакции, включая кожные реакции.

Со стороны ЖКТ: неизвестная частота (по имеющимся данным не представляется возможным оценить частоту возникновения) – диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженная почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин);
- фенилкетонурия;
- детский возраст до 6 лет (для таблеток);
- детский возраст до 1 года (для раствора);
- непереносимость фруктозы (только для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахарозы);
- синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- дефицит сахаразы-изомальтазы (для препарата в форме таблеток из-за наличия в составе сахарозы);
- одновременный прием леводопы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* при умеренной степени почечной недостаточности, т.к. существует риск развития гипермагниемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинический опыт применения препарата у достаточного количества беременных женщин не выявил какого-либо неблагоприятного влияния на возникновение пороков развития плода или фетотоксического действия.

Магне В6® можно применять при беременности только в случае необходимости, по рекомендации врача.

Магний проникает в грудное молоко. Следует избегать применения препарата в период кормления грудью.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае тяжелой степени дефицита магния или синдрома мальабсорбции лечение начинают с в/в введения препаратов магния.

При сопутствующем дефиците кальция рекомендуется устранить дефицит магния до начала приема препаратов кальция или пищевых добавок, содержащих кальций.

При частом употреблении слабительных средств, алкоголя, напряженных физических и психических нагрузках возрастает потребность в магнии, что может привести к развитию дефицита магния в организме.

Информация для больных сахарным диабетом: таблетки, покрытые оболочкой, содержат сахарозу в качестве вспомогательного вещества.

Раствор для приема внутрь содержит сульфит, который может вызывать или усиливать проявления реакций аллергического типа, включая анафилактические реакции, особенно у больных группы риска.

При применении пиридоксина в высоких дозах (более 200 мг/сут) в течение длительного времени (в течение нескольких месяцев или в некоторых случаях – лет) может развиться сенсорная аксональная невропатия, которая сопровождается такими симптомами, как онемение, нарушения проприоцептивной чувствительности, тремор дистальных отелов конечностей и постепенно развивающаяся сенсорная атаксия (нарушения координации движений). Эти нарушения обычно являются обратимыми и проходят после прекращения приема витамина B_6.

Препарат в форме таблеток предназначен только для взрослых и детей старше 6 лет. Для детей младшего возраста (старше 1 года) рекомендуется применять препарат в форме раствора для приема внутрь.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не влияет. Особых рекомендаций нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При нормальной функции почек передозировка магния при его приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Выраженность симптомов зависит от концентрации магния в крови.

Симптомы: снижение АД, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, изменения на ЭКГ, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром.

Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

С леводопой: активность леводопы (если прием этого препарата не сочетается с приемом ингибиторов периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот). Следует избегать приема любого количества пиридоксина, если леводопа не принимается в сочетаниии с ингибиторами периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Нерекомендуемые комбинации

Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция, может ухудшать всасывание магния в кишечнике.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее 3 ч между приемом внутрь тетрациклина и Магне В6®, т.к. препараты магния уменьшают всасывание тетрациклинов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Таблетки, покрытые оболочкой, следует хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

Раствор для приема внутрь следует хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

Препарат нельзя применять после истечения срока годности.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

☆МАГНЕ В6® ФОРТЕ (MAGNE B6® FORTE)

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На изломе видны два слоя: оболочка белого цвета и таблеточная масса белого цвета.

	1 таб.
магния цитрат	618.43 мг,
что соответствует содержанию магния (Mg^{2+})	100 мг
пиридоксина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 50.57 мг, макрогол 6000 – 120 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 6 мПа.с – 14.08 мг, макрогол 6000 – 1.17 мг, титана диоксид (Е171) – 4.75 мг, тальк – следы.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

МАГНЕ В6® форте
магний (Mg++) – 100 мг + пиридоксина гидрохлорид – 10 мг
таблеток, покрытых плёночной оболочкой
SANOFI

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Магний является жизненно важным элементом, который необходим для нормального функционирования клеток, участвует в большинстве реакций обмена веществ.

В частности, он участвует в регуляции передачи нервных импульсов и в сокращении мышц. 1/3 количества магния, содержащегося в организме, накапливается в костной ткани.

Организм получает магний вместе с пищей. Недостаток магния в организме может наблюдаться при нарушении режима питания (диета) или при увеличении потребности в магнии.

Пиридоксин (витамин B_6) участвует во многих метаболических процессах, способствует улучшению всасывания магния из ЖКТ и его проникновению в клетки.

Содержание магния в сыворотке между 12 и 17 мг/л (1-1.4 мЭкв/л или 0.5-0.7 ммоль/л) указывает на умеренный дефицит магния; ниже 12 мг/л (1 мЭкв/л или 0.5 ммоль/л) – указывает на тяжелый дефицит магния.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Желудочно-кишечная абсорбция солей магния происходит частично путем пассивного механизма, в котором растворимость соли играет определяющую роль. Степень этой абсорбции не превосходит 50%.

Выводится преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

- установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями, сопровождающийся такими симптомами, как повышенная раздражительность, незначительные нарушения сна, желудочно-кишечные спазмы, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость, боли и спазмы мышц, ощущение покалывания в мышцах. Если через месяц лечения отсутствует уменьшение симптомов дефицита магния, продолжение лечения нецелесообразно.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды.

Взрослые: назначают 3-4 таб./сут, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела около 20 кг): назначают в дозе 10-30 мг/кг/сут (0.4-1.2 ммоль/кг/сут), т. е. 2-4 таб./сут, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Продолжительность лечения обычно составляет 1 месяц.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны иммунной системы: очень редко (<0.01%) – аллергические реакции, включая кожные реакции.

Со стороны ЖКТ: неизвестная частота (по имеющимся данным оценить частоту возникновения не представляется возможным) – диарея, боли в животе, тошнота, рвота, метеоризм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин);
- фенилкетонурия;
- возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы или недостаточность лактазы (в связи с присутствием в составе препарата лактозы);
- одновременный прием леводопы.

С *осторожностью:* умеренная почечная недостаточность (опасность развития гипермагниемии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинический опыт применения препарата у достаточного количества беременных женщин не выявил какого-либо неблагоприятного влияния на возникновение пороков развития плода или фетотоксического действия.

Магне В6® форте можно применять при беременности только в случае необходимости, по рекомендации врача.

Принимая во внимание, что магний проникает в грудное молоко, при необходимости приема препарата в период лактации рекомендуется прекратить кормление грудью.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

При умеренной почечной недостаточности следует принимать препарат с осторожностью из-за риска развития гипермагниемии.

При одновременном дефиците кальция и магния дефицит магния следует восполнять до начала приема препаратов кальция или пищевых добавок, содержащих кальций.

При применении пиридоксина в высоких дозах (более 200 мг/сут) в течение длительного времени (в течение нескольких месяцев или в некоторых случаях – лет) может развиться сенсорная аксональная невропатия, которая сопровождается такими симптомами, как онемение и нарушения проприоцептивной чувствительности, тремор дистальных отелов конечностей и постепенно развивающаяся сенсорная атаксия (нарушения координации движений). Эти нарушения обычно являются обратимыми и проходят после прекращения приема витамина B_6.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не влияет. Особых рекомендаций нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При нормальной функции почек передозировка магния при приеме внутрь обычно не приводит к возникновению токсических реакций. Однако в случае почечной недостаточности возможно развитие отравления магнием. Выраженность симптомов зависит от концентрации магния в крови.

Симптомы: снижение АД, тошнота, рвота, угнетение ЦНС, снижение рефлексов, изменения на ЭКГ, угнетение дыхания, кома, остановка сердца и паралич дыхания, анурический синдром.

Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

С леводопой: активность леводопы ингибируется пиридоксином (если прием этого препарата не сочетается с приемом ингибиторов периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот). Следует избегать приема любого количества пиридоксина, если леводопа не принимается в сочетании с ингибиторами периферической декарбоксилазы ароматических L-аминокислот.

Нерекомендуемые комбинации

Одновременное применение препаратов, содержащих фосфаты или соли кальция может ухудшать всасывание магния в кишечнике.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При назначении внутрь тетрациклинов необходимо соблюдать интервал не менее 3 ч между приемом внутрь тетрациклина и Магне В6® форте, т.к. препараты магния уменьшают всасывание тетрациклинов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

МАГНЕВИСТ® (MAGNEVIST)

GADOPENTETATE DIMEGLUMINE

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный или почти бесцветный.

	1 мл
гадопентетат димеглюмина	469.01 мг (0.5 ммоль)

осмоляльность при 37°С – 1.96 Осм/кг H_2O
вязкость при 20°С – 4.9 мПа×сек, при 37°С – 2.9 мПа×сек
плотность при 20°С – 1.21 г/мл, при 37°С – 1.195 г/мл
pH 7.0-7.9

Вспомогательные вещества: меглюмин (соответствует 196.21 мг общего меглюмина) – 0.99 мг, пентетовая кислота (ДТПА) – 0.4 мг, вода д/и – 738.5 мг.

15 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
20 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
10 мл – шприцы стеклянные (1) – контейнеры (10) – пачки картонные.
15 мл – шприцы стеклянные (1) – контейнеры (10) – пачки картонные.
20 мл – шприцы стеклянные (1) – контейнеры (10) – пачки картонные.

☆МАГНЕРОТ® (MAGNEROT)

OROTIC ACID, MAGNESIUM SALT

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
Mauermann Arzneimittel KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фасками на обеих сторонах и риской с одной стороны.

	1 таб.
магния оротата дигидрат	500 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 2.5 мг, кармеллоза натрия – 10 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 67.5 мг, крахмал кукурузный – 22.5 мг, повидон К30 – 30 мг, лактозы моногидрат – 50 мг, натрия цикламат – 1.5 мг, тальк – 18.75 мг, магния стеарат – 1.63 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат магния. Магний является важнейшим макроэлементом. Необходим для обеспечения многих энергетических процессов, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот.

Магний принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая

20 таблеток
МАГНЕРОТ®
магния оротата дигидрат 500 мг
Для приёма внутрь.
WÖRWAG PHARMA

нервно-мышечную передачу. Особый интерес магний представляет как естественный физиологический антагонист кальция. Магний контролирует нормальное функционирование клеток миокарда; участвует в регуляции сократительной функции миокарда. В стрессовых ситуациях выводится повышенное количество свободного ионизированного магния, в связи с чем дополнительное количество магния способствует повышению резистентности к стрессу.

Дефицит магния приводит к нейромышечным нарушениям (моторной и сенсорной повышенной возбудимости, судорогам, парестезии), психологическим изменениям (состоянию депрессии, спутанности сознания и галлюцинациям), сердечно-сосудистым заболеваниям (желудочковой экстрасистолии, тахикардии, повышенной чувствительности к сердечным гликозидам). Дефицит магния при беременности увеличивает вероятность токсикоза и преждевременных родов.

Соли оротовой кислоты участвуют в процессе обмена веществ. Кроме того соли оротовой кислоты необходимы для фиксации магния на АТФ в клетке и проявления его действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывается приблизительно 35-40% от принятой дозы. Гипомагниемия стимулирует всасывание ионов магния. Присутствие солей оротовой кислоты, способствуют улучшению всасывания магния.

Магний выводится почками, выведение уменьшается при дефиците магния и увеличивается при его избытке.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии и для профилактики следующих заболеваний:

- инфаркт миокарда, стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- аритмии, вызванные дефицитом магния;
- спастические состояния – боли и спазмы мышц (в т.ч. ангиоспазм);
- атеросклероз;
- артериит;
- нарушения липидного обмена.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают по 2 таб. 3 раза/сут в течение 7 дней, затем – по 1 таб. 2-3 раза/сут ежедневно. Продолжительность курса лечения – не менее 4-6 недель. При необходимости Магнерот® можно применять длительное время.

При *ночных судорогах икроножных мышц* рекомендуют принимать вечером 2-3 таб. препарата.

Таблетки следует принимать внутрь, до еды, запивая небольшим количеством жидкости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: неустойчивый стул и диарея (при приеме препарата в высоких дозах), которые обычно проходят самостоятельно при снижении дозы.

Прочие: возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- мочекаменная болезнь;
- нарушения функции почек;
- предрасположенность к образованию кальциево-магниево-аммониево-фосфатных камней;
- цирроз печени с асцитом;
- детский возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Препарат содержит лактозу, поэтому не следует назначать его пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение Магнерота при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям, поскольку в эти периоды потребность в магнии значительно увеличивается. Если его содержание не сбалансировано, то это может привести к серьезным осложнениям, в т.ч. невынашиванию беременности.

Применение препарата при беременности и в период лактации возможно, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Магнерот® можно применять длительное время.

Следует учитывать, что к дефициту магния в организме могут приводить заболевания ЖКТ; потребление пищевых продуктов со сниженным содержанием магния; занятия спортом (из-за повышенного потоотделения); хронический алкоголизм (из-за уменьшения резорбции магния в почечных канальцах и усиления выведения ионов магния из организма); прием некоторых лекарственных средств (сердечные гликозиды, аминогликозидные антибиотики, пероральные контрацептивы, диуретики, слабительные, глюкокортикостероиды); состояния, требующие повышенного потребления магния (гиподинамия, стресс, беременность и лактация); длительное пребывание на солнце.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к вождению автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При нормальной функции почек прием магния внутрь не вызывает токсических реакций. Отравление магнием может развиваться при почечной недостаточности. Токсические эффекты в основном зависят от концентрации магния в сыворотке крови.

Симптомы: снижение АД, тошнота, рвота, депрессия, замедление рефлексов, угнетение дыхания, кома, остановка сердца, анурический синдром.

Лечение: регидратация, форсированный диурез. При почечной недостаточности необходим гемодиализ или перитонеальный диализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме магнийсодержащих препаратов с препаратами железа, натрия фторида и тетрациклинами может снижаться абсорбция последних. Поэтому следует принимать препараты с интервалом 2-3 ч.

Пероральные контрацептивы, диуретики, миорелаксанты, ГКС, инсулин снижают эффект препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить при температуре не выше 25°С, в недоступном для детей месте. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG
117587 Москва
Варшавское ш. 125 Ж, корп. 6, эт. 11
Тел.: (495) 382-85-56; Факс: (495) 382-28-01

МАКРОПЕН® (MACROPEN)

MIDECAMYCIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или ВЕКТОР-МЕДИКА ЗАО (Россия)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, со скошенными краями и насечкой на одной стороне; на изломе – белая масса с шероховатой поверхностью.

	1 таб.
мидекамицин	400 мг

Вспомогательные вещества: полакрилин калия, магния стеарат, тальк, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: сополимер метакриловой кислоты, макрогол, титана диоксид, тальк.

8 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

МАКСАМИН ФОРТЕ (MAXAMIN FORTE)

зарегистрировано и произведено
ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** красного цвета, круглые, двояковыпуклые, с равномерным покрытием, хорошо отполированные; на изломе – ядро темно-желтого цвета с белыми и буро-зелеными вкраплениями, два слоя оболочки (белого и красного цвета).

	1 таб.
ретинола ацетат (вит. A)	10 000 МЕ
токоферола ацетат (вит. E)	15 мг
колекальциферол (вит. D_3)	1000 МЕ
аскорбиновая кислота (вит. C)	150 мг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	10 мг
рибофлавин (вит. B_2)	10 мг
кальция пантотенат (вит. B_5)	10 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	3 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	1.5 мг
цианокобаламин (вит. B_{12})	15 мкг
никотинамид (вит. PP)	45 мг
кальций (в форме фосфата)	51.3 мг
магний (в форме оксида)	33.16 мг
железо (в форме сульфата)	32 мг
медь (в форме сульфата)	3.93 мг
цинк (в форме сульфата)	50 мг
марганец (в форме сульфата)	4.06 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 20 мг, магния стеарат – 2.66 мг, тальк – 40.875 мг, крахмал – 6.66 мг.

Состав оболочки: этилцеллюлоза – 20 мг, тальк – 40.875 мг, акации порошок – 10.416 мг, сукроза – 126 мг, каолин светлый – 45 мг, титана диоксид – 21.66 мг, крахмал – 6.66 мг, парафин светлый жидкий – 0.066 мг, парафин твердый – 0.166 мг, краситель Понсо 4R – 0.3625 мг.

10 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (10) – пачки картонные.

Поливитаминно-минеральный комплекс
МАКСАМИН® ФОРТЕ

МАЛЬТОФЕР® (MALTOFER)

зарегистрировано
VIFOR (International) Inc. (Швейцария)
произведено
VIFOR S.A. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли для приема внутрь темно-коричневого цвета.

	1 капля	**1 мл (20 капель)**
железо (в форме железа (III) гидроксида полимальтозата)	2.5 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 50 мг, метил-п-гидроксибензоат натрия – 2 мг, пропил-п-гидроксибензоат натрия – 0.22 мг, ароматизатор кремовый – 3 мг, натрия гидроксид – до pH 5.5-7.0, вода очищенная – до 1 мл.

30 мл – флаконы темного стекла с дозатором (1) – пачки картонные.

Сироп темно-коричневого цвета.

	1 мл
железо (в форме железа (III) гидроксида полимальтозата)	10 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 200 мг, сорбита раствор 70% – 400 мг, метил-п-гидроксибензоат – 0.583 мг, пропил-п-гидроксибензоат – 0.167 мг, этанол 96% – 3.25 мг, ароматизатор кремовый – 3 мг, натрия гидроксид – до pH 5.0-7.0, вода очищенная – до 1 мл.

150 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерным колпачком – пачки картонные.

Таблетки жевательные коричневого цвета, плоскоцилиндрические, с включениями белого цвета и риской.

	1 таб.
железо (в форме железа (III) гидроксида полимальтозата)	100 мг

Вспомогательные вещества: декстраты, макрогол 6000, тальк очищенный, натрия цикламат, ванилин, какао порошок, ароматизатор шоколадный, целлюлоза микрокристаллическая.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Мальтофер®
Vifor
Мальтофер®
Капли
30 мл

Мальтофер®
Сироп
10 мг/мл
1 мл содержит
10 мг железа (III)
Vifor
Мальтофер®
Сироп 10 мг/мл
150 мл

Мальтофер®
Таблетки жевательные
100 мг
30 таблеток
Vifor
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат железа. Содержит железо в виде полимальтозного комплекса железа (III) гидроксида. Данный макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет железо в виде свободных ионов в ЖКТ. Структура активного вещества препарата Мальтофер® сходна с естественным соединением железа ферритина. Благодаря такому сходству, железо (III) поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. Всосавшееся железо связывается с ферритином и депонируется в организме, преимущественно в печени. Затем, в костном мозге оно включается в состав гемоглобина.

Железо, входящее в состав полимальтозного комплекса железа (III) гидроксида не обладает прооксидантными свойствами, в отличие от простых солей железа.

Существует корреляция между выраженностью дефицита железа и уровнем его всасывания (чем больше выраженность дефицита железа, тем лучше всасывание). Наиболее активный процесс всасывания происходит в двенадцатиперстной и тонкой кишке.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Железо, содержащееся в препарате Мальтофер®, поступает в кровь путем активного транспорта. Степень абсорбции зависит от степени дефицита железа (чем больше выраженность дефицита железа, тем больше всасывание) и от величины дозы (чем выше доза, тем меньше всасывание). Невсосавшееся железо выводится с каловыми массами.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение латентного и клинически выраженного дефицита железа (железодефицитной анемии);
- профилактика дефицита железа при беременности, в период лактации, у женщин детородного возраста, у детей, подростков, у взрослых (например, вегетарианцев и пожилых людей).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь во время или сразу после еды.

Капли и сироп можно смешивать с фруктовыми, овощными соками или безалкогольными напитками. Таблетки жевательные можно разжевывать или глотать целиком.

Суточная доза препарата зависит от степени дефицита железа (таблица).

Категория больных	Форма препарата	Железодефицитная анемия	Латентный дефицит железа	Профилактика
Недоношенные дети	Капли	1-2 капли/кг в течение 3-5 мес	–	–
Дети до 1 года	Капли	10-20 капель	6-10 капель	6-10 капель
	Сироп	2.5-5 мл	*	*
	Содержание железа	*(25-50 мг)*	*(15-25 мг)*	*(15-25 мг)*
Дети от 1 года до 12 лет	Капли	20-40 капель	10-20 капель	10-20 капель
	Сироп	5-10 мл	2.5-5 мл	2.5-5 мл
	Содержание железа	*(50-100 мг)*	*(25-50 мг)*	*(25-50 мг)*
Дети старше 12 лет	Капли	40-120 капель	20-40 капель	20-40 капель
	Сироп	10-30 мл	5-10 мл	5-10 мл
	Содержание железа	*(100-300 мг)*	*(50-100 мг)*	*(50-100 мг)*
Взрослые, (в т.ч. кормящие женщины)	Капли	40-120 капель	20-40 капель	20-40 капель
	Сироп	10-30 мл	5-10 мл	5-10 мл
	Таблетки	1-3 таб.	1 таб.	**
	Содержание железа	*(100-300 мг)*	*(50-100 мг)*	*(50-100 мг)*
Беременные женщины	Капли	80-120 капель	40 капель	40 капель
	Сироп	20-30 мл	10 мл	10 мл
	Таблетки	2-3 таб.	1 таб.	1 таб.
	Содержание железа	*(200-300 мг)*	*(100 мг)*	*(100 мг)*

* В связи с необходимостью назначения очень малых доз по этим показаниям рекомендуется использовать препарат Мальтофер® капли для приема внутрь.

** В связи с необходимостью назначения малых доз по этим показаниям рекомендуется использовать препарат Мальтофер® капли для приема внутрь или Мальтофер® сироп.

Продолжительность лечения клинически выраженного *дефицита железа (железодефицитной анемии)* составляет 3-5 мес, до нормализации уровня гемоглобина. После этого прием препарата следует продолжить в дозе, предназначенной для лечения латентного дефицита железа в течение еще нескольких месяцев, а для *беременных*, как минимум до родов для восстановления запасов железа.

Продолжительность лечения *латентного дефицита железа* составляет 1-2 мес.

В случае клинически выраженной недостаточности железа, нормализация уровня гемоглобина и восполнение запасов железа происходит лишь спустя 2-3 мес после начала лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: очень редко (≥0.001% и <0.01%) – симптомы раздражения ЖКТ, такие как ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея; возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением невсосавшегося железа (клинического значения не имеет).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- переизбыток железа (например, гемосидероз и гемохроматоз);
- нарушение утилизации железа (например, свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия);
- нежелезодефицитные анемии (например, гемолитическая анемия или мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина B_{12});
- непереносимость или гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В контролируемых исследованиях у беременных женщин после I триместра беременности не было отмечено нежелательного влияния препарата на мать и плод. Нет данных о нежелательном влиянии препарата на плод в I триместре беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении препарата больным сахарным диабетом следует учитывать, что 1 мл капель для приема внутрь содержит 0.01 ХЕ, 1 мл сиропа – 0.04 ХЕ, 1 таблетка жевательная – 0.04 ХЕ.

Мальтофер® не вызывает окрашивания эмали зубов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени в случаях передозировки препарата не сообщалось ни об интоксикации, ни о признаках перегрузки железом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности капель для приема внутрь, таблеток жевательных – 5 лет; сиропа – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

МАЛЬТОФЕР® (MALTOFER) для инъекций

зарегистрировано и произведено
VIFOR (International) Inc. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций коричневого цвета.

	1 мл	1 амп.
железо (в форме железа (III) гидроксида полимальтозата)...........	50 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид/хлористоводородная кислота – до pH 5.2-6.5, вода д/и – до 1 мл.

2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – пачки картонные.

Мальтофер®
Железа(III) гидроксид полимальтозат
100 мг железа
2 мл
Раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл
Стерильно
В упаковке: 5 ампул по 2 мл
100 мг железа в одной ампуле
Vifor Pharma
Мальтофер

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат железа. После в/м введения железа (III) гидроксид полимальтозат поступает в кровоток через лимфатическую систему. Из плазмы макромолекулярный комплекс попадает в ретикуло-эндотелиальную систему, где расщепляется на гидроксид железа и полимальтозу. Медленное высвобождение железа является причиной его хорошей переносимости. В печени включается в состав гемоглобина, миоглобина и железосодержащих ферментов, а также депонируется в организме в виде ферритина. В крови железо связывается с трансферрином, в костном мозге включается в гемоглобин и используется в процессе эритропоэза.

Хорошо известно, что включение железа в протопорфирин зависит от степени тяжести железодефицитной анемии. Оно интенсивное в случае низкого уровня гемоглобина и уменьшается по мере нормализации уровня гемоглобина.

Реакция со стороны показателей крови при парентеральном введении железа происходит не быстрее, чем при пероральном применении солей железа у пациентов, у которых они эффективны.

Степень утилизации железа не может быть выше, чем железосвязывающая способность транспортных белков.

Влияние почечной и печеночной недостаточности на фармакологические свойства железа (III) гидроксида полимальтозата не известны.

Как и другие препараты железа, Мальтофер® не оказывает влияния на эритропоэз и неэффективен при анемиях, не связанных с дефицитом железа. Токсичность препарата очень низкая. При в/в введении препарата Мальтофер® LD_{50} у белых мышей составила > 2500 мг железа на кг массы тела, что в 100 раз ниже, чем для простых солей железа.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После в/м инъекции C_{max} железа достигается примерно через 24 ч.

В крови железо связывается с трансферрином, в тканях депонируется в составе ферритина, в костном мозге включается в гемоглобин.

В малых количествах неизмененный комплекс может проходить через плацентарный барьер и незначительные его количества попадают в грудное молоко. Железо, связанное с трансферрином, может проходить через плацентарный барьер, а в составе лактоферрина попадает в грудное молоко в небольших количествах.

Метаболизм и выведение

Из плазмы макромолекулярный комплекс попадает в ретикуло-эндотелиальную систему, где расщепляется на составляющие: гидроксид железа и полимальтозу.

Выводятся из организма лишь небольшие количества железа.

Полимальтоза метаболизируется путем окисления или выводится.

Данных по фармакокинетике препарата у больных железодефицитной анемией нет.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение дефицита железа в случае недостаточной эффективности, неэффективности или невозможности перорального приема железосодержащих препаратов, в т.ч.:
- при мальабсорбции;
- у пациентов, которые не согласны длительно и регулярно применять пероральные препараты железа;
- у пациентов с заболеваниями ЖКТ (например, язвенным колитом), у которых препараты железа для приема внутрь могут спровоцировать обострение заболевания.

Мальтофер® для инъекций применяют только при подтвержденном соответствующими исследованиями железодефицитном состоянии (например, определение уровня ферритина сыворотки, гемоглобина, гематокрита или количества эритроцитов, а также их параметров – среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в эритроците).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят в/м.

Перед первым введением терапевтической дозы необходимо провести **в/м тест**: **взрослым** вводят от 1/4 до 1/2 дозы препарата (от 25 до 50 мг железа (0.5-1 мл)), **детям с 4 месяцев** - половину суточной дозы. При отсутствии побочных реакций в течение 15 мин после введения можно вводить оставшуюся часть начальной дозы препарата.

Во время инъекции необходимо обеспечить наличие средств для оказания неотложной помощи при развитии анафилактического шока.

Доза препарата рассчитывается индивидуально и адаптируется в соответствии с общим дефицитом железа по следующей формуле:

Общий дефицит железа (мг) = масса тела (кг) × (нормальный уровень Hb – уровень Hb больного) (г/л) × 0.24* + железо запасов (мг)

При массе тела менее 35 кг: нормальный Hb = 130 г/л, что соответствует депонированному железу = 15 мг/кг массы тела

При массе тела более 35 кг: нормальный уровень Hb = 150 г/л, что соответствует депонированному железу = 500 мг

* Фактор 0.24 = 0.0034×0.07×1000 (содержание железа в гемоглобине = 0.34%/объем крови =7% от массы тела/фактор 1000 = перевод из г в мг)

Общее количество ампул для введения = общий дефицит железа (мг)/100 мг.

Масса тела (кг)	Общее количество ампул для введения			
	Hb 60 г/л	Hb 75 г/л	Hb 90 г/л	Hb 105 г/л
5	1.5	1.5	1.5	1
10	3	3	2.5	2
15	5	4.5	3.5	3
20	6.5	5.5	5	4
25	8	7	6	5.5
30	9.5	8.5	7.5	6.5
35	12.5	11.5	10	9
40	13.5	12	11	9.5
45	15	13	11.5	10
50	16	14	12	10.5
55	17	15	13	11
60	18	16	13.5	11.5
65	19	16.5	14.5	12
70	20	17.5	15	12.5
75	21	18.5	16	13
80	22.5	19.5	16.5	13.5
85	23.5	20.5	17	14
90	24.5	21.5	18	14.5

Если необходимая доза превышает максимальную суточную дозу, то введение препарата должно быть дробным.

Взрослым назначают по 1 ампуле ежедневно (2.0 мл = 100 мг железа).

Для детей с 4 месяцев доза определяется в зависимости от массы тела.

Максимально допустимые суточные дозы:

Дети с массой тела до 6 кг	1/4 ампулы (0.5 мл = 25 мг железа)
Дети с массой тела от 5 до 10 кг	1/2 ампулы (1.0 мл = 50 мг железа)
Дети с массой тела от 10 до 45 кг	1 ампула (2.0 мл = 100 мг железа)
Взрослые	2 ампулы (4.0 мл = 200 мг железа)

Если терапевтический ответ со стороны гематологических параметров отсутствует через 1-2 недели (например, увеличение уровня Hb примерно на 0.1 г/дл в день), то первоначальный диагноз следует пересмотреть. Общая доза препарата на курс лечения не должна превышать рассчитанное количество ампул.

Техника проведения инъекции

Техника инъекции имеет решающее значение. В результате неправильного введения препарата могут возникнуть болевые ощущения и окрашивание кожи в месте инъекции. Описанная ниже методика вентро-ягодичной инъекции рекомендована вместо общепринятой (в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы).

Длина иглы должна быть не менее 5-6 см. Просвет иглы не должен быть широким. Для детей, а также для взрослых с небольшой массой тела, иглы должны быть короче и тоньше.

Инструменты дезинфицируются обычным методом.

В соответствии с рекомендациями Hochstetter, место инъекции определяется следующим образом: по линии позвоночного столба на уровне, соответствующем пояснично-подвздошному сочленению, зафиксировать точку А. Если больной лежит на правом боку, то следует расположить средний палец левой руки в точке А. Отставить указательный палец от среднего так, чтобы он находился под линией подвздошного гребня в точке В.

Треугольник, располагающийся между проксимальными фалангами, средним и указательным пальцами является местом инъекции.

Прежде чем ввести иглу, следует сдвинуть кожу примерно на 2 см для того, чтобы хорошо закрыть канал прокола после извлечения иглы. Это предотвращает проникновение введенного раствора в подкожные ткани и окрашивание кожи.

Расположить иглу вертикально по отношению к поверхности кожи, под большим углом к точке подвздошного сочленения, чем к точке бедренного сустава.

После инъекции медленно извлечь иглу и прижимать пальцем участок кожи, прилегающий к месту инъекции, примерно в течение 5 мин.

После инъекции пациенту необходимо подвигаться.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны организма в целом: редко – боли в суставах, увеличение лимфатических узлов, лихорадка, головные боли, недомогание; очень редко – аллергические или анафилактические реакции.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота (купируются при симптоматической терапии).

Местные реакции: нарушение техники введения препарата может привести к окрашиванию кожи, появлению болезненности и воспалению в месте инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- анемии, не связанные с дефицитом железа (например, гемолитическая анемия, мегалобластная анемия, вызванная недостаточностью витамина B_{12}, нарушения эритропоэза, гипоплазия костного мозга);
- избыток железа (т.е. гемохроматоз, гемосидероз);
- нарушение утилизации железа (например, сидероахрестическая анемия, талассемия, свинцовая анемия, поздняя порфирия кожи);
- синдром Ослера-Рандю-Вебера;
- хронический полиартрит;
- бронхиальная астма;
- инфекционные болезни почек в острой стадии;
- неконтролируемый гиперпаратиреоз;
- декомпенсированный цирроз печени;
- инфекционный гепатит;
- I триместр беременности;
- в/в введение;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан в I триместре беременности.

Категория C. Экспериментальное изучение влияния на репродуктивность, а также контролируемые исследования у беременных женщин с данным препаратом не проводились. Поэтому применение препарата Мальтофер® возможно лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

В малых количествах неизмененное железо из полимальтозного комплекса может проникать в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Парентеральные препараты железа могут вызывать аллергические и анафилактические реакции. В случае умеренно выраженных аллергических реакций, следует назначить антигистаминные препараты; при развитии тяжелой анафилактической реакции необходимо немедленное введение эпинефрина (адреналина). При введении необходимо обеспечить наличие средств сердечно-легочной реанимации.

С осторожностью следует вводить препарат пациентам с аллергией, а также печеночной и почечной недостаточностью.

Побочные эффекты, возникающие у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, могут усугубить течение основного заболевания.

Больные бронхиальной астмой или имеющие низкую железосвязывающую способность сыворотки и/или недостаточность фолиевой кислоты относятся к группе высокого риска развития аллергических или анафилактических реакций.

Перед использованием препарата ампулы следует осмотреть на наличие осадка и повреждения. Использовать можно лишь ампулы без осадка и повреждений. После вскрытия ампулы раствор для инъекций следует вводить немедленно.

Мальтофер® для инъекций не следует смешивать с другими терапевтическими препаратами.

Использование в педиатрии

У детей парентеральное применение препаратов железа может отрицательно влиять на течение инфекционного процесса.

Не рекомендуется назначать препарат **детям в возрасте до 4 месяцев** вследствие отсутствия опыта применения у этой категории пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние на способность к управлению автотранспортом или работе с механизмами маловероятно.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

К настоящему времени о случаях передозировки железом не сообщалось.

Симптомы: при передозировке возможно острое перенасыщение железом, которое проявляется симптомами гемосидероза. Хронический избыток железа приводит к развитию гемохроматоза. Это может произойти при постановке ошибочного диагноза железодефицитной анемии в случае устойчивой к лечению анемии.

Лечение: гемохроматоз следует лечить так же как талассемию – в/в введением дефероксамина.

Комплекс железа (III) гидроксид полимальтозат не выводится из организма при гемодиализе из-за высокой молекулярной массы. Периодический контроль уровня ферритина сыворотки может помочь в своевременном распознавании прогрессирующего накопления железа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Как и все другие парентеральные препараты железа, Мальтофер® не следует применять одновременно с пероральными препаратами железа, поскольку всасывание последних из ЖКТ уменьшается. Поэтому лечение пероральными препаратами железа следует начинать не ранее чем через 1 неделю после последней инъекции.

Одновременный прием ингибиторов АПФ (например, эналаприла) может вызвать усиление системных эффектов парентеральных препаратов железа.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°С; не замораживать. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

МАЛЬТОФЕР® (MALTOFER)

зарегистрировано
VIFOR (International) Inc. (Швейцария)
произведено
GEYMONAT (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для приема внутрь темно-коричневого цвета.

	1 мл	1 фл.
железа (III) гидроксид полимальтозат	71.4 мг	357 мг,
эквивалентно содержанию железа	20 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 100.0 мг, сорбита раствор 70% – 200.0 мг, натрия метилпарагидроксибензоат – 1.54 мг, натрия пропилпарагидроксибензоат – 0.17 мг, ароматизатор кремовый – 3.0 мг, натрия гидроксид – до pH 4.5-7.0, вода очищенная – до 1 мл.

5 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.

МАЛЬТОФЕР® ФОЛ (MALTOFER FOL)

зарегистрировано
VIFOR (International) Inc. (Швейцария)
произведено
VIFOR S.A. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки жевательные круглые, плоские, коричневого цвета с вкраплениями белого цвета, с риской.

	1 таб.
железа (III) гидроксид полимальтозат	357 мг,
эквивалентно содержанию железа	100 мг
фолиевая кислота	0.35 мг

Вспомогательные вещества: декстраты – 232.0 мг, макрогол 6000 – 37.00 мг, тальк очищенный – 21.0 мг, натрия цикламат – 9.0 мг, ванилин – 2.9 мг, какао порошок – 29.0 мг, ароматизатор шоколадный – 0.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – до 730.0 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Мальтофер® Фол
Таблетки жевательные
100 мг + 0,35 мг
30 таблеток
Vifor International
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, стимулирует эритропоэз при железодефицитной анемии.

Железа (III) гидроксид полимальтозат

Мальтофер® Фол содержит железо в виде в форме железа (III) гидроксида полимальтозата. Данный макромолекулярный комплекс стабилен и не выделяет большого количества железа в виде свободных ионов в ЖКТ. Структура активного вещества препарата Мальтофер® Фол сходна с естественным соединением железа – ферритином. Благодаря такому сходству железо (III) поступает из кишечника в кровь только путем активного всасывания, что объясняет невозможность передозировки препарата (и интоксикации) в отличие от простых солей железа, всасывание которых происходит по градиенту концентрации.

Железа (III) гидроксид полимальтозат является декстрином железа, в отличие от железа (II) гидроксида полиизомальтозата – декстрана железа, не содержит декстранов, обусловливающих большую вероятность развития анафилактических реакций. Снаружи многоядерные центры гидроксида Fe (III) окружаются многими нековалентно связанными молекулами полимальтозы, образуя комплекс с общей молекулярной массой 50 тыс. дальтон, который является настолько большим, что его диффузия через мембраны слизистой оболочки кишечника приблизительно в 40 раз меньше, чем у гексагидрата Fe (II).

Всосавшееся железо связывается с ферритином и депонируется в организме, преимущественно в печени. Затем в костном мозге оно включается в состав гемоглобина.

Железо, входящее в состав железа (III) гидроксида полимальтозата, не обладает прооксидантными свойствами, в отличие от простых солей железа, что приводит к снижению окисления ЛПНП и ЛПОНП.

Быстро восполняет дефицит железа в организме, стимулирует эритропоэз, восстанавливает гемоглобин.

Мальтофер® Фол не вызывает окрашивания эмали зубов.

Фолиевая кислота

Витамин группы В (витамин B_9) может синтезироваться микрофлорой кишечника. В организме фолиевая кислота восстанавливается до тетрагидрофолиевой кислоты, являющейся коэнзимом, участвующим в различных метаболических процессах. Необходима для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов. Стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (в т.ч. глицина, метионина), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, в обмене холина, гистидина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Железа (III) гидроксид полимальтозат

Всасывание

Железо, содержащееся в препарате Мальтофер® Фол, поступает из кишечника в кровь путем активного транспорта. Степень абсорбции после перорального приема зависит от степени дефицита железа (чем больше дефицит, тем выше абсорбция) и от величины дозы препарата (чем выше доза, тем хуже абсорбция). Наиболее активный процесс всасывания происходит в двенадцатиперстной кишке.

Выведение

Невсосавшаяся часть железа (III) выводится с каловыми массами.

Фолиевая кислота

Всасывание и распределение

Фолиевая кислота хорошо и полно всасывается из ЖКТ, преимущественно в верхних отделах двенадцатиперстной кишки (даже при наличии синдрома мальабсорбции на фоне тропического спру).

T_{max} в плазме варьирует от 30 мин до 60 мин.

Интенсивно связывается с белками плазмы.

Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер. Выделяется с грудным молоком.

Метаболизм и выведение

Депонируется и метаболизируется в печени с образованием тетрагидрофолиевой кислоты (в присутствии аскорбиновой кислоты под действием дигидрофолатредуктазы).

Выводится почками преимущественно в виде метаболитов. Если принятая доза значительно превышает суточную потребность в фолиевой кислоте, то выводится в неизмененном виде.

Выводится при гемодиализе.

ПОКАЗАНИЯ

- железодефицитная анемия (в т.ч. при беременности и в период лактации).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, во время или сразу после еды. Таблетки можно разжевывать или глотать целиком.

Доза препарата и продолжительность терапии зависят от выраженности дефицита железа. Суточную дозу препарата можно принимать 1 раз в день.

Лечение железодефицитной анемии: по 1 таб. 1-3 раза/сут в течение 3-5 мес до нормализации уровня гемоглобина крови. После этого прием препарата следует продолжить в течение еще нескольких месяцев для того, чтобы восстановить запасы железа в организме – по 1 таб./сут.

Беременным женщинам препарат следует принимать по 1 таб. 2-3 раза/сут до нормализации гемоглобина. Затем терапию следует продолжить в дозе 1 таб./сут, как минимум до родов для восстановления запасов железа. Продолжительность терапии должна быть не менее 2 месяцев.

При железодефицитной анемии нормализация уровня гемоглобина и восполнение запасов железа происходит спустя 2-3 месяца после начала лечения.

Для *терапии латентного дефицита железа и профилактики недостаточности железа и фолиевой кислоты* при беременности препарат назначают по 1 таб./сут.

Продолжительность лечения *латентного дефицита железа* составляет 1-2 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: очень редко (≥0.001% и <0.01%) – признаки раздражения ЖКТ (в т.ч. ощущение переполнения, давления в эпигастральной области, тошнота, запор или диарея). Возможно темное окрашивание стула, обусловленное выделением невсосавшегося железа (не имеет клинического значения).

Прочие: аллергические реакции на фолиевую кислоту.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- перегрузка железом (гемохроматоз, гемосидероз);
- нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидеробластная анемия, талассемия);
- нежелезодефицитные анемии (гемолитическая анемия или мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина B_{12});
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В контролируемых исследованиях у беременных женщин во II и III триместрах беременности не было отмечено нежелательного влияния препарата на мать и плод. Нет данных о нежелательном влиянии препарата на плод в I триместре беременности.

В малых количествах неизмененное железо из полимальтозного комплекса может выделяться с грудным молоком, однако возникновение нежелательных эффектов у вскармливаемых детей маловероятно.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В 1 таблетке Мальтофер® Фол содержится 0.04 ХЕ, что необходимо учитывать при назначении пациентам с сахарным диабетом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не влияет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени в случаях передозировки препарата не сообщалось ни об интоксикации, ни о признаках перегрузки железом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

МАТАРЕН® ПЛЮС (MATAREN PLUS)

MELOXICAM, CAPSICUM

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем для наружного применения от светло-желтого до темно-желтого цвета; допускается красновато-коричневый оттенок.

	1 г
мелоксикам	30 мг
настойка плодов перца стручкового	100 мг

Вспомогательные вещества: хлороформ – 25 мг, масло кориандра (масло эфирное кориандровое) – 2.5 мг, масло лаванды (масло эфирное лавандовое) – 2.5 мг, парафин жидкий (масло вазелиновое медицинское) – 50 мг, пропиленгликоль – 25 мг, стеариновая кислота (стеариновая кислота 50) – до 20 мг, моноглицериды дистиллированные (Dimodan HP) – до 20 мг, воск эмульсионный – 7.5 мг, глицерол (глицерин дистиллированный) – 25 мг, полоксамер (эмуксол 268) – 5 мг, карбомер (карбопол) – 3 мг, натрия гидроксид – 0.6 мг, имидомочевина (Germall®) – 3 мг, вода очищенная – до 1 г.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

МЕКСИДОЛ® (MEXIDOL)

зарегистрировано
ФАРМАСОФТ НПК ООО (Россия)
произведено
ЭЛЛАРА ООО (Россия)
или МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД ФГУП (Россия)
или АРМАВИРСКАЯ БИОФАБРИКА ФКП (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения бесцветный или слегка желтоватый, прозрачный.

	1 мл
этилметилгидроксипиридина сукцинат.........	50 мг

Вспомогательные вещества: натрия метабисульфит – 1 мг, вода д/и – до 1 мл.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.
2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные ячейковые (4) – пачки картонные (для стационаров).
2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные ячейковые (10) – пачки картонные (для стационаров).
2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные ячейковые (20) – пачки картонные (для стационаров).
5 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.
5 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные ячейковые (4) – пачки картонные (для стационаров).
5 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные ячейковые (10) – пачки картонные (для стационаров).
5 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные ячейковые (20) – пачки картонные (для стационаров).

10 ампул по 2 мл
МЕКСИДОЛ®
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл
СТЕРИЛЬНО
ФАРМАСОФТ

5 ампул по 5 мл
МЕКСИДОЛ®
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл
СТЕРИЛЬНО
ФАРМАСОФТ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиоксидантный препарат. Оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие, повышает устойчивость организма к стрессу. Препарат повышает резистентность организма к воздействию основных повреждающих факторов, к кислородзависимым патологическим состояниям (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами /нейролептиками/).

Мексидол® улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе. Оказывает гиполипидемическое действие, уменьшает уровень общего холестерина и ЛПНП.

Уменьшает ферментативную токсемию и эндогенную интоксикацию при остром панкреатите.

50 ампул по 2 мл
МЕКСИДОЛ®
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл
СТЕРИЛЬНО
ФАРМАСОФТ

Механизм действия препарата Мексидол® обусловлен его антигипоксическим, антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Препарат ингибирует процессы перекисного окисления липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение "липид-белок", уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Мексидол® модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый), что усиливает их способность связываться с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол® повышает содержание допамина в головном мозге. Вызывает усиление компенсаторной активности аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии, с увеличением содержания АТФ, креатинфосфата и активацией энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Мексидол® нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности. Повышает антиангинальную активность нитропрепаратов. Мексидол® способствует сохранению ганглиозных клеток сетчатки и волокон зрительного нерва при прогрессирующей невропатии, причинами которой являются хроническая ишемия и гипоксия. Улучшает функциональную активность сетчатки и зрительного нерва, увеличивая остроту зрения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При введении Мексидола в дозах 400-500 мг C_{max} в плазме составляет 3.5-4.0 мкг/мл и достигается в течение 0.45-0.5 ч.

Распределение

После в/м введения препарат определяется в плазме крови в течение 4 ч. Среднее время удержания препарата в организме составляет 0.7-1.3 ч.

Выведение

Выводится из организма с мочой в основном в глюкуроноконъюгированной форме и в незначительных количествах – в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- острые нарушения мозгового кровообращения;
- черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм;
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- синдром вегетативной дистонии;
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;
- острый инфаркт миокарда (с первых суток) в составе комплексной терапии;
- первичная открытоугольная глаукома различных стадий, в составе комплексной терапии;
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств;
- острая интоксикация антипсихотическими средствами;
- острые гнойно-воспалительные процессы брюшной полости (острый некротический панкреатит, перитонит) в составе комплексной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Мексидол® вводят в/м или в/в (струйно или капельно). Для приготовления раствора для инфузии препарат следует разводить в 0.9% растворе натрия хлорида.

Струйно Мексидол® вводят медленно в течение 5-7 мин, капельно – со скоростью 40-60 капель/мин. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг.

При *острых нарушениях мозгового кровообращения* Мексидол® применяют в первые 10-14 дней в/в капельно по 200-500 мг 2-4 раза/сут, затем – в/м по 200-250 мг 2-3 раза/сут в течение 2 недель.

При *черепно-мозговой травме и последствиях черепно-мозговых травм* Мексидол® применяют в течение 10-15 дней в/в капельно по 200-500 мг 2-4 раза/сут.

При *дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации* Мексидол® применяют в/в струйно или капельно в дозе 200-500 мг 1-2 раза/сут на протяжении 14 дней, затем – в/м по 100-250 мг/сут в течение последующих 2 недель.

Для *курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии* Мексидол® вводят в/м в дозе 200-250 мг 2 раза/сут на протяжении 10-14 дней.

При *легких когнитивных нарушениях* у *пациентов пожилого возраста* и при *тревожных расстройствах* Мексидол® вводят в/м в дозе 100-300 мг/сут на протяжении 14-30 дней.

При *остром инфаркте миокарда в составе комплексной терапии* Мексидол® вводят в/в или в/м на протяжении 14 суток, на фоне традиционной терапии инфаркта миокарда, включающей нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, тромболитики, антикоагулянтные и антиагрегантные средства, а также симптоматические средства по показаниям.

В первые 5 суток, для достижения максимального эффекта, препарат желательно вводить в/в, в последующие 9 суток Мексидол® может вводиться в/м.

В/в введение препарата производят путем капельной инфузии, медленно (во избежание побочных эффектов) на 0.9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы (глюкозы) в объеме 100-150 мл в течение 30-90 мин. При необходимости возможно медленное струйное введение препарата продолжительностью не менее 5 мин.

Введение препарата (в/в или в/м) осуществляют 3 раза/сут через каждые 8 ч. Суточная терапевтическая доза составляет 6-9 мг/кг массы тела/сут, разовая доза – 2-3 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая – 250 мг.

При *открытоугольной глаукоме различных стадий в составе комплексной терапии* Мексидол® вводят в/м по 100-300 мг/сут 1-3 раза/сут в течение 14 дней.

При *абстинентном алкогольном синдроме* Мексидол® вводят в дозе 200-500 мг в/в капельно или в/м 2-3 раза/сут в течение 5-7 дней.

При *острой интоксикации антипсихотическими средствами* Мексидол® вводят в/в в дозе 200-500 мг/сут в течение 7-14 дней.

При *острых гнойно-воспалительных процессах брюшной полости (острый некротический панкреатит, перитонит)* Мексидол® назначают в первые сутки как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. Вводимые дозы зависят от формы и тяжести заболевания, распространенности процесса, вариантов клинического течения. Отмена препарата должна производиться постепенно, только после устойчивого положительного клинико-лабораторного эффекта.

При *остром отечном (интерстициальном) панкреатите* Мексидол® назначают по 200-500 мг 3 раза/сут в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида) и в/м.

При *некротическом панкреатите легкой степени тяжести* Мексидол® назначают по 100-200 мг 3 раза/сут в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида) и в/м.

При *некротическом панкреатите средней степени тяжести* – по 200 мг 3 раза/сут в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида).

При *некротическом панкреатите тяжелого течения* – в пульс-дозировке 800 мг в первые сутки, при двукратном режиме введения, далее – по 200-500 мг 2 раза/сут с постепенным снижением суточной дозы.

При *крайне тяжелой форме некротического панкреатита* начальная доза 800 мг/сут до стойкого купирования проявлений панкреатогенного шока, по стабилизации состояния – по 300-500 мг 2 раза/сут в/в капельно (в 0.9% растворе натрия хлорида) с постепенным снижением суточной дозировки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможно появление тошноты и сухости слизистой оболочки ротовой полости.

Прочие: аллергические реакции, сонливость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острые нарушения функции печени;
- острые нарушения функции почек;
- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату.

Строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата Мексидол® у детей, при беременности и кормлении грудью не проводилось.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Мексидол® не рекомендуется применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) в связи с недостаточной изученностью действия препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В отдельных случаях, особенно у предрасположенных пациентов с бронхиальной астмой при повышенной чувствительности к сульфитам, возможно развитие тяжелых реакций гиперчувствительности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке возможно развитие сонливости.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Мексидол® усиливает действие анксиолитиков производных бензодиазепина, противопаркинсонических (леводопа) и противосудорожных (карбамазепин) средств.

Мексидол® уменьшает токсические эффекты этанола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года. Не применять по истечении срока, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФАРМАСОФТ НПК ООО
115280 Москва, Автозаводская ул. 22
Тел.: (495) 626-47-55
Факс: (495) 626-47-48

МЕКСИДОЛ® (MEXIDOL) таблетки

зарегистрировано
ФАРМАСОФТ НПК ООО (Россия)
произведено
ЗиО-ЗДОРОВЬЕ ЗАО (Россия)
или АЛСИ Фарма ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой от белого до белого с кремоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
этилметилгидроксипиридина сукцинат.........	125 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, натрия карбоксиметилцеллюлоза (кармеллоза натрия), магния стеарат.

Состав оболочки: опадрай II белый (макрогол (полиэтиленгликоль), поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиоксидантный препарат.

Мексидол® является ингибитором свободнорадикальных процессов, мембранопротектором, обладающим антигипоксическим, стресс-протекторным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Препарат повышает резистентность организма к воздействию различных повреждающих факторов (шок, гипоксия и ишемия, нарушения мозгового кровообращения, интоксикация алкоголем и антипсихотическими средствами /нейролептиками/).

30 таблеток
МЕКСИДОЛ®
Таблетки, покрытые оболочкой, 125 мг
ФАРМАСОФТ

50 таблеток
МЕКСИДОЛ®
Таблетки, покрытые оболочкой, 125 мг
ФАРМАСОФТ

Механизм действия препарата Мексидол® обусловлен его антиоксидантным, антигипоксическим и мембранопротекторным действием. Препарат ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид-белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Мексидол® модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций-независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лигандами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Мексидол® повышает содержание в головном мозге допамина. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран.

Препарат улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и ЛПНП.

Антистрессорное действие проявляется в нормализации постстрессового поведения, сомато-вегетативных нарушений, восстановлении циклов "сон-бодрствование", нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга.

Мексидол® обладает выраженным антитоксическим действием при абстинентном синдроме. Устраняет неврологические и нейротоксические проявления острой алкогольной интоксикации, восстанавливает нарушения поведения, вегетативные функции, а также способен снимать когнитивные нарушения, вызванные длительным приемом этанола и его отменой. Под влиянием Мексидола усиливается действие транквилизирующих, нейролептических, антидепрессивных, снотворных и противосудорожных средств, что позволяет снизить их дозы и уменьшить побочные эффекты.

Мексидол® улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда. В условиях коронарной недостаточности увеличивает коллатеральное кровоснабжение ишемизированного миокарда, способствует сохранению целостности кардиомиоцитов и поддержанию их функциональной активности. Эффективно восстанавливает сократимость миокарда при обратимой сердечной дисфункции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Быстро всасывается при приеме внутрь. C_{max} при дозах 400-500 мг составляет 3.5-4.0 мкг/мл.

Быстро распределяется в органах и тканях. Среднее время удержания препарата в организме при приеме внутрь – 4.9-5.2 ч.

Метаболизм

Метаболизируется в печени путем глюкуронконъюгирования. Идентифицировано 5 метаболитов: 3-оксипиридина фосфат – образуется в печени и при участии ЩФ распадается на фосфорную кислоту и 3-оксипиридин; 2-й метаболит – фармакологически активный, образуется в больших количествах и обнаруживается в моче на 1-2 сутки после введения; 3-й – выводится в больших количествах с мочой; 4-й и 5-й – глюкуронконъюгаты.

Выведение

$T_{1/2}$ при приеме внутрь – 2-2.6 ч. Быстро выводится с мочой в основном в виде метаболитов и в незначительном количестве – в неизмененном виде. Наиболее интенсивно выводится в течение первых 4 ч после приема препарата. Показатели выведения с мочой неизмененного препарата и метаболитов имеют индивидуальную вариабельность.

ПОКАЗАНИЯ

- последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в т.ч. после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации (в качестве профилактических курсов);
- легкая черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм;
- энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные);
- синдром вегетативной дистонии;
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза;
- тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях;
- ИБС (в составе комплексной терапии);
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства;
- состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами;
- астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок;
- воздействие экстремальных (стрессорных) факторов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь по 125-250 мг 3 раза/сут; максимальная суточная доза – 800 мг (6 таб.). Длительность лечения – 2-6 недель; для *купирования алкогольной абстиненции* – 5-7 дней. Лечение прекращают постепенно, уменьшая дозу в течение 2-3 дней.

Начальная доза – 125-250 мг (1-2 таб.) 1-2 раза/сут с постепенным повышением до получения терапевтического эффекта; максимальная суточная доза – 800 мг (6 таб.).

Продолжительность курса терапии у больных ИБС составляет не менее 1.5-2 месяцев. Повторные курсы (по рекомендации врача) желательно проводить в весенне-осенние периоды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможно появление индивидуальных побочных реакций диспептического или диспепсического характера.

Прочие: возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая печеночная недостаточность;
- острая почечная недостаточность;
- повышенная чувствительность к препарату.

В связи с недостаточной изученностью действия препарата:

- детский возраст;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Мексидол® противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) в связи с недостаточной изученностью действия препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Мексидол® можно сочетать со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний.

Использование в педиатрии

Мексидол® не назначают детям в связи с недостаточной изученностью действия препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке возможно развитие сонливости.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При совместном применении Мексидол® усиливает действие производных бензодиазепина, антидепрессантов, анксиолитиков, противопаркинсонических и противосудорожных средств.

Мексидол® уменьшает токсическое действие этанола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года. Не применять по истечении срока, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФАРМАСОФТ НПК ООО
115280 Москва, Автозаводская ул. 22
Тел.: (495) 626-47-55
Факс: (495) 626-47-48

МЕКСИКОР® (MEXICOR)
капсулы

зарегистрировано
ЭкоФармИнвест ООО (Россия)
произведено
МОСХИМФАРМПРЕПАРАТЫ им. Н.А.Семашко ОАО (Россия)
или МираксБиоФарма ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №2, желтого цвета; содержимое капсул – гранулят, состоящий из гранул и порошка белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

1 капс.

этилметилгидроксипиридина сукцинат......... 100 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 54.5 мг, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600±2700) – 4 мг, лактоза (сахар молочный) – 40 мг, магния стеарат – 0.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 1 мг.

Состав капсулы твердой желатиновой №2: желатин – 59.3189 мг, титана диоксид (E171) – 1.22 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.0036 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.4575 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2, 3, 6) – пачки картонные.

20 капсул
ЭкоФармИнвест
Мексикор®
Этилметилгидроксипиридина сукцинат
капсулы 100 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиоксидантный препарат.

Мексикор® уменьшает проявления окислительного стресса, тормозя свободнорадикальное перекисное окисление липидов и повышая активность антиоксидантной системы ферментов. Мексикор® улучшает клеточный энергообмен, активируя энергосинтезирующие функции митохондрий, усиливая компенсаторную активацию аэробного гликолиза и снижая степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса.

Энергосинтезирующее действие препарата связано с увеличением доставки и потребления клетками сукцината, реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, а также с активацией митохондриальной дыхательной цепи. При диссоциации препарата Мексикор® в клетке на сукцинат и производное 3-оксипиридина (основание), основание проявляет мощное антиоксидантное воздействие, стабилизирующее клеточные мембраны и восстанавливающее функциональную активность клеток. Уменьшает вязкость клеточной мембраны, увеличивает ее текучесть и оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты (кальций-независимую фосфодиэстеразу, аденилатциклазу, ацетилхолинэстеразу), ионные каналы и рецепторные комплексы, что способствует сохранению структурно-функциональной целостности биомембран, улучшает транспорт нейромедиаторов и синаптическую передачу.

Препарат улучшает мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда, сократительную функцию сердца, а также уменьшает проявления систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. В условиях коронарной недостаточности увеличивает коллатеральное кровоснабжение ишемизированного миокарда и активизирует энергосинтезирующие процессы в зоне ишемии, что способствует сохранению целостности кардиомиоцитов и поддержанию их функциональной активности. Эффективно восстанавливает сократимость миокарда при обратимой сердечной дисфункции, что представляет существенный резерв повышения сократительной способности сердца у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью.

У больных стабильной стенокардией напряжения повышает толерантность к физической нагрузке и антиангинальную активность нитратов, улучшает реологические свойства крови. Добавление препарата Мексикор® к стандартной терапии ИБС улучшает клиническое состояние пациентов, увеличивая толерантность к физическим нагрузкам и улучшая качество жизни.

Мексикор® стабилизирует мембранные структуры сосудистой стенки, ингибирует агрегацию тромбоцитов, нормализует нарушения микроциркуляции на ранних стадиях атерогенеза, обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и ЛПНП.

Мексикор® оказывает нейропротекторное действие на функциональную активность и метаболизм ишемизированного головного мозга, повышает устойчивость кровообращения головного мозга в условиях гипоперфузии, предупреждает снижение кровотока головного мозга в реперфузионном периоде после ишемии. Препарат способствует адаптации к повреждающему действию ишемии, тормозя истощение углеводных запасов, блокируя постишемическое падение утилизации глюкозы и кислорода головным мозгом и препятствуя прогрессивному накоплению лактата. При этом улучшаются показатели ауторегуляторных реакций церебральных сосудов.

Мексикор® обладает ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает нарушения процессов обучения и памяти, возникающие при острых и хронических сосудистых заболеваниях головного мозга, при легких и умеренных когнитивных нарушениях различного генеза, оказывает антиоксидантное действие, повышает концентрацию внимания и работоспособность.

Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения снижает выраженность клинических проявлений инсульта и улучшает течение реабилитационного периода.

Мексикор® обладает селективным, не сопровождающимся седацией и миорелаксацией, анксиолитическим действием, устраняет тревогу, страх, напряжение, беспокойство, повышает адаптацию и эмоциональный статус.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь активное вещество препарата Мексикор® быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Время достижения C_{max} в плазме крови составляет 0.46-0.50 ч.

Распределение

Быстро распределяется в органах и тканях. Среднее время распределения препарата в организме составляют 4.9-5.2 ч.

Метаболизм

Метаболизируется в печени путем глюкуронирования. Идентифицировано 5 метаболитов: 3-оксипиридина фосфат – образуется в печени и при участии щелочной фосфатазы распадается на фосфорную кислоту и 3-оксипиридин; 2-й метаболит – фармакологически активный, образуется в больших количествах и обнаруживается в моче на 1-2 сут после приема препарата; 3-й – выводится в больших количествах почками; 4-й и 5-й – глюкуронконъюгаты.

Выведение

$T_{1/2}$ – 4.7-5.0 ч. В среднем, за 12 ч с мочой выводится 0.3% неизмененного препарата и 50% от введенной дозы – в виде глюкуроноконъюгата. Наиболее интенсивно активное вещество и его глюкуроноконъюгаты выводятся в первые 4 ч после приема препарата.

Показатели выведения почками неизмененного препарата и метаболитов имеют значительную индивидуальную вариабельность.

ПОКАЗАНИЯ

- ИБС (в составе комплексной терапии);
- ишемический инсульт (в составе комплексной терапии);
- дисциркуляторная энцефалопатия;
- легкие и умеренные когнитивные расстройства.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Мексикор® назначают внутрь. Начальная доза составляет 100 мг (1 капс.) 3 раза/сут. Далее следует постепенно увеличивать дозу в зависимости от клинического течения заболевания и переносимости проводимой терапии. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая – 200 мг. Суточную дозу препарата желательно распределить на несколько приемов в течение дня. Курс лечения Мексикором заканчивают постепенно, уменьшая ежедневно дозу препарата на 100 мг.

Продолжительность курса терапии Мексикором при применении его *в составе комплексной терапии ИБС и нарушений кровообращения головного мозга* должна составлять не менее 1.5-2 мес. Повторные курсы (по рекомендации врача), желательно проводить в весенне-осенние периоды.

При *комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии, легких и умеренных когнитивных расстройств* Мексикор® назначается без ограничения курса лечения по продолжительности, в дозе 100 мг 3-4 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – диспепсия, сухость во рту, тошнота, диарея, которые быстро исчезают самостоятельно или при отмене препарата; при длительном применении – метеоризм.

Со стороны ЦНС: при длительном применении – нарушения сна (сонливость или нарушение засыпания).

Прочие: редко – аллергические реакции.

Обычно препарат переносится хорошо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острые нарушения функции печени;
- острые нарушения функции почек;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с низкой токсичностью препарата передозировка маловероятна.

Симптомы: при случайной передозировке возможно возникновение симптомов нарушения сна – сонливости, бессонницы.

Лечение: проводят симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Мексикор® усиливает действие противосудорожных средств (карбамазепин), противопаркинсонических средств (леводопа) и бензодиазепиновых анксиолитиков.

Мексикор® повышает антиангинальную активность нитратов и гипотензивную активность ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов.

Мексикор® уменьшает токсические эффекты этанола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭкоФармИнвест ООО
115088 Москва
Угрешская ул. 2, стр. 145
Тел./Факс: (495) 777-41-17, 665-47-59

МЕКСИКОР® (MEXICOR)

зарегистрировано
ЭкоФармИнвест ООО (Россия)
произведено
ГосЗМП ФГУП (Россия)
или РКНПК Минздравсоцразвития России – ЭПМБП (Россия)
или БИОМЕД им. И.И.Мечникова ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный или слегка окрашенный.

	1 мл	1 амп.
этилметилгидроксипиридина сукцинат	50 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: янтарная кислота – 5 мг, динатрия эдетат – 0.1 мг, вода д/и – до 1 мл.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 4) – пачки картонные.

10 ампул по 2 мл
ЭкоФармИнвест
1 ампула содержит:
этилметилгидроксипиридина сукцинат 100 мг,
кислота янтарная, динатрий эдетат,
вода для инъекций
Мексикор®
50 мг/мл
этилметилгидроксипиридина сукцинат
раствор для внутривенного и
внутримышечного введения
Стерильно

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиоксидантный препарат.

Мексикор® улучшает функциональное состояние ишемизированного миокарда при инфаркте миокарда, улучшает сократительную функцию сердца, а также уменьшает проявления систолической и диастолической дисфункции левого желудочка.

В основе действия препарата лежит его антиоксидантная активность, способность тормозить свободнорадикальные процессы (выраженная интенсификация которых наблюдается при ишемии и некрозе миокарда, особенно в период реперфузии) и снижает повреждающее действие свободных радикалов на кардиомиоциты. В условиях критического снижения коронарного кровотока Мексикор® способствует сохранению структурно-функциональной организации мембран кардиомиоцитов, стимулирует активность мембранных ферментов – фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы. Препарат поддерживает развивающуюся при острой ишемии активацию аэробного гликолиза и способствует в условиях гипоксии восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, увеличивает синтез АТФ и креатинфосфата. Указанные механизмы обеспечивают целостность морфологических структур и физиологических функций ишемизированного миокарда.

Мексикор® улучшает клиническое течение инфаркта миокарда, повышает эффективность проводимой терапии, ускоряет восстановление функциональной активности миокарда левого желудочка, снижает частоту аритмических осложнений и нарушений внутрисердечной проводимости. Препарат нормализует метаболические процессы в ишемизированном миокарде, уменьшает зону некроза, восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитратов, улучшает реологические свойства крови, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности.

Мексикор® оказывает нейропротекторное действие, повышает устойчивость кровообращения головного мозга в условиях гипоперфузии, предупреждает снижение кровотока головного мозга в реперфузионном периоде после ишемии. Препарат способствует адаптации к повреждающему действию ишемии, тормозя истощение углеводных запасов, блокируя постишемическое падение утилизации глюкозы и кислорода головным мозгом и препятствуя прогрессивному накоплению лактата.

Мексикор® улучшает и стабилизирует мозговой метаболизм и кровоснабжение головного мозга, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию. Препарат поддерживает функциональную активность головного мозга, как во время ишемии, так и в постишемическом периоде. Мексикор® обладает селективным, не сопровождающимся седацией и миорелаксацией, анксиолитическим действием, устраняет тревогу, страх, напряжение, беспокойство.

Мексикор® обладает ноотропными свойствами, предупреждает и уменьшает нарушения обучения и памяти, возникающие при сосудистых заболеваниях головного мозга (ишемический инсульт, дисциркуляторная энцефалопатия), при легких и умеренных когнитивных нарушениях, оказывает антигипоксический эффект, повышает концентрацию внимания и работоспособность.

Включение препарата Мексикор® в комплексную терапию больных с острым нарушением кровообращения головного мозга снижает выраженность клинических проявлений инсульта и улучшает течение реабилитационного периода.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При в/в введении активное вещество препарата Мексикор® быстро (в течение 0.5-1.5 ч) переходит из кровеносного русла в органы и ткани, в связи с чем, его концентрация в неизмененном виде быстро уменьшается. При в/м введении в терапевтических дозах C_{max} в плазме крови достигается через 30-40 мин и составляет 2.5-3 мкг/мл, при этом его метаболиты определяются в плазме крови на протяжении 7-9 ч.

Выведение

Выводится с мочой в глюкуроноконъюгированной форме, а также в незначительных количествах в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- в составе комплексной терапии острого инфаркта миокарда (с первых суток);
- в составе комплексной терапии ишемического инсульта;
- дисциркуляторная энцефалопатия (в т.ч. атеросклеротического генеза);
- легкие и умеренные когнитивные расстройства различного генеза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При лечении *острого инфаркта миокарда* Мексикор® вводят в/в или в/м в течение 14 суток на фоне традиционной терапии, включающей в себя нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, тромболитики, антикоагулянты и антиагреганты, а также симптоматические средства по показаниям.

В первые 5 суток для достижения максимального эффекта препарат желательно вводить в/в, в последующие 9 суток – препарат может вводиться в/м.

В/в введение препарата проводят путем капельной инфузии, медленно (во избежание побочных эффектов), на физиологическом растворе или 5% растворе декстрозы (глюкозы) в объеме 100-150 мл в течение 30-90 мин. При необходимости возможно медленное струйное введение препарата продолжительностью не менее 5 мин.

Введение препарата (в/в или в/м) осуществляют 3 раза/сут, через каждые 8 ч. Суточная терапевтическая доза составляет 6-9 мг/кг массы тела, разовая доза – 2-3 мг/кг массы тела. Максимальная суточная доза не должна превышать 800 мг, разовая – 250 мг.

При *острых нарушениях мозгового кровообращения (ишемическом инсульте)* Мексикор® применяют в составе комплексной терапии в первые 2-4 дня в/в капельно по 200-300 мг 2-3 раза/сут, затем в/м по 100 мг 3 раза/сут. Продолжительность лечения составляет 10-14 сут. В дальнейшем препарат назначается перорально в виде капсул по 100 мг 2 раза/сут в течение 14 дней и по 100 мг 3 раза/сут в течение последующих 7 дней. Частота и продолжительность повторных курсов терапии определяется врачом.

При *дисциркуляторной энцефалопатии в фазе декомпенсации* Мексикор® следует применять в/в струйно или капельно в дозе 100 мг 2-3 раза/сут на протяжении 14 дней. Затем препарат вводят в/м по 100 мг/сут на протяжении последующих 2 недель. В дальнейшем препарат назначается в виде капсул по 100 мг 2-4 раза/сут, частоту и длительность курсов терапии определяет врач.

Для *курсовой профилактики дисциркуляторной энцефалопатии* Мексикор® вводят в/м в дозе 100 мг 2 раза/сут на протяжении 10-14 дней.

Для *лечения легких и умеренных когнитивных расстройств* Мексикор® назначают в/м в дозе 100-300 мг/сут на протяжении 14 дней. При необходимости в дальнейшем препарат используется в капсулированной форме по 100 мг 2-4 раза/сут (по рекомендации врача) без ограничения курса лечения по продолжительности.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При в/в введении, особенно струйном, возможно:

Со стороны пищеварительной системы: сухость и металлический привкус во рту.

Со стороны дыхательной системы: першение в горле, ощущение дискомфорта в грудной клетке и нехватки воздуха.

Прочие: ощущение "разливающегося" тепла во всем теле.

Как правило, указанные явления обусловлены большой скоростью введения препарата и носят транзиторный характер.

На фоне длительного введения препарата возможно возникновение следующих побочных эффектов:

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, метеоризм.

Со стороны ЦНС: нарушения сна (сонливость или нарушение засыпания).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушения функции печени;
- нарушения функции почек;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При остром инфаркте миокарда, острых (ишемический инсульт) и хронических (дисциркуляторная энцефалопатия) нарушениях мозгового кровообращения после завершения парентерального введения препарата, для поддержания достигнутого терапевтического эффекта, рекомендуется продолжить применение препарата Мексикор® в лекарственной форме капсулы (по 100 мг 3 раза/сут). Длительность терапии определяется врачом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: нарушение сна (бессонница), в некоторых случаях сонливость; при в/в введении в редких случаях незначительное и кратковременное (до 1.5-2 ч) повышение АД.

Лечение: развитие симптомов передозировки, как правило, не требует применения купирующих средств, указанные симптомы нарушения сна исчезают самостоятельно в течение суток. В особо тяжелых случаях рекомендуется применение одного из снотворных и анксиолитических средств для приема внутрь (нитразепам 10 мг, оксазепам 10 мг или диазепам 5 мг). При чрезмерном повышении АД применяют антигипертензивные средства.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Мексикор® усиливает действие противосудорожных средств (карбамазепин), противопаркинсонических средств (леводопа) и бензодиазепиновых анксиолитиков.

Мексикор® потенцирует эффект нитратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭкоФармИнвест ООО
115088 Москва
Угрешская ул. 2, стр. 145
Тел./Факс: (495) 777-41-17, 665-47-59

МЕКСИПРИМ® (MEXIPRIM)

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
ОБНИНСКАЯ химико-фармацевтическая компания ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до белого с кремоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе – от белого до белого с сероватым или желтоватым, или кремоватым оттенком цвета.

	1 таб.
этилметилгидроксипиридина сукцинат	125 мг

Вспомогательные вещества: каолин – 2.47 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 12.58 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 11.35 мг, повидон – 13.4 мг, тальк – 5.3 мг, кальция стеарат – 2.75 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 4.95 мг, макрогол – 1.28 мг, титана диоксид – 1.65 мг, тальк – 370 мкг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

МЕЛАКСЕН (MELAXEN)

MELATONIN

зарегистрировано и произведено
UNIPHARM, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, с разделительной риской с одной стороны.

	1 таб.
мелатонин	3 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Состав оболочки: тальк, шеллак, изопропанол.

12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

МЕЛАКСЕН
Мелатонин 3 мг
Melaxen
Melatonin 3mg
24 таблетки

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Адаптогенный препарат, химический аналог биогенного амина мелатонина. Синтезирован из аминокислот растительного происхождения.

Является синтетическим аналогом гормона эпифиза. Нормализует циркадные ритмы. Регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения двигательной активности и температуры тела. Способствует нормализации ночного сна: ускоряет засыпание, улучшает качество сна, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении, сновидения становятся более яркими и эмоционально насыщенными.

Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции. Проявляет иммуностимулирующие и выраженные антиоксидантные свойства.

Тормозит секрецию гонадотропинов и в меньшей степени – других гормонов аденогипофиза (кортикотропина, тиреотропина и соматотропина). Не вызывает привыкания и зависимости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируется, легко проходит гистогематические барьеры, включая ГЭБ. Имеет короткий $T_{1/2}$.

ПОКАЗАНИЯ

- в качестве снотворного средства;
- в качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым назначают внутрь по 1/2-1 таб. 1 раз/сут за 30-40 мин перед сном.

При *применении в качестве адаптогена при смене часовых поясов* за 1 день до перелета и в последующие 2-5 дней – по 1 таб. за 30-40 мин до сна. Максимальная суточная доза – до 2 таб. в день.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, утренняя сонливость.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Прочие: аллергические реакции на компоненты препарата; отеки в первую неделю приема.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженные нарушения функции почек;
- аутоиммунные заболевания;
- лейкоз;
- лимфома;
- аллергические реакции;
- лимфогранулематоз;
- миелома;
- эпилепсия;
- сахарный диабет;
- хроническая почечная недостаточность;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходимо информировать женщин, желающих забеременеть, о наличии у препарата слабо выраженного контрацептивного действия.

В период применения препарата следует избегать пребывания на ярком свету.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздержаться от вождения транспорта и других занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении мелатонин усиливает эффект препаратов, обладающих угнетающим действием на ЦНС, и бета-адреноблокаторов.

Не рекомендуется принимать совместно с гормональными лекарственными средствами.

Несовместим с ингибиторами МАО, ГКС и циклоспорином.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре от 10° до 30°С. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЮНИФАРМ, Инк.
Представительство в России
115998 Москва
Шаболовка ул. 31, стр. Б, под. 5, эт. 3
Тел./Факс: (495) 995-77-67

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

МЕЛИПРАМИН® (MELIPRAMIN®)

IMIPRAMINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с матовой поверхностью, без или почти без запаха.

	1 таб.
имипрамина гидрохлорид	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 110.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг, кросповидон – 3 мг, тальк – 3 мг, повидон К25 – 7 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 2.61 мг, магния стеарат – 0.24 мг, краситель косметический красно-коричневый (представляет собой смесь: краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид черный) – 0.8 мг, диметикон Е1049 39% – 0.35 мг.

50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

МЕЛОФЛЕКС РОМФАРМ (MELOFLEX ROMPHARM)

MELOXICAM

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения желтого цвета с зеленоватым оттенком, прозрачный.

	1 мл
мелоксикам	10 мг

Вспомогательные вещества: меглюмин – 6.25 мг, гликофурфурол – 100 мг, полоксамер 188 – 50 мг, глицин – 5 мг, натрия хлорид – 3.5 мг, натрия гидроксида раствор 1М – pH 8.6-9, вода д/и – до 1 мл.

1.5 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 2 мл (3) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

1.5 мл – ампулы бесцветного стекла вместимостью 2 мл (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

мелоксикам
5 ампул по 1.5 мл
МЕЛОФЛЕКС
Ромфарм
Раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл
Rompharm Co

☆МЕМАНТИНОЛ® (MEMANTINOL)

MEMANTINE

зарегистрировано
ФАРМ-ХОЛДИНГ ЗАО (Россия)
произведено
ГЕРОФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "g" и "Ph" и риской между буквами с каждой стороны; на разрезе таблетки белого или почти белого цвета.

	1 таб.
мемантина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 169 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.2 мг, натрия крахмала гликолат (тип А) – 10 мг, гидроксипропилцеллюлоза – 7.4 мг, магния стеарат – 2.4 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый OY-L-28900 (лактозы моногидрат – 36%, гипромеллоза – 28%, титана диоксид – 26%, макрогол 4000 – 10%) – 7 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (12) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
90 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Мемантинол®
10 мг
30 таблеток
мемантин
таблетки, покрытые плёночной оболочкой
30 таблеток
ГЕРОФАРМ
ЛП-002450

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Мемантин является потенциалзависимым неконкурентным ингибитором NMDA-рецепторов с умеренным аффинитетом к ним. Он модулирует действие патологически повышенного тонического содержания глутамата, который может приводить к нейрональной дисфункции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь быстро и полностью всасывается. C_{max} в плазме крови достигается через 3-8 ч после приема.

Фармакокинетика имеет линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. Ежедневный прием суточной дозы 20 мг приводит к C_{ss} от 70 до 150 нг/мл (0.5-1 мкмоль) с выраженными индивидуальными вариациями.

V_d составляет около 10 л/кг. Около 45% мемантина связывается с белками плазмы крови. При нормальной функции почек кумуляции препарата не отмечено.

Метаболизм и выведение

Около 80% мемантина присутствует в циркулирующей крови в виде неизмененного соединения. Основными метаболитами являются N-3,5-диметил-глудантан, смесь изомеров 4- и 6-гидроксимемантина и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантана. Ни один из этих метаболитов не обладает антагонистической активностью по отношению к NMDA-рецепторам. Участие цитохрома P450 в метаболизме в исследованиях in vitro не выявлено.

В исследованиях с приемом ^{14}C-мемантина перорально в среднем 84% дозы выводилось в течение 20 сут, при этом более 99% препарата выводилось почками.

Мемантин выводится преимущественно почками. Выведение происходит моноэкспоненционально, $T_{1/2}$ составляет от 60 до 100 ч. При исследованиях у добровольцев с нормальной функцией почек общий клиренс составил 170 мл/мин/1.73 м^2, часть общего почечного клиренса достигалась за счет секреции почечными канальцами.

Почечное выведение также включает тубулярную реабсорбцию, которая, возможно, осуществляется посредством катионных транспортных белков. Скорость почечной элиминации в условиях щелочной реакции мочи может снижаться в 7-9 раз. Защелачивание мочи может являться следствием резкого изменения питания, например, перехода от употребления преимущественно мясных продуктов к вегетарианству, или вследствие интенсивного применения щелочных желудочных буферов.

Фармакокинетическо-фармакодинамическая взаимосвязь

При приеме поддерживающей дозы 20 мг/сут уровень концентрации мемантина в спинномозговой жидкости соответствует величине kj (kj -константа ингибирования), что для мемантина составляет 0.5 мкмоль в области фронтальной коры головного мозга у человека.

ПОКАЗАНИЯ

– деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лечение препаратом Мемантинол® следует начинать и проводить под наблюдением врача, имеющего опыт постановки диагноза и лечения деменции при болезни Альцгеймера. Диагноз должен быть установлен в соответствии с действующими рекомендациями. Лечение следует начинать только в том случае, если лицо, осуществляющее постоянный уход за пациентом, будет регулярно контролировать прием препарата пациентом. Переносимость и дозу мемантина необходимо регулярно пересматривать, желательно в течение первых 3 месяцев от начала терапии. По прошествии этого периода клиническая эффективность мемантина и переносимость пациентом лечения следует регулярно пересматривать в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Поддерживающее лечение можно продолжать неопределенно долго при наличии положительного эффекта проводимой терапии и хорошей переносимости лечения. Прием мемантина следует прекратить при отсутствии положительного терапевтического эффекта или непереносимости пациентом лечения.

Препарат следует принимать внутрь 1 раз/сут и всегда в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Взрослые

Титрование дозы

Максимальная суточная доза 20 мг/сут. С целью уменьшения риска возникновения нежелательных реакций доза препарата титруется путем ее последовательного увеличения на 5 мг каждую неделю в течение первых 3 недель: в течение 1-й недели терапии (дни 1-7) пациент должен принимать мемантин в дозе 5 мг/сут (0.5 таб. 10 мг), в течение 2-й недели (дни 8-14) – в дозе 10 мг/сут (1 таб. 10 мг), в течение 3-й недели (дни 15-21) – в дозе 15 мг/сут (1.5 таб 10 мг). Начиная с 4-й недели, пациенту назначают прием мемантина в дозе 20 мг/сут (2 таб. по 10 мг).

Рекомендуемая поддерживающая доза 20 мг/сут.

Пациентам пожилого возраста (старше 65 лет) коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с КК 50-80 мл/мин коррекция дозы не требуется. Для больных с умеренной почечной недостаточностью (КК 30-49 мл/мин) рекомендуемая суточная доза – 10 мг/сут. При хорошей переносимости этой дозы на протяжении 7 дней дозу можно увеличить до 20 мг/сут в соответствии со стандартной схемой титрования. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК 5-29 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг/сут.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (класс A и класс B по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. Данных по применению мемантина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени нет, поэтому назначение мемантина таким пациентам не рекомендуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции классифицированы по клиническим проявлениям (в соответствии с поражением определенных систем органов) и по частоте встречаемости согласно классификации ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота не установлена (не может быть оценена по данным, имеющимся в наличии).

В клинических исследованиях при умеренной и тяжелой деменции, включавших 1784 пациента, получавших мемантин, и 1595 пациентов, получавших плацебо, общая частота возникновения нежелательных реакций при приеме мемантина не отличалась от таковой при приеме плацебо. Как правило, наблюдались нежелательные реакции легкой или умеренной степени выраженности. Наиболее частыми нежелательными реакциями в группе мемантина по сравнению с группой плацебо были: головокружение (6.3% против 5.6%, соответственно), головная боль (5.2% против 3.9%), запор (4.6% против 2.6%), сонливость (3.4% против 2.2%) и артериальная гипертензия (4.1% против 2.8%, соответственно). Побочные реакции представлены в таблице:

Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Грибковые инфекции
Со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность к компонентам препарата
Со стороны психики	Часто	Сонливость
	Нечасто	Спутанность сознания Галлюцинации[1]
	Частота не установлена	Психотические реакции[2]
Со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, нарушение равновесия
	Нечасто	Нарушение походки
	Очень редко	Судороги
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Часто	Повышение АД
	Нечасто	Венозный тромбоз/тромбоэмболия
Со стороны дыхательной системы	Часто	Одышка
Со стороны ЖКТ	Часто	Запор
	Нечасто	Тошнота, рвота
	Частота не установлена	Панкреатит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Часто	Повышенные показатели печеночных проб
	Частота не установлена	Гепатит
Общие реакции	Часто	Головная боль
	Нечасто	Утомляемость

[1] Галлюцинации наблюдались, главным образом, у пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии тяжелой деменции.

[2] Отдельные сообщения, полученные в период пострегистрационного опыта применения мемантина.

При пострегистрационном применении сообщалось о возникновении следующих нежелательных реакций: головокружение, сонливость, повышенная возбудимость, повышенная утомляемость, беспокойство, повышение внутричерепного давления, тошнота, галлюцинации, головная боль, нарушение сознания, мышечный гипертонус, нарушение походки, депрессия, судороги, психотические реакции, суицидальные мысли, запор, тошнота, панкреатит, кандидоз, повышение АД, рвота, цистит, повышение либидо, венозный тромбоз, тромбоэмболия, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (т.к. в состав препарата входит лактоза);
- повышенная чувствительность к мемантину или любому из компонентов, входящих в состав препарата.

С *осторожностью* следует принимать препарат при тиреотоксикозе, эпилепсии, предрасположенности к развитию судорог (в т.ч. в анамнезе), одновременном применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан), при наличии факторов, повышающих pH мочи (резкая смена диеты, например, переход на вегетарианство, обильный прием щелочных желудочных буферов), почечном канальцевом ацидозе, тяжелых инфекциях мочевыводящих путей, вызванных бактериями рода Proteus, инфаркте миокарда (в анамнезе), сердечной недостаточности III-IV функционального класса (по классификации NYHA), неконтролируемой артериальной гипертензии, почечной недостаточности, печеночной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, т.к. клинические данные о влиянии мемантина на течение беременности отсутствуют.

Исследования, проведенные на животных, указывают на возможность препарата вызывать задержку внутриутробного развития при уровне воздействия идентичных или несколько превосходящих концентраций мемантина по сравнению с такими у человека. Потенциальный риск для человека не известен.

Неизвестно происходит ли экскреция мемантина в грудное молоко, поэтому женщинам, принимающим мемантин, следует воздержаться от кормления грудью.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Рекомендуется с осторожностью применять у пациентов с тиреотоксикозом, эпилепсией, судорогами (в т.ч. в анамнезе), а также пациентам с предрасположенностью к эпилепсии. Одновременное применение антагонистов NMDA-рецепторов (амантадин, кетамин, декстрометорфан) и мемантина следует избегать. Эти соединения воздействуют на ту же систему рецепторов, что и мемантин, в связи с чем побочные реакции (в основном со стороны ЦНС) могут возникать чаще и быть более выраженными.

Учитывая замедление выведения мемантина у пациентов в условиях щелочной реакции мочи, в более тщательном наблюдении нуждаются пациенты имеющие факторы, влияющие на повышение pH мочи (резкая смена диеты, например при переходе от употребления преимущественно мясных продуктов к вегетарианству, интенсивное потребление щелочных желудочных буферов), а также в случаях почечного канальцевого ацидоза или тяжелой инфекции мочевыводящих путей, вызванной бактериями рода Proteus.

Данные о приеме мемантина у пациентов с инфарктом миокарда (в анамнезе), с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (по классификации NYHA) и неконтролируемой артериальной гипертензией ограничены, поэтому необходимо тщательное медицинское наблюдение за такими пациентами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

У пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции обычно нарушена способность к вождению автотранспорта и управлению сложными механизмами. Кроме того, мемантин может вызывать изменение скорости реакции, поэтому пациентам необходимо воздержаться от управления автотранспортом или работы со сложными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются ограниченные данные по передозировке, полученные в ходе клинических исследований и пострегистрационного опыта применения мемантина.

Симптомы. При применении в относительно больших дозах (200 мг однократно и 105 мг/сут в течение 3 дней) отмечались следующие симптомы: утомляемость, слабость и/или диарея или симптомы отсутствовали. При приеме в дозе менее 140 мг однократно или в случае приема неизвестной дозы у пациентов наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС: спутанность сознания, гиперсомния, сонливость, головокружение, возбуждение, агрессия, галлюцинации, нарушение походки) и/или со стороны пищеварительной системы: рвота, диарея. В самом тяжелом случае передозировки пациент выжил после приеме мемантина в дозе 2000 мг, у него наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС (кома в течение 10 дней, затем диплопия и ажитация). Пациент получал симптоматическое лечение и плазмаферез. Пациент выздоровел без последующих осложнений.

В другом случае тяжелой передозировки пациент выжил и выздоровел после приема мемантина в дозе 400 мг однократно. У пациента наблюдались побочные реакции со стороны ЦНС: беспокойство, психоз, зрительные галлюцинации, снижение порога судорожной готовности, сонливость, ступор и потеря сознания.

Лечение симптоматическое. Специфического антидота нет. Необходимо проведение стандартных лечебных мероприятий, направленных на выведение вещества из желудка, например промывание желудка, прием активированного угля, создание кислой реакции мочи, возможно проведение форсированного диуреза.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами леводопы, агонистами допаминовых рецепторов, антихолинергическими лекарственными средствами действие последних может усиливаться.

При одновременном применении с барбитуратами, нейролептиками действие последних может уменьшаться.

При одновременном применении с дантроленом или баклофеном, а также со спазмолитиками может изменяться (усилиться или уменьшиться) их действие, поэтому дозы препаратов следует корректировать.

Следует избегать одновременного применения мемантина с амантадином в связи с риском развития психоза. Мемантин и амантадин относятся к группе антагонистов NMDA-рецепторов. Риск развития психоза также повышен при одновременном применении с кетамином, декстрометорфаном и фенитоином.

При одновременном приеме с циметидином, ранитидином, прокаинамидом, хинидином, хинином и никотином возможно повышение в плазме концентрации мемантина.

Возможно снижение уровня гидрохлортиазида при одновременном приеме с мемантином за счет увеличения его выведения из организма.

Возможно повышение МНО у пациентов одновременно принимающих пероральные непрямые антикоагулянты (варфарин).

Рекомендуется постоянно контролировать протромбиновое время или МНО.

Одновременное применение с антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и ингибиторами МАО требует тщательного наблюдения за пациентами.

По данным проведенных фармакокинетических исследований у молодых здоровых добровольцев при однократном одновременном приеме мемантина с глибуридом/метформином или донепезилом эффектов лекарственного взаимодействия выявлено не было.

Проведенные клинические исследования также не выявили влияния мемантина на фармакокинетику галантамина у молодых здоровых добровольцев.

В исследованиях in vitro мемантин не ингибировал изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, монооксигеназу, содержащую флавин, эпоксидгидролазу или сульфатирование.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕРОФАРМ ООО
197022 Санкт-Петербург
Академика Павлова ул. 5
литер В, помещение 46-Н
Тел./Факс: (812) 703-79-75
Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76

МЕМОПЛАНТ (MEMOPLANT®)

GINKGO LEAF

зарегистрировано и произведено
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** коричневато-желтого цвета, гладкие, круглые.

	1 таб.
сухой экстракт листьев гинкго двулопастного (EGb 761®) (35-67:1)	40 мг,
стандартизированный по содержанию флавонгликозидов	9.6 мг
терпенлактонов	2.4 мг

(1.12-1.36 мг гликозидов A, B, C и 1.04-1.28 мг билобалида)

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 115 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60 мг, крахмал кукурузный – 25 мг, кроскармеллоза натрия – 5 мг, магния стеарат – 2.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 9.25 мг, макрогол 1500 – 4.625, пеногасящая эмульсия SE2 – 0.008 мг, титана диоксид (E171) – 0.892 мг, железа гидроксид (E172) – 1.16 мг, тальк – 0.576 мг.

Экстрагент: ацетон 60%.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** коричневато-красного цвета, круглые, двояковыпуклые; вид на изломе – от светло-желтого до коричневато-желтого цвета.

	1 таб.
сухой экстракт листьев гинкго двулопастного (EGb 761®) (35-67:1)	80 мг,
стандартизированный по содержанию гинкгофлавонгликозидов	19.2 мг
терпенлактонов	4.8 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 2 мг, крахмал кукурузный – 10 мг, лактозы моногидрат – 45.5 мг, магния стеарат – 3.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 109 мг, натрия кроскармеллоза – 10 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 9.25 мг, железа оксид коричневый (E172) – 0.146 мг, железа оксид красный (E172) – 0.503 мг, макрогол 1500 – 4.625, пеногасящая эмульсия SE2 – 0.008 мг, тальк – 0.576 мг, титана диоксид (E171) – 0.892 мг.

Экстрагент: ацетон 60%.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-красного цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе – от светло-желтого до коричневато-желтого цвета.

	1 таб.
сухой экстракт листьев гинкго двулопастного (EGb 761®) (35-67:1)	120 мг,
стандартизированный по содержанию гинкгофлавонгликозидов	28.8 мг
терпенлактонов	7.2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 68.25 мг, кремния диоксид коллоидный – 3 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 163.5 мг, крахмал кукурузный – 15 мг, натрия кроскармеллоза – 15 мг, магния стеарат – 5.25 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 11.5728 мг, макрогол 1500 – 5.7812 мг, пеногасящая эмульсия SE2 – 0.015 мг, титана диоксид (E171) – 1.626 мг, железа оксид красный (E172) – 1.3 мг, тальк – 0.72 мг.

Экстрагент: ацетон 60%.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

МЕМОРЕЛЬ® (MEMOREL)

MEMANTINE

зарегистрировано
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)
произведено
BILIM ILAC SANAYI VE TICARET A.S. (Турция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые, капсуловидные, с риской с обеих сторон; на разрезе – от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
мемантина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 192.5 мг, целлюлоза силиконизированная микрокристаллическая – 37.5 мг (целлюлоза микрокристаллическая – 36.75 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.75 мг), тальк – 2.5 мг, магния стеарат – 2.5 мг.

Состав пленочной оболочки: Opadry OY-S-28959 белый (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 3.125 мг, титана диоксид – 1.5625 мг, триацетин – 0.3125 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

МЕРТЕНИЛ® (MERTENIL®)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "C33" на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	5.2 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 12 – 21.55 мг, лактозы моногидрат – 43.5 мг, магния гидроксид – 3.75 мг, кросповидон (тип А) – 0.25 мг, магния стеарат – 0.75 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 3 мг (тальк – 0.444 мг, макрогол 3350 – 0.606 мг, титана диоксид (E171) – 0.75 мг, поливиниловый спирт – 1.2 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "C34" на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	10.4 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 12 – 43.1 мг, лактозы моногидрат – 87 мг, магния гидроксид – 7.5 мг, кросповидон (тип А) – 0.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 5 мг (тальк – 0.74 мг, макрогол 3350 – 1.01 мг, титана диоксид (E171) – 1.25 мг, поливиниловый спирт – 2 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "C35" на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	20.8 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 12 – 86.2 мг, лактозы моногидрат – 174 мг, магния гидроксид – 15 мг, кросповидон (тип А) – 1 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 10 мг (тальк – 1.48 мг, макрогол 3350 – 2.02 мг, титана диоксид (Е171) – 2.5 мг, поливиниловый спирт – 4 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с выгравированной надписью "C36" на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	41.6 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 12 – 172.4 мг, лактозы моногидрат – 348 мг, магния гидроксид – 30 мг, кросповидон (тип А) – 2 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый – 20 мг (тальк – 2.96 мг, макрогол 3350 – 4.04 мг, титана диоксид (Е171) – 5 мг, поливиниловый спирт – 8 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

МЕРТЕНИЛ® 5 мг
розувастатин
30 таблеток покрытых пленочной оболочкой
30

МЕРТЕНИЛ® 10 мг
розувастатин
30 таблеток покрытых пленочной оболочкой
30

MERTENIL 20 mg
МЕРТЕНИЛ® 20 мг
розувастатин
30 таблеток покрытых пленочной оболочкой
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат. Розувастатин представляет собой селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглютарилкоэнзим А в мевалонат, который является предшественником холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (Хс) и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП.

Он также тормозит синтез Хс-ЛПОНП в клетках печени, тем самым снижая общее содержание ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает повышенное содержание Хс-ЛПНП, общего Хс и триглицеридов (ТГ), повышает содержание Хс-ЛПВП, а также снижает содержание аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП (содержание общего холестерина за вычетом содержания холестерина ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП) и увеличивает уровень аполипопротеина А-I (АпоА-I). Розувастатин снижает соотношение Хс-ЛПНП/ Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП, Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП и АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект может быть достигнут в течение одной недели после начала лечения, через 2 недели достигается 90% от максимально возможного эффекта. Обычно максимально возможный терапевтический эффект достигается через 4 недели и поддерживается при дальнейшем приеме препарата.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен при лечении взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии, вне зависимости от их расовой принадлежности, пола или возраста, а также при лечении особой категории пациентов, больных сахарным диабетом или наследственной формой семейной гиперхолестеринемии. Розувастатин эффективен для лечения пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb по Фредриксону (средний исходный уровень Хс-ЛПНП около 4.8 ммоль/л). У 80% пациентов, получавших розувастатин в дозе 10 мг, были достигнуты целевые значения уровня Хс-ЛПНП, установленные Европейским обществом по исследованию атеросклероза (менее 3 ммоль/л).

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг по схеме форсированного титрования доз, все принимаемые дозы оказали существенное влияние на изменение параметров, характеризующих содержание липидов, и на достижение цели терапии. В результате титрования доз до 40 мг/сут (12 недель терапии) содержание Хс-ЛПНП снизилось на 53%. У 33% пациентов были достигнуты значения Хс-ЛПНП (менее 3 ммоль/л), соответствующие целевым нормам руководства Европейского общества по исследованию атеросклероза.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение содержания Хс-ЛПНП составило 22%. У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз/сут в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой (более 1 г/сут) в отношении содержания Хс-ЛПВП.

Исследования по влиянию розувастатина на снижение количества осложнений, вызываемых липидными нарушениями, такими как ишемическая болезнь, пока не завершены.

У пациентов с низким уровнем риска заболевания ИБС (определенным, как риск по Фрамингему менее 10% за период более 10 лет), со средним значением содержания Хс-ЛПНП 4 ммоль/л (154.5 мг/дл) розувастатин в дозе 40 мг/сут значительно замедлял увеличение максимальной величины, характеризующей утолщение стенки сонной артерии в 12 сегментах, по сравнению с плацебо со скоростью -0.0145 мм/год (95% доверительный интервал (CI): от -0.0196 до -0.0093, при $p < 0.0001$). Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высокой степенью риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь соответствующей дозы. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Изменений фармакокинетических параметров при приеме препарата несколько раз в сутки не отмечается.

Распределение

Розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза Хс и клиренса метаболизма Хс-ЛПНП. V_d розувастатина составляет примерно 134 л. 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10%). Розувастатин является достаточно непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основной метаболит – N-десметил, который на 50% менее активен, чем розувастатин. Лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Примерно 90% от принимаемой дозы розувастатина выводится в неизмененном виде из организма через кишечник (включая абсорбированный и не абсорбированный розувастатин), а оставшаяся часть выводится в неизмененном виде почками. $T_{1/2}$ составляет 19 ч, не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21.7%). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс "печеночного" захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина через мембраны – транспортный протеин С органических анионов. Данный переносчик играет большую роль в выведении розувастатина печенью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Возраст и пол не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина.

Сравнительные исследования фармакокинетики показали двукратное увеличение среднего значения AUC и T_{max} у пациентов азиатского происхождения (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с показателями у представителей европеоидной расы. У индийцев было отмечено превышение примерно в 1.3 раза среднего значения AUC и C_{max}. При этом анализ показателей фармакокинетики для всей исследуемой популяции не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике препарата среди представителей европеоидной, негроидной рас, латиноамериканцев.

У пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности плазменная концентрация розувастатина или N-десметил метаболита существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметил метаболита в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью) не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина. Однако у 2 пациентов (8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) было отмечено удлинение $T_{1/2}$ примерно в 2 раза превышающее аналогичный показатель для пациентов с более низкими показателями по шкале Чайлд-Пью. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

- гиперхолестеринемия и комбинированные (смешанные) дислипидемические состояния для снижения повышенной концентрации общего Хс, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и ТГ в сыворотке крови в качестве дополнения к диетотерапии, когда диета и другие немедикаментозные методы (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диетотерапии и другим методам липидоснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда такая терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего Хс и Хс-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Перед началом лечения пациенту следует соблюдать стандартную диету с применением продуктов с низким содержанием Хс, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения. Дозы препарата следует подбирать индивидуально в соответствии с целью проводимого лечения и терапевтическим ответом пациента на проводимую терапию, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов.

Препарат принимают внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетки не следует разжевывать и измельчать, их необходимо проглатывать целиком, запивая водой.

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз/сут как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Выбирая начальную дозу препарата, следует учитывать уровень Хс у каждого конкретного пациента, а также возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциальный риск возникновения побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели можно провести коррекцию дозы.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата, окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы 20 мг не был достигнут целевой уровень холестерина, и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу.

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы препарата в связи с возрастом не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг для **пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин). Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести** назначение препарата в дозе 40 мг противопоказано. Назначение препарата Мертенил® в любых дозах противопоказано **пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени.**

У пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено повышения системной концентрации розувастатина. Однако у **пациентов с печеночной недостаточностью 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью** было отмечено повышение системной концентрации препарата. У таких пациентов следует контролировать функцию печени на фоне терапии. Данные о применении розувастатина у **пациентов с печеночной недостаточностью более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью** отсутствуют. **Пациентам с заболеваниями печени в активной фазе** Мертенил® противопоказан.

У пациентов азиатской расы возможно повышение системной концентрации розувастатина. При назначении в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов азиатского происхождения составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано.

При назначении в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с предрасположенностью к миопатии составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, связанные с приемом препарата Мертенил®, обычно умеренно выраженные и краткосрочные. В ходе проведения контролируемых клинических исследований менее 4% пациентов, принимавших розувастатин, прекратили лечение из-за развития побочных эффектов.

О побочных эффектах в клинических исследованиях и/или опыте применения препарата после его коммерческой реализации сообщалось со следующей частотой.

Классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты возникновения: часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко, включая отдельные сообщения (<1/10 000), неуточненная частота (частоту невозможно определить исходя из доступных данных).

Часто (≥1/100, <1/10)	Нечасто (≥1/1000, <1/100)	Редко (≥1/10 000, <1/1000)
Аллергические реакции		
		реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек
Со стороны эндокринной системы		
сахарный диабет 2 типа		
Со стороны нервной системы		
головокружение, головная боль		
Со стороны пищеварительной системы		
запор, боли в животе, тошнота		панкреатит
Со стороны кожных покровов		
	кожный зуд, сыпь, крапивница	
Со стороны костно-мышечной системы		
миалгия		миопатия (включая миозит), рабдомиолиз
Прочие		
астенический синдром		

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит дозозависимый характер.

Частота возникновения рабдомиолиза, выраженных побочных эффектов со стороны почек и печени увеличивается у пациентов при приеме розувастатина в дозе 40 мг.

Со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина наблюдалась протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) были обнаружены менее чем 1% пациентов, принимавших розувастатина в дозах 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов, принимавших препарат в дозе 40 мг.

Минимальное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек. У ряда пациентов, проходивших курс лечения розувастатином, наблюдалась гематурия, но данные клинических исследований показали, что частота возникновения таких случаев очень низкая.

Со стороны костно-мышечной системы: действие на скелетные мышцы, вызывающее миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях – рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности дозу более 20 мг. Повышение содержания КФК в зависимости от принимаемой дозы выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. Если содержание КФК в 5 раз превышает ВГН, то лечение следует прекратить.

Со стороны печени: как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, повышение активности печеночных трансаминаз в зависимости от принимаемой дозы было выявлено у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. При этом в большинстве случаев это повышение было умеренно выраженным, бессимптомным и преходящим.

Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ, нарушения показателей функции щитовидной железы.

Постмаркетинговое применение

Со стороны пищеварительной системы: редко – повышение активности печеночных трансаминаз; очень редко – желтуха, гепатит; неуточненная частота – диарея.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – артралгия.

Со стороны нервной системы: очень редко – полиневропатия, потеря памяти.

Со стороны дыхательной системы: неуточненная частота – кашель, одышка.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – гематурия.

Дерматологические реакции: неуточненная частота – синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие: неуточненная частота – периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайльд-Пью);
- выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- беременность;
- период лактации;
- у женщин детородного возраста, не применяющих надежные средства контрацепции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата.

Для таблеток 40 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз, а также любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- гипотиреоз;
- миопатия;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений;
- одновременный прием циклоспорина;
- одновременный прием фибратов;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- пациенты азиатской расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью*

Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг

- наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина;
- возраст старше 65 лет;
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства;
- травмы;
- тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения;
- неконтролируемая эпилепсия;
- расовая принадлежность (азиатская раса);
- одновременный прием фибратов.

Для таблеток 40 мг

- наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК > 60 мл/мин);
- возраст старше 65 лет;
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства;
- травмы;
- тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения;
- неконтролируемая эпилепсия.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) семейной гомозиготной гиперхолестеринемией.

В настоящее время Мертенил® не рекомендуется применять у **детей и подростков в возрасте до 18 лет.**

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Мертенил® противопоказан к применению при беременности и в период лактации. **Женщинам дето-**

родного возраста следует применять надежные и адекватные средства контрацепции.

Поскольку Хс и продукты биосинтеза Хс имеют большое значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от его использования при беременности. В случае возникновения беременности прием препарата следует немедленно прекратить.

Данные о выделении препарата с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на почки

Протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме препарата Мертенил® в высоких дозах, особенно в дозе 40 мг, но в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Показано, что такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме розувастатина в дозе 40 мг. Рекомендуется контролировать показатели функции почек во время терапии препаратом Мертенил®.

Опорно-двигательный аппарат

При применении Мертенила во всех дозах, особенно при приеме препарата в дозе более 20 мг, выявлялась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. Очень редко возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологическое взаимодействие препаратов, поэтому совместно Мертенил® и эзетимиб следует применять с осторожностью.

Частота случаев рабдомиолиза при приеме розувастатина в дозе 40 мг увеличивается.

Определение КФК

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок, вызывающих увеличение КФК, поскольку это может затруднить интерпретацию результатов. При повышении показателя КФК до начала терапии более чем в 5 раз выше ВГН через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Если повторное измерение подтверждает исходный показатель КФК (в 5 раз выше по сравнению с ВГН) терапию Мертенилом начинать не следует.

До начала терапии

Мертенил®, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз (для дозы 40 мг);
- собственный или семейный анамнез мышечных заболеваний (для дозы 40 мг);
- наличие в анамнезе миотоксичности на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг);
- злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг);
- возраст старше 65 лет;
- состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (для дозы 40 мг);
- одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг).

У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса терапии.

Во время терапии

Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.

У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если уровень КФК более чем в 5 раз превысил ВГН или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт в течение всего дня (даже если активность КФК в 5 раз меньше ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении Мертенила или назначении альтернативного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК у пациентов при отсутствии симптомов рабдомиолиза нецелесообразен.

Однако увеличение числа случаев миозита и миопатии было выявлено у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фиброевой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидоснижающих дозах, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендован. Должно быть тщательно оценено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах (более 1 г). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов.

Мертенил® не следует назначать пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, судороги, эндокринные нарушения, электролитные нарушения.

Влияние на печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Мертенил® следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим в анамнезе заболевания печени.

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до и через 3 месяца после начала лечения. Если активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН, следует прекратить прием Мертенила или уменьшить принимаемую дозу. Частота выраженных нарушений функции печени (связанных, в основном, с повышением активности печеночных трансаминаз), повышается при приеме 40 мг препарата.

Вторичная гиперхолестеринемия

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза, нефротического синдрома терапия основного заболевания должна проводиться до начала лечения Мертенилом.

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов азиатского происхождения по сравнению с данными, полученными среди пациентов – представителей европеоидной расы.

Ингибиторы протеаз

Одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеаз не рекомендован.

Лактоза

Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния Мертенила на способность к управлению транспортным средством и использованию технических средств не проводились. Однако на основании фармакодинамических свойств препарата можно предположить, что Мертенил® не должен оказывать такого воздействия. Вместе с тем при управлении транспортным средством или другими механизмами необходимо учитывать, что во время лечения может возникать головокружение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфическое лечение при передозировке не существует.

В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение и поддерживающие мероприятия. Следует контролировать функцию печени и степень активности КФК. Гемодиализ в данном случае, вероятно, малоэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме розувастатина и *циклоспорина* AUC розувастатина увеличилась в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. При одновременном приеме препаратов изменения концентрации циклоспорина в плазме крови не выявлено.

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно *антагонисты витамина К (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты)* может привести к увеличению МНО. Отмена или снижение дозы розувастатина может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

При одновременном приеме розувастатина и *эзетимиба* не наблюдается изменения AUC или C_{max} обоих препаратов. Однако нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие розувастатина и эзетимиба, способного вызвать нежелательные явления.

Одновременный прием розувастатина и *гемфиброзила* или других средств, снижающих уровень липидов, приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина.

На основании данных исследования специфического взаимодействия не ожидается соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратами, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липидоснижающих дозах (1 г или более в сутки) при одновременном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при приеме в монотерапии. Одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов противопоказан. При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими липидоснижающими средствами начальная доза Мертенила не должна превышать 5 мг.

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с *ингибиторами протеаз* может привести к удлинению $T_{1/2}$ розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме розувастатина в дозе 20 мг и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеаз (400 мг лопинавира /100 мг ритонавира) здоровыми добровольцами выявлено повышение в 2 раза $AUC_{(0-24)}$ и в 5 раз C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременно назначать розувастатин и ингибиторы протеаз при терапии пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Одновременный прием розувастатина и *антацидов в суспензии, содержащих алюминия или магния гидроксид*, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Это действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучена.

Одновременный прием розувастатина и *эритромицина* может привести к уменьшению $AUC_{(0-t)}$ розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина – на 30%. Эта взаимосвязь может быть вызвана усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Одновременный прием розувастатина и *пероральных контрацептивов* может привести к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменных концентраций следует учитывать при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и препаратов гормонозаместительной терапии отсутствуют, поэтому нельзя исключить аналогичное действие при использовании данного сочетания. Однако такая комбинация препаратов достаточно широко использовалась женщинами в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась.

Не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном приеме розувастатина и *дигоксина*.

Результаты проведенных исследований in vitro и in vivo показывали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих ферментов. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и *флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) либо кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4)*. Совместное применение *итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4)* и розувастатина увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически не значимо). Поэтому какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом при участии изоферментов цитохрома P450, не ожидается.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

МЕСИПОЛ® (MESIPOL)

MELOXICAM

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения желтого или зеленовато-желтого цвета, прозрачный, с характерным запахом.

1 мл

мелоксикам .... 10 мг

Вспомогательные вещества: меглюмин – 6.25 мг, гликофурол – 100 мг, полоксамер 188 – 50 мг, натрия хлорид – 3 мг, глицин – 5 мг, натрия гидроксид – 0.152 мг, вода д/и – до 1 мл.

1.5 мл – ампулы стеклянные вместимостью 2 мл (3) – пачки картонные.

1.5 мл – ампулы стеклянные вместимостью 2 мл (5) – пачки картонные.

⭑МЕТАПРОТ® (METAPROT)

зарегистрировано
АнвиЛаб ООО (Россия)
произведено
ФАРМПРОЕКТ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, №3, корпус белого цвета, крышечка оранжевого цвета; содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или белого с кремоватым оттенком цвета.

1 капс.

этилтиобензимидазола гидробромид
(в форме моногидрата).................................... 50 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза – 1.7 мг, кремния диоксид коллоидный – 4.0 мг, лактозы моногидрат – 117.6 мг, магния стеарат – 1.7 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 47.136 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.0576 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.0384 мг, титана диоксид (E171) – 0.768 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

100 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №2, корпус белого цвета, крышечка оранжевого цвета; содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или белого с кремоватым оттенком цвета.

1 капс.

этилтиобензимидазола гидробромид
(в форме моногидрата).................................... 125 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза – 1.95 мг, кремния диоксид коллоидный – 4.55 мг, лактозы моногидрат – 66.5 мг, магния стеарат – 2.0 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 61.866 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.0756 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.0504 мг, титана диоксид (E171) – 1.008 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

100 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №0, корпус белого цвета, крышечка оранжевого цвета со слабым коричневатым оттенком; содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или белого с кремоватым оттенком цвета.

1 капс.

этилтиобензимидазола гидробромид
(в форме моногидрата).................................... 250 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза – 3.9 мг, кремния диоксид коллоидный – 9.1 мг, лактозы моногидрат – 133.0 мг, магния стеарат – 4.0 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 94.729 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.0038 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.1152 мг, титана диоксид (E171) – 1.152 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

100 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат с адаптогенным действием. Обладает ноотропной, регенеративной, антигипоксической, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью.

Механизм действия заключается в активации синтеза РНК, а затем белков, в т.ч. ферментных и имеющих отношение к иммунной системе. Происходит активация синтеза ферментов глюконеогенеза, которые обеспечивают утилизацию лактата (фактора, ограничивающего работоспособность) и ресинтез углеводов – источника энергии при интенсивных нагрузках, что ведет к повышению физической работоспособности. Усиление синтеза митохондриальных ферментов и структурных белков митохондрий обеспечивает увеличение энергопродукции и поддержание высокой степени сопряженности окисления с фосфорилированием. Сохранение высокого уровня синтеза АТФ при дефиците кислорода способствует выраженной антигипоксической и противоишемической активности.

МЕТАПРОТ®
этилтиобензимидазол
125 мг
20 капсул
ANVI LABORATOIRE

МЕТАПРОТ®
этилтиобензимидазол
250 мг
20 капсул
ANVI LABORATOIRE

Усиливает синтез антиоксидантных ферментов и обладает выраженной антиоксидантной активностью. Повышает устойчивость организма к воздействию экстремальных факторов – физической нагрузке, стрессу, гипоксии, гипертермии. Повышает работоспособность при физической нагрузке. Обладает выраженным антиастеническим действием, ускоряет процессы восстановления после экстремальных воздействий.

Максимальный эффект достигается через 1-2 ч после приема препарата, продолжительность действия – 4-6 ч. На фоне курсового приема эффект обычно нарастает в первые 3-5 дней, затем устойчиво поддерживается на достигнутом уровне.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. После однократного приема обнаруживается в крови через 30 мин. При длительном курсовом непрерывном применении, особенно в высоких дозах, может отмечаться тенденция к кумуляции препарата с повышением его концентрации в крови к 10-12 дню применения.

ПОКАЗАНИЯ

- повышение и восстановление работоспособности, в т.ч. в экстремальных условиях (тяжелые физические нагрузки, гипоксия, перегревание);
- адаптация к воздействию различных экстремальных факторов;
- астенические расстройства различной природы (при неврастении, соматических заболеваниях, после перенесенных тяжелых инфекций и интоксикаций, в пред- и послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах);
- в составе комплексной терапии перенесенной черепно-мозговой травмы, менингита, энцефалита, нарушений мозгового кровообращения, когнитивных расстройств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, после еды.

Взрослым назначают по 250 мг (1 капс. по 250 мг или 2 капс. по 125 мг) 2 раза/сут. При необходимости суточную дозу повышают до 750 мг (500 мг утром и 250 мг – после обеда), а пациентам с массой тела выше 80 кг – до 1 г (по 500 мг 2 раза/сут).

Курс лечения – 5 дней. В зависимости от эффекта терапии проводят в среднем 2-3 курса (реже 1 или 4-6), во избежание кумуляции препарата между курсами рекомендуется делать 2-недельный перерыв.

Для повышения работоспособности в экстремальных условиях препарат принимают за 40-60 мин до предстоящей деятельности в дозе 500-750 мг. При продолжении работы повторный прием производят через 6-8 ч в дозе 250 мг. Максимальная суточная доза – 1.5 г, а в последующие сутки – 1 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота возникновения побочных эффектов: очень часто (более 10%), часто (1-10%), нечасто (0.1-1%), редко (0.01-0.1%), очень редко (<0.01%, включая единичные случаи с неустановленной частотой).

Со стороны ЦНС: очень часто – головная боль, нарушение сна, беспокойство; очень редко – парестезия, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – повышение АД, тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, неприятные ощущения в области желудка и печени.

Аллергические реакции: часто – крапивница, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит.

Прочие: очень часто – гиперемия лица.

При возникновении побочных реакций, в т.ч. не указанных выше, следует снизить дозу или прекратить применение препарата, а также сообщить лечащему врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипогликемия;
- выраженные нарушения функции печени;
- эпилепсия;
- артериальная гипертензия;
- глаукома;
- ИБС;
- аритмии;
- лактазная недостаточность, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Метапрот® противопоказано при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат не следует принимать в вечернее время (возможно нарушение засыпания).

Во время лечения рекомендуется диета, богатая углеводами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: повышенная возбудимость, нарушение ночного сна.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, при необходимости – симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ингибиторы микросомальных ферментов печени CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 (например, циметидин) могут повышать концентрацию препарата в крови.

Метапрот® усиливает положительные эффекты метаболических лекарственных средств (в т.ч. инозина), ноотропных препаратов (в т.ч. пирацетам), антигипоксических средств (в т.ч. триметазидин), калия и магния аспарагината, глутаминовой кислоты, витаминов (в т.ч. α-токоферол), а также антиангинальных средств (нитраты, бета-адреноблокаторы).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

☆МЕТЕОСПАЗМИЛ (METEOSPASMYL)

ALVERINE, SIMETICONE

зарегистрировано и произведено
Laboratoires MAYOLY-SPINDLER (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** светло-желтого цвета, мягкие, продолговатые, блестящие, размер 6; содержимое капсул – густая суспензия белого цвета.

	1 капс.
альверина цитрат	60 мг
симетикон	300 мг

Вспомогательные вещества: лецитин соевый, триглицериды средней плотности.

Состав оболочки капсулы: желатин, глицерол, титана диоксид, вода очищенная.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

МЕТЕОСПАЗМИЛ
30 капсул
MAYOLY SPINDLER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат. Оказывает спазмолитическое действие, уменьшает газообразование в кишечнике.

Альверин – миотропный спазмолитик, действие которого не сопровождается атропиноподобным эффектом или ганглиоблокирующей активностью. Снижает повышенный тонус гладкой мускулатуры кишечника.

Симетикон – гидрофобное полимерное вещество с низким поверхностным натяжением, снижающее газообразование в кишечнике и покрывающее защитной пленкой стенки ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Метеоспазмил не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- функциональные расстройства ЖКТ, проявляющиеся болями в животе, повышенным газообразованием, отрыжкой, тошнотой, запорами, диареей или их чередованием;
- подготовка к рентгенологическому, ультразвуковому или инструментальному исследованию органов брюшной полости.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь по 1 капс. 2-3 раза/сут перед едой.

При *подготовке к исследованиям органов брюшной полости* препарат назначают по 1 капс. 2-3 раза/сут накануне исследования и 1 капс. утром в день исследования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: редко – крапивница (исчезает при прекращении лечения), отек гортани, шок.

Со стороны пищеварительной системы: редко – нарушения функции печени (исчезают при прекращении лечения).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 14 лет;
- индивидуальная непереносимость альверина цитрата и других компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: при необходимости – проведение симптоматической терапии под контролем врача.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Метеоспазмил не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить при температуре не выше 25°С, в недоступном для детей месте. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Лаборатории МАЙОЛИ СПИНДЛЕР
Представительство в России
127051 Москва, Садовая-Самотечная ул.24/27
Тел.: (495) 664-83-03

МЕТОЗОК® (METOZOC)

METOPROLOL

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой желтовато-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе – белого с сероватым или кремоватым оттенком цвета.

	1 таб.
метопролола сукцинат	23.83 мг,
что соответствует содержанию метопролола тартрата	25 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 155.96 мг, лудипресс ЛЦЕ (лактозы моногидрат – 94.7-98.3%, повидон – 3-4%) – 117.21 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав оболочки: готовая смесь "Опадрай II" оранжевого цвета (поливиниловый спирт – 6 мг, тальк – 2.22 мг, макрогол – 3.03 мг, титана диоксид – 3.36 мг, краситель железа оксид красный – 9 мкг, краситель железа оксид желтый – 378 мкг, краситель железа оксид черный – 3 мкг) – 15 мг.

30 шт. – флаконы пластиковые (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой от светло-зеленого до зеленого цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе – белого с сероватым или кремоватым оттенком цвета.

	1 таб.
метопролола сукцинат	47.66 мг,
что соответствует содержанию метопролола тартрата	50 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 161.29 мг, лудипресс ЛЦЕ (лактозы моногидрат – 94.7-98.3%, повидон – 3-4%) – 87.42 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав оболочки: готовая смесь "Опадрай II" зеленого цвета (поливиниловый спирт – 6 мг, тальк – 2.22 мг, макрогол – 3.03 мг, титана диоксид – 2.925 мг, краситель хинолиновый желтый (алюминиевый лак) – 268 мкг, краситель железа оксид черный – 15 мкг, краситель индигокармин (алюминиевый лак) – 542 мкг) – 15 мг.

30 шт. – флаконы пластиковые (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой желтовато-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе – белого с сероватым или кремоватым оттенком цвета.

	1 таб.
метопролола сукцинат	95.32 мг,
что соответствует содержанию метопролола тартрата	100 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 184.84 мг, лудипресс ЛЦЕ (лактозы моногидрат – 94.7-98.3%, повидон – 3-4%) – 412.84 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.5 мг, магния стеарат – 3.5 мг.

Состав оболочки: готовая смесь "Опадрай II" оранжевого цвета (поливиниловый спирт – 14 мг, тальк – 5.18 мг, макрогол – 7.07 мг, титана диоксид – 7.84 мг, краситель железа оксид красный – 21 мкг, краситель железа оксид желтый – 882 мкг, краситель железа оксид черный – 7 мкг) – 35 мг.

30 шт. – флаконы пластиковые (1) – пачки картонные.
30 шт. – банки полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

МЕТРОГИЛ ДЕНТА® (METROGYL DENTA®)

METRONIDAZOLE, CHLORHEXIDINE

зарегистрировано и произведено
UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories (Индия)
отделение фирмы
J.B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель стоматологический*** опалесцирующий, мягкий, белого или почти белого цвета.

	1 г
метронидазола бензоат	16 мг,
что соответствует содержанию метронидазола	10 мг
хлоргексидина биглюконат 20% раствор	2.5 мг,
что соответствует содержанию хлоргексидина биглюконата	500 мкг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль, карбомер-940, динатрия эдетат, натрия сахаринат, левоментол, натрия гидроксид, вода.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы пластиковые (1) – пачки картонные.

гель стоматологический
20 г
Метрогил Дента®
для лечения и профилактики
воспаления десен, пародонтита, стоматита

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный противомикробный препарат, действие которого обусловлено свойствами компонентов, входящих в его состав.

Метронидазол активен в отношении анаэробных бактерий, вызывающих заболевания пародонта: Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Fusobacterium fusiformis, Wolinella recta, Eikenella corrodens, Borrelia vincenti, Bacteroides melaninogenicus, Selenomonas spp.

Хлоргексидин – антисептическое и противомикробное средство, *активен в отношении* грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий: Treponema spp., Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas spp., Chlamydia spp., Ureaplasma spp., Bacteroides fragilis. К хлоргексидину слабочувствительны некоторые штаммы Pseudomonas spp., Proteus spp., а также устойчивы кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий. Не нарушает функциональную активность лактобактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При местном применении гель Метрогил Дента® практически не всасывается.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта:

- острый и хронический гингивит;
- острый язвенно-некротический гингивит Венсана;
- острый и хронический пародонтит;
- юношеский пародонтит;
- пародонтоз, осложненный гингивитом;
- афтозный стоматит;
- хейлит;
- воспаление слизистой оболочки полости рта при ношении протезов;
- постэкстракционный альвеолит;
- периодонтит, периодонтальный абсцесс (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Местно, только для применения в стоматологии.

Взрослым и детям старше 6 лет при *гингивите* Метрогил Дента® наносят на область десен 2 раза/сут тонким слоем (пальцем или при помощи ватной палочки), смывать гель не рекомендуется. Длительность курса терапии составляет в среднем 7-10 дней. После применения геля следует воздерживаться от питья и приема пищи в течение 30 мин.

При *пародонтите* после снятия зубных отложений пародонтальные карманы обрабатывают препаратом и производят аппликацию геля на область десен. Время экспозиции – 30 мин. Количество процедур зависит от тяжести заболевания. В дальнейшем аппликации геля пациент может проводить самостоятельно: препарат следует наносить на область десен 2 раза/сут в течение 7-10 дней.

При *афтозном стоматите* гель наносят на пораженную область слизистой оболочки полости рта 2 раза/сут в течение 7-10 дней.

Для *профилактики обострений хронического гингивита и пародонтита* гель наносят на область десен 2 раза/сут в течение 7-10 дней. Профилактические курсы проводят 2-3 раза в год.

Для *профилактики постэкстракционного альвеолита* препаратом обрабатывают лунку после удаления зуба, затем гель применяют амбулаторно 2-3 раза/сут в течение 7-10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны: головная боль, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, крапивница).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 6 лет;
- индивидуальная непереносимость метронидазола, хлоргексидина, а также производных нитроимидазола и других компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется назначать препарат Метрогил Дента® в I триместре беременности. При необходимости назначения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение геля Метрогил Дента® не заменяет гигиенической чистки зубов, поэтому во время курса лечения препаратом чистка зубов должна быть продолжена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случайное или преднамеренное проглатывание большого количества геля может стать причиной усиления побочных эффектов, обусловленных в основном, метронидазолом (хлоргексидин практически не всасывается из ЖКТ). Могут наблюдаться тошнота, рвота, головокружение, в более тяжелых случаях – парестезии и судороги.

Лечение: промывание желудка, при необходимости – симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При местном применении в рекомендованных дозах системного взаимодействия геля Метрогил Дента® с другими лекарственными средствами не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

МЕТФОГАММА® 850 (METFOGAMMA 850)

METFORMIN

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
ARTESAN PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
или DRAGENOPHARM APOTHEKER PUSCHL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, с риской, практически без запаха.

	1 таб.
метформина гидрохлорид	850 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза (1500CPS), гипромеллоза (5CPS), повидон (K25), магния стеарат, макрогол 6000, титана диоксид.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

МЕТФОГАММА® 1000 (METFOGAMMA 1000)

METFORMIN

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
DRAGENOPHARM APOTHEKER PUSCHL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, с риской, практически без запаха.

	1 таб.
метформина гидрохлорид	1000 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза (15000 CPS) – 35.2 мг, повидон (K25) – 53 мг, магния стеарат – 5.8 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (5 CPS) – 11.5 мг, макрогол 6000 – 2.3 мг, титана диоксид – 9.2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

МИДАЗОЛАМ-ХАМЕЛЬН (MIDAZOLAM-HAMELN)

MIDAZOLAM

зарегистрировано
HAMELN PHARMA PLUS GmbH (Германия)
произведено
HAMELN PHARMACEUTICALS GmbH (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
мидазолам (в форме мидазолама гидрохлорида моногидрата)	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 8.04 мг, хлористоводородная кислота 1М – q.s., вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип 1 (5) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип 1 (5) – поддоны пластиковые (2) – пачки картонные.

3 мл – ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип 1 (5) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

3 мл – ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип 1 (5) – поддоны пластиковые (2) – пачки картонные.

МИДИАНА® (MIDIANA®)

ETHINYLESTRADIOL, DROSPIRENONE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "G63" на одной стороне; на поперечном разрезе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
дроспиренон	3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48.17 мг, крахмал кукурузный – 16.8 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9.6 мг, повидон K25 – 1.6 мг, магния стеарат – 0.8 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II белый 85G18490 – 2 мг (поливиниловый спирт – 0.88 мг, титана диоксид – 0.403 мг, макрогол 3350 – 0.247 мг, тальк – 0.4 мг, лецитин соевый – 0.07 мг).

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

МИДИАНА® 3 мг + 0,03 мг
Дроспиренон + этинилэстрадиол
21 таблетка покрытая пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный пероральный контрацептивный препарат, содержащий этинилэстрадиол и дроспиренон. Контрацептивный эффект основывается на взаимодействии различных факторов, наиболее важными из которых являются торможение овуляции и изменения эндометрия.

В терапевтической дозе дроспиренон также обладает антиандрогенными и слабыми антиминералокортикоидными свойствами. Не обладает эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. Это обеспечивает дроспиренону фармакологический профиль, сходный с натуральным прогестероном.

Имеются данные о снижении риска развития рака эндометрия и яичников при применении комбинированных пероральных контрацептивов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дроспиренон

Всасывание

При пероральном приеме дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. C_{max} активного вещества в сыворотке, равная 37 нг/мл, достигается через 1-2 ч после однократного приема. Биодоступность колеблется от 76% до 85%. Прием пищи не влияет на биодоступность дроспиренона.

Распределение

Во время одного цикла приема C_{ss}^{max} дроспиренона в сыворотке составляет около 60 нг/мл и достигается через 7-14 ч. Отмечается 2-3-х кратное увеличение концентрации дроспиренона. Дальнейшее увеличение сывороточной концентрации дроспиренона отмечается через 1-6 циклов приема, после чего увеличения концентрации не наблюдается.

После перорального приема наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в сыворотке, которое характеризуется $T_{1/2}$ 1.6±0.7 ч и 27.0±7.5 ч, соответственно.

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и кортикостероидсвязывающим глобулином (транскортином). Только 3-5% от общей сывороточной концентрации активного вещества представляет собой свободный гормон. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками сыворотки.

Средний кажущийся V_d составляет 3.7±1.2 л/кг.

Метаболизм

После перорального приема дроспиренон подвергается значительному метаболизму. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, полученными при раскрытии лактонового кольца, и 4.5-дигидро-дроспиренон-3-сульфатом, которые образуются без вовлечения системы цитохрома P450. По данным исследований in vitro, дроспиренон метаболизируется при незначительном участии цитохрома P450.

Выведение

Скорость метаболического клиренса дроспиренона в сыворотке составляет 1.5±0.2 мл/мин/кг. Дроспиренон выводится только в следовых количествах в неизмененном виде. Метаболиты дроспиренона экскретируются почками и через кишечник в соотношении примерно 1.2:1.4. $T_{1/2}$ при экскреции метаболитов почками и через кишечник составляет примерно 40 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

C_{ss} дроспиренона в сыворотке у женщин со слабой степенью почечной недостаточности (КК 50-80 мл/мин) была сравнима с таковой у женщин с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). Концентрация дроспиренона в сыворотке в среднем была на 37% выше у женщин со средней степенью почечной недостаточности (КК 30-50 мл/мин) по сравнению с таковой у женщин с нормальной функцией почек. Терапия дроспиреноном хорошо переносилась женщинами и со слабой и со средней степенью почечной недостаточности.

Лечение дроспиреноном не оказало клинически значимого влияния на концентрацию калия в сыворотке.

У женщин с умеренной печеночной недостаточностью (класс B по классификации Чайлд-Пью) кривая средней концентрации в плазме не соответствовала таковой у женщин с нормальной функцией печени. Значения C_{max}, наблюдаемые в фазе абсорбции и распределения, были одинаковыми. Во время окончания фазы распределения снижение концентрации дроспиренона было примерно в 1.8 раз выше у добровольцев с умеренной печеночной недостаточностью в сравнении с людьми с нормальной функцией печени. После однократного приема общий клиренс (Cl/F) у добровольцев с умеренной печеночной недостаточностью был примерно на 50% снижен в сравнении с людьми с нормальной функцией печени

Отмеченное снижение клиренса дроспиренона у добровольцев с умеренной печеночной недостаточностью не приводит к каким-либо значимым различиям в отношении концентрации калия в сыворотке. Даже при сахарном диабете и одновременном лечении спиронолактоном (два фактора, которые могут спровоцировать гиперкалиемию у пациента) не отмечалось увеличения концентрации калия в сыворотке выше ВГН. Можно заключить, что комбинация дроспиренон/этинилэстрадиол хорошо переносится пациентами с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Этинилэстрадиол

Всасывание

Этинилэстрадиол после перорального приема быстро и полностью абсорбируется. C_{max} после однократного приема 30 мкг достигается через 1-2 ч и составляет около 100 пг/мл. Для этинилэстрадиола выражен значительный эффект "первого прохождения" с высокой индивидуальной вариабельностью. Абсолютная биодоступность варьируется и составляет приблизительно 45%.

Распределение

Состояние равновесной концентрации достигается в течение второй половины цикла лечения.

Кажущийся V_d составляет около 5 л/кг, связь с белками плазмы крови – около 98%.

Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПГ и транскортина в печени. При ежедневном приеме 30 мкг этинилэстрадиола плазменная концентрация ГСПГ повышается с 70 нмоль/л до примерно 350 нмоль/л.

Этинилэстрадиол в небольших количествах попадает в грудное молоко (примерно 0.02% от дозы).

Метаболизм

Этинилэстрадиол полностью метаболизируется. Скорость метаболического клиренса составляет 5 мл/мин/кг.

Выведение

Этинилэстрадиол практически не выводится в неизмененном виде. Метаболиты этинилэстрадиола экскретируются почками и через кишечник в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов составляет примерно 1 день. Элиминационный $T_{1/2}$ составляет 20 ч.

ПОКАЗАНИЯ

– контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки необходимо принимать каждый день примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости, в последовательности, указанной на блистерной упаковке. Необходимо принимать по 1 таблетке в день в течение 21 дня подряд. Прием таблеток из каждой последующей упаковки должен начинаться после 7-дневного интервала в приеме таблеток, в течение которого обычно наступает менструальноподобное кровотечение. Оно обычно начинается через 2-3 дня после приема последней таблетки и может не закончиться к моменту начала следующей упаковки.

Если ранее гормональные контрацептивы не применялись (в последний месяц) прием комбинированных пероральных контрацептивов начинается в 1-й день естественного менструального цикла женщины (то есть в 1-й день менструального кровотечения).

В случае замены другого комбинированного перорального контрацептива, вагинального кольца или трансдермального пластыря предпочтительно начать прием препарата Мидиана® на следующий день после приема последней активной таблетки предыдущего комбинированного перорального контрацептива; в таких случаях прием препарата Мидиана® не должен начинаться позднее следующего дня после обычного перерыва в приеме таблеток или приема неактивных таблеток ее предыдущего комбинированного перорального контрацептива. При замене вагинального кольца или трансдермального пластыря прием перорального контрацептива Мидиана® желательно начинать в день удаления предыдущего средства; в таких случаях прием препарата Мидиана® должен начаться не позднее дня намеченной процедуры замены.

В случае замены метода с применением только прогестинов (мини-пили, инъекционные формы, имплантаты) или внутриматочных контрацептивов с высвобождением прогестинов: женщина может перейти с мини-пили в любой день (с имплантата или внутриматочного контрацептива – в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна была быть сделана следующая инъекция). Однако во всех этих случаях желательно использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После прерывания беременности в I триместре женщина может начать прием немедленно. При соблюдении этого условия нет необходимости в дополнительных мерах контрацепции.

После родов или прерывания беременности во II триместре женщине желательно начать прием препарата Мидиана® на 21-28-й день после родов или прерывания беременности во II триместре. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. В случае полового контакта до начала приема препарата должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме таблетки составило *менее 12 ч*, контрацептивная защита не снижается. Женщине необходимо принять таблетку как можно скорее, следующие таблетки принимаются в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило *более 12 ч*, контрацептивная защита может быть снижена. Тактика при пропуске приема препарата основывается на следующих двух правилах:

1.прием таблеток нельзя прекращать более чем на 7 дней;

2.чтобы достичь адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, необходимо 7 дней непрерывного приема таблеток.

Неделя 1

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение 7 дней перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе этот пропуск к 7-дневному перерыву в приеме препарата, тем выше риск наступления беременности.

Неделя 2

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Если женщина в течение предшествующих 7 дней принимала таблетки правильно, нет необходимости использовать дополнительные средства контрацепции. Однако, если она пропустила более чем 1 таблетку, необходимо использовать дополнительные меры контрацепции в следующие 7 дней.

Неделя 3

Вероятность снижения контрацептивного эффекта значительна из-за предстоящего 7-дневного перерыва в приеме таблеток. Однако, корректируя расписание приема таблеток, можно предотвратить снижение контрацептивной защиты. Если следовать любому из двух следующих советов, дополнительных способов контрацепции не понадобится, если в течение предшествующих 7 дней перед пропуском таблетки женщина принимала все таблетки правильно. Если это не так, она должна следовать первому из двух способов и также использовать дополнительные меры контрацепции в течение следующих 7 дней.

1. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Прием таблеток из новой упаковки должен быть начат, как только закончится текущая упаковка, то есть без перерыва между приемом двух упаковок. Вероятнее всего, кровотечения отмены не будет до конца второй упаковки, но могут наблюдаться мажущие кровянистые выделения или прорывное маточное кровотечение в дни приема таблеток.

2. Женщине можно рекомендовать прекратить прием таблеток из данной упаковки. Затем необходимо прекратить прием таблеток на 7 дней, включая дни, когда она забывала принимать таблетки, и потом начать прием таблеток из новой упаковки.

В случае пропуска в приеме таблеток и отсутствия в первый свободный от приема таблеток интервал кровотечения отмены необходимо исключить беременность.

Расстройства ЖКТ

В случае тяжелых реакций со стороны ЖКТ (таких как рвота или диарея), всасывание может быть неполным, и необходимо применять дополнительные меры контрацепции.

В случае рвоты в течение 3-4 ч после приема таблетки, необходимо как можно скорее принять новую, заменяющую таблетку. Новую таблетку при возможности необходимо принять в течение 12 ч после обычного времени приема. Если пропущено больше 12 ч, по возможности необходимо соблюдать правила приема препарата, указанные в разделе "Прием пропущенных таблеток".

Если пациентка не хочет изменять нормальный режим приема препарата, она должна принять дополнительную таблетку, (или несколько таблеток) из другой упаковки.

Как отсрочить кровотечение отмены

Для отсрочки дня начала кровотечения отмены необходимо продолжить прием препарата Мидиана® из новой упаковки без перерыва в приеме. Отсрочка возможна до окончания таблеток во второй упаковке.

Во время удлинения цикла могут отмечаться мажущие кровянистые выделения из влагалища или прорывные маточные кровотечения. Возобновить прием препарата Мидиана® из новой пачки следует после обычного 7-дневного перерыва. Для переноса дня начала кровотечения отмены на другой день недели обычного расписания следует укоротить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько это необходимо. Чем короче интервал, тем выше риск того, что кровотечения отмены не будет, а во время приема таблеток из второй упаковки будут отмечаться мажущие кровянистые выделения и прорывные маточные кровотечения (также как в случае отсрочки начала кровотечения отмены).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Во время одновременного применения дроспиренона и этинилэстрадиола сообщалось о следующих побочных реакциях:

Системы органов	Частота		
	Часто (≥1/100, <1/10)	Нечасто (≥1/1000, <1/100)	Редко (≥10 000, <1000)
Со стороны нервной системы	головная боль, эмоциональная лабильность, депрессия	снижение либидо	усиление либидо
Со стороны эндокринной системы	нарушения менструального цикла, межменструальные кровотечения, боли в области молочных желез		выделения из молочных желез
Со стороны органов чувств			снижение слуха, плохая переносимость контактных линз
Со стороны пищеварительной системы	тошнота, боль в животе	рвота, диарея	
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		акне, экзема, кожная сыпь, крапивница, узловатая эритема, многоформная эритема, зуд, хлоазма, особенно при наличии в анамнезе хлоазмы беременных	
Со стороны сердечно-сосудистой системы	мигрень	повышение или снижение АД	тромбозы (венозные и артериальные), тромбоэмболия
Системные нарушения	увеличение массы тела	задержка жидкости	снижение массы тела
Со стороны иммунной системы			бронхоспазм
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	ациклические вагинальные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные маточные кровотечения), нагрубание, болезненность, увеличение молочных желез, кандидоз влагалища	вагинит	выделения из молочных желез, увеличение выделений из влагалища

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Мидиана® не должен назначаться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема препарата, требуется его немедленная отмена.

- наличие тромбозов вен в настоящее время или в анамнезе (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- наличие тромбозов артерий в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или предшествующих состояний (например, стенокардия и транзиторная ишемическая атака);
- осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, неконтролируемая артериальная гипертензия;
- серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией;
- курение в возрасте старше 35 лет;
- печеночная недостаточность;
- цереброваскулярные заболевания в настоящее время или в анамнезе;
- наличие тяжелых или множественных факторов риска артериального тромбоза (сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, выраженная артериальная гипертензия, выраженная дислипопротеинемия);
- наследственная или приобретенная предрасположенность к венозным или артериальным тромбозам, такая как резистентность к АПС (активированному протеину С), недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, гипергомоцистеинемия и наличие антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- панкреатит, в т.ч. в анамнезе, если отмечалась выраженная гипертриглицеридемия;
- тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб) в настоящее время или в анамнезе;
- выраженная хроническая почечная недостаточность или острая почечная недостаточность;
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные), в настоящее время или в анамнезе;
- гормонозависимые злокачественные заболевания половой системы (половых органов, молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в анамнезе;
- наследственная непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность или подозрение на нее;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к препарату или любому его компоненту.

С *осторожностью:*

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии (курение в возрасте до 35 лет, ожирение);
- дислипопротеинемия;
- контролируемая артериальная гипертензия;
- мигрень без очаговой неврологической симптоматики;
- неосложненные пороки клапанов сердца;
- наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников);
- заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения (сахарный диабет, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона, язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен);
- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (в т.ч. желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес во время беременности в анамнезе, малая хорея (болезнь Сиденхема), хлоазма, послеродовый период).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации применение препарата Мидиана® противопоказано. Если беременность наступила на фоне гормональной контрацепции, необходима немедленная отмена препарата.

Имеющиеся немногочисленные данные о непреднамеренном приеме комбинированных пероральных контрацептивов свидетельствуют об отсутствии тератогенного эффекта и увеличении риска для детей и женщин во время родов.

Комбинированные пероральные контрацептивы влияют на лактацию, могут уменьшать количество и изменять состав грудного молока. Небольшие количества гормональных контрацептивов или их метаболитов обнаруживаются в молоке во время гормональной контрацепции и могут оказывать воздействие на ребенка. Применение комбинированных пероральных контрацептивов возможно после полного прекращения грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если какие-либо из состояний/факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированного перорального контрацептива в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. В случае утяжеления, усиления или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска женщина должна проконсультироваться со своим врачом, который может принять решение о необходимости отмены комбинированного перорального контрацептива.

Нарушения системы кровообращения

Частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при использовании комбинированного перорального контрацептива с низкой дозой эстрогенов (< 50 мкг этинилэстрадиола, такие как препарат Мидиана®) составляет примерно от 20 до 40 случаев на 100 000 женщин в год, что несколько выше, чем у женщин, не применяющих гормональные контрацептивы (от 5 до 10 случаев на 100 000 женщин), но ниже, чем у женщин во время беременности (60 случаев на 100 000 беременностей).

Дополнительный риск ВТЭ отмечается в течение первого года применения комбинированного перорального контрацептива. ВТЭ приводит к летальному исходу в 1-2% случаев.

Эпидемиологические исследования также выявили связь между применением комбинированного перорального контрацептива и увеличением риска тромбоэмболии артерий. Описаны крайне редкие случаи тромбоза других кровеносных сосудов, например, печеночных, мезентериальных, почечных, сосудов головного мозга и сетчатки, как артерий, так и вен, у принимавших пероральные гормональные контрацептивы. Причинно-следственная связь возникновения данных побочных эффектов с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана.

Симптомы венозного или артериального тромбоза/тромбоэмболии или цереброваскулярного заболевания могут включать:

- необычную одностороннюю боль и/или отек конечности;
- внезапную сильную боль в груди, с или без иррадиации в левую руку;
- внезапную одышку;
- внезапный приступ кашля;
- любую необычную, сильную, длительную головную боль;
- внезапную частичную или полную потерю зрения;
- диплопию;
- нечленораздельную речь или афазию;
- головокружение;
- потерю сознания с или без судорожного припадка;
- слабость или очень значительную потерю чувствительности, внезапно появившуюся с одной половины или в одной части тела;
- двигательные нарушения;
- симптом "острого живота".

Риск осложнений, связанных с ВТЭ при приеме комбинированного перорального контрацептива, увеличивается:

- с возрастом;
- при наличии семейного анамнеза (венозной или артериальной тромбоэмболии у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте); если предполагается наследственная предрасположенность, женщине необходима консультация специалиста перед назначением комбинированного перорального контрацептива;
- после длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на ногах или обширной травмы. В этих ситуациях рекомендуется прекратить прием препарата (в случае плановой операции, по крайней мере, за четыре недели до нее) и не возобновлять прием в течение двух недель после окончания иммобилизации. Дополнительно возможно назначение антитромботической терапии, если прием пероральных гормональных контрацептивов не был прекращен в рекомендуемые сроки;
- при ожирении (индекс массы тела более 30 мг/м^2).

Риск артериального тромбоза и тромбоэмболии при приеме комбинированного перорального контрацептива увеличивается:

- с возрастом;
- у курящих (женщинам старше 35 лет строго не рекомендуется курить, если они хотят применять комбинированные пероральные контрацептивы);
- при дислипопротеинемии;
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при заболеваниях клапанов сердца;
- при фибрилляции предсердий.

Наличие одного из серьезных факторов риска или множественные факторов риска заболевания артерий или вен, соответственно, может быть противопоказанием.

Женщины, применяющие комбинированные пероральные контрацептивы, должны немедленно обращаться к врачу при возникновении симптомов возможного тромбоза. В случаях подозрения на тромбоз или подтвержденного тромбоза прием комбинированного перорального контрацептива необходимо прекратить. Необходимо подобрать адекватный метод контрацепции вследствие тератогенности антикоагулянтной терапии (кумарины).

Следует учитывать повышенный риск тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Другие заболевания, которые связаны с тяжелой сосудистой патологией, включают сахарный диабет, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром, хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточную анемию.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения комбинированных пероральных контрацептивов (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

Опухоли

Самым значительным фактором риска развития рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека. В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном применении комбинированных пероральных контрацептивов, однако сохраняются противоречивые мнения относительно того, в какой степени эти находки относятся к сопутствующим факторам, например, исследованию на наличие рака шейки матки или использованию барьерных методов контрацепции.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований продемонстрировал, что имеется несколько повышенный относительный риск (ОР = 1.24) развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, которые на момент исследования применяли комбинированные пероральные контрацептивы. Избыточный риск постепенно снижается в течение 10 лет после прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов. Поскольку рак молочной железы редко встречается у женщин моложе 40 лет, увеличение количества диагностированного в последние годы у женщин, принимавших или принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, рака молочной железы является небольшим по отношению к общему риску развития рака молочной железы. Эти исследования не подтверждают причинно-следственной связи между приемом комбинированных пероральных контрацептивов и раком молочной железы. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы, биологическим эффектом комбинированных пероральных контрацептивов или комбинацией обоих вариантов. Опухоли молочных желез у женщин, когда-либо принимавших комбинированные пероральные контрацептивы, были клинически менее выражены, чем у женщин, никогда их не принимавших.

В редких случаях на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов наблюдалось развитие доброкачественных опухолей печени, а в еще более редких – злокачественных. В отдельных случаях эти опухоли вызывали опасное для жизни внутрибрюшное кровотечение. При дифференциальной диагностике опухоли печени нужно учитывать при появлении у женщины, принимающей комбинированные пероральные контрацептивы, сильной боли в верхних отделах живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения.

Другие состояния

Прогестероновый компонент в препарате Мидиана® является антагонистом альдостерона, со свойством задерживать калий. В большинстве случаев не отмечается увеличения концентрации калия. Однако в клиническом исследовании у некоторых пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью и одновременным назначением задерживающих калий лекарственных препаратов, при приеме дроспиренона концентрация калия в сыворотке незначительно, но увеличивалась. Таким образом, рекомендуется проверять концентрацию калия в сыворотке крови в первом цикле приема препарата у пациентов с почечной недостаточностью и значениями концентрации калия до лечения на ВГН, а также при одновременном применении лекарственных препаратов, задерживающих калий в организме.

У женщин с гипертриглицеридемией или семейным анамнезом по гипертриглицеридемии нельзя исключить повышение риска развития панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов. Хотя небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически значимые повышения отмечались редко. Только в редких случаях необходимо немедленное прекращение приема комбинированных пероральных контрацептивов. Если во время приема комбинированных пероральных контрацептивов у пациенток с артериальной гипертензией, значения АД постоянно повышены или не снижаются при приеме гипотензивных препаратов, прием комбинированных пероральных контрацептивов необходимо прекратить. При необходимости прием комбинированных пероральных контрацептивов может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес во время беременности в анамнезе; потеря слуха, связанная с отосклерозом.

У женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека.

При острых или хронических нарушения функций печени может потребоваться прекращение применения комбинированных пероральных контрацептивов до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха и/или вызванный холестазом зуд, которые развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Хотя комбинированные пероральные контрацептивы могут оказывать влияние на периферическую резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, применяющих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (содержащие < 50 мкг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться врачом, особенно в начале приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Также сообщалось об усилении эндогенной депрессии, эпилепсии, болезни Крона и язвенного колита при применении комбинированных пероральных контрацептивов. Иногда может развиваться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой во время беременности в анамнезе. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема комбинированных пероральных контрацептивов должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

В 1 таблетке содержится 48.17 мг лактозы. Пациенты с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или нарушениями всасывания глюкозы/галактозы, находящиеся на безлактозной диете, не должны принимать препарат.

Медицинское обследование

Перед началом применения гормональных контрацептивов необходимо проконсультироваться с лечащим гинекологом и пройти соответствующее медицинское обследование. Дальнейшее наблюдение и частота медицинских осмотров проводятся в индивидуальном порядке, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

ЗППП и ВИЧ-инфекция

Препарат Мидиана®, как и другие комбинированные пероральные контрацептивы, не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность комбинированных пероральных контрацептивов может снижаться в случае пропуска таблеток, расстройств ЖКТ или при одновременном приеме других медицинских препаратов.

Контроль уменьшенного цикла

На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов могут отмечаться нерегулярные кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений является значимой только после периода адаптации, составляющего, приблизительно, 3 цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, то должны быть рассмотрены негормональные причины и осуществлены адекватные диагностические мероприятия для исключения злокачественных новообразований или беременности. Они могут включать диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин кровотечение отмены может не развиваться во время перерыва в приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Если комбинированные пероральные контрацептивы принимались согласно указанным в инструкции правилам приема препарата, то наступление беременности маловероятно. Тем не менее, если до этого комбинированные пероральные контрацептивы принимались нерегулярно или если отсутствуют подряд два кровотечения отмены, до продолжения приема комбинированных пероральных контрацептивов должна быть исключена беременность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований, изучающих влияние препарата на способность вождения автомобиля, не проводилось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сведений о передозировке дроспиренона и этинилэстрадиола не имеется. Однако возможно возникновение тошноты, рвоты и кровянистых выделений/кровотечений из влагалища.

Лечение: специфического антидота нет. Следует проводить симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие между пероральными контрацептивами и другими лекарственными препаратами может приводить к прорывному маточному кровотечению и/или снижению контрацептивной надежности. В литературе описаны следующие виды взаимодействия.

Влияние на метаболизм в печени

Некоторые препараты (фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин и рифампицин) вследствие индукции микросомальных ферментов способны увеличивать клиренс половых гормонов. Возможно такое же влияние окскарбазепина, топирамата, фелбамата, ритонавира, гризеофульвина и растительного средства на основе зверобоя продырявленного.

Сообщалось о возможном действии ингибиторов ВИЧ-протеазы (например, ритонавира) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (например, невирапина) и их сочетаний на метаболизм в печени.

Влияние на кишечно-печеночную рециркуляцию

Клинические наблюдения показывают, что одновременное применение с некоторыми антибиотиками, такими как пенициллины и тетрациклины, снижает кишечно-печеночную рециркуляцию эстрогенов, что может приводить к снижению концентрации этинилэстрадиола.

Женщины, принимающие любые из вышеупомянутых препаратов, должны использовать барьерный метод контрацепции в дополнение к препарату Мидиана® или перейти на любой другой метод контрацепции. Женщины, получающие постоянное лечение препаратами, содержащими активные вещества, влияющие на микросомальные ферменты печени, в течение 28 дней после их отмены дополнительно должны использовать негормональный метод контрацепции. Женщины, принимающие антибиотики (кроме рифампицина или гризеофульвина), должны временно использовать барьерный метод контрацепции в дополнение к комбинированному пероральному контрацептиву, как во время приема препарата, так и в течение 7 дней после его отмены. Если сопутствующее применение препарата начато в конце приема упаковки препарата Мидиана®, следующая упаковка должна быть начата без обычного перерыва в приеме. Основной метаболизм дроспиренона в плазме человека осуществляется без вовлечения системы цитохрома P450. Ингибиторы этой ферментной системы, таким образом, не влияют на метаболизм дроспиренона.

Влияние препарата Мидиана® на другие лекарственные препараты

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Кроме того, могут изменяться их концентрации в плазме и тканях: как повышаться (например, циклоспорин), так и снижаться (например, ламотриджин).

Основываясь на результатах исследований ингибирования in vitro и исследований взаимодействия in vivo у женщин-добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве индикаторов-субстратов, влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других активных веществ маловероятно.

Другие взаимодействия

Имеется теоретическая возможность повышения концентрации сывороточного калия у женщин, получающих пероральные контрацептивы одновременно с другими лекарственными средствами, увеличивающими концентрацию калия в сыворотке крови: ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, некоторые НПВС (например, индометацин), калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследовании, оценивающем взаимодействие ингибитора АПФ с комбинацией дроспиренон+этинилэстрадиол у женщин с умеренной артериальной гипертензией, не было выявлено достоверного различия между сывороточными концентрациями калия у женщин, получавших эналаприл и плацебо.

Лабораторные исследования

Прием гормональных контрацептивов может влиять на результаты отдельных лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также концентрацию транспортных белков плазмы, таких как кортикостероидсвязывающий глобулин и липидо/липопротеиновые фракции, показатели углеводного обмена, свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно происходят в пределах лабораторных норм.

Вследствие своей небольшой антиминералокортикоидной активности, дроспиренон повышает активность ренина и концентрации альдостерона плазмы крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

МИДОКАЛМ® (MYDOCALM®)

TOLPERISONE

зарегистрировано
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)
произведено
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)
или GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "50" на одной стороне, со слабым характерным запахом; на изломе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
толперизона гидрохлорид	50 мг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 0.73 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.8 мг, стеариновая кислота – 1.7 мг, тальк – 4.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 14 мг, крахмал кукурузный – 29.77 мг, лактозы моногидрат – 48.5 мг.

Состав пленочной оболочки: кремния диоксид коллоидный – 0.045 мг, титана диоксид (Е171) – 0.244 мг, лактозы моногидрат – 0.392 мг, макрогол 6000 – 0.392 мг, гипромеллоза – 3.927 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "150" на одной стороне, со слабым характерным запахом; на изломе белого или почти белого цвета.

	1 таб.
толперизона гидрохлорид	150 мг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 2.19 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.4 мг, стеариновая кислота – 5.1 мг, тальк – 13.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 42 мг, крахмал кукурузный – 89.31 мг, лактозы моногидрат – 145.5 мг.

Состав пленочной оболочки: кремния диоксид коллоидный – 0.089 мг, титана диоксид (E171) – 0.487 мг, лактозы моногидрат – 0.785 мг, макрогол 6000 – 0.785 мг, гипромеллоза – 7.854 мг.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

МИДОКАЛМ® 150 мг
толперизон
30 таблеток покрытых пленочной оболочкой
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Миорелаксант центрального действия. Механизм действия полностью не выяснен. Обладает мембраностабилизирующим, местноанестезирующим действием, тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокированию спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Также, вероятно, вторично тормозит выделение медиаторов путем торможения поступления Ca^{2+} в синапсы. В стволе мозга устраняет облегчение проведения возбуждения по ретикулоспинальному пути. Усиливает периферический кровоток независимо от влияния ЦНС. В развитии этого эффекта играет роль слабый спазмолитический и адреноблокирующий эффект толперизона.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь толперизон хорошо абсорбируется из ЖКТ. C_{max} достигается через 0.5-1 ч. Биодоступность – около 20%.

Метаболизм и выведение

Толперизон метаболизируется в печени и почках. Фармакологическая активность метаболитов неизвестна. Выводится с мочой в виде метаболитов (более чем 99%).

ПОКАЗАНИЯ

- лечение патологически повышенного тонуса и спазмов поперечно-полосатой мускулатуры, возникающих вследствие органических заболеваний ЦНС (поражение пирамидных путей, рассеянный склероз, мозговой инсульт, миелопатия, энцефаломиелит);
- лечение повышенного тонуса и мышечных спазмов, мышечных контрактур, сопровождающих заболевания органов движения (например, спондилез, спондилоартроз, цервикальные и люмбальные синдромы, артрозы крупных суставов);
- восстановительное лечение после ортопедических и травматологических операций;
- в составе комбинированной терапии облитерирующих заболеваний сосудов (облитерирующий артериосклероз, диабетическая ангиопатия, облитерирующий тромбангиит, болезнь Рейно, диффузная склеродермия);
- в составе комбинированной терапии заболеваний, возникающих на основе нарушений иннервации сосудов (акроцианоз, интермиттирующая ангионевротическая дисбазия);
- болезнь Литтла (детский церебральный спастический паралич) и другие энцефалопатии, сопровождающиеся мышечной дистонией.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки принимают внутрь, после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Взрослым и детям с 14 лет назначают в начале лечения по 50 мг 2-3 раза/сут, постепенно повышая дозу до 150 мг/сут 2-3 раза/сут.

Детям в возрасте от 3 до 6 лет Мидокалм® назначают в суточной дозе из расчета 5 мг/кг (в 3 приема в течение дня); **в возрасте 7-14 лет** – в суточной дозе 2-4 мг/кг (в 3 приема в течение дня).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны центральной и периферической нервной системы: мышечная слабость, головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, чувство дискомфорта в животе.

Аллергические реакции: редко – кожный зуд, эритема, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм.

При уменьшении дозы побочные реакции обычно проходят.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- миастения;
- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ввиду отсутствия данных о применении при беременности и в период грудного вскармливания назначение препарата Мидокалм® в эти периоды не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применять препарат необходимо строго следуя рекомендациям лечащего врача во избежание осложнений.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования не проводились, но за многолетнюю практику применения сведений о влиянии препарата Мидокалм® на способность пациентов к выполнению работы, требующей повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, не имеется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных о передозировке препаратом Мидокалм® не поступало.

Специфического антидота нет. В случае передозировки рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данных о взаимодействии, ограничивающем применение препарата Мидокалм®, не имеется.

Хотя толперизон оказывает действие на ЦНС, препарат не вызывает седативного эффекта, поэтому возможно применение в комбинации с седативными, снотворными средствами и препаратами, содержащими этанол.

Не влияет на действие этанола на ЦНС.

При одновременном применении Мидокалм® усиливает действие нифлумовой кислоты, поэтому при необходимости применения данной комбинации может потребоваться снижение дозы нифлумовой кислоты.

Средства для общей анестезии, периферические миорелаксанты, психотропные препараты, клонидин усиливают эффект толперизона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

МИДОКАЛМ®-РИХТЕР (MYDOCALM®-RICHTER)

TOLPERISONE, LIDOCAINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
упаковано
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения бесцветный или слегка зеленоватый, со специфическим запахом.

	1 мл
толперизона гидрохлорид	100 мг
лидокаина гидрохлорид	2.5 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, диэтиленгликоля моноэтиловый эфир, вода д/и.
1 мл – ампулы темного стекла (5) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Толперизона гидрохлорид является центральным миорелаксантом. Точный механизм действия неизвестен. В результате мембраностабилизирующего действия препятствует проведению возбуждения в первичных афферентных волокнах, блокируя моно- и полисинаптические рефлексы спинного мозга. Вероятно, вторичный механизм действия заключается в блокировании высвобождения трансмиттера путем блокады поступления ионов кальция в синапсы. Снижает рефлекторную готовность в ретикулоспинальных путях ствола мозга. Усиливает периферическое кровообращение. Это действие не связано с воздействием препарата на ЦНС и может быть обусловлено слабым спазмолитическим и антиадренергическим действием толперизона.

100 мг + 2,5 мг / мл
МИДОКАЛМ-РИХТЕР
толперизон+ лидокаин
5x1 мл

Лидокаина гидрохлорид обладает местноанестезирующим действием и при дозировании препарата Мидокалм®-Рихтер согласно инструкции системного действия не оказывает.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизм и выведение

Толперизона гидрохлорид подвергается интенсивному метаболизму в печени и почках.

Выводится почками, почти исключительно (> 99%) в виде метаболитов, фармакологическая активность которых неизвестна. $T_{1/2}$ после в/в введения составляет приблизительно 1.5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение патологически повышенного тонуса и спазмов поперечно-полосатой мускулатуры, возникающих вследствие органических заболеваний ЦНС (в т.ч. поражение пирамидных путей, рассеянный склероз, инсульт, миелопатия, энцефаломиелит);
- лечение повышенного тонуса и мышечных спазмов, сопровождающих заболевания органов движения (например, спондилез, спондилоартроз, шейные и поясничные синдромы, артрозы крупных суставов);
- восстановительное лечение после ортопедических и травматологических операций;
- в составе комбинированной терапии облитерирующих заболеваний сосудов (облитерирующий атеросклероз, диабетическая ангиопатия, облитерирующий тромбангиит, болезнь Рейно, диффузная склеродермия), заболеваний, возникающих на основе расстройства иннервации сосудов (акроцианоз, интермиттирующая ангионевротическая дисбазия).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым ежедневно назначают в/м по 100 мг 2 раза/сут или в/в по 100 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, чувство дискомфорта в животе.

Со стороны ЦНС: мышечная слабость, головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, кожный зуд, эритема, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, одышка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая миастения;
- детский возраст;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата, в т.ч. к лидокаину.

С *осторожностью* следует применять препарат при почечной и печеночной недостаточности. Коррекции дозы не требуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности, особенно в I триместре, и в период лактации (грудного вскармливания) возможно в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: атаксия, тонические и клонические судороги, диспноэ, остановка дыхания.

Лечение: рекомендуется проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данных о лекарственном взаимодействии, ограничивающем применение препарата Мидокалм®-Рихтер, не имеется.

Хотя толперизон и оказывает влияние на ЦНС, он не вызывает седативного эффекта и поэтому может применяться в комбинации с седативными, снотворными средствами и препаратами, содержащими этанол.

Не изменяет действие этанола на ЦНС.

Усиливает действие НПВС, поэтому при одновременном назначении может потребоваться снижение дозы последних.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре от 8° до 15°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

⭐МИКАРДИС® (MICARDIS®)

TELMISARTAN

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, с гравировкой "51H" на одной стороне и символом фирмы – на другой стороне.

	1 таб.
телмисартан	40 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 3.36 мг, поливидон (коллидон 25) – 12 мг, меглюмин – 12 мг, сорбитол – 168.64 мг, магния стеарат – 4 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, продолговатые, с гравировкой "52H" на одной стороне и символом фирмы – на другой стороне.

	1 таб.
телмисартан	80 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 6.72 мг, поливидон (коллидон 25) – 24 мг, меглюмин – 24 мг, сорбитол – 337.28 мг, магния стеарат – 8 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Микардис®
телмисартан
80 мг
28 таблеток
Для приема внутрь
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат. Телмисартан – специфический антагонист рецепторов ангиотензина II. Обладает высоким сродством к подтипу AT_1-рецепторов ангиотензина II, через который реализуется действие ангиотензина II. Телмисартан вытесняет ангиотензин II из связи с рецептором, не обладая действием агониста в отношении этого рецептора. Образует связь только с подтипом AT_1-рецепторов ангиотензина II. Связывание носит длительный характер. Телмисартан не обладает сродством к другим рецепторам (в т.ч. к AT_2-рецепторам) и другим, менее изученным рецепторам ангиотензина. Функциональное значение этих рецепторов, а также эффект их возможной избыточной стимуляции ангиотензином II, концентрация которого увеличивается при назначении телмисартана, не изучены. Снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Не ингибирует АПФ (кининазу II), фермент, который также разрушает брадикинин, поэтому усиление вызываемых брадикинином побочных эффектов не ожидается.

Телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало гипотензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный гипотензивный эффект обычно развивается через 4-8 недель регулярного приема.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает систолическое и диастолическое АД, не оказывая влияния на ЧСС.

В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному уровню без развития синдрома отмены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При приеме внутрь телмисартан быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность – 50%.

При приеме одновременно с пищей снижение значений AUC колеблется от 6% (при применении в дозе 40 мг) до 19% (при применении в дозе 160 мг). Спустя 3 ч после приема концентрация в плазме крови выравнивается независимо от времени приема пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – более 99.5%, в основном с альбумином и α_1-гликопротеином. Среднее значение видимого V_d в равновесном состоянии – 500 л.

Метаболизм

Метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически не активны.

Выведение

$T_{1/2}$ – более 20 ч. Выводится через кишечник в неизмененном виде, выведение почками – менее 2% от принятой дозы. Общий плазменный клиренс высокий (900 мл/мин) по сравнению с печеночным кровотоком (около 1500 мл/мин).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Наблюдается разница в концентрациях у мужчин и женщин. У женщин C_{max} и AUC были приблизительно в 3 и 2 раза соответственно выше, чем у мужчин (без значимого влияния на эффективность).

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста не отличается от фармакокинетики у молодых пациентов. Коррекции доз не требуется.

Изменение дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется, включая пациентов, находящихся на гемодиализе. Телмисартан не удаляется с помощью гемодиализа.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) суточная доза препарата не должна превышать 40 мг.

Основные показатели фармакокинетики телмисартана у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет после приема телмисартана в дозе 1 мг/кг или 2 мг/кг в течение 4 недель, в целом, сопоставимы с данными, полученными при лечении взрослых, и подтверждают нелинейность фармакокинетики телмисартана, особенно в отношении C_{max}.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, независимо от приема пищи.

При *артериальной гипертензии* рекомендуемая начальная доза препарата Микардис® составляет 1 таб. (40 мг) 1 раз/сут. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, доза препарата может быть увеличена до 80 мг 1 раз/сут. При решении вопроса об увеличении дозы следует принимать во внимание, что максимальный антигипертензивный эффект обычно достигается в течение 4-8 недель после начала лечения.

Для *снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности* рекомендованная доза – 1 таб. (80 мг) 1 раз/сут. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД.

Пациентам с почечной недостаточностью (в т.ч. находящимся на гемодиализе) коррекции дозы препарата не требуется.

У **пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью)** суточная доза препарата не должна превышать 40 мг.

Режим дозирования у **пациентов пожилого возраста** не требует изменений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наблюдаемые случаи побочных эффектов не коррелировали с полом, возрастом или расовой принадлежностью пациентов.

Инфекции: сепсис, включая сепсис с летальным исходом, инфекции мочевыводящих путей (включая цистит), инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны системы кроветворения: анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, снижение концентрации гемоглобина.

Со стороны ЦНС: бессонница, тревожность, депрессия, обморок, вертиго.

Со стороны органа зрения: зрительные расстройства.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, брадикардия, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: одышка.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, сухость во рту, диспепсия, метеоризм, дискомфорт в области желудка, рвота, нарушения функции печени/заболевания печени* (*по результатам постмаркетинговых наблюдений, в большинстве случаев нарушения функции печени/заболевания печени были выявлены у пациентов Японии), повышение активности печеночных ферментов.

Аллергические реакции: анафилактические реакции, повышенная чувствительность (эритема, крапивница, ангионевротический отек), экзема, кожный зуд, сыпь (в т.ч. лекарственная), ангионевротический отек (со смертельным исходом), токсическая сыпь.

Со стороны кожи и подкожных тканей: гипергидроз.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, боль в спине, спазмы мышц (судороги икроножных мышц), боль в нижних конечностях, миалгия, боль в сухожилиях (симптомы, схожие с проявлением тендинита).

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), повышение концентрации мочевой кислоты, креатинина в крови.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия, повышение уровня КФК крови, гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом).

Прочие: боль в грудной клетке, гриппоподобный синдром, астения (слабость).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- выраженные нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- первичный альдостеронизм;
- наследственная непереносимость фруктозы (содержит сорбитол);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к телмисартану и другим компонентам препарата.

С *осторожностью*

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- нарушения функции печени и/или почек;
- снижение ОЦК вследствие предшествующей диуретической терапии, ограничения приема поваренной соли, диареи или рвоты;
- гипонатриемия;
- гиперкалиемия;
- состояния после трансплантации почки (опыт применения отсутствует);
- хроническая сердечная недостаточность;
- стеноз аортального и митрального клапана;
- идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз;
- ИБС.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Микардис® противопоказано при беременности.

Использование антагонистов рецепторов ангиотензина II в I триместре беременности не рекомендуется, эти препараты не следует назначать во время беременности. При диагностировании беременности применение препарата следует немедленно прекратить. При необходимости следует назначить альтернативную терапию (другие классы гипотензивных препаратов, разрешенных к применению при беременности).

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности противопоказано. В доклинических исследованиях телмисартана тератогенных влияний выявлено не было, но установлена фетотоксичность. Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации черепа), а также неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Пациенткам, планирующим беременность, следует назначать альтернативную терапию. Если лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II проводилось во II триместре беременности, рекомендуется проведение УЗИ почек и костей черепа у плода.

Новорожденных, матери которых получали антагонисты рецепторов ангиотензина II , следует тщательно наблюдать в отношении артериальной гипотензии.

Терапия препаратом Микардис® противопоказана в период грудного вскармливания.

Исследования влияния на фертильность человека не проводились.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У некоторых пациентов вследствие подавления РААС, особенно при использовании комбинации средств, действующих на эту систему, нарушается функция почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому терапия, сопровождающаяся подобной двойной блокадой РААС (например, при добавлении ингибиторов АПФ или прямого ингибитора ренина – алискирена к блокаторам антагонистов рецепторов ангиотензина II), должна проводиться строго индивидуально и при тщательном контроле функции почек (в т.ч. периодический мониторинг концентрации калия и креатинина в сыворотке).

В случаях зависимости сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, в т.ч. при стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки), назначение препаратов, влияющих на эту систему, может сопровождаться развитием острой артериальной гипотензии, гиперазотемии, олигурии, и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью.

Основываясь на опыте применения других препаратов, влияющих на РААС, при одновременном назначении препарата Микардис® и калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих добавок, калийсодержащей пищевой соли, других средств, повышающих концентрации калия в крови (например, гепарина), следует контролировать этот показатель у пациентов.

У пациентов с сахарным диабетом и дополнительным сердечно-сосудистым риском, например, у пациентов с сахарным диабетом и ИБС, в случае применения препаратов, снижающих АД, таких как антагонисты рецепторов ангиотензина II или ингибиторы АПФ, может повышаться риск фатального инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти. У пациентов с сахарным диабетом ИБС может протекать бессимптомно и поэтому может быть недиагностированной. Перед началом применения препарата Микардис® для выявления и лечения ИБС следует проводить соответствующие диагностические исследования, в т.ч. пробу с физической нагрузкой.

В качестве альтернативы препарат Микардис® может использоваться в комбинации с тиазидными диуретиками, такими как гидрохлоротиазид, которые дополнительно оказывают гипотензивный эффект (например, препарат Микардис® Плюс 40 мг/12.5 мг, 80 мг/12.5 мг).

У пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии доза телмисартана 160 мг/сут в комбинации с гидрохлоротиазидом 12.5-25 мг была эффективна и хорошо переносилась.

Нарушения функции печени при назначении телмисартана в большинстве случаев наблюдались у жителей Японии.

Микардис® менее эффективен у пациентов негроидной расы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения и сонливости, что требует соблюдения осторожности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не выявлены.

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Телмисартан может увеличивать гипотензивный эффект других антигипертензивных средств. Другие виды взаимодействия, имеющие клиническую значимость, не выявлены.

Сочетанное применение с дигоксином, варфарином, гидрохлоротиазидом, глибенкламидом, ибупрофеном, парацетамолом, симвастатином и амлодипином не приводит к клинически значимому взаимодействию. Отмечено увеличение средней концентрации дигоксина в плазме крови в среднем на 20% (в одном случае на 39%). При одновременном назначении телмисартана и дигоксина целесообразно периодическое определение концентрации дигоксина в крови.

При одновременном использовании телмисартана и рамиприла наблюдалось повышение AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2.5 раза. Клиническая значимость этого явления не установлена.

При одновременном назначении ингибиторов АПФ и препаратов лития отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в крови, сопровождающееся токсическим действием. В редких случаях подобные изменения зарегистрированы при назначении антагонистов рецепторов ангиотензина II. При одновременном назначении препаратов лития и антагонистов рецепторов ангиотензина II рекомендуется проводить определение концентрации лития в крови.

Лечение НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС, может вызвать развитие острой почечной недостаточности у пациентов с обезвоживанием. Препараты, действующие на РААС, могут обладать синергическим эффектом. У пациентов, получающих НПВС и телмисартан, в начале лечения следует компенсировать ОЦК и провести исследование функции почек.

Снижение эффекта антигипертензивных средств, таких как телмисартан, посредством ингибирования сосудорасширяющего эффекта простагландинов отмечалось при одновременной терапии с НПВС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от влаги месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

☆МикардисПлюс® (MicardisPlus)

TELMISARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки овальные, двояковыпуклые, двухслойные (один слой розовато-бежевого цвета, другой – белого цвета с возможными вкраплениями розовато-бежевого цвета), на белой поверхности маркировка "H4" и логотип фирмы.

	1 таб.
телмисартан	40 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 3.36 мг, повидон – 12 мг, меглюмин – 12 мг, сорбитол – 168.64 мг, магния стеарат – 5 мг, лактозы моногидрат – 112.17 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 64 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.33 мг, натрия карбоксиметилкрахмал – 4 мг, крахмал кукурузный – 6 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, двухслойные (один слой розовато-бежевого цвета, другой – белого цвета с возможными вкраплениями розовато-бежевого цвета), на белой поверхности маркировка "H8" и логотип фирмы.

	1 таб.
телмисартан	80 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 6.72 мг, повидон – 24 мг, меглюмин – 24 мг, сорбитол – 337.28 мг, магния стеарат – 9 мг, лактозы моногидрат – 112.17 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 64 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.33 мг, натрия карбоксиметилкрахмал – 4 мг, крахмал кукурузный – 6 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

МикардисПлюс®
телмисартан + гидрохлоротиазид
80/12,5 мг
таблетки
для приема внутрь
28 таблеток
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат. Представляет собой комбинацию телмисартана (антагониста рецепторов ангиотензина II) и гидрохлоротиазида (тиазидного диуретика). Одновременное применение этих компонентов приводит к большему антигипертензивному эффекту, чем применение каждого из них в отдельности. Прием МикардисПлюс® 1 раз/сут приводит к существенному постепенному снижению АД.

Телмисартан – специфический антагонист рецепторов ангиотензина II, эффективный при применении внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу AT_1-рецепторов ангиотензина II, через которые реализуется действие ангиотензина II. Телмисартан вытесняет ангиотензин II из связи с рецептором, не обладая действием агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан образует связь только с подтипом AT_1-рецепторов ангиотензина II. Связывание носит длительный характер. Телмисартан не обладает сродством к другим рецепторам (в т.ч. к AT_2-рецепторам) ангиотензина. Функциональное значение этих рецепторов, а также эффект их возможной избыточной стимуляции ангиотензином II, концентрация которого увеличивается при назначении телмисартана, не изучены. Телмисартан приводит к снижению концентрации альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует АПФ (кининаза II), фермент, который также разрушает брадикинин, поэтому усиление вызываемых брадикинином побочных эффектов не ожидается.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало антигипертензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана внутрь. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный антигипертензивный эффект обычно развивается через 4 недели регулярного приема препарата.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает систолическое и диастолическое АД, не оказывая влияния на ЧСС.

В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному без развития синдрома отмены.

В исследовании с телмисартаном проводилась оценка случаев сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности. Было доказано снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (с заболеваниями коронарных артерий, инсультом, заболеваниями периферических артерий или сахарным диабетом с сопутствующим поражением органов-мишеней, таких как ретинопатия, гипертрофия левого желудочка, макро- или микроальбуминурия в анамнезе) в возрасте старше 55 лет.

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Тиазидные диуретики влияют на реабсорбцию электролитов в почечных канальцах, непосредственно увеличивая экскрецию натрия и хлоридов (примерно в эквивалентных количествах). Диуретическое действие гидрохлоротиазида приводит к уменьшению ОЦК, увеличению активности ренина плазмы, повышению секреции альдостерона и сопровождается увеличением содержания в моче калия и бикарбонатов, и как следствие, снижение содержания калия в плазме крови. При одновременном применении телмисартана отмечается тенденция к прекращению потери калия, вызываемой этими диуретиками, предположительно за счет блокады РААС.

После приема гидрохлоротиазида диурез усиливается через 2 ч, а максимальный эффект наблюдается примерно через 4 ч. Диуретическое действие препарата сохраняется приблизительно в течение 6-12 ч.

Длительное применение гидрохлоротиазида уменьшает риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них.

Максимальный антигипертензивный эффект препарата МикардисПлюс® обычно достигается через 4-8 недель после начала лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Одновременное применение гидрохлоротиазида и телмисартана не оказывает влияния на фармакокинетику каждого из компонентов препарата.

Телмисартан

Всасывание

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность – примерно 50%. C_{max} телмисартана достигается в течение 0.5-1.5 ч после применения. При приеме одновременно с пищей снижение AUC колеблется от 6% (при применении в дозе 40 мг) до 19% (при применении в дозе 160 мг). Через 3 ч после приема внутрь концентрация в плазме крови выравнивается, независимо от приема пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови значительное (более 99.5%), в основном с альбумином и α_1-гликопротеином. V_d приблизительно 500 л.

Метаболизм

Метаболизируется телмисартан путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет более 20 ч. Выводится через кишечник в неизмененном виде, выведение почками – менее 2%. Общий плазменный клиренс высокий (около 900 мл/мин).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Наблюдается разница в концентрациях телмисартана в плазме крови у мужчин и женщин. У женщин C_{max} и AUC были приблизительно в 3 и 2 раза соответственно выше, чем у мужчин (без значимого влияния на эффективность). Тем не менее, усиления гипотензивного эффекта при этом у женщин не наблюдается.

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста не отличается от молодых пациентов. Коррекции доз не требуется.

Изменение дозы телмисартана у пациентов с почечной недостаточностью не требуется, включая пациентов, находящихся на гемодиализе. Телмисартан не удаляется с помощью гемодиализа.

Исследования фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью показали увеличение абсолютной биодоступности практически до 100%. При печеночной недостаточности $T_{1/2}$ не изменяется.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

После приема внутрь МикардисПлюс® C_{max} гидрохлоротиазида достигается в течение 1-3 ч. Абсолютная биодоступность оценивается по кумулятивной почечной экскреции гидрохлоротиазида и составляет около 60%.

Распределение

Связывается с белками плазмы крови на 64%. V_d – 0.8±0.3 л/кг.

Метаболизм и выведение

Не метаболизируется в организме человека и выводится с мочой практически в неизмененном виде. Около 60% дозы принятой внутрь элиминируется в течение 48 ч. Почечный клиренс около 250 – 300 мл/мин. $T_{1/2}$ – 10-15 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Наблюдается разница в плазменных концентрациях у мужчин и женщин. У женщин имеется тенденция к клинически значимому увеличению в плазме крови концентрации гидрохлоротиазида.

У пациентов с нарушенной функцией почек скорость выведения гидрохлоротиазида снижена. Исследования, проведенные с участием пациентов с КК 90 мл/мин, показали, что $T_{1/2}$ гидрохлоротиазида увеличивается. У пациентов со сниженной функцией почек $T_{1/2}$ около 34 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в случае неэффективности телмисартана или гидрохлоротиазида в виде монотерапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

МикардисПлюс® следует принимать внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи.

МикардисПлюс® 40/12.5 мг может назначаться пациентам, у которых применение препарата Микардис® в дозе 40 мг или гидрохлоротиазида не приводит к адекватному контролю АД.

МикардисПлюс® 80/12.5 мг может назначаться пациентам, у которых применение препарата Микардис® в дозе 80 мг или МикардисПлюс® 40/12.5 мг не приводит к адекватному контролю АД.

У пациентов с *артериальной гипертензией тяжелой степени* максимальная суточная доза телмисартана 160 мг/сут. Данная доза была эффективна и хорошо переносилась.

При **нарушениях функции почек легкой и средней степени** не требуется изменений дозы препарата. У таких пациентов следует контролировать функцию почек (при КК >30 мл/мин).

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) МикардисПлюс® не следует применять в суточной дозе более 40/12.5 мг.

Изменений режима дозирования у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны дыхательной системы: респираторный дистресс-синдром (включая пневмонию и отек легких)[3], одышка[3].

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии[3], тахикардия[3], брадикардия[1], выраженное снижение АД (включая ортостатическую гипотензию)[3].

Со стороны ЦНС: синкопе/обморок[3], парестезии[3], нарушения сна[3], бессонница[3], головокружение[3], тревога[3], депрессия[3], повышенная возбудимость[2], головная боль[2].

Со стороны пищеварительной системы: диарея[3], сухость слизистой оболочки полости рта[3], метеоризм[3], боль в животе[3], запор[3], рвота[3], гастрит[3], снижение аппетита[2], анорексия[2], гипергликемия[2], гиперхолестеринемия[2], панкреатит[2], нарушение функции печени[3], желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая)[2], диспепсия[1,2,3].

Со стороны кожных покровов: повышенное потоотделение[3].

Со стороны костно-мышечной системы: боль в спине[3], спазмы мышц[3], миалгия[3], артралгия[3], судороги икроножных мышц[3], артроз[1], тендинитоподобные симптомы[1], боль в грудной клетке[3].

Со стороны системы кроветворения: железодефицитная анемия[1], апластическая анемия[2], гемолитическая анемия[2], тромбоцитопения[1], эозинофилия[1], лейкопения[2], нейтропения/агранулоцитоз[2], тромбоцитопения[2].

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность[1,2], включая острую почечную недостаточность[1], интерстициальный нефрит[2], глюкозурия[2].

Со стороны органов чувств: нарушение зрения[3], преходящая нечеткость зрения[3], ксантопсия[2], острая закрытоугольная глаукома[2], острая миопия[2].

Со стороны репродуктивной системы: импотенция[3].

Инфекции: сепсис, включая случаи с летальным исходом[1], инфекции верхних дыхательных путей (бронхит, фарингит, синусит)[1,3], инфекции мочевыводящих путей (включая цистит)[1], воспаление слюнных желез[2].

Метаболические нарушения: повышение концентрации креатинина в плазме крови[3], повышение активности печеночных ферментов[3], повышение активности КФК[3], повышение концентрации мочевой кислоты крови[3], гипертриглицеридемия[2], гипокалиемия[2,3], гиперкалиемия [1], гипонатриемия[2,3], гиперурикемия[3], снижение ОЦК[2], гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)[1], нарушение толерантности к глюкозе[2], снижение уровня гемоглобина в крови[1].

Аллергические реакции: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)[3], эритема[3], кожный зуд[3], сыпь[3], анафилактические реакции[1,2], экзема[1], лекарственная сыпь[1,2], токсический эпидермальный некролиз[1,2], волчаночноподобные реакции[2], обострение или усиление симптомов системной красной волчанки[3], некротический васкулит[2], системный васкулит[2], реакция фотосенсибилизации[2], рецидив системной красной волчанки[2], васкулит[2].

Прочие: гриппоподобный синдром[3], лихорадка[2] , слабость[1,2].

[1] – ожидающиеся на основании опыта применения телмисартана.

[2] – ожидающиеся на основании опыта применения гидрохлоротиазида.

[3] – побочные эффекты, которые не наблюдались в клинических исследованиях при одновременном применении телмисартана и гидрохлоротиазида, но ожидаются во время применения препарата МикардисПлюс®.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- выраженные нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- выраженные нарушения функции почек (КК <30 мл/мин);
- рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1.73 м²);
- наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- беременность;
- период лактации (кормления грудью);
- повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата или другим производным сульфонамидов.

С *осторожностью*

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- нарушения функции печени или прогрессирующие заболевания печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью);
- снижение ОЦК вследствие предшествующей терапии диуретиками, ограничения приема поваренной соли, диареи или рвоты;
- гиперкалиемия;
- состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует);
- хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
- стеноз аортального и митрального клапана;
- идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- сахарный диабет;
- первичный альдостеронизм;
- подагра;
- закрытоугольная глаукома (в связи с наличием в составе гидрохлоротиазида).

Опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью (КК >30 мл/мин) ограничен, но не подтверждает развитие побочных эффектов со стороны почек; коррекции дозы не требуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата МикардисПлюс® противопоказано во время беременности.

Телмисартан

Использование антагонистов рецепторов ангиотензина II в I триместре беременности не рекомендуется, эти препараты не следует назначать при беременности. При наступлении беременности прием препарата следует немедленно прекратить. При необходимости следует назначить альтернативную терапию (другие классы антигипертензивных препаратов, разрешенных к применению при беременности).

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности противопоказано. В доклинических исследованиях телмисартана тератогенных влияний выявлено не было, но установлена фетотоксичность. Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации черепа), а также неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Пациенткам, планирующим беременность, следует назначать альтернативную терапию. Если лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II проводилось во II триместре беременности, рекомендуется УЗИ почек и костей черепа у плода. Новорожденных, матери которых получали антагонисты рецепторов ангиотензина II, следует тщательно наблюдать в отношении артериальной гипотензии.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида при беременности, особенно в I триместре, ограничен. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Учитывая фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида, предполагается, что его использование во II и III триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и вызывать такие изменения у эмбриона и плода, как желтуха, нарушения электролитного баланса и тромбоцитопения. Гидрохлоротиазид не следует применять при отеках беременных, при артериальной гипертензии беременных или во время преэклампсии, т.к. существует риск снижения объема плазмы и снижения плацентарной перфузии, а благоприятный эффект при указанных клинических ситуациях отсутствует.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения эссенциальной гипертензии у беременных, за исключением тех редких ситуаций, когда не могут применяться другие виды лечения.

Терапия препаратом МикардисПлюс® противопоказана в период грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* на животных влияния телмисартана и гидрохлоротиазида на фертильность не наблюдалось.

Исследований влияния на фертильность человека не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Состояния, способствующие повышению активности РААС

У некоторых пациентов, вследствие подавления активности РААС, особенно при одновременном назначении лекарственных средств, действующих на эту систему, нарушается функция почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому терапия, сопровождающаяся подобной двойной блокадой РААС (например, при добавлении ингибитора АПФ или прямого ингибитора ренина – алискирена к блокаторам антагонистов рецепторов ангиотензина II), должна проводиться строго индивидуально и при регулярном контроле функции почек (в т.ч. периодический контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови).

Применение тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции почек может приводить к азотемии. Рекомендуется периодический контроль функции почек.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении лекарственных препаратов, влияющих на РААС, повышается риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени препарат МикардисПлюс® должен применяться с осторожностью, поскольку даже небольшие изменения со стороны водно-электролитного баланса могут способствовать развитию печеночной комы.

Влияние на метаболизм и функцию эндокринных желез

У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться изменение дозы инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Во время проведения терапии тиазидными диуретиками может манифестировать латентно протекающий сахарный диабет.

В некоторых случаях при применении тиазидных диуретиков возможно развитие гиперурикемии и обострения течения подагры.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом и дополнительным сердечно-сосудистым риском, например, у пациентов с сахарным диабетом и ИБС, в случае применения препаратов, снижающих АД, таких как антагонисты рецепторов ангиотензина II или ингибиторы АПФ, может повышаться риск фатального инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти. У пациентов с сахарным диабетом ИБС может протекать бессимптомно и поэтому может быть недиагностированной. Перед началом применения препарата МикардисПлюс® для выявления и лечения ИБС следует проводить соответствующие диагностические исследования, в т.ч. пробу с физической нагрузкой.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид, являясь производным сульфонамида, может вызвать идиосинкратическую реакцию в виде острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомами этих нарушений являются неожиданное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые в типичных случаях возникают в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Если не проводится лечение, острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. Основное лечение состоит в как можно более быстрой отмене гидрохлоротиазида. Необходимо иметь в виду, что, если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы можно отнести сведения об аллергии к сульфонамидам или пенициллину в анамнезе.

Нарушения водно-электролитного баланса

При применении препарата МикардисПлюс®, как и в случае проведения диуретической терапии, необходим периодический контроль содержания электролитов в сыворотке крови.

Тиазидные диуретики, в т.ч. гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Признаками, настораживающими в отношении этих нарушений, являются сухость слизистой оболочки полости рта, чувство жажды, общая слабость, сонливость, чувство беспокойства, миалгия или судорожные подергивания икроножных мышц (крампи), мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия и такие желудочно-кишечные нарушения, как тошнота или рвота.

При применении тиазидных диуретиков может развиться гипокалиемия, но одновременно применяющийся телмисартан может повышать содержание калия в крови. Риск гипокалиемии наиболее возрастает у пациентов с циррозом печени, при усиленном диурезе, при соблюдении бессолевой диеты, а также в случае одновременного применения глюко- и минералокортикостероидов или кортикотропина. Телмисартан, входящий в состав препарата МикардисПлюс®, наоборот, может привести к гиперкалиемии вследствие антагонизма к рецепторам ангиотензина II (подтип AT_1). Хотя при применении препарата МикардисПлюс®, клинически значимая гиперкалиемия не была зарегистрирована, следует принимать во внимание, что к факторам риска ее развития относятся почечная и/или сердечная недостаточность и сахарный диабет.

Данных о том, что препарат МикардисПлюс® может уменьшать или предотвращать гипонатриемию, вызываемую приемом диуретиков, нет. Гипохлоремия обычно незначительна и лечения не требует.

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение кальция почками и вызывать (при отсутствии явных нарушений метаболизма кальция) преходящее и небольшое повышение содержания кальция в сыворотке крови. Более выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед проведением оценки функции паращитовидных желез тиазидные диуретики следует отменить.

Показано, что тиазидные диуретики увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии.

У пациентов с ИБС применение любого антигипертензивного средства, в случае чрезмерного снижения АД, может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Имеются сообщения о развитии системной красной волчанки при применении тиазидных диуретиков.

МикардисПлюс® может, при необходимости, применяться одновременно с другими антигипертензивными средствами.

Нарушения функции печени при назначении телмисартана в большинстве случаев наблюдались у жителей Японии.

МикардисПлюс® менее эффективен у пациентов негроидной расы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных клинических исследований по оценке влияния препарата МикардисПлюс® на способность управлять автотранспортом и работу с механизмами, требующими повышенного внимания, не проводилось. Однако при управлении автотранспортом и занятии потенциально опасными видами деятельности следует принимать во внимание возможность развития головокружения и сонливости, что требует соблюдения осторожности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не выявлены. Возможные симптомы передозировки складываются из симптомов со стороны отдельных компонентов препарата.

Симптомы передозировки **телмисартана**: выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия.

Симптомы передозировки **гидрохлоротиазида**: нарушения водно-электролитного баланса крови (гипокалиемия, гипохлоремия), снижение ОЦК, что может приводить к спазмам мышц и/или усиливать нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (аритмии, вызываемые одновременным применением сердечных гликозидов или некоторых антиаритмических средств).

Лечение: симптоматическая терапия, гемодиализ не эффективен. Степень удаления гидрохлоротиазида при проведении гемодиализа не установлена. Необходим регулярный контроль содержания электролитов и креатинина в сыворотке крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Телмисартан

При одновременном применении телмисартана с:

- *другими антигипертензивными средствами* возможно усиление антигипертензивного эффекта. В одном исследовании при комбинированном применении телмисартана и рамиприла наблюдалось повышение AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2.5 раза. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена. При анализе нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, и анализе серьезных нежелательных явлений, полученных в ходе клинического исследования, было установлено, что кашель и ангионевротический отек чаще наблюдались на фоне терапии рамиприлом, в то время как артериальная гипотензия чаще встречалась на фоне терапии телмисартаном. Случаи гиперкалиемии, почечной недостаточности, артериальной гипотензии и синкопе наблюдались достоверно чаще при одновременном применении телмисартана и рамиприла;
- *препаратами лития* отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в крови, сопровождающееся токсическими явлениями при применении ингибиторов АПФ. В редких случаях подобные изменения зарегистрированы при назначении антагонистов рецептора ангиотензина II, в частности, телмисартана. При одновременном применении препаратов лития и антагонистов рецептора ангиотензина II рекомендуется проводить определение содержания лития в крови;
- *НПВС*, включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС, могут вызывать развитие острой почечной недостаточности у пациентов со сниженным ОЦК. Препараты, влияющие на РААС, могут обладать синергическим эффектом. У пациентов, получающих НПВС и телмисартан, в начале лечения следует компенсировать ОЦК и провести исследование функции почек. Снижение эффекта антигипертензивных средств, таких как телмисартан, посредством ингибирования сосудорасширяющего эффекта простагландинов отмечалось при совместном лечении с НПВС. При одновременном применении телмисартана с ибупрофеном или парацетамолом не было выявлено клинически значимого эффекта;
- *дигоксином, варфарином, гидрохлоротиазидом, глибенкламидом, симвастатином и амлодипином* не выявлено клинически значимого взаимодействия. Отмечено увеличение средней концентрации дигоксина в плазме крови в среднем на 20% (в одном случае на 39%). При одновременном назначении телмисартана и дигоксина целесообразно проводить периодическое определение концентрации дигоксина в крови.

Гидрохлоротиазид

При одновременном применении с:

- *этанолом, барбитуратами или опиоидными анальгетиками* существует риск развития ортостатической гипотензии;
- *гипогликемическими препаратами для приема внутрь и инсулином* может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина;
- *метформином* существует риск развития молочнокислого ацидоза;
- *колестирамином и колестиполом* – в присутствии анионных обменных смол нарушается всасывание гидрохлоротиазида;
- *сердечными гликозидами* повышается риск развития гипокалиемии или гипомагниемии, вызы-

ваемых тиазидными диуретиками, развития аритмий, вызываемых сердечными гликозидами;

- *прессорными аминами* (например, норэпинефрином) возможно ослабление эффекта прессорных аминов;
- *недеполяризующими миорелаксантами* (например, тубокурарина хлоридом) гидрохлоротиазид может усиливать эффект недеполяризующих миорелаксантов;
- *противоподагрическими средствами* может повышаться концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови и поэтому могут потребоваться изменения дозы урикозурических средств. Применение тиазидных диуретиков увеличивает частоту развития реакций повышенной чувствительности на аллопуринол;
- *препаратами кальция* – тиазидные диуретики могут повышать содержание кальция в сыворотке крови вследствие уменьшения его выведения почками. Если требуется применять препараты кальция, следует регулярно контролировать содержание кальция в крови и, при необходимости, изменять дозу препаратов кальция;
- *бета-адреноблокаторами и диазоксидом* тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемию, вызываемую бета-адреноблокаторами и диазоксидом;
- *м-холиноблокаторами* (например, атропином, бипериденом) – уменьшение моторики ЖКТ, увеличение биодоступности тиазидных диуретиков;
- *амантадином* тиазидные диуретики могут увеличивать риск нежелательных эффектов, вызываемых амантадином;
- *цитотоксическими средствами* (например, циклофосфамидом, метотрексатом) – уменьшение почечной экскреции цитотоксических средств и усиление их миелосупрессивного действия;
- *НПВС* - совместное применение с тиазидными диуретиками может привести к снижению диуретического и антигипертензивного эффекта;
- *средствами, которые приводят к выведению калия и гипокалиемии* (например, диуретиками, выводящими калий, слабительными средствами; глюко- и минералокортикостероидами; кортикотропином; амфотерицином В; карбеноксолоном; бензилпенициллином, производными ацетилсалициловой кислоты) – усиление гипокалиемического эффекта. Гипокалиемия, вызываемая гидрохлоротиазидом, компенсируется калийсберегающим эффектом телмисартана;
- *калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, другими средствами, способными повышать содержание калия в сыворотке крови* (например, гепарином) или замене натрия в поваренной соли солями калия возможно развитие гиперкалиемии.

Рекомендуется периодический контроль содержания калия в плазме крови в случаях, когда препарат МикардисПлюс® применяется одновременно с препаратами, которые могут вызывать гипокалиемию, а также с препаратами, способными повышать содержание калия в сыворотке крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

МИКОСИСТ® (MYCOSYST®)

FLUCONAZOLE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №4 (Coni-Snap), со светло-синей непрозрачной крышечкой (L 910) и белым непрозрачным корпусом (L 500); содержимое капсул – белый или почти белый порошок или плотная порошкообразная масса.

	1 капс.
флуконазол	50 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 300 мкг, магния стеарат – 1.2 мг, тальк – 3.3 мг, повидон – 3.6 мг, крахмал кукурузный – 12.1 мг, лактоза (безводная) – 49.5 мг.

Состав твердых желатиновых капсул: нижняя часть – титана диоксид (Цв.И.77891/Е171) – 2%, желатин – до 100%; *верхняя* часть - индигокармин (Цв.И.73015/Е132) – 0.0086%, титана диоксид (Цв.И.77891/Е171) – 4%, желатин – до 100%.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №2 (Coni-Snap), с бирюзовой непрозрачной крышечкой (L 890) и белым непрозрачным корпусом (L 500); содержимое капсул – белый или почти белый порошок или плотная порошкообразная масса.

	1 капс.
флуконазол	100 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 600 мкг, магния стеарат – 2.4 мг, тальк – 6.6 мг, повидон – 7.2 мг, крахмал кукурузный – 24.2 мг, лактоза (безводная) – 99 мг.

Состав твердых желатиновых капсул: нижняя часть – титана диоксид (Цв.И.77891/Е171) – 2%, желатин – до 100%; *верхняя часть* – индигокармин (Цв.И.73015/Е132) – 0.0471%, титана диоксид (Цв.И.77891/Е171) – 4%, желатин – до 100%.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №1 (Coni-Snap), с синей непрозрачной крышечкой (54.038) и белым непрозрачным корпусом (L 500); содержимое капсул – белый или почти белый порошок или плотная порошкообразная масса.

	1 капс.
флуконазол	150 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 900 мкг, магния стеарат – 3.6 мг, тальк – 9.9 мг, повидон – 10.8 мг, крахмал кукурузный – 36.3 мг, лактоза безводная – 148.5 мг.

Состав твердых желатиновых капсул: нижняя часть - титана диоксид (C.I.77891/E171) – 2%, желатин – до 100%; *верхняя часть* – индигокармин (C.I.73015/E132) – 0.2513%, титана диоксид (C.I.77891/E171) – 1.5%, желатин – до 100%.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Раствор для инфузий бесцветный или слегка окрашенный, прозрачный.

	1 мл	**1 фл.**
флуконазол	2 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода д/и.

100 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

MYCOSYST®
МИКОСИСТ®
150 мг
флуконазол
4 капсулы
4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковый препарат. Флуконазол, представитель класса триазольных противогрибковых средств, является селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол, являясь высокоизбирательным для цитохрома Р450 грибов, практически не угнетает систему цитохрома Р450 в организме человека (в сравнении с итраконазолом, клотримазолом, эконазолом и кетоконазолом в меньшей степени подавляет зависимые от цитохрома Р450 окислительные процессы в микросомах печени человека). Не обладает андрогенной активностью.

Активен в отношении возбудителей микозов, вызванных Candida spp., Cryptococcus neoformans, Microsporum spp., Trichophyton spp. Показана также активность флуконазола на моделях эндемичных микозов, включая инфекции, вызванные Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis и Histoplasma capsulatum.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его биодоступность – 90%. C_{max} после приема внутрь натощак 150 мг достигается через 0.5-1.5 ч и составляет 90% от концентрации в плазме при в/в введении в дозе 2.5-3.5 мг/кг. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата, принятого внутрь.

Распределение

После приема внутрь и в/в введения флуконазол хорошо проникает во все ткани и жидкости организма. В роговом слое эпидермиса, дерме и потовой жидкости достигаются высокие концентрации, которые превышают сывороточные. После приема внутрь 150 мг на 7-й день концентрация в роговом слое кожи – 23.4 мкг/г, а через 1 неделю после приема второй дозы – 7.1 мкг/кг, концентрация в ногтях после 4 мес применения в дозе 150 мг 1 раз/неделю – 4.05 мкг/г в здоровых и 1.8 мкг/г в пораженных ногтях. Концентрации препарата в слюне, мокроте, грудном молоке, суставной и перитонеальной жидкости аналогичны его концентрации в плазме крови. У больных с грибковым менингитом содержание флуконазола в спинномозговой жидкости достигает 80% соответствующей концентрации в плазме. Постоянные значения в вагинальном секрете достигаются через 8 ч после приема внутрь и удерживаются на этом значении не менее 24 ч.

Концентрации в плазме находятся в прямопропорциональной зависимости от дозы. 90% равновесная концентрация достигается к 4-5 дню при ежедневном приеме внутрь или в/в введении 1 раз/сут.

Применение в первый день дозы, в 2 раза превышающей обычную суточную дозу, позволяет достичь 90% равновесной концентрации ко второму дню. Кажущийся V_d приближается к общему объему воды в организме. С белками плазмы связывается 11-12% флуконазола.

Метаболизм и выведение

Является ингибитором изофермента CYP2C9 в печени. Метаболитов флуконазола в периферической крови не обнаружено.

$T_{1/2}$ – 30 ч. Фармакокинетика флуконазола существенно зависит от функционального состояния почек, при этом существует обратная зависимость между $T_{1/2}$ и клиренсом креатинина. Флуконазол выводится из организма, в основном, почками; при этом приблизительно 80% введенной дозы выводится в неизмененном виде. Клиренс флуконазола прямо пропорционален клиренсу креатинина.

После гемодиализа в течение 3 ч концентрация флуконазола в плазме снижается на 50%.

ПОКАЗАНИЯ

- криптококкоз: криптококковый менингит, криптококковые инфекции легких и кожи; криптококковый сепсис; профилактика рецидивов криптококкоза у больных СПИД, при трансплантации органов или других случаях иммунодефицита;
- генерализованный кандидоз; кандидемия, диссеминированный кандидоз и другие формы инвазивных кандидозных инфекций (инфекции брюшной полости, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевыводящих путей), в т.ч. у больных, получающих курс цитостатической или иммунодепрессивной терапии, а также при наличии других факторов, предрасполагающих к развитию кандидоза – лечение и профилактика;
- кандидоз слизистых оболочек: полости рта, в т.ч. атрофический кандидоз полости рта, связанный с ношением зубных протезов; глотки; пищевода и неинвазивные бронхолегочные инфекции, кандидурия; профилактика рецидива орофарингеального кандидоза у больных СПИД;
- генитальный кандидоз: вагинальный (острый или хронический рецидивирующий);
- профилактика грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями, которые предрасположены к таким инфекциям в результате химиотерапии цитостатиками или лучевой терапии;
- микозы кожи, туловища, паховой области;
- глубокие эндемические микозы, включая кокцидиоидомикоз, паракокцидиоидомикоз и гистоплазмоз у больных с нормальным иммунитетом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При *криптококковых инфекциях* обычная доза флуконазола составляет 400 мг 1 раз/сут в первый день лечения, в дальнейшем – по 200-400 мг 1 раз/сут. Продолжительность лечения при криптококковых инфекциях зависит от клинической эффективности, подтвержденной микологическим исследованием, и обычно составляет от 6 до 8 недель.

Рекомендуемая продолжительность лечения при терапии *криптококкового менингита* составляет 10-12 недель после отрицательного результата микробиологического исследования пробы спинномозговой жидкости.

Для *профилактики рецидива криптококкового менингита у больных СПИД* после завершения полного курса первичной терапии флуконазол назначают в дозе не менее 200 мг/сут в течение длительного периода.

При *кандидемии, диссеминированном кандидозе и других инвазивных кандидозных инфекциях* доза флуконазола составляет 400 мг в первые сутки и 200 мг в последующие дни. При необходимости доза препарата может быть увеличена до 400 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинической эффективности.

При *тяжелом системном кандидозе* возможно увеличение дозы до 800 мг в сутки. Длительность терапии зависит от клинической эффективности. Следует продолжать не менее 2 недель после получения отрицательной гемокультуры или после исчезновения симптомов заболевания.

При *орофарингеальном кандидозе, включая больных с нарушениями иммунитета*, обычная доза флуконазола составляет 50-100 мг 1 раз/сут в течение 7-14 дней. Для *профилактики рецидивов орофарингеального кандидоза у больных СПИД* после завершения полного курса первичной терапии – по 150 мг 1 раз в неделю. В случае необходимости лечение может быть продлено, особенно при тяжелых нарушениях иммунитета.

При *атрофическом кандидозе полости рта, связанном с ношением зубных протезов*, флуконазол обычно назначают по 50 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней в сочетании с антисептическими средствами для обработки протеза.

При *других кандидозных инфекциях, например, при эзофагите, неинвазивных бронхолегочных инфекциях, кандидурии, кандидозе кожи и слизистых оболочек* суточная доза составляет 50-100 мг в течение 14-30 дней.

При *тяжелом кандидозе слизистых оболочек* – 100-200 мг/сут.

Для *профилактики грибковых инфекций у больных со злокачественными новообразованиями* доза флуконазола составляет 50 мг 1 раз/сут до тех пор, пока больной находится в группе повышенного риска вследствие цитостатической или лучевой терапии.

При *вагинальном кандидозе* – 150 мг однократно. Для снижения частоты рецидивов используют 1 раз в месяц по 150 мг в течение 4-12 месяцев, иногда может потребоваться более частое применение.

Для *профилактики кандидоза* рекомендуемая доза флуконазола составляет 50-400 мг 1 раз/сут в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. При наличии высокого риска генерализованной инфекции, например, у больных с ожидаемой выраженной или длительно сохраняющейся нейтропенией, рекомендуемая доза составляет 400 мг 1 раз/сут. Флуконазол назначают за несколько дней до ожидаемого появления нейтропении; после повышения числа нейтрофилов более 1000/мкл лечение продолжают еще в течение 7 сут.

При *глубоких эндемических микозах* может потребоваться применение препарата в дозе 200-400 мг/сут в течение 2 лет. Длительность терапии определяют индивидуально; она может составлять 11-24 месяца при *кокцидиоидомикозе*; 2-17 месяцев при *паракокцидиоидомикозе* и 3-17 месяцев при *гистоплазмозе*.

У **детей** препарат не следует применять в суточной дозе, превышающей таковую у взрослых. Длительность лечения зависит от клинического и микологического эффекта.

При *кандидозе слизистых оболочек* рекомендуемая доза флуконазола составляет 3 мг/кг/сут. В первый день может быть назначена ударная доза 6 мг/кг с целью более быстрого достижения равновесной концентрации.

Для *лечения генерализованного кандидоза и криптококковой инфекции* рекомендуемая доза составляет 6-12 мг/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания.

Для *профилактики грибковых инфекций у* **детей** *со сниженным иммунитетом, у которых риск развития инфекции связан с нейтропенией, развивающейся в результате цитотоксической химиотерапии или лучевой терапии*, препарат назначают по 3-12 мг/кг в сутки в зависимости от выраженности и длительности сохранения индуцированной нейтропении.

У **новорожденных** флуконазол выводится медленнее, поэтому **в первые 2 недели жизни** препарат назначают в той же дозе (в мг/кг), что и у детей старшего возраста, но с интервалом 72 ч. **Детям в возрасте 3-4 недель** ту же дозу вводят с интервалом 48 ч.

У **пациентов пожилого возраста** при отсутствии нарушений функции почек следует придерживаться обычных рекомендаций по дозированию препарата.

Для **пациентов с нарушениями функции почек (КК < 50 мл/мин)** режим дозирования следует скорректировать. Флуконазол выводится преимущественно почками в неизмененном виде. При однократном применении флуконазола изменений дозы не требуется. При необходимости проведения курса лечения у пациентов (включая детей) с нарушением функции почек следует первоначально ввести ударную дозу от 50 мг до 400 мг. В дальнейшем суточную дозу в зависимости от показаний определяют по следующей таблице.

КК (мл/мин)	% от рекомендуемой дозы
> 50	100% 1 раз/сут
< 50 (без диализа)	50% 1 раз/сут
Пациенты, находящиеся на постоянном диализе	100% после каждого сеанса диализа

Правила применения препарата

Вводить в/в капельно со скоростью не более 20 мг (10 мл) в мин. При переводе с в/в введения на прием капсул и наоборот нет необходимости изменять суточную дозу препарата.

Микосист® раствор для инфузий совместим со следующими растворами: 20% раствор глюкозы, раствор Рингера, раствор Хартмана, раствор калия хлорида в глюкозе, раствор натрия гидрокарбоната, 0.9% раствор натрия хлорида. Инфузии флуконазола можно проводить с помощью обычных наборов для трансфузии, используя один из перечисленных выше растворов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, метеоризм, боль в животе, изменение вкуса, нарушение функции печени (гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, желтуха, гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, судороги.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: кожная сыпь, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактоидные реакции (в т.ч. ангионевротический отек, отек лица, крапивница, зуд кожи), бронхиальная астма (чаще при непереносимости ацетилсалициловой кислоты).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение продолжительности интервала QT на ЭКГ, мерцание/трепетание желудочков.

Со стороны обмена веществ: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипокалиемия.

Прочие: нарушение функции почек, алопеция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременный прием терфенадина (на фоне постоянного приема флуконазола в дозе 400 мг/сут и выше) и цизаприда, т.к. оба препарата удлиняют интервал QT и увеличивают риск развития тяжелых нарушений ритма сердца;
- одновременное применение астемизола;
- период лактации (грудного вскармливания);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата или близким по структуре азольным соединениям.

С *осторожностью*: печеночная и/или почечная недостаточность; появление сыпи на фоне применения флуконазола у пациентов с поверхностной грибковой инфекцией и инвазивными/системными грибковыми инфекциями; одновременный прием флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися изоферментами системы цитохрома P450; одновременный прием терфенадина и флуконазола в дозе менее 400 мг/сут; потенциально проаритмогенные состояния у пациентов с множественными факторами риска (органические заболевания сердца, нарушения электролитного баланса, одновременный прием лекарственных средств, вызывающих аритмии); непереносимость ацетилсалициловой кислоты; беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Микосист® при беременности возможно только в том случае, когда потенциальная польза для матери превосходит риск для плода.

Флуконазол определяется в грудном молоке в такой же концентрации, как и в плазме, поэтому его назначение в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение флуконазолом необходимо продолжать до появления клинико-гематологической ремиссии. Преждевременное прекращение лечения приводит к рецидивам.

Поскольку флуконазол выводится преимущественно почками, следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной недостаточностью. При длительном лечении флуконазолом дозирование следует проводить с учетом КК.

В редких случаях применение флуконазола сопровождалось токсическим действием на печень, в т.ч. и с летальным исходом, главным образом у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. Необходимо контролировать функцию печени. При появлении признаков поражения печени, которые могут быть связаны с приемом флуконазола, препарат следует отменить.

На фоне приема препарата у пациентов отмечались редкие случаи развития эксфолиативных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Больные СПИД и злокачественными новообразованиями более склонны к развитию тяжелых кожных реакций при применении многих препаратов. При появлении у пациента во время лечения поверхностной грибковой инфекции сыпи, которую можно связать с применением флуконазола, препарат следует отменить. При появлении сыпи у пациентов с инвазивными/системными грибковыми инфекциями их следует тщательно наблюдать и отменить флуконазол при появлении буллезных поражений или многоформной эритемы.

Необходима осторожность при одновременном приеме флуконазола с рифабутином или другими препаратами, метаболизирующимися изоферментами системы цитохрома P450.

Необходимо контролировать протромбиновое время у пациентов, одновременно получающих флуконазол и непрямые антикоагулянты кумаринового ряда.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или при работе с техникой, поскольку во время лечения флуконазолом может возникать головокружение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, в тяжелых случаях могут отмечаться судороги, галлюцинации, параноидальное поведение.

Лечение: промывание желудка, форсированный диурез, гемодиализ, проведение симптоматической терапии. После 3-часового сеанса гемодиализа концентрация флуконазола в плазме крови уменьшается приблизительно на 50%.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

У пациентов, получающих флуконазол и непрямые антикоагулянты кумаринового ряда, необходим тщательный контроль протромбинового времени, поскольку оно может увеличиваться.

Флуконазол при одновременном приеме может удлинять $T_{1/2}$ производных сульфонилмочевины, поэтому при их совместном применении следует учитывать возможность развития гипогликемии.

Одновременное применение флуконазола и фенитоина может сопровождаться повышением концентрации фенитоина в клинически значимой степени, что требует снижения его дозы.

При одновременном приеме рифампицина и флуконазола уменьшается C_{max} и $T_{1/2}$ последнего, поэтому при необходимости сочетанного применения следует увеличить дозу флуконазола.

Совместное применение флуконазола и рифабутина сопровождается повышением сывороточной концентрации последнего, возможно развитие увеита.

При совместном применении флуконазола и циклоспорина рекомендуется контролировать концентрацию последнего в крови, поскольку она может увеличиваться.

Учитывая возникновение серьезных, угрожающих жизни аритмий у больных, принимающих противогрибковые средства – производные азола в сочетании с терфенадином, их совместный прием противопоказан.

При одновременном приеме флуконазола и цизаприда описаны случаи нежелательных реакций со стороны сердца, включая пароксизмы желудочковой тахикардии. Одновременный прием противопоказан.

При сочетанном применении с флуконазолом возможно увеличение концентрации зидовудина в плазме крови. Пациентов, получающих такую комбинацию, следует наблюдать с целью выявления побочных эффектов зидовудина.

Прием флуконазола приводит к снижению средней скорости клиренса теофиллина из плазмы крови, следовательно, повышается риск развития токсического действия теофиллина и его передозировки.

Одновременное применение флуконазола и мидазолама приводит к значительному повышению концентрации последнего в плазме крови и риску развития психомоторных реакций.

При одновременном приеме флуконазола и гидрохлоротиазида повышается концентрация флуконазола в плазме крови на 40%.

При одновременном приеме флуконазола и такролимуса повышается концентрация последнего в сыворотке крови, что приводит к увеличению риска нефротоксичности.

Необходимо соблюдать осторожность при применении флуконазола у пациентов, одновременно получающих другие препараты, метаболизирующиеся изоферментами системы цитохрома P450.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности капсул – 5 лет, раствора для инфузий – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат в форме капсул разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Препарат в форме раствора для инфузий отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

МИКОСПОР® (MYCOSPOR®)

BIFONAZOLE

зарегистрировано
BAYER HealthCare AG (Германия)
произведено
KERN PHARMA S.L. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 1%*** гомогенный, белого цвета.

	100 г
бифоназол (микронизированный)	1 г

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт – 2 г, цетостеариловый спирт (спирт цетиловый 60%, спирт стеариловый – 40%) – 10 г, цетилпальмитат – 3 г, октилдодеканол – 13.5 г, полисорбат 60 – 1.5 г, сорбитана стеарат – 2 г, вода очищенная – до 100 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

МИКОСПОР® (MYCOSPOR®)

BIFONAZOLE

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
KVP Kiel (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для наружного применения*** прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

	100 мл
бифоназол	1 г

Вспомогательные вещества: этанол 96% – 30 г, изопропилмиристат – 52.6 г.

15 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) – пачки картонные.

МИКОСПОР® НАБОР (MYCOSPOR® ONYCHOSET)

BIFONAZOLE, UREA

зарегистрировано
BAYER HealthCare AG (Германия)
произведено
KERN PHARMA S.L. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения*** белого цвета с желтоватым оттенком, однородная.

	100 г
бифоназол	1 г
мочевина	40 г

Вспомогательные вещества: воск пчелиный белый – 5 г, вазелин белый – 34 г, ланолин – 20 г.

10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные индивидуальные (1) в комплекте с упаковкой водостойкого пластыря, скребком и дозатором – пачки картонные.

МИКОФЛЮКАН® (MYCOFLUCAN)

FLUCONAZOLE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белые или почти белые, круглые, плоские, с фаской, с вдавлением "F" на одной стороне и "50" – на другой.

	1 таб.
флуконазол	50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 22.75 мг, лактоза – 30 мг, кроскармеллоза натрия – 5.75 мг, повидон К30 – 3 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.75 мг, магния стеарат – 0.75 мг, тальк очищенный – 1 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки*** белые или почти белые, круглые, плоские, с фаской, с вдавлением "F150" на одной стороне и разделительной риской – на другой.

	1 таб.
флуконазол	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 68.25 мг, лактоза – 90 мг, кроскармеллоза натрия – 17.25 мг, повидон К30 – 12 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.25 мг, магния стеарат – 2.25 мг, тальк очищенный – 3 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Раствор для инфузий прозрачный, бесцветный.

	1 мл	1 фл.
флуконазол	2 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 900 мг, динатрия эдетат – 5 мг, вода д/и – до 100 мл.

100 мл – флаконы из полиэтилена низкой плотности (1) – пачки картонные.

☆МИКРАЗИМ® (MIKRAZYM)

PANCREATIN

зарегистрировано и произведено
АВВА РУС ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №2, с прозрачным корпусом и коричневой крышкой; содержимое капсул – кишечнорастворимые пеллеты цилиндрической или шарообразной, или неправильной формы от светло-коричневого до коричневого цвета, с характерным запахом.

	1 капс.
панкреатин*	10 000 ЕД (125 мг),
что соответствует активности:	
липазы	10 000 ЕД
амилазы	7500 ЕД
протеаз	520 ЕД

* в виде кишечнорастворимых пеллет, в пересчете на номинальную липолитическую активность – 168 мг.

Вспомогательные вещества: кишечнорастворимая оболочка пеллет – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) (в виде 30% дисперсии, дополнительно содержащей полисорбат 80, натрия лаурилсульфат) – 25.3 мг, триэтилцитрат – 5.1 мг, симетикон эмульсия 30% (сухая масса 32.6%) – 0.1%, в том числе: кремний коллоидный осажденный – 1.3%, кремний коллоидный взвешенный – 0.9%, метилцеллюлоза – 2.5%, сорбиновая кислота – 0.1%, вода – 67.4%, тальк – 12.6%.

Состав корпуса капсулы: желатин – до 100%, вода – 13-16%.

Состав корпуса капсулы: желатин – до 100%, вода – 13-16%, краситель пунцовый (понсо 4R) – 0.6666%, краситель хинолиновый желтый – 0.1%, краситель патентованный синий – 0.02%, титана диоксид – 1.2999%.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №0, с прозрачным корпусом и темно-оранжевой крышкой; содержимое капсул – кишечнорастворимые пеллеты цилиндрической или шарообразной, или неправильной формы от светло-коричневого до коричневого цвета, с характерным запахом.

	1 капс.
панкреатин*	25 000 ЕД (312 мг),
что соответствует активности:	
липазы	25 000 ЕД
амилазы	19 000 ЕД
протеаз	1300 ЕД

* в виде кишечнорастворимых пеллет, в пересчете на номинальную липолитическую активность – 420 мг.

Вспомогательные вещества: кишечнорастворимая оболочка пеллет – сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) (в виде 30% дисперсии, дополнительно содержащей полисорбат 80, натрия лаурилсульфат) – 63.2 мг, триэтилцитрат – 12.6 мг, симетикон эмульсия 30% (сухая масса 32.6%) – 0.3%, в том числе: диметикон – 27.8%, кремний коллоидный осажденный – 1.3%, кремний коллоидный взвешенный – 0.9%, метилцеллюлоза – 2.5%, сорбиновая кислота – 0.1%, вода – 67.4%, тальк – 31.6%.

Состав корпуса капсулы: желатин – до 100%, вода – 13-16%.

Состав корпуса капсулы: желатин – до 100%, вода – 13-16%, краситель пунцовый (понсо 4R) – 0.7999%, краситель хинолиновый желтый – 0.3166%, краситель патентованный синий – 0.0053%, титана диоксид – 2.9574%.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Микразим® – пеллеты панкреатина в капсулах. В состав препарата входят натуральные ферменты из поджелудочной железы животных – протеаза, липаза и амилаза, обеспечивающие переваривание белков, жиров и углеводов пищи.

После приема Микразима капсула быстро растворяется в желудке, высвобождая покрытые кишечнорастворимой оболочкой пеллеты панкреатина. Благодаря малому размеру, пеллеты быстро и равномерно перемешиваются с пищей и одновременно с пищевым комком легко проникают в двенадцатиперстную кишку, а затем в тонкий кишечник, где панкреатические ферменты высвобождаются и начинают активно действовать, способствуя быстрому и полному перевариванию белков, жиров и углеводов пищи.

МИКРАЗИМ®
10 000 ЕД
Улучшает пищеварение
20 капсул

МИКРАЗИМ®
панкреатин микрогранулированный
25 000 ЕД
Улучшает пищеварение
20 капсул

Быстрое перемешивание пеллет панкреатина с содержимым желудка, их равномерное распределение в нем, одновременный пассаж с химусом, а также сохранность ферментов до начала их работы в кишечнике (благодаря наличию кишечнорастворимой оболочки пеллет), обеспечивают более высокую переваривающую активность и максимальное приближение действия препарата к естественному процессу пищеварения.

Ферментативная активность препарата Микразим® проявляется максимально через 30 мин после приема внутрь, что обеспечивает быстроту наступления эффекта.

После взаимодействия с субстратами протеаза, липаза и амилаза в нижних отделах кишечника теряют активность и вместе с кишечным содержимым выводятся из организма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Микразим® не всасывается из ЖКТ и действует только в просвете кишечника.

ПОКАЗАНИЯ

- заместительная терапия при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: хронический панкреатит, панкреатэктомия, состояние после облучения, диспепсия, муковисцидоз, метеоризм, диарея неинфекционного генеза;
- нарушение усвоения пищи (состояние после резекции желудка и тонкого кишечника): для улучшения переваривания пищи у лиц с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании (употребление жирной пищи, большого количества пищи, нерегулярное питание) и при нарушениях жевательной функции, малоподвижном образе жизни, длительной иммобилизации.
- синдром Ремхельда (гастрокардиальный синдром);
- подготовка к рентгенологическому исследованию и УЗИ органов брюшной полости.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от возраста, степени выраженности симптомов и состава диеты. Подбор дозы осуществляется с помощью зарегистрированных лекарственных препаратов Микразим® 10 000 ЕД и Микразим® 25 000 ЕД.

Капсулы принимают внутрь, запивая достаточным количеством нещелочной жидкости (вода, фруктовые соки). Если разовая доза препарата больше 1 капсулы, следует принять половину от общего количества капсул непосредственно перед приемом пищи, а другую половину – во время еды. Если разовая доза – 1 капсула, ее следует принять во время еды.

При затрудненном глотании (например, у детей или пожилых людей) капсулу можно раскрыть и принимать препарат непосредственно в пеллетах, предварительно смешав их с жидкостью или жидкой пищей (pH <5.0), не требующей пережевывания (яблочное пюре, йогурт). Размельчение или разжевывание пеллет, а также добавление их к пище с pH выше 5.5, приводит к разрушению их оболочки, защищающей от действия желудочного сока. Любая смесь пеллет с пищей или жидкостью должна приниматься сразу же после приготовления.

Допустимая доза для **детей в возрасте до 1.5 лет** – 50 000 ЕД/сут; **старше 1.5 лет** – 100 000 ЕД/сут.

Продолжительность приема панкреатина может варьировать от нескольких дней (нарушение пищеварения) до нескольких месяцев или лет (длительная заместительпая терапия).

Заместительная терапия при различных видах экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Доза подбирается индивидуально и зависит от степени выраженности внешнесекреторной недостаточности, индивидуальных пищевых привычек и возраста пациента.

Стеаторея (более 15 г жира в кале в сутки)

При наличии диареи, снижении массы тела и отсутствии эффекта от диетотерапии назначают 25 000 ЕД липазы при каждом приеме пищи. При необходимости и хорошей переносимости дозу повышают до 30 000-35 000 ЕД липазы на один прием. Дальнейшее увеличение дозы, в большинстве случаев, не улучшает результаты лечения и требует пересмотра диагноза, снижения содержания жира в рационе и/или дополнительного назначения препаратов – ингибиторов протонного насоса.

При нерезко выраженной стеаторее, не сопровождающейся диареей и снижением массы тела, назначают от 10 000 ЕД до 25 000 ЕД липазы на прием.

Муковисцидоз

Начальная расчетная доза для **детей в возрасте младше 4 лет** – 1000 ЕД липазы/кг массы тела при каждом кормлении, для **детей в возрасте старше 4 лет** – 500 ЕД липазы/кг массы тела при каждом приеме пищи. Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания, выраженности стеатореи и нутритивного статуса. Поддерживающая доза для большинства пациентов не должна превышать 10 000 ЕД липазы/кг массы тела в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

Редко: при применении препарата в высоких дозах наблюдаются диарея, тошнота, запоры, дискомфорт в эпигастральной области.

При длительном применении в высоких дозах возможны развитие гиперурикозурии, гиперурикемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острый панкреатит;
- обострение хронического панкреатита;
- индивидуальная непереносимость панкреатина или отдельных компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о потенциальных рисках использования панкреатина во время беременности и в период лактации отсутствуют, поэтому препарат следует назначать беременным женщинам и кормящим матерям только в том случае, если ожидаемый эффект от терапии превосходит возможные риски.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Дети и взрослые, длительное время получающие терапию панкреатином в высоких дозах, должны наблюдаться у специалиста.

Основными причинами неэффективности ферментной терапии являются инактивация ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате закисления ее содержимого, сопутствующие заболевания тонкой кишки (глистные инвазии, дисбиоз), невыполнение пациентами рекомендованного режима лечения, использование ферментов, утративших свою активность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о влиянии препарата на способность к вождению автотранспорта и выполнению работ, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций нет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: повышение содержания мочевой кислоты в моче (гиперурикурия) и крови (гиперурикемия); у детей – запоры.

Лечение: отмена препарата, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении панкреатина с препаратами железа возможно снижение всасывания последнего.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от влаги и света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ОТИСИФАРМ ОАО
123317 Москва, Тестовская ул. 10
Тел.: (495) 221-77-15, 221-18-00

МИКРОГИНОН® (MICROGYNON®)

ETHINYLESTRADIOL, LEVONORGESTREL

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой	**1 таб.**
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	150 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза – 32.97 мг, крахмал кукурузный – 18 мг, поливидон 25 000 – 2.1 мг, тальк – 1.65 мг, магния стеарат – 0.1 мг.

Состав оболочки: сахароза – 19.371 мг, поливидон 700000 – 0.189 мг, полиэтиленгликоль 6000 – 2.148 мг, кальция карбонат – 8.606 – мг, тальк – 4.198 мг, титана диоксид (E171) – 0.274 мг, глицерол 85% – 0.137 мг, воск горный гликолиевый – 0.05 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.027 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

МИКРОЛАКС® (MICROLAX®)

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
FAMAR ORLEANS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для ректального введения*** бесцветный, опалесцирующий, вязкий.

	1 мл
натрия цитрат	90 мг
натрия лаурилсульфоацетат 70%	12.9 мг,
что соответствует содержанию натрия лаурилсульфоацетата	9 мг
раствор сорбитола 70%	893 мг,
что соответствует содержанию сорбитола	625 мг

Вспомогательные вещества: сорбиновая кислота – 1 мг, глицерол – 125 мг, вода очищенная – до 1 мл.

5 мл – микроклизмы для однократного применения (полиэтиленовые тюбики с наконечником и отламывающейся пломбой) (4) – пачки картонные.

Микролакс
Раствор для ректального введения
микролакс
Микроклизма для однократного применения
СЛАБИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО
4 x 5 мл
5-15 мин
возможно применение с первых дней жизни

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный слабительный препарат. Натрия цитрат – пептизатор, который вытесняет связанную воду, содержащуюся в каловых массах. Натрия лаурилсульфоацетат разжижает содержимое кишечника. Сорбит усиливает слабительное действие за счет стимуляции поступления воды в кишечник. Увеличение количества воды за счет пептизации и разжижения способствует размягчению каловых масс и облегчает процесс опорожнения кишечника. Слабительный эффект наступает через 5-15 мин после приема препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Микролакс® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- запор (в т.ч. с энкопрезом);
- подготовка к эндоскопическому (ректоскопия) и рентгенологическому исследованию ЖКТ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют ректально.

Взрослым и детям в возрасте старше 3 лет следует вводить содержимое 1 микроклизмы (5 мл), вставляя наконечник на всю длину.

Новорожденным и детям в возрасте до 3 лет наконечник следует вводить на половину длины (см. отметку на наконечнике).

Пациент должен быть предупрежден о том, что если жалобы сохраняются в течение длительного времени, то необходимо обратиться к врачу.

Указания по применению препарата

1. Отломить пломбу на наконечнике тюбика.
2. Слегка надавить на тюбик так, чтобы капля препарата смазала кончик клизмы (для облегчения процесса введения).
3. Ввести наконечник микроклизмы на всю длину (детям до 3 лет – на половину длины) в прямую кишку.
4. Сдавливая тюбик, выдавить полностью его содержимое.
5. Извлечь наконечник, продолжая слегка сдавливать тюбик.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: легкое ощущение жжения в ректальной области.

В отдельных случаях: реакции повышенной чувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не требуется специальных мер предосторожности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Микролакс® не оказывает влияние на способность к управлению транспортными средствами и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время случаи передозировки не описаны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Микролакс® не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

⭑МИЛДРОНАТ® (MILDRONATE)

MELDONIUM

зарегистрировано и произведено
GRINDEX AO (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, белого цвета; содержимое капсул – белый кристаллический порошок со слабым запахом, гигроскопичен.

	1 капс.
мельдония дигидрат	250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 13.6 мг, кремния диоксид коллоидный – 5.4 мг, кальция стеарат – 2.7 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид (E171) – 2%, желатин – до 100%.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №00, белого цвета; содержимое капсул – белый кристаллический порошок со слабым запахом, гигроскопичен.

	1 капс.
мельдония дигидрат	500 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 27.2 мг, кремния диоксид коллоидный – 10.8 мг, кальция стеарат – 5.4 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид (E171) – 2%, желатин – 98%.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

МИЛДРОНАТ®
Мельдоний
500 мг
60 капсул
Grindex

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей. Мельдония дигидрат является синтетическим аналогом гамма-бутиробетаина, вещества, которое находится в каждой клетке организма человека.

Механизм действия определяет многообразие его фармакологических эффектов: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие.

Ингибирует гамма-бутиробетаингидрооксиназу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот – производных ацилкарнитина и ацилкофермента А. В условиях ишемии мельдоний восстанавливает равновесие между процессами доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется гамма-бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами.

Обладает кардиопротекторным действием, нормализует метаболизм миокарда. При остром ишемическом повреждении миокарда мельдоний замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. При сердечной недостаточности препарат повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии.

При острых и хронических ишемических нарушениях мозгового кровообращения улучшает циркуляцию крови в очаге ишемии, способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка.

Эффективен при сосудистой и дистрофической патологии глазного дна.

Оказывает тонизирующее действие на ЦНС, устраняет функциональные нарушения соматической и вегетативной нервной системы у больных хроническим алкоголизмом при синдроме абстиненции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь мельдония дигидрат быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 78%. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема внутрь.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется, главным образом, в печени с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. $T_{1/2}$ при приеме внутрь составляет 3-6 ч и зависит от дозы.

ПОКАЗАНИЯ

- в составе комплексной терапии ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности, дисгормональной кардиомиопатии;
- в составе комплексной терапии подострых и хронических нарушений мозгового кровообращения (инсульт и цереброваскулярная недостаточность);
- сниженная работоспособность;
- умственное и физическое перенапряжение (в т.ч. у спортсменов);
- синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В связи с возможностью развития возбуждающего эффекта препарат рекомендуется применять в первой половине дня и не позже 17.00 (при приеме несколько раз в сутки).

При *ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности* в составе комплексной терапии препарат назначают внутрь в дозе 0.5-1 г/сут, кратность применения 1-2 раза/сут. Курс лечения – 4-6 недель.

При *дисгормональной кардиомиопатии* Милдронат® в составе комплексной терапии назначают внутрь по 500 мг/сут. Курс лечения – 12 дней.

При *подострых нарушениях мозгового кровообращения (инсульт и цереброваскулярная недостаточность)* после окончания курса инъекционной терапии препаратом Милдронат® продолжают принимать в составе комплексной терапии внутрь по 0.5-1 г/сут, применяя всю дозу однократно или разделив ее на 2 приема. Курс лечения – 4-6 недель.

При *хронических нарушениях* мозгового кровообращения препарат принимают в составе комплексной терапии внутрь по 0.5 г/сут. Общий курс терапии – 4-6 недель. Повторные курсы возможны после консультации с врачом (обычно 2-3 раза в год).

При *сниженной работоспособности, умственном и физическом перенапряжении (в т.ч. у спортсменов)* назначают внутрь по 500 мг 2 раза/сут. Курс лечения – 10-14 дней. При необходимости терапию повторяют через 2-3 недели.

Спортсменам рекомендуют применять по 0.5-1 г 2 раза/сут перед тренировками. Продолжительность курса в подготовительный период – 14-21 день, в период соревнований – 10-14 дней.

При *абстинентном синдроме при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией алкоголизма)* препарат назначают внутрь по 500 мг 4 раза/сут. Курс лечения – 7-10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко – аллергические реакции (покраснение и зуд кожи, кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек), а также – диспептические явления, тахикардия, снижение или повышение АД, повышенная возбудимость.

Очень редко – эозинофилия, общая слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышение внутричерепного давления (в т.ч. при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при заболеваниях печени и/или почек.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения препарата при беременности не установлена. Во избежание возможного неблагоприятного влияния на плод не следует назначать Милдронат® при беременности.

Неизвестно, выделяется ли мельдония дигидрат с грудным молоком. При необходимости применения препарата Милдронат® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек следует соблюдать осторожность при длительном применении препарата.

Использование в педиатрии

Нет достаточных данных о применении препарата Милдронат® у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных о неблагоприятном воздействии препарата Милдронат® на способность управлять транспортными средствами и механизмами не имеется.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: снижение АД, сопровождающееся головной болью, тахикардией, головокружением и общей слабостью.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Милдронат® усиливает действие коронародилатирующих средств, некоторых гипотензивных препаратов, сердечных гликозидов.

Милдронат® можно комбинировать с пролонгированными формами нитратов, другими антиангинальными препаратами, антикоагулянтами и антиагрегантами, антиаритмическими средствами, диуретическими и бронхолитическими препаратами.

Ввиду возможного развития тахикардии и артериальной гипотензии, следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином (для подъязычного применения) и антигипертензивными средствами (особенно альфа-адреноблокаторами и короткодействующими формами нифедипина).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФАРМСТАНДАРТ ОАО
141700 Московская обл.
г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д 5Б
Тел./Факс: (495) 970-00-30

МИЛДРОНАТ® (MILDRONATE)

MELDONIUM

зарегистрировано
GRINDEX AO (Латвия)
произведено
SANITAS JSC (Литовская Республика)
или JELFA PHARMACEUTICAL WORKS S.A. (Польша)
или ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО (Россия)
или HBM PHARMA s.r.o. (Словацкая Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м, в/в и парабульбарного введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл	1 амп.
мельдония дигидрат	100 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и.

5 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые пластиковые (2) – пачки картонные.

МИЛДРОНАТ®
Мельдоний
РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО, ВНУТРИВЕННОГО И ПАРАБУЛЬБАРНОГО ВВЕДЕНИЯ
100 мг/мл
10 ампул по 5 мл
Grindex

⋆МИЛЬГАММА® (MILGAMMA)

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения прозрачный, красного цвета.

	1 мл	1 амп.
тиамин гидрохлорид (вит. B_1)	50 мг	100 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	50 мг	100 мг
цианокобаламина (вит. B_{12})	500 мкг	1 мг
лидокаина гидрохлорид	10 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт – 40 мг, натрия полифосфат – 20 мг, калия гексацианоферрат – 0.2 мг, натрия гидроксид – 12 мг, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – поддоны картонные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – поддоны картонные (5) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (10) – поддоны картонные (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комплекс витаминов группы В. Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу нервной системы.

Тиамин (витамин B_1) играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с после-

Мильгамма®
Тиамина гидрохлорид, пиридоксина гидрохлорид, цианокобаламин, лидокаина гидрохлорид
раствор для внутримышечного введения
5 ампул по 2 мл
Стерильно
WÖRWAG PHARMA
Способ введения: внутримышечно.

дующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пирофосфат) и АТФ (аденозин трифосфат).

Пиридоксин (витамин B_6) участвует в метаболизме белка и, частично, в метаболизме углеводов и жиров.

Физиологической функцией обоих витаминов является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервно-мышечную и сердечно-сосудистую системы. При дефиците витамина B_6 широко распространенные состояния дефицита быстро купируются после введения этих витаминов.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты.

Лидокаин – местноанестезирующее средство, вызывающее все виды местной анестезии (терминальную, инфильтрационную, проводниковую).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После в/м введения тиамин быстро абсорбируется и поступает в кровь. Концентрация тиамина составляет 484 нг/мл через 15 мин после введения препарата в дозе 50 мг (в 1-й день введения).

После в/м введения пиридоксин быстро абсорбируется в системный кровоток и распределяется в организме, выполняя роль коэнзима после фосфорилирования группы CH_2OH в 5-ом положении.

Распределение

Тиамин неравномерно распределяется в организме. Содержание тиамина в лейкоцитах составляет 15%, в эритроцитах – 75% и в плазме – 10%. В связи с отсутствием значительных запасов витамина в организме он должен поступать в организм ежедневно. Тиамин проходит через ГЭБ и плацентарный барьер и обнаруживается в материнском молоке.

Пиридоксин распределяется во всем организме, проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в материнском молоке. В организме содержится 40-150 мг витамина B_6, его ежедневная скорость элиминации составляет около 1.7-3.6 мг при скорости восполнения 2.2-2.4%. Около 80% пиридоксина связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Основными метаболитами тиамина являются тиаминкарбоновая кислота, пирамин и некоторые неизвестные метаболиты. Из всех витаминов тиамин сохраняется в организме в наименьших количествах. Организм взрослого человека содержит около 30 мг тиамина в виде 80% тиамина пирофосфата, 10% тиамина трифосфата и остальное количество в виде тиамина монофосфата. Тиамин выводится с мочой, $T_{1/2}$ α-фазы – 0.15 ч, β-фазы – 1 ч и терминальной фазы – в течение 2 дней.

Пиридоксин депонируется в печени и окисляется до 4-пиридоксиновой кислоты, которая выводится с мочой, максимум через 2-5 ч после абсорбции.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения:

- невралгия, неврит;
- парез лицевого нерва;
- ретробульбарный неврит;
- ганглиониты (включая опоясывающий лишай);
- плексопатия;
- невропатия;
- полиневропатия (диабетическая, алкогольная);
- ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп;
- неврологические проявления остеохондроза позвоночника: радикулопатия, люмбоишиалгия, мышечно-тонические синдромы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят глубоко в/м.

В случаях *выраженного болевого синдрома* для быстрого достижения высокого уровня препарата в крови лечение целесообразно начинать с в/м введения препарата в дозе 2 мл ежедневно в течение 5-10 дней. В дальнейшем *после стихания болевого синдрома и при легких формах заболевания* переходят либо на терапию лекарственной формой для приема внутрь (например, препарат Мильгамма® композитум), либо на более редкие инъекции (2-3 раза в неделю в течение 2-3 недель) с возможным продолжением терапии лекарственной формой для приема внутрь (например, препаратом Мильгамма® композитум).

Рекомендуется еженедельный контроль терапии со стороны врача.

Переход на терапию лекарственной формой для приема внутрь (например, препаратом Мильгамма® композитум) рекомендуется осуществлять в наиболее возможный короткий срок.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота проявления неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ:

Очень часто	более чем у 1 из 10 проходящих лечение
Часто	менее чем у 1 из 10, но более чем у 1 из 100 проходящих лечение
Нечасто	менее чем у 1 из 100, но более чем у 1 из 1000 проходящих лечение
Редко	менее чем у 1 из 1000, но более чем у 1 из 10000 проходящих лечение
Очень редко	менее чем у 1 из 10000, включая отдельные случаи*

* в отдельных случаях – симптомы проявляются с неизвестной частотой

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, затрудненное дыхание, анафилактический шок, отек Квинке, крапивница.

Со стороны нервной системы: в отдельных случаях – головокружение, спутанность сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – тахикардия; в отдельных случаях: брадикардия, аритмия.

Со стороны пищеварительной системы: в отдельных случаях – рвота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – повышенное потоотделение, акне, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: в отдельных случаях – судороги.

Местные реакции: в отдельных случаях может возникнуть раздражение в месте введения препарата.

Системные реакции возможны при быстром введении или при передозировке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- детский возраст;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата противопоказано при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При случайном в/в введении больной должен находится под наблюдением врача или должен быть госпитализирован в зависимости от тяжести симптомов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Информация о предостережении относительно применения препарата водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами, отсутствует.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение передозировки заключается в отмене препарата и проведении симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тиамин полностью разрушается в растворах, содержащих сульфиты. И как следствие, продукты распада тиамина инактивируют действия других витаминов.

Тиамин несовместим с окисляющими и восстанавливающими соединениями, в т.ч. йодидами, карбонатами, ацетатами, таниновой кислотой, аммония железа цитратом, фенобарбиталом, рибофлавином, бензилпенициллином, декстрозой, дисульфитами. Медь ускоряет разрушение тиамина.

Тиамин утрачивает свою эффективность при увеличении значений pH (более 3).

Терапевтические дозы пиридоксина ослабляют эффект леводопы (редуцируется антипаркинсоническое действие леводопы) при одновременном приеме. Также наблюдается взаимодействие с циклосерином, пеницилламином, изониазидом.

При парентеральном применении лидокаина в случае дополнительного использования норэпинефрина и эпинефрина возможно усиление побочного действия на сердце. Также наблюдается взаимодействие с сульфонамидами.

Цианокобаламин несовместим с солями тяжелых металлов. Рибофлавин также оказывает деструктивное действие, особенно при одновременном воздействии света; никотинамид ускоряет фотолиз, в то время как антиоксиданты оказывают ингибирующее действие.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 15°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG
117587 Москва
Варшавское ш. 125 Ж, корп. 6, эт. 11
Тел.: (495) 382-85-56; Факс: (495) 382-28-01

☆МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ (MILGAMMA COMPOSITUM)

BENFOTIAMINE, PYRIDOXINE

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
Mauermann Arzneimittel Franz Mauermann OHG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Драже*** белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 драже
бенфотиамин	100 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 222 мг, повидон (K-30) – 80 мг, омега-3 триглицериды (20%) – 5 мг, кремния диоксид коллоидный – 7 мг, кармеллоза натрия – 3 мг, тальк – 5 мг.

Состав оболочки: шеллак – 3 мг, сахароза – 92.399 мг, кальция карбонат – 91.675 мг, тальк – 55.130 мг, акации камедь – 14.144 мг, крахмал кукурузный – 10.230 мг, титана диоксид – 14.362 мг, кремния диоксид коллоидный – 6.138 мг, повидон K30 – 7.865 мг, макрогол 6000 – 2.023 мг, глицерол 85% – 2.865 мг, полисорбат 80 – 0.169 мг, воск горный гликолевый – 0.120 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

Мильгамма® композитум
бенфотиамин, пиридоксин
30 драже
WÖRWAG PHARMA
Способ введения - внутрь.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Витаминный препарат комбинированного состава.

Бенфотиамин, жирорастворимое производное тиамина (витамина B_1), в организме фосфорилируется до биологически активных коферментов тиамина дифосфат и тиамина трифосфат. Тиамина дифосфат является коферментом пируватдекарбоксилазы, 2-оксиглютаратдегидрогеназы и транскетолазы, участвуя, таким образом, в пентозофосфатном цикле окисления глюкозы (в переносе альдегидной группы).

Фосфорилированная форма *пиридоксина (витамина B_6)* – пиридоксальфосфат – является коферментом ряда ферментов, влияющих на все этапы неокислительного метаболизма аминокислот. Пиридоксальфосфат участвует в процессе декарбоксилирования аминокислот, и, следовательно, в образовании физиологически активных аминов (например, адреналина, серотонина, допамина, тирамина). Участвуя в трансаминировании аминокислот, пиридоксальфосфат вовлечен в анаболические и катаболические процессы (например, являясь коферментом таких трансаминаз, как глутамат-оксалоцетат-трансаминаза, глутамат-пируват-трансаминаза, гамма-аминобутировая кислота (GABA), α-кетоглутарат-трансаминаза), а также в различные реакции распада и синтеза аминокислот. Витамин B_6 вовлечен в 4 разных этапа метаболизма триптофана.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При приеме внутрь большая часть бенфотиамина всасывается в двенадцатиперстной кишке, меньшая – в верхнем и среднем отделах тонкой кишки. Бенфотиамин всасывается за счет активной резорбции при концентрациях ≤2 мкмоль и за счет пассивной диффузии при концентрациях ≥2 мкмоль. Являясь жирорастворимым производным тиамина (витамина B_1), бенфотиамин всасывается быстрее и более полно, чем водорастворимый тиамина гидрохлорид. В кишечнике бенфотиамин превращается в S-бензоилтиамин в результате дефосфорилирования фосфатазами. S-бензоилтиамин жирорастворим, обладает высокой проникающей способностью и всасывается, в основном, не превращаясь в тиамин. За счет ферментативного дебензоилирования после всасывания образуется тиамин и биологически активные коферменты тиамина дифосфат и тиамина трифосфат. Особенно высокие уровни данных коферментов наблюдаются в крови, печени, почках, мышцах и головном мозге.

Пиридоксин (витамин B_6) и его производные всасываются преимущественно в верхних отделах ЖКТ в ходе пассивной диффузии. В сыворотке крови пиридоксальфосфат и пиридоксаль связаны с альбумином. Перед проникновением через клеточную мембрану пиридоксальфосфат, связанный с альбумином, гидролизуется щелочной фосфатазой с образованием пиридоксаля.

Метаболизм и выведение

Оба витамина выводятся преимущественно с мочой. Примерно 50% тиамина выводится в неизмененном виде или в виде сульфата. Оставшуюся часть составляют несколько метаболитов, среди которых выделяют тиаминовую кислоту, метилтиазо-уксусную кислоту и пирамин. Средний $T_{1/2}$ из крови бенфотиамина составляет 3.6 ч.

$T_{1/2}$ пиридоксина при приеме внутрь составляет примерно 2-5 ч. Биологический $T_{1/2}$ тиамина и пиридоксина составляет примерно 2 недели.

ПОКАЗАНИЯ

- неврологические заболевания при подтвержденном дефиците витаминов B_1 и B_6.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Драже следует принимать внутрь и запивать большим количеством жидкости.

Взрослым назначают по 1 драже/сут.

В *острых случаях* после консультации врача доза может быть увеличена до 1 драже 3 раза/сут.

После 4 недель лечения врач должен принять решение о необходимости продолжения приема препарата в повышенной дозе и рассмотреть возможность снижения дозы витаминов B_6 и B_1 до 1 драже/сут. По возможности доза должна быть снижена до 1 драже/сут с целью снижения риска развития невропатии, ассоциированной с применением витамина B_6.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов распределяется в следующем порядке: очень часто (более 10% случаев), часто (в 1%-10% случаев), нечасто (в 0.1%-1% случаев), редко (в 0.01%-0.1% случаев), очень редко (менее 0.01% случаев), а также побочные эффекты, частота которых неизвестна.

Аллергические реакции: очень редко – кожные реакции, зуд, крапивница, кожная сыпь, затрудненное дыхание, отек Квинке, анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: в отдельных случаях – головная боль; частота неизвестна (единичные спонтанные сообщения) – периферическая сенсорная невропатия при длительном применении препарата (более 6 месяцев).

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – тошнота.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: частота неизвестна (единичные спонтанные сообщения) – угревая сыпь, повышенное потоотделение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна (единичные спонтанные сообщения) – тахикардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- детский возраст (в связи с отсутствием данных);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к тиамину, бенфотиамину, пиридоксину или другим компонентам препарата.

Каждое драже содержит 92.4 мг сахарозы. Поэтому препарат не следует применять при врожденной непереносимости фруктозы, синдроме мальабсорбции глюкозы/галактозы или глюкозо-изомальтазным дефицитом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата противопоказано при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата в дозе 100 мг/сут на протяжении более 6 месяцев возможно развитие сенсорной периферической невропатии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет никаких предостережений относительно применения препарата водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки

Учитывая широкий терапевтический диапазон, передозировка бенфотиамина при приеме внутрь является маловероятной.

Прием высоких доз пиридоксина (витамина B_6) в течение короткого промежутка времени (в дозе более 1 г/сут) может привести к кратковременному появлению нейротоксических эффектов. При применении препарата в дозе 100 мг/сут на протяжении более 6 месяцев также возможно развитие невропатий. Передозировка, как правило, проявляется в виде развития сенсорной полиневропатии, которая может сопровождаться атаксией. Прием препарата в крайне высоких дозах может приводить к судорогам. На новорожденных и младенцев препарат может оказать сильное седативное действие, вызвать гипотонию и нарушения дыхания (диспноэ, апноэ).

Лечение передозировки

При приеме пиридоксина в дозе, превышающей 150 мг/кг массы тела, рекомендуется вызвать рвоту и принять активированный уголь. Провокация рвоты наиболее эффективна в течение первых 30 мин после приема препарата. Может потребоваться проведение экстренной симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В терапевтических дозах пиридоксин (витамин B_6) может снижать эффект леводопы.

Одновременное применение антагонистов пиридоксина (например, гидралазина, изониазида, пеницилламина, циклосерина), употребление алкоголя и длительный прием эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов может привести к недостаточности витамина B_6 в организме.

При приеме одновременно с фторурацилом отмечается дезактивация тиамина (витамина B_1), поскольку фторурацил конкурентно подавляет фосфорилирование тиамина до тиамина дифосфата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG
117587 Москва
Варшавское ш. 125 Ж, корп. 6, эт. 11
Тел.: (495) 382-85-56; Факс: (495) 382-28-01

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

МИНИЗИСТОН® 20 ФЕМ (MINIZISTONE 20 FEM)

ETHINYLESTRADIOL, LEVONORGESTREL

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой розового цвета.

	1 таб.
этинилэстрадиол	20 мкг
левоноргестрел	100 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 35.19 мг, крахмал кукурузный – 9.9 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 6.6 мг, повидон 25 000 – 2.75 мг, магния стеарат – 440 мкг, сахароза – 19.374 мг, повидон 700 000 – 190 мкг, макрогол 6000 – 2.148 мг, кальция карбонат – 8.607 мг, тальк – 4.198 мг, глицерол 85% – 137 мкг, титана диоксид – 274 мкг, краситель железа оксид желтый – 14 мкг, краситель железа оксид красный – 8 мкг, воск горный гликолиевый – 50 мкг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

МИРАПЕКС® (MIRAPEX®)

PRAMIPEXOLE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, овальные, со скошенным краем, плоские с обеих сторон; на одной стороне таблетки глубокая риска, по обе стороны которой маркировка "Р7", на другой стороне – риска, по обе стороны которой маркировка логотипа компании.

	1 таб.
прамипексола дигидрохлорида моногидрат	0.25 мг,
что соответствует содержанию прамипексола	0.18 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 61 мг, крахмал кукурузный – 39.9 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.2 мг, повидон – 1.15 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, со скошенным краем, плоские с обеих сторон; на одной стороне таблетки глубокая риска, по обе стороны которой маркировка "Р9", на другой стороне – риска, по обе стороны которой маркировка логотипа компании.

	1 таб.
прамипексола дигидрохлорида моногидрат	1 мг,
что соответствует содержанию прамипексола	0.7 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 121.5 мг, крахмал кукурузный – 79.85 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.3 мг, повидон – 2.35 мг, магния стеарат – 3 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Мирапекс®
прамипексол
1,0 мг
таблетки
для приема внутрь
30 таблеток
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Прамипексол – агонист допаминовых рецепторов, с высокой селективностью и специфичностью связывается с допаминовыми рецепторами подгруппы D_2, из которых обладает наиболее выраженным сродством к D_3-рецепторам. Уменьшает дефицит двигательной активности при болезни Паркинсона за счет стимулирования допаминовых рецепторов в полосатом теле. Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и метаболизм допамина. Прамипексол in vitro защищает допаминовые нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность. Точный механизм действия препарата при лечении синдрома беспокойных ног в настоящее время не известен. Несмотря на то, что патофизиология синдрома беспокойных ног до конца не изучена, имеются нейрофармакологические сведения о первичном вовлечении в процесс допаминергической системы. Исследования, выполненные с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), показали, что в патогенез синдрома беспокойных ног может быть вовлечена умеренная пресинаптическая допаминергическая дисфункция в полосатом теле.

Прамипексол in vitro защищает нейроны от нейротоксичности леводопы. Снижает секрецию пролактина (дозозависимо).

При длительном применении (более 3-х лет) прамипексола у пациентов с болезнью Паркинсона признаков снижения эффективности не было.

При применении прамипексола у пациентов с синдромом беспокойных ног в течение 1 года, эффективность препарата сохранялась.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Прамипексол после приема внутрь быстро и полностью всасывается. Абсолютная биодоступность составляет более 90%, и C_{max} в плазме наблюдаются через 1-3 ч. Скорость всасывания снижается при приеме пищи, однако на общий объем всасывания прием пищи не влияет. Для прамипексола характерна линейная кинетика и относительно небольшая вариабельность концентраций между пациентами.

Распределение и метаболизм

Прамипексол связывается с белками в очень незначительной степени (<20%), и имеет большой V_d (400 л). Подвергается метаболизму в незначительной степени.

Выведение

Около 90% дозы выводится через почки (80% в неизмененном виде) и менее 2% обнаруживается в кале. Общий клиренс прамипексола составляет около 500 мл/мин, почечный клиренс составляет около 400 мл/мин. $T_{1/2}$ колеблется от 8 ч у молодых и до 12 ч у пожилых людей.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона (монотерапия, или в комбинации с леводопой);
- симптоматическое лечение идиопатического синдрома беспокойных ног.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая водой. Суточную дозу равномерно делят на 3 приема.

Расчет доз ведется по прамипексола дигидрохлорида моногидрату.

Симптоматическое лечение болезни Паркинсона

Начальная терапия

Как указано ниже, начальную суточную дозу 0.375 мг увеличивают каждые 5-7 дней. Для уменьшения побочных эффектов дозу необходимо подбирать постепенно до достижения максимального терапевтического эффекта.

Схема повышения дозы препарата Мирапекс®

неделя	доза (мг)	полная суточная доза (мг)
1	3 × 0.125	0.375
2	3 × 0.25	0.75
3	3 × 0.5	1.5

При необходимости дальнейшего увеличения суточной дозы, добавляют 0.75 мг в неделю до максимальной суточной дозы 4.5 мг.

Поддерживающая терапия

Индивидуальная доза должна находиться в пределах от 0.375 мг до 4.5 мг в сутки. Как на ранней, так и на поздней стадии заболевания препарат был эффективен, начиная с суточной дозы 1.5 мг. При этом не исключается, что у отдельных пациентов дозы выше 1.5 мг/сут могут дать дополнительный терапевтический эффект, особенно на поздней стадии заболевания, когда показано снижение дозы леводопы.

Прекращение лечения

Доза препарата должна снижаться на 0.75 мг/сут, до тех пор, пока суточная доза не достигнет 0.75 мг. После этого дозу следует снижать на 0.375 мг/сут.

Дозы для пациентов, получающих одновременно терапию леводопой

При одновременной терапии с леводопой, рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо во избежание чрезмерной допаминергической стимуляции.

Дозы для пациентов с почечной недостаточностью

Для начальной терапии: у **пациентов с КК более 50 мл/мин** снижение суточной дозы или частоты приема не требуется. При **КК 20-50 мг/мл** начальную суточную дозу препарата назначают в два приема, начиная со 0.125 мг 2 раза/сут (0.25 мг/сут). Не следует превышать максимальную суточную дозу 2.25 мг прамипексола. При **КК менее 20 мл/мин** суточную дозу препарата назначают 1 раз/сут, начиная с 0.125 мг. Не следует превышать максимальную суточную дозу 1.5 мг прамипексола.

Если во время *поддерживающей терапии* функция почек снижается, то суточную дозу препарата снижают на тот же процент, на который снижается КК, т.е. если КК снижается на 30%, то суточную дозу препарата необходимо снизить на 30%. Суточную дозу можно делить на два приема, если КК находится в пределах 20-50 мл/мин и принимать 1 раз/сут, если КК меньше 20 мл/мин.

Дозы для пациентов с печеночной недостаточностью

Нет необходимости снижать дозу у пациентов с печеночной недостаточностью.

Симптоматическое лечение идиопатического синдрома беспокойных ног

Начальная терапия

Рекомендованная начальная суточная доза составляет 0.125 мг, за 2-3 ч перед сном. Если пациентам требуется дополнительное снижение симптоматики, дозу можно увеличивать каждые 4-7 дней до максимальной дозы 0.75 мг/сут (как представлено в таблице ниже).

Схема повышения дозы препарата Мирапекс®

Шаги увеличения	Доза для приема 1 раз/сут, вечером (мг)
1	0.125
2*	0.25
3*	0.5
4*	0.75

* – при необходимости

Поддерживающая терапия: индивидуальная суточная доза должна находиться в пределах от 125 мкг до 750 мкг.

Прекращение лечения

Лечение можно прекратить без постепенного снижения дозы.

В клинических исследованиях только у 10% пациентов отмечались признаки утяжеления симптоматики после резкого прекращения лечения, данный эффект проявлялся при любой дозировке.

Дозы для пациентов с почечной недостаточностью

Выведение препарата зависит от функции почек и напрямую соотносится с КК. На основании фармакокинетических исследований у лиц с почечной недостаточностью, для **пациентов с КК более 20 мл/мин** снижение дневной дозы не требуется. Применение препарата Мирапекс® у пациентов с синдромом беспокойных ног с почечной недостаточностью не изучалось.

Дозы для пациентов с печеночной недостаточностью:

Необходимость снижения дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не рассматривается, поскольку приблизительно 90% абсорбированного лекарственного средства выводится через почки.

Доза для детей и подростков

Безопасность и эффективность препарата Мирапекс® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Предполагаемые побочные эффекты

При применении препарата предполагаются следующие побочные эффекты: аномальные сновидения, амнезия, нарушение поведения (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как компульсивное переедание, навязчивое желание делать покупки, гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм; сердечная недостаточность, спутанное сознание, запор, бред, головокружение, дискинезия, одышка, утомляемость, галлюцинации, головная боль, икота, гиперкинезия, гиперфагия, снижение АД, нарушение секреции антидиуретического гормона, бессонница, расстройства полового влечения, тошнота, паранойя, периферические отеки, пневмония, зуд, сыпь и другие признаки гиперчувствительности, беспокойство, сонливость, внезапное засыпание, обморок, нарушение зрения, включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия, рвота, уменьшение массы тела, снижение аппетита, увеличение массы тела.

На основании анализа объединенных данных плацебо-контролируемых исследований, включающих суммарно 1923 пациента, принимающих прамипексол, и 1354 пациента, принимающих плацебо, о побочных эффектах сообщалось часто в обеих группах. 63% пациентов, принимающих прамипексол, и 52% пациентов, принимающих плацебо, сообщили не менее чем об одной неблагоприятной лекарственной реакции.

В таблицах 1 и 2 приведена частота побочных эффектов по результатам плацебо-контролируемых клинических исследований по болезни Паркинсона и синдрому беспокойных ног. Неблагоприятные лекарственные реакции, перечисленные в этих таблицах, представляют собой явления, наблюдавшиеся у 0.1% или большего числа пациентов, получавших прамипексол, которые регистрировались достоверно чаще у пациентов, принимавших прамипексол, по сравнению с группой плацебо, или те явления, которые были признаны клинически значимыми. Большинство побочных эффектов были легкими или умеренно выраженными, обычно проявлялись на ранних этапах терапии, и большинство имело тенденцию устраняться даже при продолжении терапии.

Внутри системно-органных классов по частоте возникновения побочных эффектов используются следующие категории: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, < 1/10); нечасто (≥1/1000, < 1/100); редко (≥1/10 000, < 1/1000); очень редко (< 1/10 000).

Болезнь Паркинсона, наиболее частые побочные эффекты

Наиболее часто (≥5%) регистрируемыми неблагоприятными лекарственными реакциями у пациентов с болезнью Паркинсона, чаще при терапии прамипексолом по сравнению с плацебо, были тошнота, дискинезия, снижение АД, головокружение, сонливость, бессонница, запор, галлюцинации, головная боль и утомляемость. Частота случаев сонливости является повышенной при дозе, превышающей 1.5 мг прамипексола в виде соли в день. Более частым побочным эффектом при комбинировании с леводопой была дискинезия. Снижение АД может развиться в начале терапии, особенно, если дозу прамипексола увеличивают слишком быстро.

Таблица 1. Болезнь Паркинсона

Системно-органный класс	Частота	Побочный эффект
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	пневмония
Со стороны эндокринной системы	Нечасто	нарушение секреции антидиуретического гормона[1]
Психические нарушения	Часто	аномальные сновидения, нарушение поведения (симптомы импульсивных и компульсивных действий), спутанность сознания, галлюцинации, бессонница
	Нечасто	компульсивное переедание[1], навязчивое желание делать покупки, бред, гиперфагия[1], гиперсексуальность, нарушение полового влечения, паранойя, патологическая тяга к азартным играм, беспокойство
Со стороны нервной системы	Очень часто	головокружение, дискинезия, сонливость
	Часто	головная боль
	Нечасто	амнезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обморок
Со стороны органа зрения	Часто	нарушения зрения, включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Нечасто	сердечная недостаточность[1]
	Часто	снижение АД
Со стороны дыхательной системы	Нечасто	одышка, икота
Со стороны ЖКТ	Очень часто	тошнота
	Часто	запор, рвота
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто	зуд, сыпь, другие признаки гиперчувствительности
Общие нарушения	Часто	утомляемость, периферические отеки
Нарушения, выявленные при специальных исследованиях	Часто	уменьшение массы тела, снижение аппетита
	Нечасто	увеличение массы тела

[1] – Это побочное действие наблюдалось в процессе пострегистрационного наблюдения. С вероятностью 95% категория частоты не превышает "нечасто", но может быть ниже. Точная оценка категории частоты невозможна, т.к. побочное действие не зафиксировано в базе данных клинических исследований, содержащей информацию по 2762 пациентам с болезнью Паркинсона, получавшим прамипексол.

Синдром беспокойных ног, наиболее распространенные побочные эффекты

Наиболее часто (≥ 5%) регистрируемые побочные эффекты у пациентов с синдромом беспокойных ног, получавших прамипексол, были тошнота, головная боль, головокружение и утомляемость. Тошнота и утомляемость более часто отмечались у пациентов-женщин, получавших Мирапекс® (20.8% и 10.5% соответственно) по сравнению с мужчинами (6.7% и 7.3%соответственно).

Таблица 2. Синдром беспокойных ног

Системно-органный класс	Частота	Побочный эффект
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	пневмония[1]
Со стороны эндокринной системы	Нечасто	нарушение секреции антидиуретического гормона[1]
Психические нарушения	Часто	аномальные сновидения, бессонница
	Нечасто	нарушение поведения (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как компульсивное переедание[1], навязчивое желание делать покупки, бред[1], гиперфагия[1], гиперсексуальность, спутанность сознания, галлюцинации, нарушение полового влечения, паранойя[1], патологическая тяга к азартным играм[1], беспокойство
Со стороны нервной системы	Часто	головокружение, головная боль, сонливость
	Нечасто	амнезия, дискинезия, гиперкинезия, внезапное засыпание, обморок
Со стороны органа зрения	Нечасто	нарушения зрения, включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Нечасто	сердечная недостаточность[1]
	Нечасто	снижение АД
Со стороны дыхательной системы	Нечасто	одышка, икота
Со стороны ЖКТ	Очень часто	тошнота
	Часто	запор, рвота
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто	зуд, сыпь, другие признаки гиперчувствительности
Общие нарушения	Часто	утомляемость
	Нечасто	периферические отеки
Нарушения, выявленные при специальных исследованиях	Нечасто	уменьшение массы тела, снижение аппетита, увеличение массы тела

[1] – Это побочное действие наблюдалось в процессе пострегистрационного наблюдения. С вероятностью 95% категория частоты не превышает "нечасто", но может быть ниже. Точная оценка категории частоты невозможна, т.к. побочное действие не зафиксировано в базе данных клинических исследований, содержащей информацию по 1395 пациентам с синдромом беспокойных ног, получавшим прамипексол.

Сонливость

Прием прамипексола часто сопровождается сонливостью и нечасто чрезмерной сонливостью в дневное время и эпизодами внезапного засыпания.

Расстройства полового влечения

С приемом прамипексола нечасто могут быть связаны расстройства полового влечения (ослабление или усиление).

Симптомы импульсивных и компульсивных действий

У пациентов, получающих агонисты допамина, включая Мирапекс®, могут наблюдаться патологическая страсть к азартным играм, повышение либидо, гиперсексуальность, патологический шоппинг, компульсивное переедание.

В межгрупповом ретроспективном скрининговом исследовании методом "случай-контроль", включавшем 3090 пациентов с болезнью Паркинсона, у 13.6% из всех пациентов, получавших допаминергическую или недопаминергическую терапию, наблюдались симптомы расстройств контроля над побуждениями на протяжении последних шести месяцев. Наблюдаемые проявления включали патологическую страсть к азартным играм, непреодолимую страсть к покупкам, компульсивное переедание и компульсивное сексуальное поведение (гиперсексуальность). Возможные независимые факторы риска развития расстройств контроля над побуждениями включали допаминергическую терапию и большую дозу допаминергических препаратов, более молодой возраст (≤ 65 лет), несостояние в браке и собственная оценка наличия патологической страсти к азартным играм в семейном анамнезе.

Сердечная недостаточность

В клинических исследованиях и в процессе пострегистрационного наблюдения сердечная недостаточность была зафиксирована у пациентов, принимавших прамипексол. В фармакоэпидемиологическом исследовании с использованием прамипексола был связан повышенный риск сердечной недостаточности по сравнению с неиспользованием прамипексола (отношение рисков составило 1.86; 95% ДИ 1.21-2.85).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к прамипексолу или к любому компоненту препарата.

С *осторожностью*

Почечная недостаточность, снижение АД.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Влияние на беременность и лактацию у человека не исследовано.

Возможное воздействие прамипексола на репродуктивную функцию исследовалось в экспериментах на животных. Прамипексол не проявляет тератогенности на крысах и кроликах, однако в дозах, токсичных для беременных самок, был эмбриотоксичным у крыс. Во время беременности препарат следует назначать только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Выведение препарата с грудным молоком не изучалось. Поскольку прамипексол ингибирует секрецию пролактина, можно предположить, что он также подавляет лактацию. Поэтому препарат не следует принимать в период кормления грудью.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Галлюцинации и спутанность сознания – известные побочные эффекты при лечении допаминовыми агонистами и леводопой. При применении препарата Мирапекс® в комбинации с леводопой на поздних стадиях заболевания галлюцинации наблюдались чаще, чем при монотерапии прамипексолом у пациентов на ранней стадии заболевания. Пациенты должны быть информированы о возможности возникновения галлюцинаций (в основном зрительных), которые могут влиять на способность к вождению автомобиля.

Пациенты и лица, которые о них заботятся, должны знать о том, что в связи с лечением пациентов допаминергическими препаратами возможно возникновение признаков аномального поведения (симптомов импульсивных и компульсивных действий), такого как склонность к перееданию (гиперфагия), навязчивое желание делать покупки (патологический шоппинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм. В таких случаях должно быть принято решение о снижении дозы/постепенном прекращении лечения.

У пациентов с психотическими расстройствами назначение допаминовых агонистов в сочетании с прамипексолом возможно только после предварительной оценки возможного риска-пользы. Одновременного приема прамипексола с антипсихотическими средствами следует избегать.

Рекомендуется проверять зрение через определенные интервалы времени или же сразу после назначения препарата при наличии таких нарушений.

Необходимо проявлять осторожность при наличии у больного тяжелого сердечно-сосудистого заболевания. В связи с риском развития ортостатической гипотензии при проведении терапии допаминергическими препаратами рекомендуется контролировать АД, в особенности, в начале лечения.

Пациентов следует предупреждать о возможном седативном эффекте препарата. Сообщалось, что случаи сонливости и внезапного засыпания во время повседневной деятельности, (в т.ч. при вождении автомобиля или управлении сложными механизмами) могут произойти в любое время в период лечения, и пациенты должны быть об этом проинформированы.

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона имеется высокий риск (от 2 до, приблизительно, 6 раз выше) развития меланомы, чем у общей популяции. Является ли этот повышенный риск следствием болезни Паркинсона, или связан с другими факторами, такими как прием лекарственных средств, которые используются при болезни Паркинсона, не известно.

Вследствие причин, приведенных выше, пациенты и лица, которые о них заботятся, должны быть проинформированы о том, что в период приема прамипексола или других допаминергических препаратов необходимо внимательно относиться к возможному развитию меланомы.

Болезнь Паркинсона

Сообщалось, что при резком прекращении терапии наблюдался симптомокомплекс, напоминающий злокачественный нейролептический синдром.

Усиление синдрома беспокойных ног

Сообщения в литературе свидетельствуют о том, что лечение синдрома беспокойных ног допаминергическими препаратами может привести к его усилению.

Данное усиление представляло собой более раннее начало проявления симптомов вечером (или даже во вторую половину дня), усиление этой симптоматики и распространение симптомов на другие конечности. Вместе с тем, в проведенном 26-недельном контролируемом клиническом исследовании, специально посвященном изучению данного эффекта, не было выявлено значительной разницы в усилении клинической симптоматики между группами прамипексола и плацебо.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны быть информированы о вероятности возникновения галлюцинаций (в основном зрительных), которые могут влиять на способность к вождению автомобиля.

При применении препарата возможно развитие седативных эффектов, включая сонливость и засыпание во время повседневной деятельности. Поскольку сонливость является частым нежелательным явлением с потенциально серьезными последствиями, пациенты не должны управлять автомобилем или работать с другими сложными механизмами до тех пор, пока они не приобретут достаточного опыта лечения препаратом Мирапекс®, чтобы оценить влияет ли он отрицательно или нет на их умственную и/или двигательную активность. Если во время лечения пациенты испытывают повышенную сонливость или эпизоды засыпания во время повседневной деятельности (т.е. во время разговора, еды и т.д.), они должны отказаться от управления автомобилем, работы с техникой и обратиться к врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи выраженной передозировки не описаны.

Предполагаемые *симптомы, свойственные фармакодинамическому профилю агонистов допаминовых рецепторов:* тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение АД.

Лечение: установленного антидота не существует, при передозировке рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия, динамическое наблюдение. Эффективность проведения гемодиализа не установлена. При признаках возбуждения ЦНС возможно назначение нейролептиков.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Прамипексол в незначительной степени (<20%) связывается с белками плазмы и подвергается биотрансформации. Поэтому взаимодействия с другими лекарственными средствами, влияющими на связывание с белками плазмы, или выведение за счет биотрансформации маловероятны.

Препараты, которые ингибируют активную секрецию катионных препаратов через почечные канальцы (например, циметидин), или которые сами выводятся за счет активной секреции через почечные канальцы, могут взаимодействовать с прамипексолом, что выражается в снижении клиренса одного или обоих лекарственных средств. В случае одновременного применения таких препаратов (в т.ч. амантадина) и прамипексола необходимо обращать внимание на такие признаки избыточной допаминовой стимуляции, как дискинезия, возбуждение или галлюцинации. В подобных случаях необходимо снизить дозу.

Селегилин и леводопа не влияют на фармакокинетику прамипексола. Парамипексол не влияет на общую величину абсорбции или элиминации леводопы.

Взаимодействие с антихолинергическими лекарственными средствами и амантадином не изучалось. Однако, взаимодействие с амантадином возможно, т.к. препараты имеют сходный механизм выведения. Антихолинергические лекарственные средства, в основном, подвергаются метаболизму, поэтому взаимодействие с прамипексолом маловероятно.

При увеличении дозы прамипексола рекомендуется снижение дозы леводопы, при этом дозу других противопаркинсонических лекарственных средств необходимо поддерживать на постоянном уровне.

Из-за возможных кумулятивных эффектов, пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность при приеме других седативных лекарственных средств или этанола в сочетании с препаратом Мирапекс®, а также и при одновременном приеме лекарственных средств, увеличивающих концентрацию прамипексола в плазме (например, циметидина).

Следует избегать одновременного приема прамипексола с антипсихотическими средствами (например, если ожидается антагонизм).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить при температуре не выше 30°С, в защищенном от света и недоступном для детей месте. Срок годности – 3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

МИРАПЕКС® ПД (MIRAPEX® ER)

PRAMIPEXOLE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с гравировкой логотипа компании на одной стороне и гравировкой "P1" – на другой.

1 таб.

прамипексола дигидрохлорида моногидрат ..... 0.375 мг,
что соответствует содержанию
прамипексола .... 0.26 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 2208 – 112.5 мг, крахмал кукурузный – 119.375 мг, карбомер 941 – 15 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.5 мг, магния стеарат – 1.25 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с гравировкой логотипа компании на одной стороне и гравировкой "P2" – на другой.

1 таб.

прамипексола дигидрохлорида моногидрат .... 0.75 мг,
что соответствует содержанию
прамипексола .... 0.52 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 2208 – 148.5 мг, крахмал кукурузный – 160.62 мг, карбомер 941 – 16.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.98 мг, магния стеарат – 1.65 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой логотипа компании на одной стороне и гравировкой "P3" – на другой.

1 таб.

прамипексола дигидрохлорида моногидрат..... 1.5 мг,
что соответствует содержанию
прамипексола .... 1.05 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 2208 – 157.5 мг, крахмал кукурузный – 169.65 мг, карбомер 941 – 17.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.1 мг, магния стеарат – 1.75 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой логотипа компании на одной стороне и гравировкой "P4" – на другой.

1 таб.

прамипексола дигидрохлорида моногидрат ..... 3 мг,
что соответствует содержанию
прамипексола .... 2.1 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 2208 – 191.25 мг, крахмал кукурузный – 209.075 мг, карбомер 941 – 17 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.55 мг, магния стеарат – 2.125 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой логотипа компании на одной стороне и гравировкой "P5" – на другой.

1 таб.

прамипексола дигидрохлорида моногидрат..... 4.5 мг,
что соответствует содержанию
прамипексола .... 3.15 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза 2208 – 225 мг, крахмал кукурузный – 250 мг, карбомер 941 – 15 мг, кремния диоксид коллоидный – 3 мг, магния стеарат – 2.5 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Мирапекс® ПД
прамипексол
3,0 мг
таблетки пролонгированного действия
для приема внутрь
30 таблеток
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противопаркинсонический препарат – агонист допаминовых рецепторов. С высокой селективностью и специфичностью связывается с допаминовыми рецепторами подгруппы D2, из которых обладает наиболее выраженным сродством к D3 рецепторам. Уменьшает дефицит двигательной активности при болезни Паркинсона за счет стимулирования допаминовых рецепторов в полосатом теле. Прамипексол ингибирует синтез, высвобождение и метаболизм допамина. Прамипексол in vitro защищает допаминовые нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность.

Прамипексол in vitro защищает нейроны от нейротоксичности леводопы.

Снижает секрецию пролактина (дозозависимо).

В клинических исследованиях на здоровых добровольцах, у которых увеличение дозы препарата Мирапекс® ПД осуществляли быстрее, чем следует (каждые 3 дня), вплоть до 4.5 мг/сут, наблюдалось увеличение АД и ЧСС. В исследованиях на пациентах данный эффект не наблюдался.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Прамипексол после приема внутрь быстро и полностью всасывается. Абсолютная биодоступность превышает более 90% и C_{max} в плазме достигается приблизительно через 6 ч. Как правило, прием пищи не влияет на биодоступность прамипексола. После приема жирной пищи наблюдается небольшое увеличение, приблизительно на 20%, C_{max} и замедление, приблизительно на 2 ч, времени достижения C_{max}, не имеющие клинического значения.

Прамипексол проявляет линейную кинетику и относительно небольшую вариабельность уровней в плазме между пациентами, независимо от фармацевтической формы. Прамипексол связывается с белками плазмы в очень незначительной степени (<20%), и имеет большой V_d (400 л). Наблюдались высокие концентрации препарата в тканях головного мозга крыс (приблизительно в 8 раз выше, чем в плазме).

Метаболизм и выведение

Подвергается метаболизму в незначительной степени. Около 90% дозы выводится через почки (80% в неизмененном виде) и менее 2% обнаруживается в кале. Общий клиренс прамипексола составляет около 500 мл/мин, почечный клиренс составляет около 400 мл/мин. $T_{1/2}$ колеблется от 8 ч у молодых и до 12 ч у пожилых людей.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение идиопатической болезни Паркинсона (препарат может использоваться для монотерапии или в комбинации с леводопой).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки пролонгированного действия следует принимать 1 раз/сут, приблизительно в одно и то же время дня. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой, таблетки нельзя разжевывать, разламывать или измельчать. Таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

Если время очередного приема препарата было пропущено, то в случае если с момента обычного времени приема не прошло более 12 ч, следует принять препарат в суточной дозе. Если же прошло более 12 ч, то принимать препарат не следует, очередной прием должен состояться на следующий день в обычное время.

Пациентов, которые уже принимают таблетки Мирапекс, можно перевести прием таблеток пролонгированного действия Мирапекс® ПД в течение суток, в той же дозе.

Начальная терапия:

Как представлено ниже, дозу следует постепенно увеличивать, начиная со стартовой дозы 0.375 мг/сут и затем повышать каждые 5-7 дней. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов, дозу следует подбирать до достижения максимального терапевтического эффекта.

Недели	Доза (мг)	Полная суточная доза (мг)
1	0.375	0.375
2	0.75	0.75
3	1.50	1.50

Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, суточную дозу повышают на 0.75 мг через недельные интервалы до максимальной дозы 4.5 мг/сут.

Поддерживающее лечение:

Терапевтическая доза должна находиться в интервале от 0.375 мг до максимальной дозы 4.5 мг/сут. В основных исследованиях, проведенных в начальной и развернутой стадиях заболевания, в ходе повышения дозы, эффективность лечения наблюдалась, начиная с суточной дозы 1.5 мг. Это не исключает того, что у отдельных пациентов суточная доза выше 1.5 мг может привести к дополнительному терапевтическому эффекту.

Это частично относится к пациентам с развернутой стадией заболевания, которым было показано снижение дозы леводопы.

Прекращение лечения:

Доза препарата должна снижаться на 0.75 мг/сут, до тех пор, пока суточная доза не достигнет 0.75 мг. После этого дозу следует снижать на 0.375 мг/сут.

Сочетанное лечение леводопой

При одновременной терапии с леводопой, рекомендуется по мере увеличения дозы, а также во время поддерживающей терапии прамипексолом снижать дозу леводопы. Это необходимо для предотвращения чрезмерной допаминергической стимуляции.

Применение при почечной недостаточности

Выведение прамипексола из организма зависит от функции почек.

При начальной терапии у пациентов с КК выше 50 мл/мин снижение суточной дозы или частоты приема не требуется.

У пациентов с КК от 30 до 50 мл/мин лечение следует начинать с дозы 0.375 мг препарата через день. Через одну неделю терапии, перед увеличением суточной дозы, следует принять меры предосторожности и тщательно оценить терапевтический ответ и толерантность. Если необходимо дальнейшее увеличение дозы, суточную дозу следует повышать на 0.375 мг прамипексола через недельные интервалы до максимальной дозы 2.25 мг прамипексола/сут.

Данные о лечении таблетками замедленного высвобождения пациентов с КК ниже 30 мл/мин отсутствуют. Следует изучить целесообразность использования таблеток с обычным высвобождением.

Если функция почек снизилась в ходе поддерживающего лечения, следуют рекомендациям, представленным выше.

Применение при печеночной недостаточности

Нет необходимости снижать дозу у пациентов с печеночной недостаточностью.

Применение у детей и подростков

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата перечислены следующие побочные эффекты: аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий), такое как склонность к перееданию (гиперфагия), навязчивое желание делать покупки (патологический шоппинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм; аномальные сновидения, амнезия, сердечная недостаточность, спутанность сознания, запор, бред, головокружение, дискинезия, одышка, слабость, галлюцинации, головная боль, икота, гиперкинезия, гиперфагия, снижение АД, нарушение секреции антидиуретического гормона, бессонница, расстройства либидо, тошнота, паранойя, периферические отеки; пневмония; зуд, сыпь и другие реакции повышенной чувствительности; беспокойство, сонливость, внезапное засыпание, обморок, ухудшение зрения (включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия), рвота, изменение массы тела, включая снижение аппетита.

Частота случаев снижения АД во время лечения препаратом Мирапекс® ПД не больше, чем при лечении плацебо. Тем не менее, гипотензия может наблюдаться у отдельных пациентов в начале лечения, особенно, если дозы препарата повышают слишком быстро. С лечением препаратом Мирапекс® ПД могут быть связаны расстройства либидо (повышение или снижение).

Пациенты, принимающие таблетки прамипексола, сообщали о внезапном засыпании во время дневной активности, включая управление автомобилем, что иногда приводило к дорожным происшествиям. В то же время некоторые из них не сообщали о наличии у себя тревожных признаков, таких как сонливость, часто наблюдаемую у пациентов, принимавших таблетки прамипексола в дозах выше 1.5 мг/сут, которые согласно современным знаниям о физиологии сна всегда приводят к внезапному засыпанию. Четкая связь с продолжительностью лечения не выявлялась. При этом часть пациентов принимали и другие лекарства, обладающие потенциально седативными свойствами. В большинстве случаев, где была доступна такая информация, отсутствовали подобные эпизоды после снижения дозы или прекращения лечения. Пациенты с болезнью Паркинсона, получавшие терапию агонистами допамина, включая Мирапекс® ПД, особенно в больших дозах, сообщали о патологической тяге к азартным играм, повышении либидо и гиперсексуальности, что обычно проходило после снижения дозы или прекращения лечения.

В ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения сообщалось о сердечной недостаточности у пациентов, принимавших прамипексол. Причинно-следственная связь между лечением прамипексолом и сердечной недостаточностью не была доказана.

Внутри системно-органных классов по частоте возникновения побочных эффектов используются следующие категории: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); не установлено.

Системно-органный класс	Побочный эффект	Частота возникновения
Инфекции и инвазии	Пневмония	Нечасто
Со стороны эндокринной системы	Нарушение секреции антидиуретического гормона	Не установлено
Психотические нарушения	Аномальное поведение (симптомы импульсивных и компульсивных действий)	Часто
	Аномальные сновидения	Часто
	Склонность к перееданию	Нечасто
	Патологический шоппинг	Нечасто
	Спутанность сознания	Часто
	Бред	Нечасто
	Галлюцинации	Часто
	Гиперфагия	Нечасто
	Гиперсексуальность	Нечасто
	Бессонница	Часто
	Расстройства либидо (повышение либидо, понижение либидо)	Нечасто
	Паранойя	Нечасто
	Патологическая тяга к азартным играм	Нечасто
	Беспокойство	Нечасто
	Амнезия	Нечасто
Со стороны нервной системы	Головокружение	Очень часто
	Дискинезия	Очень часто
	Головная боль	Часто
	Гиперкинезия	Нечасто
	Сонливость	Очень часто
	Внезапное засыпание	Нечасто
	Обморок	Нечасто
Со стороны органов зрения	Ухудшение зрения (включая диплопию, снижение остроты зрения и четкости восприятия)	Часто
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Снижение АД	Часто
	Сердечная недостаточность	Не установлено
Со стороны дыхательной системы	Одышка	Нечасто
	Икота	Нечасто
Со стороны ЖКТ	Запор	Часто
	Тошнота	Очень часто
	Рвота	Часто
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Реакции повышенной чувствительности	Нечасто
	Зуд	Нечасто
	Сыпь	Нечасто
Общие нарушения	Слабость	Часто
	Периферические отеки	Часто
Реакции, выявленные при специальных исследованиях	Снижение массы тела, включая снижение аппетита	Часто
	Увеличение массы тела	Нечасто

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к прамипексолу или к любому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при почечной недостаточности, снижении АД.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможность применения препарата при беременности и в период лактации у человека не исследована.

Возможное воздействие прамипексола на репродуктивную функцию исследовалось в экспериментах на животных. Прамипексол не проявляет тератогенности на крысах и кроликах, однако в дозах, токсичных для беременных самок, был эмбриотоксичным у крыс.

Во время беременности препарат следует назначать только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Выведение препарата с грудным молоком не изучалось. Концентрация препарата в молоке крыс была выше, чем в плазме. Поскольку прамипексол ингибирует секрецию пролактина, можно предположить, что он также подавляет лактацию. Поэтому препарат не следует принимать в период кормления грудью.

Влияния на фертильность у человека не изучались. Результаты исследований, проводившихся на животных, не указывают на наличие прямых или косвенных признаков неблагоприятных влияний на фертильность у самцов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении препарата Мирапекс® ПД пациентам с почечной недостаточностью, рекомендуется снижение дозы.

Галлюцинации и спутанность сознания – известные побочные эффекты при лечении агонистами допамина и леводопой.

Галлюцинации чаще наблюдаются при лечении препаратом Мирапекс® ПД в комбинации с леводопой у пациентов с развернутой стадией болезни Паркинсона, чем при монотерапии пациентов с болезнью Паркинсона на ранней стадии заболевания. Пациентов следует проинформировать о том, что могут развиваться галлюцинации (преимущественно, зрительные). Пациенты должны быть предупреждены о том, что могут наблюдаться галлюцинации, влияющие на способность к вождению.

Пациенты и лица, которые о них заботятся, должны знать о том, что в связи с лечением пациентов допаминергическими средствами возможно возникновение признаков аномального поведения (симптомов импульсивных и компульсивных действий), такого как склонность к перееданию, навязчивое желание делать покупки (патологический шоппинг), гиперсексуальность и патологическая тяга к азартным играм. В таких случаях должно быть рассмотрено решение о снижении дозы/постепенном прекращении лечения.

У пациентов с психотическими расстройствами назначение допаминовых агонистов в сочетании с прамипексолом возможно только после предварительной оценки возможного риска-пользы. Одновременного приема прамипексола с антипсихотическими средствами следует избегать.

Рекомендуется проверять зрение через определенные интервалы времени или же сразу после назначения препарата при наличии таких нарушений.

Необходимо проявлять осторожность при наличии у больного тяжелого сердечно-сосудистого заболевания. В связи с риском развития ортостатической гипотензии при проведении допаминергической терапии рекомендуется контролировать артериальное давление, в особенности, в начале лечения.

Пациентов следует предупреждать о возможном седативном эффекте препарата, включая сонливость и внезапное засыпание во время дневной деятельности. Пациентам следует объяснить, что в случае появления повышенной сонливости или эпизодов внезапного засыпания во время дневной активности (например, при разговоре, приеме пищи и т.д.), которые могут случиться в любое время во время лечения, им нельзя вести автомобиль или участвовать в потенциально опасных видах деятельности и следует проконсультироваться с врачом.

Эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с болезнью Паркинсона имеется высокий риск (от 2 до, приблизительно, 6 раз выше) развития меланомы, чем у общей популяции. Является ли этот повышенный риск следствием болезни Паркинсона, или связан с другими факторами, такими как прием лекарств, которые используются при болезни Паркинсона, не известно.

Вследствие причин, приведенных выше, пациенты и лица, которые о них заботятся, должны быть проинформированы о том, что в период приема прамипексола или других допаминергических лекарств необходимо внимательно относиться к возможному развитию меланомы.

Имеются сообщения о том, что при внезапном прекращении терапии допаминергическими препаратами могут наблюдаться симптомы злокачественного нейролептического синдрома.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны быть информированы о возможности возникновения галлюцинаций (в основном зрительных), которые могут влиять на способность к вождению автомобиля.

При применении препарата возможно развитие седативных эффектов, включая сонливость и засыпание во время повседневной деятельности. Поскольку сонливость является частым нежелательным явлением с потенциально серьезными последствиями, пациенты не должны управлять автомобилем или работать с другими сложными механизмами до тех пор, пока они не приобретут достаточного опыта лечения препаратом Мирапекс® ПД, чтобы оценить влияет ли он отрицательно или нет на их умственную и/или двигательную активность. Пациентам должно быть рекомендовано что, если во время лечения они испытывают повышенную сонливость или эпизоды засыпания во время повседневной деятельности (т.е. во время разговора, еды и т.д.), то они должны отказаться от управления автомобилем, работы с техникой, и обратиться к врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи выраженной передозировки не описаны.

Предполагаемые симптомы, свойственные фармакодинамическому профилю агонистов допаминовых рецепторов: тошнота, рвота, гиперкинезия, галлюцинации, возбуждение и снижение АД.

Лечение: установленного антидота не существует, при передозировке рекомендуется промывание желудка, симптоматическая терапия, динамическое наблюдение. Эффективность проведения гемодиализа не установлена. При признаках возбуждения ЦНС возможно назначение нейролептиков.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Прамипексол в незначительной степени (<20%) связывается с белками плазмы и подвергается биотрансформации. Поэтому взаимодействия с другими лекарствами, влияющими на связывание с белками плазмы, или выведение за счет биотрансформации маловероятны.

Препараты, которые ингибируют активную секрецию катионных препаратов через почечные канальцы (например, циметидин), или которые сами выводятся за счет активной секреции через почечные канальцы, могут взаимодействовать с прамипексолом, что выражается в снижении клиренса одного или обоих лекарств. В случае одновременного применения таких препаратов (в т.ч. амантадина) и прамипексола необходимо обращать внимание на такие признаки избыточной допаминовой стимуляции, как дискинезия, возбуждение или галлюцинации. В подобных случаях необходимо снизить дозу.

Селегилин и леводопа не влияют на фармакокинетику прамипексола. Прамипексол не влияет на общую величину абсорбции или элиминации леводопы. Взаимодействие с антихолинергическими лекарственными средствами и амантадином не изучалось. Однако взаимодействие с амантадином возможно, т.к. препараты имеют сходный механизм выведения. Антихолинергические лекарственные средства, в основном, выводятся метаболическим путем, поэтому взаимодействие с прамипексолом маловероятно.

При увеличении дозы препарата у пациентов с болезнью Паркинсона рекомендуется снижение дозы леводопы, при этом дозу других противопаркинсонических лекарственных средств необходимо поддерживать на постоянном уровне.

Вследствие возможных кумулятивных эффектов, пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность при приеме других седативных лекарственных средств или алкоголя в сочетании с препаратом Мирапекс® ПД, а также и при одновременном приеме лекарственных средств, увеличивающих концентрацию прамипексола в плазме (например, циметидина).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

☆МИРЕНА® (MIRENA)

LEVONORGESTREL

зарегистрировано и произведено
BAYER OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Внутриматочная терапевтическая система (ВМС) со скоростью высвобождения активного вещества 20 мкг/24 ч состоит из белой или почти белой гормонально-эластомерной сердцевины, помещенной на Т-образном корпусе и покрытой непрозрачной мембраной, регулирующей высвобождение левоноргестрела. Т-образный корпус снабжен петлей на одном конце и двумя плечами на другом; к петле прикреплены нити для удаления системы. ВМС помещена в трубку проводника. Система и проводник свободны от видимых примесей.

	1 ВМС
левоноргестрел	52 мг

Вспомогательные вещества: полидиметилсилоксановый эластомер – 52 мг.

1 шт. – блистеры стерильные из материала TYVEK и полиэстера (PETG или APET) (1) – пачки картонные.

Мирена®
Внутриматочная терапевтическая система
левоноргестрел 20 мкг/24 часа

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Мирена® – внутриматочная терапевтическая система (ВМС), высвобождающая левоноргестрел, оказывает главным образом местное гестагенное действие. Гестаген (левоноргестрел) высвобождается непосредственно в полость матки, что позволяет применять его в крайне низкой суточной дозе. Высокие концентрации левоноргестрела в эндометрии способствуют снижению чувствительности его эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, делая эндометрий невосприимчивым к эстрадиолу и оказывая сильное антипролиферативное действие. При применении препарата Мирена® наблюдаются морфологические изменения эндометрия и слабая местная реакция на присутствие в матке инородного тела. Увеличение вязкости секрета шейки матки предупреждает проникновение спермы в матку. Препарат Мирена® предупреждает оплодотворение, вследствие угнетения подвижности и функции сперматозоидов в матке и маточных трубах. У некоторых женщин происходит и угнетение овуляции.

Предшествующее применение препарата Мирена® не оказывает влияния на детородную функцию. Приблизительно у 80% женщин, желающих иметь ребенка, беременность наступает в течение 12 месяцев после удаления ВМС.

В первые месяцы применения препарата Мирена®, вследствие процесса угнетения пролиферации эндометрия, может наблюдаться первоначальное усиление мажущих кровянистых выделений из влагалища. Вслед за этим выраженное подавление пролиферации эндометрия ведет к уменьшению продолжительности и объема менструальных кровотечений у женщин, применяющих препарат Мирена®. Скудные кровотечения часто трансформируются в олиго- или аменорею. При этом функция яичников и концентрация эстрадиола в плазме крови остаются нормальными.

Препарат Мирена® может применяться для лечения идиопатической меноррагии, т.е. меноррагии при отсутствии гиперпластических процессов в эндометрии (рак эндометрия, метастатические поражения матки, субмукозный или крупный интерстициальный узел миомы матки, приводящий к деформации полости матки, аденомиоз), эндометрита, экстрагенитальных заболеваний и состояний, сопровождающихся выраженной гипокоагуляцией (например, болезнь Виллебранда, тяжелая тромбоцитопения), симптомами которых является меноррагия.

Через 3 месяца применения препарата Мирена® менструальная кровопотеря у женщин с меноррагией снижается на 62-94% и на 71-95% через 6 месяцев применения. При применении препарата Мирена® в течение 2 лет эффективность применения препарата (снижение менструальной кровопотери) сопоставима с хирургическими методами лечения (абляция или резекция эндометрия). Менее благоприятный ответ на лечение возможен при меноррагиях, обусловленных субмукозной миомой матки. Уменьшение менструальных кровопотерь снижает риск железодефицитной анемии. Препарат Мирена® уменьшает выраженность симптомов дисменореи.

Эффективность препарата Мирена® в предупреждении гиперплазии эндометрия во время постоянной терапии эстрогенами была одинаково высокой как при пероральном, так и при чрескожном применении эстрогена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После введения препарата Мирена® левоноргестрел начинает немедленно высвобождаться в полость матки, о чем свидетельствуют данные измерений его концентрации в плазме крови. Высокая местная экспозиция препарата в полости матки, необходимая для местного воздействия препарата Мирена® на эндометрий, обеспечивает высокий градиент концентрации в направлении от эндометрия к миометрию (концентрация левоноргестрела в эндометрии превышает его концентрацию в миометрии более чем в 100 раз) и низкие концентрации левоноргестрела в плазме крови (концентрация левоноргестрела в эндометрии превышает его концентрацию в плазме крови более чем в 1000 раз). Скорость высвобождения левоноргестрела в полость матки in vivo первоначально составляет приблизительно 20 мкг/сут, а через 5 лет снижается до 10 мкг/сут.

После введения препарата Мирена® левоноргестрел обнаруживается в плазме крови через 1 ч. C_{max} достигается через 2 недели после введения препарата Мирена®. В соответствии со снижающейся скоростью высвобождения медианная концентрация левоноргестрела в плазме крови у женщин репродуктивного возраста с массой тела выше 55 кг уменьшается с 206 пг/мл (25-й-75-й перцентили: 151 пг/мл-264 пг/мл), определяемых через 6 месяцев, до 194 пг/мл (146 пг/мл-266 пг/мл) через 12 месяцев и до 131 пг/мл (113 пг/мл-161 пг/мл) через 60 месяцев.

Распределение

Левоноргестрел неспецифически связывается с сывороточным альбумином и специфически – с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Около 1-2% циркулирующего левоноргестрела присутствует в виде свободного стероида, тогда как 42-62% специфически связано с ГСПГ. Во время применения препарата Мирена® концентрация ГСПГ снижается. Соответственно, фракция, связанная с ГСПГ в период применения препарата Мирена® уменьшается, а свободная фракция увеличивается. Средний кажущийся V_d левоноргестрела составляет около 106 л.

Фармакокинетика левоноргестрела зависит от концентрации ГСПГ, на которую, в свою очередь, оказывают влияние эстрогены и андрогены. При применении препарата Мирена® наблюдалось снижение средней концентрации ГСПГ приблизительно на 30%, что сопровождалось снижением концентрации левоноргестрела в плазме крови. Это указывает на нелинейность фармакокинетики левоноргестрела в течение времени. С учетом преимущественно местного действия препарата Мирена®, влияние изменений системных концентраций левоноргестрела на эффективность препарата Мирена® маловероятно.

Было показано, что масса тела и концентрация ГСПГ в плазме крови влияют на системную концентрацию левоноргестрела. т.е. при низкой массе тела и/или высокой концентрации ГСПГ концентрация левоноргестрела выше. У женщин репродуктивного возраста с низкой массой тела (37-55 кг) медианная концентрация левоноргестрела в плазме крови примерно в 1.5 раз выше.

У женщин в постменопаузе, применяющих препарат Мирена® одновременно с применением эстрогенов интравагинально или трансдермально, медианная концентрация левоноргестрела в плазме крови уменьшается с 257 пг/мл (25-й-75-й перцентили: 186 пг/мл-326 пг/мл), определяемых через 12 месяцев, до 149 пг/мл (122 пг/мл-180 пг/мл) через 60 месяцев. При применении препарата Мирена® одновременно с пероральной эстрогенотерапией концентрация левоноргестрела в плазме крови, определяемая через 12 месяцев, увеличивается примерно до 478 пг/мл (25-й-75-й процентили: 341 пг/мл-655 пг/мл), что обусловлено индукцией синтеза ГСПГ.

Метаболизм

Левоноргестрел в значительной степени метаболизируется. Основными метаболитами в плазме крови являются неконъюгированные и конъюгированные формы 3α, 5β-тетрагидролевоноргестрела. Исходя из результатов исследований in vitro и in vivo, основным изоферментом, участвующим в метаболизме левоноргестрела, является CYP3A4. В метаболизме левоноргестрела также могут участвовать изоферменты CYP2E1, CYP2C19 и CYP2C9, однако в меньшей степени.

Выведение

Общий клиренс левоноргестрела из плазмы крови составляет примерно 1 мл/мин/кг. В неизмененном виде левоноргестрел выводится лишь в следовых количествах. Метаболиты выводятся через кишечник и почками с коэффициентом экскреции, равным приблизительно 1.77. $T_{1/2}$ в терминальной фазе, представленной, главным образом, метаболитами, составляет около суток.

ПОКАЗАНИЯ

- контрацепция;
- идиопатическая меноррагия;
- профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Мирена® вводят в полость матки. Эффективность сохраняется в течение 5 лет.

Скорость высвобождения левоноргестрела in vivo в начале применения составляет примерно 20 мкг/сут и снижается через 5 лет приблизительно до 10 мкг/сут. Средняя скорость высвобождения левоноргестрела – примерно 14 мкг/сут на протяжении до 5 лет.

Препарат Мирена® можно применять у женщин, получающих заместительную гормональную терапию в сочетании с пероральными или трансдермальными препаратами эстрогена, не содержащими гестагенов.

При правильной установке препарата Мирена®, проведенной в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет приблизительно 0.2% в течение 1 года. Кумулятивный показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение 5 лет, составляет 0.7%.

С целью контрацепции **женщинам детородного возраста** препарат Мирена® следует устанавливать в полость матки в течение 7 дней от начала менструации. Мирена® может быть заменена новой ВМС в любой день менструального цикла. ВМС также может быть установлена немедленно после аборта в I триместре беременности при условии отсутствия воспалительных заболеваний половых органов.

После родов установку ВМС следует проводить тогда, когда произойдет инволюция матки, но не ранее, чем через 6 недель после родов. При продолжительной субинволюции необходимо исключить послеродовый эндометрит и отложить решение о введении ВМС Мирена® до завершения инволюции. В случае затруднений при установке ВМС и/или очень сильной боли или кровотечении в течение или после процедуры, следует незамедлительно провести физикальное и УЗИ для исключения перфорации.

Для защиты эндометрия во время заместительной эстрогенной терапии у женщин с аменореей Мирена® может быть установлена в любое время; у женщин с сохраненными менструациями установку производят в последние дни менструального кровотечения или кровотечения отмены.

Правила использования ВМС

Препарат Мирена® поставляется в стерильной упаковке, которую вскрывают только непосредственно перед установкой ВМС. Необходимо соблюдать правила асептики при обращении со вскрытой системой. Если стерильность упаковки кажется нарушенной, ВМС следует уничтожить как медицинские отходы. Также следует обращаться и с удаленной из матки ВМС, поскольку она содержит остатки гормона.

Установка, удаление и замена ВМС

Рекомендуется, чтобы препарат Мирена® устанавливал только врач, имеющий опыт работы с данной ВМС или хорошо обученный выполнению этой процедуры.

Перед установкой препарата Мирена® женщину следует проинформировать об эффективности, рисках и побочных эффектах этой ВМС. Необходимо провести общее и гинекологическое обследование, включающее исследование органов малого таза и молочных желез, а также исследование мазка из шейки матки. Следует исключить беременность и заболевания, передаваемые половым путем, а воспалительные заболевания половых органов должны быть полностью излечены. Определяют положение матки и размеры ее полости. При необходимости визуализации матки перед введением ВМС Мирена® следует провести УЗИ органов малого таза. После гинекологического исследования во влагалище вводят специальный инструмент, так называемое влагалищное зеркало, и обрабатывают шейку матки раствором антисептика. Затем через тонкую гибкую пластиковую трубку в матку вводят препарат Мирена®. Особенно важно правильное расположение препарата Мирена® в дне матки, что обеспечивает равномерное воздействие гестагена на эндометрий, предупреждает экспульсию ВМС и создает условия для ее максимальной эффективности. Поэтому, следует тщательно выполнять требования инструкции по установке препарата Мирена®. Поскольку техника установки в матке разных ВМС различна, особое внимание следует обратить на отработку правильной техники установки конкретной системы. Женщина может чувствовать введение системы, но оно не должно вызывать у нее сильной боли. Перед введением, если потребуется, можно применить местную анестезию шейки матки.

В некоторых случаях у пациенток может быть стеноз цервикального канала. Не следует применять избыточное усилие при введении препарата Мирена® таким пациенткам.

Иногда после введения ВМС отмечаются боль, головокружение, потоотделение и бледность кожных покровов. Женщинам рекомендуется отдохнуть в течение некоторого времени после введения препарата Мирена®. Если после получасового пребывания в спокойном положении эти явления не проходят, возможно, что ВМС неправильно расположена. Должно быть проведено гинекологическое исследование; при необходимости систему удаляют. У некоторых женщин применение препарата Мирена® вызывает кожные аллергические реакции.

Женщину нужно повторно обследовать через 4-12 недель после установки, а затем 1 раз в год или чаще при наличии клинических показаний.

Препарат Мирена® **удаляют** путем осторожного вытягивания за нити, захваченные щипцами. Если нити не видны, а система находится в полости матки, она может быть удалена с помощью тракционного крючка для извлечения ВМС. При этом может потребоваться расширение канала шейки матки.

Систему следует удалить через 5 лет после установки. Если женщина хочет продолжать применение того же метода, новая система может быть установлена сразу после удаления предыдущей.

В случае необходимости дальнейшей контрацепции, у женщин детородного возраста удаление ВМС следует выполнить во время менструации при условии, что менструальный цикл сохранен. Если система удалена в середине цикла, а у женщины в течение предшествующей недели был половой контакт, она подвергается риску забеременеть, за исключением тех случаев, когда новая система была установлена немедленно после удаления старой.

Установка и удаление ВМС могут сопровождаться определенными болевыми ощущениями и кровотечением. Процедура может вызвать обморок вследствие вазовагальной реакции, брадикардию или судорожный припадок у больных эпилепсией, особенно у пациенток с предрасположенностью к указанным состояниям или у пациенток с цервикальным стенозом.

После удаления препарата Мирена® следует проверить систему на предмет целостности. При трудностях с удалением ВМС отмечались единичные случаи соскальзывания гормонально-эластомерной сердцевины на горизонтальные плечи Т-образного корпуса, в результате чего они скрывались внутри сердцевины. Как только целостность ВМС подтверждена, дополнительного вмешательства данная ситуация не требует. Ограничители на горизонтальных плечах обычно предупреждают полное отделение сердцевины от Т-образного корпуса.

Особые группы пациенток

Детям и подросткам препарат Мирена® показан только после наступления менархе.

Препарат Мирена® не изучался у **женщин в возрасте старше 65 лет**, поэтому применение препарата Мирена® не рекомендуется для данной категории пациенток.

Препарат Мирена® не относится к препаратам первого выбора для женщин в постменопаузном периоде в возрасте до 65 лет с выраженной атрофией матки.

Препарат Мирена® противопоказан женщинам с **острыми заболеваниями или опухолями печени**.

Препарат Мирена® не изучался у **пациенток с нарушениями функции почек**.

Инструкция по введению ВМС

Устанавливается только врачом с использованием стерильных инструментов.

Мирена® поставляется вместе с проводником в стерильной упаковке, которую нельзя вскрывать до установки.

Не следует подвергать повторной стерилизации. ВМС предназначена только для однократного применения. Не следует использовать препарат Мирена®, если внутренняя упаковка повреждена или открыта. Не следует производить установку препарата Мирена® после истечения месяца и года, указанного на упаковке.

Перед установкой следует ознакомиться с информацией по применению препарата Мирена®.

Подготовка к введению

1.Провести гинекологическое обследование для установления размера и позиции матки и для исключения любых признаков острых генитальных инфекций, беременности или других гинекологических противопоказаний для установки препарата Мирена®.

2. Следует визуализировать шейку матки с помощью зеркал и полностью обработать шейку матки и влагалище подходящим антисептическим раствором.

3. При необходимости следует воспользоваться помощью ассистента.

4. Следует захватить переднюю губу шейки матки щипцами. Осторожной тракцией щипцами выпрямить цервикальный канал. Щипцы должны находиться в этом положении в течение всего времени введения препарата Мирена® для обеспечения осторожной тракции шейки матки навстречу вводимому инструменту.

5. Осторожно продвигая маточный зонд через полость ко дну матки, следует определить направление цервикального канала и глубину полости матки (расстояние от наружного зева до дна матки), исключить перегородки в полости матки, синехии и подслизистую фиброму. В случае если цервикальный канал слишком узкий, рекомендуется расширение канала и возможно применение обезболивающих препаратов/парацервикальной блокады.

Введение

1. Вскрыть стерильную упаковку. После этого все манипуляции следует проводить с использованием стерильных инструментов и в стерильных перчатках.

2. Отодвинуть бегунок вперед по направлению стрелки в самое дальнее положение для того, чтобы втянуть ВМС внутрь трубки-проводника.

Не следует перемещать бегунок по направлению вниз, т.к. это может привести к преждевременному высвобождению препарата Мирена®. Если это произойдет, систему будет невозможно вновь поместить внутрь проводника.

3. Удерживая бегунок в самом дальнем положении, установить верхний край указательного кольца в соответствии с измеренным зондом расстоянием от наружного зева до дна матки.

4. Продолжая удерживать бегунок в самом дальнем положении, следует продвигать проводник осторожно через цервикальный канал в матку до тех пор, пока указательное кольцо не окажется на расстоянии около 1.5-2 см от шейки матки.

Не следует продвигать проводник с усилием. При необходимости следует расширить цервикальный канал.

5. Держа проводник неподвижно, отодвинуть бегунок до метки для раскрытия горизонтальных плечиков препарата Мирена®. Следует подождать 5-10 сек, пока горизонтальные плечики полностью не раскроются.

6. Осторожно продвигать проводник внутрь до тех пор, пока указательное кольцо не соприкоснется с шейкой матки. Препарат Мирена® сейчас должен находиться в фундальном положении.

7. Удерживая проводник в том же положении, высвободить препарат Мирена®, передвинув бегунок максимально вниз. Удерживая бегунок в том же положении, осторожно удалить проводник, потянув за него. Отрезать нити таким образом, чтобы их длина составляла 2-3 см от наружного зева матки.

Если у врача есть сомнения, что система установлена правильно, следует проверить положение препарата Мирена®, например, с помощью УЗИ или, если необходимо, удалить систему и ввести новую, стерильную систему. Следует удалить систему, если она не полностью находится в полости матки. Удаленная система не должна повторно использоваться.

Удаление/замена препарата Мирена®

Перед удалением/заменой препарата Мирена® следует ознакомиться с инструкцией по применению препарата Мирена®.

Препарат Мирена® удаляют путем осторожного вытягивания за нити, захваченные щипцами.

Врач может установить новую систему Мирена® сразу же после удаления старой.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У большинства женщин после установки препарата Мирена® происходит изменение характера циклических кровотечений. В течение первых 90 дней применения препарата Мирена® увеличение продолжительности кровотечений отмечают 22% женщин, а нерегулярные кровотечения отмечаются у 67% женщин, частота этих явлений снижается соответственно до 3% и 19% к концу первого года ее применения. Одновременно аменорея развивается у 0%, а редкие кровотечения – у 11% пациенток в течение первых 90 дней применения. К концу первого года применения частота этих явлений увеличивается до 16% и 57% соответственно.

При применении препарата Мирена® в комбинации с продолжительной заместительной терапией эстрогенами у большинства женщин в течение первого года применения циклические кровотечения постепенно прекращаются.

Ниже приведены данные по частоте возникновения нежелательных лекарственных реакций, о которых сообщалось при применении препарата Мирена®. Определение частоты нежелательных реакций: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000) и с неизвестной частотой. Нежелательные реакции представлены по классам системы органов согласно MedDRA . Данные по частоте отражают приблизительную частоту возникновения нежелательных реакций, зарегистрированных в ходе клинических исследований препарата Мирена® по показаниям "Контрацепция" и "Идиопатическая меноррагия" с участием 5091 женщин.

Нежелательные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препарата Мирена® по показанию "Профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами" (с участием 514 женщин), наблюдались с той же частотой, за исключением случаев, обозначенных сносками (*, **).

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – повышенная чувствительность к препарату или компонентам препарата, включая сыпь, крапивницу и ангионевротический отек.

Со стороны психики: часто - подавленное настроение, депрессия.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – мигрень.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – боли в животе/боли в области малого таза; часто – тошнота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – акне, гирсутизм; нечасто – алопеция, зуд, экзема.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в спине**.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто – изменение объема кровопотери, включая увеличение и уменьшение интенсивности кровотечений, мажущие кровянистые выделения, олигоменорея, аменорея, вульвовагинит*, выделения из половых путей*; часто – инфекции органов малого таза, кисты яичников, дисменорея, боль в молочных железах**, нагрубание молочных желез, экспульсия ВМС (полная или частичная); редко – перфорация матки (включая пенетрацию).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частота неизвестна – повышение АД.

* "Часто" по показанию "Профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами".

** "Очень часто" по показанию "Профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами".

Для описания определенных реакций, их синонимов, и связанных с ними состояний в большинстве случаев использована терминология, соответствующая MedDRA.

Дополнительная информация

Если у женщины с установленным препаратом Мирена® наступает беременность, относительный риск эктопической беременности повышается.

Партнер может ощущать нити во время полового акта.

Риск возникновения рака молочной железы при применении препарата Мирена® по показанию "Профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами" неизвестен. Сообщалось о случаях рака молочной железы (частота неизвестна).

Кормящие женщины не включались в клинические исследования препарата Мирена®. В то же время, в больших пострегистрационных исследованиях по безопасности препарата Мирена® установлен повышенный риск перфорации матки при грудном вскармливании.

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях в связи с процедурой установки или удаления препарата Мирена®: боль во время процедуры, кровотечение во время процедуры, вазовагальная реакция, связанная с установкой, сопровождающаяся головокружением или обмороком. Процедура может спровоцировать эпилептический припадок у пациенток, страдающих эпилепсией.

Инфицирование

После установки ВМС сообщалось о случаях сепсиса (включая стрептококковый сепсис группы А).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность или подозрение на нее;
- воспалительные заболевания органов малого таза (в т.ч. рецидивирующие);
- инфекции нижних отделов мочеполовых путей;
- послеродовой эндометрит;
- септический аборт в течение трех последних месяцев;
- цервицит;
- заболевания, сопровождающиеся повышенной восприимчивостью к инфекциям;
- дисплазия шейки матки;
- злокачественные новообразования матки или шейки матки;
- прогестаген-зависимые опухоли, в т.ч. рак молочной железы;
- патологическое маточное кровотечение неясной этиологии;
- врожденные и приобретенные аномалии матки, в т.ч. фибромиомы, ведущие к деформации полости матки;
- острые заболевания печени, опухоли печени;
- возраст старше 65 лет (исследования у данной категории пациенток не проводились);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью и только после консультации со специалистом следует применять препарат при перечисленных ниже состояниях. Следует обсудить целесообразность удаления системы при наличии или первом возникновении любого из перечисленных ниже состояний:

- мигрень, очаговая мигрень с асимметричной потерей зрения или другими симптомами, указывающими на преходящую ишемию головного мозга;
- необычно сильная головная боль;
- желтуха;
- выраженная артериальная гипертензия;
- тяжелые нарушения кровообращения, в т.ч. инсульт и инфаркт миокарда;
- врожденные пороки сердца или заболевания клапанов сердца (в виду риска развития септического эндокардита);
- сахарный диабет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Мирена® противопоказано при беременности или подозрении на нее.

Беременность у женщин, у которых установлен препарат Мирена®, явление крайне редкое. Но если произошло выпадение ВМС из полости матки, женщина больше не защищена от беременности и должна использовать другие методы контрацепции до консультации с врачом.

Во время применения препарата Мирена® у некоторых женщин отсутствуют менструальные кровотечения. Отсутствие менструаций не обязательно служит признаком беременности. Если у женщины нет менструаций, и одновременно имеются другие признаки беременности (тошнота, утомляемость, болезненность молочных желез), то необходимо обратиться к врачу для обследования и проведения теста на беременность.

Если беременность возникает у женщины во время применения препарата Мирена®, рекомендуется удалить ВМС, т.к. любой внутриматочный контрацептив, оставленный in situ, повышает риск самопроизвольного аборта и преждевременных родов. Удаление препарата Мирена® или зондирование матки могут привести к самопроизвольному аборту. Если осторожно удалить внутриматочный контрацептив невозможно, следует обсудить целесообразность медицинского аборта. Если женщина хочет сохранить беременность и ВМС удалить невозможно, следует проинформировать пациентку о возможном риске септического аборта во II триместре беременности, послеродовых гнойно-септических заболеваниях, которые могут осложниться сепсисом, септическим шоком и летальным исходом, а также возможных последствиях преждевременных родов для ребенка. В подобных случаях за течением беременности следует тщательно наблюдать. Необходимо исключить эктопическую беременность.

Женщине следует объяснить, что она должна сообщать врачу обо всех симптомах, позволяющих предположить осложнения беременности, в частности о появлении боли спастического характера внизу живота, кровотечения или кровянистых выделений из влагалища, повышении температуры тела.

Гормон, содержащийся в препарате Мирена®, высвобождается в полость матки. Это означает, что плод подвергается воздействию относительно высокой местной концентрации гормона, хотя через кровь и плацентарный барьер гормон поступает в него в незначительных количествах. Из-за внутриматочного применения и местного действия гормона необходимо принять во внимание возможность возникновения вирилизующего действия на плод. В связи с высокой противозачаточной эффективностью препарата Мирена® клинический опыт, относящийся к исходам беременности при его применении, ограничен. Однако женщине следует сообщить, что на данный момент времени свидетельства о врожденных эффектах, вызванных применением препарата Мирена® в случаях продолжения беременности до родов без удаления ВМС, отсутствуют.

Грудное вскармливание ребенка при применении препарата Мирена® не противопоказано. Около 0.1% дозы левоноргестрела может поступить в организм ребенка в процессе грудного вскармливания. Тем не менее, маловероятно, чтобы он представлял риск для ребенка при дозах, высвобождающихся в полость матки после установки препарата Мирена®.

Считается, что применение препарата Мирена® через 6 недель после родов не оказывает вредного влияния на рост и развитие ребенка. Монотерапия гестагенами не оказывает влияния на количество и качество грудного молока. Сообщалось о редких случаях маточного кровотечения у женщин, применяющих препарат Мирена® во время периода лактации.

Фертильность

После удаления препарата Мирена® у женщин происходит восстановление фертильности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До установки препарата Мирена® следует исключить патологические процессы в эндометрии, поскольку в первые месяцы его применения часто отмечаются нерегулярные кровотечения/мажущие кровянистые выделения. Также следует исключить патологические процессы в эндометрии при возникновении кровотечений после начала заместительной терапии эстрогенами у женщины, которая продолжает применять препарат Мирена®, ранее установленный для контрацепции. Соответствующие диагностические меры необходимо принять также, когда нерегулярные кровотечения развиваются во время длительного лечения.

Препарат Мирена® не применяется для посткоитальной контрацепции.

Препарат Мирена® следует с осторожностью применять у женщин с врожденными или приобретенными клапанными пороками сердца, имея в виду риск септического эндокардита. При установке или удалении ВМС этим больным следует назначать антибиотики с целью профилактики.

Левоноргестрел в низких дозах может влиять на толерантность к глюкозе, в связи с чем ее концентрация в плазме крови следует регулярно контролировать у женщин с сахарным диабетом, применяющих препарат Мирена®. Как правило, коррекции дозы гипогликемических препаратов не требуется.

Некоторые проявления полипоза или рака эндометрия могут маскироваться нерегулярными кровотечениями. В таких случаях необходимо дополнительное обследование для уточнения диагноза.

Препарат Мирена® не относится к препаратам первого выбора ни для молодых, никогда не бывших беременными, женщин, ни для женщин в постменопаузный период с выраженной атрофией матки.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение препарата Мирена® не увеличивает риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде в возрасте до 50 лет. В связи с ограниченными данными, полученными в ходе исследования препарата Мирена® по показанию "Профилактика гиперплазии эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами", риск возникновения рака молочной железы при применении препарата Мирена® по данному показанию не может быть подтвержден или опровергнут.

Олиго- и аменорея

Олиго- и аменорея у женщин фертильного возраста развивается постепенно, примерно в 57% и 16% случаев к концу первого года применения препарата Мирена® соответственно. Если менструации отсутствуют в течение 6 недель после начала последней менструации, следует исключить беременность. Повторные тесты на беременность при аменорее не обязательны, если только отсутствуют другие признаки беременности.

Когда препарат Мирена® применяют в комбинации с постоянной заместительной эстрогенной терапией, у большинства женщин постепенно развивается аменорея в течение первого года.

Воспалительные заболевания органов малого таза

Трубка-проводник помогает защитить препарат Мирена® от инфицирования во время установки, а устройство для введения препарата Мирена® специально сконструировано так, чтобы свести к минимуму риск инфекции. Воспалительные заболевания органов малого таза у больных, использующих ВМС, часто относятся к заболеваниям, передаваемым половым путем. Установлено, что наличие множества половых партнеров является фактором риска инфекций органов малого таза. Воспалительные заболевания органов малого таза могут иметь серьезные последствия: они способны нарушать детородную функцию и повышать риск эктопической беременности.

Как и при других гинекологических или хирургических процедурах, тяжелая инфекция или сепсис (включая стрептококковый сепсис группы А) может развиваться после установки ВМС, хотя это случается крайне редко.

При рецидивирующем эндометрите или воспалительных заболеваниях органов малого таза, а также при тяжелых или острых инфекциях, резистентных к лечению в течение нескольких дней, препарат Мирена® должен быть удален. Если у женщины появилась постоянная боль в нижней части живота, озноб, лихорадка, боль, связанная с половым актом (диспареуния), длительные или обильные кровянистые выделения/кровотечение из влагалища, изменение характера выделений из влагалища, следует немедленно проконсультироваться с врачом. Сильная боль или повышение температуры, которые появляются в скором времени после установки ВМС, могут свидетельствовать о наличии тяжелой инфекции, которую необходимо лечить незамедлительно. Даже в случаях, когда лишь отдельные симптомы указывают на возможность инфекции, показаны бактериологическое исследование и мониторинг.

Экспульсия

Возможные признаки частичной или полной экспульсии любой ВМС – кровотечение и боль. Сокращения мышц матки во время менструаций иногда приводят к смещению ВМС или даже к выталкиванию ее из матки, что приводит к прекращению контрацептивного действия. Частичная экспульсия может уменьшить эффективность препарата Мирена®. Поскольку препарат Мирена® уменьшает менструальную кровопотерю, ее увеличение может указывать на экспульсию ВМС. Женщине рекомендуется проверять нити пальцами, например, во время приема душа. Если женщина обнаружила признаки смещения или выпадения ВМС или не нащупала нитей, следует избегать половых актов или применять другие методы контрацепции, а также как можно быстрее обратиться к врачу.

При неправильном положении в полости матки ВМС должна быть удалена. В это же время может быть установлена новая система.

Необходимо объяснить женщине, как проверять нити препарата Мирена®.

Перфорация и пенетрация

Перфорация или пенетрация тела или шейки матки ВМС происходит редко, в основном во время установки, и может снизить эффективность препарата Мирена®. В этих случаях систему следует удалить. При задержке диагностирования перфорации и миграции ВМС могут наблюдаться осложнения, такие как спайки, перитонит, кишечная непроходимость, перфорация кишечника, абсцессы или эрозии смежных внутренних органов. Риск перфорации матки повышен у женщин при грудном вскармливании. Возможно повышение риска перфорации при установке ВМС после родов и у женщин с фиксированным загибом матки.

Эктопическая беременность

Женщины с эктопической беременностью в анамнезе, перенесшие операции на маточных трубах или инфекцию органов малого таза подвержены более высокому риску эктопической беременности. Возможность эктопической беременности следует учитывать в случае боли внизу живота, особенно если она сочетается с прекращением менструаций, или когда у женщины с аменореей начинается кровотечение. Частота эктопической беременности при применении препарата Мирена® составляет примерно 0.1% в год. Абсолютный риск эктопической беременности у женщин, применяющих препарат Мирена®, является низким. Однако если у женщины с установленным препаратом Мирена® наступает беременность, относительная вероятность эктопической беременности выше.

Потеря нитей

Если при гинекологическом исследовании нити для удаления ВМС не удается обнаружить в области шейки матки, необходимо исключить беременность. Нити могут быть втянуты в полость матки или канал шейки матки и становиться вновь видимыми после очередной менструации. Если беременность исключена, месторасположение нитей обычно удается определить с помощью осторожного зондирования соответствующим инструментом. Если обнаружить нити не удается, возможно, что произошла экспульсия ВМС из полости матки. Чтобы определить правильность расположения системы, можно провести УЗИ. В случае его недоступности или безуспешности для определения локализации препарата Мирена® проводят рентгенологическое исследование.

Кисты яичников

Поскольку контрацептивный эффект препарата Мирена® обусловлен, главным образом, его местным действием, у женщин фертильного возраста обычно наблюдаются овуляторные циклы с разрывом фолликулов. Иногда атрезия фолликулов задерживается, и их развитие может продолжаться. Такие увеличенные фолликулы клинически невозможно отличить от кист яичника. О кистах яичников в качестве побочной реакции сообщалось приблизительно у 7% женщин, применявших препарат Мирена®. В большинстве случаев эти фолликулы не вызывают никаких симптомов, хотя иногда они сопровождаются болью внизу живота или болью при половом акте. Как правило, кисты яичников исчезают самостоятельно на протяжении двух-трех месяцев наблюдения. Если этого не произошло, рекомендуется продолжать наблюдение с помощью УЗИ, а также проведение лечебных и диагностических мероприятий. В редких случаях приходится прибегать к хирургическому вмешательству.

Вспомогательные вещества, содержащиеся в препарате Мирена®

Т-образная основа препарата Мирена® содержит бария сульфат, который становится видимым при рентгенологическом исследовании.

Необходимо иметь в виду, что препарат Мирена® не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не наблюдалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При данном способе применения передозировка невозможна.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно усиление метаболизма гестагенов при одновременном применении веществ, являющихся индукторами ферментов, особенно изоферментов системы цитохрома P450, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, таких как противосудорожные средства (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин) и средства для лечения инфекций (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз). Влияние этих препаратов на эффективность препарата Мирена® неизвестно, но предполагается, что оно несущественно, поскольку Мирена® оказывает, главным образом, местное действие.

При применении препарата Мирена® в комбинации с эстрогенами необходимо дополнительно учитывать информацию, указанную в инструкции по применению соответствующего эстрогена.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

МИРОЛЮТ® (MIROLUT)

MISOPROSTOL

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
ОБНИНСКАЯ химико-фармацевтическая компания ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

	1 таб.
мизопростол (в форме мизопростол-гипромеллозы)	200 мкг

Вспомогательные вещества: просолв (целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный) – 166 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 12 мг, магния стеарат – 2 мг.

4 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3, 4, 10) – пачки картонные.
4 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3, 4, 10) – пачки картонные.
10 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
20 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

МИРОПРИСТОН® (MIROPRISTONE)

MIFEPRISTONE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
ОБНИНСКАЯ химико-фармацевтическая компания ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки светло-желтого цвета или светло-желтого цвета с зеленоватым оттенком, плоскоцилиндрические, с риской и фаской.

	1 таб.
мифепристон	200 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 264.4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 54 мг, тальк – 16.2 мг, кальция стеарат – 5.4 мг.

2 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
3 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
3 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
2 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
3 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.
6 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

МИРЦЕРА® (MIRCERA®)

METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
или ROCHE DIAGNOSTICS GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и п/к введения в виде прозрачной, бесцветной или слегка желтоватой жидкости.

	1 шприц-тюбик (0.3 мл)
метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета	50 мкг
–"–	75 мкг
–"–	100 мкг

Вспомогательные вещества: L-метионин – 0.447 мг, натрия сульфат безводный – 1.704 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 0.414 мг, маннитол – 9 мг, полоксамер 188 – 0.03 мг, кислота хлористоводородная разбавленная или раствор натрия гидроксида – q.s. до pH 6.2, вода д/и.

0.3 мл – шприц-тюбики (1) в комплекте с иглой д/и стерильной – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

МИРЦЕРА®
метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета
50 мкг / 0.3 мл
раствор для внутривенного и подкожного введения
1 шприц-тюбик и 1 игла
Roche
МИРЦЕРА®
50 мкг / 0.3 мл
МИРЦЕРА®
метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета
100 мкг / 0.3 мл
раствор для внутривенного и подкожного введения
1 шприц-тюбик и 1 игла
Roche
МИРЦЕРА®
100 мкг / 0.3 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор гемопоэза. Препарат Мирцера® – химически синтезированный представитель нового класса активаторов рецепторов эритропоэтина длительного действия. Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета является ковалентным конъюгантом белка, полученного методом рекомбинантной ДНК, и линейного метоксиполиэтиленгликоля (ПЭГ). Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета отличается от эритропоэтина наличием амидной связи между N-концевой аминогруппой или ε-аминогруппой лизина, преимущественно Lys^{52} и Lys^{45}, и метоксиполиэтиленгликольбутановой кислотой. Молекулярная масса метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета составляет примерно 60 кДа, включая 30 кДа молекулярную массу ПЭГ.

Препарат Мирцера® обладает отличной от эритропоэтина активностью на уровне рецептора и характеризуется более длительной ассоциацией с рецептором и более быстрой диссоциацией от рецептора, сниженной специфической активностью in vitro и повышенной активностью in vivo, а также увеличенным $T_{1/2}$, что позволяет вводить препарат Мирцера® 1 раз в месяц.

Механизм действия

Препарат Мирцера® стимулирует эритропоэз при взаимодействии с эритропоэтиновыми рецепторами на клетках-предшественниках костного мозга. Являясь основным фактором роста, необходимым для созревания эритроцитов, естественный эритропоэтин вырабатывается почками и высвобождается в кровяное русло в ответ на гипоксию. В ответ на гипоксию эритропоэтин взаимодействует с клетками предшественниками эритроцитов и приводит к повышению образования эритроцитов.

Клиническая эффективность

Коррекция анемии отмечена у 97.5% и 94.1% пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), не находящихся на диализе, при терапии препаратом Мирцера® 1 раз в 2 недели и 1 раз в месяц, соответственно. В первые 8 недель терапии уровень гемоглобина превышал 130 г/л у 11.4% пациентов, получавших препарат Мирцера® 1 раз в 2 недели, и у 34% пациентов, получавших дарбэпоэтин альфа, и превышал 120 г/л у 25.8% пациентов, получавших препарат Мирцера® 1 раз в месяц, и у 47.7% пациентов, получавших дарбэпоэтин альфа. У 93.3% пациентов с ХБП, находящихся на диализе, при терапии препаратом Мирцера® отмечена коррекция анемии. У пациентов, находящихся на диализе, при переводе с терапии дарбэпоэтином альфа или эпоэтином на терапию препаратом Мирцера® сохраняется стабильный целевой уровень гемоглобина.

В группе поддерживающей терапии препаратом Мирцера® 1 раз в месяц доля пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, с ответом на терапию была значительно выше по сравнению с группой поддерживающей терапии дарбэпоэтином альфа 1 раз в месяц ($p<0.0001$).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические и фармакологические параметры позволяют вводить препарат Мирцера® 1 раз месяц в связи с увеличенным $T_{1/2}$.

$T_{1/2}$ после в/в введения препарата Мирцера® в 15-20 раз продолжительнее, чем при введении рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

Фармакокинетические параметры препарата изучались у здоровых добровольцев и у пациентов с анемией и ХБП, находящихся и не находящихся на диализе.

У пациентов с ХБП клиренс и V_d метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета не зависят от дозы.

Фармакокинетика препарата Мирцера® изучалась у пациентов с ХБП после однократного введения на 9 неделе и 19 или 21 неделе. Многократное введение не влияет на клиренс, V_d и биодоступность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета. Введение метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета 1 раз в 4 недели пациентам с ХБП не приводит к значимой кумуляции препарата, коэффициент кумуляции равен 1.03 при введении 1 раз в 4 недели. Коэффициент кумуляции при введении 1 раз в 2 недели равен 1.12. Результаты сравнения сывороточных концентраций метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета до и после проведения гемодиализа у пациентов с ХБП показали, что гемодиализ не оказывает влияние на фармакокинетику препарата. У больных с ХБП, получающих и не получающих диализ, различия в фармакокинетике отсутствовали.

Фармакокинетика, фармакодинамика и местная переносимость не зависят от места п/к инъекции препарата (плечо, передняя поверхность бедра, передняя брюшная стенка), что подтверждается результатами исследования, проведенного на здоровых добровольцах. На основании данных результатов эти места одинаково подходят для п/к введения препарата Мирцера®.

Всасывание

Время достижения C_{max} в сыворотке метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета при п/к введении пациентам с ХБП, находящимся на диализе, – 72 ч (медиана) и 95 ч – после введения пациентам, не находящимся на диализе. Абсолютная биодоступность метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов, находящихся на диализе, и у пациентов, не находящихся на диализе, составляет 62% и 54% соответственно.

Распределение

У пациентов с ХБП V_d составляет 5 л.

Выведение

$T_{1/2}$ метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета при в/в введении составляет 134 ч (или 5.6 сут), а полный системный клиренс 0.494 мл/ч/кг. $T_{1/2}$ препарата при п/к введении – 139 ч у пациентов, находящихся на диализе, и 142 ч – у пациентов, не находящихся на диализе.

Фармакокинетика у специальных групп пациентов

Печеночная недостаточность: фармакокинетика метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и у здоровых добровольцев не отличается.

Другие особые группы пациентов: не требуется коррекции начальной дозы метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета в зависимости от расы, пола и возраста пациента. У пациентов 65 лет и старше изменение начальной дозы не требуется.

У пациентов, находящихся и не находящихся на диализе, различия в фармакокинетике препарата отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ

– анемия при хронической почечной недостаточности (по классификации NKF K/DOQI – при хронической болезни почек).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Учитывая более длительный $T_{1/2}$, препарат Мирцера® должен вводиться реже, чем другие стимуляторы эритропоэза.

Лечение препаратом Мирцера® необходимо начинать только под наблюдением специалиста.

Правила хранения раствора в амбулаторных и стационарных условиях

Раствор препарата Мирцера® стерилен и не содержит консервантов. Применять следует только прозрачный бесцветный или слегка желтоватого цвета раствор, не содержащий видимых примесей. Перед введением раствор доводят до комнатной температуры, если препарат хранился в холодильнике.

Шприц-тюбик может храниться в течение 1 месяца при комнатной температуре (не выше 30°С) и должен быть использован в течение этого месяца.

Флакон может храниться в течение 7 дней при комнатной температуре (не выше 25°С) и должен быть использован в течение этих 7 дней.

Неиспользованный раствор должен быть уничтожен. Каждый флакон или шприц-тюбик можно использовать только однократно. Не встряхивать.

Флаконы и шприц-тюбики следует хранить в картонной пачке в соответствии с требованиями по хранению.

Способ применения

Препарат можно вводить как п/к, так и в/в, в зависимости от клинических предпочтений.

П/к препарат вводят в область плеча, переднюю поверхность бедра или переднюю брюшную стенку. Все указанные области введения одинаково подходят для п/к инъекций.

Содержание гемоглобина следует контролировать 1 раз в 2 недели до его стабилизации и периодически после стабилизации.

Стандартный режим дозирования

Пациенты, не получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Пациенты, не находящиеся на диализе. Рекомендуемая начальная доза: 1.2 мкг/кг п/к 1 раз в месяц, целевой гемоглобин >110 г/л (6.83 ммоль/л). Возможен альтернативный режим дозирования препарата Мирцера® в начальной дозе 0.6 мкг/кг в/в или п/к 1 раз в 2 недели, целевой гемоглобин >110 г/л (6.83 ммоль/л).

Пациенты, находящиеся на диализе. Рекомендуемая начальная доза: 0.6 мкг/кг в/в или п/к 1 раз в 2 недели, целевой гемоглобин >110 г/л (6.83 ммоль/л).

Дозу препарата Мирцера® можно увеличить на 25-50% от предыдущей, если спустя месяц повышение гемоглобина составляет менее 10 г/л (0.621 ммоль/л). Дальнейшее увеличение дозы примерно на 25-50% можно проводить с интервалами 1 раз в месяц до достижения индивидуального целевого гемоглобина.

Дозу препарата Мирцера® уменьшают на 25-50% от предыдущей, если спустя месяц увеличение гемоглобина составляет более 20 г/л (1.24 ммоль/л). Если гемоглобин превышает 130 г/л (8.07 ммоль/л), то терапию необходимо прервать до снижения гемоглобина менее 130 г/л (8.07 ммоль/л) и затем возобновить, в дозе 50% от предыдущей. При целевом гемоглобине 120 г/л доза препарата изменяется на 25%.

После прекращения терапии гемоглобин снижается примерно на 3.5 г/л (0.22 ммоль/л) в неделю. При достижении целевого гемоглобина >110 г/л (6.83 ммоль/л) пациентов, получающих терапию препаратом Мирцера® 1 раз в 2 недели, можно перевести на режим введения препарата 1 раз в месяц в дозе, превышающей предыдущую в 2 раза. Коррекцию дозы препарата проводят не чаще 1 раза в месяц.

Пациенты, получающие стимулятор эритропоэза в настоящее время

Пациентов, получающих другой стимулятор эритропоэза, можно перевести на терапию препаратом Мирцера® с режимом введения 1 раз в месяц или 1 раз в 2 недели п/к или в/в.

Начальная доза зависит от недельной дозы ранее вводимого препарата – дарбэпоэтина альфа или эпоэтина (альфа или бета) (Таблицы 1 и 2). Первую инъекцию препарата Мирцера® проводят в день следующей запланированной инъекции ранее применявшегося дарбэпоэтина альфа или эпоэтина (альфа или бета).

Таблица 1. Переход с эпоэтина (альфа или бета).

Предшествующая недельная доза эпоэтина (ЕД/неделя)	Доза препарата Мирцера®	
	1 раз в месяц (мкг/месяц)	1 раз в 2 недели (мкг/2 недели)
<8000	120	60
8000-16 000	200	100
>16 000	360	180

Таблица 2. Переход с дарбэпоэтина альфа.

Предшествующая недельная доза дарбэпоэтина альфа (мкг/неделя)	Доза препарата Мирцера®	
	1 раз в месяц (мкг/месяц)	1 раз в 2 недели (мкг/2 недели)
<40	120	60
40-80	200	100
>80	360	180

Если для поддержания целевого гемоглобина выше 110 г/л (6.83 ммоль/л) требуется коррекция дозы, то месячную дозу можно изменить на 25%.

Дозу препарата Мирцера® уменьшают на 25-50% от предыдущей, если спустя месяц увеличение гемоглобина составляет более 20 г/л (1.24 ммоль/л). Если гемоглобин превышает 130 г/л (8.07 ммоль/л), то терапию необходимо прервать до снижения гемоглобина до уровня менее 130 г/л (8.07 ммоль/л) и затем возобновить, в дозе 50% от предыдущей.

При целевом гемоглобине 120 г/л доза препарата изменяется на 25%.

После прекращения терапии гемоглобин снижается примерно на 3.5 г/л (0.22 ммоль/л) в неделю.

Коррекцию дозы препарата проводят не чаще 1 раза в месяц.

Перерыв в лечении

Лечение анемии, в т.ч. и терапия препаратом Мирцера®, обычно бывает долговременным. Но при необходимости терапия препаратом Мирцера® может быть прервана в любой момент.

Пропущенная доза

Пропущенную однократную инъекцию препарата Мирцера® необходимо ввести как можно скорее и далее вводить препарат с предписанной частотой дозирования.

Дозирование в особых случаях

У пациентов с печеночной недостаточностью любой степени тяжести не требуется коррекции начальной дозы препарата и режима дозирования.

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) не требуется коррекции начальной дозы препарата.

Применение препарата Мирцера® у **детей и подростков до 18 лет** не рекомендуется, в связи с недостаточными данными по безопасности и эффективности препарата у данной категории пациентов.

Инструкция по обращению со шприц-тюбиком

1.Вынуть прозрачную контурную ячейковую упаковку с лекарственным препаратом из картонной пачки, не вскрывая защитную пленку.

2.Тщательно вымыть руки теплой водой с мылом.

3.Снять защитную пленку с контурной ячейковой упаковки, достать шприц-тюбик и прозрачный пластмассовый контейнер с иглой.

4.Удерживая контейнер с иглой, отсоединить колпачок, сделав вращательное движение по часовой стрелке. Снять колпачок с верхней части контейнера с иглой.

5.Удерживая шприц-тюбик, снять резиновый наконечник, предварительно согнув и потянув.

6.Удерживая прозрачный контейнер с иглой, плотно вставить иглу в шприц-тюбик.

Подготовка и проведение инъекции

1.Для введения лекарственного препарата выбрать одно из рекомендуемых мест: передняя брюшная стенка, исключая область вокруг пупка, передняя поверхность середины бедра или наружная поверхность плеча. Не вводить лекарственный препарат в родимые пятна, ткани рубцов, гематомы или в пупок, в места с уплотнениями и/или реакцией после предшествующих инъекций. Следует каждый раз менять места введения препарата. Избегать участков, которые могут подвергаться раздражению ремнем или поясом одежды.

2.Тщательно обработать кожу в месте инъекции тампоном, смоченным спиртом. Подождать пока обработанный участок подсохнет.

3.Аккуратно удерживая шприц-тюбик, не нажимая на поршень, осторожно снять прозрачный контейнер с иглы.

4.Двумя пальцами собрать кожу в складку в месте предполагаемой инъекции. Ввести иглу в кожную складку под прямым углом.

5.Медленно ввести весь лекарственный препарат, плавно давя на поршень. ***Не прекращать давить на поршень шприц-тюбика, пока не извлечется игла из кожи.***

6.После введения всей дозы вынуть иглу из кожи, не отпуская поршень шприц-тюбика.

7.Отпустив поршень, высвободится защитное устройство и закроет иглу.

8.Прижать ватным тампоном место введения лекарственного препарата. При необходимости заклеить место инъекции пластырем.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Клинические исследования

При применении препарата Мирцера® возникновение нежелательных реакций возможно примерно у 6% пациентов. Наиболее частой из них является повышение АД (часто).

Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории: часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000).

Нежелательные реакции, связанные с терапией препаратом Мирцера®, зарегистрированные в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ХБП

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение АД; нечасто – тромбоз шунта; редко – приливы.

Со стороны ЦНС: нечасто – головная боль; редко – гипертензивная энцефалопатия.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности.

Со стороны кожи и ее придатков: редко – макулопапулезная сыпь (серьезная нежелательная реакция).

Все другие нежелательные реакции, связанные с терапией препаратом Мирцера®, сообщались редко и в большинстве случаев были легкой или средней степени тяжести. Данные нежелательные реакции могут быть обусловлены сопутствующими заболеваниями.

Изменения лабораторных показателей

В клинических исследованиях в ходе терапии препаратом Мирцера® наблюдалось незначительное снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений. У 7.5% пациентов, получавших терапию препаратом Мирцера®, и у 4.4% пациентов, получавших терапию другими стимуляторами эритропоэза, наблюдалась тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<100 \times 10^9$/л).

Постмаркетинговые наблюдения

При применении препарата Мирцера® сообщалось о парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), вызванной образованием нейтрализующих антител к эритропоэтину. В остальном профиль безопасности препарата соответствовал нежелательным реакциям, зарегистрированным при применении препарата Мирцера® в клинических исследованиях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- гиперчувствительность к метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтину бета или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует применять при беременности, в период грудного вскармливания, при гемоглобинопатии, эпилепсии, тромбоцитозе (число тромбоцитов более 500×10^9/л), поскольку безопасность и эффективность препарата Мирцера® для данных групп изучены недостаточно.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность и эффективность применения препарата Мирцера® при беременности изучены недостаточно.

Результаты исследований, проведенных на животных, свидетельствуют о том, что препарат Мирцера® не оказывает прямого или косвенного вредного действия в отношении беременности, эмбрионального/фетального развития, родов или постнатального развития. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Мирцера® беременным.

Неизвестно, выводится ли метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета с грудным молоком у человека. В исследовании на животных показано, что метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета выводится с грудным молоком. Вопрос о прекращении кормления грудью или отмене терапии должен решаться в зависимости от важности лечения для матери и грудного вскармливания для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала и во время лечения препаратом Мирцера® необходимо исключить дефицит железа.

Дополнительная терапия железом рекомендуется, если содержание ферритина в сыворотке крови ниже 100 мкг/л или насыщение трансферрина железом ниже 20%.

Отсутствие эффекта: наиболее частыми причинами неполного ответа на лечение средствами, стимулирующими эритропоэз, являются дефицит железа, воспаление, хроническая кровопотеря, фиброз костного мозга, резкое увеличение концентрации алюминия, обусловленное гемодиализом, дефицит фолиевой кислоты или витамина B_{12}, гемолиз. Если все перечисленные состояния исключены и у больного наблюдается внезапное снижение гемоглобина, ретикулоцитопения и обнаруживаются антитела к эритропоэтину, необходимо провести исследование костного мозга для исключения ПККА.

При развитии ПККА терапию препаратом Мирцера® необходимо прекратить и пациентов не следует переводить на терапию другими стимуляторами эритропоэза.

На фоне терапии стимуляторами эритропоэза, в т.ч. при применении препарата Мирцера®, сообщалось о случаях развития ПККА, вызванной антителами к эритропоэтину. Антитела обладают перекрестной реакцией со всеми стимуляторами эритропоэза. Не следует переводить на терапию препаратом Мирцера® пациентов с подтвержденными антителами к эритропоэтину или подозрением на их наличие.

Повышение АД: до начала и во время лечения препаратом Мирцера®, как и другими стимуляторами эритропоэза, необходимо контролировать АД. Если АД не удается контролировать медикаментозно, необходимо снизить дозу или приостановить терапию препаратом Мирцера®.

Эффект на опухолевый рост: препарат Мирцера®, как и другие лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз, является фактором роста, который в основном стимулирует образование эритроцитов. Эритропоэтиновые рецепторы могут присутствовать на поверхности различных опухолевых клеток. Возможно, что средства, стимулирующие эритропоэз (как и другие факторы роста), могут стимулировать рост злокачественного образования любого типа.

При применении эпоэтинов у пациентов с различными злокачественными опухолями, в т.ч. головы и шеи, молочной железы, наблюдалось увеличение летальности, причины которой неясны.

Следует проявлять осторожность при применении препарата Мирцера® у пациентов с гемоглобинопатиями, эпилепсией, тромбоцитозом (число тромбоцитов более 500×10^9/л), поскольку безопасность и эффективность препарата для данных групп не изучены.

Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Доклинические данные по безопасности

Канцерогенность: долгосрочные исследования по изучению канцерогенности у животных не проводились. Препарат Мирцера® не вызвал пролиферативного ответа in vitro, при этом связывание препарата Мирцера® наблюдалось только в клетках-мишенях (клетках предшественниках в костном мозге).

Нарушение фертильности: исследования на животных не выявили какого-либо отрицательного влияния препарата на фертильность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводились. Исходя из механизма действия и профиля безопасности, препарат Мирцера® не обладает таким действием.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Препарат Мирцера® обладает широким терапевтическим диапазоном, при инициации терапии следует принимать во внимание индивидуальный ответ на терапию. Возможен чрезмерный фармакодинамический ответ, т.е. чрезмерный эритропоэз. При высоком уровне гемоглобина необходимо временно прервать терапию препаратом Мирцера®. При необходимости может быть проведена флеботомия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследований по изучению взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось. Полученные до настоящего времени данные не выявили какого-либо взаимодействия препарата Мирцера® с другими препаратами, а также не выявлено признаков влияния других препаратов на фармакокинетику и фармакодинамику препарата Мирцера®.

Фармацевтическое взаимодействие

Не следует смешивать метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета с другими лекарственными средствами или инъекционными растворами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 3 года.

Препарат не следует использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

МИТОТАКС® (MITOTAX)

PACLITAXEL

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной, бесцветной или бледно-желтой, слегка вязкой жидкости.

	1 мл	1 фл.
паклитаксел	6 мг	30 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилгидроксистеарат, этанол, лимонная кислота.

5 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной, бесцветной или бледно-желтой, слегка вязкой жидкости.

	1 мл	1 фл.
паклитаксел	6 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилгидроксистеарат, этанол, лимонная кислота.

16.7 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной, бесцветной или бледно-желтой, слегка вязкой жидкости.

	1 мл	1 фл.
паклитаксел	6 мг	250 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилгидроксистеарат, этанол, лимонная кислота.

41.7 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной, бесцветной или бледно-желтой слегка вязкой жидкости.

	1 мл	1 фл.
паклитаксел	6 мг	300 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилгидроксистеарат, этанол, лимонная кислота.

50 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

МОВАЛИС® (MOVALIS®)

MELOXICAM

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG
(Германия)
или BOEHRINGER INGELHEIM ELLAS A.E. (Греция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от бледно-желтого до желтого цвета, круглые, одна сторона выпуклая со скошенным краем, на выпуклой стороне – логотип фирмы, на другой стороне – код и вогнутая риска; допускается шероховатость таблеток.

	1 таб.
мелоксикам	7.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат – 15 мг, лактозы моногидрат – 23.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 102 мг, повидон К25 – 10.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.5 мг, кросповидон – 16.3 мг, магния стеарат – 1.7 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки от бледно-желтого до желтого цвета, круглые, одна сторона выпуклая со скошенным краем, на выпуклой стороне – логотип фирмы, на другой стороне – код и вогнутая риска; допускается шероховатость таблеток.

	1 таб.
мелоксикам	15 мг

Вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат – 30 мг, лактозы моногидрат – 20 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 87.3 мг, повидон К25 – 9 мг, кремния диоксид коллоидный – 3 мг, кросповидон – 14 мг, магния стеарат – 1.7 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления.

Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов – известных медиаторов воспаления.

Мелоксикам in vivo ингибирует синтез простагландинов в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках. Эти раз-

Мовалис®
мелоксикам
15 мг
Для приема внутрь
10 таблеток
Boehringer Ingelheim

личия связаны с более селективным ингибированием ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1. Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтический эффект НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть причиной побочных действий со стороны желудка и почек.

Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как in vitro, так и in vivo. Селективная способность мелоксикама ингибировать ЦОГ-2 показана при использовании в качестве тест-системы цельной крови человека in vitro. Установлено, что мелоксикам (в дозах 7.5 мг и 15 мг) активнее ингибировал ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее влияние на продукцию простагландина E_2, стимулируемую липополисахаридом (реакция, контролируемая ЦОГ-2), чем на продукцию тромбоксана, участвующего в процессе свертывания крови (реакция, контролируемая ЦОГ-1). Эти эффекты зависели от величины дозы. В исследованиях ex vivo показано, что мелоксикам (в дозах 7.5 мг и 15 мг) не оказывал влияния на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения.

В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны ЖКТ в целом возникали реже при приеме мелоксикама 7.5 мг и 15 мг, чем при приеме других НПВП, с которыми проводилось сравнение. Это различие в частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ, в основном, связано с тем, что при приеме мелоксикама реже наблюдались такие явления как диспепсия, рвота, тошнота, абдоминальные боли. Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые были связаны с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Мелоксикам хорошо всасывается из ЖКТ, о чем свидетельствует высокая абсолютная биодоступность (90%) после приема внутрь. После однократного применения мелоксикама C_{max} в плазме достигается в течение 5-6 ч. Одновременный прием пищи и неорганических антацидов не изменяет всасывание. При использовании препарата внутрь (в дозах 7.5 и 15 мг) его концентрации пропорциональны дозам. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается в пределах 3-5 дней. Диапазон различий между C_{max} и C_{min} препарата после его приема 1 раз/сут относительно невелик и составляет 0.4-1.0 мкг/мл при использовании дозы 7.5 мг, а при использовании дозы 15 мг – 0.8-2.0 мкг/мл (приведены, соответственно, значения C_{min} и C_{max} в период устойчивого состояния фармакокинетики), хотя отмечались и значения, выходящие за указанный диапазон. C_{max} в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики достигается в течение 5-6 ч после приема внутрь.

Распределение

Мелоксикам очень хорошо связывается с белками плазмы, особенно с альбумином (99%). Проникает в синовиальную жидкость, концентрация в синовиальной жидкости составляет примерно 50% концентрации в плазме. V_d после многократного приема внутрь мелоксикама (в дозах от 7.5 мг до 15 мг) составляет около 16 л, с коэффициентом вариации от 11 до 32%.

Метаболизм

Мелоксикам почти полностью метаболизируется в печени с образованием 4 фармакологически неактивных производных. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы), образуется путем окисления промежуточного метаболита, 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также экскретируется, но в меньшей степени (9% от величины дозы). Исследования in vitro показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет изофермент CYP2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих соответственно 16% и 4% от величины дозы препарата) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует.

Выведение

Выводится в равной степени через кишечник и почками, преимущественно в виде метаболитов. В неизмененном виде с калом выводится менее 5% от величины суточной дозы, в моче в неизмененном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Средний $T_{1/2}$ мелоксикама варьирует от 13 до 25 ч. Плазменный клиренс составляет в среднем 7-12 мл/мин после однократного приема мелоксикама.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Недостаточность функции печени, а также слабо выраженная почечная недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает. Скорость выведения мелоксикама из организма значительно выше у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью. Мелоксикам хуже связывается с белками плазмы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. При терминальной почечной недостаточности увеличение V_d может привести к более высоким концентрациям свободного мелоксикама, поэтому у этих пациентов суточная доза не должна превышать 7.5 мг.

Пожилые пациенты по сравнению с молодыми пациентами имеют сходные фармакокинетические показатели. У пожилых пациентов средний плазменный клиренс в период равновесного состояния фармакокинетики немного ниже, чем у молодых пациентов. У женщин пожилого возраста более высокие значения AUC и более длинный $T_{1/2}$, по сравнению с молодыми пациентами обоих полов.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическое лечение:
- остеоартроз (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в т.ч. с болевым компонентом;
- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При *остеоартрите* суточная доза составляет 7.5 мг, при необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг/сут.

При *ревматоидном артрите* препарат назначают в дозе 15 мг/сут, в зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7.5 мг/сут.

При *анкилозирующем спондилите* препарат назначают в дозе 15 мг/сут, в зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7.5 мг/сут.

У **пациентов с повышенным риском побочных реакций** рекомендуется начинать лечение с дозы 7.5 мг.

У **пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе,** доза препарата Мовалис® не должна превышать 7.5 мг/сут.

Так как потенциальный риск побочных реакций зависит от величины дозы и продолжительности лечения следует использовать максимально возможные низкие дозы и длительность применения.

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг.

Максимальная доза у **подростков** составляет 0.25 мг/кг.

Как правило, препарат должен применяться только у подростков старше 12 лет и взрослых. Общую суточную дозу следует принимать в 1 прием, во время еды, запивая водой или другой жидкостью.

Комбинированное применение

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП. Суммарная суточная доза препарата Мовалис®, применяемого в виде разных лекарственных форм не должна превышать 15 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже описаны побочные эффекты, связь которых с применением препарата Мовалис®, расценивалась как возможная.

Внутри системно-органных классов по частоте возникновения побочных эффектов используются следующие категории: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); не установлено.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия; редко – изменение числа клеток крови, включая изменения лейкоцитарной формулы, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: частота не установлена – анафилактический шок, анафилактоидные/анафилактические реакции; нечасто – другие реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, сонливость.

Со стороны психики: часто – изменения настроения; частота не установлена – спутанность сознания, дезориентация.

Со стороны органов чувств: нечасто – вертиго; редко – конъюнктивит, нарушения зрения, включая нечеткость зрения, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто – скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка, транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина); редко – гастродуоденальные язвы, колит, эзофагит; очень редко – перфорация ЖКТ, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – ангионевротический отек, зуд, кожная сыпь; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница; очень редко – буллезный дерматит, многоформная эритема; частота не установлена – фотосенсибилизация.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхиальная астма (у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение АД, чувство "прилива" крови к лицу; редко – сердцебиение.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови), нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; очень редко – острая почечная недостаточность.

Совместное применение с лекарственными средствами, угнетающими костный мозг (например, метотрексат) может спровоцировать цитопению.

Желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация могут приводить к летальному исходу.

Как и для других НПВП не исключена возможность появления интерстициального нефрита, гломерулонефрита, почечного медуллярного некроза, нефротического синдрома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные;
- воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, КК менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), прогрессирующее заболевание почек;
- активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенное цереброваскулярное кровотечение или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови;
- выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность;
- терапия периоперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- детский возраст до 12 лет;
- редкая наследственная непереносимость галактозы (в максимальной суточной дозе препарата с дозой мелоксикама 7.5 мг и 15 мг содержится 47 мг и 20 мг лактозы соответственно);
- гиперчувствительность к активному ингредиенту или вспомогательным компонентам препарата (существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП).

С *осторожностью:*
- заболевания ЖКТ в анамнезе (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания печени);
- застойная сердечная недостаточность;
- почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин);
- ИБС;
- цереброваскулярные заболевания;
- дислипидемия/гиперлипидемия;
- сахарный диабет;
- сопутствующая терапия следующими препаратами: пероральные ГКС, антикоагулянты (в т.ч. варфарин), антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин);
- заболевания периферических артерий;

– пожилой возраст;
– длительное использование НПВП;
– курение;
– частое употребление алкоголя.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Мовалис® противопоказано при беременности.

Известно, что НПВП проникают в грудное молоко, поэтому применение препарата Мовалис® в период кормления грудью противопоказано.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/простагландина, Мовалис® может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Мелоксикам может приводить к задержке овуляции. В связи с этим у женщин, имеющих проблемы с зачатием и проходящим обследование по поводу подобных проблем, рекомендуется отмена приема препарата Мовалис®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с заболеваниями ЖКТ должны регулярно наблюдаться. При возникновении язвенного поражения ЖКТ или желудочно-кишечного кровотечения Мовалис® необходимо отменить.

Желудочно-кишечное кровотечение, язвы и перфорации могут возникать в ходе лечения в любое время как при наличии настораживающих симптомов или сведений о серьезных желудочно-кишечных осложнениях в анамнезе, так и при отсутствии этих признаков. Последствия данных осложнений в целом более серьезны у лиц пожилого возраста.

При применении НПВП могут развиваться такие серьезные реакции со стороны кожи, как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Поэтому следует уделять особое внимание пациентам, сообщающим о развитии нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек, а также реакций повышенной чувствительности к препарату, особенно, если подобные реакции наблюдались в течение предыдущих курсов лечения. Развитие подобных реакций наблюдается, как правило, в течение первого месяца лечения. В случае появления первых признаков кожной сыпи, изменения слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности должен рассматриваться вопрос о прекращении применения препарата Мовалис®.

Описаны случаи при приеме НПВП повышения риска развития серьезных сердечно-сосудистых тромбозов, инфаркта миокарда, приступа стенокардии, возможно со смертельным исходом. Такой риск повышается при длительном применении препарата, а также у пациентов с выше указанными заболеваниями в анамнезе и предрасположенных к таким заболеваниям.

НПВП ингибируют в почках синтез простагландинов, которые участвуют в поддержании почечной перфузии. Применение НПВП у пациентов со сниженным почечным кровотоком или уменьшенным ОЦК может привести к декомпенсации скрыто протекающей почечной недостаточности. После отмены НПВП функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня. В наибольшей степени риску развития этой реакции подвержены пожилые пациенты, пациенты, у которых отмечается дегидратация, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или острые нарушения функции почек, пациенты, одновременно принимающие диуретические средства, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, которые ведут к гиповолемии. У таких пациентов в начале терапии следует тщательно контролировать диурез и функцию почек.

Применение НПВП совместно с диуретиками может приводить к задержке натрия, калия и воды, а также к снижению натрийуретического действия мочегонных средств. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно усиление признаков сердечной недостаточности или гипертензии. Поэтому необходим тщательный контроль состояния таких пациентов, а также у них должна поддерживаться адекватная гидратация. До начала лечения необходимо исследование функции почек.

В случае проведения комбинированной терапии следует также контролировать функцию почек.

При использовании препарата Мовалис® сообщалось об эпизодическом повышении уровня трансаминаз или других показателей функции печени в сыворотке крови. В большинстве случаев это повышение было небольшим и преходящим. Если выявленные изменения существенны или не уменьшаются со временем, Мовалис® следует отменить и проводить наблюдение за выявленными лабораторными изменениями.

Ослабленные или истощенные пациенты могут хуже переносить нежелательные явления, поэтому таким пациентам требуется тщательное наблюдение.

Мелоксикам, также как и другие НПВП, может маскировать симптомы инфекционного заболевания.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/простагландина, Мовалис® может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, имеющим трудности с зачатием. В связи с этим у женщин, проходящих обследование по этому поводу, рекомендуется отмена приема препарата Мовалис®.

У пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью (КК более 25 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

У пациентов с циррозом печени (компенсированным) коррекции дозы не требуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения, сонливости, нарушения зрения или других нарушений со стороны ЦНС. Пациентам следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных о случаях, связанных с передозировкой препарата накоплено недостаточно. Вероятно, будут присутствовать *симптомы*, свойственные передозировке НПВП, в тяжелых случаях: сонливость, нарушения сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения АД, остановка дыхания, асистолия.

Лечение: антидот не известен, в случае передозировки препарата следует провести эвакуацию содержимого желудка и общую поддерживающую терапию. Колестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с мелоксикамом других ингибиторов синтеза простагландинов, в т.ч. ГКС и салицилатов (ацетилсалициловая кислота), увеличивается риск образования язв ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений вследствие синергизма действия. Совместное применение мелоксикама и других НПВП не рекомендуется.

Антикоагулянты для приема внутрь, гепарин для системного применения, тромболитические средства при одновременном применении с мелоксикамом повышают риск развития кровотечения. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

Антитромбоцитарные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина при одновременном применении с мелоксикамом повышают риск развития кровотечения. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль свертывающей системой крови.

НПВП повышают уровень лития в плазме, посредством уменьшения выведения его почками. Одновременное применение мелоксикама с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется тщательный контроль концентрации лития в плазме в течение всего курса применения препаратов лития.

НПВП могут уменьшать канальцевую секрецию метотрексата, тем самым, повышая его концентрацию в плазме. Одновременное применение мелоксикама и метотрексата (в дозе более 15 мг в неделю) не рекомендуется. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль функции почек и формулой крови. Мелоксикам может усиливать гематологическую токсичность метотрексата, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При совместном применении мелоксикама и метотрексата в течении 3-х дней возрастает риск повышения токсичности последнего.

Есть данные, что НПВП могут снижать эффективность внутриматочных контрацептивных устройств, однако это не доказано.

Применение НПВП на фоне приема диуретиков в случае обезвоживания пациентов сопровождается риском развития острой почечной недостаточности.

НПВП снижают эффект антигипертензивных средств (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, вазодилататоры, диуретики), вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами.

Совместное применение НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II усиливает эффект снижения клубочковой фильтрации. У пациентов с нарушением функции почек это может привести к развитию острой почечной недостаточности.

Колестирамин, связывая мелоксикам в ЖКТ, приводит к его более быстрому выведению.

НПВП, оказывая действие на почечные простагландины, могут усиливать нефротоксичность циклоспорина.

При использовании совместно с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать CYP2C9 и/или CYP3A4 (или метаболизируются при участии этих ферментов), следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия.

Нельзя исключить возможность взаимодействия с гипогликемическими препаратами для приема внутрь.

При одновременном применении антацидов, циметидина, дигоксина и фуросемида, значимого фармакокинетического взаимодействия выявлено не было.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

МОВАЛИС® (MOVALIS®) суспензия для приема внутрь

MELOXICAM

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для приема внутрь желтоватого цвета с зеленым оттенком, вязкая.

	5 мл
мелоксикам	7.5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 50 мг, гиэтеллоза – 5 мг, сорбитол 70% – 1750 мг, глицерол 85% – 750 мг, ксилитол – 750 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 100 мг, натрия сахаринат – 500 мкг, натрия бензоат – 7.5 мг, лимонной кислоты моногидрат – 6 мг, ароматизатор малиновый – 10 мг, вода очищенная – 2463.5 мг.

100 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с ложкой дозировочной – пачки картонные.

Мовалис®
мелоксикам
7,5 мг/5 мл
Суспензия для приема внутрь
100 мл
Boehringer Ingelheim
Мовалис®
7,5 мг/5 мл
Суспензия для приема внутрь
100 мл
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие. Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления.

Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов – известных медиаторов воспаления.

Мелоксикам in vivo ингибирует синтез простагландинов в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках.

Эти различия связаны с более селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтические действия НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть ответственно за побочные действия со стороны желудка и почек.

Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как in vitro, так и in vivo. Селективная способность мелоксикама ингибировать ЦОГ-2 показана при использовании в качестве тест-системы цельной крови человека in vitro. Установлено, что мелоксикам (в дозах 7.5 мг и 15 мг) активнее ингибировал ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее влияние на продукцию простагландина E_2, стимулируемую липополисахаридом (реакция, контролируемая ЦОГ-2), чем на продукцию тромбоксана, участвующего в процессе свертывания крови (реакция, контролируемая ЦОГ-1). Эти эффекты зависели от величины дозы. В исследованиях ex vivo показано, что мелоксикам (в дозах 7.5 мг и 15 мг) не оказывал влияния на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения.

В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны ЖКТ в целом возникали реже при приеме мелоксикама 7.5 мг и 15 мг, чем при приеме других НПВП, с которыми проводилось сравнение. Это различие в частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ, в основном, связано с тем, что при приеме мелоксикама реже наблюдались такие явления как диспепсия, рвота, тошнота, абдоминальные боли. Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые были связаны с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Мелоксикам хорошо всасывается из ЖКТ, о чем свидетельствует высокая абсолютная биодоступность (90%) после приема внутрь. После однократного применения мелоксикама C_{max} в плазме достигается в течение 2 ч. Одновременный прием пищи и неорганических антацидов не изменяет всасывание. При использовании препарата внутрь (в дозах 7.5 мг и 15 мг) его концентрации пропорциональны дозам. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается в пределах 3-5 дней. Диапазон различий между C_{max} и C_{min} препарата после его приема 1 раз/сут относительно невелик и составляет при использовании дозы 7.5 мг 0.4-1.0 мкг/мл, а при использовании дозы 15 мг – 0.8-2.0 мкг/мл (приведены, соответственно, значения C_{min} и C_{min} в период устойчивого состояния фармакокинетики), хотя отмечались и значения, выходящие за указанный диапазон. C_{max} в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики достигается в течение 5-6 ч после приема внутрь.

Распределение

Мелоксикам очень хорошо связывается с белками плазмы, особенно с альбумином (99%). Проникает в синовиальную жидкость, концентрация в синовиальной жидкости составляет примерно 50% концентрации в плазме. V_d после многократного приема внутрь мелоксикама (в дозах от 7.5 мг до 15 мг) составляет около 16 л, с коэффициентом вариации от 11 до 32%.

Метаболизм

Мелоксикам почти полностью метаболизируется в печени с образованием 4 фармакологически неактивных производных. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы), образуется путем окисления промежуточного метаболита, 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также экскретируется, но в меньшей степени (9% от величины дозы). Исследования in vitro показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет изофермент CYP2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих соответственно 16% и 4% от величины дозы препарата) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует.

Выведение

Выводится в равной степени через кишечник и почками, преимущественно в виде метаболитов. В неизмененном виде с калом выводится менее 5% от величины суточной дозы, в моче в неизмененном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Средний $T_{1/2}$ мелоксикама варьирует от 13 до 25 ч. Плазменный клиренс составляет в среднем 7-12 мл/мин после однократного приема мелоксикама.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Недостаточность функции печени, а также слабо выраженная почечная недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает. Скорость выведения мелоксикама из организма значительно выше у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью. Мелоксикам хуже связывается с белками плазмы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. При терминальной почечной недостаточности увеличение V_d может привести к более высоким концентрациям свободного мелоксикама, поэтому у этих пациентов суточная доза не должна превышать 7.5 мг.

Пожилые пациенты по сравнению с молодыми пациентами имеют сходные фармакокинетические показатели. У пожилых пациентов средний плазменный клиренс в период равновесного состояния фармакокинетики немного ниже, чем у молодых пациентов. У женщин пожилого возраста более высокие значения AUC и более длинный $T_{1/2}$, по сравнению с молодыми пациентами обоих полов.

Во время исследования мелоксикама у детей была изучена фармакокинетика препарата в дозах, применявшихся из расчета 0.25 мг/кг. При сравнении показателей у детей разного возраста (2-6 лет, n=7 и 7-14 лет, n=11) установлена тенденция к более низкой C_{max} (уменьшение на 34%) и $AUC_{0-\infty}$ (уменьшение на 28%) у детей младшего возраста, а клиренс препарата (с поправкой на массу тела) у этой группы детей был более высоким. Концентрации мелоксикама в плазме у детей старшего возраста и взрослых сходны. У детей обеих возрастных групп $T_{1/2}$ мелоксикама из плазмы были одинаковыми и составляли 13 ч, но несколько более короткими, чем у взрослых – 15-20 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическое лечение:

- остеоартроз (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в т.ч. с болевым компонентом;
- ревматоидный артрит;
- анкилозирующий спондилит;
- ювенильный ревматоидный артрит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Так как потенциальный риск побочных реакций зависит от дозы и продолжительности лечения следует использовать максимально возможные низкие дозы и длительность применения.

При *остеоартрозе* препарат назначают в дозе 7.5 мг/сут (1 мерная ложка). При необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг/сут (2 мерные ложки).

При *ревматоидном артрите* препарат назначают в дозе 15 мг/сут (2 мерные ложки). В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7.5 мг/сут (1 мерная ложка).

При *анкилозирующем спондилите* препарат назначают в дозе 15 мг/сут (2 мерные ложки). В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7.5 мг/сут (1 мерная ложка).

Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. Всю суточную дозу препарата следует принимать 1 раз в день во время еды.

При *ювенильном ревматоидном артрите* (для детей младше 12 лет) препарат назначают в дозе 0.125 мг/кг 1 раз/сут.

Масса тела	Объем суспензии	Количество активного вещества
12 кг	1.0 мл	1.5 мг
24 кг	2.0 мл	3.0 мг
36 кг	3.0 мл	4.5 мг
48 кг	4.0 мл	6.0 мг
≥60кг	5.0 мл	7.5 мг

Максимальная суточная доза – 7.5 мг.

Максимальная доза у **подростков (старше 12 лет)** составляет 0.25 мг/кг.

Комбинированное применение

Суммарная суточная доза препарата Мовалис®, применяемого в виде таблеток, суспензии для приема внутрь и инъекций, не должна превышать 15 мг.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У **пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе** и с повышенным риском побочных реакций, доза препарата Мовалис® не должна превышать 7.5 мг.

У пациентов с небольшими или умеренными нарушениями функции почек (КК > 25 мл/мин) снижение дозы не требуется.

Применение у пациентов с циррозом печени

У пациентов с клинически стабильным циррозом печени снижение дозы препарата не требуется.

Применение у пациентов при ювенильном ревматоидном артрите

Препарат не должен назначаться пациентам **младше 2 лет**.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже описаны побочные эффекты, связь которых с применением препарата Мовалис®, расценивалась как возможная.

Побочные эффекты, связь которых с приемом препарата расценивалась как возможная, зарегистрированные при широком применении препарата, отмечены знаком*.

Со стороны органов кроветворения: изменения числа клеток крови, включая изменения лейкоцитарной формулы, лейкопению, тромбоцитопению, анемию. Сочетанное назначение потенциально миелотоксичных препаратов, в особенности метотрексата, может приводить к развитию цитопении.

Со стороны иммунной системы: анафилактический шок*, анафилактоидные/анафилактические реакции*, другие реакции гиперчувствительности немедленного типа*.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость.

Со стороны психики: спутанность сознания*, дезориентация*, изменения настроения*.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит*, нарушения зрения, включая нечеткость зрения*, вертиго, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: перфорация ЖКТ, скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастродуоденальные язвы, колит, гастрит*, эзофагит, стоматит, боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, запор, вздутие живота, отрыжка (желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация могут приводить к летальному исходу), транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина), гепатит*.

Со стороны кожи и кожных придатков: токсический эпидермальный некролиз*, синдром Стивенса-Джонсона*, ангионевротический отек*, буллезный дерматит*, многоформная эритема*, зуд, кожная сыпь, крапивница, фотосенсибилизация.

Со стороны дыхательной системы: у пациентов, имеющих в анамнезе аллергию на ацетилсалициловую кислоту или другие НПВП возможно развитие приступа удушья.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, ощущение сердцебиения, чувство прилива крови к лицу.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность*, изменения показателей функции почек (повышение концентрации креатинина и/или мочевины в сыворотке крови), нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи*, как и для других НПВП не исключают возможность появления интерстициального нефрита, гломерулонефрита, почечного медуллярного некроза, нефротического синдрома.

Со стороны организма в целом: периферические отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и лекарственных средств пиразолонового ряда;
- язвенная болезнь/перфорация желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенная;
- воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность, ХПН у больных, неподвергающихся гемодиализу при КК<30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии; прогрессирующее заболевание почек;
- активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови, сопровождающихся повышенной кровоточивостью;
- тяжелые неконтролируемые сердечно-сосудистые заболевания;
- терапия периоперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий (CABG);
- детский возраст до 12 лет (за исключением применения препарата при ювенильном ревматоидном артрите);
- беременность;
- грудное вскармливание;
- редкая наследственная непереносимость фруктозы (в максимальной суточной дозе препарата содержится 2.45 г сорбитола);

- повышенная чувствительность к активному ингредиенту или вспомогательным компонентам препарата. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП.

С *осторожностью*
- язвенные поражения ЖКТ в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность;
- пожилой возраст;
- почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин);
- ИБС;
- цереброваскулярные заболевания;
- дислипидемия/гиперлипидемия;
- сахарный диабет;
- сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные глюкокортикостероиды, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- заболевания периферических артерий;
- одновременный прием других НПВП;
- одновременный прием метотрексата в дозе более 15 мг/неделя;
- длительное использование НПВП;
- курение;
- алкоголизм.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Мовалис® противопоказано при беременности.

Известно, что НПВП проникают в грудное молоко, поэтому применение препарата Мовалис® в период кормления грудью противопоказано.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/простагландина, Мовалис® может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Мелоксикам может приводить к задержке овуляции. В связи с этим у женщин, имеющих проблемы с зачатием и проходящим обследование по поводу подобных проблем, рекомендуется отмена приема препарата Мовалис®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с заболеваниями ЖКТ в анамнезе должны регулярно наблюдаться у лечащего врача.

При возникновении язвенного поражения ЖКТ или желудочно-кишечного кровотечения Мовалис® необходимо отменить.

Язвы в ЖКТ, перфорация или кровотечение могут возникнуть в ходе лечения в любое время, как при наличии настораживающих симптомов или сведений о серьезных желудочно-кишечных осложнениях в анамнезе, так и при отсутствии этих признаков. Последствия данных осложнений в целом более серьезны у лиц пожилого возраста.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

При применении НПВП могут развиваться такие серьезные реакции со стороны кожи, как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Поэтому следует уделять особое внимание пациентам, сообщающим о развитии нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек, а также реакций повышенной чувствительности к препарату, особенно, если подобные реакции наблюдались в течение предыдущих курсов лечения. Развитие подобных реакций наблюдается, как правило, в течение первого месяца лечения. В случае появления первых признаков кожной сыпи, изменения слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности должен рассматриваться вопрос о прекращении применения препарата Мовалис®.

Описаны случаи при приеме НПВП повышения риска развития серьезных сердечно-сосудистых тромбозов, инфаркта миокарда, приступа стенокардии, возможно со смертельным исходом. Такой риск повышается при длительном применении препарата, а также у пациентов с выше указанными заболеваниями в анамнезе и предрасположенных к таким заболеваниям.

НПВП ингибируют в почках синтез простагландинов, которые участвуют в поддержании почечной перфузии. Применение НПВП у пациентов со сниженным почечным кровотоком или уменьшенным ОЦК может привести к декомпенсации скрыто протекающей почечной недостаточности. После отмены НПВП функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня. В наибольшей степени риску развития этой реакции подвержены пожилые пациенты, пациенты, у которых отмечается дегидратация, хроническая сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или острые нарушения функции почек, пациенты, одновременно принимающие диуретические средства, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, которые ведут к гиповолемии. У таких пациентов в начале терапии следует тщательно контролировать диурез и функцию почек.

Применение НПВП совместно с диуретиками может приводить к задержке натрия, калия и воды, а также к снижению натрийуретического действия мочегонных средств. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно усиление симптомов сердечной недостаточности или артериальной гипертензии. Поэтому необходим тщательный контроль состояния таких пациентов, а также у них должна поддерживаться адекватная гидратация и диурез. До начала лечения необходимо исследование функции почек.

В случае проведения комбинированной терапии следует также контролировать функцию почек.

При использовании Мовалиса (так же как и большинства других НПВП) возможно эпизодическое повышение трансаминаз в сыворотке крови или других показателей функции печени. В большинстве случаев это повышение было небольшим и преходящим. Если выявленные изменения существенны или не уменьшаются со временем, Мовалис® следует отменить, и проводить наблюдение за выявленными лабораторными изменениями.

Ослабленные или истощенные пациенты могут хуже переносить нежелательные явления, в связи с чем такие пациенты должны тщательно наблюдаться.

Подобно другим НПВП Мовалис® может маскировать симптомы основного инфекционного заболевания.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/простагландина, Мовалис® может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В связи с этим у женщин, проходящих обследование по поводу подобных проблем, рекомендуется отмена приема Мовалиса.

Препарат содержит 2.45 г сорбитола в максимальной рекомендованной суточной дозе. Пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы не рекомендуется прием препарата.

В случае одновременного применения антикоагулянтов для приема внутрь, тиклопидина, гепарина для системного применения, тромболитических средств необходимо тщательное наблюдение за эффектом антикоагулянтов.

Рекомендуется мониторировать уровни лития в период назначения препарата Мовалис®, при изменении дозы препаратов лития и их отмене.

В случае одновременного приема с метотрексатом рекомендуется строгий контроль числа клеток крови.

У пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью (КК>25 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

У пациентов с циррозом печени (компенсированным) коррекции дозы не требуется.

Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и занятие другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения, сонливости, нарушения зрения или других нарушений со стороны ЦНС. Пациентам следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных о случаях, связанных с передозировкой препарата накоплено недостаточно.

Вероятно, будут присутствовать *симптомы*, свойственные передозировке НПВП, в тяжелых случаях: сонливость, нарушения сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения АД, остановка дыхания, асистолия.

Лечение: специфического антидота нет, в случае передозировки препарата следует провести эвакуацию содержимого желудка, прием активированного угля, симптоматическую терапию. Колестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Другие ингибиторы синтеза простагландина, включая ГКС и салицилаты — одновременный прием с мелоксикамом увеличивает риск образования язв в ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений (вследствие синергизма действия). Одновременный прием с другими НПВП не рекомендуется.

Антикоагулянты для приема внутрь, гепарин для системного применения, тромболитические средства при одновременном применении с мелоксикамом повышают риск развития кровотечения. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

Антитромбоцитарные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина при одновременном применении с мелоксикамом повышают риск развития кровотечения. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за свертывающей системой крови.

НПВП повышают концентрацию лития в плазме, посредством уменьшения выведения его почками. Одновременное применение мелоксикама с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется тщательный контроль за концентрацией лития в плазме в течение всего курса применения препаратов лития.

НПВП снижают секрецию метотрексата почками, тем самым, повышая его концентрацию в плазме. Одновременное применение мелоксикама и метотрексата (в дозе более 15 мг в неделю) не рекомендуется. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль за функцией почек и формулой крови. Мелоксикам может усиливать гематологическую токсичность метотрексата, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При совместном применении мелоксикама и метотрексата в течении 3-х дней возрастает риск повышения токсичности последнего.

Есть данные, что НПВП могут снижать эффективность внутриматочных контрацептивных устройств, однако это не доказано.

Применение НПВП на фоне приема диуретиков в случае обезвоживания пациентов сопровождается риском развития острой почечной недостаточности.

НПВП снижают эффект антигипертензивных средств (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, вазодилататоры, диуретики), вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами.

Антагонисты рецепторов ангиотензина-II при совместном назначении с НПВП усиливают снижение клубочковой фильтрации, что, тем самым, может привести к развитию острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Колестирамин, связывая мелоксикам в ЖКТ, приводит к его более быстрому выведению.

НПВП, оказывая действие на почечные простагландины, могут усиливать нефротоксичность циклоспорина.

Вследствие наличия сорбитола в составе Мовалиса совместный прием с натрия полистирен сульфонатом может вызывать риск развития некроза толстого кишечника с возможным смертельным исходом.

При применении совместно с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать CYP2C9 и/или CYP3A4 (или метаболизируются при участии этих ферментов), следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия.

Нельзя исключить возможность взаимодействия с пероральными гипогликемическими лекарственными средствами.

При одновременном применении антацидов, циметидина, дигоксина и фуросемида, значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C; не замораживать. Срок годности — 3 года.

После вскрытия флакона препарат можно использовать в течение 30 дней.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

МОВАЛИС® (MOVALIS®) раствор для в/м введения

MELOXICAM

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM ESPANA S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения прозрачный, желтого с зеленым оттенком цвета.

	1 амп.
мелоксикам	15 мг

Вспомогательные вещества: меглюмин – 9.375 мг, гликофурфурол – 150 мг, полоксамер 188 – 75 мг, натрия хлорид – 4.5 мг, глицин – 7.5 мг, натрия гидроксид – 228 мкг, вода д/и – 1279.482 мг.

1.5 мл – ампулы бесцветного стекла (3) – поддоны контурные пластмассовые (1) – коробки картонные.

1.5 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – поддоны контурные пластмассовые (1) – коробки картонные.

Мовалис®
мелоксикам
15 мг/1,5 мл
Раствор для внутримышечного введения
3 ампулы по 1,5 мл
Boehringer Ingelheim

Мовалис®
мелоксикам
15 мг/1,5 мл
Раствор для внутримышечного введения
5 ампул по 1,5 мл
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Мовалис® является нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП), относится к производным эноловой кислоты и оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и антипиретическое действие.

Выраженное противовоспалительное действие мелоксикама установлено на всех стандартных моделях воспаления. Механизм действия мелоксикама состоит в его способности ингибировать синтез простагландинов – известных медиаторов воспаления.

Мелоксикам in vivo ингибирует синтез простагландинов в месте воспаления в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках.

Эти различия связаны с более селективным ингибированием циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) по сравнению с циклооксигеназой-1 (ЦОГ-1). Считается, что ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает терапевтические действия НПВП, тогда как ингибирование постоянно присутствующего изофермента ЦОГ-1 может быть ответственно за побочные действия со стороны желудка и почек. Селективность мелоксикама в отношении ЦОГ-2 подтверждена в различных тест-системах, как in vitro, так и in vivo. Селективная способность мелоксикама ингибировать ЦОГ-2 показана при использовании в качестве тест-системы цельной крови человека in vitro. Установлено, что мелоксикам (в дозах 7.5 мг и 15 мг) активнее ингибировал ЦОГ-2, оказывая большее ингибирующее влияние на продукцию простагландина E_2, стимулируемую липополисахаридом (реакция, контролируемая ЦОГ-2), чем на продукцию тромбоксана, участвующего в процессе свертывания крови (реакция, контролируемая ЦОГ-1). Эти эффекты зависели от величины дозы.

В исследованиях ex vivo показано, что мелоксикам (в дозах 7.5 мг и 15 мг) не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов и время кровотечения.

В клинических исследованиях побочные эффекты со стороны ЖКТ в целом возникали реже при приеме мелоксикама в дозах 7.5 и 15 мг, чем при приеме других НПВС, с которыми проводилось сравнение. Это различие в частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ в основном связано с тем, что при приеме мелоксикама реже наблюдались такие явления как диспепсия, рвота, тошнота, абдоминальные боли. Частота перфораций в верхних отделах ЖКТ, язв и кровотечений, которые связывались с применением мелоксикама, была низкой и зависела от величины дозы препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Мелоксикам полностью абсорбируется после в/м введения. Относительная биодоступность по сравнению с биодоступностью при приеме внутрь составляет почти 100%. Поэтому при переходе с инъекционной на пероральные формы подбора дозы не требуется. После в/м введения препарата в дозе 15 мг C_{max} составляет 1.6-1.8 мкг/мл и достигается приблизительно через 60-90 мин.

Распределение

Мелоксикам очень хорошо связывается с белками плазмы, в основном с альбумином (99%). Проникает в синовиальную жидкость, концентрация в синовиальной жидкости составляет примерно 50% концентрации в плазме. V_d низкий, в среднем составляет 11 л. Межиндивидуальные различия составляют 7-20%.

Метаболизм

Мелоксикам почти полностью метаболизируется в печени с образованием 4 фармакологически неактивных производных. Основной метаболит, 5'-карбоксимелоксикам (60% от величины дозы), образуется путем окисления промежуточного метаболита, 5'-гидроксиметилмелоксикама, который также экскретируется, но в меньшей степени (9% от величины дозы). Исследования in vitro показали, что в данном метаболическом превращении важную роль играет изофермент CYP2C9, дополнительное значение имеет изофермент CYP3A4. В образовании двух других метаболитов (составляющих, соответственно, 16% и 4% от величины дозы препарата) принимает участие пероксидаза, активность которой, вероятно, индивидуально варьирует.

Выведение

Выводится в равной степени через кишечник и почками, преимущественно в виде метаболитов. В неизмененном виде с калом выводится менее 5% от величины суточной дозы, в моче в неизмененном виде препарат обнаруживается только в следовых количествах. Средний $T_{1/2}$ мелоксикама 13-25 ч. Плазменный клиренс составляет в среднем 7-12 мл/мин после однократного применения.

Мелоксикам демонстрирует линейную фармакокинетику в дозах 7.5-15 мг при в/м введении.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Недостаточность функции печени, а также слабо или умеренно выраженная почечная недостаточность существенного влияния на фармакокинетику мелоксикама не оказывает. Скорость выведения мелоксикама из организма значительно выше у пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью. Мелоксикам хуже связывается с белками плазмы у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. При терминальной почечной недостаточности увеличение V_d может привести к более высоким концентрациям свободного мелоксикама, поэтому у этих пациентов суточная доза не должна превышать 7.5 мг.

Пожилые пациенты по сравнению с молодыми пациентами имеют сходные фармакокинетические показатели. У пожилых пациентов средний плазменный клиренс в период равновесного состояния фармакокинетики немного ниже, чем у молодых пациентов. У женщин пожилого возраста более высокие значения AUC и длинный $T_{1/2}$, по сравнению с молодыми пациентами обоих полов.

ПОКАЗАНИЯ

- начальный период лечения болевого синдрома и краткосрочная симптоматическая терапия ревматоидного артрита, остеоартроза (артроза, дегенеративных заболеваний суставов), анкилозирующего спондилита.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Остеоартрит: 7.5 мг/сут. При необходимости эта доза может быть увеличена до 15 мг/сут.

Ревматоидный артрит: 15 мг/сут. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7.5 мг/сут.

Анкилозирующий спондилит: 15 мг/сут. В зависимости от лечебного эффекта эта доза может быть снижена до 7.5 мг/сут.

У пациентов с повышенным риском побочных реакций рекомендуется начинать лечение с дозы 7.5 мг/сут.

У **пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе,** доза не должна превышать 7.5 мг/сут.

Общие рекомендации

Так как потенциальный риск побочных реакций зависит от дозы и продолжительности лечения следует использовать максимально возможные низкие дозы и длительность применения. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг.

Комбинированное применение

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП.

Суммарная суточная доза препарата Мовалис®, применяемого в виде разных лекарственных форм не должна превышать 15 мг. В/м введение препарата показано только в течение первых нескольких дней терапии. В дальнейшем лечение продолжают с применением пероральных лекарственных форм. Рекомендуемая доза составляет 7.5 мг или 15 мг 1 раз/сут, в зависимости от интенсивности болей и тяжести воспалительного процесса. Препарат вводится посредством глубокой в/м инъекции. Препарат нельзя вводить в/в. Учитывая возможную несовместимость, Мовалис® раствор для в/м введения не следует смешивать в одном шприце с другими лекарственными средствами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже описаны побочные эффекты, связь которых с применением препарата Мовалис®, расценивалась как возможная.

Внутри системно-органных классов по частоте возникновения побочных эффектов используются следующие категории: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); не установлено.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия; редко – лейкопения, тромбоцитопения, изменение числа клеток крови, включая изменения лейкоцитарной формулы.

Со стороны иммунной системы: нечасто – другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; частота не установлена – анафилактический шок, анафилактоидные/анафилактические реакции.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, сонливость.

Со стороны психики: редко – изменения настроения; частота не установлена – спутанность сознания, дезориентация.

Со стороны органов чувств: нечасто – вертиго; редко – конъюнктивит, нарушения зрения, включая нечеткость зрения, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение АД, чувство "прилива" крови к лицу; редко – сердцебиение.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхиальная астма (у пациентов с аллергией к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП).

Со стороны ЖКТ: часто – боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто – скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка; редко – гастродуоденальные язвы, колит, эзофагит; очень редко – перфорация ЖКТ.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или билирубина); очень редко – гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – ангионевротический отек, зуд, кожная сыпь; редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница; очень редко – буллезный дерматит, многоформная эритема; частота не установлена – фотосенсибилизация.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – изменения показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови), нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; очень редко – острая почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – боль и отек в месте введения; нечасто – отеки.

Совместное применение с лекарственными средствами, угнетающими костный мозг (например, метотрексат), может спровоцировать цитопению.

Желудочно-кишечное кровотечение, язва или перфорация могут приводить к летальному исходу.

Как и для других НПВП, не исключена возможность появления интерстициального нефрита, гломерулонефрита, почечного медуллярного некроза, нефротического синдрома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВП), полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения или недавно перенесенная;
- воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в фазе обострения;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- почечная недостаточность тяжелой степени (если не проводится гемодиализ, КК менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии);
- прогрессирующее заболевание почек;
- активное заболевание печени;
- активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови;
- сопутствующая терапия антикоагулянтами, т.к. есть риск образования внутримышечных гематом;
- терапия периоперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата. Существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП.

С *осторожностью*:

- заболевания ЖКТ в анамнезе (наличие инфекции Helicobacter pylori);
- застойная сердечная недостаточность;
- почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин);
- ИБС;
- цереброваскулярные заболевания;
- дислипидемия/гиперлипидемия;
- сахарный диабет;
- сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГКС, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- заболевания периферических артерий;
- пожилой возраст;
- длительное использование НПВП;
- курение;
- частое употребление алкоголя.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Мовалис® противопоказано при беременности.

Известно, что НПВП проникают в грудное молоко, поэтому применение препарата Мовалис® в период кормления грудью противопоказано.

Как препарат, ингибирующий синтез циклооксигеназы/ простагландина, Мовалис® может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. Мелоксикам может приводить к задержке овуляции. В связи с этим у женщин, имеющих проблемы с зачатием и проходящим обследование по поводу подобных проблем, рекомендуется отмена приема препарата Мовалис®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с заболеваниями ЖКТ должны регулярно наблюдаться. При возникновении язвенного поражения ЖКТ или желудочно-кишечного кровотечения Мовалис® необходимо отменить.

Язвы в ЖКТ, перфорация или кровотечение могут возникать в ходе лечения в любое время как при наличии настораживающих симптомов или сведений о серьезных желудочно-кишечных осложнениях в анамнезе, так и при отсутствии этих признаков. Последствия данных осложнений в целом более серьезны для лиц пожилого возраста.

При применении НПВП могут развиваться такие серьезные реакции со стороны кожи как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. Поэтому следует уделять особое внимание пациентам, сообщающим о развитии нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек, а также реакций повышенной чувствительности к препарату, особенно, если подобные реакции наблюдались в течение предыдущих курсов лечения. Развитие подобных реакций наблюдается, как правило, в течение первого месяца лечения. В случае появления первых признаков кожной сыпи, изменения слизистых оболочек или других признаков гиперчувствительности должен рассматриваться вопрос о прекращении применения препарата Мовалис®.

Описаны случаи при приеме НПВП повышения риска развития серьезных сердечно-сосудистых тромбозов, инфаркта миокарда, приступа стенокардии, возможно со смертельным исходом. Такой риск повышается при длительном применении препарата, а также у пациентов с выше указанными заболеваниями в анамнезе и предрасположенных к таким заболеваниям.

НПВП ингибируют в почках синтез простагландинов, которые участвуют в поддержании почечной перфузии. Применение НПВП у пациентов со сниженным почечным кровотоком или уменьшенным объемом циркулирующей крови может привести к декомпенсации скрытопротекающей почечной недостаточности. После отмены НПВП функция почек обычно восстанавливается до исходного уровня. В наибольшей степени риску развития этой реакции подвержены пожилые пациенты, пациенты, у которых отмечается дегидратация, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром или острые нарушения функции почек, пациенты, одновременно принимающие диуретические средства, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, а также пациенты, перенесшие серьезные хирургические вмешательства, которые ведут к гиповолемии. У таких пациентов в начале терапии следует тщательно контролировать диурез и функцию почек.

Применение НПВП совместно с диуретиками может приводить к задержке натрия, калия и воды, а также к снижению натрийуретического действия мочегонных средств. В результате этого у предрасположенных пациентов возможно усиление признаков сердечной недостаточности или гипертензии. Поэтому необходим тщательный контроль состояния таких пациентов, а также у них должна поддерживаться адекватная гидратация.

До начала лечения необходимо исследование функции почек. В случае проведения комбинированной терапии следует также контролировать функцию почек.

При использовании препарата Мовалис® (так же как и большинства других НПВП) возможно эпизодическое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови или других показателей функции печени. В большинстве случаев это повышение было небольшим и преходящим. Если выявленные изменения существенны или не уменьшаются со временем, Мовалис® следует отменить, и проводить наблюдение за выявленными лабораторными изменениями.

Ослабленные или истощенные пациенты могут хуже переносить нежелательные явления, в связи с чем, такие пациенты должны тщательно наблюдаться.

Подобно другим НПВП, Мовалис® может маскировать симптомы основного инфекционного заболевания.

Как препарат, ингабирующий синтез циклооксигеназы/простагландина, Мовалис® может оказывать влияние на фертильность, и поэтому не рекомендуется женщинам, имеющим трудности с зачатием. В связи с этим у женщин, проходящих обследование по этому поводу, рекомендуется отмена приема препарата Мовалис®.

У пациентов со слабой или умеренной почечной недостаточностью (КК более 25 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

У пациентов с циррозом печени (компенсированным) коррекции дозы не требуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения, сонливости, нарушения зрения или других нарушений со стороны ЦНС. В период лечения пациентам необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных о случаях, связанных с передозировкой препарата накоплено недостаточно. Вероятно, будут присутствовать *симптомы*, свойственные передозировке НПВП в тяжелых случаях: сонливость, нарушения сознания, тошнота, рвота, боли в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменения АД, остановка дыхания, асистолия.

Лечение: антидот не известен. В случае передозировки препарата следует применять симптоматическую терапию. Известно, что колестирамин ускоряет выведение мелоксикама.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с мелоксикамом других ингибиторов синтеза простагландинов, в т.ч. ГКС и салицилатов (ацетилсалициловая кислота), увеличивается риск образования язв ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений вследствие синергизма действия. Совместное применение мелоксикама и других НПВП не рекомендуется.

Антикоагулянты для приема внутрь, гепарин для системного применения, тромболитические средства при одновременном применении с мелоксикамом повышают риск развития кровотечения. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль свертывающей системой крови.

Антитромбоцитарные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина при одновременном применении с мелоксикамом повышают риск развития кровотечения вследствие ингибирования тромбоцитарной функции. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль свертывающей системой крови.

НПВП повышают уровень лития в плазме, посредством уменьшения выведения его почками. Одновременное применение мелоксикама с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения рекомендуется тщательный контроль концентрации лития в плазме в течение всего курса применения препаратов лития.

НПВП снижают канальцевую секрецию метотрексата почками, тем самым, повышая его концентрацию в плазме. Одновременное применение мелоксикама и метотрексата (в дозе более 15 мг в неделю) не рекомендуется. В случае одновременного применения необходим тщательный контроль функции почек и формулой крови. Мелоксикам может усиливать гематологическую токсичность метотрексата, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Есть данные, что НПВП могут снижать эффективность внутриматочных контрацептивных устройств, однако это не доказано.

Применение НПВП на фоне приема диуретиков в случае обезвоживания пациентов сопровождается риском развития острой почечной недостаточности.

НПВП снижают эффект антигипертензивных средств (бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, вазодилататоры, диуретики), вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами.

Совместное применение НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II усиливает эффект снижения клубочковой фильтрации, тем самым, может привести к развитию острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Колестирамин, связывая мелоксикам в ЖКТ, приводит к его более быстрому выведению.

НПВП, оказывая действие на почечные простагландины, могут усиливать нефротоксичность циклоспорина.

При использовании совместно с мелоксикамом лекарственных препаратов, которые обладают известной способностью ингибировать CYP2C и/или CYP3A4 (или метаболизируются при участии этих ферментов), следует принимать во внимание возможность фармакокинетического взаимодействия.

Нельзя исключить возможность взаимодействия с антидиабетическими препаратами для приема внутрь.

При одновременном применении антацидов, циметидина, дигоксина и фуросемида, значимых фармакокинетических взаимодействий выявлено не было.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

⭑МОКСАРЕЛ® (MOXAREL)

MOXONIDINE

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
моксонидин	200 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 64 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 29.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, повидон К30 – 2 мг, кроскармеллоза натрия – 2 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: (гипромеллоза – 1.8 мг, тальк – 0.6 мг, титана диоксид – 0.33 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0.27 мг) или (сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу – 60%, тальк – 20%, титана диоксид – 11%, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 9%) – 3 мг.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

30 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
моксонидин	400 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 64 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 29.6 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, повидон К30 – 2 мг, кроскармеллоза натрия – 2 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: (гипромеллоза – 1.8 мг, тальк – 0.6 мг, титана диоксид – 0.31 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0.27 мг, железа оксид желтый (железа оксид) – 0.02 мг) или (сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу – 60%, тальк – 20%, титана диоксид – 10.33%, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 9%, железа оксид желтый (железа оксид) – 0.67%) – 3 мг.

14 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

30 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

0,2 мг
МОКСАРЕЛ
моксонидин
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
для лечения артериальной гипертензии
0,2 мг
ВЕРТЕКС

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Моксонидин является антигипертензивным средством с центральным механизмом действия. В стволовых структурах мозга (ростральный слой боковых желудочков) моксонидин селективно стимулирует имидазолин-чувствительные рецепторы, принимающие участие в тонической и рефлекторной регуляции симпатической нервной системы. Стимуляция имидазолиновых рецепторов снижает периферическую симпатическую активность и АД.

Моксонидин отличается от других симпатолитических антигипертензивных средств более низким сродством к α_1-адренорецепторам, что объясняет меньшую вероятность развития седативного эффекта и сухости слизистой оболочки полости рта.

Прием моксонидина приводит к снижению системного сосудистого сопротивления и АД.

Моксонидин улучшает индекс чувствительности к инсулину у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь моксонидин быстро и почти полностью абсорбируется в верхних отделах ЖКТ. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 88%. Время достижения C_{max} – около 1 ч. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику препарата.

Распределение

Связь с белками плазмы крови составляет 7.2%.

Метаболизм

Основной метаболит – дегидрированный моксонидин. Фармакодинамическая активность дегидрированного моксонидина – около 10% по сравнению с моксонидином.

Выведение

$T_{1/2}$ моксонидина и метаболита составляет 2.5 и 5 ч соответственно. В течение 24 ч свыше 90% моксонидина выводится почками (около 78% в неизмененном виде и 13% в виде дегидромоксонидина, другие метаболиты в моче не превышают 8% от принятой дозы). Менее 1% дозы выводится через кишечник.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Отмечены клинически незначимые изменения фармакокинетических показателей моксонидина у пожилых пациентов, вероятно, обусловленные снижением интенсивности его метаболизма и/или несколько более высокой биодоступностью.

Моксонидин не рекомендуется для применения у пациентов моложе 18 лет, в связи с чем в этой группе фармакокинетические исследования не проводились.

Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с КК. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК в интервале 30-60 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный $T_{1/2}$ приблизительно в 2 и 1,5 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (КК более 90 мл/мин). У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный $T_{1/2}$ в 3 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Назначение многократных доз моксонидина приводит к предсказуемой кумуляции в организме пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью (КК менее 10 мл/мин), находящихся на гемодиализе, равновесные концентрации в плазме крови и конечный $T_{1/2}$ соответственно в 6 и 4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Во всех группах C_{max} моксонидина в плазме крови выше в 1.5-2 раза. У пациентов с нарушением функции почек дозировка должна подбираться индивидуально. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, независимо от приема пищи.

В большинстве случаев начальная доза препарата Моксарел® составляет 200 мкг/сут. Максимальная разовая доза составляет 400 мкг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 600 мкг.

Начальная доза для пациентов с **умеренной или тяжелой почечной недостаточностью**, а также для пациентов, находящихся на гемодиализе, составляет 200 мкг/сут. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 400 мкг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота развития побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (≥ 10%); часто (≥ 1%, но <10%); нечасто (≥ 0.1%, но <1%); редко (≥ 0.01%, но <0.1%); очень редко (< 0.01%, включая единичные случаи).

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение (вертиго), сонливость; нечасто – обморок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, брадикардия.

Со стороны ЖКТ: очень часто – сухость слизистой оболочки полости рта; часто – тошнота, диарея, рвота, диспепсия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, зуд; нечасто – ангионевротический отек.

Со стороны психики: часто – бессонница; нечасто – нервозность.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – звон в ушах.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине; нечасто – боль в области шеи.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения; нечасто – периферические отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженные нарушения ритма сердца;
- синдром слабости синусового узла;
- AV блокада II и III степени;
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд/мин);
- острая и хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA);
- одновременное применение с трициклическими антидепрессантами;
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), включая пациентов, находящихся на гемодиализе;
- возраст старше 75 лет;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность моксонидина не установлены);
- период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к активному веществу, другим компонентам препарата.

С осторожностью

- нарушения функции почек (КК более 30 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью);
- AV блокада I степени;
- тяжелые заболевания коронарных сосудов;
- тяжелая ИБС или нестабильная стенокардия (опыт применения недостаточен);
- хроническая сердечная недостаточность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные о лечении беременных препаратом Моксарел® отсутствуют.

Назначать Моксарел® при беременности следует с осторожностью только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Моксонидин проникает в грудное молоко. Кормящим женщинам в период лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание или отменить препарат.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Моксарел® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Моксарел® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель.

При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Моксарел® сначала отменяют бета-адреноблокаторы, и лишь через несколько дней моксонидин.

Во время лечения необходим регулярный контроль АД, ЧСС и регистрация ЭКГ. Прекращать прием препарата Моксарел® следует постепенно.

Во время лечения препаратом Моксарел® следует исключить употребление алкоголя.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Влияние препарата Моксарел®на способность к вождению транспортными средствами или управлению техникой изучено не было. Однако, принимая во внимание возможное возникновение головокружения и сонливости, пациентам следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, таких как вождение автотранспорта или управление техникой, требующей повышенной концентрации внимания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головная боль, седативный эффект, сонливость, выраженное снижение АД, головокружение, повышенная утомляемость, астения, брадикардия, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота и боль в эпигастральной области, угнетение дыхания, нарушение сознания. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

Лечение: специфического антидота не существует. В случае выраженного снижения АД рекомендуется введение жидкости для восстановления ОЦК и допамина. Брадикардия может быть купирована атропином. Антагонисты α-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальные гипертензивные эффекты при передозировке моксонидином. В тяжелых случаях передозировки рекомендуется тщательно контролировать нарушения сознания и не допускать угнетения дыхания. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту.

Трициклические антидепрессанты могут снижать эффективность гипотензивных средств центрального действия, в связи с чем не рекомендуется их прием совместно с моксонидином.

Моксонидин может усиливать действие трициклических антидепрессантов, транквилизаторов, этанола, седативных и снотворных средств.

Моксонидин способен умеренно улучшать ослабленные когнитивные функции у пациентов, получающих лоразепам.

Назначение моксонидина совместно с производными бензодиазепина может сопровождаться усилением седативного эффекта последних.

Одновременное применение моксонидина с бета-адреноблокаторами приводит к усилению брадикардии, выраженности ино- и дромотропного действия.

При назначении моксонидина совместно с моклобемидом фармакодинамическое взаимодействие отсутствует.

Моксонидин выделяется путем канальцевой секреции, поэтому не исключено его взаимодействие с другими препаратами, выделяющимися путем канальцевой секреции.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ВЕРТЕКС ЗАО
199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А
Тел./Факс: (812) 322-76-38

МОКСОГАММА® (MOXOGAMMA)

MOXONIDINE

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
ARTESAN PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, круглые.

	1 таб.
моксонидин	200 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, повидон K25, кросповидон, магния стеарат, Opadry Y-1-7000 (титана диоксид, гипромеллоза, макрогол-400, железа оксид красный).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые.

	1 таб.
моксонидин	300 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, повидон K25, кросповидон, магния стеарат, Opadry Y-1-7000 (титана диоксид, гипромеллоза, макрогол-400, железа оксид красный).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, круглые.

	1 таб.
моксонидин	400 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная, повидон K25, кросповидон, магния стеарат, Opadry Y-1-7000 (титана диоксид, гипромеллоза, макрогол-400, железа оксид красный).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

МОЛИКСАН® (MOLIXAN)

зарегистрировано и произведено
ФАРМА ВАМ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

	1 амп.
инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат, уксусная кислота разведенная (до pH 6.0), вода д/и.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

	1 мл	1 амп.
инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия	10 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат, уксусная кислота разведенная (до pH 6.0), вода д/и.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

	1 амп.
инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия	30 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат, уксусная кислота разведенная (до pH 6.0), вода д/и.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

	1 мл	1 амп.
инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия	30 мг	60 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат, уксусная кислота разведенная (до pH 6.0), вода д/и.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

PHARMA V.A.M.
МОЛИКСАН®
инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия
РАСТВОР ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО
И ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ
30 МГ/МЛ
5 АМПУЛ ПО 2 МЛ
2 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Представляет собой органическую соль, включающую инозин (пуриновый компонент) и глицил-цистеинил-глутамат динатрия (пептидный компонент) в соотношении 1:1.

Моликсан® регулирует тиол-дисульфидный обмен гепатоцитов, индуцирует экспрессию ферментов первой и второй фаз детоксикации ксенобиотиков, подавляет репликацию ДНК- и РНК-вирусов, вызывающих гепатиты В и С, стимулирует продукцию интерферонов α и γ макрофагами печени, интерлейкина-2 Т-лимфоцитами.

Цитопротекторная и иммуномодулирующая активности пептидного и пуринового компонентов препарата Моликсан® приводят к ингибированию цитолиза гепатоцитов, разрешению воспалительного процесса при токсических и вирусных поражениях клеток печени.

Пептидный и пуриновый компоненты препарата Моликсан® опосредованно влияют на метаболизм, процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток печени, способствуя восстановлению нормальной структуры печеночной ткани.

Препарат обладает иммуномодулирующим, противовирусным и гепатопротекторным действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика препарата Моликсан® при в/в введении в дозе 1 мг/кг описывается двухчастевой моделью со следующими показателями по пептидному компоненту органической соли препарата Моликсан®: C_{max} пептидного компонента в плазме крови – 170-180 мкг/мл; константа элиминации пептидного компонента – 0.085 мин$^{-1}$; биодоступность пептидного компонента – 90%; общий клиренс пептидного компонента – 20 мл/кг/мин; среднее время удержания пептидного компонента – 6-8 мин; $T_{1/2}$ пептидного компонента – 15-20 мин.

Составляющие органической соли препарата Моликсан®, пептидный и пуриновый компонент, метаболизируются в органах и тканях организма до аминокислот и производных пуриновых оснований, выводятся почками.

ПОКАЗАНИЯ

– острые и хронические вирусные гепатиты В, С.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Раствор предназначен для в/в и в/м введения.

При *остром вирусном гепатите В* Моликсан® вводят в/в или в/м однократно в дозе 10 мг/сут, через день, на протяжении всего курса симптоматической и дезинтоксикационной терапии.

При *тяжелых формах острого вирусного гепатита В* Моликсан® вводят в/в или в/м однократно в дозе 20 мг/сут, ежедневно, на протяжении всего курса симптоматической и дезинтоксикационной терапии.

В составе *комплексной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В* Моликсан® вводят в/в или в/м однократно в дозе 30 мг/сут, 3 раза в неделю, через день на протяжении всего курса специфической противовирусной терапии.

В *монотерапии хронического вирусного гепатита В, резистентного к средствам специфической противовирусной терапии или при невозможности ее проведения по медицинским показаниям,* Моликсан® вводят в/в или в/м однократно в дозе 30 мг/сут, 3 раза в неделю, через день, курс лечения 24 недели.

В составе *комплексной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С* Моликсан® вводят в/в или в/м однократно в дозе 60 мг/сут, 3 раза в неделю, через день на протяжении всего курса специфической противовирусной терапии.

В *монотерапии хронического вирусного гепатита С, резистентного к средствам специфической противовирусной терапии или при невозможности ее проведения по медицинским показаниям,* Моликсан® вводят в/в или в/м однократно в дозе 60 мг/сут, 3 раза в неделю, через день, курс лечения 24 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: в месте инъекции возможна локальная гиперемия, жжение, припухлость. У отдельных больных может наблюдаться незначительное повышение температуры тела (до 37.1-37.5°С), болезненность в месте инъекции препарата (в этом случае препарат вводят вместе с 1-2 мл 0.25% раствора прокаина).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом должно проводиться под регулярным контролем врача.

В качестве раствора-носителя для в/в введения используют изотонический раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы. В качестве растворителя для в/в введения используют 0.9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не отмечено отрицательного влияния на способность управления транспортными средствами, механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки препарата Моликсан® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Моликсан® с другими лекарственными средствами не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФАРМА ВАМ ЗАО
190121 Санкт-Петербург, Псковская ул. 17
Тел.: (812) 714-10-10; Факс: (812) 495-14-33

Описание активных веществ
см. Раздел 3

МОМОРДИКА КОМПОЗИТУМ (MOMORDICA COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Momordica balsamina (момордика бальзамина) D6	22 мкл
Iodum (Jodum) (иодум (йодум)) D8	22 мкл
Podophyllum peltatum (Podophyllum) (подофиллум пелтатум (подофиллум)) D6	22 мкл
Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D8	22 мкл
Ceanothus americanus (цеанотус американус) D6	22 мкл
Carbo vegetabilis (карбо вегетабилис) D10	22 мкл
Lycopodium clavatum (Lycopodium) (ликоподиум клаватум (ликоподиум)) D6	22 мкл
Lachesis mutus (Lachesis) (лахезис мутус (лахезис)) D10	22 мкл
Mandragora e radice siccato (мандрагора е радице сиккато) D8	22 мкл
Argentum nitricum (аргентум нитрикум) D12	22 мкл
Veratrum album (вератрум альбум) D4	22 мкл

Вспомогательные вещества: вода д/и – 1958 мг, натрия хлорид (для установления изотонии).

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

МОНТЕВИЗИН (MONTEVIZIN)

TETRYZOLINE

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли глазные*** прозрачные, бесцветные.

	1 мл
тетризолина гидрохлорид	500 мкг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 100 мкг, динатрия эдетата дигидрат – 1 мг, натрия хлорид – 1.8 мг, борная кислота – 12 мг, натрия тетрабората декагидрат – 570 мкг, вода д/и – до 1 мл.

10 мл – флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с дозирующей насадкой – пачки картонные.

☆МОНТЕЛАСТ (MONTELAST)

MONTELUKAST

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS Ltd. (Мальта)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки жевательные овальные, двояковыпуклые, розового цвета с вкраплениями и с гравировкой "M4" на одной стороне.

	1 таб.
монтелукаст натрия	4.16 мг,
что соответствует содержанию монтелукаста	4 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 160.96 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52.8 мг, гипролоза – 7.2 мг, кроскармеллоза натрия – 7.2 мг, краситель Pigment Blend PB-24880 (лактозы моногидрат – 3.6 мг, краситель железа оксид красный – 0.4 мг) – 4 мг, магния стеарат – 2.6 мг, аспартам – 1.2 мг, ароматизатор вишневый (Silarom Cherry Flavour 1219813182) – 0.08 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

Таблетки жевательные круглые, двояковыпуклые, розового цвета с вкраплениями и с гравировкой "M5" на одной стороне.

	1 таб.
монтелукаст натрия	5.2 мг,
что соответствует содержанию монтелукаста	5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 201.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 66 мг, гипролоза – 9 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, краситель Pigment Blend PB-24880 (лактозы моногидрат – 4.5 мг, краситель железа оксид красный – 0.5 мг) – 5 мг, магния стеарат – 3 мг, аспартам – 1.5 мг, ароматизатор вишневый (Silarom Cherry Flavour 1219813182) – 0.1 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (14) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

actavis
Монтеласт 4 мг
таблетки жевательные
Монтелукаст
противовоспалительное антибронхоконстрикторное средство - лейкотриеновых рецепторов блокатор
98 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антагонист лейкотриеновых рецепторов. Цистеинил-лейкотриены (LTC_4, LTD_4, LTE_4) – сильные провоспалительные эйкозаноиды, которые высвобождаются из разных клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. Эти важные проастматические медиаторы связываются с цистеинил- лейкотриеновыми рецепторами (CysLT), присутствующими в дыхательных путях человека и отвечающими за реакцию бронхоспазма, выделение мокроты, проницаемость сосудов и увеличение количества эозинофилов.

Монтелукаст – активное при пероральном приеме соединение, которое обладает высоким сродством и селективностью к $CysLT_1$ -рецепторам. Монтелукаст в дозе менее 5 мг купирует бронхоспазм, обусловленный индукцией LTD_4. Бронходилатирующий эффект наблюдается в течение 2 ч после перорального применения. Бронходилатирующий эффект бета$_2$-адреномиметиков усиливается при приеме монтелукаста. Монтелукаст подавляет как раннюю, так и позднюю стадии бронхоспазма, вызванного воздействием антигенов. Монтелукаст снижает число эозинофилов в периферической крови у взрослых и детей, а также значительно снижает число эозинофилов в дыхательных путях. У пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте, получающих ингаляционные и/или пероральные ГКС, добавление к терапии монтелукаста обеспечивает лучший контроль заболевания.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь монтелукаст быстро и почти полностью всасывается. У взрослых пациентов после приема таблеток жевательных в дозе 5 мг натощак C_{max} в плазме крови достигается через 2 часа. Среднее значение биодоступности – 73%, эта величина снижается до 63% при приеме монтелукаста с пищей. После приема таблеток жевательных в дозе 4 мг натощак у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет C_{max} достигается через 2 ч. Среднее значение C_{max} у данной группы пациентов на 66% выше, а среднее значение C_{min} ниже, чем у взрослых при приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 10 мг.

Распределение

Связывание монтелукаста с белками плазмы крови составляет более 99%. V_d в равновесном состоянии в среднем составляет 8-11 л. Доклинические исследования выявили минимальное проникновение монтелукаста через ГЭБ. Через 24 ч после приема концентрация монтелукаста минимальна и в других тканях.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется в печени. При применении в терапевтических дозах C_{ss} метаболитов монтелукаста в плазме крови у взрослых и детей не определяется.

Исследования in vitro показали, что в процессе метаболизма монтелукаста участвуют изоферменты CYP3A4, CYP2A6 и CYP2C9), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19 и CYP2D6. Метаболиты обладают незначительным терапевтическим эффектом монтелукаста.

Выведение

$T_{1/2}$ монтелукаста у молодых здоровых взрослых добровольцев составляет от 2.7 до 5.5 ч. Плазменный клиренс монтелукаста у здоровых взрослых добровольцев составляет в среднем 45 мл/мин. После перорального приема монтелукаста 86% от общего количества выводится через кишечник в течение 5 дней и менее 0.2% – почками, что наряду с данными о его биодоступности подтверждает выведение монтелукаста и его метаболитов преимущественно с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика монтелукаста у женщин и мужчин одинакова.

У пациентов пожилого возраста или пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется коррекции режима дозирования монтелукаста.

Фармакокинетика монтелукаста у пациентов с почечной недостаточностью не оценивалась. Поскольку монтелукаст и его метаболиты не выводятся почками, коррекции дозы у этой категории пациентов не требуется. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

При приеме монтелукаста в высоких дозах (в 20 и 60 раз превышающих рекомендованные дозы для взрослых) наблюдается снижение концентрации теофиллина в плазме крови. При приеме монтелукаста в рекомендованных дозах 10 мг 1 раз/сут данного эффекта не наблюдается.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей, включая:
- предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания (для детей от 2 лет и старше);
- лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте (для детей от 6 лет и старше);
- предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (для детей от 2 лет и старше).

Облегчение симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита у детей с 2 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь за 1 ч до или через 2 ч после еды. Таблетку следует разжевать.

Прием препарата детьми осуществляется под наблюдением взрослых.

Бронхиальная астма или бронхиальная астма и аллергический ринит

Для **детей в возрасте от 2 до 6 лет** - 1 жевательная таблетка 4 мг 1 раз/сут вечером.

Для **детей в возрасте от 6 до 14 лет** – 1 жевательная таблетка 5 мг 1 раз/сут вечером.

Аллергический ринит

Для **детей в возрасте от 2 до 6 лет** – 1 жевательная таблетка 4 мг 1 раз/сут и для **детей в возрасте от 6 до 14 лет** - 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг 1 раз/сут в индивидуальном режиме в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов.

Не требуется коррекции дозы внутри данных возрастных групп.

Терапевтический эффект препарата Монтеласт, позволяющий контролировать симптомы астмы, достигается в течение суток после приема. Пациенту рекомендуется продолжать прием препарата, как в периоды контролируемого течения бронхиальной астмы, так и в период обострения бронхиальной астмы.

Пациентам с почечной недостаточностью и пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести специального подбора дозы не требуется. Нет данных о применении монтелукаста у пациентов с **тяжелыми нарушениями функции печени**.

Не требуется коррекции дозы в зависимости от пола пациента.

Для лечения пациентов других возрастных групп доступна иная лекарственная форма и доза препарата – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны крови и лимфатической системы: повышение склонности к кровотечениям, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, в т.ч. анафилаксия, эозинофильная инфильтрация печени.

Со стороны психики: патологические сновидения (включая ночные кошмары), галлюцинации, бессонница, сомнамбулизм, раздражительность, тревога, беспокойство, ажитация (включая агрессивное поведение или враждебность), тремор, депрессия, дезориентация, суицидальные мысли и поведение (суицидальность).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, парестезия/гипестезии, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения.

Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: увеличение активности АЛТ и АСТ, гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени).

Со стороны кожи и подкожных тканей: ангионевротический отек, склонность к появлению гематом, крапивница, кожный зуд, сыпь, узловатая эритема, многоформная эритема.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: артралгия, миалгия, включая мышечные судороги.

Общие расстройства: астения/усталость, недомогание, отеки, пирексия, жажда.

Прочие: в очень редких случаях во время лечения монтелукастом сообщалось о развитии синдрома Чардж-Стросса.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к активному или какому-либо вспомогательному веществу препарата;
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- фенилкетонурия (содержит аспартам);
- детский возраст до 2 лет (для дозировки 4 мг);
- детский возраст до 6 лет (для дозировки 5 мг).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Монтеласт при беременности возможно в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Решение об отмене грудного вскармливания на период применения препарата Монтеласт принимается на основании оценки о предполагаемой пользе для матери и потенциального риска для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Монтеласт не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. Пациентам с бронхиальной астмой рекомендуется всегда иметь при себе препараты экстренной помощи. При наступлении острого приступа следует применять ингаляционные бета$_2$-адреномиметики короткого действия. Пациенты должны как можно быстрее проконсультироваться со своим врачом, если им необходимо большее количество ингаляций бета$_2$-адреномиметиков короткого действия, чем обычно.

Не следует резко заменять препарат Монтеласт терапией ингаляционными или пероральными ГКС. Отсутствуют данные, доказывающие возможность снижения дозы пероральных ГКС на фоне одновременного приема монтелукаста.

В редких случаях у пациентов, которые получают антиастматические препараты, включая монтелукаст, может развиться системная эозинофилия, что иногда сопровождается клиническими признаками васкулита, так называемый синдром Чардж-Стросса, состояние, которое устраняют с помощью приема системных ГКС. Эти случаи, как правило, ассоциируются с уменьшением дозы или отменой терапии пероральными ГКС. Нельзя исключить или установить вероятность того, что антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут ассоциироваться с развитием синдрома Чардж-Стросса. Поэтому врачей необходимо предупредить о возможности возникновения эозинофилии, васкулярной сыпи, увеличения выраженности лёгочных симптомов, сердечных осложнений и/или невропатии у пациентов. Пациентам, у которых развивались вышеупомянутые симптомы, необходимо пройти повторное обследование, а схему их лечения пересмотреть. Лечение препаратом Монтеласт не приводит к профилактике развития бронхоспазма у пациентов, с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте, при применении ацетилсалициловой кислоты и других НПВС.

Препарат Монтеласт содержит аспартам, источник фенилаланина. Данный препарат может причинить вред здоровью пациентам с фенилкетонурией.

Препарат содержит лактозу моногидрат и его не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями: непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Как правило, монтелукаст не влияет на способность к управлению транспортными средствами или работу с другими механизмами, но очень редко у некоторых пациентов отмечали сонливость и головокружение, при появлении этих признаков пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки препарата у пациентов с хронической бронхиальной астмой при применении в дозе, превышающей 200 мг/сут, в течение 22 недель и в дозе 900 мг/сут в течение 1 недели, не выявлены.

Имеются сообщения об острой передозировке монтелукаста (при приеме не менее 1 г/сут) в постмаркетинговом периоде и в клинических исследованиях у взрослых и детей. Клинические и лабораторные данные при этом свидетельствуют о соответствии профиля безопасности препарата у детей, взрослых и пациентов пожилого возраста. Наиболее частыми симптомами были чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Данные о возможности выведения монтелукаста путем перитонеального диализа или гемодиализа отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

У пациентов, одновременно получавших фенобарбитал, AUC монтелукаста уменьшалась примерно на 40%, однако коррекции режима дозирования у таких пациентов не требуется.

Поскольку монтелукаст метаболизируется изоферментом CYP3A4, следует соблюдать осторожность, особенно у детей, если монтелукаст одновременно применяется с индукторами изофермента CYP3A4, такими как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы и/или аллергического ринита.

Монтелукаст в рекомендуемой терапевтической дозе не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтинодрел 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

В исследованиях in vitro установлено, что монтелукаст является сильным ингибитором изофермента CYP2C8. Однако при исследовании лекарственного взаимодействия in vivo монтелукаста и росиглитазона (маркерный субстрат, представитель препаратов, первично метаболизирующихся изоферментом CYP2C8) не получено подтверждения ингибирования монтелукастом изофермента CYP2C8. Таким образом, в клинической практике не предполагается влияние монтелукаста на CYP2C8-опосредованный метаболизм ряда лекарственных препаратов, в т.ч. паклитаксела, росиглитазона, репаглинида.

Исследования in vitro показали, что монтелукаст является субстратом изоферментов CYP2C8, и в меньшей степени изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Данные клинического исследования лекарственного взаимодействия в отношении монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора как CYP2C8, так и CYP2C9) демонстрируют, что гемфиброзил повышает эффект системного воздействия монтелукаста в 4.4 раза. Совместный прием итраконазола, сильного ингибитора изофермента CYP3A4, вместе с гемфиброзилом и монтелукастом не приводил к дополнительному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста. Влияние гемфиброзила на системное воздействие монтелукаста не может считаться клинически значимым на основании данных по безопасности при применении в дозах, превышающих одобренную дозу 10 мг для взрослых пациентов (например, 200 мг/сут для взрослых пациентов в течение 22 недель и до 900 мг/сут для пациентов, принимающих препарат в течение примерно 1 недели, не наблюдалось клинически значимых отрицательных эффектов). Таким образом, при совместном приеме вместе с гемфиброзилом коррекции дозы монтелукаста не требуется. По результатам исследований in vitro, не предполагается клинически значимого лекарственного взаимодействия с другими известными ингибиторами изофермента CYP2C8 (например, с триметопримом). Кроме того, совместный прием монтелукаста с одним только итраконазолом не приводил к существенному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста.

Комбинированное лечение с бронходилататорами

Препарат Монтеласт является обоснованным дополнением к монотерапии бронходилататорами, если последние не обеспечивают адекватного контроля бронхиальной астмы. По достижении терапевтического эффекта от лечения препаратом Монтеласт можно начать постепенное снижение дозы бронходилататоров.

Комбинированное лечение с ингаляционными ГКС

Лечение препаратом Монтеласт обеспечивает дополнительный терапевтический эффект пациентам, применяющим ингаляционные ГКС. По достижении стабилизации состояния можно начать постепенное снижение дозы ГКС под наблюдением врача. В некоторых случаях допустима полная отмена ингаляционных ГКС, однако резкая замена ингаляционных ГКС на препарат Монтеласт не рекомендуется

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТАВИС ГРУПП АО

Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

МОТИЛИУМ® (MOTILIUM®)

DOMPERIDONE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
CATALENT UK SWINDON ZYDIS Ltd.
(Великобритания)
выпускающий контроль качества и серийный выпуск
JANSSEN-CILAG S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания*** белого или почти белого цвета, круглые.

	1 таб.
домперидон	10 мг

Вспомогательные вещества: желатин – 5.513 мг, маннитол – 4.136 мг, аспартам – 0.75 мг, эссенция мятная – 0.3 мг, полоксамер 188 – 1.125 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Мотилиум®
Домперидон
10 мг
таблетки для рассасывания
Показания к применению:
чувство переполнения в верхней части живота (эпигастрии)
ощущение вздутия живота
тошнота
10 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Домперидон – антагонист допамина, обладающий противорвотными свойствами. Домперидон плохо проникает через ГЭБ. Применение домперидона редко сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выделение пролактина из гипофиза. Его противорвотное действие, возможно, обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам допамина в хеморецепторной триггерной зоне.

Исследования на животных и низкие концентрации препарата, найденные в мозге, свидетельствуют о центральном действии домперидона на допаминовые рецепторы.

При применении внутрь домперидон увеличивает продолжительность антральных и дуоденальных сокращений, ускоряет опорожнение желудка и повышает давление сфинктера нижнего отдела пищевода у здоровых людей. Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь натощак домперидон быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается примерно в течение 30-60 мин. Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (приблизительно 15%) обусловлена интенсивным метаболизмом первого прохождения в стенке кишечника и печени.

Домперидон следует принимать за 15-30 мин до еды. Снижение кислотности в желудке приводит к нарушению всасывания домперидона.

Биодоступность при приеме внутрь снижается при предварительном приеме циметидина и натрия бикарбоната.

При приеме препарата после еды для достижения C_{max} требуется больше времени, а AUC несколько увеличивается.

Распределение

При приеме внутрь домперидон не кумулирует и не индуцирует собственный метаболизм. После приема домперидона в течение 2 недель в дозе 30 мг/сут C_{max} в плазме крови через 90 мин после последнего приема была равна 21 нг/мл и была почти такой же, как после приема первой дозы (18 нг/мл).

Связывание с белками плазмы – 91-93%.

Исследования распределения с препаратом с радиоактивной меткой у животных показали значительное распределение препарата в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают через плаценту у крыс.

Метаболизм

Домперидон подвергается быстрому и интенсивному метаболизму путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма in vitro с диагностическими ингибиторами показали, что изофермент CYP3A4 является основной формой цитохрома P450, участвующей в N-деалкилировании домперидона, в то время как CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в ароматическом гидроксилировании домперидона.

Выведение

Выведение с мочой и калом составляет 31% и 66% от дозы при приеме внутрь соответственно. Доля препарата, выделяющегося в неизмененном виде, является небольшой (10% – с калом и приблизительно 1% – с мочой). Плазменный $T_{1/2}$ после однократного приема внутрь составляет 7-9 ч у здоровых добровольцев, но повышается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (сывороточный креатинин > 6 мг/100 мл, т.е. >0.6 ммоль/л) $T_{1/2}$ домперидона увеличивается с 7.4 до 20.8 ч, но концентрации препарата в плазме ниже, чем у здоровых добровольцев. Малое количество неизмененного препарата (около 1%) выводится почками.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка 7-9 баллов по Пью, класс B по Чайлд-Пью) AUC и C_{max} домперидона были в 2.9 и 1.5 раз выше, чем у здоровых добровольцев соответственно. Несвязанная фракция повышалась на 25%, и $T_{1/2}$ увеличивался с 15 до 23 ч. У пациентов с легким нарушением функции печени отмечались несколько сниженные системные уровни препарата в сравнении с таковыми у здоровых добровольцев на основе C_{max} и AUC без изменений связывания с белками или $T_{1/2}$. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени не изучались.

ПОКАЗАНИЯ

- комплекс диспептических симптомов, часто ассоциирующийся с замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом (чувство переполнения в эпигастрии, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота, отрыжка, метеоризм, тошнота, рвота, изжога);
- тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного происхождения, а также вызванные лекарственной терапией или нарушением диеты;
- тошнота и рвота, вызванные агонистами допамина в случае их применения при болезни Паркинсона (такими как леводопа и бромокриптин).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Рекомендуется принимать таблетки Мотилиум® до еды, в случае их приема после еды абсорбция домперидона может замедляться.

Длительность непрерывного применения препарата без рекомендации врача не должна превышать 28 дней.

Взрослым и детям старше 12 лет и массой тела ≥35 кг – по 10-20 мг (1-2 таб.) 3-4 раза/сут. Максимальная суточная доза – 80 мг (8 таб.).

Детям в возрасте от 5 до 12 лет и массой тела ≥35 кг – по 10 мг (1 таб.) 3-4 раза/сут.

Максимальная суточная доза – не более 80 мг (8 таб.).

Применение у детей

Мотилиум® в виде таблеток для рассасывания показан только для взрослых и детей с массой тела ≥35 кг, в детской практике в основном следует использовать суспензию Мотилиум®.

Применение **у пациентов с нарушениями функции почек**

Частота приема препарата Мотилиум® должна быть снижена до 1-2 раза/сут, в зависимости от тяжести нарушений может также потребоваться снижение дозы. Следует проводить регулярное обследование таких пациентов.

Применение **у пациентов с нарушениями функции печени**

Не следует применять Мотилиум® при нарушениях функции печени средней и тяжелой степени. При легких нарушениях функции печени коррекция дозы не требуется.

Правила применения таблеток для рассасывания

Поскольку таблетки для рассасывания довольно хрупкие, во избежание повреждения их не следует продавливать сквозь фольгу.

Для того чтобы достать из блистера таблетку следует взять фольгу за край и полностью снять ее с ячейки, в которой находится таблетка. Затем осторожно надавить снизу и извлечь таблетку из упаковки. Таблетку следует положить на язык. В течение нескольких секунд она распадется на поверхности языка и ее можно будет проглотить со слюной, не запивая водой.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным клинических исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у ≥1% пациентов, принимавших Мотилиум®: депрессия, тревога, снижение или отсутствие либидо, головная боль, сонливость, акатизия, сухость в полости рта, диарея, сыпь, зуд, галакторея, гинекомастия, боль и чувствительность в области молочных желез, нарушения менструального цикла и аменорея, нарушение лактации, астения.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у <1% пациентов, принимавших Мотилиум®: гиперчувствительность, крапивница, набухание и выделения из молочных желез.

По данным спонтанных сообщений о нежелательных явлениях

Нижеперечисленные нежелательные эффекты классифицировали следующим образом: очень часто (≥10), часто (≥1%, но <10 %), нечасто (≥0.1%, но <1%), редко (≥0.01%, но <0.1%) и очень редко (<0.01%, включая отдельные случаи).

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Со стороны психики: очень редко – ажитация, нервозность (преимущественно у новорожденных и детей).

Со стороны нервной системы: очень редко – экстрапирамидные расстройства, судороги (преимущественно у новорожденных и детей).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – удлинение интервала QT, желудочковая аритмия*, внезапная коронарная смерть*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – отек Квинке, крапивница.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: очень редко – задержка мочи.

Со стороны лабораторных показателей: очень редко – отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение уровня пролактина крови.

* В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти. Риск возникновения данных явлений более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточной дозе более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QT, таких как флуконазол, вориконазол, кларитромицин, амиодарон и телитромицин;
- желудочно-кишечное кровотечение, механическая непроходимость или перфорация (когда стимуляция двигательной функции желудка может быть опасна);
- нарушения функции печени средней и тяжелой степени;
- фенилкетонурия;
- детский возраст до 5 лет (для данной лекарственной формы);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушениях функции почек, нарушении ритма и проводимости сердца, в т.ч. удлинении интервала QT, нарушениях электролитного баланса, застойной сердечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о применении препарата Мотилиум® при беременности недостаточно.

К настоящему времени не имеется данных о повышении риска пороков развития у человека. Тем не менее, применение препарата Мотилиум® при беременности возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

У женщин концентрация домперидона в грудном молоке составляет от 10 до 50% от соответствующей концентрации в плазме и не превышает 10 нг/мл. Общее количество домперидона, экскретируемого в грудное молоко – менее 7 мкг/сут при применении максимально допустимых доз. Неизвестно, оказывает ли этот уровень отрицательное воздействие на новорожденных. Поэтому при необходимости применения препарата Мотилиум® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При сочетанном применении препарата Мотилиум® с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после еды, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с препаратом Мотилиум®.

Применение при заболеваниях почек

Т.к. очень небольшой процент препарата выводится почками в неизмененном виде, то коррекция разовой дозы у больных с почечной недостаточностью не требуется. Однако при повторном назначении препарата Мотилиум® частота применения должна быть снижена до 1-2 раз/сут, в зависимости от тяжести нарушений функции почек, а также может возникнуть необходимость снижения дозы. При длительной терапии пациенты должны находиться под регулярным наблюдением.

Эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы

В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска серьезных желудочковых аритмий или внезапной смерти. Риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточных дозах более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Использование в педиатрии

Мотилиум® в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты. Риск неврологических побочных эффектов у детей младшего возраста выше, т.к. метаболические функции и ГЭБ в первые месяцы жизни развиты не полностью. В связи с этим следует строго придерживаться рекомендованной дозы. Неврологические побочные эффекты могут быть вызваны у детей передозировкой препарата, но необходимо принимать во внимание и другие возможные причины таких эффектов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Мотилиум® не оказывает или оказывает ничтожно малое воздействие на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами.

Правила утилизации препарата

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки встречаются чаще всего у младенцев и детей и могут включать ажитацию, нарушение сознания, судороги, дезориентацию, сонливость и экстрапирамидные расстройства.

Лечение. Специфического антидота домперидона нет. В случае передозировки рекомендуется промывание желудка и прием активированного угля, тщательное наблюдение и поддерживающая терапия. Для коррекции экстрапирамидных проявлений могут применяться антихолинергические средства и противопаркинсонические препараты.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие препарата Мотилиум®.

Биодоступность препарата Мотилиум® при приеме внутрь уменьшается после предшествующего приема циметидина или натрия гидрокарбоната. Не следует принимать антацидные и антисекреторные препараты одновременно с домперидоном, т.к. они снижают его биодоступность после приема внутрь.

Главную роль в метаболизме домперидона играет изофермент CYP3A4. Результаты исследований in vitro и клинический опыт показывают, что одновременное применение препаратов, которые значительно ингибируют этот изофермент, может вызывать повышение концентраций домперидона в плазме. К числу мощных ингибиторов CYP3A4 относятся азольные противогрибковые препараты (такие как флуконазол*, итраконазол, кетоконазол* и вориконазол*), антибиотики из группы макролидов (например, кларитромицин* и эритромицин*), ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир), антагонисты кальция (такие как дилтиазем и верапамил), амиодарон*, апрепитант, нефазодон, телитромицин*. (Препараты, помеченные звездочкой, кроме того, удлиняют интервал QT).

В ряде исследований фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия домперидона с кетоконазолом и эритромицином при приеме внутрь у здоровых добровольцев было показано, что эти препараты значительно ингибируют метаболизм первого прохождения посредством изофермента CYP3A4. При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза/сут и 200 мг кетоконазола 2 раза/сут отмечалось удлинение интервала QT в среднем на 9.8 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировались от 1.2 до 17.5 мс. При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза/сут и 500 мг эритромицина 3 раза/сут отмечалось удлинение интервала QT в среднем на 9.9 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировались от 1.6 до 14.3 мс. В каждом из этих исследований C_{max} и AUC домперидона были увеличены примерно в 3 раза.

В настоящее время неизвестно, какой вклад в изменение интервала QT вносят повышенные концентрации домперидона в плазме.

В этих исследованиях монотерапия домперидоном (10 мг 4 раза/сут) привела к удлинению интервала QT на 1.6 мс (исследование кетоконазола) и на 2.5 мс (исследование эритромицина), тогда как монотерапия кетоконазолом (200 мг 2 раза/сут) и монотерапия эритромицином (500 мг 3 раза/сут) привели к удлинению интервала QT на 3.8 и 4.9 мс соответственно в течение всего периода наблюдения.

В другом исследовании с применением многократных доз у здоровых добровольцев не было обнаружено значимого удлинения интервала QT во время стационарной монотерапии домперидоном (40 мг 4 раза/сут, общая суточная доза 160 мг, что в 2 раза превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу). При этом концентрации домперидона в плазме были сходны с таковыми в исследованиях взаимодействия домперидона с другими препаратами.

Теоретически, поскольку Мотилиум® обладает гастрокинетическим действием, он мог бы влиять на абсорбцию одновременно применяющихся пероральных препаратов, в частности, препаратов с пролонгированным высвобождением активного вещества или препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Однако применение домперидона у пациентов на фоне приема парацетамола или дигоксина не влияло на уровень этих препаратов в крови.

Мотилиум® можно принимать одновременно с нейролептиками, действие которых он не усиливает; агонистами допаминергических рецепторов (бромокриптином, леводопой), нежелательные периферические эффекты которых, такие как нарушения пищеварения, тошнота, рвота, он подавляет, не влияя при этом на их центральные эффекты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке, в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

МОТИЛИУМ® (MOTILIUM®)
суспензия

DOMPERIDONE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для приема внутрь однородная, белого цвета.

	1 мл
домперидон	1 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия – 12 мг, сорбитол жидкий некристаллизованный 70% – 455.4 мг, метилпарагидроксибензоат – 1.8 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.2 мг, натрия сахаринат – 0.2 мг, полисорбат 20 – 0.1 мг, натрия гидроксид ~ 10 мкг (от 0 до 30 мкг), вода – до 1 мл.

100 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозирующим шприцем – пачки картонные.

Мотилиум
Мотилиум®
Суспензия для приема внутрь для детей
100 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противорвотное средство, центральный блокатор допаминовых рецепторов. Домперидон – антагонист допамина, обладающий противорвотными свойствами. Домперидон плохо проникает через ГЭБ. Применение домперидона очень редко сопровождается экстрапирамидными побочными эффектами, особенно у взрослых, но домперидон стимулирует выделение пролактина из гипофиза. Противорвотное действие, возможно, обусловлено сочетанием периферического (гастрокинетического) действия и антагонизма к рецепторам допамина в хеморецепторной триггерной зоне, расположенной за пределами ГЭБ в area postrema. Исследования на животных, а также низкие концентрации препарата, обнаруженные в головном мозге, свидетельствуют о преимущественно периферическом действии домперидона на допаминовые рецепторы.

При применении внутрь у людей домперидон повышает давление нижнего сфинктера пищевода, улучшает антродуоденальную моторику и ускоряет опорожнение желудка.

Домперидон не оказывает действия на желудочную секрецию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь натощак домперидон быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается примерно в течение 30-60 мин. Низкая абсолютная биодоступность домперидона при приеме внутрь (приблизительно 15%) обусловлена экстенсивным первичным метаболизмом в стенке кишечника и печени.

Хотя у здоровых людей биодоступность домперидона увеличивается при приеме после еды, пациентам с жалобами со стороны ЖКТ следует принимать домперидон за 15-30 минут до еды. Снижение кислотности желудочного сока проводит к уменьшению всасывания домперидона. Биодоступность при приеме внутрь снижается при предварительном приеме циметидина и натрия бикарбоната. При приеме препарата после еды для достижения максимальной абсорбции требуется больше времени, и AUC несколько увеличивается.

Распределение

При приеме внутрь домперидон не накапливается и не индуцирует собственный метаболизм. C_{max} в плазме крови 21 нг/мл через 90 минут после 2 недель приема препарата внутрь в дозе 30 мг/сут была практически такой же, как C_{max} в плазме крови 18 нг/мл после приема первой дозы.

Связывание домперидона с белками плазмы – 91-93%.

Исследования распределения на животных с применением препарата, меченного радиоактивным изотопом, показали значительное распределение препарата в тканях, но низкие концентрации в головном мозге. Небольшие количества препарата проникают через плацентарный барьер у крыс.

Метаболизм

Домперидон подвергается быстрому и экстенсивному метаболизму в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования. Исследования метаболизма in vitro с применением диагностических ингибиторов показали, что CYP3A4 является основным изоферментом системы цитохрома P450, участвующим в процессе N-деалкилирования домперидона, в то время как изоферменты CYP3A4, CYP1A2 и CYP2E1 участвуют в процессе ароматического гидроксилирования домперидона.

Выведение

Выведение с мочой и калом составляет 31% и 66% от дозы при приеме внутрь соответственно.

Доля препарата, выделяющегося в неизмененном виде, является небольшой (10% – с калом и приблизительно 1% – с мочой).

$T_{1/2}$ из плазмы крови после однократного приема внутрь у здоровых добровольцев составляет 7-9 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У больных с почечной недостаточностью тяжелой степени $T_{1/2}$ домперидона увеличивается. У таких пациентов (уровень сывороточного креатинина >6 мг/дл, т.е. >0.6 ммоль/л) $T_{1/2}$ домперидона увеличивается с 7.4 ч до 20.8 ч, но концентрации препарата в плазме крови ниже, чем у людей с нормальной функцией почек. Малое количество неизмененного препарата (около 1%) выводится почками.

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (оценка 7-9 баллов по Пью, класс B по шкале Чайлд-Пью) AUC и C_{max} домперидона в 2.9 и 1.5 раза выше, чем у здоровых людей, соответственно. Несвязанная фракция повышается на 25%, и конечный $T_{1/2}$ увеличивается с 15 ч до 23 ч. У пациентов с легким нарушением функции печени системное воздействие несколько снижено в сравнении с таковым у здоровых людей на основе значений C_{max} и AUC без изменения связывания с белками или конечного $T_{1/2}$. Для пациентов с тяжелым нарушением функции печени данные отсутствуют.

Фармакокинетические данные для детей отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ

Комплекс диспептических симптомов, часто ассоциирующийся с замедленным опорожнением желудка, желудочно-пищеводным рефлюксом, эзофагитом:
- чувство переполнения в эпигастрии, ранняя насыщаемость, ощущение вздутия живота, боль в верхней части живота;
- отрыжка, метеоризм;
- тошнота, рвота;
- изжога, отрыжка желудочным содержимым или без него.

Тошнота и рвота функционального, органического, инфекционного происхождения, а также вызванные лекарственной терапией или нарушением диеты.

Специфическим показанием является тошнота и рвота, вызванные агонистами допамина в случае их применения при болезни Паркинсона (такими как леводопа и бромокриптин).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуется принимать препарат Мотилиум® до еды, в случае приема после еды абсорбция домперидона немного замедляется.

Длительность непрерывного применения препарата без рекомендации врача не должна превышать 28 дней.

Взрослые и подростки старше 12 лет и с массой тела 35 кг и более: 10-20 мл 3-4 раза/сут. Максимальная суточная доза – 80 мл (80 мг).

Младенцы и дети до 12 лет: 0.25-0.5 мг домперидона (0.25-0.5 мл суспензии) на 1 кг массы тела 3-4 раза/сут. Максимальная суточная доза – 2.4 мг/кг, но не более 80 мл (80 мг). Для определения дозы следует использовать шкалу массы тела ребенка "0-20 kg" на шприце.

Пациенты с нарушениями функции почек: поскольку $T_{1/2}$ домперидона увеличивается при тяжелых нарушениях функции почек, при повторном применении частота приема препарата Мотилиум® должна быть уменьшена до 1-2 раз/сут в зависимости от тяжести нарушений, может также потребоваться снижение дозы. При длительной терапии следует проводить регулярное обследование таких пациентов.

Пациенты с нарушениями функции печени: Мотилиум® противопоказан при нарушениях функции печени средней и тяжелой степени. При легких нарушениях функции печени коррекция дозы не требуется.

Правила применения суспензии

Перед употреблением следует перемешать содержимое флакона, осторожно взбалтывая его во избежание образования пены.

Суспензия поставляется в упаковке, защищенной от случайного вскрытия детьми. Флакон следует открывать следующим образом: надавить сверху на пластмассовую крышку флакона, одновременно поворачивая ее против часовой стрелки; снять отвинченную крышку.

Поместить шприц во флакон. Придерживая на месте нижнее кольцо, поднять верхнее до отметки, соответствующей массе тела ребенка (кг). Придерживая за нижнее кольцо, вытащить наполненный шприц из флакона. Опустошить шприц. Закрыть флакон. Промыть шприц водой.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным исследований

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у ≥1% пациентов, принимавших Мотилиум®: депрессия, тревога, снижение или отсутствие либидо, головная боль, сонливость, акатизия, сухость во рту, диарея, сыпь, зуд, гинекомастия/увеличение молочных желез, чувствительность молочных желез, галакторея, аменорея, боль в области молочных желез, нарушения менструального цикла, нарушение лактации, астения.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у <1% пациентов, принимавших Мотилиум®: гиперчувствительность, крапивница, набухание молочных желез, выделения из молочных желез.

По данным спонтанных сообщений о нежелательных явлениях

Нижеперечисленные нежелательные эффекты классифицировали следующим образом: очень часто (≥10%), часто (≥1%, но <10%), нечасто (≥0.1%, но <1%), редко (≥ 0.01%, но < 0.1%) и очень редко (<0.01%), включая отдельные случаи.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Психические нарушения: очень редко – ажитация, нервозность (преимущественно у новорожденных и детей первого года жизни).

Со стороны нервной системы: очень редко – экстрапирамидные расстройства, судороги (преимущественно у новорожденных и детей первого года жизни).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – удлинение интервала QT, серьезные желудочковые аритмии*, внезапная коронарная смерть*.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – задержка мочи.

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – отклонения лабораторных показателей функции печени, повышение уровня пролактина в крови.

* В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска развития серьезных желудочковых аритмий или внезапной коронарной смерти. Риск возникновения данных явлений более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточной дозе более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- пролактин-секретирующая опухоль гипофиза (пролактинома);
- одновременный прием пероральных форм кетоконазола, эритромицина или других сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, вызывающих удлинение интервала QT, таких как флуконазол, вориконазол, кларитромицин, амиодарон и телитромицин;
- в случаях, когда стимулирование двигательной функции желудка может быть опасным, например, при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или прободении;
- нарушения функции печени средней или тяжелой степени;
- повышенная чувствительность к домперидону или любому из компонентов препарата.

С *осторожностью:* нарушение функции почек; нарушение ритма и проводимости сердца, в т.ч. удлинение интервала QT, нарушения электролитного баланса, застойная сердечная недостаточность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о применении препарата Мотилиум® при беременности недостаточно.

К настоящему времени не имеется данных о повышении риска пороков развития у человека. Тем не менее, Мотилиум® следует назначать при беременности только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

У женщин концентрация домперидона в грудном молоке составляет 10-50% от соответствующей концентрации в плазме и не превышает 10 нг/мл. Общее количество домперидона, экскретируемого в грудное молоко – менее 7 мкг/сут при применении максимально допустимых доз. Неизвестно, оказывает ли этот уровень отрицательное воздействие на новорожденных. Поэтому при необходимости применения препарата Мотилиум® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При сочетанном применении препарата Мотилиум® с антацидными или антисекреторными препаратами последние следует принимать после еды, а не до еды, т.е. их не следует принимать одновременно с препаратом Мотилиум®.

Суспензия Мотилиум® содержит сорбитол, поэтому ее не следует принимать пациентам с непереносимостью сорбитола.

Применение при заболеваниях почек

Поскольку $T_{1/2}$ домперидона увеличивается при тяжелых нарушениях функции почек, при повторном применении препарата Мотилиум® частота применения должна быть снижена до 1-2 раза/сут в зависимости от тяжести нарушений функции почек, а также может возникнуть необходимость снижения дозы. При длительной терапии следует проводить регулярное обследование таких пациентов.

Эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы

В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что применение домперидона может быть связано с повышением риска серьезных желудочковых аритмий или внезапной коронарной смерти. Риск может быть более вероятен у пациентов старше 60 лет и у пациентов, принимающих препарат в суточных дозах более 30 мг. Рекомендовано применение домперидона в наименьшей эффективной дозе у взрослых и детей.

Использование в педиатрии

Мотилиум® в редких случаях может вызывать неврологические побочные эффекты. Риск неврологических побочных эффектов у детей младшего возраста выше, т.к. метаболические функции и ГЭБ в первые месяцы жизни развиты не полностью. В связи с этим следует очень точно рассчитывать дозу препарата Мотилиум® для новорожденных, детей первого года жизни и детей раннего дошкольного возраста и строго придерживаться этой дозы. Неврологические нежелательные эффекты могут быть вызваны у детей передозировкой препарата, но необходимо принимать во внимание и другие возможные причины таких эффектов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Мотилиум® не оказывает или оказывает ничтожно малое воздействие на способность к управлению автомобилем и работе с техникой.

Правила утилизации препарата

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сонливость, дезориентация и экстрапирамидные реакции, особенно у детей.

Лечение: специфического антидота домперидона не существует. В случае передозировки рекомендуется промывание желудка и применение активированного угля. Рекомендуется внимательно следить за состоянием пациента и проводить поддерживающую терапию. Антихолинергические средства, препараты, применяемые для лечения паркинсонизма, или антигистаминные препараты могут оказаться эффективными при возникновении экстрапирамидных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антихолинергические препараты могут нейтрализовать действие Мотилиума.

Биодоступность Мотилиума при приеме внутрь уменьшается после предшествующего приема циметидина или натрия бикарбоната. Не следует принимать антацидные и антисекреторные препараты одновременно с Мотилиумом, т.к. они снижают его биодоступность.

Главную роль в метаболизме домперидона играет изофермент CYP3A4. Результаты исследований in vitro и клинический опыт показывают, что одновременное применение препаратов, которые значительно ингибируют этот изофермент, может вызывать повышение концентраций домперидона в плазме. К числу сильных ингибиторов CYP3A4 относятся: азольные противогрибковые препараты, такие как флуконазол*, итраконазол, кетоконазол* и вориконазол*; антибиотики-макролиды, например кларитромицин* и эритромицин*; ингибиторы протеазы ВИЧ, например ампренавир, атазанавир, фосампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир; антагонисты кальция, такие, как дилтиазем и верапамил; амиодарон*; апрепитант; нефазодон. (Препараты, помеченные звездочкой, кроме того, удлиняют интервал QT_c).

В ряде исследований фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий домперидона с пероральным кетоконазолом и пероральным эритромицином у здоровых добровольцев было показано, что эти препараты значительно ингибируют первичный метаболизм домперидона, осуществляемый изоферментом CYP3A4.

При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза/сут и 200 мг кетоконазола 2 раза/сут отмечалось удлинение интервала QT_c в среднем на 9.8 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировали от 1.2 до 17.5 мс.

При одновременном приеме 10 мг домперидона 4 раза/сут и 500 мг эритромицина 3 раза/сут отмечалось удлинение интервала QT_c в среднем на 9.9 мс в течение всего периода наблюдения, в отдельные моменты изменения варьировали от 1.6 до 14.3 мс. В каждом из этих исследований C_{max} и AUC домперидона были увеличены примерно в 3 раза.

В настоящее время не известно, какой вклад в изменение интервала QT_c вносят повышенные концентрации домперидона в плазме.

В этих исследованиях монотерапия домперидоном (10 мг 4 раза/сут) привела к удлинению интервала QT_c на 1.6 мс (исследование кетоконазола) и на 2.5 мс (исследование эритромицина), тогда как монотерапия кетоконазолом (200 мг 2 раза/сут) и монотерапия эритромицином (500 мг 3 раза/сут) привели к удлинению интервала QT_c на 3.8 и 4.9 мс соответственно в течение всего периода наблюдения.

В другом исследовании с применением многократных доз у здоровых добровольцев, не было обнаружено значимого удлинения интервала QT_c во время стационарной монотерапии домперидоном (40 мг 4 раза/сут, общая суточная доза 160 мг, что в 2 раза превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу). При этом концентрации домперидона в плазме были сходны с таковыми в исследованиях взаимодействия домперидона с другими препаратами.

Теоретически (т.к. препарат обладает гастрокинетическим действием) Мотилиум® мог бы влиять на абсорбцию одновременно применяемых пероральных препаратов, в частности, препаратов с замедленным высвобождением активного вещества или препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Однако применение домперидона у больных на фоне приема парацетамола или дигоксина не влияло на концентрацию этих препаратов в крови.

Мотилиум® можно принимать одновременно с нейролептиками, действие которых он не усиливает; агонистами допаминовых рецепторов (бромокриптином, леводопой), нежелательные периферические эффекты которых, такие как нарушения пищеварения, тошнота, рвота, он подавляет, не влияя при этом на их центральные эффекты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

МУКОЗА КОМПОЗИТУМ® (MUCOSA COMPOSITUM®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м и п/к введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Mucosa nasalis suis (мукоза назалис суис) D8	22 мкл
Mucosa oris suis (мукоза орис суис) D8	22 мкл
Mucosa pulmonis suis (мукоза пульмонис суис) D8	22 мкл
Mucosa oculi suis (мукоза окули суис) D8	22 мкл
Mucosa vesicae felleae suis (мукоза везице феллэ суис) D8	22 мкл
Mucosa vesicae urinariae suis (мукоза везице уринариэ суис) D8	22 мкл
Mucosa pylori suis (мукоза пилори суис) D8	22 мкл
Mucosa duodeni suis (мукоза дуодени суис) D8	22 мкл
Mucosa oesophagi suis (мукоза эзофаги суис) D8	22 мкл
Mucosa jejuni suis (мукоза йейуни суис) D8	22 мкл
Mucosa ilei suis (мукоза илеи суис) D8	22 мкл
Mucosa coli suis (мукоза коли суис) D8	22 мкл
Mucosa recti suis (мукоза ректи суис) D8	22 мкл
Mucosa ductus choledochi suis (мукоза дуктус холедохи суис) D8	22 мкл
Ventriculus suis (вентрикулус суис) D8	22 мкл
Pankreas suis (панкреас суис) D10	22 мкл
Argentum nitricum (аргентум нитрикум) D6	22 мкл
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D10	22 мкл
Oxalis acetosella (оксалис ацетоселла) D6	22 мкл
Semecarpus anacardium (Anacardium) (семекарпус анакардиум (анакардиум)) D6	22 мкл
Phosphorus (фосфорус) D8	22 мкл
Lachesis mutus (Lachesis) (ляхезис мутус (ляхезис)) D10	22 мкл
Cephaelis ipecacuanha (Ipecacuanha) (цефалис ипекакуана (ипекакуана)) D8	22 мкл
Strychnos nux-vomica (Nux vomica) (стрихнос нукс-вомика (нукс вомика)) D13	22 мкл
Veratrum album (вератрум альбум) D4	22 мкл
Pulsatilla pratensis (Pulsatilla) (пульсатилла пратенсис (пульсатилла)) D6	22 мкл
Kreosotum (креозотум) D10	22 мкл
Sulfur (сульфур) D8	22 мкл
Natrium diethyloxalaceticum (Natrium oxalaceticum) (натриум диэтилоксалацетикум (натриум оксалацетикум)) D8	22 мкл
Colibacillinum Nosode (Coli bacterium) (колибациллинум нозоде (коли бактериум)) D28	22 мкл
Marsdenia cundurango (Condurango) (марсдения кундуранго (кондуранго)) D6	22 мкл
Kalium bichromicum (калиум бихромикум) D8	22 мкл
Hydrastis canadensis (Hydrastis) (гидрастис канаденсис (гидрастис)) D4	22 мкл
Mandragora e radice siccata (мандрагора э радице сикката) D10	22 мкл
Momordica balsamina (момордика бальзамина) D6	22 мкл
Ceanothus americanus (цеанотус американус) D4	22 мкл

Вспомогательные вещества: вода д/и – 1408 мг, натрия хлорид (для установления изотонии).

2.2 мл (2.2 г) — ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) — ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

VIDAL
VIDAL
VIDAL

☆МУКОСАТ® (MUCOSAT)

CHONDROITINE SULFATE SODIUM

зарегистрировано
ГИКиМП ФГУ (Россия)
произведено
ГИКиМП ФГУ (Россия)
или СИНТЕЗ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения прозрачный, бесцветный или со слегка желтоватым оттенком, с запахом бензилового спирта.

	1 мл
хондроитина сульфат натрия	100 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт – 9 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

синтез
МУКОСАТ®
Хондроитина сульфат &
5 ампул по 2 мл
раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл
СТЕРИЛЬНО

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, регулирующий обмен веществ в хрящевой ткани. Хондроитина сульфат натрия – кислый мукополисахарид из хрящевой ткани трахеи крупного рогатого скота со средней молекулярной массой 11 000 Дальтон (11 килоДальтон), стимулятор репарации соединительной (в т.ч. хрящевой) ткани.

Препарат обладает хондропротекторным, стимулирующим регенерацию хрящевой ткани, противовоспалительным действием. Участвует в построении основного вещества хрящевой и костной ткани, улучшает фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани, ингибирует ферменты, нарушающие структуру и функции суставного хряща, тормозит процессы дегенерации хрящевой ткани. Стимулирует синтез протеогликанов, нормализует метаболизм гиалинового хряща, способствует регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки. Предупреждает компрессию соединительной ткани, увеличивает продукцию синовиальной жидкости и подвижность пораженных суставов, уменьшает сопутствующее воспаление, болезненность, способствует снижению потребности в НПВС. При дегенеративных изменениях хрящевой ткани является средством заместительной терапии.

Положительный эффект наблюдается уже через 2-3 недели после начала введения препарата. Терапевтический эффект сохраняется длительное время (3-6 мес) после окончания курса лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хондроитина сульфат натрия легко всасывается после в/м введения. Уже через 30 мин он обнаруживается в крови в значительных концентрациях. C_{max} достигается через 1 ч, затем его содержание постепенно снижается в течение 2 суток.

Хондроитина сульфат натрия накапливается, главным образом, в хрящевой ткани. Синовиальная оболочка не является препятствием для его проникновения в полость сустава. Через 15 мин после в/м инъекции хондроитина сульфат натрия обнаруживается в синовиальной жидкости, затем он попадает в суставной хрящ, где его содержание достигает максимума через 48 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Дегенеративные заболевания суставов и позвоночника:
- остеоартроз;
- межпозвонковый остеохондроз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Мукосат® вводят в/м по 1 мл через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 2 мл, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения – 25-30 инъекций. При необходимости возможно проведение повторных курсов через 6 месяцев.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции и геморрагии в месте инъекции. В этих случаях препарат отменяют.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- тромбофлебит;
- склонность к кровоточивости;
- повышенная чувствительность к препарату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В настоящее время данные о применении препарата Мукосат® при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) отсутствуют.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

С осторожностью следует назначать препарат Мукосат® одновременно с антикоагулянтами прямого действия. Возможно так же усиление действия непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов и фибринолитиков.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте, при температуре от 0° до 20°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ПОЛЛО ООО
640000 Курган, Ленина ул. 5, оф. 320
Тел.: (3522) 46-26-13

☆МЮСТОФОРАН® (MUSTOPHORAN®)

FOTEMUSTINE

зарегистрировано
Laboratories Servier (Франция)
произведено
Cenexi-Laboratoires Thissen S.A. (Бельгия) (порошок)
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия) (растворитель)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления раствора для инфузий светло-желтого цвета; растворитель – прозрачный, бесцветный, с характерным запахом этанола.

	1 фл.
фотемустин	208 мг

Растворитель: этанол 96% – 3.35 мл, вода д/и – до 4 мл.

Флаконы темного стекла (1) в комплекте с растворителем (амп. 4 мл) – пачки картонные.

МЮСТОФОРАН®
Фотемустин
Стерильно
Внутривенные инфузии

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цитостатический антимитотический противоопухолевый препарат из группы производных нитрозомочевины, обладающий алкилирующим и карбамилирующим действием.

Выраженная противоопухолевая активность фотемустина была подтверждена экспериментально.

В состав молекулы фотемустина входит биоизостер аланина (амино-1-этилфосфоновая кислота), который способствует проникновению препарата в клетки и прохождению через ГЭБ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы низкое (25-30%). Фотемустин проникает через ГЭБ.

Препарат практически полностью метаболизируется.

После в/в введения фармакокинетика элиминации фотемустина из плазмы носит моно- или биэкспоненциальный характер с коротким $T_{1/2}$.

ПОКАЗАНИЯ

– диссеминированная злокачественная меланома (включая метастазы в головной мозг);
– злокачественные опухоли головного мозга.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При проведении монотерапии препарат применяют в качестве индукционной терапии в дозе 100 мг/м^2 в 1, 8 и 15 дни. Аналогичные курсы повторяют с интервалом в 4-5 недель.

В качестве поддерживающей терапии Мюстофоран® вводят в той же дозе 1 раз в 3 недели.

В составе комбинированной химиотерапии препарат вводят в дозе 100 мг/м^2 в 1 и 8 дни.

У пациентов, получающих Мюстофоран®, перед каждым введением необходимо контролировать количество тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов в крови. В случае развития гематологической токсичности доза препарата Мюстофоран® может быть уменьшена, либо введение препарата следует отложить в соответствии со следующей схемой:

Количество нейтрофилов (в 1 мкл)	Количество тромбоцитов (в 1 мкл)	% от предыдущей дозы
>2000	>100 000	100%
2000≥N>1500	100 000≥N>80 000	75%
1500≥N>1000		50%
≤1000	≤80 000	отложить введение

Применение в комбинации с дакарбазином

При введении фотемустина и дакарбазина в высоких дозах в течение одних суток были отмечены случаи легочной токсичности (респираторный дистресс-синдром взрослых). Следует избегать одновременного применения дакарбазина и фотемустина. При необходимости комбинированного применения этих препаратов рекомендуется следующий режим терапии:

Индукционная терапия: Мюстофоран® в дозе 100 мг/м^2 в 1 и 8 день лечения; дакарбазин в дозе 250 мг/м^2 в 15, 16, 17 и 18 день лечения. Затем перерыв – 5 недель.

Поддерживающая терапия: каждые 3 недели Мюстофоран® в дозе 100 мг/м^2 в 1 день; дакарбазин в дозе 250 мг/м^2 во 2, 3, 4 и 5 дни.

Правила приготовления и введения раствора

Раствор готовят непосредственно перед введением и используют сразу же после приготовления.

Содержимое флакона растворяют в 4 мл прилагаемого растворителя и перемешивают в течение 2-3 мин до полного растворения порошка. Для приготовления инфузионного раствора необходимую дозу далее разводят в 250 мл 5% раствора декстрозы (у пациентов с сахарным диабетом в качестве раствора для разведения можно использовать 0.9% раствор натрия хлорида). Полученный раствор вводят в/в капельно в течение 1 ч, защищая от света (флакон с раствором помещают в непрозрачный чехол).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто в клинических исследованиях отмечались побочные эффекты со стороны системы кроветворения. Отсроченная токсичность фотемустина проявляется анемией (14%), тромбоцитопенией (40.3%) и лейкопенией (46.3%) и достигает максимальной выраженности на 4-5 и 5-6 неделях после начала индукционной терапии. Также возможно развитие панцитопении.

Гематологическая токсичность на фоне приема фотемустина может усиливаться в случае предшествующей химиотерапии и/или комбинированной терапии с другими препаратами, оказывающими токсическое действие на систему кроветворения.

У пациентов пожилого возраста могут отмечаться более выраженные токсические эффекты в отношении системы кроветворения и ЖКТ.

Частота побочных реакций, которые были отмечены на фоне терапии фотемустином, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1 /100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – тромбоцитопения, лейкопения (3-4 степени), анемия (3-4 степени).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота и рвота, развивающиеся в течение 2 ч после начала введения препарата, умеренное обратимое повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина в сыворотке крови; часто – диарея, боль в животе; неуточненной частоты – гепатит.

Со стороны нервной системы: нечасто – преходящие неврологические симптомы (нарушение сознания, парестезии, потеря вкусовых ощущений).

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – преходящее повышение уровня мочевины в сыворотке крови.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд.

Со стороны дыхательной системы: при одновременном введении с дакарбазином были отмечены случаи легочной токсичности (респираторный дистресс-синдром).

Местные реакции: часто – флебит в месте инъекции.

Прочие: часто – лихорадка.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая полипы и кисты): использование противоопухолевых препаратов, и особенно – алкилирующих соединений, сопряжено с риском развития миелодиспластического синдрома и острого миелолейкоза. Редкие случаи таких осложнений были описаны при использовании фотемустина в высоких кумулятивных дозах в режиме монотерапии и в сочетании с другими химиотерапевтическими препаратами, в сочетании с лучевой терапией и без нее.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– комбинированное применение с вакциной желтой лихорадки;
– беременность;
– период лактации (грудного вскармливания);
– повышенная чувствительность к фотемустину, препаратам группы нитрозомочевины, или к любому из вспомогательных веществ.

Не рекомендуется применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет, поскольку эффективность и безопасность для данной возрастной группы не установлена.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов, страдающих алкоголизмом, у пациентов с заболеваниями печени, с эпилепсией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные по применению препарата Мюстофоран® беременными женщинами ограничены. Данные экспериментальных исследований на животных недостаточны для оценки репродуктивной токсичности.

Неизвестно, выводится ли фотемустин или его метаболиты с грудным молоком. Поэтому нельзя исключать риск нежелательного воздействия на новорожденных/грудных детей.

Исследования токсичности на животных выявили воздействие фотемустина на фертильность мужских особей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом Мюстофоран® следует проводить только под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевой терапии.

Если после предшествующего лечения цитостатическими средствами прошло менее 4 недель (а в случае лечения препаратами нитрозомочевины – 6 недель), препарат назначать не рекомендуется.

Лечение препаратом Мюстофоран® можно проводить только при количестве тромбоцитов в периферической крови не менее 100 000/мкл и гранулоцитов – не менее 2000/мкл.

Анализ крови следует проводить перед каждым очередным введением препарата с соответствующей коррекцией дозы в зависимости от гематологических показателей.

Между началом индукционной терапии и началом поддерживающей терапии рекомендуется интервал – 8 недель. Между двумя циклами поддерживающей терапии рекомендуемый интервал – 3 недели.

Назначение поддерживающей терапии возможно, если количество тромбоцитов в периферической крови не менее 100 000/мкл и гранулоцитов – не менее 2000/мкл.

Рекомендуется регулярно проводить оценку показателей функции печени во время и после индукционной химиотерапии.

Мужчины и женщины во время и не менее 6 мес после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

При работе с препаратом Мюстофоран® следует соблюдать необходимые правила использования и уничтожения цитотоксических препаратов. Беременным женщинам работать с препаратом Мюстофоран® запрещено. При работе с препаратом рекомендовано использование латексных перчаток и масок. В случае попадания раствора на кожу или слизистые оболочки эти участки следует тщательно промыть водой с мылом. В случае попадания препарата в глаза их следует промыть большим количеством воды. Следует избегать вдыхания препарата.

Препарат содержит 80% раствор этанола, т.е. 1.3 г этанола на 100 мг фотемустина, что эквивалентно 32 мл пива, 13.3 мл вина. Такое количество этанола может быть опасным для пациентов, страдающих алкоголизмом. При назначении препарата пациентам с заболеваниями печени и эпилепсией также следует помнить о том, что в его состав входит этанол.

Токсичность фотемустина сравнивалась у пациентов в возрасте до и старше 60 лет. Тромбоцитопения (3-й степени), лейкопения (3-й степени) и токсические эффекты в отношении ЖКТ (3-й степени) значительно чаще встречались у пациентов в возрасте старше 60 лет.

Во избежание кровоизлияния перед введением фотемустина следует убедиться, что игла для в/в введения правильно введена в вену. В случае кровоизлияния следует остановить инфузию, ввести в/в 5% раствор декстрозы (4 мл/мин), зафиксировать конечность и наложить пакет со льдом на место инъекции во избежание диффузии инфузионного раствора.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по оценке влияния на способность управлять автотранспортом не проводилось. Тем не менее, не рекомендуется управлять автотранспортом и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, сразу после приема фотемустина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфические антидоты при передозировке препарата Мюстофоран® не известны.

Лечение: прекращение введения препарата и проведение поддерживающей терапии при усиленном контроле гематологических показателей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие, характерное для цитотоксических препаратов

У пациентов со злокачественными новообразованиями повышен риск развития тромбоза, поэтому им часто назначают антикоагулянты. На фоне приема антикоагулянтов следует более часто контролировать показатель МНО, поскольку у таких пациентов отмечается вариабельность показателей свертывающей способности крови, которая осложняется риском взаимодействия антикоагулянтов для приема внутрь и противоопухолевых средств.

Комбинации препаратов, применение которых противопоказано

При комбинированном применении с вакциной желтой лихорадки появляется риск фатальных системных поствакцинальных осложнений.

Нежелательные комбинации препаратов

При одновременном назначении фенитоина, из-за снижения абсорбции на уровне ЖКТ, концентрация фенитоина в сыворотке крови может снижаться.

Во время и после лечения (как минимум в течение 3 мес) следует избегать вакцинации живыми и ослабленными вакцинами. Для вакцинации таких пациентов следует использовать инактивированные вакцины (например, вакцина полиомиелита).

Комбинации препаратов, применение которых требует осторожности

При одновременном применении с иммунодепрессантами наблюдается выраженное угнетение иммунной системы и риск лимфопролиферации.

Взаимодействие, специфичное для фотемустина

Комбинации препаратов, применение которых требует осторожности

При введении фотемустина и дакарбазина в высоких дозах в течение одних суток были отмечены случаи легочной токсичности (респираторный дистресс-синдром взрослых). Не следует применять фотемустин и дакарбазин одновременно. Рекомендуемый интервал между введением последней дозы фотемустина и первой дозы дакарбазина составляет 1 неделю.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С. Срок годности порошка для приготовления раствора для инфузий – 2 года; срок годности растворителя – 3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Готовый раствор следует использовать сразу после приготовления.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту врача.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

Н

НАЗАРЕЛ (NAZAREL)

FLUTICASONE PROPIONATE

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
TEVA Czech Industries s.r.o. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Спрей назальный дозированный в виде белой или почти белой, непрозрачной, гомогенной суспензии.

	1 доза
флутиказона пропионат	50 мкг

Вспомогательные вещества: полисорбат-80 – 0.005 мг, целлюлоза микрокристаллическая + кармеллоза натрия (диспeрсивная целлюлоза) – 1.55 мг, декстроза – 5 мг, бензалкония хлорид (50% раствор) – 0.04 мг, фенилэтанол – 0.25 мг, вода – q.s.

120 доз – флаконы темного стекла с дозирующим устройством и защитным колпачком (1) – пачки картонные.

НАЗИВИН® СЕНСИТИВ (NASIVIN® SENSITIVE)

OXYMETAZOLINE

зарегистрировано
MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH (Германия)
произведено
URSAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный дозированный*** в виде прозрачного или почти прозрачного раствора от почти бесцветного до слабо-желтого цвета.

	1 доза	1 мл
оксиметазолина гидрохлорид	11.25 мкг	250 мкг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 27.40 мкг, натрия цитрата дигидрат – 172.03 мкг, глицерол 85% – 1121.44 мкг, вода очищенная – 44027.86 мкг.

10 мл (не менее 190 доз) – флаконы полиэтиленовые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

✧ ***Спрей назальный дозированный*** в виде прозрачного или почти прозрачного раствора от почти бесцветного до слабо-желтого цвета.

	1 доза	1 мл
оксиметазолина гидрохлорид	22.5 мкг	500 мкг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 27.40 мкг, натрия цитрата дигидрат – 172.03 мкг, глицерол 85% – 1121.44 мкг, вода очищенная – 44016.6 мкг.

10 мл (не менее 190 доз) – флаконы полиэтиленовые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

✧ ***Капли назальные 0.01%*** в виде прозрачного или почти прозрачного раствора от почти бесцветного до слабо желтого цвета.

	1 мл
оксиметазолина гидрохлорид	100 мкг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 0.609 мг, натрия цитрата дигидрат – 3.823 мг, глицерол 85% – 24.921 мг, вода очищенная – 978.547 мг.

5 мл – флаконы полиэтиленовые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

Nasivin®
sensitive
оксиметазолин
Капли назальные 0,01%
Продолжительность действия до 12 часов
5 мл
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сосудосуживающий препарат для местного применения. При нанесении на воспаленную слизистую оболочку полости носа уменьшает ее отечность и выделения из носа. Восстанавливает носовое дыхание. Устранение отека слизистой оболочки полости носа способствует восстановлению аэрации придаточных пазух полости носа, полости среднего уха, что уменьшает вероятность возникновения бактериальных осложнений (гайморита, синусита, среднего отита). При местном интраназальном применении в терапевтических концентрациях не раздражает и не вызывает гиперемию слизистой оболочки полости носа.

При местном интраназальном применении оксиметазолин не обладает системным действием.

Оксиметазолин начинает действовать быстро, в течение нескольких минут. Продолжительность действия препарата Називин® Сенситив – до 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

$T_{1/2}$ оксиметазолина при его интраназальном введении составляет 35 ч. Выведение с мочой составляет 2.1%, с калом – около 1.1%.

ПОКАЗАНИЯ

- простудные заболевания или вирусные инфекции верхних дыхательных путей, сопровождающиеся насморком;
- ринит любой этиологии;
- синусит;
- евстахиит;
- средний отит;
- для устранения отека перед диагностическими манипуляциями в носовых ходах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют интраназально.

Капли назальные

Називин® Сенситив капли назальные 0.01% предназначены для применения в нос **детям в возрасте до 1 года**.

Детям в возрасте до 4 недель назначают по 1 капле Називин® Сенситив в каждую ноздрю 2-3 раза/сут. С **5-й недели жизни и до 1 года** назначают по 1-2 капли в каждую ноздрю 2-3 раза/сут.

1 капля Називин® Сенситив 0.01% содержит 2.8 мкг оксиметазолина гидрохлорида.

Перед применением флакон следует перевернуть. Препарат следует закапывать, запрокинув голову ребенка.

Доказана эффективность также и следующей процедуры: в зависимости от возраста 1-2 капли Називин® Сенситив наносят на вату и протирают каждую ноздрю.

В рекомендованной дозе без консультации врача препарат можно применять не более 5-7 дней. Если симптомы усиливаются или улучшение не наступает в течение 3 дней, необходимо проконсультироваться с врачом.

Препарат в дозах выше рекомендованных можно применять только под наблюдением врача.

Спрей назальный

Детям в возрасте от 1 года до 6 лет: по 1 впрыскиванию Називин® Сенситив спрея назального дозированного 11.25 мкг/доза в каждую ноздрю 2-3 раза/сут. Препарат применяют 5-7 дней. Препарат можно назначать повторно только спустя несколько дней.

Взрослым и детям старше 6 лет: по 1 впрыскиванию Називин® Сенситив спрея назального дозированного 22.5 мкг/доза в каждую ноздрю 2-3 раза/сут.

Если симптомы усиливаются или улучшение не наступает в течение 3 дней, необходимо проконсультироваться с врачом. В рекомендованной дозе без консультации с врачом применять не более 7 дней. Препарат в дозах, превышающих рекомендованные, можно применять только под наблюдением врача.

Одно впрыскивание объемом 45 мкл содержит:

- 11. 25 мкг оксиметазолина гидрохлорида – для препарата Називин® Сенситив спрей назальный дозированный 11.25 мкг/доза;
- 22.5 мкг оксиметазолина гидрохлорида – для препарата Називин® Сенситив спрей назальный дозированный 22.5 мкг/доза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: от ≥1% до <10% – жжение или сухость слизистой оболочки полости носа, чиханье, сильное чувство заложенности носа (реактивная гиперемия) после того как пройдет эффект от применения препарата Називин® Сенситив, нарушение зрения (при попадании в глаза). Длительное непрерывное использование сосудосуживающих препаратов может привести к тахифилаксии, атрофии слизистой оболочки полости носа и возвратному отеку слизистой оболочки полости носа (медикаментозный ринит).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: от ≥0.1% до <1% – повышение АД, тахикардия; возможно – ощущение сердцебиения.

Со стороны нервной системы: от ≥0.01% до <0.1% – головная боль, бессонница; возможно – головокружение, чувство тревоги, раздражительность, нарушение сна (у детей).

Прочие: возможно – тошнота, экзантема.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- атрофический ринит;
- закрытоугольная глаукома;
- детский возраст до 1 года (для препарата Називин® Сенситив спрей назальный дозированный 11.25 мкг/доза);
- детский возраст до 6 лет (для препарата Називин® Сенситив спрей назальный дозированный 22.5 мкг/доза);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при повышенном внутриглазном давлении, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, стенокардии, аритмии, хронической почечной недостаточности, у пациентов с гиперплазией предстательной железы с клиническими симптомами (задержка мочи), выраженном атеросклерозе, при гипертиреозе, сахарном диабете, феохромоцитоме, а также у пациентов, получавших ингибиторы МАО в течение предшествующих 2 недель и в течение 2 недель после их отмены, трициклические антидепрессанты, бромокриптин.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При применении в период беременности или грудного вскармливания не следует превышать рекомендуемую дозу. Препарат может применяться только в тех случаях, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать попадания препарата в глаза.

Во избежание распространения инфекции необходимо применять препарат индивидуально.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

После длительного применения средств от насморка, содержащих оксиметазолин, в дозах, превышающих рекомендуемые, нельзя исключать общее влияние на сердечно-сосудистую систему и ЦНС. В этих случаях пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, повышение АД, тахикардия, угнетение ЦНС.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат замедляет всасывание местноанестезирующих лекарственных средств, удлиняет их действие.

При применении препарата Називин® Сенситив в течение 2 недель до назначения ингибиторов МАО и в течение 2 недель после их отмены, на фоне лечения трициклическими антидепрессантами или другими препаратами, способствующими повышению АД, наблюдается повышение АД.

Совместное назначение других сосудосуживающих лекарственных средств повышает риск развития побочных эффектов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

НАЗИВИН® СЕНСИТИВ (NASIVIN® SENSITIVE)

OXYMETAZOLINE

зарегистрировано
MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH (Германия)
произведено
PHARMASTER (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный дозированный*** в виде прозрачного или почти прозрачного раствора от почти бесцветного до слабо-желтого цвета.

	1 доза	1 мл
оксиметазолина гидрохлорид	11.25 мкг	250 мкг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 0.609 мг, натрия цитрата дигидрат – 3.823 мг, глицерол 85% – 24.921 мг, вода очищенная – 978.397 мг.

10 мл (220 доз) – флаконы полиэтиленовые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

✧ ***Спрей назальный дозированный*** в виде прозрачного или почти прозрачного раствора от почти бесцветного до слабо-желтого цвета.

	1 доза	1 мл
оксиметазолина гидрохлорид	22.5 мкг	500 мкг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 0.609 мг, натрия цитрата дигидрат – 3.823 мг, глицерол 85% – 24.921 мг, вода очищенная – 978.147 мг.

10 мл (220 доз) – флаконы полиэтиленовые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

Називин
сенситив
оксиметазолин
Спрей назальный дозированный
для взрослых и детей старше 6 лет
Продолжительность действия до 12 часов
10 мл

НАЗОЛ® (NAZOL)

OXYMETAZOLINE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный 0.05%*** в виде прозрачного, бесцветного раствора, без запаха.

	100 мл
оксиметазолина гидрохлорид	0.05 г

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.02 г, макрогол 400 – 7.5 г, повидон – 0.4 г, пропиленгликоль – 7.5 г, натрия гидрофосфата дигидрат – 0.006 г, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0.65 г, динатрия эдетата дигидрат – 0.1 г, хлористоводородная кислота конц. – 0.003 г, вода очищенная – 85.571 г.

15 мл – флаконы полиэтиленовые (1) с распыляющим устройством – пачки картонные.

30 мл – флаконы полиэтиленовые (1) с распыляющим устройством – пачки картонные.

НАЗОЛ
оксиметазолин 0,05 %
NAZOL
Спрей назальный
30 мл

НАЗОЛ® АДВАНС (NAZOL ADVANCE)

OXYMETAZOLINE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный 0.05%*** в виде прозрачной жидкости от бесцветного до светло-желтого цвета, со слабым запахом ментола, эвкалипта и камфоры.

	100 мл
оксиметазолина гидрохлорид	0.05 г

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.02 г, камфора рацемическая – 0.17 г, эвкалиптол (цинеол) – 0.17 г, левоментол – 0.17 г, динатрия эдетата дигидрат – 0.1 г, полисорбат 80 – 0.2 г, пропиленгликоль – 10 г, натрия гидрофосфата дигидрат – 0.006 г, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0.65 г, хлористоводородная кислота конц. – 0.003 г, вода очищенная – 89.711 г.

15 мл – флаконы полиэтиленовые (1) с распыляющим устройством – пачки картонные.

30 мл – флаконы полиэтиленовые (1) с распыляющим устройством – пачки картонные.

НАЗОЛ
АДВАНС
оксиметазолин 0,05 %
NAZOL ADVANCE
Спрей назальный
30 мл

НАЗОЛ® АКВА (NAZOL AQUA)

SODIUM CHLORIDE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный 0.65%*** в виде прозрачной бесцветной жидкости почти без запаха.

	100 мл
натрия хлорид	0.65 г

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.025 г, натрия гидрофосфата дигидрат – 0.476 г, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0.26 г, вода очищенная – 99.089 г.

30 мл – флаконы из полиэтилена низкой плотности (1) с распыляющим устройством – пачки картонные.

НАЗОЛ® БЭБИ (NAZOL BABY)

PHENYLEPHRINE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли назальные 0.125%*** в виде прозрачного раствора, от бесцветного до светло-желтого цвета, без запаха.

	100 мл
фенилэфрина гидрохлорид	0.125 г

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.018 г, глицерол – 5 г, макрогол 1500 – 1.5 г, натрия гидрофосфата дигидрат – 0.226 г, калия дигидрофосфат – 0.101 г, динатрия эдетата дигидрат – 0.02 г, вода очищенная – 94.76 г.

5 мл – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

10 мл – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

15 мл – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

30 мл – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

НАЗОЛ® КИДС (NAZOL KIDS)

PHENYLEPHRINE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный (для детей) 0.25%*** в виде прозрачного раствора от бесцветного до светло-желтого цвета, со слабым запахом эвкалипта.

	100 мл
фенилэфрина гидрохлорид	0.25 г

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.018 г, эвкалиптол (цинеол) – 0.04 г, глицерол – 4 г, макрогол 1500 – 1.5 г, натрия гидрофосфата дигидрат – 0.226 г, калия дигидрофосфат – 0.101 г, динатрия эдетата дигидрат – 0.02 г, вода очищенная – 95.845 г.

15 мл – флаконы полиэтиленовые (1) с распыляющим устройством – пачки картонные.

30 мл – флаконы полиэтиленовые (1) с распыляющим устройством – пачки картонные.

НАЗОЛ
КИДС
фенилэфрин 0,25 %
NAZOL KIDS
Спрей назальный для детей
Детям с 6 лет
30 мл

⋆НАЗОНЕКС® (NASONEX®)

MOMETASONE

зарегистрировано и произведено
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)
упаковка и выпускающий контроль качества
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)
или Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Спрей назальный дозированный 50 мкг/1 доза в виде суспензии белого или почти белого цвета.

	1 доза	1 г
мометазона фуроат (микронизированный, в форме моногидрата)	50 мкг	500 мкг

Вспомогательные вещества: целлюлоза дисперсная (целлюлоза микрокристаллическая, обработанная кармеллозой натрия) – 20 мг, глицерол – 21 мг, лимонной кислоты моногидрат – 2 мг, натрия цитрата дигидрат – 2.8 мг, полисорбат 80 – 100 мкг, бензалкония хлорид (в виде 50% раствора) – 200 мкг, вода очищенная – 950 мг.

60 доз (10 г) – флаконы полиэтиленовые (1) в комплекте с дозирующим устройством – пачки картонные.

120 доз (18 г) – флаконы полиэтиленовые (1) в комплекте с дозирующим устройством – пачки картонные.

120 доз (18 г) – флаконы полиэтиленовые (2) в комплекте с дозирующим устройством – пачки картонные.

120 доз (18 г) – флаконы полиэтиленовые (3) в комплекте с дозирующим устройством – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС для местного применения. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Местное противовоспалительное действие препарата проявляется при его применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов.

Тормозит высвобождение медиаторов воспаления. Повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, что обусловливает снижение высвобождения арахидоновой кислоты и, соответственно, угнетение синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты – циклических эндопероксидов, простагландинов. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, что уменьшает воспалительный экссудат и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, приводит к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции. Уменьшает воспаление за счет снижения образова-

MSD
120 доз по
50 мкг
НАЗОНЕКС®
мометазон
спрей
назальный
дозированный

ния субстанции хемотаксиса (влияние на поздние реакции аллергии), тормозит развитие аллергической реакции немедленного типа (обусловлено торможением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и снижением высвобождения из тучных клеток медиаторов воспаления).

В исследованиях с провокационными тестами с нанесением антигенов на слизистую оболочку полости носа была продемонстрирована высокая противовоспалительная активность препарата, как на ранней, так и на поздней стадиях аллергической реакции.

Это было подтверждено снижением (по сравнению с плацебо) уровня гистамина и активности эозинофилов, а также уменьшением (по сравнению с исходным уровнем) количества эозинофилов, нейтрофилов и белков адгезии эпителиальных клеток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При интраназальном применении системная биодоступность мометазона фуроата составляет <1% (при чувствительности метода определения 0.25 пг/мл).

Мометазон очень плохо всасывается из ЖКТ.

Метаболизм и выведение

Небольшое количество активного вещества, которое может попасть в ЖКТ после интраназального применения, подвергается активному метаболизму при "первом прохождении" через печень. Выводится с мочой и желчью.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита у взрослых, подростков и детей с 2 лет;
- острый синусит или обострение хронического синусита у взрослых (в т.ч. пожилого возраста) и подростков с 12 лет – в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении антибиотиками;
- острый риносинусит с легкими и умеренно выраженными симптомами без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов в возрасте 12 лет и старше;
- профилактика сезонного аллергического ринита среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых и подростков с 12 лет (рекомендуется проводить за 2-4 недели до предполагаемого начала сезона пыления);
- полипоз носа, сопровождаемый нарушением носового дыхания и обоняния у взрослых (от 18 лет).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют интраназально.

Лечение сезонного или круглогодичного аллергического ринита

Взрослые (в т.ч. пациенты пожилого возраста) и подростки с 12 лет

Рекомендуемая профилактическая и терапевтическая доза препарата составляет 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю 1 раз/сут (суммарная суточная доза – 200 мкг). По достижении лечебного эффекта для поддерживающей терапии возможно уменьшение дозы до 1 ингаляции в каждую ноздрю 1 раз/сут (суммарная суточная доза – 100 мкг).

Если уменьшения симптомов заболевания не удается достичь применением препарата в рекомендуемой терапевтической дозе, суточная доза может быть увеличена до 4 ингаляций в каждую ноздрю 1 раз/сут (суммарная суточная доза – 400 мкг). После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы.

Начало действия препарата обычно отмечается клинически уже через 12 ч после первого применения препарата.

Дети в возрасте от 2 до 11 лет

Рекомендуемая терапевтическая доза – 1 ингаляция (50 мкг) в каждую ноздрю 1 раз/сут (суммарная суточная доза – 100 мкг).

Для применения препарата у детей младшего возраста требуется помощь взрослых.

Вспомогательное лечение острого синусита или обострения хронического синусита

Взрослые (в т.ч. пациенты пожилого возраста) и подростки с 12 лет

Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю 2 раза/сут (суммарная суточная доза – 400 мкг).

Если уменьшения симптомов заболевания не удается достичь применением препарата в рекомендуемой терапевтической дозе, суточная доза может быть увеличена до 4 ингаляций в каждую ноздрю 2 раза/сут (суммарная суточная доза – 800 мкг). После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы.

Лечение острого риносинусита без признаков тяжелой бактериальной инфекции

Рекомендуемая доза для **взрослых и подростков** составляет 2 ингаляции по 50 мкг в каждый носовой ход 2 раза/сут (суммарная суточная доза 400 мкг). При ухудшении симптомов в ходе лечения необходима консультация специалиста.

Лечение полипоза носа

Для **взрослых (в т.ч. пациентов пожилого возраста) от 18 лет** рекомендуемая терапевтическая доза составляет 2 ингаляции (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю 2 раза/сут (суммарная суточная доза – 400 мкг).

После уменьшения симптомов заболевания рекомендуется снижение дозы до 2 ингаляций (по 50 мкг каждая) в каждую ноздрю 1 раз/сут (суммарная суточная доза – 200 мкг).

Правила использования препарата Назонекс®

Ингаляция суспензии, содержащейся во флаконе спрея, осуществляется при помощи специальной дозирующей насадки на флаконе.

Перед первым применением назального спрея Назонекс® необходимо провести калибровку путем нажатия дозирующего устройства 10 раз, до тех пор, пока не появятся брызги, что свидетельствует о готовности препарата к использованию.

Следует наклонить голову и впрыснуть лекарственное средство в каждую ноздрю так, как рекомендовал лечащий врач.

Если назальный спрей не использовался в течение 14 дней или дольше, необходимо нажать на дозирующую насадку 2 раза до тех пор, пока не появятся брызги.

Перед каждым использованием необходимо энергично встряхивать флакон.

Чистка дозирующей насадки

Важно регулярно чистить дозирующую насадку, чтобы избежать ее неправильной работы. Следует снять колпачок, защищающий насадку от пыли, затем аккуратно снять наконечник для распыления. Необходимо тщательно промыть наконечник для распыления и колпачок для защиты от пыли в теплой воде и ополоснуть под краном.

Не следует пытаться открыть назальный аппликатор с помощью иглы или другого острого предмета, т.к. это приведет к повреждению аппликатора, в результате чего можно получить неправильную дозу препарата.

Следует высушить колпачок и наконечник в теплом месте. После этого необходимо прикрепить наконечник для распыления на флакон и снова прикрутить к флакону колпачок для защиты от пыли. При первом использовании назального спрея после очистки необходимо провести повторную калибровку путем нажатия на дозирующую насадку 2 раза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У взрослых и подростков: головная боль, носовые кровотечения (т.е. явное кровотечение, а также выделения окрашенной кровью слизи или сгустков крови), фарингит, ощущение жжения в носу, раздражение слизистой оболочки полости носа, изъязвление слизистой оболочки носа. Носовые кровотечения, как правило, прекращались самостоятельно и не были тяжелыми; они возникали с частотой несколько большей, чем при использовании плацебо (5%), но равной или меньшей, чем при назначении других исследовавшихся ГКС для интраназального применения, которые использовались в качестве активного контроля (у некоторых из них частота носовых кровотечений составляла до 15%). Частота возникновения других побочных эффектов была сопоставима с таковой при применении плацебо.

У детей: носовые кровотечения, головная боль, ощущение раздражения в носу, чиханье. Частота возникновения указанных нежелательных явлений сопоставима с частотой возникновения побочных эффектов у детей при применении плацебо.

Редко отмечались реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, бронхоспазм, одышка).

Очень редко: анафилаксия, ангионевротический отек, нарушения вкуса и обоняния.

Очень редко при интраназальном применении ГКС отмечались случаи перфорации носовой перегородки или повышения внутриглазного давления.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости – до заживления раны (в связи с ингибирующим действием ГКС на процессы заживления);
- детский и подростковый возраст (при сезонном и круглогодичном аллергических ринитах – до 2 лет, при остром синусите или обострении хронического синусита – до 12 лет, при полипозе – до 18 лет) – в связи с отсутствием соответствующих данных;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при туберкулезной инфекции (активной или латентной) респираторного тракта, нелеченой грибковой, бактериальной, системной вирусной инфекции или инфекции, вызванной Herpes simplex с поражением глаз (в виде исключения возможно назначение препарата при перечисленных инфекциях по указанию врача), наличии нелеченной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Специальных, хорошо контролируемых исследований безопасности применения препарата Назонекс® при беременности не проводилось.

Как и другие ГКС для интраназального применения, Назонекс® следует назначать при беременности и в период грудного вскармливания только в том случае, если ожидаемая польза от его применения оправдывает потенциальный риск для плода или младенца.

Младенцев, матери которых при беременности получали ГКС, необходимо тщательно обследовать для выявления возможной гипофункции надпочечников.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении назального спрея Назонекс® в течение длительного времени (как и при всяком долгосрочном лечении) необходим периодический осмотр слизистой оболочки носа ЛОР-врачом. При развитии локальной грибковой инфекции носа или глотки лечение препаратом рекомендуется прекратить и начать проведение специального лечения. Сохраняющееся в течение длительного времени раздражение слизистой оболочки полости носа и глотки является основанием для отмены препарата.

При длительном применении препарата признаков подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не наблюдалось.

Пациенты, которые переходят к лечению назальным спреем Назонекс® после длительной терапии ГКС системного действия, требуют к себе особого внимания. Отмена ГКС системного действия у таких пациентов может привести к недостаточности функции надпочечников, последующее восстановление которой может занять до нескольких месяцев. В случае появления симптомов надпочечниковой недостаточности следует возобновить прием системных ГКС и принять другие необходимые меры.

Во время перехода от лечения ГКС системного действия к лечению назальным спреем Назонекс® у некоторых пациентов могут возникнуть симптомы отмены ГКС для системного применения (например, боли в суставах и/или мышцах, чувство усталости, депрессия), несмотря на уменьшение выраженности симптомов, связанных с поражением слизистой оболочки носа; таких пациентов необходимо специально убеждать в целесообразности продолжения лечения назальным спреем Назонекс®. Смена терапии может также выявить ранее развившиеся аллергические заболевания, такие как аллергический конъюнктивит и экзема, которые прежде маскировались терапией ГКС системного действия.

Пациенты, которым проводилась терапия ГКС, обладают потенциально сниженной иммунной реактивностью и должны быть предупреждены о повышенном риске инфицирования при контакте с больными инфекционными заболеваниями (в т.ч. ветряной оспой, корью), а также о необходимости консультации врача, если такой контакт произошел.

При появлении признаков выраженной бактериальной инфекции (например, лихорадки, упорной и резкой боли с одной стороны лица или зубной боли, припухлости в орбитальной или периорбитальной области) требуется немедленная консультация врача.

После применения препарата Назонекс® в течение 12 мес признаков атрофии слизистой оболочки носа отмечено не было. При исследовании биоптатов слизистой оболочки носа выявлено, что мометазона фуроат проявлял тенденцию способствовать нормализации гистологической картины.

Использование в педиатрии

При проведении плацебо-контролируемых клинических исследований у детей, когда Назонекс® применялся в дозе 100 мкг/сут в течение года, задержки роста не отмечалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При длительном применении ГКС в высоких дозах или при одновременном использовании нескольких ГКС возможно угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Препарат обладает низкой системной биодоступностью (<1%, при чувствительности метода определения 0.25 пг/мл), поэтому маловероятно, что при случайной или намеренной передозировке потребуется принятие каких-либо специальных мер, кроме наблюдения с возможным последующим возобновлением приема препарата в рекомендованной дозе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Комбинированная терапия с лоратадином хорошо переносилась пациентами. При этом не было отмечено какого-либо влияния препарата на концентрацию лоратадина или его основного метаболита в плазме крови. В этих исследованиях мометазона фуроат в плазме крови обнаружен не был (при чувствительности метода определения 50 пг/мл).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 25°С; не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

⭑НАЙЗ® (NISE)

NIMESULIDE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета с желтоватым оттенком, круглые, двояковыпуклые, с гладкой поверхностью.

	1 таб.
нимесулид	100 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат – 75 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 114) – 40 мг, крахмал кукурузный – 54 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 35 мг, магния стеарат – 3 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, тальк – 1 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Dr. Reddy's
Нимесулид
НАЙЗ®
100 мг
20 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС из класса сульфонанилидов. Является селективным конкурентным ингибитором ЦОГ-2, тормозит синтез простагландинов в очаге воспаления. Угнетающее влияние на ЦОГ-1 менее выражено (реже вызывает побочные эффекты, связанные с угнетением синтеза простагландинов в здоровых тканях). Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и выраженное жаропонижающее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь нимесулид хорошо абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи снижает скорость абсорбции, не влияя на ее степень. C_{max} нимесулида составляет 3.5-6.5 мг/л.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 95%, с эритроцитами – 2%, с липопротеинами – 1%, с кислыми α_1-гликопротеидами – 1%. Доза препарата не влияет на степень связывания с белками крови.

V_d составляет 0.19-0.35 л/кг. Проникает в ткани женских половых органов, где после однократного приема концентрация нимесулида составляет около 40% от концентрации в плазме. Хорошо проникает в кислую среду очага воспаления (40%), синовиальную жидкость (43%). Легко проникает через гистогематические барьеры.

Метаболизм

Нимесулид метаболизируется в печени тканевыми монооксигеназами. Основной метаболит – 4-гидроксинимесулид (25%) обладает сходной фармакологической активностью, но вследствие уменьшения размера молекул способен быстро диффундировать по гидрофобному каналу ЦОГ-2 к активному центру связывания метильной группы. 4-гидроксинимесулид является водорастворимым соединением, для выведения которого не требуются глутатион и реакции конъюгации II фазы метаболизма (сульфатирование, глюкуронирование и другие).

Выведение

$T_{1/2}$ нимесулида составляет 1.56-4.95 ч, $T_{1/2}$ 4-гидроксинимесулида – 2.89-4.78 ч. Метаболит выводится почками (65%) и с желчью (35%), подвергается энтерогепатической рециркуляции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У больных с почечной недостаточностью (КК 30-80 мл/мин), а также у детей и лиц пожилого возраста фармакокинетический профиль нимесулида существенно не меняется.

ПОКАЗАНИЯ

- ревматоидный артрит;
- суставной синдром при обострении подагры;
- псориатический артрит;
- анкилозирующий спондилоартрит;
- остеохондроз с корешковым синдромом;
- остеоартроз;
- миалгия ревматического и неревматического генеза;
- воспаление связок, сухожилий, бурситы, в т.ч. посттравматическое воспаление мягких тканей;
- болевой синдром различного генеза (в т.ч. в послеоперационном периоде, при травмах, альгодисменорея, зубная боль, головная боль, артралгия, люмбоишалгия);
- лихорадочный синдром при инфекционно-воспалительных заболеваниях (для таблеток диспергируемых).

Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом. Таблетки принимают с достаточным количеством воды предпочтительно после еды. При наличии заболеваний ЖКТ препарат желательно принимать в конце еды или после приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет – внутрь по 1 таб. 2 раза/сут. Максимальная суточная доза для взрослых – 200 мг.

Пациентам с хронической почечной недостаточностью требуется снижение суточной дозы до 100 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных эффектов: часто (1-10%), нечасто (0.1-1%), редко (0.01-0.1%), очень редко (<0.01%), включая отдельные сообщения.

Аллергические реакции: редко – реакции гиперчувствительности; очень редко – крапивница, ангионевротический отек, анафилактоидные реакции.

Со стороны ЦНС: нечасто – головокружение; редко – ощущение страха, нервозность, кошмарные сновидения; очень редко – головная боль, сонливость, энцефалопатия (синдром Рейе).

Со стороны кожных покровов: нечасто – зуд, сыпь, усиление потоотделения; редко – эритема, дерматит; очень редко – отечность лица, многоформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – отеки; редко – дизурия, гематурия, задержка мочи, гиперкалиемия; очень редко – почечная недостаточность, олигурия, интерстициальный нефрит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота; нечасто – запор, метеоризм, гастрит; очень редко – боли в животе, стоматит, дегтеобразный стул, желудочно-кишечное кровотечение, язва и/или перфорация желудка или двенадцатиперстной кишки.

Со стороны печени и желчевыводящей системы: часто – повышение печеночных трансаминаз; очень редко – гепатит, молниеносный гепатит, желтуха, холестаз.

Со стороны органов кроветворения: редко – анемия, эозинофилия; очень редко – тромбоцитопения, панцитопения, пурпура, удлинение времени кровотечения.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка; очень редко – обострение бронхиальной астмы, бронхоспазм.

Со стороны органов чувств: редко – нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – артериальная гипертензия; редко – тахикардия, геморрагии, приливы.

Прочие: редко – общая слабость; очень редко – гипотермия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- цереброваскулярное или иное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени;
- указания в анамнезе на развитие гепатотоксических реакций при применении препаратов нимесулида;
- сопутствующее применение потенциально гепатотоксических веществ;
- алкоголизм, наркомания;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК<30 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания почек;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата.

С *осторожностью:* ИБС, цереброваскулярные заболевания, застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, КК<60 мл/мин, данные в анамнезе о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличие инфекции Helicobacter pylori, тяжелые соматические заболевания, сопутствующая терапия антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными ГКС (например, преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), длительное применение НПВС, пожилой возраст, курение, частое употребление алкоголя.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата Найз® при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Применение препарата может отрицательно влиять на женскую фертильность и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Поскольку нимесулид частично выводится почками, его дозу для пациентов с нарушениями функции почек следует уменьшать, в зависимости от значения КК.

Учитывая сообщения о нарушениях зрения у пациентов, принимавших другие НПВС, лечение следует немедленно прекратить, если появляется любое нарушение зрения, и пациента должен обследовать врач-окулист.

Препарат может вызвать задержку жидкости в тканях, поэтому пациентам с высоким АД и с нарушениями сердечной деятельности Найз® следует применять с особой осторожностью.

Требуется регулярный врачебный контроль, если пациент наряду с нимесулидом принимает лекарственные препараты, для которых характерно влияние на ЖКТ.

При появлении признаков поражения печени (кожный зуд, желтушность кожных покровов, тошнота, рвота, боли в животе, потемнение мочи, повышение активности печеночных трансаминаз) следует прекратить прием препарата и обратиться к лечащему врачу.

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВС.

Препарат может изменять свойства тромбоцитов, однако не заменяет профилактического действия ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях.

После 2 недель применения препарата необходим контроль биохимических показателей функции печени.

Использование в педиатрии

Препарат противопоказан детям в возрасте до 12 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат может вызывать сонливость, головокружение и нечеткость зрения, поэтому необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: апатия, сонливость, тошнота, рвота, возможны также желудочно-кишечное кровотечение, повышение АД, острая почечная недостаточность, угнетение дыхания.

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Специфического антидота нет. В случае если передозировка произошла в течение последних 4 ч, необходимо вызвать рвоту, обеспечить прием активированного угля (60-100 г на взрослого человека), осмотические слабительные. Форсированный диурез, гемодиализ неэффективны из-за высокой степени связывания препарата с белками плазмы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Действие лекарственных средств, уменьшающих свертываемость крови, усиливается при их одновременном применении с нимесулидом.

Нимесулид способен уменьшать действие фуросемида.

Нимесулид может увеличивать возможность развития побочных реакций при одновременном приеме метотрексата.

Концентрация лития в плазме повышается при одновременном приеме препаратов лития и нимесулида.

Из-за высокой степени связывания нимесулида с белками плазмы пациенты, которых одновременно лечат гидантоином и сульфаниламидами, должны находиться под наблюдением врача, проходя обследование через короткие промежутки времени.

Нимесулид может усиливать действие циклоспорина на почки.

При одновременном применении с ГКС, ингибиторами обратного захвата серотонина увеличивает риск развития желудочно-кишечных кровотечений.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.
Представительство в России
115035 Москва
Овчинниковская наб. 20, стр. 1, эт. 6
Тел: (495) 795-39-39; Факс: (495) 795-39-08

НАЙЗ® (NISE)
для наружного применения

NIMESULIDE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 1%*** прозрачный, светло-желтого или желтого цвета, свободный от посторонних частиц.

	1 г
нимесулид	10 мг

Вспомогательные вещества: N-метил-2-пирролидон – 250 мг, пропиленгликоль – 100 мг, макрогол – 315.5 мг, изопропанол – 100 мг, вода очищенная – 200 мг, карбомер 940 – 20 мг, бутилгидроксианизол – 0.2 мг, тиомерсал – 0.1 мг, калия дигидрофосфат – 0.2 мг, ароматизатор (Нарцисс-938) – 4 мг.

20 г – тубы из ламинированного алюминия (1) – пачки картонные.

50 г – тубы из ламинированного алюминия (1) – пачки картонные.

НАЙЗИЛАТ (NISELAT)

AMTOLMETIN GUACIL

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, капсуловидные, с характерным запахом.

	1 таб.
амтолметин гуацил	600 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 40.1 мг, лактозы моногидрат (Flowlac 100) – 120.3 мг, гипромеллоза (15 cps) – 6 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 24 мг, магния стеарат – 8 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (5 cps) – 12.5 мг, титана диоксид – 6.25 мг, макрогол 400 – 1.25 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Dr. Reddy's
амтолметин гуацил
НАЙЗИЛАТ
600 мг
20 таблеток, покрытых плёночной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Амтолметин гуацил является НПВС, неселективным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ). Амтолметин гуацил является предшественником толметина. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротекторным эффектом. Подавляет провоспалительные факторы, снижает агрегацию тромбоцитов; угнетает ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает образование простагландинов (в т.ч. в очаге воспаления), подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров; стабилизирует лизосомальные мембраны; тормозит синтез или инактивирует медиаторы воспаления (простагландины, гистамин, брадикинины, цитокины, факторы комплемента). Блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления. Влияет на таламические центры болевой чувствительности; снижает концентрацию биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами; увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата. Устраняет или уменьшает интенсивность болевого синдрома, уменьшает утреннюю скованность и отеки, увеличивает объем движений в пораженных суставах через 4 дня лечения.

Защитное действие амтолметин гуацил на слизистую оболочку желудка реализуется путем стимуляции рецепторов капсаицина (также их называют ванилоидными рецепторами), присутствующих в стенках ЖКТ. Вследствие того, что в составе амтолметин гуацил присутствует ванилиновая группа, он может стимулировать капсаициновые рецепторы, что, в свою очередь, вызывает высвобождение пептида, кодируемого геном кальцитонина (ПКГК), и последующее увеличение продукции оксида азота (NO). Оба этих действия создают противовес отрицательному эффекту, вызываемому снижением количества простагландинов из-за ингибирования ЦОГ. Амтолметин гуацил хорошо переносился пациентами при длительном применении (в течение 6 месяцев).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Всасывание амтолметин гуацил после приема внутрь является быстрым и полным. В основном, препарат концентрируется в стенках желудка и кишечника, где в течение 2 ч после приема поддерживается его очень высокая концентрация. Время достижения C_{max} после приема внутрь – 20-60 мин.

Связывание с белками плазмы – 99%.

Метаболизм

После всасывания амтолметин гуацил сразу подвергается гидролизу эстеразами плазмы крови с образованием трех метаболитов: MED5, толметин и гвиакол, которые трансформируются до активного метаболита толметина, который проникает в ткани, оказывая фармакологическое действие. Основной путь метаболизма толметина – окисление метальной группы у бензольного кольца в карбоксильную.

Выведение

$T_{1/2}$ у взрослых – около 5 ч. В течение 24 ч препарат практически полностью выводится из организма в форме глюкуронидов (с мочой – 80%, с желчью – 20%).

ПОКАЗАНИЯ

- ревматоидный артрит;
- остеоартроз;
- анкилозирующий спондилит;
- суставной синдром при обострении подагры;
- бурсит, тендовагинит;
- болевой синдром слабой и средней интенсивности (артралгия, миалгия, невралгия, мигрень, зубная и головная боль, альгодисменорея, боль при травмах, ожогах).

Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования, на прогрессирование заболевания не влияет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая доза амтолметин гуацил составляет 600 мг 2 раза/сут. В зависимости от степени контроля симптомов заболевания поддерживающая доза может быть снижена до 600 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза – 1800 мг. Для сохранения гастропротекторного действия препарата, амтолметин гуацил следует принимать натощак.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов классифицируется в зависимости от частоты встречаемости случая: часто – (1-10%), нечасто (0.1-1%), редко (0.01-0.1%), очень редко (менее 0.01%), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота; нечасто – диспепсия, дискомфорт в желудке и кишечнике, вздутие живота; редко – боли в животе, диарея, рвота, запоры, гастрит, очень редко – пептическая язва, нарушения функции печени.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение содержания азота мочевины в крови, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны органов чувств: редко – шум в ушах, нарушения зрения.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм, одышка, ринит, отек гортани.

Со стороны ЦНС: часто – головокружение, головная боль сонливость; редко – депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – подъем АД.

Со стороны органов кроветворения: редко – анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз, лейкопения.

Со стороны кожных покровов: нечасто – кожная сыпь (включая макуло-папулезную сыпь), пурпура; редко – эксфолиативный дерматит (лихорадка с ознобом или без, покраснение, уплотнение или шелушение кожи, опухание и/или болезненность небных миндалин), крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Аллергические реакции: редко – анафилаксия или анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, кожная сыпь, крапивница, зуд кожи, тахипноэ или диспноэ, отеки век, периорбитальный отек, одышка, затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке, свистящее дыхание).

Прочие: часто – слабость; нечасто – отеки (лица, голеней, лодыжек, пальцев, ступней, повышение массы тела); редко – повышенная потливость, лихорадка, лимфоаденопатия; очень редко – отек языка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- цереброваскулярное или иное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия;
- период после проведения аорто-коронарного шунтирования;
- артериальная гипертензия;
- врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к амтолметину, толметину.

С *осторожностью*

Гипербилирубинемия, хроническая сердечная недостаточность, ИБС, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, хроническая почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин), язвенные поражения ЖКТ в анамнезе, наличие инфекции Helicobacter pylori, длительное использование НПВС, алкоголизм, тяжелые соматические заболевания, пожилой возраст, одновременный прием пероральных ГКС (в т.ч. преднизолона), антикоагулянтов (в т.ч. варфарина), антиагрегантов (в т.ч. ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрама, флуоксетина, пароксетина, сертралина).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек.

Лечение следует прекратить за 48 ч до определения 17-кетостероидов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: боль в животе, тошнота, рвота, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, нарушение функции почек, метаболический ацидоз.

Лечение: промывание желудка, введение адсорбентов (активированный уголь) и проведение симптоматической терапии (поддержание жизненно важных функций организма). Специфического антидота не существует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Индукторы микросомального окисления в печени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов.

Снижает эффективность урикозурических, гипотензивных лекарственных средств и диуретиков.

Усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины, действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, побочные эффекты эстрогенов, ГКС и минералокортикоидов.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию.

Увеличивает концентрацию в крови препаратов лития, метотрексата.

У некоторых пациентов с нарушениями функции почек совместный прием НПВС и ингибиторов АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функционирования почек.

Миелотоксичные лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.
Представительство в России
115035 Москва
Овчинниковская наб. 20, стр. 1, эт. 6
Тел: (495) 795-39-39; Факс: (495) 795-39-08

НАЛГЕЗИН (NALGESIN)

NAPROXEN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** голубого цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
напроксен натрия	275 мг

Вспомогательные вещества: повидон, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат, вода очищенная.

Состав оболочки: опадрай YS-1-4215 (титана диоксид (E171), макрогол, краситель индигокармин (E132), гипромеллоза).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Налгезин
Налгезин
275 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
20
таблеток
Напроксен
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Обладает анальгезирующим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Механизм действия связан с неселективным ингибированием активности циклооксигеназы 1 и 2 (ЦОГ-1, ЦОГ-2).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, хорошо растворяются, быстро всасываются из ЖКТ и обеспечивают быстрое наступление обезболивающего эффекта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция из ЖКТ – быстрая и полная, биодоступность – 95% (прием пищи практически не влияет ни на полноту, ни на скорость всасывания). Время достижения C_{max} – 1-2 ч.

Связь с белками плазмы – более 99%. C_{ss} определяется после 4-5 приемов в разовой дозе (т.е. на 2-3 день приема препарата).

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени до диметилнапроксена с участием ферментной системы CYP2C9.

$T_{1/2}$ – 12-15 ч. Клиренс – 0.13 мл/мин/кг. 98% дозы выводится с мочой, 10% из них выводится в неизмененном виде; с желчью выводится 0.5-2.5%.

При почечной недостаточности возможна кумуляция метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

- заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный хронический артрит, анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева); подагрический артрит, ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника, в т.ч. с радикулярным синдромом, тендовагинит, бурсит);
- болевой синдром слабой или умеренной выраженности: невралгия, оссалия, миалгия, люмбоишиалгия, посттравматический болевой синдром (растяжение и ушибы), сопровождающийся воспалением, послеоперационная боль (в травматологии, ортопедии, гинекологии, челюстно-лицевой хирургии), головная боль, мигрень, альгодисменорея, аднексит, зубная боль;
- в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа с выраженным болевым синдромом (фарингит, тонзиллит, отит);
- лихорадочный синдром при "простудных" и инфекционных заболеваниях. Налгезин используется для симптоматической терапии (для уменьшения боли, воспаления и снижения повышенной температуры тела) и на прогрессирование основного заболевания не влияет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать внутрь с достаточным количеством воды.

При использовании препарата в качестве *анальгетика* средняя суточная доза составляет 2-4 таб. (550-1100 мг).

При очень сильных болях и отсутствии в анамнезе желудочно-кишечных заболеваний врач может увеличить суточную дозу до 6 таб. (1650 мг), но не более чем на 2 недели.

При использовании препарата в качестве *жаропонижающего средства* начальная доза составляет 2 таб. Налгезина, далее следует принимать по 1 таб. (275 мг) каждые 6-8 ч.

Для *предупреждения приступов мигрени* рекомендуется по 2 таб. (550 мг) 2 раза/сут. Однако лечение должно быть прекращено, если частота, интенсивность и длительность приступов мигрени не уменьшаются в течение 4-6 недель.

При *первых признаках мигренозного приступа* следует принять 3 таб. (825 мг), а при необходимости еще 1-2 таб. (275-550 мг) спустя 30 мин.

Для *облегчения менструальных болей и спазмов, болей после введения ВМС (внутриматочных спиралей) и других гинекологических болей* препарат назначают в начальной дозе 2 таб. (550 мг), далее – по 1 таб. (275 мг) каждые 6-8 ч.

При *остром приступе подагры* начальная доза составляет 3 таб. (825 мг), далее – 2 таб. (550 мг) спустя 8 ч, а затем 1 таб. (275 мг) каждые 8 ч до прекращения приступа.

При *ревматоидных заболеваниях (ревматоидный артрит, остеоартрит и анкилозирующий спондилит)* средняя начальная доза препарата составляет 2-4 таб. (550-1100 мг) 2 раза/сут утром и вечером. Начальная суточная доза, составляющая от 3 (825 мг) до 6 таб. (1650 мг) рекомендуется пациентам с выраженной ночной болью и/или выраженной утренней скованностью, пациентам, переводимым на лечение напроксеном натрия с приема других НПВП в высоких дозах, и пациентам, у которых боль является ведущим симптомом.

Средняя суточная доза составляет 2-4 таб. (550-1100 мг), назначаемые в 2 приема. Утренняя и вечерняя дозы могут быть не одинаковыми. После консультации с лечащим врачом можно изменить их в зависимости от преобладания симптомов, т.е. ночной боли и/или утренней скованности.

Детям старше 9 лет и/или с массой тела более 27 кг препарат назначают в суточной дозе 10 мг/кг в 2 приема.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты наиболее часты при использовании Налгезина в высоких дозах:

Со стороны пищеварительной системы: запор, боль в животе, диспепсия, тошнота, диарея, язвенные стоматиты, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения ЖКТ, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени, желтуха, кровавая рвота, мелена.

Со стороны ЦНС: снижение слуха, головокружение, головная боль, сонливость, депрессия, нарушения сна, невозможность концентрироваться, бессонница, недомогание, миалгия и мышечная слабость, замедление скорости реакции, асептический менингит, когнитивная дисфункция.

Со стороны кожных покровов: зуд, экхимозы, повышенная потливость, пурпура, алопеция, фотодерматозы.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, нарушение зрения, нарушение слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отечность, одышка, сердцебиение, застойная сердечная недостаточность, васкулит.

Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, гематурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечная недостаточность, почечный папиллярный некроз, нарушения менструального цикла.

Со стороны органов кроветворения: эозинофилия, гранулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия.

Со стороны дыхательной системы: эозинофильные пневмониты.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, эпидермальный некроз, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие: жажда, гипертермия, гипергликемия, гипогликемия, гемолитическая анемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– период после проведения аортокоронарного шунтирования;
– эрозивно-язвенные изменения слизистой желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение;
– воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (НЯК, болезнь Крона);
– цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза;
– выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
– выраженная почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин), в т.ч. подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующее заболевание почек;
– угнетение костномозгового кроветворения;
– беременность;
– период грудного вскармливания;
– повышенная чувствительность к напроксену, напроксену натрия, ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП;
– анамнестические данные о приступе бронхообструкции, ринита, крапивницы после приема ацетилсалициловой кислоты или другого НПВП (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты – риносинусит, крапивница, полипы слизистой носа, бронхиальная астма).

1 таблетка Налгезина содержит 275 мг напроксена, поэтому препарат не рекомендован детям младше 9 лет и/или с массой тела менее 27 кг.

С осторожностью следует назначать препарат при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, курении, КК менее 60 мл/мин, при наличии анамнестических данных о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции Helicobacter pylori, пациентам пожилого возраста, при длительном использовании НПВП, при частом употреблении алкоголя, при тяжелых соматических заболеваниях, при сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральные ГКС (например, преднизолон), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

У детей в возрасте от 9 до 12 лет препарат применяется только по назначению врача.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется назначать Налгезин при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Если боль и лихорадка сохраняются или становятся сильнее, следует проконсультироваться с врачом.

С осторожностью и только после консультации с врачом следует принимать препарат пациентам с бронхиальной астмой, с нарушениями свертываемости крови, а также пациентам с повышенной чувствительностью к другим анальгетикам.

С осторожностью следует назначать пациентам с заболеваниями печени и почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью необходимо контролировать клиренс креатинина. При КК ниже 20 мл/мин назначать напроксен не рекомендуется. При хроническом алкогольном и других формах цирроза концентрация несвязанного напроксена повышается, поэтому таким пациентам рекомендуются прием препарата в более низких дозах.

Пациентам пожилого возраста также рекомендуется назначение препарата в более низких дозах.

Налгезин не следует принимать вместе с другими противовоспалительными препаратами и анальгетиками, за исключением назначений врача.

Следует избегать приема напроксена в течение 48 ч до хирургического вмешательства.

При необходимости определения 17-кортикостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования. Аналогично, напроксен может оказывать влияние на определение 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче.

Каждая таблетка Налгезина содержит приблизительно 25 мг натрия. Это необходимо учитывать при соблюдении диеты с ограничением потребления соли.

Использование в педиатрии

Детям в возрасте от 9 до 12 лет препарат назначается только врачом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Напроксен замедляет скорость реакции у пациентов. Это следует учитывать при вождении автомобиля и выполнении задач, требующих повышенного внимания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сонливость, диспептические расстройства (изжога, тошнота и рвота, боль в животе), слабость, шум в ушах, раздражительность; в тяжелых случаях – кровавая рвота, мелена, нарушение сознания, судороги и почечная недостаточность.

Лечение: промывание желудка и проведение симптоматической терапии: активированный уголь, антациды, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов, ингибиторы протонной помпы. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При лечении антикоагулянтами следует иметь в виду, что напроксен может увеличивать время кровотечения.

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП (возрастание риска развития побочных эффектов).

Пациенты, одновременно получающие гидантоины, антикоагулянты или другие лекарственные препараты, связывающиеся в значительной степени с белками плазмы, должны следить за признаками потенцирования действия или передозировкой этих препаратов.

Препарат Налгезин может снижать антигипертензивное действие пропранолола и других бета-адреноблокаторов, а также может увеличивать риск почечной недостаточности, связанной с применением ингибиторов АПФ.

Под действием напроксена ингибируется натрийуретическое действие фуросемида.

Ингибирование почечного клиренса лития приводит к увеличению концентрации лития в плазме.

Прием пробенецида увеличивает уровень напроксена в плазме.

Циклоспорин при одновременном применении с напроксеном увеличивает риск развития почечной недостаточности.

Напроксен замедляет экскрецию метотрексата, фенитоина, сульфаниламидов, увеличивая риск развития их токсического действия.

Антацидные препараты, содержащие магний и алюминий, уменьшают абсорбцию напроксена.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

*Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)*

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ
(NALGESIN FORTE)

NAPROXEN

*зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения) или КРКА-РУС ООО (Россия)*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
напроксен натрия	550 мг

Вспомогательные вещества: повидон, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат, вода очищенная.

Состав оболочки: краситель опадрай YS-1-4216 (титана диоксид (Е171), макрогол, краситель индигокармин (Е132), гипромеллоза).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Налгезин
форте
550 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
10
таблеток
Напроксен
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. Механизм действия связан с неселективным ингибированием активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, хорошо растворяются, быстро всасываются из ЖКТ и обеспечивают быстрое наступление анальгезирующего эффекта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция из ЖКТ быстрая и полная. Биодоступность – 95%. Прием пищи практически не влияет ни на полноту, ни на скорость всасывания. T_{max} – 1-2 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы – более 99%. C_{ss} достигается к приему 4-5 доз препарата (2-3 дня).

Метаболизм

Метаболизируется в печени до диметилнапроксена с участием изофермента CYP2C9.

Выведение

$T_{1/2}$ – 12-15 ч. Клиренс – 0.13 мл/мин/кг. Выводится почками (98%), 10% из которых – в неизмененном виде; с желчью выводится 0.5-2.5% принятой дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности возможна кумуляция метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

– заболевания опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, псориатический, ювенильный хронический артрит, анкилозирующий спондилоартрит /болезнь Бехтерева/, подагрический артрит, ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника, в т.ч. с радикулярным синдромом, тендовагинит, бурсит);
– болевой синдром слабой или умеренной выраженности: невралгия, оссалгия, миалгия, люмбоишиалгия, посттравматический болевой синдром (растяжения и ушибы), сопровождающийся воспалением, послеоперационная боль (в травматологии, ортопедии, гинекологии, челюстно-лицевой хирургии), головная боль, мигрень, альгодисменорея, аднексит, зубная боль;
– в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний уха, горла, носа с выраженным болевым синдромом (фарингит, тонзиллит, отит);
– лихорадочный синдром при простудных и инфекционных заболеваниях. Налгезин форте

используется для симптоматической терапии (для уменьшения боли, воспаления и снижения повышенной температуры тела) и на прогрессирование основного заболевания не влияет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь. Не следует прекращать лечение или менять дозировку без предварительной консультации с врачом.

Для *облегчения боли* назначают 1-2 таб. (550-1100 мг).

При *очень сильных болях и отсутствии в анамнезе желудочно-кишечных заболеваний* суточную дозу можно увеличить до 3 таб. (1650 мг), но не более чем на 2 недели.

В *качестве жаропонижающего средства* начальная доза составляет 1 таб. (550 мг), далее – по 1/2 таб. (275 мг) каждые 6-8 ч.

Для *предупреждения приступов мигрени* – 1 таб. (550 мг) 2 раза/сут. Однако лечение должно быть прекращено, если частота, интенсивность и длительность приступов мигрени не уменьшаются в течение 4-6 недель. При первых признаках мигренозного приступа следует принять 1.5 таб. (825 мг), а при необходимости – еще 1/2-1 таб. (275-550 мг) через 30 мин.

Для *облегчения менструальных болей и спазмов, болей после введения ВМС (внутриматочных спиралей) и других гинекологических болей (аднексит, роды /в качестве анальгезирующего и токолитического средства/)* рекомендуется назначение препарата в начальной дозе 1 таб. (550 мг), далее – по 1/2 таб. (275 мг) каждые 6-8 ч.

При *остром приступе подагры* начальная доза составляет 1.5 таб. (825 мг), далее – 1 таб. (550 мг) через 8 ч, а затем – 1/2 таб. (275 мг) каждые 8 ч до прекращения приступа.

При *ревматоидных заболеваниях (ревматоидный артрит, остеоартрит и анкилозирущий спондилит)* начальная доза составляет 1-2 таб. (550-1100 мг) 2 раза/сут утром и вечером. Начальная суточная доза, составляющая 1.5-3 таб. (825-1650 мг) рекомендуется пациентам с *выраженной ночной болью и/или выраженной утренней скованностью,* пациентам, переводимым на лечение напроксеном натрия с высоких доз других НПВП, и пациентам, у которых боль является ведущим симптомом. Обычно суточная доза составляет 1-2 таб. (550-1100 мг), назначаемые в 2 приема. Утренняя и вечерняя дозы могут быть не одинаковыми. Можно изменять их в зависимости от преобладания симптомов, т.е. ночной боли и/или утренней скованности.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты наиболее часто отмечаются при использовании высоких доз Налгезин форте.

Со стороны пищеварительной системы: запор, боль в животе, диспепсия, тошнота, диарея, язвенные стоматиты, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени, желтуха, кровавая рвота, мелена.

Со стороны ЦНС: снижение слуха, головокружение, головная боль, сонливость, депрессия, нарушения сна, нарушение концентрации внимания, бессонница, недомогание, замедление скорости реакции, асептический менингит, когнитивная дисфункция.

Дерматологические реакции: зуд, экхимозы, повышенное потоотделение, пурпура, алопеция, фотодерматозы.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, нарушение зрения, нарушение слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отечность, одышка, сердцебиение, застойная сердечная недостаточность, васкулит.

Со стороны мочеполовой системы: гломерулонефрит, гематурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, почечная недостаточность, почечный папиллярный некроз, нарушения менструального цикла.

Со стороны системы кроветворения: эозинофилия, гранулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Со стороны дыхательной системы: эозинофильные пневмониты.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, эпидермальный некролиз, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие: жажда, гипертермия, гипергликемия, гипогликемия, удлинение времени кровотечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- эрозивно-язвенные поражения желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (НЯК, болезнь Крона);
- цереброваскулярное кровотечение или иные кровотечения и нарушения гемостаза;
- выраженная печеночная недостаточность или активное заболевание печени;
- выраженная почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин), в т.ч. подтвержденная гиперкалиемия, прогрессирующее заболевание почек;
- угнетение костномозгового кроветворения;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- анамнестические данные о приступе бронхоспазма, ринита, крапивницы после приема ацетилсалициловой кислоты или другого НПВП (полный или неполный синдром непереносимости ацетилсалициловой кислоты – риносинусит, крапивница, полипы слизистой носа, астма);
- повышенная чувствительность к напроксену или напроксену натрия.

Препарат не рекомендован детям и подросткам младше 15 лет.

С *осторожностью* следует назначать препарат при ИБС, цереброваскулярных заболеваниях, застойной сердечной недостаточности, дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, заболеваниях периферических артерий, курении, КК менее 60 мл/мин, анамнестических данных о развитии язвенного поражения ЖКТ, наличии инфекции Helicobacter pylori, длительном использовании НПВП, частом употреблении алкоголя, тяжелых соматических заболеваниях, пациентам пожилого возраста, сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянты (например, варфарин), антиагреганты (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральные ГКС (например, преднизолон), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Налгезин форте не рекомендуется применять при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендованные дозы.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует назначать минимальную эффективную дозу коротким курсом.

Если боль и лихорадка сохраняются или становятся сильнее, необходима консультация врача. Пациентам с бронхиальной астмой, нарушениями свертываемости крови, а также пациентам с повышенной чувствительностью к другим анальгетикам перед приемом Налгезина форте следует проконсультироваться с врачом.

С осторожностью следует назначать препарат пациентам с заболеваниями печени и почечной недостаточностью. У пациентов с почечной недостаточностью необходимо контролировать КК. При КК менее 20 мл/мин назначать напроксен не рекомендуется.

При хроническом алкогольном и других формах цирроза концентрация несвязанного напроксена повышается, поэтому таким пациентам рекомендуются более низкие дозы.

Налгезин форте не следует принимать вместе с другими противовоспалительными и болеутоляющими препаратами, за исключением назначений врача.

Пациентам пожилого возраста также рекомендуются более низкие дозы.

Следует избегать приема напроксена в течение 48 ч до хирургического вмешательства.

При необходимости определения 17-кортикостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования. Аналогично, напроксен может оказывать влияние на определение 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче.

1 таблетка Налгезина форте 550 мг содержит приблизительно 50 мг натрия, что следует учитывать при ограничении потребления соли.

Использование в педиатрии

Детям младше 16 лет препарат назначается только по рекомендации врача.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Напроксен замедляет скорость реакции у пациентов. Это следует учитывать при вождении автомобиля и выполнении задач, требующих повышенного внимания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: значительная передозировка может характеризоваться сонливостью, диспептическими явлениями (изжогой, тошнотой и рвотой, болью в животе), слабостью, шумом в ушах, раздражительностью, в тяжелых случаях развивается кровавая рвота, мелена, нарушение сознания, судороги и почечная недостаточность.

Лечение: пациенту, принявшему случайно или преднамеренно большое количество препарата Налгезин форте, необходимо промыть желудок и проводить симптоматическую терапию: активированный уголь, антациды, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов, ингибиторы протонового насоса. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При лечении антикоагулянтами следует иметь в виду, что напроксен может увеличивать время кровотечения.

Не следует применять препарат одновременно с другими НПВП (возрастание риска развития побочных эффектов).

Пациенты, одновременно получающие гидантоины, антикоагулянты или другие лекарственные препараты, связывающиеся в значительной степени с белками плазмы, должны следить за признаками потенцирования действия или передозировкой этих препаратов.

Препарат Налгезин форте может снижать антигипертензивное действие пропранолола и других бета-адреноблокаторов, а также может увеличивать риск развития почечной недостаточности, связанной с применением ингибиторов АПФ.

Под действием напроксена ингибируется натрийуретическое действие фуросемида.

Ингибирование почечного клиренса лития приводит к увеличению его концентрации в плазме крови.

Прием пробенецида увеличивает уровень напроксена в плазме крови.

Циклоспорин увеличивает риск развития почечной недостаточности.

Напроксен замедляет выведение метотрексата, фенитоина, сульфаниламидов, увеличивая риск развития их токсического действия.

Антацидные препараты, содержащие магний и алюминий, уменьшают абсорбцию напроксена.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

НАНТАРИД® (NANTARID®)

QUETIAPINE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
MATRIX Laboratories Limited (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желто-розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
кветиапина фумарат	28.783 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	25 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный – 12.567 мг, лактозы моногидрат – 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 12 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 2.75 мг, повидон – 2 мг, магния стеарат – 0.9 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай® розовый 03B84929 – 2 мг (гипромеллоза – 1.25 мг, титана диоксид – 0.567 мг, макрогол 400 – 0.125 мг, краситель железа оксид желтый – 0.03 мг, краситель железа оксид красный – 0.028 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	115.13 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	100 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный – 50.27 мг, лактозы моногидрат – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 48 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 11 мг, повидон – 8 мг, магния стеарат – 3.6 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай® желтый 03B82923 – 6 мг (гипромеллоза – 3.75 мг, титана диоксид – 1.695 мг, макрогол 400 – 0.375 мг, краситель железа оксид желтый – 0.18 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
кветиапина фумарат	230.26 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	200 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный – 100.54 мг, лактозы моногидрат – 8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 96 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 22 мг, повидон – 16 мг, магния стеарат – 7.2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай® белый Y-1-7000 – 12 мг (гипромеллоза – 7.5 мг, титана диоксид – 3.75 мг, макрогол 400 – 0.75 мг).

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, в форме капсул, с риской на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	345.39 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	300 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный – 150.81 мг, лактозы моногидрат – 12 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 144 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 33 мг, повидон – 24 мг, магния стеарат – 10.8 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай® белый Y-1-7000 – 18 мг (гипромеллоза – 11.25 мг, титана диоксид – 5.625 мг, макрогол 400 – 1.125 мг).

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

НАРОПИН® (NAROPIN®)

ROPIVACAINE

зарегистрировано и произведено
ASTRAZENECA AB (Швеция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл
ропивакаина гидрохлорид (в форме моногидрата)	2 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 8.6 мг, 2М раствор натрия гидроксида и/или 2М раствор хлористоводородной кислоты (для доведения pH до 4-6), вода д/и – до 1 мл.

20 мл – ампулы полипропиленовые (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл
ропивакаина гидрохлорид (в форме моногидрата)	7.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 7.5 мг, 2М раствор натрия гидроксида и/или 2М раствор хлористоводородной кислоты (для доведения pH до 4-6), вода д/и – до 1 мл.

10 мл – ампулы полипропиленовые (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл
ропивакаина гидрохлорид (в форме моногидрата)	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 7.1 мг, 2М раствор натрия гидроксида и/или 2М раствор хлористоводородной кислоты (для доведения pH до 4-6), вода д/и – до 1 мл.

10 мл – ампулы полипропиленовые (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – коробки картонные с контролем первого вскрытия.

НАРОПИН® (NAROPIN®)

ROPIVACAINE

зарегистрировано
ASTRAZENECA AB (Швеция)
произведено
ASTRAZENECA Pty. Ltd. (Австралия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл
ропивакаина гидрохлорид (в форме моногидрата)	2 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 8.6 мг, 2М раствор натрия гидроксида и/или 2М раствор хлористоводородной кислоты (для доведения pH до 4-6), вода д/и – до 1 мл.

100 мл – контейнеры полипропиленовые (мешки) (1) – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

200 мл – контейнеры полипропиленовые (мешки) (1) – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

НАТАЛЬСИД® (NATALSIDUM)

SODIUM ALGINATE

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории ректальные*** светло-серого цвета с кремоватым оттенком, торпедообразной формы.

	1 супп.
натрия альгинат	250 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый (витепсол, суппосир) – достаточное количество до получения суппозитория массой 2.25 г.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

НЕБИДО® (NEBIDO®)

TESTOSTERONE

зарегистрировано и произведено
BAYER SCHERING PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения прозрачный, желтоватый, масляный.

	1 мл	1 амп.
тестостерона ундеканоат	250 мг	1 г

Вспомогательные вещества: бензилбензоат – 2 г, масло касторовое очищенное (для парентерального введения) – 1.18 г.

4 мл – ампулы из янтарного стекла типа I (1) – пачки картонные с вклеенным держателем.

Раствор для в/м введения прозрачный, желтоватый, масляный.

	1 мл	1 фл.
тестостерона ундеканоат	250 мг	1 г

Вспомогательные вещества: бензилбензоат – 2 г, масло касторовое очищенное (для парентерального введения) – 1.18 г.

4 мл – флаконы из темного стекла типа I (1) – пачки картонные с вклеенным держателем.

НЕВИГРАМОН® (NEVIGRAMON®)

NALIDIXIC ACID

зарегистрировано и произведено
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, непрозрачные, с желтым корпусом и желтой крышечкой; содержимое капсул – порошок от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 капс.
налидиксовая кислота	500 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 19 мг, стеариновая кислота – 11 мг.

Состав оболочки капсулы: краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.75%, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.0059%, титана диоксид (E171) – 2%, желатин – до 100%.

56 шт. – флаконы полистироловые (1) – пачки картонные.

НЕВОТЕНЗ (NEVOTENS)

NEBIVOLOL

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS Ltd. (Мальта)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, с одной стороны выпуклые с маркировкой "N5", с другой – с крестообразной риской с возвышающейся гранью на каждом из разделяемых секторов.

	1 таб.
небиволола гидрохлорид	5.45 мг,
что соответствует содержанию небиволола	5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 0.65 мг, магния стеарат – 2 мг, кроскармеллоза натрия – 11.5 мг, макрогол 6000 – 20 мг, лактозы моногидрат – 192.4 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

НЕГРУСТИН® (NEGRUSTIN)

HYPERICI HERBA

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, с красным матовым корпусом и зеленой матовой крышечкой; содержимое капсул – серовато-коричневые гранулы и/или порошок с характерным ароматным запахом.

	1 капс.
сухой экстракт травы зверобоя (3.5-6.0:1)	425 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 18.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 6.2 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 40.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 36.3 мг, магния стеарат – 5 мг, тальк – 10 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 79.827 мг, натрия лаурилсульфат – 0.194 мг, титана диоксид (E171) – 1.216 мг, хлорофилл-медь (медный комплекс хлорофилла, E141) – 0.23 мг, железа (III) оксид красный (E172) – 0.691 мг, железа оксид желтый (E172) – 0.115 мг, вода очищенная – 13.92 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

НЕЙРОГАММА (NEUROGAMMA)

THIAMINE, PYRIDOXINE

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, с легким желтовато-зеленым оттенком.

	1 мл
тиамина гидрохлорид (вит. B_1)	100 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	50 мг

Вспомогательные вещества: винная кислота – 1.6 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

☆НЕЙРОМИДИН® (NEUROMIDIN)

IPIDACRINE

зарегистрировано
OLAINFARM AS (Латвия)
произведено
OLAINFARM AS (Латвия) или SOPHARMA PLC (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м и п/к введения в виде прозрачной, бесцветной жидкости.

	1 мл
ипидакрина гидрохлорид (в форме моногидрата)	5 мг

Вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота концентрированная – до pH 3.0, вода д/и – до 1 мл.

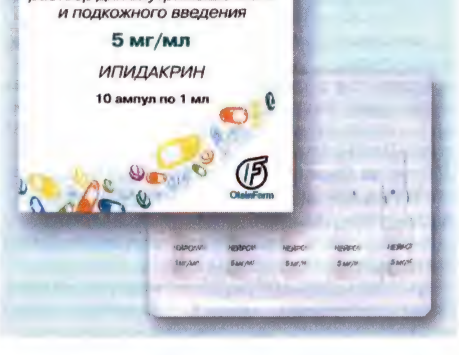
1 мл – ампулы стеклянные (10) – пачки картонные.

Раствор для в/м и п/к введения в виде прозрачной, бесцветной жидкости.

	1 мл
ипидакрина гидрохлорид (в форме моногидрата)	15 мг

Вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота концентрированная – до pH 3.0, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы стеклянные (10) – пачки картонные.



НЕЙРОМИДИН®
раствор для внутримышечного и подкожного введения
15 мг/мл
ИПИДАКРИН
10 ампул по 1 мл
OlainFarm

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор холинэстеразы. Оказывает непосредственное стимулирующее влияние на проведение импульса по нервным волокнам, межнейрональным и нервно-мышечным синапсам периферической и центральной нервной системы. Фармакологическое действие препарата Нейромидин® основано на сочетании двух механизмов действия: блокады калиевых каналов мембраны нейронов и мышечных клеток; обратимого ингибирования холинэстеразы в синапсах.

Нейромидин® усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина.

Нейромидин® обладает следующими фармакологическими эффектами: улучшает и стимулирует проведение импульса в нервной системе и нервно-мышечную передачу; усиливает сократимость гладкомышечных органов под влиянием агонистов ацетилхолиновых, адреналиновых, серотониновых, гистаминовых и окситоциновых рецепторов, за исключением калия хлорида; улучшает память, тормозит прогредиентное развитие деменции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При п/к или в/м введении препарат быстро всасывается. C_{max} в плазме крови достигается через 25-30 мин после введения.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 40-50%. Ипидакрин быстро поступает в ткани, период полураспределения составляет 40 мин.

Метаболизм

Ипидакрин метаболизируется в печени.

Выведение

Выводится почками, а также экстраренально (через ЖКТ). $T_{1/2}$ препарата при парентеральном введении составляет 2-3 ч. Экскреция почками происходит, главным образом, путем канальцевой секреции и только 1/3 дозы выделяется путем клубочковой фильтрации.

При парентеральном введении 34.8% дозы препарата выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- заболевания периферической нервной системы: моно- и полиневропатия, полирадикулопатия, миастения, миастенический синдром различной этиологии;
- заболевания ЦНС: бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к или в/м. Дозы и длительность лечения Нейромидином определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания.

Заболевания периферической нервной системы:

При *моно- и полиневропатии, полирадикулопатии различной этиологии* – в/м или п/к 5-15 мг 1-2 раза/сут, курс лечения – 10-15 дней (в тяжелых случаях до 30 дней); далее лечение продолжают таблетированной формой препарата.

При *миастении и миастеническом синдроме различной этиологии* – в/м или п/к 15-30 мг 1-3 раза/сут, с дальнейшим переходом на таблетированную форму. Общий курс лечения составляет 1-2 мес. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1-2 мес.

Заболевания ЦНС

При *бульбарных параличах и парезах* назначают п/к или в/м 5-15 мг 1-2 раза/сут в течение 10-15 дней; при возможности переходят на таблетированную форму.

Для *реабилитации при органических поражениях ЦНС* в/м 10-15 мг 1-2 раза/сут, курс – до 15 дней; далее при возможности переходят на таблетированную форму.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Реакции, обусловленные стимуляцией м-холинорецепторов: <10% – слюнотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота, диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, судороги. Слюнотечение и брадикардию можно уменьшить м-холиноблокаторами (атропин и другие).

При применении препарата в высоких дозах: <10% - головокружение, головная боль, боль за грудиной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные аллергические реакции (зуд, сыпь). В этих случаях уменьшают дозу или кратковременно (на 1-2 дня) прерывают прием препарата.

Прочие: <10% – повышение тонуса матки, кожные проявления аллергических реакций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эпилепсия;
- вестибулярные расстройства;
- экстрапирамидные заболевания с гиперкинезами;
- стенокардия;
- выраженная брадикардия;
- бронхиальная астма;
- механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- беременность (препарат повышает тонус матки);
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (отсутствуют систематизированные данные о применении);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* применять препарат при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, а также у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Препарат не оказывает тератогенного, эмбриотоксического действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Использование в педиатрии

Отсутствуют систематизированные данные о применении парентеральной формы ипидакрина у детей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время лечения пациент должен воздержаться от управления автомобилем, а также занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики ЖКТ, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение АД, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость, общая слабость.

Лечение: применение м-холиноблокаторов (атропин, циклодол, метацин и другие), симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими ЦНС.

Действие препарата и побочные эффекты усиливаются при совместном применении с другими ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами.

У пациентов с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза при одновременном применении Нейромидина с другими холинергическими средствами.

Возрастает риск развития брадикардии, если бета-адреноблокаторы применялись до начала лечения Нейромидином.

Препарат можно применять в комбинации с ноотропными препаратами.

Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

☆НЕЙРОМИДИН® (NEUROMIDIN) таблетки

IPIDACRINE

зарегистрировано и произведено
OLAINFARM AS (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской.

	1 таб.
ипидакрина гидрохлорид (в форме моногидрата)	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 65 мг, крахмал картофельный – 14 мг, кальция стеарат – 1 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

НЕЙРОМИДИН®
ИПИДАКРИН
50 таблеток по 20 мг
OlainFarm

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор холинэстеразы. Оказывает непосредственное стимулирующее влияние на проведение импульса по нервным волокнам, межнейрональным и нервно-мышечным синапсам периферической и центральной нервной системы. Фармакологическое действие препарата Нейромидин® основано на сочетании двух механизмов действия: блокады калиевых каналов мембраны нейронов и мышечных клеток; обратимого ингибирования холинэстеразы в синапсах.

Нейромидин® усиливает действие на гладкие мышцы не только ацетилхолина, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина.

Нейромидин® обладает следующими фармакологическими эффектами: улучшает и стимулирует проведение импульса в нервной системе и нервно-мышечную передачу; усиливает сократимость гладкомышечных органов под влиянием агонистов ацетилхолиновых, адреналиновых, серотониновых, гистаминовых и окситоциновых рецепторов, за исключением калия хлорида; улучшает память, тормозит прогредиентное развитие деменции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь препарат быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 40-50%. Ипидакрин быстро поступает в ткани, период полураспределения составляет 40 мин.

Метаболизм

Ипидакрин метаболизируется в печени.

Выведение

Выводится почками, а также экстраренально (через ЖКТ). Экскреция почками происходит, главным образом, путем канальцевой секреции и только 1/3 дозы выделяется путем клубочковой фильтрации.

При парентеральном введении 34.8% дозы препарата выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- заболевания периферической нервной системы: моно- и полиневропатия, полирадикулопатия, миастения, миастенический синдром различной этиологии;

- заболевания ЦНС: бульбарные параличи и парезы; восстановительный период органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями;
- лечение и профилактика атонии кишечника.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозы и длительность лечения Нейромидином определяют индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания.

Заболевания периферической нервной системы:

При *моно- и полиневропатии, полирадикулопатии различной этиологии* – по 10-20 мг (0.5-1 таб.) 1-3 раза/сут. Курс лечения составляет от 1 до 2 мес. При необходимости курс лечения можно повторить несколько раз с перерывом между курсами в 1-2 мес.

Для *предотвращения миастенических кризов*, при *тяжелых нарушениях нервно-мышечной проводимости* кратковременно парентерально вводят 1-2 мл (15-30 мг) 1.5% раствора Нейромидина для инъекций, затем лечение продолжают, назначая Нейромидин® внутрь в форме таблеток – дозу можно увеличить до 20-40 (1-2 таб.) 5 раз/сут.

При *заболеваниях ЦНС: бульбарные параличи и парезы, восстановительный период органических поражений ЦНС (травматического, сосудистого и иного генеза), сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями* – по 10-20 мг (0.5-1 таб.) 2-3 раза/сут. Курс лечения – от 2 до 6 мес. При необходимости курс лечения повторяют.

Для *лечения и профилактики атонии кишечника* - по 20 мг (1 таб.) 2-3 раза/сут в течение 1-2 недель.

Если очередная доза не была принята вовремя, дополнительно ее принимать не следует.

Максимальная суточная доза – 200 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Реакции, обусловленные стимуляцией м-холинорецепторов: <10% – слюнотечение, усиленное потоотделение, сердцебиение, тошнота, диарея, желтуха, брадикардия, боль в эпигастрии, усиленное выделение секрета бронхов, судороги. Слюнотечение и брадикардию можно уменьшить м-холиноблокаторами (атропин и другие).

При применении препарата в высоких дозах: <10% – головокружение, головная боль, боль за грудиной, рвота, общая слабость, сонливость, кожные аллергические реакции (зуд, сыпь). В этих случаях уменьшают дозу или кратковременно (на 1-2 дня) прерывают прием препарата.

Прочие: <10% – повышение тонуса матки, кожные проявления аллергических реакций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эпилепсия;
- вестибулярные расстройства;
- экстрапирамидные заболевания с гиперкинезами;
- стенокардия;
- выраженная брадикардия;
- бронхиальная астма;
- механическая непроходимость кишечника или мочевыводящих путей;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- беременность (препарат повышает тонус матки);
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (отсутствуют систематизированные данные о применении);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* применять препарат при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тиреотоксикозе, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, у пациентов с обструктивными заболеваниями дыхательной системы в анамнезе или при острых заболеваниях дыхательных путей, а также при лактазной недостаточности, непереносимости лактозы, синдроме мальабсорбции лактозы/изомальтозы, т.к. в состав препарата входит лактоза.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Препарат не оказывает тератогенного, эмбриотоксического действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения пациент должен исключить употребление алкоголя. Алкоголь усиливает побочные эффекты препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время лечения пациент должен воздержаться от вождения автотранспорта, а также занятий потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: снижение аппетита, бронхоспазм, слезотечение, усиленное потоотделение, сужение зрачков, нистагм, усиление перистальтики ЖКТ, спонтанная дефекация и мочеиспускание, рвота, желтуха, брадикардия, нарушение внутрисердечной проводимости, аритмии, снижение АД, беспокойство, тревога, возбуждение, чувство страха, атаксия, судороги, кома, нарушения речи, сонливость, общая слабость.

Лечение: применение м-холиноблокаторов (атропин, циклодол, метацин и другие), симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нейромидин® усиливает седативный эффект в комбинации со средствами, угнетающими ЦНС.

Действие препарата и побочные эффекты усиливаются при совместном применении с другими ингибиторами холинэстеразы и м-холиномиметическими средствами.

У пациентов с миастенией увеличивается риск развития холинергического криза при одновременном применении Нейромидина с другими холинергическими средствами.

Возрастает риск развития брадикардии, если бета-адреноблокаторы применялись до начала лечения Нейромидином.

Препарат можно применять в комбинации с ноотропными препаратами.

Нейромидин® ослабляет угнетающее действие на нервно-мышечную передачу и проведение возбуждения по периферическим нервам местных анестетиков, аминогликозидов, калия хлорида.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

НЕЙРОНТИН® (NEURONTIN)

GABAPENTIN

зарегистрировано и произведено
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, непрозрачные, с крышкой и корпусом светло-желтого цвета, с серой надписью на крышке "Neurontin®" и "300 mg", на корпусе – "PD" в виде вензеля в круге; содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

	1 капс.
габапентин	300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 42.75 мг, крахмал кукурузный – 30 мг, тальк – 30 мг.

Состав оболочки капсул: желатин – 64.07 мг, титана диоксид (E171) – 0.76 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.15 мг, натрия лаурилсульфат – менее 0.15 мг.

Состав чернил: шеллак – 0.075 мг, титана диоксид (E171) – 0.027 мг, индигокармин – 0.021 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

НЕЙРОПЛАНТ (NEUROPLANT®)

ST. JOHN'S WORT

зарегистрировано и произведено
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** коричневато-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
сухой экстракт травы зверобоя продырявленного (3-7:1)	300 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота – 6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 144 мг, крахмал кукурузный – 40 мг, кроскармеллоза натрия – 30 мг, кремния диоксид коллоидный – 5 мг, магния стеарат – 5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (5мПз) – 7 мг, гипромеллоза (15мПз) – 7 мг, макрогол 4000 – 6 мг, лактозы моногидрат – 4.92 мг, ванилин – 0.433 мг, натрия сахаринат – 0.037 мг, железа оксид желтый (E172) – 1.8 мг, титана диоксид (E171) – 3.6 мг, тальк – 1.2 мг, пеногасящая эмульсия (симетикон – 9,2 мкг, метилцеллюлоза – 0.77 мкг, сорбиновая кислота – 0.03 мкг) – 0.01 мг.

Экстрагент: метанол 80%.

20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

20 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

☆НЕКСАВАР (NEXAVAR)

SORAFENIB

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, круглые, двояковыпуклые, с одной стороны таблетки выдавлен логотип компании, с другой – цифра "200".

	1 таб.
сорафениба тозилат	274 мг,
что соответствует содержанию сорафениба	200 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 16 мг, кроскармеллоза натрия – 36.4 мг, гипромеллоза 5 сР – 10.2 мг, магния стеарат – 2.55 мг, натрия лаурилсульфат – 1.7 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 15 сР – 6 мг, макрогол 3350 – 2 мг, титана диоксид – 1.73 мг, железа оксид красный – 0.27 мг.

28 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Нексавар таблетки покрытые пленочной оболочкой 200 мг
200 мг
сорафениб
112

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат. Сорафениб является мультикиназным ингибитором. Уменьшает пролиферацию опухолевых клеток in vitro.

Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (c-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночно-клеточном раке и почечно-клеточном раке, дифференцированном раке щитовидной железы у человека.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь средняя относительная биодоступность составляет 38-49%. C_{max} сорафениба в плазме достигается примерно через 3 ч после приема внутрь. При приеме вместе с пищей с умеренным содержанием жира биодоступность сорафениба приблизительно соответствует биодоступности при приеме натощак. При приеме с пищей с высоким содержанием жира биодоступность снижается приблизительно на 29% в сравнении с приемом препарата натощак.

При назначении препарата внутрь в дозах, превышающих 400 мг 2 раза/сут, средние C_{max} и AUC увеличиваются не пропорционально.

Распределение

Прием повторных доз сорафениба в течение 7 дней приводил к 2.5-7-кратному увеличению накопления по сравнению с приемом однократной дозы.

C_{ss} сорафениба в плазме крови достигаются в течение 7 сут, отношение C_{max} к C_{min} составляет менее 2.

Фармакокинетику сорафениба в равновесном состоянии в дозе 400 мг 2 раза/сут при приеме внутрь изучали у больных раком щитовидной железы, печеночно-клеточным раком и почечно-клеточным раком. Наиболее высокую экспозицию отмечали у больных раком щитовидной железы, хотя вариабельность экспозиции была высокой для всех видов опухолей. Клиническая значимость большей AUC у больных раком щитовидной железы не установлена.

Связывание с белками плазмы крови – 99.5%.

Метаболизм и выведение

Метаболизм сорафениба осуществляется, главным образом, в печени путем окисления, опосредованного изоферментом CYP3A4, а также путем глюкуронирования, опосредованного UGT1A9.

Конъюгаты сорафениба могут расщепляться в ЖКТ благодаря активности бактериальной глюкуронидазы, что позволяет реабсорбироваться неконъюгированному активному веществу. Одновременное применение неомицина воздействует на этот процесс, уменьшая среднюю биодоступность сорафениба до 54%.

При достижении равновесного состояния на сорафениб приходится приблизительно 70-85%. Идентифицировано 8 метаболитов сорафениба, 5 из них обнаружено в плазме. Основной циркулирующий в плазме метаболит сорафениба – пиридин N-оксид обладает in vitro активностью, сходной с активностью сорафениба, и составляет приблизительно 9-16%.

После приема внутрь сорафениба в дозе 100 мг в течение 14 дней выводится 96% от введенной дозы, 77% выводится через кишечник, 19% – с мочой в форме глюкуронидов. Неизмененный сорафениб, в количестве 51% от назначенной дозы, определяется в кале.

$T_{1/2}$ сорафениба составляет приблизительно 25-48 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Анализ демографических данных свидетельствует о том, что коррекции дозы препарата в зависимости от возраста или пола не требуется.

Данные по фармакокинетике препарата у детей отсутствуют.

Фармакокинетику сорафениба изучали после назначения препарата в однократной дозе 400 мг у больных с нормальной функцией почек и у больных с почечной недостаточностью легкой (КК 50-80 мл/мин), средней (КК от 30 до < 50 мл/мин) и тяжелой (КК < 30 мл/мин) степени, не нуждающихся в диализе. Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику сорафениба не обнаружено. Для пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозы отсутствует.

Сорафениб выводится, главным образом, печенью. У больных печеночно-клеточным раком с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или среднетяжелой (класс В по шкале Чайлд-Пью) степенью почечной недостаточности, фармакокинетические параметры сорафениба были таким же, как у больных с нормальной функцией печени. Фармакокинетика сорафениба у пациентов без печеночно-клеточного рака с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелой (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности была сходной с фармакокинетикой сорафениба у здоровых людей. У больных с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика сорафениба не изучена.

ПОКАЗАНИЯ

- метастатический почечно-клеточный рак;
- печеночно-клеточный рак;
- местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая суточная доза препарата Нексавар составляет 800 мг (4 таб. по 200 мг). Суточную дозу назначают в 2 приема (2 таб. 2 раза/сут), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды.

Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия.

Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата Нексавар.

Снижение дозы у больных метастатическим почечно-клеточным раком и печеночно-клеточным раком

При необходимости доза препарата Нексавар может быть снижена до 400 мг 1 раз/сут или до 400 мг через день.

Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы препарата Нексавар при развитии кожной токсичности

Эпизоды кожной токсичности	Рекомендации по коррекции доз препарата Нексавар
1 степень кожной токсичности: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента	
Любой по счету	Лечение препаратом Нексавар продолжают на фоне местной симптоматической терапии.
2 степень кожной токсичности: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента	
1-й эпизод	Лечение препаратом Нексавар продолжают на фоне местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней – см. ниже.
Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й или 3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар до 400 мг/сут 1 раз/сут или до 400 мг через день.
4-й эпизод	Терапию препаратом Нексавар следует прекратить.
3 степень кожной токсичности: влажная десквамация, изъязвления, волдыри, выраженная боль в ладонях или подошвах ногах, выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя	
1-й или 2-й эпизоды	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар до 400 мг 1 раз/сут или до 400 мг через день.
3-й эпизод	Терапию препаратом Нексавар следует прекратить.

Снижение дозы у больных дифференцированным раком щитовидной железы

При необходимости снижения дозы препарата Нексавар до 600 мг/сут препарат назначают 2 раза/сут (2 таб. и 1 таб. с интервалом 12 ч).

При необходимости доза препарата Нексавар может быть дополнительно снижена до 400 мг/сут (1 таб. 2 раза/сут) или до 200 мг 1 раз/сут. После уменьшения выраженности нежелательных реакций, за исключением гематологических, доза препарата Нексавар может быть увеличена.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы препарата Нексавар для больных с дифференцированным раком щитовидной железы, которым требуется снижение дозы

Суточная доза препарата Нексавар	Кратность приема
Первое снижение дозы	
600 мг	2 таб. и 1 таб. с интервалом приема 12 ч (на первый прием может приходиться любая из этих доз)
Второе снижение дозы	
400 мг	по 1 таб. 2 раза/сут
Третье снижение дозы	
200 мг	по 1 таб. 1 раз/сут

Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы препарата Нексавар при развитии кожной токсичности

Эпизоды кожной токсичности	Рекомендации по коррекции доз препарата Нексавар*
1 степень кожной токсичности: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента	
Любой по счету	Лечение препаратом Нексавар продолжают на фоне местной симптоматической терапии.
2 степень кожной токсичности: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью и/или ощущение дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента	
1-й эпизод	Лечение продолжают с использованием сниженной дозы препарата Нексавар 600 мг/сут (400 мг и 200 мг с интервалом 12 ч) и с применением местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней см. ниже.
Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар (см. таблицу 2).
3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар (см. таблицу 2).
4-й эпизод	Терапию препаратом Нексавар следует прекратить.
3 степень кожной токсичности: влажная десквамация, изъязвления, волдыри, выраженная боль в ладонях или подошвах ногах, выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя	
1-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар (первое снижение дозы см. таблицу 2).
2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар (первое снижение дозы см. таблицу 2).
3-й эпизод	Терапию препаратом Нексавар следует полностью прекратить.

* Если в течение 28 дней терапии препаратом Нексавар в сниженной дозе кожная токсичность не превысит 1 степень, возможно увеличение дозы препарата Нексавар на один дозовый уровень по сравнению с уменьшенной дозой.

Отдельные группы пациентов

Безопасность и эффективность применения препарата Нексавар у **детей** не установлена.

Коррекции дозы в зависимости от **возраста (старше 65 лет),** пола или массы тела не требуется.

У пациентов с **нарушением функции печени классов А и В по шкале Чайлд-Пью** коррекции дозы препарата не требуется. Лечение препаратом Нексавар пациентов с **нарушением функции печени класса С по шкале Чайлд-Пью** не изучено.

Пациентам с **почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (без гемодиализа)** не требуется снижения дозы препарата Нексавар. Применение препарата Нексавар у пациентов, находящихся на **гемодиализе,** не изучено.

У пациентов с риском возникновения нарушения функции почек необходимо мониторировать водно-электролитный баланс.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара в ходе клинических исследований или на основе данных постмаркетингового применения, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000).

Для нежелательных эффектов, выявленных в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удается надежно оценить частоту или установить причинную связь с приемом препарата, указано "частота неизвестна".

В каждой частотной группе нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их значимости.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лимфопения; часто – лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – кровотечения (включая кровотечения из ЖКТ*, дыхательных путей* и кровоизлияние в головной мозг*), повышение АД; часто – хроническая сердечная недостаточность*, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда*, приливы; нечасто – гипертонический криз*; редко – удлинение интервала QT*.

Со стороны дыхательной системы: часто – ринорея, дисфония; нечасто – ринорея, явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, пульмонит, воспаление легких).

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд; часто – кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит; нечасто – экзема, многоформная эритема; частота неизвестна – возвратный лучевой дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, токсический эпидермальный некролиз*.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия; часто – стоматит, сухость слизистой ротовой полости, глоссодиния, диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – гастрит, панкреатит, прободение ЖКТ*, повышение концентрации билирубина (включая желтуху), холецистит, холангит; редко – лекарственный гепатит*.

Со стороны нервной системы: часто – периферическая сенсорная невропатия, дисгевзия; нечасто – синдром задней обратимой энцефалопатии*.

Психические нарушения: часто – депрессия.

Со стороны органа слуха: часто – звон в ушах.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – артралгия; часто – миалгия, мышечные спазмы; частота неизвестна – рабдомиолиз, некроз челюсти.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – почечная недостаточность, протеинурия; редко – нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной функции: часто – эректильная дисфункция; нечасто – гинекомастия.

Со стороны эндокринной системы: часто – гипотиреоз; нечасто – гипертиреоз.

Со стороны иммунной системы: нечасто – анафилактические реакции, реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу); частота неизвестна – ангионевротический отек.

Лабораторные показатели: очень часто – гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы; часто – транзиторное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия; нечасто – дегидратация, гипонатриемия, транзиторное повышение активности ЩФ, отклонение от нормального уровня значений МНО и протромбина.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в т.ч. боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела; часто – астения, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых оболочек.

* – неблагоприятные реакции могут иметь угрожающие жизни последствия или летальный исход. Такие явления происходили либо нечасто, либо реже чем нечасто.

В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы заметно чаще наблюдались ладонно-подошвенная эритродизестезия, диарея, алопеция, снижение массы тела, повышение температуры тела, гипокальциемия, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, чем у пациентов с почечно-клеточным раком и печеночно-клеточным раком.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены);
- повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, одновременно с иринотеканом и доцетакселом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Исследования по применению сорафениба у беременных женщин не проводились.

Следует избегать наступления беременности в период лечения сорафенибом. Во время и как минимум в течение 2 недель после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о потенциальной опасности сорафениба для плода, которая включает тератогенность, проблемы с выживанием плода и эмбриотоксичность.

Неизвестно, выделяется ли сорафениб с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и влияние сорафениба на детей раннего возраста не изучено, женщинам следует отказаться от грудного вскармливания в период лечения сорафенибом.

В *экспериментальных исследованиях* на животных показана репродуктивная токсичность сорафениба, включающая способность данного вещества вызывать пороки развития. В экспериментах на крысах показано, что сорафениб и его метаболиты проникают через плацентарный барьер. Предполагается, что сорафениб подавляет ангиогенез у плода. У животных отмечается выделение с молоком сорафениба и/или его метаболитов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом Нексавар следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Во время терапии препаратом Нексавар необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты).

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме препаратом Нексавар были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1-й и 2-й степени тяжести и проявлялись, главным образом, в течение первых 6 недель лечения препаратом Нексавар. Для лечения кожных токсических реакций можно применять местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и/или изменяют дозы препарата Нексавар или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию препаратом Нексавар отменяют.

У пациентов, получавших лечение препаратом Нексавар, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения препаратом Нексавар следует регулярно контролировать АД и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении гипертонических кризов, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Нексавар.

Нексавар может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Нексавар.

Учитывая потенциальный риск кровотечения, у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед назначением препарата Нексавар следует провести местное лечение опухолевых инфильтратов трахеи, бронхов и пищевода.

При совместном назначении варфарина и препарата Нексавар у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение МНО. При совместном назначении варфарина и препарата Нексавар необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровоточивости.

В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии препаратом Нексавар с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема препарата Нексавар после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии препаратом Нексавар после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.

При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию препаратом Нексавар.

Установлено, что применение препарата Нексавар приводит к удлинению интервала QT/QT_c, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять препарат Нексавар с осторожностью у следующих пациентов с текущим удлинением интервала QT_c или с риском развития такого состояния: с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; получающих терапию антрациклинами в высокой общей дозе; принимающих определенные антиаритмические средства или другие лекарственные препараты, ведущие к удлинению интервала QT; а также у пациентов с электролитными нарушениями, включая гипокалиемию, гипокальциемию или гипомагниемию. При применении препарата Нексавар у таких пациентов следует проводить периодический контроль ЭКГ и измерять концентрацию электролитов (магний, калий, кальций).

Прободение ЖКТ встречается нечасто и описано менее чем у 1% больных, получавших Нексавар. В некоторых случаях эти события не были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения ЖКТ лечение препаратом Нексавар следует отменить.

Нет никаких данных о лечении препаратом Нексавар пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Поскольку сорафениб выводится главным образом печенью, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени возможно усиление действия препарата.

При применении препарата Нексавар у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы рекомендуется контролировать концентрацию кальция в крови. В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, особенно имеющих гипопаратиреоз в анамнезе, отмечались более частые и тяжелые проявления гипокальциемии, чем у пациентов с почечно-клеточным и печеночно-клеточным раком.

У части больных дифференцированным раком щитовидной железы, получавших лечение препаратом Нексавар в клинических исследованиях, концентрация ТТГ превысила 0.5 мЕд/л. При применении препарата Нексавар у таких пациентов следует контролировать концентрацию ТТГ.

С осторожностью назначают Нексавар вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например, иринотекан).

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при сравнении безопасности и эффективности применения в качестве первой линии двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины (карбоплатин/паклитаксел и отдельно гемцитабин/цисплатин) в комбинации с сорафенибом или без него у пациентов с поздней стадией немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) не удалось получить данные по улучшению общей выживаемости.

Данные по безопасности в целом соответствовали ранее описанным результатам. Однако в обоих исследованиях в группе пациентов с плоскоклеточным раком легкого, получавших двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины в комбинации с сорафенибом, была отмечена более высокая смертность по сравнению с группой пациентов, получавших только двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины (паклитаксел/карбоплатин: отношение рисков 1.81, 95%, доверительный интервал 1.19-2.74; гемцитабин/цисплатин: отношение рисков 1.22, 95%, доверительный интервал 0.82-1.80). Определяющей причины этого явления выявлено не было.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае передозировки возможно усиление нежелательных явлений, особенно диареи и кожных реакций.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Антидот к сорафенибу не известен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Индукторы CYP3A4: препараты, индуцирующие активность CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, дексаметазон и препараты, содержащие экстракт травы зверобоя), могут увеличивать метаболизм сорафениба и, таким образом, снижать его концентрацию в организме. Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с рифампицином приводил к уменьшению AUC сорафениба в среднем на 37%.

Ингибиторы CYP3A4: клиническое фармакокинетическое взаимодействие сорафениба с ингибиторами цитохрома CYP3A4 маловероятны.

Субстраты CYP3A4: одновременный прием сорафениба и варфарина не привел к изменению средних значений протромбинового времени и МНО по сравнению с плацебо. Однако рекомендуется регулярное определение МНО всем больным, получающим сочетанную терапию варфарином и сорафенибом.

Субстраты специфических изоферментов из группы цитохрома P450: одновременное назначение мидазолама, декстрометорфана и омепразола, являющихся субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19 соответственно, и 4-х недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствую о том, что сорафениб не ингибирует и не индуцирует изоферменты из группы цитохрома P450. В результате одновременного применения сорафениба и паклитаксела имело место увеличение, а не снижение экспозиции 6-OH-паклитаксела, активного метаболита паклитаксела, который образуется с помощью CYP2C8. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб in vivo может не являться ингибитором CYP2C8.

Одновременное применение сорафениба и циклофосфамида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфамида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-OH-циклофосфамида, являющегося активным метаболитом циклофосфамида, который образуется в основном с помощью CYP2B6. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб in vivo может не являться ингибитором CYP2B6.

Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами: сорафениб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику гемцитабина, цисплатина, оксалиплатина и циклофосфамида.

Паклитаксел/карбоплатин: одновременное применение паклитаксела (по 225 $мг/м^2$) и карбоплатина (AUC=6) совместно с сорафенибом (≤ 400 мг 2 раза/сут), с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба до и после назначения паклитаксела и карбоплатина, не оказывало никакого существенного влияния на фармакокинетику паклитаксела.

Одновременное применение паклитаксела (по 225 $мг/м^2$ 1 раз в 3 недели) и карбоплатина (AUC=6) с сорафенибом (по 400 мг 2 раза/сут без перерыва в применении сорафениба) приводило к увеличению экспозиции сорафениба на 35%, паклитаксела – на 29% и 6-OH производного паклитаксела – на 50%. Фармакокинетика карбоплатина оставалась неизменной.

Эти данные показывают, что нет необходимости корректировать дозировку при применении паклитаксела и карбоплатина вместе с сорафенибом с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба. Остается неизвестным клиническое значение небольшого увеличения экспозиции сорафениба и паклитаксела при одновременном применении с сорафенибом без перерыва в его применении.

Капецитабин: одновременное применение капецитабина (по 750-1050 мг/$м^2$ с 1 по 14 дни через каждый 21 день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза/сут без перерывов в приеме) не приводило к существенным изменениям в экспозиции сорафениба. Однако экспозиция капецитабина увеличивалось на 15-50%, а экспозиция 5-фторурацила (метаболит капецитабина) возрастала на 0-52%. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения в экспозиции капецитабина и 5-фторурацила при одновременном приеме сорафениба.

Доксорубицин/иринотекан: одновременное назначение сорафениба и доксорубицина приводит к увеличению AUC доксорубицина на 21%. При одновременном назначении сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-38 в дальнейшем метаболизируется с участием UGT1A1, отмечалось увеличение AUCSN-38 на 67-120% и увеличение AUC иринотекана на 26-42%. Остается неизвестным клиническое значение данных наблюдений.

Доцетаксел: одновременное применение доцетаксела (по 75 или 100 мг/$м^2$ однократно через каждый 21 день) и препарата Нексавар (200 мг или 400 мг 2 раза/сут со 2-го по 19-й день в течение 21-дневного цикла) с 3-х дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC и C_{max} доцетаксела соответственно на 36-80% и 16-32%. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

Неомицин: одновременное применение неомицина, несистемного антибактериального препарата, применяемого для эрадикации желудочно-кишечной флоры, воздействует на энтерогепатическую циркуляцию сорафениба, приводя к снижению экспозиции сорафениба. У здоровых добровольцев, получавших в течение 5 дней неомицин, средняя биодоступность сорафениба снижалась до 54%. Клиническая значимость этих данных не известна. Влияние других антибиотиков не изучалось, но будет, по всей вероятности, зависеть от способности снижать активность глюкуронидазы.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

★НЕКСИУМ® (NEXIUM®)

ESOMEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
ASTRAZENECA AB (Швеция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой светло-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "20 mG" на одной стороне и "A/EH" в виде дроби – на другой; на изломе – белого цвета с желтыми вкраплениями (типа крупа).

	1 таб.
эзомепразола магния тригидрат	22.3 мг,
что соответствует содержанию эзомепразола	20 мг

Вспомогательные вещества: глицерил моностеарат 40-55 – 1.7 мг, гипролоза – 8.1 мг, гипромеллоза – 17 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.06 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.02 мг, магния стеарат – 1.2 мг, сополимер метакриловой и этакриловой кислоты (1:1) – 35 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 273 мг, парафин – 0.2 мг, макрогол – 3 мг, полисорбат 80 – 0.62 мг, кросповидон – 5.7 мг, натрия стеарилфумарат – 0.57 мг, сахароза сферические гранулы (сахар, сферические гранулы) (размер 0.25-0.355 мм) – 28 мг, титана диоксид (E171) – 2.9 мг, тальк – 14 мг, триэтилцитрат – 10 мг.

7 шт. – блистеры алюминиевые (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

7 шт. – блистеры алюминиевые (2) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

7 шт. – блистеры алюминиевые (4) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "40 mG" на одной стороне и "A/EI" в виде дроби – на другой; на изломе – белого цвета с желтыми вкраплениями (типа крупа).

	1 таб.
эзомепразола магния тригидрат	44.5 мг,
что соответствует содержанию эзомепразола	40 мг

Вспомогательные вещества: глицерил моностеарат 40-55 – 2.3 мг, гипролоза – 11 мг, гипромеллоза – 26 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.45 мг, магния стеарат – 1.7 мг, сополимер метакриловой и этакриловой кислот (1:1) – 46 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 389 мг, парафин – 0.3 мг, макрогол – 4.3 мг, полисорбат 80 – 1.1 мг, кросповидон – 8.1 мг, натрия стеарилфумарат – 0.81 мг, сахароза сферические гранулы (сахар, сферические гранулы) (размер 0.25-0.355 мм) – 30 мг, титана диоксид (E171) – 3.8 мг, тальк – 20 мг, триэтилцитрат – 14 мг.

7 шт. – блистеры алюминиевые (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

7 шт. – блистеры алюминиевые (2) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

7 шт. – блистеры алюминиевые (4) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Нексиум 20
28 таблеток
Нексиум 20 мг
эзомепразол
AstraZeneca

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Эзомепразол является S-изомером омепразола, снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонового насоса в париетальных клетках. S- и R-изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

Механизм действия

Эзомепразол является слабым основанием, накапливается и переходит в активную форму в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где ингибирует протоновый насос – фермент H^+-K^+-АТФ-азу, при этом происходит подавление как базальной, так и стимулированной желудочной секреции.

Влияние на секрецию кислоты в желудке

Действие препарата развивается в течение 1 ч после его приема внутрь в дозе 20 мг или 40 мг. При ежедневном применении препарата в течение 5 дней по 20 мг 1 раз/сут средняя максимальная концентрация соляной кислоты в желудочном содержимом после стимуляции пентагастрином снижается на 90% (при измерении концентрации кислоты через 6-7 ч после приема дозы на 5-й день терапии).

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного применения эзомепразола внутрь в дозе 20 мг или 40 мг значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось в течение, в среднем, 13 и 17 ч из 24 ч. На фоне применения эзомепразола в дозе 20 мг/сут значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось не менее 8, 12 и 16 ч у 76%, 54% и 24% пациентов соответственно. Для 40 мг эзомепразола это соотношение составляет 97%, 92% и 56% соответственно.

Выявлена корреляция между концентрацией препарата в плазме и ингибированием секреции соляной кислоты (для оценки концентрации использовали параметр AUC).

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции соляной кислоты

При применении Нексиума в дозе 40 мг/сут излечение рефлюкс-эзофагита наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% – через 8 недель терапии.

Лечение Нексиумом в дозе 20 мг 2 раза/сут в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение 1 недели приводит к успешной эрадикации Helicobacter pylori приблизительно у 90% пациентов.

Пациентам с неосложненной язвенной болезнью после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии антисекреторными препаратами для заживления язвы и устранения симптомов.

Эффективность препарата Нексиум® при кровотечении из пептической язвы была показана в исследовании пациентов с кровотечением из пептической язвы, подтвержденным эндоскопически.

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции кислоты

Во время лечения антисекреторными препаратами концентрация гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина A (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния терапию ингибиторами протоновой помпы необходимо временно прекратить за 5-14 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

У детей и взрослых пациентов, длительное время получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с повышением концентрации гастрина в плазме. Клинической значимости данное явление не имеет.

У пациентов, получающих антисекреторные препараты в течение длительного времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Это явление обусловлено физиологическими изменениями в результате выраженного ингибирования секреции кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.

Применение антисекреторных препаратов, в т.ч. ингибиторов протонового насоса, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в ЖКТ. Применение ингибиторов протонового насоса может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний ЖКТ, вызванного бактериями рода Salmonella spp. и Campylobacter spp. и у госпитализированных пациентов, вероятно, Clostridium difficile.

При проведении двух сравнительных исследований с ранитидином наблюдалась более выраженная эффективность препарата Нексиум® в отношении заживления пептических язв желудка у пациентов, получавших НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

В ходе двух исследований по оценке эффективности Нексиум® показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), получавших НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для приема внутрь используют таблетки, содержащие гранулы препарата, покрытые оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока.

После приема препарата внутрь эзомепразол быстро абсорбируется из ЖКТ; C_{max} достигается через 1-2 ч. Абсолютная биодоступность после однократного приема в дозе 40 мг составляет 64% и возрастает до 89% на фоне ежедневного приема 1 раз/сут. Для эзомепразола, принимаемого в дозе 20 мг, эти показатели составляют 50% и 68%, соответственно. В равновесном состоянии V_d у здоровых людей составляет приблизительно 0.22 л/кг массы тела. Связывание с белками плазмы – 97%. Одновременный прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола в желудке, однако это не оказывает существенного влияния на эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

Метаболизм и выведение

В условиях in vivo лишь незначительная часть эзомепразола превращается в R-изомер. Эзомепразол подвергается метаболизму с участием изоферментов системы цитохрома P450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидрокси- и десметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4, при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме.

Параметры, приведенные ниже, отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19.

Общий клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного приема препарата и 9 л/ч – после многократного применения. $T_{1/2}$ составляет 1.3 ч при систематическом применении 1 раз/сут. AUC возрастает при повторном приеме эзомепразола. Дозозависимое увеличение AUC при повторном приеме эзомепразола носит нелинейный характер, что является следствием снижения метаболизма эзомепразола при "первом прохождении" через печень, а также снижением системного клиренса, вероятно вызванного тем, что эзомепразол и/или его сульфосодержащий метаболит ингибируют изофермент CYP2C19. При ежедневном приеме 1 раз/сут эзомепразол полностью выводится из плазмы крови в перерыве между приемами и не кумулирует.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию желудочной кислоты. При приеме препарата внутрь до 80% дозы выводится в виде метаболитов с мочой, остальное количество выводится с калом. В моче обнаруживается менее 1% неизмененного эзомепразола.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Приблизительно у 2.9±1.5% населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола в основном осуществляется в результате действия CYP3A4. При систематическом применении эзомепразола в дозе 40 мг 1 раз/сут AUC на 100% превышает значение этого параметра у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19 (пациенты с быстрым метаболизмом). Средняя величина C_{max} у пациентов с медленным метаболизмом повышена приблизительно на 60%. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомепразола.

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола существенно не меняется.

После однократного приема эзомепразола в дозе 40 мг средняя AUC у женщин на 30% превышает таковую у мужчин. При ежедневном приеме препарата 1 раз/сут различий в фармакокинетике у пациентов обоих полов не наблюдается (указанные различия не влияют на режим дозирования препарата).

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести метаболизм эзомепразола может нарушаться. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени скорость метаболизма снижена, что приводит к увеличению AUC в 2 раза для эзомепразола.

Изучение фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Поскольку почками осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется.

У детей и подростков в возрасте 12-18 лет после повторного приема эзомепразола в дозах 20 мг и 40 мг значение AUC и T_{max} в плазме крови было сходно с таковыми значениями у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:
- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- длительная поддерживающая терапия у пациентов после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидивов;
- симптоматическая терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комбинированной терапии):
- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori;
- профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с Helicobacter pylori.

Длительная кислотоподавляющая терапия у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после в/в применения препаратов, понижающих секрецию желез желудка, для профилактики рецидива).

Пациенты, длительно принимающие НПВС:
- заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВС;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВС, у пациентов, относящихся к группе риска.

Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией (в т.ч. идиопатическая гиперсекреция).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая жидкостью. Таблетки нельзя разжевывать или дробить.

Для пациентов с затруднением глотания можно растворить таблетку в половине стакана негазированной воды (не следует использовать другие жидкости, т.к. защитная оболочка микрогранул может раствориться), размешать до распадения таблетки и выпить взвесь микрогранул сразу или в течение 30 мин. Затем следует снова наполнить стакан водой наполовину, размешать остатки и выпить. Не следует разжевывать или дробить микрогранулы.

Для пациентов, которые не могут глотать, таблетки следует растворять в негазированной воде и вводить через назогастральный зонд. Важно, чтобы выбранные шприц и зонд подходили для выполнения данной процедуры.

Взрослые и дети 12 лет и старше

При *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* Нексиум® назначают для *лечения эрозивного рефлюкс-эзофагита* в разовой дозе 40 мг 1 раз/сут в течение 4 недель. Дополнительный 4-недельный курс терапии рекомендуют проводить в тех случаях, когда после первого курса не наступает излечение эзофагита или сохраняются симптомы заболевания.

Для *длительной поддерживающей терапии пациентов с излеченным эрозивным эзофагитом* для предотвращения рецидива препарат назначают по 20 мг 1 раз/сут.

Для *симптоматической терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни без эзофагита* препарат назначают в дозе 20 мг 1 раз/сут. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата "по необходимости", т.е. принимать Нексиум® по 20 мг 1 раз/сут при возникновении симптомов до их снятия. Для пациентов, принимающих НПВС и относящихся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме "по необходимости".

Взрослые

При *язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки* в составе комбинированной терапии для *эрадикации Helicobacter pylori, а также для лечения язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori, и для профилактики рецидивов пептических язв, ассоциированных с Helicobacter pylori* у пациентов с язвенной болезнью, Нексиум® назначают в разовой дозе 20 мг, амоксициллин – 1 г, кларитромицин – 500 мг. Все препараты принимаются 2 раза/сут в течение 1 недели.

С целью длительной кислотоподавляющей терапии у пациентов, перенесших кровотечение из пептической язвы (после в/в применения антисекреторных препаратов, для профилактики рецидива), Нексиум® назначают в дозе 40 мг 1 раз/сут в течение 4 недель после окончания в/в терапии антисекреторными препаратами.

Пациентам, длительно принимающим НПВС, для заживления язв желудка, связанных с приемом НПВС, Нексиум® назначают в дозе 20 мг или 40 мг 1 раз/сут. Длительность лечения составляет 4-8 недель.

Для *профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом НПВС*, Нексиум® назначают в дозе 20 мг или 40 мг 1 раз/сут.

При *состояниях, характеризующихся патологической гиперсекрецией, в т.ч. синдроме Золлингера-Эллисона и идиопатической гиперсекреции*, рекомендуемая начальная доза препарата Нексиум® составляет 40 мг 2 раза/сут. В дальнейшем доза подбирается индивидуально, длительность лечения определяется клинической картиной заболевания. Имеется опыт применения препарата в дозах до 120 мг 2 раза/сут.

При назначении препарата **пациентам с нарушениями функции почек** коррекция дозы не требуется. С осторожностью применяют препарат у **пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени** из-за ограниченного клинического опыта его применения у этой категории пациентов.

При назначении препарата Нексиум® **пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести** коррекция дозы не требуется. **Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени** максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг.

Пациентам пожилого возраста коррекция режима дозирования не требуется.

Введение препарата через назогастральный зонд

1. Поместить таблетку в шприц и заполнить шприц 25 мл воды и приблизительно 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может потребоваться разведение препарата в 50 мл питьевой воды для того, чтобы предотвратить засорение зонда гранулами таблетки.
2. Немедленно взболтать шприц в течение примерно 2 мин для растворения таблетки.
3. Следует держать шприц наконечником вверх и убедиться, что наконечник не засорился.
4. Ввести наконечник шприца в зонд, продолжая удерживать его направленным вверх.
5. Встряхнуть шприц и перевернуть его наконечником вниз. Немедленно ввести 5-10 мл растворенного препарата в зонд. После введения вернуть шприц в прежнее положение и взболтать (шприц следует удерживать наконечником вверх во избежание засорения наконечника).
6. Перевернуть шприц наконечником вниз и ввести еще 5-10 мл препарата в зонд. Повторить данную операцию, пока шприц не будет пуст.
7. В случае остатка части препарата в виде осадка в шприце заполнить шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторить операции, описанные в пункте 5. Для некоторых зондов для этой цели может понадобиться 50 мл питьевой воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже приведены побочные эффекты, отмеченные при применении препарата Нексиум® как в ходе клинических исследований, так и при постмаркетинговом изучении, и не зависящие от режима дозирования.

Частота побочных эффектов приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редко – алопеция, фотосенсибилизация; очень редко – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия, миалгия; очень редко – мышечная слабость.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезии, сонливость; редко – нарушение вкуса.

Психические нарушения: нечасто – бессонница; редко – депрессия, возбуждение, замешательство; очень редко – галлюцинации, агрессивное поведение.

Со стороны ЖКТ: часто – боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота; нечасто – сухость во рту; редко – стоматит, кандидоз ЖКТ; очень редко – микроскопический колит (подтвержденный гистологически).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности печеночных ферментов; редко – гепатит (с желтухой и без); очень редко – печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени.

Со стороны половой системы и молочной железы: очень редко – гинекомастия.

Со стороны системы кроветворения: редко – лейкопения, тромбоцитопения; очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

Аллергические реакции: редко – реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны органа зрения: редко – нечеткость зрения.

Со стороны обмена веществ: редко – гипонатриемия; очень редко – гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии.

Прочие: нечасто – периферические отеки; редко – недомогание, потливость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- наследственная непереносимость фруктозы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- сахаразо-изомальтазная недостаточность;
- детский возраст до 12 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения препарата у данной группы пациентов);
- детский возраст старше 12 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- совместное применение с атазанавиром и нелфинавиром;
- повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при почечной недостаточности тяжелой степени (опыт применения ограничен).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В настоящее время недостаточно данных о применении препарата Нексиум® при беременности. Назначение препарата таким пациентам возможно только в случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Результаты эпидемиологических исследований омепразола, представляющего собой рацемическую смесь, показали отсутствие фетотоксического действия или нарушения развития плода.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не выявлено какого-либо отрицательного воздействия эзомепразола на развитие эмбриона или плода. Введение рацемического препарата также не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на течение беременности, роды и на период постнатального развития у животных.

В настоящее время неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать Нексиум® в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При наличии любых тревожных симптомов (в т.ч. значительная спонтанная потеря массы тела, повторная рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение препаратом Нексиум® может привести к сглаживанию симптомов и отсрочить постановку диагноза.

В редких случаях у пациентов, длительное время принимавших омепразол, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тела желудка выявлялся атрофический гастрит.

Пациенты, принимающие препарат в течение длительного периода (особенно более года), должны находиться под регулярным наблюдением врача.

Пациенты, принимающие Нексиум® в режиме "по необходимости", должны быть проинструктированы о необходимости связаться со своим врачом при изменении характера симптомов. Принимая во внимание колебания концентрации эзомепразола в плазме при назначении препарата в режиме терапии "по необходимости", следует учитывать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами.

При назначении препарата Нексиум® для эрадикации Helicobacter pylori следует учитывать возможность лекарственного взаимодействия для всех компонентов тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому при назначении эрадикационной терапии пациентам, получающим другие препараты, метаболизирующиеся с участием CYP3A4 (например, цизаприда), необходимо учитывать возможные противопоказания и взаимодействие кларитромицина с этими лекарственными средствами.

Таблетки содержат сахарозу, поэтому не следует назначать Нексиум® пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахаразо-изомальтазной недостаточностью.

Отдельные наблюдательные исследования указывают на то, что терапия ингибиторами протоновой помпы может незначительно повышать риск связанных с остеопорозом переломов, однако в других подобных исследованиях повышение риска не отмечено. В рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследованиях омепразола и эзомепразола, включая два открытых исследования длительной терапии (более 12 лет), не была подтверждена связь переломов на фоне остеопороза с применением ингибиторов протоновой помпы. Хотя причинно-следственная связь применения омепразола/эзомепразола с переломами на фоне остеопороза не установлена, пациенты с риском развития остеопороза и переломов на его фоне должны находиться под соответствующим клиническим наблюдением.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с тем, что во время терапии препаратом Нексиум® могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки.

Симптомы: при приеме эзомепразола в дозе 280 мг внутрь отмечались общая слабость и проявления со стороны ЖКТ. Разовый прием препарата Нексиум® в дозе 80 мг внутрь не вызывал каких-либо отрицательных последствий.

Лечение: при необходимости проводят симптоматическую и поддерживающую терапию. Специфический антидот неизвестен. Диализ малоэффективен, т.к. эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Снижение секреции соляной кислоты в желудке на фоне лечения эзомепразоломи другими ингибиторами протоновой помпы может привести к изменению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Подобно другим препаратам, снижающим кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может приводить к снижению абсорбции кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба и повышению абсорбции таких препаратов, как дигоксин. Совместный прием омепразола в дозе 20 мг 1 раз/сут и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10% (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30% у 2 из 10 пациентов).

Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этого взаимодействия не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При совместном применении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное применение омепразола (40 мг 1 раз/сут) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг здоровыми добровольцами приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (AUC, C_{max} и C_{min} в плазме крови уменьшались приблизительно на 75%). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.

При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке, при назначении с некоторыми другими антиретровирусными препаратами их концентрация не менялась. Учитывая сходные фармакокинетические и фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, совместное применение эзомепразола с антиретровирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир, не рекомендуется.

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 – основной фермент, участвующий в его метаболизме. Соответственно, совместное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие CYP2C19 (такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин), может привести к повышению концентраций этих препаратов в плазме, что, в свою очередь, приведет к необходимости снижения дозы. Об этом взаимодействии особенно важно помнить при применении препарата Нексиум® в режиме терапии "по необходимости". При совместном приеме внутрь эзомепразола в дозе 30 мг и диазепама, который является субстратом CYP2C19, отмечается снижение клиренса диазепама на 45%.

Применение эзомепразола в дозе 40 мг вызывало повышение остаточной концентрации фенитоина у пациентов с эпилепсией на 13%. В связи с этим рекомендуется контроль концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене.

Применение омепразола в дозе 40 мг 1 раз/сут приводило к увеличению AUC и C_{max} вориконазола (субстрат CYP2C19) на 15% и 41% соответственно.

Совместный прием варфарина с эзомепразолом в дозе 40 мг не приводит к изменению времени коагуляции у пациентов, длительно принимающих варфарин. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения МНО при совместном применении варфарина и эзомепразола. Рекомендуется контролировать МНО в начале и по окончании совместного применения эзомепразола и варфарина или других производных кумарина.

По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут внутрь), которое приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40% и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14%. Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В проспективном исследовании у пациентов, получавших плацебо или омепразол в дозе 20 мг/сут одновременно с терапией клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой, и при анализе клинических исходов масштабных рандомизированных исследований не было показано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при одновременном применении клопидогрела и ингибиторов протоновой помпы, включая эзомепразол.

Результаты ряда наблюдательных исследований противоречивы и не дают однозначного ответа о наличии или отсутствии повышенного риска тромбоэмболических сердечно-сосудистых осложнений на фоне совместного применения клопидогрела и ингибиторов протоновой помпы. При применении клопидогрела одновременно с фиксированной комбинацией эзомепразола в дозе 20 мг и ацетилсалициловой кислоты в дозе 81 мг экспозиция активного метаболита клопидогрела снизилась почти на 40% по сравнению с монотерапией клопидогрелом, при этом максимальные уровни ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были одинаковыми, что, вероятно, связано с одновременным применением ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе.

Применение омепразола в дозе 40 мг приводило к увеличению C_{max} и AUC цилостазола на 18% и 26% соответственно; для одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69% соответственно.

Совместный прием цизаприда с эзомепразолом в дозе 40 мг приводит к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда у здоровых добровольцев: AUC – на 32% и $T_{1/2}$ – на 31%, однако C_{max} цизаприда в плазме при этом значительно не изменяется. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении препарата Нексиум® не увеличивалось.

При одновременном применении эзомепразола и такролимуса было отмечено повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови.

У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата на фоне совместного применения с ингибиторами протонового насоса. При применении метотрексата в высоких дозах следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

Нексиум® не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина.

Исследования по оценке совместного применения эзомепразола и напроксена или рофекоксиба не выявили клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола

В метаболизме эзомепразола принимают участие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное применение эзомепразола с кларитромицином (500 мг 2 раза/сут), который ингибирует CYP3A4, приводит к увеличению AUC эзомепразола в 2 раза. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить к более чем 2-кратному увеличению значения AUC эзомепразола. В таких случаях не требуется коррекции дозы эзомепразола. Коррекция дозы эзомепразола может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном его применении.

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АстраЗенека Фармасьютикалз ООО
125284 Москва, Беговая ул. 3, стр. 1
Тел.: (495) 799-56-99; Факс: (495) 799-56-98

⭑НЕКСИУМ® (NEXIUM®) лиофилизат

ESOMEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
ASTRAZENECA AB (Швеция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения в виде спрессованной массы белого или почти белого цвета.

	1 фл.
эзомепразол натрия	42.5 мг,
что соответствует содержанию эзомепразола	40 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетата дигидрат – 1.5 мг, натрия гидроксид – 0.2-1 мг.

Флаконы стеклянные объемом 5 мл (10) – штативы бумажные (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонового насоса в париетальных клетках. S- и R-изомер омепразола обладают сходной фармакодинамической активностью.

Механизм действия

Эзомепразол является слабым основанием, который переходит в активную форму в сильно кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где ингибирует протоновый насос – фермент H^+-K^+-АТФ-азу. При этом происходит ингибирование как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты.

Влияние на секрецию кислоты в желудке

После приема внутрь эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг в течение 5 дней пациентами с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) с наличием симптомов отмечалось снижение секреции соляной кислоты в желудке на протяжении большей части суток. Эффект был одинаков при в/в введении и при приеме внутрь.

Анализ фармакокинетических данных позволил выявить взаимосвязь между ингибированием секреции кислоты и концентрацией препарата в плазме после приема внутрь (для оценки концентрации использовали параметр AUC).

На фоне в/в введения здоровым добровольцам 80 мг эзомепразола в течение 30 мин с последующей продленной в/в инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 23.5 ч значение желудочного pH было выше 4 в течение, в среднем, 21 ч, и выше 6 – в течение 11-13 ч.

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции кислоты

Заживление рефлюкс-эзофагита при применении эзомепразола в дозе 40 мг наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% пациентов через 8 недель терапии (при приеме внутрь).

Эффективность препарата Нексиум® при кровотечении из пептической язвы была показана в исследовании пациентов с кровотечением из пептической язвы, подтвержденным эндоскопически.

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции кислоты

Во время лечения препаратами, понижающими секрецию желез желудка, концентрация гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции соляной кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния необходимо временно прекратить прием эзомепразола за 5 дней до проведения исследования концентрации CgA. Если за это время концентрация CgA не вернулась к нормальному значению, исследование следует повторить.

У детей и взрослых пациентов, получавших эзомепразол внутрь в течение длительного времени, отмечалось увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, что, вероятно, связано с увеличением содержания гастрина в плазме. Клинической значимости данное явление не имеет.

У пациентов, принимавших перорально в течение длительного времени препараты, понижающие секрецию желез желудка, чаще отмечалось образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.

Применение лекарственных препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты, в т.ч. ингибиторов протонового насоса, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в ЖКТ. Применение ингибиторов протонового насоса может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний ЖКТ, вызванных Salmonella spp., Campylobacter spp. и, вероятно, Clostridium difficile у госпитализированных пациентов.

У детей в возрасте менее 1 мес и в возрасте 1-11 мес на фоне применения эзомепразола внутрь в дозе 0.5 мг/кг и 1 мг/кг, соответственно, отмечено уменьшение среднего процента времени со значением внутрижелудочного pH менее 4. Профиль безопасности эзомепразола у детей схож с таковым у взрослых.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция и распределение

Кажущийся V_d при равновесном состоянии у здоровых добровольцев составляет приблизительно 0.22 л/кг массы тела. Связывание с белками плазмы – 97%.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол подвергается полному метаболизму с участием изоферментов системы цитохрома P450. Основная часть метаболизируется при участии специфического полиморфного изофермента CYP2C19, при этом образуются гидроксилированные и десметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется изоферментом CYP3A4; при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола – основной метаболит, определяемый в плазме.

Параметры, приведенные ниже, отражают, в основном, характер фармакокинетики у пациентов с повышенной активностью изофермента CYP2C19.

Общий плазменный клиренс составляет примерно 17 л/ч после однократного приема препарата и 9 л/ч – после многократного приема. $T_{1/2}$ составляет 1.3 ч после повторных приемов препарата 1 раз/сут. AUC увеличивается при повторном введении. Это увеличение является дозо- и времязависимым, что является следствием снижения метаболизма при "первом прохождении" через печень, а также снижения системного клиренса, вероятно, вызванного тем, что эзомепразол и/или его сульфосодержащий метаболит ингибируют изофермент CYP2C19.

При ежедневном применении 1 раз/сут эзомепразол полностью выводится из плазмы в перерыве между приемами. Тенденции к кумуляции не отмечено.

При повторном в/в введении эзомепразола в дозе 40 мг средняя C_{max} в плазме составляет приблизительно 13.6 мкмоль/л. При приеме внутрь в аналогичных дозах C_{max} в плазме в среднем составляет 4.6 мкмоль/л. Несколько меньше увеличивается общая экспозиция (приблизительно на 30%) при в/в введении эзомепразола, по сравнению с приемом внутрь.

При в/в введении эзомепразола в дозах 40 мг, 80 мг и 120 мг в течение 30 мин с последующим в/в введением в дозе 4 мг/ч или 8 мг/ч в течение 23.5 ч была показана линейная зависимость AUC от вводимой дозы.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию соляной кислоты в желудке. При приеме внутрь до 80% дозы препарата выводится в виде метаболитов с мочой, остальная часть – с калом. В моче обнаруживается менее 1% неизмененного эзомепразола.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Приблизительно у 2.9±1.5% населения снижена активность изофермента CYP2C19 (пациенты с медленным метаболизмом). У таких пациентов метаболизм эзомепразола в основном осуществляется в результате действия CYP3A4 и при повторном приеме внутрь 40 мг эзомепразола 1 раз/сут средняя AUC на 100% выше, чем у пациентов с активным ферментом CYP2C19 (пациенты с быстрым метаболизмом). Средние значения C_{max} в плазме у пациентов с медленным метаболизмом повышены приблизительно на 60%. Сходные различия выявлены при в/в введении эзомепразола. Отмеченные особенности не влияют на дозу и способ применения эзомерпразола.

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола значительно не изменяется.

Метаболизм эзомепразола у пациентов с нарушением функции печени умеренной и средней степеней тяжести может нарушаться. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени скорость метаболизма снижена, что приводит к удвоению AUC для эзомепразола. Тенденции к кумуляции эзомепразола и его основных метаболитов при приеме препарата 1 раз/сут не отмечается.

Изучение фармакокинетики у пациентов со сниженной функцией почек не проводилось. Поскольку через почки осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с нарушением функции почек не изменяется.

Изучение фармакокинетики эзомепразола у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет проводилось после 3-минутной в/в инъекции 1 раз/сут в течение 4 дней. Максимальную равновесную концентрацию препарата в плазме крови ($C_{ss,max}$) оценивали через 5 мин после введения дозы у детей во всех возрастных группах, а у взрослых пациентов – через 7 мин после введения препарата в дозе 40 мг и по окончании инфузии препарата в дозе 20 мг.

В таблице представлены результаты оценки системной экспозиции эзомепразола в виде средних геометрических (диапазона).

Возрастная группа	Доза	AUC, мкмоль×ч/л	$C_{ss,max}$, мкмоль/л
0-1 мес*	0.5 мг/кг (n=6)	7.5 (4.5-20.5)	3.7 (2.7-5.8)
1-11 мес*	1 мг/кг (n=6)	10.5 (4.5-22.2)	8.7 (4.5-14)
1-5 лет	10 мг (n=7)	7.9 (2.9-16.6)	9.4 (4.4-17.2)
6-11 лет	10 мг (n=8)	6.9 (3.5-10.9)	5.6 (3.1-13.2)
	20 мг (n=8)	14.4 (7.2-42.3)	8.8 (3.4-29.4)
	20 мг (n=6)**	10.1 (7.2-13.7)	8.1 (3.4-29.4)
12-17 лет	20 мг (n=6)	8.1 (4.7-15.9)	7.1 (4.8-9.0)
	40 мг (n=8)	17.6 (13.1-19.8)	10.5 (7.8-14.2)
Взрослые	20 мг (n=22)	5.1 (1.5-11.8)	3.9 (1.5-6.7)
	40 мг (n=41)	12.6 (4.8-21.7)	8.5 (5.4-17.9)

* Возрастная группа от 0 до 1 мес включала пациентов со скорректированным возрастом (сумма внутриутробного возраста и возраста после рождения в полных неделях) ≥32 полных недель и <44 полных недель. Возрастная группа от 1 до 11 мес включала пациентов со скорректированным возрастом ≥44 полных недель.

** два пациента были исключены – один в связи со сниженной активностью фермента CYP2C19, второй – в связи с сопутствующим применением ингибитора изофермента CYP3A4.

Согласно построенной модели $C_{ss,max}$ после в/в введения эзомепразола в виде 10-минутной, 20-минутной, 30-минутной инфузии уменьшится, в среднем, на 37%-49%, 54%-66%, 61%-72%, соответственно, во всех возрастных группах и группах дозирования по сравнению со значением $C_{ss,max}$ после 3-минутной инъекции.

ПОКАЗАНИЯ

Взрослым

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:

- при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни;
- для заживления пептических язв, связанных с приемом НПВС;
- для профилактики пептических язв, связанных с приемом НПВС, у пациентов, относящихся к группе риска.

Для профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза.

Детям и подросткам (в возрасте от 1 года до 18 лет)

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения:

- при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослые

В *качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения* может быть рекомендовано в/в введение эзомепразола в дозе 20-40 мг 1 раз/сут.

При *ГЭРБ у пациентов с эзофагитом* рекомендуемая доза препарата Нексиум® составляет 40 мг 1 раз/сут.

Для *лечения симптомов ГЭРБ* препарат назначают в дозе 20 мг 1 раз/сут.

Для *заживления пептических язв, связанных с приемом НПВС*, у пациентов, относящихся к группе риска, рекомендуется эзомепразол в дозе 20 мг 1 раз/сут.

Для *профилактики пептических язв, связанных с приемом НПВС*, рекомендуемая доза препарата Нексиум® 20 мг 1 раз/сут.

Как правило, период парентерального применения препарата Нексиум® непродолжителен, пациента следует как можно быстрее перевести на прием препарата внутрь.

С *целью профилактики рецидива кровотечения из пептической язвы после эндоскопического гемостаза* рекомендуется эзомепразол в дозе 80 мг в виде в/в инфузии в течение 30 мин с последующей продленной в/в инфузией эзомепразола в дозе 8 мг/ч в течение 3 сут (72 ч). После окончания парентеральной терапии для подавления секреции кислоты рекомендуется антисекреторная терапия (например, эзомепразол 40 мг 1 раз/сут в течение 4 недель).

Продолжительность инъекций и инфузий

В/в инъекции

Доза 40 мг: приготовленный раствор эзомепразола (5 мл, 8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин.

Доза 20 мг: половина приготовленного раствора эзомепразола (2.5 мл, 8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин; неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

В/в инфузии

Доза 40 мг: приготовленный раствор эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин.

Доза 20 мг: половину приготовленного раствора эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин. Неиспользованные остатки раствора должны быть утилизированы.

Доза 80 мг: приготовленный раствор эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 30 мин.

Доза 8 мг/ч: приготовленный раствор эзомепразола вводятся в виде продленной в/в инфузии в течение 71.5 ч (8 мг/ч).

Дети и подростки (в возрасте от 1 года до 18 лет)

В качестве альтернативы пероральной терапии при невозможности ее проведения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и/или выраженными симптомами рефлюксной болезни эзомепразол вводят парентерально 1 раз/сут, как часть курса терапии ГЭРБ (рекомендации по дозированию представлены в таблице).

Как правило, период парентерального применения препарата Нексиум® пациента следует как можно быстрее перевести на прием препарата внутрь.

Рекомендации по дозированию эзомепразола для детей и подростков

Возраст	Лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита	Симптоматическое лечение ГЭРБ
1-11 лет	масса тела <20 кг: 10 мг 1 раз/сут масса тела ≥20 кг: 10 мг или 20 мг 1 раз/сут	10 мг 1 раз/сут
12-18 лет	40 мг 1 раз/сут	20 мг 1 раз/сут

В/в инъекции

Доза 40 мг: приготовленный раствор эзомепразола (5 мл, 8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин.

Доза 20 мг: половина приготовленного раствора эзомепразола (2.5 мл, 8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин. Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

Доза 10 мг: 1.25 мл приготовленного раствора эзомепразола (8 мг/мл) вводится в/в в течение не менее 3 мин. Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

В/в инфузии

Доза 40 мг: приготовленный раствор эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин.

Доза 20 мг: половину приготовленного раствора эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин. Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

Доза 10 мг: четверть приготовленного раствора эзомепразола вводят в виде в/в инфузии в течение 10-30 мин. Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать.

Особые группы пациентов

Не требуется коррекции дозы препарата Нексиум® у **пациентов с нарушением функции почек**. В связи с ограниченным опытом применения препарата Нексиум® у **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени**, следует соблюдать осторожность при лечении таких пациентов.

При *ГЭРБ* не требуется коррекции дозы препарата у **пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести**. У **пациентов с тяжелым нарушением функции печени** максимальная суточная доза составляет 20 мг.

При *кровотечении из пептической язвы* коррекция дозы препарата Нексиум® у **пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести** не требуется. У **пациентов с тяжелым нарушением функции печени** рекомендуется следующий режим введения препарата Нексиум®: 80 мг в виде в/в инфузии в течение 30 мин с последующей продленной в/в инфузией в максимальной дозе 4 мг/ч в течение 71.5 ч.

У **пациентов пожилого возраста** не требуется коррекция дозы препарата.

Правила приготовления и использования растворов для в/в введения

Деградация приготовленного раствора, главным образом, зависит от значения pH, в связи с чем для растворения препарата следует использовать только 0.9% раствор хлорида натрия для в/в введения.

Приготовленный раствор не следует смешивать или вводить совместно с другими лекарственными средствами.

Перед применением раствор следует оценить визуально на отсутствие видимых механических примесей и изменение цвета. Только прозрачный раствор может быть использован.

Приготовленный раствор рекомендуется вводить сразу после приготовления (с микробиологической точки зрения).

Приготовленный раствор следует использовать в течение 12 ч. Хранить при температуре не выше 30°C.

Неиспользованные остатки раствора следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Раствор для в/в инъекций (8 мг/мл) готовится путем добавления 5 мл 0.9% раствора хлорида натрия для в/в введения во флакон с 40 мг эзомепразола. Разведенный раствор эзомепразола представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

Раствор для в/в инфузий 40 мг готовится путем растворения содержимого одного флакона с 40 мг эзомепразола в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида для в/в введения.

Раствор для в/в инфузий 80 мг готовится путем растворения содержимого 2 флаконов с эзомепразолом 40 мг в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида для в/в введения.

Разведенный раствор эзомепразола для инфузий представляет собой прозрачную жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже приведены побочные эффекты, отмеченные при в/в и пероральном применении препарата Нексиум® в ходе проведения клинических исследований и при постмаркетинговом изучении препарата Нексиум® для приема внутрь.

Частота побочных эффектов приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – реакции в месте введения препарата*; нечасто – дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редко – алопеция, фотосенсибилизация; очень редко – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия, миалгия; очень редко – мышечная слабость.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезия, сонливость; редко – нарушение вкуса.

Психические нарушения: нечасто – бессонница; редко – депрессия, возбуждение, замешательство; очень редко – галлюцинации, агрессивное поведение.

Со стороны ЖКТ: часто – боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота; нечасто – сухость во рту; редко – стоматит, кандидоз ЖКТ; очень редко – микроскопический колит (подтвержденный гистологически).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности печеночных ферментов; редко – гепатит (с желтухой и без); очень редко – печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени.

Со стороны половой системы и молочной железы: очень редко – гинекомастия.

Со стороны системы кроветворения: редко – лейкопения, тромбоцитопения; очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

Аллергические реакции: редко – реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны органа зрения: редко – нечеткость зрения.

Со стороны обмена веществ: редко – гипонатриемия; очень редко – гипомагниемия, гипокальциемия вследствие тяжелой гипомагниемии, гипокалиемия вследствие гипомагниемии.

Прочие: нечасто – периферические отеки; редко – недомогание, потливость.

* Реакции в месте введения препарата, в основном, отмечались в клиническом исследовании при назначении эзомепразола в высокой дозе в течение 3 сут (72 ч). При доклиническом изучении эзомепразола для в/в введения раздражающего действия выявлено не было, однако была отмечена слабая воспалительная реакция при п/к введении препарата, зависящая от концентрации эзомепразола.

Сообщалось об отдельных случаях необратимого нарушения зрения при в/в введении омепразола пациентам в критическом состоянии, особенно при введении в высоких дозах, причинно-следственной связи с приемом препарата не установлено.

Данные по безопасности применения эзомепразола у детей и подростков согласуются с профилем безопасности у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 1 года;
- детский и подростковый возраст до 18 лет по другим показаниям, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- одновременное применение с атазанавиром и нелфинавиром;
- повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В настоящее время данные о применении эзомепразола при беременности ограничены. Назначать препарат при беременности следует только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не выявлено какого-либо прямого или косвенного отрицательного воздействия препарата Нексиум® на развитие эмбриона или плода. Введение рацемической смеси препарата также не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на животных при беременности, родах, а также в период постнатального развития.

Нет данных о применении препарата у женщин в период лактации. Неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует назначать Нексиум® в период грудного вскармливания. В случае необходимости терапии препаратом Нексиум® в период лактации следует рассмотреть возможность прекращения грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При наличии любых тревожных симптомов (например, таких как значительная спонтанная потеря массы тела, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка), следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение препаратом Нексиум® может привести к сглаживанию симптоматики и отсрочить постановку диагноза.

В редких случаях у пациентов, длительное время принимавших омепразол, при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки тела желудка выявлялся атрофический гастрит.

Отдельные наблюдательные исследования указывают на то, что терапия ингибиторами протоновой помпы может незначительно повышать риск связанных с остеопорозом переломов, однако в других подобных исследованиях повышение риска не отмечено. В рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследованиях омепразола и эзомепразола, включая два открытых исследования длительной терапии (более 12 лет), не была подтверждена связь переломов на фоне остеопороза и применением ингибиторов протоновой помпы. Хотя причинно-следственная связь применения омепразола/эзомепразола с переломами на фоне остеопороза не установлена, пациенты с риском развития остеопороза или переломов на его фоне должны находиться под соответствующим клиническим наблюдением.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с тем, что во время терапии препаратом Нексиум® могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки.

Симптомы: при пероральном приеме эзомепразола в дозе 280 мг отмечались общая слабость и симптомы со стороны ЖКТ. Разовый прием эзомепразола внутрь в дозе 80 мг и в/в введение в дозе 308 мг в течение 24 ч не вызывали каких-либо отрицательных последствий.

Лечение: специфический антидот неизвестен. Эзомепразол хорошо связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования по изучению лекарственного взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Снижение секреции соляной кислоты в желудке при лечении эзомепразолом и другими ингибиторами протоновой помпы может привести к изменению абсорбции других препаратов, механизм всасывания которых зависит от кислотности среды. Также как и при использовании других препаратов, снижающих кислотность желудочного сока, лечение эзомепразолом может привести к снижению всасывания кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба, а также повышению всасывания таких препаратов как дигоксин. Совместный прием омепразола в дозе 20 мг 1 раз/сут и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10% (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30% у 20% пациентов).

Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этого взаимодействия не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При совместном назначении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омепразолом отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное применение омепразола (40 мг 1 раз/сут) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг здоровым добровольцам приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (AUC, C_{max} и C_{min} в плазме крови уменьшались приблизительно на 75%). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира.

При одновременном назначении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке, при применении с некоторыми другими антиретровирусными препаратами их концентрация не менялась. Учитывая сходные фармакокинетические и фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, совместное применение эзомепразола с антиретровирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир, не рекомендуется.

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 – основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Совместное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин, может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови и потребовать снижения дозы. При совместном приеме внутрь эзомепразола в дозе 30 мг и диазепама на 45% снижается клиренс диазепама, который является субстратом CYP2C19.

При совместном приеме внутрь эзомепразола в дозе 40 мг и фенитоина у больных эпилепсией на 13% повышалась остаточная концентрация фенитоина в плазме. В связи с этим рекомендуется контроль концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене.

Применение омепразола в дозе 40 мг 1 раз/сут приводило к увеличению AUC и C_{max} вориконазола (субстрат изофермента CYP2C19) на 15% и 41% соответственно.

При применении эзомепразола внутрь в дозе 40 мг пациентам, получающим варфарин, время коагуляции оставалось в пределах допустимых значений. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО при совместном применении варфарина и эзомепразола. В связи с этим рекомендуется мониторинг в начале и по окончании совместного применения этих препаратов.

По результатам исследований отмечено фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие между клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут) и эзомепразолом (40 мг/сут, внутрь), которое приводит к снижению экспозиции активного метаболита клопидогрела в среднем на 40% и снижению максимального ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в среднем на 14%. Клиническая значимость этого взаимодействия не ясна. В проспективном исследовании у пациентов, получавших плацебо или омепразол в дозе 20 мг/сут одновременно с терапией клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой, и при анализе клинических исходов масштабных рандомизированных исследований не было показано повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при совместном применении клопидогрела и ингибиторов протоновой помпы, включая эзомепразол. При применении клопидогрела одновременно с фиксированной комбинацией эзомепразола в дозе 20 мг и ацетилсалициловой кислоты в дозе 81 мг экспозиция активного метаболита клопидогрела снизилась почти на 40% по сравнению с монотерапией клопидогрелом, при этом максимальные уровни ингибирования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были одинаковыми, что, вероятно, связано с одновременным применением ацетилсалициловой кислоты в низкой дозе.

Применение омепразола в дозе 40 мг 1 раз/сут приводило к увеличению C_{max} и AUC цилостазола на 18% и 26% соответственно; для одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69% соответственно.

У здоровых добровольцев совместный прием внутрь эзомепразола в дозе 40 мг и цизаприда на 32% повышал величину AUC и на 31% увеличивал $T_{1/2}$ цизаприда, C_{max} цизаприда в плазме при этом значительно не изменялись. При монотерапии цизапридом отмечалось незначительное удлинение интервала QT. При добавлении эзомепразола дальнейшего увеличения интервала QT не отмечалось.

При одновременном применении эзомепразола и такролимуса было отмечено повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови.

У некоторых пациентов отмечали повышение концентрации метотрексата на фоне одновременного применения с ингибиторами протоновой помпы. При назначении метотрексата в высоких дозах следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

Показано, что эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина.

Исследований по изучению взаимодействия эзомепразола с другими лекарственными средствами при его в/в применении в высоких дозах (80 мг с последующим введением в дозе 8 мг/ч) не проводилось. Возможно, при таком режиме дозирования эзомепразол оказывает более выраженное влияние на фармакокинетику субстратов CYP2C19. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением во время в/в введения эзомепразола.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику препарата Нексиум®

В метаболизме эзомепразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместный прием внутрь эзомепразола и ингибитора изофермента CYP3A4 кларитромицина (500 мг 2 раза/сут) приводит к двукратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Совместное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить к увеличению значения AUC эзомепразола более чем в 2 раза. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы эзомепразола. Коррекция дозы эзомепразола может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном его применении.

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола.

Для растворения препарата должны использоваться только лекарственные средства, упомянутые в разделе "Правила приготовления и использования растворов для в/в введения".

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке. Флакон без картонной пачки при комнатном освещении можно хранить не более 24 ч. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АстраЗенека Фармасьютикалз ООО
125284 Москва, Беговая ул. 3, стр. 1
Тел.: (495) 799-56-99; Факс: (495) 799-56-98

☆НЕО-ЗЕКСТ (NEO-ZEXT)

ESOMEPRAZOLE

зарегистрировано SANDOZ d.d. (Словения)
произведено SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, овальные; на поперечном разрезе – белого или почти белого цвета.

	1 таб.
эзомепразола магния дигидрат	21.7 мг,
что соответствует содержанию эзомепразола	20 мг

Вспомогательные вещества: гранулы сахарные сферические – 16.13 мг, гипролоза – 5.94 мг, повидон – 5.34 мг, тальк – 6.675 мг, титана диоксид (E171) – 1.335 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) дисперсия 30% – 33.16 мг, стеариновой кислоты моноглицерид 40-55 тип II – 1.985 мг, пропиленгликоль – 5.93 мг, стеариновая кислота тип 50 – 4.64 мг, полисорбат 80 – 0.78 мг, симетикон – 0.045 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 240.12 мг, макрогол 6000 – 27.595 мг, кросповидон тип А – 6.9 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.69 мг, магния стеарат – 0.69 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 19.455 мг, макрогол 6000 – 4.785 мг, титана диоксид (E171) – 4.245 мг, тальк – 1.44 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.0563 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.0188 мг.

Состав гранул: сахароза – 80-91.5%, крахмал кукурузный – 8.5-20%, декстроза жидкая (декстроза, олиго- и полисахариды) – не более 5%.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой розового цвета со слабым коричневатым оттенком и вкраплениями более темного цвета, овальные, с риской с обеих сторон; на поперечном разрезе – белого или почти белого цвета.

	1 таб.
эзомепразола магния дигидрат	43.4 мг,
что соответствует содержанию эзомепразола	40 мг

Вспомогательные вещества: гранулы сахарные сферические – 32.26 мг, гипролоза – 11.88 мг, повидон – 10.68 мг, тальк – 13.35 мг, титана диоксид (E171) – 2.67 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) дисперсия 30% – 66.32 мг, стеариновой кислоты моноглицерид 40-55 тип II – 3.97 мг, пропиленгликоль – 11.86 мг, стеариновая кислота тип 50 – 9.28 мг, полисорбат 80 – 1.56 мг, симетикон – 0.09 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 480.24 мг, макрогол 6000 – 55.19 мг, кросповидон тип А – 13.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.38 мг, магния стеарат – 1.38 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 34.35 мг, макрогол 6000 – 8.45 мг, титана диоксид (E171) – 4.15 мг, тальк – 2.55 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.5 мг.

Состав гранул: сахароза – 80-91.5%, крахмал кукурузный – 8.5-20%, декстроза жидкая (декстроза, олиго- и полисахариды) – не более 5%.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Эзомепразол является S-изомером омепразола и снижает секрецию соляной кислоты в желудке путем специфического ингибирования протонового насоса в париетальных клетках. Оба изомера омепразола, S- и R-изомеры, обладают сходной фармакодинамической активностью.

Нео-зекст 40 мг
Таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой
Эзомепразол
14 таблеток
SANDOZ

Механизм действия

Эзомепразол является слабым основанием, накапливается в секреторных канальцах париетальных клеток в высококислотной среде желудка, где активируется и ингибирует протоновый насос – фермент H^+/K^+-АТФазу. Эзомепразол ингибирует как базальную, так и стимулированную секрецию соляной кислоты.

Влияние на секрецию кислоты в желудке

Действие эзомепразола развивается в течение 1 ч после перорального приема 20 мг или 40 мг. При ежедневном приеме препарата в течение 5 дней в дозе 20 мг 1 раз/сут средняя максимальная концентрация соляной кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90% (при измерении концентрации кислоты через 6-7 часов после приема препарата на 5-й день терапии).

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и наличием клинических симптомов через 5 дней ежедневного приема эзомепразола внутрь в дозе 20 мг или 40 мг pH в желудке был выше 4 в течение, в среднем, 13 и 17 часов из 24 ч. На фоне приема препарата в дозе 20 мг/сут значение внутрижелудочного pH выше 4 поддерживалось в течение 8, 12 и 16 ч у 76%, 54% и 24% пациентов, соответственно. Для 40 мг эзомепразола это соотношение составляет 97%, 92% и 56%, соответственно. Выявлена корреляция между секрецией кислоты и концентрацией препарата в плазме (для оценки концентрации использовали параметр AUC).

Терапевтический эффект, достигаемый в результате ингибирования секреции кислоты

При приеме эзомепразола в дозе 40 мг/сут излечение рефлюкс-эзофагита наступает приблизительно у 78% пациентов через 4 недели терапии и у 93% – через 8 недель терапии.

Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза/сут в комбинации с соответствующими антибиотиками в течение одной недели приводит к успешной эрадикации Helicobacter pylori приблизительно у 90% пациентов.

Пациентам с неосложненной язвенной болезнью после недельного эрадикационного курса не требуется последующей монотерапии антисекреторными препаратами для заживления язвы и устранения симптомов.

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции кислоты

Во время лечения антисекреторными препаратами уровень гастрина в плазме повышается в результате снижения секреции кислоты. Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния необходимо временно прекратить прием эзомепразола за 5 дней до проведения исследования CgA.

У пациентов, длительное время получавших эзомепразол, отмечается увеличение количества энтерохромаффиноподобных клеток, вероятно, связанное с повышением уровня гастрина в плазме.

У пациентов, применявших антисекреторные препараты в течение длительного времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Это явление обусловлено физиологическими изменениями в результате ингибирования секреции кислоты. Кисты доброкачественные и подвергаются обратному развитию.

Применение лекарственных препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты в желудке, в т.ч. ингибиторов протонового насоса, сопровождается увеличением содержания в желудке микробной флоры, в норме присутствующей в ЖКТ. Применение ингибиторов протоновой помпы может приводить к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний ЖКТ, вызванного бактериями Salmonella spp. и Campilobacter spp. и, у госпитализированных пациентов, вероятно, Clostridium difficile.

В ходе двух проведенных сравнительных исследований с ранитидином эзомепразол показал лучшую эффективность в отношении заживления язв желудка у пациентов, получавших НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

В ходе двух исследований по оценке эффективности эзомепразол показал высокую эффективность в отношении профилактики язв желудка и дистрофических поражений кишечника у пациентов (возрастная группа старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), получавших НПВС, включая прием селективных ингибиторов ЦОГ-2.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для перорального приема применяют таблетки, имеющие в своем составе гранулы с оболочкой, устойчивой к действию желудочного сока. Превращение эзомепразола в R-изомер в условиях in vivo является незначительным.

Абсорбция эзомепразола является быстрой, время достижения C_{max} составляет 1-2 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет 64% после однократного приема препарата в дозе 40 мг и повышается до 89% после повторного приема. Для эзомепразола в дозе 20 мг значения составили 50% и 68%, соответственно.

Прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола в желудке, однако это не оказывает существенного влияния на эффективность ингибирования секреции соляной кислоты.

Распределение

V_d – 0.22 л/кг. Связывание с белками плазмы – 97%.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол полностью метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP). Основная часть эзомепразола метаболизируется с помощью специфической полиморфной изоформы CYP2C19, при этом образуются гидрокси- и деметилированные метаболиты эзомепразола. Метаболизм оставшейся части осуществляется другой специфической изоформой CYP3A4; при этом образуется сульфопроизводное эзомепразола, являющееся основным метаболитом, определяемым в плазме.

У пациентов с активным изоферментом CYP2C19 ("быстрые" метаболизаторы) системный клиренс – 17 л/ч после однократного приема и 9 л/ч – после многократного приема. $T_{1/2}$ – 1.3 ч при систематическом приеме в режиме дозирования 1 раз в сутки. AUC возрастает на фоне многократного приема (нелинейная зависимость дозы и AUC при систематическом приеме, что является следствием снижения метаболизма при "первом прохождении" через печень, а также снижения системного клиренса, вызванного ингибированием изофермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфосодержащим метаболитом).

При ежедневном приеме 1 раз/сут эзомепразол полностью выводится из плазмы крови в перерыве между приемами и не кумулирует. Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию соляной кислоты в желудке. При пероральном применении до 80% принятой дозы выводится почками с мочой (менее 1% – в неизмененном виде), остальное количество выводится с фекалиями.

Фармакокинетика в некоторых группах пациентов

Примерно у 2.9±1.5% населения фермент CYP2C19 малоактивен (пациенты с неактивным метаболизмом) и метаболизм эзомепразола осуществляется в основном ферментом CYP3A4. При систематическом приеме 40 мг эзомепразола 1 раз/сут средняя AUC на 100% превышает значение этого параметра у пациентов с активным метаболизмом (при участии фермента CYP2C19). Средние значения C_{max} в плазме у пациентов с неактивным метаболизмом повышены приблизительно на 60%. Указанные особенности не влияют на дозировку и способ применения эзомепразола.

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола не претерпевает значительных изменений.

После однократного приема 40 мг эзомепразола среднее значение AUC у женщин на 30% превышает таковое у мужчин. При ежедневном приеме препарата один раз в сутки различий в фармакокинетике у мужчин и женщин не отмечается.

Указанные особенности не влияют па дозировку и способ применения эзомепразола.

Метаболизм эзомепразола у пациентов с легкой или средней печеночной недостаточностью сходен с таковым у пациентов с нормальной функцией печени. При тяжелой печеночной недостаточности скорость метаболизма снижена, что сопровождается увеличением AUC в 2 раза, поэтому рекомендуется назначать максимальную суточную дозу препарата – 20 мг. Изучение фармакокинетики у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Поскольку почками осуществляется выведение не самого эзомепразола, а его метаболитов, можно полагать, что метаболизм эзомепразола у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется.

У детей в возрасте 12-18 лет после повторного приема 20 мг и 40 мг эзомепразола значение AUC и T_{max} в плазме крови было сходно со значениями AUC и T_{max} у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива;
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в составе комбинированной терапии:

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori;
- профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с Helicobacter pylori.

Пациенты, длительно принимающие НПВП:

- заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП у пациентов, относящихся к группе риска.

Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая жидкостью.

Таблетки нельзя разжевывать или разламывать.

Для пациентов с затруднением глотания можно растворять таблетки в половине стакана негазированной воды (не следует использовать другие жидкости, так как защитная оболочка микрогранул может раствориться), размешивая до распадения таблетки, после чего взвесь микрогранул следует выпить сразу или в течение 15 минут, после чего снова наполнить стакан водой наполовину, размешать остатки и выпить. Не следует разжевывать или дробить микрогранулы. Для пациентов, которые не могут глотать, таблетки следует растворять в негазированной воде и вводить через желудочный зонд.

Важно, чтобы выбранные шприц и зонд были тщательно протестированы.

Указания по подготовке и введению препарата через желудочный зонд приведены в данном разделе ниже.

Взрослые и дети с 12 лет

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь:

- *лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита* – по 40 мг 1 раз/сут в течение 4-х недель. Рекомендуется дополнительный 4-недельный курс лечения в случаях, когда после первого курса заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы;
- длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива – по 20 мг 1 раз/сут;
- симптоматическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – 20 мг 1 раз/сут пациентам без эзофагита. Если после 4-х недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. После устранения симптомов можно перейти на режим приема препарата "при необходимости", т.е. принимать эзомепразол по 20 мг 1 раз/сут при возобновлении симптомов. Для пациентов, принимающих НПВП и относящихся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме "при необходимости".

Взрослые

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в составе комбинированной терапии для эрадикации с Heilcobacter pylori:

- лечение язвы двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori – эзомепразол 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин

500 мг. Все препараты принимаются 2 раза/сут в течение 7 дней;
- профилактика рецидивов пептических язв, ассоциированных с Helicobacter pylori – эзомепразол 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты принимаются 2 раза/сут в течение 7 дней.

Пациенты, длительно принимающие НПВП:
- заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВП – 20 мг или 40 мг 1 раз/сут. Длительность лечения составляет 4-8 недель;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВП, у пациентов, относящихся к группе риска – 20 мг или 40 мг 1 раз/сут.

Синдром Золлингера-Эллисона или другие состояния, характеризующиеся патологической гиперсекрецией

Рекомендуемая начальная доза эзомепразола 40 мг 2 раза/сут. В дальнейшем доза подбирается индивидуально, длительность лечения определяется клинической картиной заболевания. Есть опыт применения в диапазоне от 80 мг до 120 мг эзомепразола в сутки. При применении препарата в дозе выше 80 мг необходимо разбить прием препарата дважды в день.

Почечная недостаточность: коррекция дозы препарата не требуется.

Печеночная недостаточность: при легкой и умеренной печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не следует превышать максимальную суточную дозу – 20 мг.

Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы препарата не требуется.

Введение препарата через желудочный зонд

При назначении препарата через желудочный зонд

1. Поместите таблетку в шприц и заполните шприц 25 мл воды и приблизительно 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может потребоваться разведение препарата в 50 мл питьевой воды для того, чтобы предотвратить засорение зонда гранулами таблетки.
2. Немедленно взболтайте шприц в течение примерно двух минут для растворения таблетки.
3. Держите шприц наконечником вверх и убедитесь, что наконечник не засорился.
4. Введите наконечник шприца в зонд, продолжая удерживать его направленным вверх.
5. Встряхните шприц и переверните его наконечником вниз. Немедленно введите 5-10 мл растворенного препарата в зонд. После введения верните шприц в прежнее положение и взболтайте (шприц должен удерживаться наконечником вверх для того, чтобы предотвратить засорение наконечника).
6. Переверните шприц наконечником вниз и введите еще 5-10 мл препарата в зонд. Повторите данную операцию, пока шприц не будет пуст.
7. В случае остатка части препарата в виде осадка в шприце, заполните шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторите операции, описанные в пунктах 5 и 6. Для некоторых зондов для этой цели может понадобиться 50 мл питьевой воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны системы кроветворения: редко – лейкопения, тромбоцитопения; очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – бессонница, головокружение, парестезия, сонливость, нечеткость зрения; редко – ажитация, спутанность сознания, депрессия; очень редко – агрессия, галлюцинации.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота/рвота; нечасто – сухость во рту; редко – нарушение вкуса, стоматит, желудочно-кишечные кандидозы, гепатит с или без желтухи; очень редко – печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов, прежде имевших болезни печени; частота неизвестна – микроскопический колит (подтвержденный гистологически).

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм.

Со стороны кожных покровов: нечасто – дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редко – алопеция, фоточувствительность, недомогание, повышенная потливость; очень редко – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия, миалгия; очень редко – мышечная слабость.

Со стороны мочеполовой системы: очень редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – гинекомастия.

Аллергические реакции: редко – реакции гиперчувствительности, например, лихорадка, ангионевротический отек и анафилактическая реакция/шок.

Со стороны обмена веществ: нечасто – периферический отек; редко – гипонатриемия; очень редко - гипомагниемия; тяжелая гипомагниемия может коррелировать с гипокальциемией.

Лабораторные показатели: нечасто – повышение активности печеночных трансаминаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к эзомепразолу, замещенным бензимидазолам и другим компонентам, входящим в состав препарата;
- наследственная непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция или сахаразо-изомальтазная недостаточность;
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- детский возраст старше 12 лет по другим показаниями, кроме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- эзомепразол, как и другие ингибиторы протоновой помпы, не следует применять совместно с атазанавиром и нелфинавиром;
- период лактации.

С осторожностью
- беременность;
- тяжелая почечная недостаточность (опыт применения ограничен).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В настоящее время нет достаточного количества данных о применении эзомепразола при беременности.

При введении эзомепразола животным не выявлено какого-либо прямого или косвенного отрицательного воздействия на развитие эмбриона или плода. Введение рацемического препарата также не оказывало какого-либо отрицательного воздействия на животных в период беременности, родов, а также в период постнатального развития.

Назначать препарат беременным следует только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Применение препарата в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При наличии любых тревожных симптомов (например, значительная спонтанная потеря массы тела, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена), а также при наличии язвы желудка (или при подозрении на язву желудка) следует исключить возможность злокачественного новообразования, поскольку лечение эзомепразолом может привести к сглаживанию симптоматики и таким образом задержать постановку правильного диагноза.

Пациенты, принимающие препарат в течение длительного периода (особенно более 1 года), должны находиться под регулярным наблюдением врача.

Были зафиксированы случаи выраженной гипомагниемии у пациентов, принимающих блокаторы протонового насоса, такие как эзомепразол, на протяжении, по меньшей мере, 3 месяцев, а в большинстве случаев – года. Отмечались серьезные проявления гипомагниемии, такие как хроническая усталость, делирий, судороги, головокружение и желудочковая аритмия, однако они могут начаться постепенно и оставаться незамеченными. У большинства пациентов гипомагниемия исчезала после дополнительного приема магния и прекращения приема ингибиторов протонового насоса.

Для пациентов, которым может потребоваться длительное лечение, или принимающих ингибиторы протонового насоса совместно с дигоксином или другими препаратами, способными вызывать гипомагниемию (например, диуретиками), врачи должны рассмотреть возможность измерения концентрации магния перед началом приема ингибиторов протонового насоса и периодически во время проведения лечения. Применение ингибиторов протонового насоса, особенно в высоких дозах и в течение продолжительного периода (больше 1 года), может привести к умеренному повышению риска возникновения перелома бедра, запястья и тел позвонков, особенно у пациентов пожилого возраста и при наличии других известных факторов риска. Проведенные исследования позволяют предположить, что прием данных препаратов может повышать общий риск переломов на 10-40%. В определенной степени это повышение риска может быть следствием воздействия других факторов. Пациенты, подверженные риску развития остеопороза, должны проходить лечение в соответствии с применимыми клиническими рекомендациями и получать в необходимом количестве витамин D и кальций.

Во время лечения ингибиторами протонового насоса концентрация гастрина в плазме повышается в результате сниженной внутрижелудочной секреции соляной кислоты.

У пациентов, принимающих ингибиторы протонового насоса в течение длительного времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате ингибирования секреции соляной кислоты. Кисты доброкачественные и проявляют тенденцию к исчезновению.

Пациенты, находящиеся на режиме терапии "по необходимости", должны быть проинструктированы о необходимости связаться со своим врачом при изменении характера симптомов. Принимая во внимание колебания концентрации эзомепразола в плазме при назначении препарата в режиме терапии "по необходимости", следует учитывать взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами.

При назначении эзомепразола для эрадикации Helicobacter pylori следует учитывать возможность лекарственного взаимодействия для всех компонентов тройной терапии. Кларитромицин является сильным ингибитором CYP3A4, поэтому при назначении эрадикационной терапии пациентам, получающим другие препараты, метаболизирующиеся с участием CYP3A4 (например, цизаприда), необходимо учитывать возможные противопоказания и взаимодействие кларитромицина с этими лекарственными средствами.

Таблетки содержат сахарозу, поэтому не следует назначать эзомепразол пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахаразо-изомальтазной недостаточностью.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата.

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата Нео-зекст.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения эзомепразолом необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

На настоящий момент описаны крайне редкие случаи умышленной передозировки. Пероральный прием эзомепразола в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью и симптомами со стороны ЖКТ. Разовый прием эзомепразола в дозе 80 мг не вызывал каких-либо отрицательных последствий.

Специфические антидоты неизвестны. Эзомепразол связывается с белками плазмы, поэтому диализ малоэффективен. В случае передозировки необходимо проводить симптоматическое и общее поддерживающее лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Пониженная кислотность в желудке при лечении эзомепразолом может привести к снижению или повышению всасывания других лекарственных средств, механизм всасывания которых зависит от кислотности среды. Также как и при использовании других препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты, или антацидных средств, лечение эзомепразолом может привести к снижению всасывания кетоконазола, итраконазола и эрлотиниба и повышению абсорбции таких препаратов как дигоксин. Одновременное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз/сут и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10% (биодоступность дигоксина повышалась на величину до 30% у 2 из 10 пациентов).

Было показано, что омепразол взаимодействует с некоторыми антиретровирусными препаратами. Механизмы и клиническое значение этого взаимодействия не всегда известны. Увеличение значения pH на фоне терапии омепразолом может влиять на всасывание антиретровирусных препаратов. Также возможно взаимодействие на уровне изофермента CYP2C19. При совместном применении омепразола и некоторых антиретровирусных препаратов, таких как атазанавир и нелфинавир, на фоне терапии омерпазолом отмечается снижение их концентрации в сыворотке. Поэтому их одновременное применение не рекомендуется. Совместное назначение омепразола (40 мг 1 раз/сут) с атазанавиром 300 мг/ритонавиром 100 мг здоровым добровольцам приводило к существенному уменьшению биодоступности атазанавира (AUC, C_{max} и C_{min} в плазме крови уменьшались приблизительно на 75%). Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало воздействия омепразола на биодоступность атазанавира. При одновременном применении омепразола и саквинавира было отмечено повышение концентрации саквинавира в сыворотке, при назначении с некоторыми другими антиретровирусными препаратами их концентрация не менялась. Учитывая сходные фармакокинетические и фармакодинамические свойства омепразола и эзомепразола, совместное применение эзомепразола с антиретровирусными препаратами, такими как атазанавир и нелфинавир, не рекомендуется.

Эзомепразол ингибирует CYP2C19 – основной изофермент, участвующий в его метаболизме. Одновременное применение эзомепразола с другими препаратами, в метаболизме которых принимает участие изофермент CYP2C19, такими как диазепам, циталопрам, имипрамин, клопирамин, фенитоин, может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови и потребовать снижения дозы. Об этом взаимодействии особенно важно помнить при применении эзомепразола по необходимости.

При одновременном приеме внутрь эзомепразола в дозе 30 мг и диазепама на 45% снижается клиренс диазепама, который является субстратом CYP2C19.

При одновременном приеме внутрь эзомепразола в дозе 40 мг и фенитоина у пациентов с эпилепсией на 13% повышалась остаточная концентрация фенитоина в плазме. В связи с этим рекомендуется контроль концентрации фенитоина в плазме в начале лечения эзомепразолом и при его отмене.

Применение омепразола в дозе 40 мг 1 раз/сут приводило к увеличению AUC и C_{max} вориконазола (субстрат изофермента CYP2C19) на 15% и 41% соответственно.

При применении эзомепразола внутрь в дозе 40 мг у пациентов, получающих варфарин, время коагуляции оставалось в пределах допустимых значений. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения индекса МНО при совместном применении варфарина и эзомепразола. В связи с этим рекомендуется мониторинг МНО в начале и по окончании совместного применения эзомепразола и варфарина или других производных кумарина.

Применение омепразола у здоровых добровольцев в дозе 40 мг 1 раз/сут приводило к увеличению C_{max} и AUC цилостазола на 18% и 26% соответственно; для одного из активных метаболитов цилостазола увеличение составило 29% и 69% соответственно.

У здоровых добровольцев при одновременном приеме внутрь эзомепразола в дозе 40 мг и цизаприда на 32% повышалась величина AUC и на 31% увеличивалось $T_{1/2}$ цизаприда; C_{max} цизаприда в плазме при этом значительно не изменялась. Незначительное удлинение интервала QT, которое наблюдалось при монотерапии цизапридом, при добавлении эзомепразола не увеличивалось.

У некоторых пациентов отмечалось повышение концентрации метотрексата на фоне совместного применения с ингибиторами протонового насоса. При назначении метотрексата в высоких дозах следует рассмотреть возможность временной отмены эзомепразола.

Показано, что эзомепразол не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики амоксициллина и хинидина.

Исследования по оценке краткосрочного одновременного применения эзомепразола и напроксена или рофекоксиба не выявили клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола

В метаболизме эзомепразола участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A4. Совместное пероральное применение эзомепразола и кларитромицина, ингибитора изофермента CYP3A4, (500 мг 2 раза/сут) приводит к двукратному увеличению значения AUC для эзомепразола. Одновременное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора изоферментов CYP3A4 и CYP2C19, например, вориконазола, может приводить к увеличению AUC эзомепразола более чем в 2 раза. Как правило, в таких случаях не требуется коррекции дозы эзомепразола. Коррекция дозы эзомепразола может потребоваться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени и при длительном его применении.

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при совместном применении с эзомепразолом могут приводить к снижению концентрации эзомепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма эзомепразола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

☆НЕОСМЕКТИН® (NEOSMECTIN)

DIOSMECTITE

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (ванильный)*** от желтовато- или серовато-белого цвета до серовато- или коричневато-желтого цвета, с запахом ванили; приготовленная ванильная суспензия от желтовато- или серовато-белого цвета до серовато- или коричневато-желтого цвета, с запахом ванили.

	1 пак.
смектит диоктаэдрический	3 г

Вспомогательные вещества: декстрозы моногидрат (глюкозы моногидрат) – 0.749 г, натрия сахаринат (сахарин натрия) – 0.007 г, ванилин – 0.004 г.

3.76 г – пакетики термосвариваемые из комбинированного материала (10) – пачки картонные.

3.76 г – пакетики термосвариваемые из комбинированного материала (30) – пачки картонные.

✧ ***Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (апельсиновый)*** от желтовато- или серовато-белого цвета до серовато- или коричневато-желтого цвета, с запахом ванили; приготовленная апельсиновая суспензия от желтовато- или серовато-белого цвета до серовато- или коричневато-желтого цвета, с апельсиново-ванильным запахом.

	1 пак.
смектит диоктаэдрический	3 г

Вспомогательные вещества: декстрозы моногидрат (глюкозы моногидрат) – 0.726 г, натрия сахаринат (сахарин натрия) – 0.007 г, ванилин – 0.004 г, ароматизатор апельсиновый – 0.023 г.

3.76 г – пакетики термосвариваемые из комбинированного материала (10) – пачки картонные.

✧ ***Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (малиновый)*** от желтовато- или серовато-белого цвета до серовато- или коричневато-желтого цвета, с запахом ванили; приготовленная малиновая суспензия от желтовато- или серовато-белого цвета до серовато- или коричневато-желтого цвета, с малиново-ванильным запахом.

	1 пак.
смектит диоктаэдрический	3 г

Вспомогательные вещества: декстрозы моногидрат (глюкозы моногидрат) – 0.726 г, натрия сахаринат (сахарин натрия) – 0.007 г, ванилин – 0.004 г, ароматизатор малиновый – 0.023 г.

3.76 г – пакетики термосвариваемые из комбинированного материала (10) – пачки картонные.

НЕОСМЕКТИН
смектит диоктаэдрический
порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (ванильный) 3 г
От диареи
изжоги
тяжести
вздутия
10
пакетиков

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противодиарейный препарат природного происхождения, обладает адсорбирующим действием. Стабилизирует слизистый барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи, увеличивает количество слизи, улучшает ее гастропротекторные свойства (в отношении действия соляной кислоты, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов). Обладает селективными сорбционными свойствами, которые объясняются его дискоидно-кристаллической структурой. Адсорбирует находящиеся в просвете ЖКТ бактерии и вирусы. В терапевтических дозах не оказывает прямого действия на моторику кишечника.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Не всасывается из ЖКТ, выводится в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- диарея (аллергического, лекарственного генеза; при нарушении режима питания и качественного состава пищи);
- диарея инфекционного генеза (в составе комплексной терапии);
- лечение симптомов, связанных с заболеваниями желудка и кишечника (изжоги, ощущения тяжести, вздутия и дискомфорта в животе).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь.

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 3 г (1 пакетик) 3 раза/сут. Содержимое пакетика растворяют в 100 мл воды, постепенно всыпая порошок и равномерно его размешивая.

Детям в возрасте до 12 лет содержимое пакетика растворяют в 50 мл жидкости. **Детям в возрасте до 1 года** назначают 3 г (1 пакетик) в сут; **в возрасте 1-2 лет** – 6 г (2 пакетика) в сут; **старше 2 лет** – 6-9 г (2-3 пакетика) в сут. Суточную дозу распределяют на 3-4 приема в течение дня.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: запор (как правило, функция кишечника восстанавливается при уменьшении дозы препарата), аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кишечная непроходимость;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при сахарном диабете (в связи с наличием в составе препарата декстрозы).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о безопасности применения препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не предоставлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для маленьких детей содержимое пакетика растворяют в детской бутылочке (50 мл) и распределяют на несколько приемов в течение дня, или перемешивают с каким-нибудь полужидким продуктом (каша, пюре, компот, детское питание).

В том случае, если разовая доза составляет менее 1 пакетика, приготовленную неиспользованную суспензию следует хранить в закрытой емкости в холодильнике при температуре 2-8°C не более 16 ч. Перед каждым приемом суспензию необходимо тщательно взболтать.

Интервал между приемом препарата Неосмектин® и других лекарственных средств должен составлять 1-2 ч.

1 пакетик Неосмектина (3.76 г) содержит 0.06 ХЕ, суточная доза препарата для взрослых (3 пакетика) – 0.19 ХЕ.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные по передозировке препарата Неосмектин® не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Уменьшает скорость и степень всасывания одновременно принимаемых лекарственных средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ОТИСИФАРМ ОАО
123317 Москва, Тестовская ул. 10
Тел.: (495) 221-77-15, 221-18-00

НЕОТИГАЗОН® (NEOTIGASON)

ACITRETIN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
PATHEON Inc. (Канада)
фасовка и упаковка
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы желатиновые, №4, корпус – белого или слегка желтоватого цвета, непрозрачный; крышечка – коричневая, непрозрачная; с надписью черного цвета "10" на корпусе, с надписью черного цвета "actavis" на крышечке; содержимое капсул – порошок с уплотненными кусками от бледно-желтого до желтого цвета.

	1 капс.
ацитретин (в виде сухого спрея, содержащего 25% активного вещества)	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 50 мг; *в составе сухого спрея (на 1 г):* ацитретин – 250 мг, желатин – 270 мг, мальтодекстрин – 410 мг, натрия аскорбат – 70 мг.

5 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Капсулы желатиновые, №1, корпус – желтого цвета, непрозрачный; крышечка – коричневая, непрозрачная; с надписью черного цвета "25" на корпусе, с надписью черного цвета "actavis" на крышечке; содержимое капсул – порошок с уплотненными кусками от бледно-желтого до желтого цвета.

	1 капс.
ацитретин (в виде сухого спрея, содержащего 25% активного вещества)	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 125 мг; *в составе сухого спрея (на 1 г):* ацитретин – 250 мг, желатин – 270 мг, мальтодекстрин – 410 мг, натрия аскорбат – 70 мг.

5 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

☆НЕОТОН (NEOTON®)

зарегистрировано и произведено
ALFA WASSERMANN S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления раствора для инфузий белого цвета, в виде гранул.

	1 фл.
фосфокреатина натрия тетрагидрат	1 г

1 г – флаконы (1) – пачки картонные.
1 г – флаконы (4) – пачки картонные.

НЕОТОН 1 г
ФОСФОКРЕАТИН
порошок для приготовления раствора для инфузий
Стерильно
PHOSPHOCREATINE
Powder for solution for infusion
Sterile
4 флакона
4 bottles

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Метаболический препарат. Фосфокреатин играет важную роль в энергетическом механизме мышечного сокращения. Он является резервом энергии в клетках миокарда и скелетных мышц и используется для повторного синтеза АТФ, при гидролизе которого высвобождается энергия для обеспечения процесса сокращения актомиозина. Недостаточное поступление энергии в кардиомиоциты, связанное с замедлением окислительных процессов, – это ключевой механизм развития и прогрессирования повреждения миокарда. Недостаток фосфокреатина приводит к снижению силы сокращения миокарда и способности его к функциональному восстановлению. При повреждении миокарда существует тесная корреляция между количеством богатых энергией фосфорилированных соединений в клетках, жизнеспособностью клеток и их способностью восстанавливать сократительную способность. Доклинические и клинические исследования позволили показать кардиопротекторное влияние фосфокреатина, что проявляется в дозозависимом положительном эффекте при токсическом воздействии на миокард изопреналина, тироксина, эметина, п-нитрофенола; в положительном инотропном действии при дефиците глюкозы, ионов кальция или при передозировке ионов калия; в снижении отрицательного инотропного действия, обусловленного аноксией. Кроме того, добавление фосфокреатина в кардиоплегические растворы в концентрации 10 ммоль/л улучшает кардиопротекторный эффект:

- снижается риск развития ишемии миокарда при кардиопульмональном обходном шунтировании;
- снижается риск развития реперфузионной аритмии при инфузионном введении до развития экспериментальной регионарной ишемии в результате наложения лигатуры на переднюю нисходящую ветвь левой коронарной артерии на 15 мин;
- снижает деградацию АТФ и фосфокреатина в клетках миокарда, сохраняет структуру митохондрий и сарколеммы, улучшает процесс функционального восстановления миокарда после остановки сердца, вызванной введением калия в высокой дозе, и снижает частоту реперфузионной аритмии.

Фосфокреатин оказывает кардиопротекторное действие в эксперименте при инфаркте миокарда и аритмии, вызванных окклюзией коронарной артерии: сохраняет клеточный пул адениннуклеотидов за счет ингибирования ферментов, обусловливающих их катаболизм, подавляет деградацию фосфолипидов, возможно, улучшает микроциркуляцию в зоне ишемии, что, обусловлено подавлением опосредованной АДФ агрегации тромбоцитов, стабилизирует гемодинамические показатели, предотвращает резкое снижение функциональных показателей сердца, оказывает антиаритмическое действие, снижает частоту и длительность фибрилляции желудочков и ограничивает зону инфаркта миокарда.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

После однократной в/в инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1-3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. В тканях печени и легких накопление фосфокреатина незначительное.

Выведение

Выведение фосфокреатина двухфазное (быстрая и медленная фазы), что обусловлено его накоплением в тканях с последующим выведением из организма во вторую фазу. $T_{1/2}$ в быстрой фазе составляет 30-35 мин; $T_{1/2}$ в медленной фазе составляет несколько часов. Выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комбинированной терапии:
- острого инфаркта миокарда;
- хронической сердечной недостаточности;
- интраоперационной ишемии миокарда;
- интраоперационной ишемии нижних конечностей.

В спортивной медицине – для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяется только в/в капельно или в виде быстрой инфузии.

Острый инфаркт миокарда

1 сутки: 2-4 г препарата, разведенного в 50 мл воды для инъекций, в виде в/в быстрой инфузии с последующей в/в инфузией 8-16 г в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) в течение 2 ч.

2 сутки: 2-4 г в 50 мл воды для инъекций в/в капельно (длительность инфузии не менее 30 мин) 2 раза/сут.

3 сутки: 2 г в 50 мл воды для инъекций в/в капельно (длительность инфузии не менее 30 мин) 2 раза/сут.

При необходимости курс инфузий по 2 г препарата 2 раза/сут можно проводить в течение 6 дней.

Хроническая сердечная недостаточность

В зависимости от состояния пациента можно начать лечение ударными дозами по 5-10 г препарата в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) в/в капельно со скоростью 4-5 г/ч в течение 3-5 дней, а затем перейти на в/в капельное введение (длительность инфузии не менее 30 мин) 1-2 г препарата, разведенного в 50 мл воды для инъекций, 2 раза/сут, в течение 2-6 недель или сразу начать в/в капельное введение препарата Неотон в поддерживающих дозах (1-2 г в 50 мл воды для инъекций 2 раза/сут в течение 2-6 недель).

Интраоперационная ишемия миокарда

Рекомендуется курс в/в капельных инфузий длительностью не менее 30 мин по 2 г препарата в 50 мл воды для инъекций 2 раза/сут в течение 3-5 дней, предшествующих хирургическому вмешательству, и в течение 1-2 дней после него. Во время хирургического вмешательства препарат Неотон добавляют в состав обычного кардиоплегического раствора в концентрации 10 ммоль/л или 2.5 г/л непосредственно перед введением.

Интраоперационная ишемия нижних конечностей

2-4 г препарата Неотон в 50 мл воды для инъекций в виде в/в быстрой инфузии до хирургического вмешательства с последующим в/в капельным введением 8-10 г препарата в 200 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы) со скоростью 4-5 г/ч во время хирургического вмешательства и в период реперфузии.

В спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам препарат Неотон следует применять в дозе 1 г/сут в 50 мл воды для инъекций в/в капельно (длительность инфузии не менее 30 мин) в течение 3-4 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: проявления повышенной чувствительности к препарату.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД (при быстром в/в введении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- хроническая почечная недостаточность (для применения в дозах 5-10 г/сут);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинических данных о применении Неотона при беременности нет. Однако исследования на животных не показали токсического действия препарата на фертильность крыс и эмбриофетальное развитие кроликов.

Неотон можно применять при беременности только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат следует вводить в максимально короткие сроки с момента появления признаков ишемии, что обеспечивает более благоприятный прогноз заболевания.

Применение препарата Неотон в высоких дозах (5-10 г/сут) сопровождается повышенным захватом фосфатов в почках, что влияет на обмен кальция, секрецию гормонов, регулирующих гомеостаз, функцию почек и обмен пуринов, поэтому не рекомендуется длительное применение препарата Неотон в высоких дозах.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении в составе комбинированной терапии Неотон способствует повышению эффективности антиаритмических, антиангинальных средств и средств с положительным инотропным действием. Неотон сохраняет стабильность в воде для инъекций, растворе 5% декстрозы (глюкозы) и в кардиоплегических растворах.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АЛЬФА ВАССЕРМАНН ООО
115114 Москва, Дербеневская наб. 11
корп. А, сектор 2, эт. 2
Тел.: (495) 913-68-39

НЕРВОХЕЛЬ® (NERVOHEEL®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки подъязычные гомеопатические белого или почти белого цвета с сероватым отливом, иногда с вкраплениями черного или серого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; без запаха или со слабым запахом валерианы.

	1 таб.
Acidum phosphoricum (ацидум фосфорикум) D4	60 мг
Ignatia (игнатия) D4	60 мг
Sepia officinalis (сепия оффициналис) D4	60 мг
Psorinum-Nosode (псоринум-нозод) D12	60 мг
Kalium bromatum (калиум броматум) D4	30 мг
Zincum valerianicum (цинкум валерианикум) D4	30 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

НЕУЛЕПТИЛ® (NEULEPTIL®) капсулы

PERICIAZINE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
HAUPT PHARMA LIVRON (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, №4, непрозрачные, с корпусом и крышечкой белого цвета; содержимое капсул – порошок желтого цвета, практически без запаха.

	1 капс.
перициазин	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 137 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав капсулы: титана диоксид (E171) – 3%, желатин – qsp 100% (номинальная масса капсулы – 150 мг).

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

НЕУЛЕПТИЛ® (NEULEPTIL®)

PERICIAZINE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
A.NATTERMANN and Cie. GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для приема внутрь желто-коричневого цвета, прозрачный, флюоресцирующий, с запахом мяты.

	100 мл
перициазин	4 г

Вспомогательные вещества: сахароза – 25 г, аскорбиновая кислота – 0.8 г, винная кислота – 1.65 г, глицерол (глицерин) – 15 г, масло листьев мяты перечной – 0.04 г, этанол 96% – 9.74 г, карамель (E150d) – 0.2 г, вода очищенная – до 100 мл.

30 мл – флаконы темного нейтрального стекла (тип III) с капельницей (1) – пачки картонные.

125 мл – флаконы темного нейтрального стекла (тип III) (1) в комплекте с пластиковым шприцем-дозатором – пачки картонные.

НИГЕПАН® (NIGEPAN)

HEPARIN SODIUM, BENZOCAINE

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суппозитории ректальные от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы.

	1 супп.
гепарин натрия	1000 МЕ (8.3 мг)
бензокаин	50 мг

Вспомогательные вещества: витепсол, моноглицериды дистиллированные, вода очищенная.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

НИЗОРАЛ® (NIZORAL®) шампунь

KETOCONAZOLE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Шампунь 2%*** в виде красно-оранжевой жидкости.

	1 г
кетоконазол	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 380 мг, динатрия лаурилсульфосукцинат – 150 мг, диэтаноламид жирных кислот кокосового масла – 20 мг, коллагена гидролизат – 10 мг, макрогола метилдекстрозы диолеат – 10 мг, натрия хлорид – 5 мг, хлористоводородная кислота – 4 мг, имидомочевина – 2 мг, ароматизатор – 2 мг, натрия гидроксид – 1 мг, краситель "красный очаровательный" (E129) – 30 мкг, вода – до 1 г.

25 мл – флаконы из полиэтилена высокой плотности с навинчивающейся крышкой (1) – пачки картонные.

60 мл – флаконы из полиэтилена высокой плотности с навинчивающейся крышкой (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кетоконазол, синтетическое производное имидазол-диоксолана, обладает противогрибковым действием в отношении дерматофитов, таких как Trichophyton spp., Epidermophyton spp., Microsporum spp., и дрожжей, таких как Candida spp., и Malassezia spp. (Pityrosporum spp.).

Низорал® шампунь 2% быстро уменьшает шелушение и зуд, которые обычно сопутствуют себорейному дерматиту, перхоти, отрубевидному лишаю.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Концентрации кетоконазола не определяются в плазме крови после местного нанесения Низорал® шампуня 2% на волосистую часть кожи головы, однако определяются после местного нанесения шампуня на все тело в концентрации 11.2 нг/мл – 33.3 нг/мл. Маловероятно, что такие концентрации могут вызвать какие-либо лекарственные взаимодействия, однако возможно усиление аллергических реакций.

Низорал®
кетоконазол 2%
шампунь
60 мл

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика инфекций, вызванных дрожжами Malassezia spp. (Pityrosporum spp.), таких как отрубевидный лишай (локальный), себорейный дерматит и перхоть.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дети с младенческого возраста, подростки и взрослые: на пораженные участки нанести Низорал® шампунь 2% на 3-5 мин, затем промыть водой.

Лечение:

- *отрубевидный лишай:* 1 раз в день в течение 5 дней;
- *себорейный дерматит и перхоть:* 2 раза в неделю в течение 2-4 недель.

Профилактика:

- *отрубевидный лишай:* 1 раз в день в течение 3 дней (разовый курс лечения перед наступлением лета);
- *себорейный дерматит и перхоть:* еженедельно или 1 раз в две недели.

Особенностей применения у детей не имеется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

По данным клинических исследований

Нежелательных реакций, наблюдавшихся у ≥ 1% пациентов после нанесения Низорал® шампунь 2% на волосистую часть головы или кожу, не выявлено.

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у ≤ 1% пациентов, наносивших Низорал® шампунь 2% на волосистую часть головы или кожу, приведены ниже.

Со стороны органа зрения: раздражение глаз, повышенное слезотечение.

Системные нарушения и осложнения в месте введения: эритема в месте нанесения, раздражение в месте нанесения, гиперчувствительность, кожный зуд, пустулы, кожные реакции.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Инфекции и инвазии: фолликулит.

Со стороны нервной системы: нарушение вкусовой чувствительности.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: угревая сыпь, алопеция, контактный дерматит, сухость кожи, нарушение текстуры волос, ощущение жжения, кожная сыпь, шелушение кожи.

По данным постмаркетинговых исследований

Нежелательные эффекты перечислены ниже в соответствии со следующей классификацией: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000, включая единичные сообщения).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко – отек, крапивница, изменение цвета волос.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная повышенная чувствительность к любому из компонентов шампуня.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Контролируемых исследований у беременных и кормящих женщин не проводилось. Нет данных о том, что препарат Низорал® шампунь 2% может быть опасен при применении у беременных и кормящих женщин.

При беременности и в период лактации применяют только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При использовании шампуня следует избегать попадания его в глаза. При попадании шампуня в глаза необходимо промыть их водой.

Для предотвращения синдрома отмены при длительном местном лечении кортикостероидами рекомендуется продолжать местное применение кортикостероидов в сочетании с Низорал® шампунем 2% с последующей постепенной отменой кортикостероидов в течение 2-3 недель.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Низорал® шампунь 2% не оказывает воздействия на способность управлять автомобилем и работать с техникой.

Правила утилизации препарата

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При использовании Низорал® шампуня 2% развития передозировки не предполагается, т.к. препарат предназначен только для наружного применения.

При случайном приеме внутрь следует назначить симптоматическую и поддерживающую терапию.

Для предотвращения аспирации запрещается вызывать рвоту или использовать промывание желудка.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данные по взаимодействию с другими лекарственными средствами отсутствуют.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

НИЗОРАЛ® (NIZORAL®)

KETOCONAZOLE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 2%*** белого цвета, однородный.

	1 г
кетоконазол	20 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 200 мг (экв.193 мкл), стеариловый спирт – 75 мг, цетиловый спирт – 20 мг, сорбитана стеарат – 20 мг, полисорбат 60 – 15 мг, изопропилмиристат – 10 мг, натрия сульфит безводный – 2 мг, полисорбат 80 – 1 мг, вода очищенная – до 1 г (637 мкл).

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

НИКОРЕТТЕ® (NICORETTE®)

NICOTINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
McNeil AB (Швеция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки подъязычные*** белого или почти белого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, с выдавленными надписями – "NIC" на одной стороне и "2" на другой.

	1 таб.
никотин-β-циклодекстриновый комплекс	17.1 мг,
что соответствует содержанию никотина	2 мг

Вспомогательные вещества: β-циклодекстрин (Бетадекс) – 69.55 мг, кросповидон – 2 мг, магния стеарат – 0.9 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.45 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения никотиновой зависимости. После резкого отказа от курения у пациентов, ежедневно использующих табакосодержащие продукты в течение длительного времени, возможно развитие синдрома отмены, который включает

не содержит сахара
никоретте
таблетки подъязычные
2 мг никотин
30
таблеток подъязычных для лечения табачной зависимости

в себя: дисфорию, бессонницу, повышенную раздражительность, тревогу, нарушение концентрации внимания, снижение ЧСС, увеличение аппетита или прибавку в весе. Важным симптомом синдрома отмены является также желание курить.

При лечении табачной зависимости заместительная терапия никотином снижает потребность в числе выкуриваемых сигарет, снижает выраженность симптомов отмены, возникающих при полном отказе от курения у тех, кто решил бросить курить. Облегчает временное воздержание от курения, а также способствует уменьшению количества выкуриваемых сигарет у тех, кто не может или не хочет полностью отказаться от курения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После помещения под язык таблетка медленно растворяется в слюне. Свободный никотин всасывается через слизистую оболочку полости рта и поступает в системный кровоток.

Распределение

Связывание никотина с белками плазмы крови составляет менее 5%. В связи с этим нарушения связывания никотина при одновременном применении других препаратов или изменения количества белка в плазме при различных заболеваниях не должны оказывать существенного влияния на кинетику никотина.

V_d никотина составляет 2-3 л/кг.

Метаболизм

Никотин метаболизируется в почках и легких. Идентифицировано более 20 метаболитов, которые уступают по активности никотину. Концентрация первичного метаболита – котинина – превышает концентрацию никотина в 10 раз.

Выведение

Выводится в основном печенью. Средний плазменный клиренс составляет около 70 л/ч. $T_{1/2}$ – около 2 ч. С мочой выводятся в основном котинин (15% дозы, $T_{1/2}$ – 15-20 ч) и транс-3-гидрокси-котинин (45% дозы). 10-30% дозы никотина выводится с мочой в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Прогрессирующее ухудшение функции почек сопровождается снижением общего клиренса никотина.

Фармакокинетика никотина существенно не меняется у больных с циррозом печени с незначительно выраженными нарушениями функции печени (5 баллов по шкале Чайлд-Пью) и снижается у пациентов с циррозом печени с умеренно выраженными нарушениями функции печени (7 баллов по шкале Чайлд-Пью).

У курящих пациентов с сопутствующей хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, отмечали повышение концентрации никотина в плазме крови.

У пожилых пациентов отмечается небольшое снижение общего клиренса никотина, что не требует коррекции дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Для лечения табачной зависимости путем снижения потребности в никотине:
- уменьшение симптомов отмены, возникающих при полном отказе от курения у пациентов, решивших бросить курить;
- при временном отказе от курения;
- для уменьшения количества выкуриваемых сигарет у тех, кто не может или не хочет полностью отказаться от курения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют подъязычно. Таблетки следует держать под языком до полного растворения около 30 мин.

В течение первых дней с момента начала лечения могут возникать неприятные ощущения в ротовой полости в горле (через некоторое время исчезают).

Начальную дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от степени табачной зависимости. Пациентам с малой степенью зависимости лечение следует начинать с 1 таблетки на прием. Пациентам с более высокой степенью зависимости (тест Фагерстрома на никотиновую зависимость > 6 баллов; либо количество выкуриваемых за сутки сигарет превышает 20 шт.), а также пациентам, которым не удалось бросить курить, применяя 1 таблетку 2 мг, следует начать лечение с 2-х таблеток по 2 мг на прием. В начале курса лечения таблетки следует принимать каждые 1-2 ч; 8-12 таблеток по 2 мг в день, как правило, достаточно. В течение дня не следует принимать более 30 таблеток по 2 мг.

Полный отказ от курения

Принимать препарат следует не менее 3 мес. Затем следует постепенно снижать количество применяемых таблеток. Когда суточное потребление препарата снизится до 1-2 таблеток, применение его следует прекратить.

Сокращение количества выкуренных сигарет

Таблетку следует принимать между эпизодами курения для удлинения интервалов между выкуриванием сигарет, чтобы максимально снизить потребление сигарет. Если через 6 недель применения препарата не удалось добиться снижения суточного потребления сигарет, следует проконсультироваться у врача-специалиста.

Пациент должен попытаться бросить курить, когда он будет к этому готов, но не позже чем через 6 месяцев после начала лечения. Если в течение 9 месяцев после начала терапии бросить курить не удалось, следует обратиться за консультацией к специалисту. Регулярно принимать препарат более 12 мес не рекомендуется. Некоторым лицам, которым удалось бросить курить, может потребоваться более длительный прием препарата с целью сведения к минимуму риска возобновления курения. После окончания курса лечения, тем не менее, при себе пациенту желательно иметь несколько таблеток, поскольку в любой момент может возникнуть спонтанное желание закурить.

Одновременное проведение медицинского консультирования и обеспечение психологической поддержки обычно повышают эффективность терапии.

Временный отказ от курения

Таблетки можно применять в периоды, когда необходимо временно отказаться от курения, например, при нахождении в местах, где запрещено курить, или в других ситуациях, когда нужно воздержаться от курения.

Не превышать указанную дозу.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции при приеме таблеток никотина сходны с таковыми при приеме никотина в других лекарственных формах и являются дозозависимыми. Большинство нежелательных реакций отмечается в течение первых 3-4 недель применения препарата и являются дозозависимыми.

Головокружение, головная боль, расстройства сна могут быть проявлениями синдрома отмены, вызванного отказом от курения. При отказе от курения может увеличиваться частота возникновения афтозного стоматита. Связь этих реакций с применением препарата Никоретте® неочевидна.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (>1/10), часто (>1/100 <1/10), менее часто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая единичные случаи.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – учащенное сердцебиение; редко – мерцание предсердий.

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечный дискомфорт, икота, тошнота.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, ринит.

Прочие: часто – боль в горле, раздражение слизистой оболочки полости рта, сухость в горле.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к никотину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью и только после консультации с врачом* следует применять препарат у пациентов с нарушениями сердечно-сосудистой системы, в т.ч. перенесшим сердечно-сосудистое заболевание в течение 1 месяца перед началом применения (в т.ч. инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аритмия, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика), или с неконтролируемой артериальной гипертензией.

С *осторожностью* следует назначать препарат больным с умеренным или выраженными нарушениями функции печени, тяжелой почечной недостаточностью, обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с неконтролируемым гипертиреозом, феохромоцитомой (в связи с тем, что никотин, поступающий в организм человека при заместительной терапии или курении, вызывает высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников), а также с сахарным диабетом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Никотин проникает через плацентарный барьер и может оказывать отрицательное влияние на плод. Курение может нанести вред плоду, поэтому пациенток следует попытаться убедить о необходимости отказа от курения без использования заместительной терапии никотиносодержащими препаратами. При безуспешности таких попыток решение о проведении терапии принимается после сопоставления возможного положительного эффекта для матери и потенциального вреда для плода.

Никотин в небольших количествах выделяется с грудным молоком даже при приеме в терапевтических дозах и может оказывать неблагоприятное влияние на грудного ребенка при приеме препарата кормящей матерью. С целью уменьшения отрицательного влияния никотина на ребенка препарат Никоретте® следует применять сразу же после кормления.

Прием препарата при беременности и в период лактации возможен только после консультации врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение препарата Никоретте® сопровождается меньшим риском, чем курение.

Больным сахарным диабетом после прекращения курения может потребоваться снижение доз инсулина.

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

Использование в педиатрии

Опыт применения Никоретте® у **подростков моложе 18 лет** отсутствует, поэтому препарат следует применять строго по назначению врача.

У **детей в возрасте до 12 лет** препарат следует применять только после тщательной оценки соотношения риска и пользы терапии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Негативное влияние на способность к вождению автомобиля и работы с механизмами не установлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Чрезмерное поступление никотина при заместительной терапии и/или курении может вызвать появление симптомов передозировки.

Симптомы (сходны с симптомами при остром отравлении никотином): тошнота, повышенное слюноотделение, боли в животе, диарея, гипергидроз, головная боль, головокружение, нарушение слуха и выраженная общая слабость; при приеме высоких доз никотина – артериальная гипотензия, слабый и неритмичный пульс, затрудненное дыхание, сосудистый коллапс и генерализованные судороги.

Дозы никотина, которые хорошо переносятся в ходе лечения взрослыми курильщиками, могут вызвать симптомы тяжелого отравления у маленьких детей и даже привести к летальному исходу.

Лечение: следует немедленно прекратить прием никотина и начать симптоматическое лечение. Активированный уголь снижает всасывание никотина из ЖКТ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Курение (но не применение никотина) вызывает повышение активности изофермента CYP1A2. Отказ от курения может стать причиной снижение клиренса некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся данным изоферментом, что может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови. Подобную закономерность следует иметь в виду при приеме препаратов с узким терапевтическим диапазоном, таких как теофиллин, такрин, клозапин, ропинирол.

Сывороточная концентрация других препаратов, которые частично метаболизируются изоферментом CYP1A2, такие как имипрамин, оланзапин, кломипрамин и флувоксамин также может увеличиться после прекращения курения, однако убедительные данные, свидетельствующие в пользу этого, отсутствуют, поэтому говорить о клинической значимости этого влияния на фармакокинетику вышеперечисленных лекарственных средств на данный момент невозможно.

Немногочисленные данные свидетельствуют о том, что курение может индуцировать метаболизм флекаинида и пентазоцина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

НИКОРЕТТЕ® (NICORETTE®) пластырь

NICOTINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Пластырь трансдермальный*** прямоугольной формы с закругленными углами, полупрозрачный, бежевого цвета, на прямоугольной алюминизированной и силиконизированной отделяемой подложке, площадью 22.5 см^2±2%; 43×53 мм.

	1 пластырь	**доза, выделяемая пластырем за 16 ч**
никотин	39.37 мг	25 мг

Вспомогательные вещества: триглицериды (средняя длина цепи) – 45.68 мг, сополимер бутилметакрилата – 36.45 мг, полиэтилентерефталатная пленка, 19 μм (с одной стороны может быть лакированной) – носитель слоя, содержащего действующее вещество.

Акрилатная основа: акриловый адгезивный раствор – 309.60 мг, калия гидроксид – 1.80 мг, кроскармелоза натрия – 12.50 мг, алюминия ацетилацетонат – 0.12 мг, полиэтилентерефталатная пленка 100 μм, алюминизированная с одной стороны и силиконизированная с обеих сторон – носитель, выполняет функцию защиты адгезивного слоя (удаляемая подложка), отбрасывается перед применением.

1 шт. – саше (7) – пачки картонные.
1 шт. – саше (14) – пачки картонные.
1 шт. – саше (28) – пачки картонные.

✧ ***Пластырь трансдермальный*** прямоугольной формы с закругленными углами, полупрозрачный, бежевого цвета, на прямоугольной алюминизированной и силиконизированной отделяемой подложке, площадью 13.5 см^2±2%; 33.2×41.3 мм.

	1 пластырь	**доза, выделяемая пластырем за 16 ч**
никотин	23.62 мг	15 мг

Вспомогательные вещества: триглицериды (средняя длина цепи) – 27.41 мг, сополимер бутилметакрилата – 21.87 мг, полиэтилентерефталатная пленка, 19 μм (с одной стороны может быть лакированной) – носитель слоя, содержащего действующее вещество.

Акрилатная основа: акриловый адгезивный раствор – 185.76 мг, калия гидроксид – 1.05 мг, кроскармелоза натрия – 7.49 мг, алюминия ацетилацетонат – 0.09 мг, полиэтилентерефталатная пленка 100 μм, алюминизированная с одной стороны и силиконизированная с обеих сторон – носитель, выполняет функцию защиты адгезивного слоя (удаляемая подложка), отбрасывается перед применением.

1 шт. – саше (7) – пачки картонные.
1 шт. – саше (14) – пачки картонные.
1 шт. – саше (28) – пачки картонные.

✧ ***Пластырь трансдермальный*** прямоугольной формы с закругленными углами, полупрозрачный, бежевого цвета, на прямоугольной алюминизированной и силиконизированной отделяемой подложке, площадью 9 см^2±2%; 27.7×33.2 мм.

	1 пластырь	**доза, выделяемая пластырем за 16 ч**
никотин....................	15.75 мг	10 мг

Вспомогательные вещества: триглицериды (средняя длина цепи) – 18.27 мг, сополимер основного бутилметакрилата – 14.58 мг, полиэтилентерефталатная пленка, 19 μм (с одной стороны может быть лакированной) – носитель слоя, содержащего действующее вещество.

Акрилатная основа: акриловый адгезивный раствор – 123.84 мг, калия гидроксид – 0.70 мг, кроскармелоза натрия – 5.00 мг, алюминия ацетилацетонат – 0.06 мг, полиэтилентерефталатная пленка 100 μм, алюминизированная с одной стороны и силиконизированная с обеих сторон – носитель, выполняет функцию защиты адгезивного слоя (удаляемая подложка), отбрасывается перед применением.

1 шт. – саше (7) – пачки картонные.
1 шт. – саше (14) – пачки картонные.
1 шт. – саше (28) – пачки картонные.

пластырь
Схема лечения
25 мг → 15 мг → 10 мг
никоретте
пластырь
полупрозрачный
никотин
1 этап
25 мг
Действие 16 часов
7
пластырей

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения никотиновой зависимости. После резкого отказа от курения у пациентов, ежедневно использующих табакосодержащие продукты в течение длительного времени, возможно развитие синдрома отмены, который включает в себя: дисфорию, бессонницу, повышенную раздражительность, тревогу, нарушение концентрации внимания, снижение ЧСС, увеличение аппетита или прибавку в весе. Важным симптомом синдрома отмены является также желание курить.

При лечении табачной зависимости заместительная терапия никотином снижает потребность в числе выкуриваемых сигарет, снижает выраженность симптомов отмены, возникающих при полном отказе от курения у тех, кто решил бросить курить. Облегчает временное воздержание от курения, а также способствует уменьшению количества выкуриваемых сигарет у тех, кто не может или не хочет полностью отказаться от курения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В терапевтическом диапазоне (10-25 мг/16 ч) зависимость между концентрацией никотина в плазме крови и его дозой носит линейный характер.

Ниже приведены значения C_{max} никотина при применении различных доз.

Доза никотина (мг/16 ч)	C_{max} (нг/мл)
10	10
15	15.5
25	26.5

Рассчитанные по модели C_{max} никотина в плазме крови соответствуют измеренным: 11 нг/мл при применении трансдермального пластыря 10 мг и 25 нг/мл – для 25 мг. Полученное путем интерполяции значение C_{max} и в плазме крови при применении трансдермального пластыря 15 мг составило 16 нг/мл.

Время достижения C_{max} в плазме крови составляет приблизительно 9 ч и создается во второй половине дня или к вечеру, когда риск рецидива максимален.

Концентрация никотина в плазме крови возрастает при применении трех видов трансдермальных пластырей пропорционально дозе.

Распределение

V_d никотина составляет приблизительно 2-3 л/кг. Связывание никотина с белками плазмы составляет менее 5%. В связи с этим нарушения связывания никотина при одновременном применении других препаратов или изменения содержания белков плазмы при различных заболеваниях не должны оказывать существенного влияния на кинетику никотина.

Метаболизм

Никотин также метаболизируется в почках и легких. Идентифицировано более 20 метаболитов никотина, активность которых уступает активности исходного вещества. Основной метаболит никотина – котинин – обнаруживается в плазме крови в концентрации, превышающей таковую никотина в 10 раз.

Выведение

Никотин преимущественно выводится печенью; средний плазменный клиренс – около 70 л/ч, $T_{1/2}$ – приблизительно 3 ч. Приблизительно 10% никотина экскретируется с мочой в неизмененном виде. Основными метаболитами никотина, выделяющимися с мочой, являются котинин (12% введенной дозы) и транс-3-гидрокси-котинин (37% введенной дозы). $T_{1/2}$ котинина составляет 15-20 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Прогрессирование почечной недостаточности может сопровождаться снижением общего клиренса никотина. У курильщиков с сопутствующей хронической почечной недостаточностью, получавших лечение гемодиализом, наблюдалось повышение концентрации никотина в плазме крови.

Фармакокинетика никотина при печеночной недостаточности легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) не изменяется, при печеночной недостаточности средней степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) снижается клиренс никотина.

Незначительное снижение общего клиренса никотина отмечалось у здоровых пациентов пожилого возраста, что, однако, не требует коррекции его дозы.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение табачной зависимости путем снижения потребности в никотине;
- снятие симптомов отмены, возникающих при отказе от курения у пациентов, имеющих соответствующую мотивацию.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослые и пожилые люди

Пластырь накладывается на неповрежденный участок кожи сразу после пробуждения утром и удаляется перед сном. Лечение данным препаратом имитирует колебания концентрации никотина в течение дня у курильщика; при этом во время сна поступления никотина в организм не происходит. Применение трансдермального пластыря в течение дня не вызывает нарушений, наблюдаемых при поступлении никотина в организм во время сна.

Заядлым курильщикам (более 20 сигарет в день) рекомендуется начинать с 1 этапа терапии, применяя 1 пластырь 25 мг/16 ч, ежедневно, в течение 8 недель. Затем начинают постепенное снижение дозы препарата: 1 пластырь 15 мг/16 ч, ежедневно, в течение 2 недель, а затем – 1 пластырь 10 мг/16 ч, ежедневно, в течение 2 недель.

Незаядлым курильщикам (10-20 сигарет в день) рекомендуется начать терапию со 2 этапа (15 мг) в течение 8 недель, затем – снижение дозы до 3 этапа (10 мг) в течение завершающих 4 недель.

Заядлые курильщики			**Незаядлые курильщики**		
Режим дозирования		**Длительность**	**Режим дозирования**		**Длительность**
Этап 1	Никоретте® пластырь 25 мг	Первые 8 недель	-	-	-
Этап 2	Никоретте® пластырь 15 мг	Следующие 2 недели	Этап 2	Никоретте® пластырь 15 мг	Первые 8 недель
Этап 3	Никоретте® пластырь 10 мг	Последние 2 недели	Этап 3	Никоретте® пластырь 10 мг	Последние 4 недели

В большинстве случаев применение трансдермального пластыря в течение более 6 месяцев не рекомендуется. Однако некоторым людям может потребоваться более длительная терапия, чтобы не возобновить курение.

Как накладывать трансдермальный пластырь (информация для пациентов)

Пластырь Никоретте® должен накладываться на сухую, чистую, неповрежденную кожу, не содержащую волос, например, бедра, верхней конечности или грудной клетки. Необходимо изменять место наложения каждый день: не следует использовать одну и ту же область в течение двух последующих дней.

1. Перед наложением пластыря тщательно вымойте руки.
2. Надрежьте упаковку пластыря ножницами вдоль края, как указано на ней. Выберите чистый, сухой участок кожи, не содержащий волос (например, бедра, верхней конечности или грудной клетки).
3. Удалите одну половину серебристой алюминированной защитной пленки, не касаясь при этом адгезивной поверхности пластыря.
4. Укрепите освобожденную от защитной пленки часть пластыря на коже и удалите оставшуюся половину серебристой алюминированной защитной пленки.
5. Плотно прижмите пластырь к коже ладонью или кончиками пальцев.
6. Проведите пальцем по краю пластыря, убедившись в том, что он плотно приклеен.

Обратите внимание, что на следующий день должен применяться только новый пластырь.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пластырь Никоретте® может вызывать нежелательные реакции, аналогичные развивающимся при других методах введения никотина; большинство из них дозозависимы.

Приблизительно у 20% пациентов в течение первых недель терапии развиваются невыраженные местные кожные реакции.

Некоторые симптомы, в т.ч. головокружение, головная боль и бессонница, могут быть обусловлены синдромом "отмены" при отказе от курения. Этим же обстоятельством может быть обусловлено повышение частоты афтозного стоматита, однако истинная причинно-следственная связь неясна.

Очень часто (>1/10); часто (>1/100, но <1/10); нечасто (>1/1 000, но <1/100); редко (>1/10 000, но <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Со стороны нервной системы	часто	головокружение, головная боль
Со стороны сердечно-сосудистой системы	нечасто	ощущение сердцебиения
	очень редко	обратимая фибрилляция предсердий
Со стороны пищеварительной системы	часто	желудочно-кишечный дискомфорт, тошнота, рвота
Со стороны кожи и подкожной ткани	нечасто	крапивница
Системные нарушения и осложнения в месте введения	очень часто	кожный зуд
	часто	эритема

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к никотину и другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Никотин проникает через плацентарный барьер и влияет на количество дыхательных движений и гемоциркуляцию у плода (последний эффект дозозависим). Курение может оказать серьезное неблагоприятное воздействие на плод и новорожденного, и поэтому должно быть прекращено. Применение пластыря Никоретте® при беременности или в период лактации возможно только после консультации с врачом. Риск для плода при применении Никоретте® изучен не полностью. Однако польза заместительной терапии никотином у беременных женщин, которые не могут отказаться от курения без такого лечения, значительно превосходит риск продолжения курения.

Никотин в небольших количествах проникает в грудное молоко и может негативно влиять на ребенка даже при применении в терапевтических дозах.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты, составляющие группу сердечно-сосудистого риска (перенесшие серьезные сердечно-сосудистые заболевания, госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых нарушений, например, инсульта, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, аритмии сердца, шунтирования или ангиопластики коронарных артерий, в течение 4-х предшествующих недель или с неконтролируемой артериальной гипертензией), должны применять Никоретте® только после консультации с врачом.

Препарат должен использоваться с осторожностью у пациентов с тяжелой или умеренной печеночной недостаточностью, тяжелой почечной недостаточностью, а также язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. При этом риск никотиновой заместительной терапии должен соотноситься с риском продолжения курения.

Никотин, как высвобождающийся из средств заместительной терапии, так и всасывающийся при курении, стимулирует выброс катехоламинов из мозгового вещества надпочечников. Поэтому препарат должен использоваться с осторожностью у пациентов с неконтролируемым гипертиреозом и феохромоцитомой.

Пациентам с сахарным диабетом может потребоваться снижение дозы инсулина после прекращения курения.

Применение Никоретте® сопровождается меньшим риском, чем курение.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует принимать во внимание профиль побочных эффектов препарата (в т.ч. головокружение), которое может ухудшить способность управлять транспортными средствами и заниматься другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Правила утилизации препарата

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Чрезмерное поступление никотина при заместительной терапии и/или курении может вызвать появление симптомов передозировки.

Передозировка никотина может иметь место при одновременном применении нескольких трансдермальных пластырей, при наличии зависимости от очень низких доз, а также при комбинировании трансдермальных пластырей с другими источниками никотина, в т.ч. курением.

К *симптомам* передозировки, развивающимся при остром отравлении никотином, относятся: тошнота, повышенное слюноотделение, боли в животе, диарея, потливость, головная боль, головокружение, нарушения слуха и выраженная слабость. При применении высоких доз вслед за этими симптомами возможно снижение АД, слабого и нерегулярного пульса, затруднения дыхания, прострации, коллапса и генерализованных судорог.

Никотин в переносимых взрослыми курильщиками дозах может вызвать у детей выраженные симптомы интоксикации, в т.ч. со смертельным исходом.

Лечение: следует немедленно прекратить применение никотина и назначить симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Курение (но не применение никотина) вызывает повышение активности изофермента CYP1A2. После прекращения курения может наблюдаться снижение клиренса субстратов этого фермента, что может привести к повышению концентрации некоторых лекарственных средств в плазме крови, что имеет потенциальное клиническое значение при одновременном использовании препаратов, характеризующихся малой широтой терапевтического действия (теофиллин, такрин, клозапин, ропинирол).

После прекращения курения в плазме могут повышаться концентрации других лекарственных средств, которые частично метаболизируются под действием изофермента CYP1A2 (таких как имипрамин, оланзапин, кломипрамин, флувоксамин), хотя данные, подтверждающие это, отсутствуют, а возможное клиническое значение такого взаимодействия не известно.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что курение может индуцировать метаболизм флекаинида и пентазоцина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

НИКОРЕТТЕ® (NICORETTE®) резинки жевательные Свежие фрукты

NICOTINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
McNeil AB (Швеция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Резинки жевательные Свежие фрукты*** в виде квадратной подушечки, покрытой оболочкой белого или почти белого цвета, размером приблизительно 15×15×6 мм; допускается наличие небольших неровностей по бокам.

	1 шт.
никотин-полимерный комплекс*	11 мг,
что соответствует содержанию никотина**	2 мг

Вспомогательные вещества: основа резинки жевательной (смесь различных типов воска, смолы и других углеводородов (около 60%) и карбоната кальция (до 40%)) – 560 мг, ксилитол – 314 мг, масло мяты перечной – 30 мг, натрия карбонат – 20 мг, натрия гидрокарбонат – 10 мг, калия ацесульфам – 2 мг, левоментол – 2 мг, магния оксид – 1 мг.

Состав внутренней оболочки: тутти-фрутти КуЭл84441 – 9 мг, гипромеллоза – 7.5 мг, сукралоза – 5 мг, полисорбат 80 – 0.5 мг.

Состав наружной оболочки: ксилитол – 277.5 мг, акация – 8.5 мг, титана диоксид – 6 мг, тутти-фрутти КуЭл84441 – 5 мг, воск карнаубский – 1 мг.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

✧ ***Резинки жевательные Свежие фрукты*** в виде квадратной подушечки, покрытой оболочкой светло-желтого с коричневатым или зеленоватым оттенком цвета, размером приблизительно 15×15×6 мм; допускается наличие небольших неровностей по бокам.

	1 шт.
никотин-полимерный комплекс*	22 мг,
что соответствует содержанию никотина***	4 мг

Вспомогательные вещества: основа резинки жевательной – 560 мг (смесь различных типов воска, смолы и других углеводородов (около 60%) и карбоната кальция (до 40%)), ксилитол – 302 мг, масло мяты перечной – 30 мг, натрия карбонат – 30 мг, калия ацесульфам – 2 мг, левоментол – 2 мг, магния оксид – 1 мг, хинолиновый желтый (E104) – 1 мг.

Состав внутренней оболочки: тутти-фрутти КуЭл84441 – 9 мг, гипромеллоза – 7.5 мг, сукралоза – 5 мг, полисорбат 80 – 0.5 мг.

Состав наружной оболочки: ксилитол – 277.5 мг, акация – 8.5 мг, титана диоксид – 6 мг, тутти-фрутти КуЭл84441 – 5 мг, воск карнаубский – 1 мг, хинолиновый желтый (E104) – 0.078 мг.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.

* – никотина резинат, содержащий 20% никотина.
** – содержание никотина 2.2 мг, включая 10% избыток.
*** – содержание никотина 4.4 мг, включая 10% избыток.

Свежие фрукты
не содержит сахара
никоретте
резинки жевательные Свежие фрукты
4 мг никотин
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения никотиновой зависимости. После резкого отказа от курения у пациентов, ежедневно использующих табакосодержащие продукты в течение длительного времени, возможно развитие синдрома отмены, который включает в себя: дисфорию, бессонницу, повышенную раздражительность, тревогу, нарушение концентрации внимания, снижение ЧСС, увеличение аппетита или прибавку в весе. Важным симптомом синдрома отмены является также желание курить.

При лечении табачной зависимости заместительная терапия никотином может снижать потребность в числе выкуриваемых сигарет, уменьшать выраженность симптомов синдрома отмены, возникающих при полном отказе от курения у тех, кто решил бросить курить. Облегчает временное воздержание от курения, а также способствует уменьшению количества выкуриваемых сигарет у тех, кто не может или не хочет полностью отказаться от курения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Никотин, поступающий из резинки жевательной, быстро всасывается через слизистую оболочку щеки и обнаруживается в крови через 5-7 мин.

C_{max} никотина в плазме крови достигается через 30 мин после начала применения жевательной резинки.

Распределение

V_d никотина при в/в введении составляет около 2-3 л/кг. Связывание никотина с белками плазмы крови составляет менее 5%. В связи с этим нарушения связывания никотина при одновременном применении других препаратов или изменения количества белка в плазме при различных заболеваниях не должны оказывать существенного влияния на кинетику никотина.

Метаболизм

Никотин метаболизируется в печени, почках и легких. Идентифицировано более 20 метаболитов, которые уступают по активности никотину. Концентрация первичного метаболита – котинина – превышает концентрацию никотина в 10 раз.

Выведение

Выводится в основном печенью. Средний плазменный клиренс составляет около 70 л/ч. $T_{1/2}$ – около 2 ч.

С мочой выводятся в основном котинин (15% дозы, $T_{1/2}$ – 15-20 ч) и транс-3-гидрокси-котинин (45% дозы). 10-30% дозы никотина выводится с мочой в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Прогрессирующее ухудшение функции почек сопровождается снижением общего клиренса никотина.

Фармакокинетика никотина существенно не меняется у больных с циррозом печени с незначительно выраженными нарушениями функции печени (5 баллов по шкале Чайлд-Пью) и снижается у пациентов с циррозом печени с умеренно выраженными нарушениями функции печени (7 баллов по шкале Чайлд-Пью).

У пациентов, находящихся на гемодиализе, отмечали повышение концентрации никотина в плазме крови.

У пожилых пациентов отмечается небольшое снижение общего клиренса никотина, что не требует коррекции дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение табачной зависимости путем снижения потребности в никотине:

- уменьшение симптомов синдрома отмены, возникающих при полном отказе от курения у пациентов, решивших бросить курить;
- при временном отказе от курения;
- для уменьшения количества выкуриваемых сигарет у тех, кто не может или не хочет полностью отказаться от курения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу подбирают индивидуально, в зависимости от интенсивности курения.

Если пациент выкуривает 20 или менее сигарет в сутки или выкуривает первую сигарету через 30 мин после пробуждения, то следует использовать резинку жевательную с содержанием никотина 2 мг.

Если пациент выкуривает более 20 сигарет в сутки или ему не удалось бросить курить при использовании резинок жевательных с содержанием никотина 2 мг, то рекомендуется использовать резинки жевательные с содержанием никотина 4 мг.

Никоретте® следует применять во всех случаях, когда возникает непреодолимое желание курить в соответствии со следующей схемой:

1. резинку следует медленно разжевывать до появления резкого вкуса;
2. жевание следует прекратить и поместить резинку между внутренней стороной щеки и десной;
3. после исчезновения привкуса следует возобновить жевание.

За 1 прием следует использовать только 1 резинку жевательную.

Полный отказ от курения

Суточная доза определяется степенью зависимости от никотина и, как правило, составляет 8-12 резинок, максимальная суточная доза – 15 резинок. Следует использовать препарат в указанной дозе до 3 месяцев, после этого ежедневное число резинок необходимо постепенно снижать до полной отмены. Когда суточная доза составляет 1-2 штуки, применение препарата следует прекратить. Регулярное применение резинки жевательной более 12 месяцев обычно не рекомендуется, но некоторым пациентам требуется более длительная терапия, чтобы возобновить курение.

Сокращение количества выкуриваемых сигарет

Препарат следует применять между эпизодами курения для удлинения интервалов между выкуриванием сигарет, чтобы максимально снизить потребление сигарет. Пациент должен быть предупрежден, что если через 6 недель применения препарата не удалось добиться снижения суточного потребления сигарет, следует проконсультироваться у врача-специалиста.

Пациент должен попытаться бросить курить, когда он будет к этому готов, но не позже чем через 6 мес после начала лечения. Если в течение 9 мес после начала терапии бросить курить не удалось, следует обратиться за консультацией к специалисту. Не рекомендуется применять резинки жевательные Никоретте® более 12 мес. Однако некоторым пациентам может потребоваться более длительное лечение для предотвращения возврата к курению или прежнему уровню потребления табака.

Временный отказ от курения

Резинку жевательную можно применять в периоды, когда необходимо временно отказаться от курения, например при нахождении в местах, где запрещено курить, или в других ситуациях, когда нужно воздержаться от курения.

Консультации специалиста и психологическая поддержка способствуют повышению эффективности терапии.

Применение в комбинации с пластырем трансдермальным Никоретте®

Если не удается добиться отказа от курения только при применении резинок жевательных или только пластыря, то резинку жевательную Никоретте® Свежие фрукты с дозировкой 2 мг также можно применять совместно с пластырем. В комплексе с пластырем резинка жевательная Никоретте® Свежие фрукты с дозировкой 2 мг позволяет быстро снять сильные позывы к курению, когда это необходимо.

Начальная терапия

Лечение следует начинать с пластыря 25 мг/16 ч (1 этап) в комбинации с жевательной резинкой 2 мг. При этом применяют как минимум 4 жевательные резинки по 2 мг/сут; обычно бывает достаточно 5-6 жевательных резинок. Количество жевательных резинок не должно превышать 15 штук в сут. Как правило, общий курс лечения продолжается в течение 8 недель. После этого дозу никотина следует снижать постепенно.

Пластырь накладывают сразу после пробуждения утром и удаляют перед сном. Пластырь следует накладывать на сухую, чистую, неповрежденную кожу, не содержащую волос, например, бедра, верхние конечности или грудную клетку.

Необходимо ежедневно менять место аппликации пластыря: не следует использовать одну и ту же область в течение 2 дней подряд.

После наложения пластыря следует тщательно вымыть руки, чтобы избежать раздражения глаз от возможного попадания в них никотина.

Отмена комбинированной терапии

Отменять комбинированную терапию можно двумя способами.

Способ 1: в течение последующих 2 недель необходимо перейти с пластыря 25 мг/16 ч (1 этап) на пластырь 15 мг/16 ч (2 этап), а затем в течение последующих 2 недель на пластырь 10 мг/16 ч (3 этап), сохраняя при этом количество применяемых жевательных резинок Никоретте® Свежие фрукты с дозировкой 2 мг, как и при *Начальной терапии*. Далее постепенно снижают количество жевательных резинок до полной отмены в течение времени, которое необходимо человеку в зависимости от его потребностей, но не позднее, чем через 12 месяцев после начала применения комбинированной терапии.

Способ 2: заключается в полной отмене пластыря сразу после окончания этапа *Начальной терапии*. Далее постепенно снижают количество жевательных резинок Никоретте® Свежие фрукты с дозировкой 2 мг до полной отмены в течение времени, которое необходимо человеку в зависимости от его потребностей, но не позднее, чем через 12 мес после начала применения комбинированной терапии.

Рекомендуемая доза:

Период времени	Пластырь	Резинка жевательная 2 мг
Начальная терапия		
Первые 8 нед.	1 пластырь 25 мг/16 ч (1 этап) ежедневно	При необходимости. Рекомендуется 5-6 резинок жевательных Никоретте® Свежие фрукты 2 г в сут
Отмена – способ 1		
Следующие 2 нед.	1 пластырь 15 мг/16 ч (2 этап) ежедневно	Продолжать применение резинок жевательных Никоретте® Свежие фрукты 2 г по необходимости
Следующие 2 нед.	1 пластырь 10 мг/16 ч (3 этап) ежедневно	Продолжать применение резинок жевательных Никоретте® Свежие фрукты 2 г по необходимости
До 12 месяцев после начала применения комбинированной терапии	-	Постепенная отмена резинок жевательных Никоретте® Свежие фрукты 2 г
Отмена – способ 2		
До 12 мес после начала применения комбинированной терапии		Постепенная отмена резинок жевательных Никоретте® Свежие фрукты 2 г

Не превышать указанную дозу препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В рекомендуемой дозе Никоретте® не вызывает серьезных неблагоприятных эффектов. В начале лечения содержащийся в жевательной резинке никотин иногда может вызывать слабое раздражение горла и усиленное слюноотделение, при проглатывании чрезмерного количества растворенного никотина возможна икота.

При чрезмерном употреблении препарата лицами, не привыкшими к вдыханию табачного дыма, возможны тошнота, слабость, головная боль (аналогично симптомам, возникающим у таких пациентов при вдыхании табачного дыма).

Со стороны ЦНС: очень часто – головная боль; часто – головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – учащенное сердцебиение; очень редко – мерцание предсердий.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – желудочно-кишечный дискомфорт, икота, тошнота; часто – рвота.

Дерматологические реакции: иногда – эритема, крапивница.

Прочие: очень часто – боль в горле или во рту, боли в жевательных мышцах; редко – аллергические реакции, включая ангионевротический отек.

Некоторые симптомы, такие как головокружение, головная боль, нарушения сна, могут быть проявлениями синдрома отмены, вызванного отказом от курения. При отказе от курения может увеличиваться частота возникновения афтозного стоматита.

При применении жевательной резинки с содержанием никотина 4 мг у пациентов, предрасположенных к расстройству пищеварения возможны незначительные расстройства пищеварения или изжога. Обычно эта проблема устраняется при более медленном жевании резинки или использования резинки, содержащей 2 мг никотина (при необходимости с меньшим интервалом).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к никотину и другим компонентам препарата.

С *осторожностью и только после консультации с врачом* следует применять препарат пациентам с нарушениями сердечно-сосудистой системы, в частности перенесшим сердечно-сосудистые заболевания в течение 1 месяца перед началом применения (в т.ч. инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, аритмия, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика), или с неконтролируемой артериальной гипертензией.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с умеренными или выраженными нарушениями функции печени, тяжелой почечной недостаточностью, обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

С *осторожностью* следует применять препарат пациентам с неконтролируемым гипертиреозом, феохромоцитомой (в связи с тем, что никотин вызывает высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников), а также с сахарным диабетом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Никотин проникает через плацентарный барьер и может оказывать отрицательное влияние на плод. Курение может нанести вред плоду, поэтому пациенток следует попытаться убедить о необходимости отказа от курения без использования заместительной терапии никотиносодержащими препаратами. При безуспешности таких попыток решение о проведении терапии принимается после сопоставления возможного положительного эффекта и потенциального вреда.

Никотин в небольших количествах выделяется с грудным молоком даже при приеме в терапевтических дозах и может оказывать неблагоприятное влияние на грудного ребенка при приеме препарата кормящей матерью. С целью уменьшения отрицательного влияния никотина на ребенка препарат Никоретте® следует применять сразу же после кормления.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение жевательной резинки Никоретте® сопровождается меньшим риском, чем курение.

Пациент должен быть информирован о том, что ему следует носить резинку жевательную Никоретте® с собой, чтобы воспользоваться ею, если ему неожиданно захочется курить.

Больным сахарным диабетом после прекращения курения может потребоваться снижение доз инсулина.

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

Использование в педиатрии

У **пациентов в возрасте до 18 лет** резинка жевательная Никоретте® Свежие фрукты может применяться только по рекомендации врача.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Негативное влияние на способность к вождению автомобиля и работы с механизмами не установлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Чрезмерное поступление никотина при заместительной терапии и/или курении может вызвать появление симптомов передозировки.

Симптомы сходны с таковыми при остром отравлении никотином: тошнота, повышенное слюноотделение, боли в животе, диарея, гипергидроз, головная боль, головокружение, нарушение слуха и выраженная общая слабость; при приеме высоких доз никотина – артериальная гипотензия, слабый и неритмичный пульс, затрудненное дыхание, сосудистый коллапс и генерализованные судороги, т.е. симптомы острого отравления никотином.

Дозы никотина, которые хорошо переносятся в ходе лечения взрослыми курильщиками, могут вызвать симптомы тяжелого отравления у маленьких детей и даже привести к летальному исходу.

Лечение: следует немедленно прекратить прием никотина и начать симптоматическое лечение. Активированный уголь снижает всасывание никотина из ЖКТ. При необходимости – ИВЛ и кислород.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Курение (но не применение никотина) вызывает повышение активности CYP1A2. После прекращения курения возможно снижение клиренса субстратов этого фермента, что может привести к повышению концентрации некоторых лекарственных средств в плазме крови, что имеет потенциальное клиническое значение при одновременном использовании препаратов, характеризующихся узким терапевтическим диапазоном (теофиллин, такрин, клозапин, ропинирол).

Ограниченные данные свидетельствуют о том, курение может индуцировать метаболизм флекаинида и пентазоцина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

НИМОТОП® (NIMOTOP®)

NIMODIPINE

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой в виде байеровского креста на одной стороне, "SK" – на другой.

	1 таб.
нимодипин	30 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 37.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 142.5 мг, повидон – 75 мг, кросповидон – 44.4 мг, магния стеарат – 0.6 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 5.4 мг, макрогол – 1.8 мг, железа оксид желтый – 0.54 мг, титана диоксид – 1.26 мг.

10 шт. – блистеры (3) – коробки картонные.

10 шт. – блистеры (10) – коробки картонные.

Раствор для инфузий слегка желтоватого цвета, прозрачный.

	1 мл	1 фл.
нимодипин	200 мкг	10 мг

Вспомогательные вещества: этанол 96% – 10 г, макрогол 400 – 8.5 г, натрия цитрат – 0.1 г, лимонная кислота безводная – 15 мг, вода д/и – 31.225 мг.

50 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с соединительной трубкой – коробки картонные.

50 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с соединительной трубкой – пачки картонные (5) – пленка полиэтиленовая.

НИПЕРТЕН (NIPERTEN)

BISOPROLOL

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
бисопролола фумарат (2:1)	2.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, макрогол, титана диоксид, тальк.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
бисопролола фумарат (2:1)	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, макрогол, титана диоксид, тальк.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
бисопролола фумарат (2:1)	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, макрогол, титана диоксид, тальк.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

Нипертен
5 мг
таблетки, покрытые
пленочной оболочкой
Бисопролол
100 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный бета$_1$-адреноблокатор, без собственной симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующим действием. Снижает активность ренина плазмы крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает ЧСС (в покое и при нагрузке). Оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах β_1-адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие, снижает AV-проводимость и возбудимость.

При превышении терапевтической дозы оказывает бета$_2$-адреноблокирующее действие.

В начале применения препарата в первые 24 ч ОПСС увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α-адренорецепторов и устранения стимуляции β_2-адренорецепторов), через 1-3 сут возвращается к исходному уровню, а при длительном применении – снижается. Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, восстановлением чувствительности в ответ на снижение АД и влиянием на ЦНС. При артериальной гипертензии терапевтический эффект наступает через 2-5 дней, стабильное действие отмечается через 1-2 месяца.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС и снижения сократимости миокарда, удлинением диастолы, улучшением перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышаться потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусового и эктопического водителей ритма и замедлением AV-проведения (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлении через AV-узел) и по дополнительным путям.

При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие β_2-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), и на углеводный обмен; не вызывает задержки ионов натрия в организме; выраженность атерогенного действия не отличается от действия пропранолола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция составляет 80-90%, прием пищи не влияет на абсорбцию. C_{max} в плазме крови наблюдается через 1-3 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – около 30%. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм и выведение

50% дозы метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

$T_{1/2}$ составляет 10-12 ч. Около 98% выводится почками, при этом 50% выводится в неизмененном виде; менее 2% – с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

- – артериальная гипертензия;
- – ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения;
- – хроническая сердечная недостаточность.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, утром натощак, не разжевывая, однократно.

Артериальная гипертензия и ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу увеличивают до 10 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза – 20 мг.

У пациентов с нарушением функции почек при КК менее 20 мл/мин, или с **выраженными нарушениями функции печени** максимальная суточная доза – 10 мг.

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Хроническая сердечная недостаточность

Начало лечения хронической сердечной недостаточности препаратом Нипертен требует обязательного проведения специального периода подбора доз. Предварительные условия для начала терапии следующие:

- – хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения в предшествующие 6 недель;
- – практически неизменяемая базисная терапия в предшествующие 2 недели;
- – лечение оптимальными дозами ингибиторов АПФ (и сосудорасширяющих средств, в случае непереносимости ингибиторов АПФ), диуретиков и, при необходимости, сердечных гликозидов.

Лечение назначают в соответствии с указанной схемой подбора доз. Возможна индивидуальная реакция пациента на назначенную терапию, т.е. дозу можно увеличивать только в случае хорошей переносимости предыдущей дозы.

1 неделя	1.25 мг	1/2 таб. 2.5 мг 1 раз/сут
2 неделя	2.5 мг	1 раз/сут
3 неделя	3.75 мг	1 раз/сут
4-7 неделя	5 мг	1 раз/сут
8-11 неделя	7.5 мг	1 раз/сут
12 неделя и далее	10 мг	1 раз/сут в качестве поддерживающей терапии

Максимальная рекомендованная доза препарата Нипертен составляет 10 мг 1 раз/сут. После начала лечения препаратом в дозе 1.25 мг (1/2 таб. 2.5 мг) пациента следует наблюдать в течение около 4 ч (контроль ЧСС, АД, нарушения проводимости на ЭКГ, симптомов ухудшения хронической сердечной недостаточности).

Во время периода подбора доз или после него может произойти временное ухудшение течения хронической сердечной недостаточности, задержка жидкости в организме, артериальная гипотензия или брадикардия. В этом случае рекомендуется, прежде всего, обратить внимание на подбор дозы сопутствующей базисной терапии (оптимизировать дозу диуретика и/или ингибитора АПФ), перед снижением дозы препарата Нипертен. Лечение препаратом следует прерывать только в случае крайней необходимости.

После стабилизации состояния пациента следует провести повторное титрование, либо продолжить лечение.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, расстройства сна, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, галлюцинации, астения, миастения, парестезии в конечностях (у пациентов с перемежающейся хромотой и синдромом Рейно), тремор, судороги.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: синусовая брадикардия, сердцебиение, нарушение проводимости миокарда, AV-блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, ослабление сократимости миокарда, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности (отечность лодыжек, стоп, одышка), снижение АД, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди, синдром отмены (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, запор или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), повышение активности АЛТ и АСТ, повышение уровня билирубина, изменения вкуса.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, затруднение дыхания при назначении в высоких дозах (утрата селективности) и/или у предрасположенных пациентов – ларинго- и бронхоспазм.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.

Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь, крапивница.

Дерматологические реакции: усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: судороги (в т.ч. икроножных мышц), боли в спине, артралгия.

Со стороны половой системы: ослабление либидо, снижение потенции.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения.

Со стороны обмена веществ: повышение содержания триглицеридов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- шок (в т.ч. кардиогенный);
- коллапс;
- отек легких;
- острая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- AV-блокада II и III степени;
- синоатриальная блокада;
- СССУ;
- выраженная брадикардия;
- стенокардия Принцметала;
- кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности);
- артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда);
- тяжелые формы бронхиальной астмы и ХОБЛ в анамнезе;
- одновременный прием ингибиторов МАО (за исключением МАО типа В);
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения;
- болезнь Рейно;
- феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов);
- метаболический ацидоз;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим бета-адреноблокаторам.

С *осторожностью* следует применять препарат при печеночной недостаточности, при хронической почечной недостаточности, миастении, тиреотоксикозе, сахарном диабете, AV-блокаде I степени, при депрессии (в т.ч. в анамнезе), псориазе, аллергических реакциях (в анамнезе), у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации возможно в том случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода или грудного ребенка. Данных о выделении бисопролола с грудным молоком нет. Поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует контролировать состояние пациентов, получающих Нипертен: измерение ЧСС и АД (в начале лечения – ежедневно, затем – 1 раз в 3-4 мес), проведение ЭКГ, определение уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4-5 мес). У пациентов пожилого возраста рекомендуется контролировать функцию почек (1 раз в 4-5 мес). Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд./мин.

Перед началом лечения рекомендуется проводить исследование функции внешнего дыхания у пациентов с отягощенным бронхолегочным анамнезом.

Примерно у 20% больных стенокардией бета-адреноблокаторы неэффективны. Основные причины – выраженный коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд./мин) и повышенный конечный диастолический объем левого желудочка, нарушающий субэндокардиальный кровоток.

У курильщиков эффективность бета-адреноблокаторов ниже.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

При применении препарата у пациентов с феохромоцитомой имеется риск развития парадоксальной артериальной гипертензии (если предварительно не достигнута эффективная альфа-адреноблокада).

При тиреотоксикозе бисопролол может замаскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена у больных с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку возможно усиление симптомов.

При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы в крови до нормального уровня.

При одновременном применении клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены препарата Нипертен.

Возможно усиление выраженности реакции повышенной чувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.

В случае необходимости проведения планового хирургического лечения отмену препарата проводят за 48 ч до начала общей анестезии. Если больной принял препарат перед хирургическим вмешательством, ему следует подобрать лекарственное средство для общей анестезии с минимально отрицательным инотропным действием.

Реципрокную активацию блуждающего нерва можно устранить в/в введением атропина (1-2 мг).

Лекарственные средства, снижающие запасы катехоламинов (в т.ч. резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому пациентам, получающим такие сочетания лекарственных средств, требуется постоянное наблюдение врача на предмет выявления выраженного понижения АД или брадикардии.

Пациентам с бронхоспастическими заболеваниями можно назначать кардиоселективные бета-адреноблокаторы в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных средств. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.

В случае выявления у пациентов пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), выраженного понижения АД (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.), AV-блокады, необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

Рекомендуется прекратить терапию при развитии депрессии.

Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития синдрома отмены (тяжелой аритмии и инфаркта миокарда). Отмену проводят постепенно, снижая дозу в течение 2 недель и более (снижают дозу на 25% в 3-4 дня).

Нипертен следует отменить перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилинминдальной кислоты, титров антинуклеарных антител.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Вопрос о возможности занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, следует решать только после оценки индивидуальной реакции пациента на препарат (особенно в начале лечения, в связи с возможностью развития головокружения).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: аритмия, желудочковая экстрасистолия, выраженная брадикардия, AV-блокада, выраженное снижение АД, хроническая сердечная недостаточность, цианоз ногтей пальцев или ладоней, затруднение дыхания, бронхоспазм, головокружение, обморочные состояния, судороги.

Лечение: промывание желудка и назначение адсорбирующих средств. Симптоматическая терапия: при развившейся AV блокаде – в/в введение 1-2 мг атропина, эпинефрина или временная постановка кардиостимулятора; при желудочковой экстрасистолии – лидокаин (препараты класса I А не применяются); при снижении АД – пациент должен находиться в положении Тренделенбурга; если нет признаков отека легких – в/в введение плазмозамещающих растворов, при неэффективности – введение эпинефрина, допамина, добутамина (для поддержания хронотропного и инотропного действия и устранения выраженного снижения АД); при сердечной недостаточности – сердечные гликозиды, диуретики, глюкагон; при судорогах – в/в диазепам; при бронхоспазме – бета$_2$-адреностимуляторы ингаляционно.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у пациентов, получающих бисопролол.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Фенитоин при в/в введении, средства для ингаляционной анестезии (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия бисопролола и вероятность снижения АД.

Нипертен изменяет эффективность инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь, маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардию, повышение АД).

Бисопролол снижает клиренс лидокаина и ксантинов (кроме теофиллина) и повышает их концентрацию в плазме крови, особенно у пациентов с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения.

Гипотензивный эффект ослабляют НПВС (задержка ионов натрия и блокада синтеза простагландина почками), ГКС и эстрогены (задержка ионов натрия).

Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, AV-блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Нифедипин может приводить к значительному снижению АД.

Диуретики, клонидин, симпатолитики, гидралазин и другие гипотензивные средства могут привести к чрезмерному снижению АД.

Удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов и повышает антикоагулянтный эффект кумаринов.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные лекарственные средства усиливают угнетение ЦНС.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами МАО, вследствие значительного усиления гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и бисопролола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

Эрготамин повышает риск развития нарушения периферического кровообращения; сульфасалазин повышает концентрацию бисопролола в плазме крови; рифампицин уменьшает.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

НИТРОМИНТ® (NITROMINT®)

NITROGLYCERIN

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Аэрозоль подъязычный дозированный*** в виде бесцветного или почти бесцветного прозрачного раствора без осадка.

	1 доза
нитроглицерин (в виде 1% раствора)	400 мкг

Вспомогательные вещества: этанол, пропиленгликоль.

10 г (180 доз) – баллоны алюминиевые (1) с дозирующим насосом и распылительной головкой – пачки картонные.

Нитроминт
Нитроглицерин
аэрозоль подъязычный дозированный
0,4 мг/доза
10 г
EGIS
Нитроминт

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический вазодилататор с преимущественным влиянием на венозные сосуды, антиангинальный препарат. Нитроглицерин – органическое азотсодержащее соединение с преимущественным венодилатирующим действием.

Эффекты нитроглицерина обусловлены способностью высвобождать из своей молекулы оксид азота, являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором. Оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению внутриклеточного уровня цГМФ, это предотвращает проникновение ионов кальция в гладкомышечные клетки и вызывает их расслабление. Расслабление гладких мышц сосудистой стенки вызывает расширение сосудов, что снижает венозный возврат к сердцу (преднагрузка) и сопротивление большого круга кровообращения (постнагрузка). Это уменьшает работу сердца и потребность миокарда в кислороде. Расширение коронарных сосудов улучшает коронарный кровоток и способствует его перераспределению в области со сниженным кровоснабжением, что повышает доставку кислорода в миокард. Уменьшение венозного возврата приводит к снижению давления наполнения, улучшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев, снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких. Нитроглицерин оказывает центральное тормозящее влияние на симпатический тонус сосудов, угнетая сосудистый компонент формирования болевого синдрома. Нитроглицерин также расслабляет гладкомышечные клетки бронхов, мочевыводящих путей, желчного пузыря, желчных протоков, пищевода, тонкого и толстого отделов кишечника, а также их сфинктеров.

Действие Нитроминта начинается быстро, эффект развивается в течение 1-1.5 мин и длится около 30 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Нитроминт® аэрозоль быстро и полностью всасывается из полости рта в системный кровоток. Биодоступность Нитроминта составляет 100% при сублингвальном применении, т.к. в этом случае нитроглицерин не подвергается метаболизму при "первом прохождении" через печень. C_{max} в плазме крови достигается через 4 мин.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 60%.

Циркулирующий нитроглицерин прочно связан с эритроцитами и накапливается в стенках сосудов.

Метаболизм

Быстро метаболизируется при участии нитратредуктазы, с образованием ди- и мононитратов (фармакологически активен только изосорбид-5-мононитрат), конечный метаболит – глицерин.

Выведение

После приема препарата под язык $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 2.5-4.4 мин. Общий клиренс – 25-30 л/мин.

Выводится главным образом с мочой в виде метаболитов, менее 1% выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- стенокардия (купирование и профилактика приступов, в т.ч. перед физической нагрузкой);
- острая левожелудочковая недостаточность (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют сублингвально.

Перед первым применением препарата следует заполнить дозирующий насос путем удаления защитного колпачка и нажатия на дозирующий клапан несколько раз до появления аэрозоля. После длительного перерыва в использовании баллона может возникнуть необходимость в повторном заполнении насоса. При использовании баллон следует держать вертикально, распыляющей головкой вверх.

При каждом нажатии на дозирующий клапан из баллона, снабженного механическим насосом, высвобождается 1 доза (400 мкг нитроглицерина) в виде аэрозоля.

Встряхивать баллон перед употреблением не требуется.

Для *купирования приступа стенокардии* сублингвально наносят 400-800 мкг (1-2 дозы), нажимая на дозирующий клапан, желательно в положении сидя, при задержке дыхания с промежутками в 30 сек; после этого следует закрыть рот на несколько секунд. При необходимости препарат вводят повторно, но не более 1.2 мг (3 дозы) в течение 15 мин.

Для *предупреждения развития приступа* сублингвально наносят 400 мкг (1 доза) за 5-10 мин до нагрузки.

При *острой левожелудочковой недостаточности, развивающемся отеке легких* сублингвально наносят 1.6 мг (4 дозы) и более за короткий промежуток времени при строгом контроле гемодинамики (систолическое АД должно быть более 100 мм рт.ст.).

При недостаточном терапевтическом эффекте ту же дозу можно повторить через 10 мин.

При применении препарата у **пациентов пожилого возраста** коррекции режима дозирования не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, головная боль, тахикардия, жар; снижение АД; редко (особенно при передозировке) – ортостатический коллапс, цианоз.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту; редко – тошнота, рвота, боли в животе.

Со стороны ЦНС: слабость, редко – тревожность, психотические реакции, заторможенность, дезориентация.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд.

Местные реакции: гиперемия кожи, жжение под языком.

Прочие: редко – нечеткость зрения, гипотермия, метгемоглобинемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- шок;
- коллапс;
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к нитроглицерину и другим органическим нитратам.

С *осторожностью* следует применять препарат при острой недостаточности кровообращения, сопровождающейся выраженной артериальной гипотензией (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), при ортостатической гипотензии, геморрагическом инсульте, остром инфаркте миокарда и хронической сердечной недостаточности с низким давлением наполнения левого желудочка, гипертрофической кардиомиопатии, тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности, тяжелой анемии и тиреотоксикозе, алкоголизме, эпилепсии, черепно-мозговой травме, внутричерепной гипертензии, закрытоугольной глаукоме (риск повышения внутриглазного давления), мигрени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации применение препарата возможно под строгим медицинским наблюдением в случаях, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

Неизвестно, выделяется ли нитроглицерин с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нитроминт® усиливает выведение катехоламинов и ванилинминдальной кислоты с мочой.

Во время применения препарата пациент должен исключить употребление алкоголя.

Использование в педиатрии

Препарат противопоказан к применению у **детей и подростков в возрасте до 18 лет**, т.к. данных по безопасности Нитроминта у этой категории пациентов недостаточно.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничений определяется индивидуально для каждого пациента.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головная боль, снижение АД, ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, головокружение, покраснение лица, рвота и диарея, астения, повышенная сонливость, чувство жара. При чрезмерно высоких дозах (более 20 мг/кг) наблюдаются метгемоглобинемия, цианоз, диспноэ и тахипноэ, ортостатический коллапс.

Лечение: в легких случаях – перевод пациента в положение лежа с приподнятыми ногами; при тяжелых случаях – проведение симптоматической и поддерживающей терапии, направленной на устранение интоксикации и шока (в т.ч. восполнение ОЦК, введение норэпинефрина (норадреналина) и/или допамина). Применение эпинефрина (адреналина) противопоказано.

При развитии метгемоглобинемии можно применять следующие антидоты и методы лечения:

1. Аскорбиновая кислота – 1 г в виде натриевой соли внутрь или в/в.
2. Метиленовый синий в/в в дозе до 50 мл 1% раствора.
3. Толуидиновый синий в/в, первая доза 2-4 мг/кг, затем многократно по 2 мг/кг.
4. Оксигенотерапия, гемодиализ, переливание (обменное) крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Другие вазодилататоры и антигипертензивные препараты (бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов), ингибиторы АПФ, нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, ингибиторы фосфодиэстеразы, прокаинамид и этанол могут усиливать гипотензивный эффект препарата Нитроминт®.

Нитроминт® усиливает эффект дигидроэрготамина и снижает эффективность гепарина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С, вдали от источников тепла. Срок годности – 3 года.

Препарат огнеопасен и взрывоопасен. Пустой баллон нельзя бросать в огонь. Запрещается хранить и применять вблизи открытого огня и во время курения.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

НИТРОСПРЕЙ (NITROSPRAY)

NITROGLYCERIN

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей подъязычный дозированный*** в виде прозрачной бесцветной жидкости.

	1 доза
нитроглицерин (в виде 4% раствора)	400 мкг

Вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый ректификованный).

10 мл (200 доз) – флаконы полипропиленовые (1) с механичаским дозирующим насосом в комплекте с насадкой-распылителем – пачки картонные.

НИТРОСПРИНТ (NITROSPRYNT)

NITROGLYCERIN

зарегистрировано
ТЕХНОКОМ ООО
(Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)
(Россия)
произведено
НПФ МИКРОХИМ ООО (Украина)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей подъязычный дозированный*** прозрачный, бесцветный, со спиртовым запахом.

	1 доза	1 фл.
нитроглицерин	400 мкг	120 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 3 г, этанол 96% – 6.4 г, вода очищенная – до 15 мл.

15 мл (300 доз) – флаконы с механическим насосом и распылителем (1) – пачки картонные.

Спрей подъязычный дозированный
0,4 мг/доза
15 мл
НИТРОСПРИНТ
СПРЕЙ
Нитроглицерин
Количество доз не менее 300
Фармамед.РФ
Спрей подъязычный дозированный
0,4 мг/доза, 15 мл
НИТРОСПРИНТ
СПРЕЙ
Нитроглицерин
Количество доз не менее 300
Фармамед.РФ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нитроглицерин – органическое азотсодержащее соединение с преимущественным венодилатирующим действием.

Эффекты нитроглицерина обусловлены его способностью высвобождать из своей молекулы оксид азота, являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором. Оксид азота повышает внутриклеточную концентрацию циклического гуанозинмонофосфата, что предотвращает проникновение ионов кальция в гладкомышечные клетки и вызывает их расслабление. Расслабление гладких мышц сосудистой стенки вызывает расширение сосудов, что снижает венозный возврат к сердцу (преднагрузка) и сопротивление большого круга кровообращения (постнагрузка). Это снижает нагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде. Расширение коронарных сосудов улучшает коронарный кровоток и способствует его перераспределению в области со сниженным кровообращением, что увеличивает доставку кислорода в миокард.

Уменьшение венозного возврата приводит к снижению давления наполнения правого предсердия, улучшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев, снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких. Нитроглицерин расслабляет гладкомышечные клетки бронхов, мочевыводящих путей, желчного пузыря, желчных протоков, пищевода, тонкой и толстой кишки.

Действие начинается быстро, эффект развивается в течение 1-1.5 мин и длится примерно 30 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После подъязычного применения нитроглицерин очень быстро и достаточно полно всасывается в системный кровоток через слизистую оболочку полости рта. Биодоступность составляет приблизительно 100%, т.к. исключается эффект "первого прохождения" через печень. C_{max} в плазме крови достигается через 5 мин.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 60%.

Метаболизм

Быстро метаболизируется при участии нитратредуктазы, с образованием ди- и мононитратов, конечный метаболит – глицерол. Выводится почками в виде метаболитов.

Выведение

Общий клиренс составляет 25-30 л/мин. После приема препарата под язык $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 2.5-4.4 мин. Выводится почками. Менее 1% дозы выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование приступов стенокардии;
- профилактика приступов стенокардии перед физической нагрузкой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для *купирования приступа стенокардии* – 400-800 мкг (1-2 дозы) под язык. При необходимости можно применить повторно с 5-минутными интервалами, но не более 1.2 мг (3 дозы). Если в течение 15 мин приступ не купировался, необходимо немедленно обратиться к врачу.

С *профилактической целью* препарат применяют в дозе 400 мкг (1 доза) за 5-10 мин до предполагаемой нагрузки.

Способ применения

Спрей распыляют подъязычно.

При первом использовании или после длительного неиспользования препарата рекомендуется, перед непосредственным применением, одну дозу "сбросить" в воздух для заполнения камеры насоса.

Препарат Нитроспринт необходимо использовать в положении сидя. Снять защитный колпачок, держать флакон вертикально, открыть рот и задержать на несколько секунд дыхание, нажать на дозирующий клапан, направив струю препарата под язык, закрыть рот на несколько секунд, не глотать препарат.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение АД; редко – ортостатический коллапс, цианоз.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту.

Со стороны ЦНС: головокружение, "нитратная" головная боль, слабость, редко – тревожность.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд.

Местные реакции: жжение под языком, гиперемия кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- шок, коллапс;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- одновременный прием ингибиторов ФДЭ 5 (таких как силденафил, варденафил или тадалафил), поскольку они потенцируют гипотензивное действие нитратов;
- повышенная чувствительность к органическим нитратам.

С *осторожностью* (сопоставляя риск и пользу) следует применять препарат при следующих заболеваниях и состояниях: внутричерепная гипертензия, тампонада сердца, неконтролируемая гиповолемия, у больных с сердечной недостаточностью при нормальном или низком давлении в легочной артерии, артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.), закрытоугольная форма глаукомы с высоким внутриглазным давлением, тяжелая анемия, гипертиреоз, токсический отек легких, субарахноидальное кровоизлияние, недавно перенесенная травма головы, геморрагический инсульт, состояния, сопровождающиеся снижением давления заполнения левого желудочка (острый инфаркт миокарда, изолированный митральный стеноз, констриктивный перикардит), идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия (возможно учащение приступов стенокардии), нарушение мозгового кровообращения, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания возможно под строгим медицинским наблюдением и только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При остром инфаркте миокарда или острой сердечной недостаточности препарат следует применять только при условии тщательного наблюдения за пациентом.

Для предотвращения учащения приступов стенокардии следует избегать резкой отмены препарата.

К препарату Нитроспринт, как и ко всем органическим нитратам, при частом применении развивается привыкание.

На фоне приема препарата Нитроспринт возможно значительное снижение АД и появление головокружения при резком переходе в вертикальное положение из положения лежа или сидя, при употреблении алкоголя, выполнении физических упражнений и жаркой погоде.

Выраженность головной боли на фоне приема препарата Нитроспринт может быть уменьшена снижением его дозы и/или одновременным приемом ментолосодержащих продуктов (в т. ч. лекарственных средств).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности в виду того, что прием препарата Нитроспринт может привести к снижению скорости двигательных и психических реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: снижение АД (ниже 90 мм рт.ст.), ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия, головная боль; возможны астения, головокружение, повышенная сонливость, ощущение жара или озноб, тошнота, рвота.

Лечение: при появлении симптомов передозировки следует придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и срочно вызвать врача.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение с вазодилататорами, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, прокаинамидом, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами МАО, диуретиками, с ингибиторами ФДЭ 5 (силденафил, варденафил, тадалафил), а также этанолом усиливает гипотензивный эффект.

При применении препарата на фоне действия хинидина и прокаинамида возможно развитие ортостатического коллапса.

Одновременное применение с дигидроэрготамином может привести к повышению его концентрации в крови и к повышению АД (повышение биодоступности дигидроэрготамина).

Одновременное назначение нитроглицерина и гепарина снижает эффективность последнего, что может потребовать увеличения дозы (после отмены препарата может потребоваться снижение дозы гепарина).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 30°С, вдали от огня.

Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ФАРМАМЕД ООО
194292 Санкт-Петербург
5-й Верхний пер. 19, лит. А
Тел.: (812) 647-02-46

НИФЕДИПИН (NIFEDIPINE)

NIFEDIPINE

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-DUPNITZA AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
нифедипин	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 50 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 48.2 мг, крахмал пшеничный – 5 мг, желатин – 2 мг, магния стеарат – 1.2 мг, тальк – 3.6 мг.

Состав оболочки: тальк – 1.828 мг, этилцеллюлоза – 0.344 мг, пропиленгликоля глицерил олеат – 0.068 мг, сахароза – 74.376 мг, повидон K30 – 0.384 мг, кармеллоза натрия – 0.344 мг, титана тиоксид – 1.6 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.256 мг, краситель хинолиновый желтый (Eurolake Quinoline Yellow, E104) – 0.576 мг, краситель солнечный закат желтый (Eurolake Sunset Yellow, E110) – 0.024 мг, макрогол 6000 – 0.06 мг, полисорбат 20 – 0.132 мг, глицерол – 0.008 мг.

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

НО-ШПА® (NO-SPA®)

DROTAVERINE

зарегистрировано и произведено
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.
(Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** желтого с зеленоватым или оранжеватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "spa" на одной стороне.

	1 таб.
дротаверина гидрохлорид	40 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 3 мг, тальк – 4 мг, повидон – 6 мг, крахмал кукурузный – 35 мг, лактозы моногидрат – 52 мг.

6 шт. – блистеры ПВХ/Алюминий (1) – пачки картонные.

24 шт. – блистеры ПВХ/Алюминий (1) – пачки картонные.

20 шт. – блистеры Алюминий/Алюминий (ламинированы полимером) (2) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полипропиленовые (1) с пробкой полиэтиленовой, снабженной штучным дозатором – пачки картонные.

100 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, зелено-вато-желтого цвета.

	1 мл	1 амп.
дротаверина гидрохлорид	20 мг	40 мг

Вспомогательные вещества: натрия дисульфит (натрия метабисульфит) – 2 мг, этанол 96% – 132 мг, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы темного стекла (гидролитического класса, тип I) с нанесенной точкой разлома (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

60
НО-ШПА®
40 мг
дротаверин
sanofi aventis
НО-ШПА®
40 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Спазмолитическое средство, производное изохинолина. Оказывает мощное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру за счет ингибирования фермента ФДЭ. Фермент ФДЭ необходим для гидролиза цАМФ до АМФ. Ингибирование ФДЭ приводит к повышению концентрации цАМФ, которое запускает следующую каскадную реакцию: высокие концентрации цАМФ активируют цАМФ-зависимое фосфорилирование киназы легких цепей миозина (КЛЦМ). Фосфорилирование КЛЦМ приводит к понижению ее аффинности к Ca^{2+}-калмодулиновому комплексу, в результате этого инактивированная форма КЛЦМ поддерживает мышечное расслабление. Кроме того, цАМФ влияет на цитозольную концентрацию иона Ca^{2+} благодаря стимулированию транспорта Ca^{2+} в экстрацеллюлярное пространство и саркоплазматический ретикулум. Этот понижающий концентрацию иона Ca^{2+} эффект дротаверина через цАМФ объясняет антагонистический эффект дротаверина по отношению к Ca^{2+}.

In vitro дротаверин ингибирует изофермент ФДЭ4 без ингибирования изоферментов ФДЭ3 и ФДЭ5. Поэтому эффективность дротаверина зависит от концентрации ФДЭ4 в тканях (содержание ФДЭ4 в разных тканях различается). ФДЭ4 наиболее важна для подавления сократительной активности гладкой мускулатуры, в связи с чем селективное ингибирование ФДЭ4 может быть полезным для лечения гиперкинетических дискинезий и различных заболеваний, сопровождающихся спастическим состоянием ЖКТ.

Гидролиз цАМФ в миокарде и гладкой мускулатуре сосудов происходит, главным образом, с помощью изофермента ФДЭ3, чем объясняется тот факт, что при высокой спазмолитической активности у дротаверина отсутствуют серьезные побочные эффекты со стороны сердца и сосудов и выраженные эффекты в отношении сердечно-сосудистой системы.

Дротаверин эффективен при спазмах гладкой мускулатуры как нейрогенного, так и мышечного происхождения. Независимо от типа вегетативной иннервации дротаверин расслабляет гладкую мускулатуру ЖКТ, желчевыводящих путей, мочеполовой системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь дротаверин быстро и полностью абсорбируется. После пресистемного метаболизма в системный кровоток поступает 65% принятой дозы дротаверина. C$_{max}$ в плазме крови достигается через 45-60 мин.

Распределение

In vitro дротаверин в высокой степени связывается с белками плазмы (95-98%), особенно с альбумином, β- и γ-глобулинами.

Дротаверин равномерно распределяется в тканях, проникает в гладкомышечные клетки. Не проникает через ГЭБ. Дротаверин и/или его метаболиты способны незначительно проникать через плацентарный барьер.

Метаболизм

У человека дротаверин почти полностью метаболизируется в печени путем О-дезэтилирования. Его метаболиты быстро конъюгируют с глюкуроновой кислотой. Главным метаболитом является 4'-дезэтилдротаверин, кроме которого были идентифицированы 6-дезэтилдротаверин и 4'-дезэтилдротавералдин.

Выведение

У человека для оценки показателей фармакокинетики дротаверина использовалась двухкамерная математическая модель. Конечный T$_{1/2}$ плазменной радиоактивности составлял 16 ч.

В течение 72 часов дротаверин практически полностью выводится из организма. Более 50% дротаверина выводится почками и около 30% – через кишечник (экскреция в желчь). Дротаверин главным образом экскретируется в виде метаболитов, неизмененный дротаверин в моче не обнаруживается.

ПОКАЗАНИЯ

- спазмы гладкой мускулатуры при заболеваниях желчевыводящих путей: холецистолитиаз, холангиолитиаз, холецистит, перихолецистит, холангит, папиллит;
- спазмы гладкой мускулатуры мочевыделительной системы: нефролитиаз, уретролитиаз, пиелит, цистит, спазмы мочевого пузыря; тенезмы мочевого пузыря (парентерально).

В качестве вспомогательной терапии:

- при спазмах гладкой мускулатуры ЖКТ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, спазмы кардии и привратника, энтерит, колит, спастический колит с запором и синдром раздраженного кишечника с метеоризмом после исключения заболеваний, проявляющихся синдромом "острый живот" (аппендицит, перитонит, перфорация язвы, острый панкреатит);
- головные боли напряжения (для приема внутрь);
- дисменорея.

При применении в качестве вспомогательного средства препарат вводят парентерально при невозможности применения таблеток.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым при приеме внутрь рекомендуемая суточная доза составляет 120-240 мг (разделенная на 2-3 приема). Максимальная разовая доза составляет 80 мг. Максимальная суточная доза – 240 мг.

Клинических исследований с применением дротаверина с участием **детей** не проводилось.

В случае назначения препарата Но-шпа® максимальная суточная доза при приеме внутрь для **детей в возрасте от 6 до 12 лет** составляет 80 мг (разделенная на 2 приема), для **детей в возрасте старше 12 лет** – 160 мг (разделенная на 2-4 приема).

Продолжительность лечения без консультации с врачом

При приеме препарата без консультации с врачом рекомендованная продолжительность приема препарата обычно составляет 1-2 дня. Если в течение этого периода болевой синдром не уменьшается, пациенту следует обратиться к врачу, чтобы уточнить диагноз и при необходимости изменить терапию. В случаях, когда дротаверин используется в качестве вспомогательной терапии, продолжительность лечения без консультации с врачом может быть больше (2-3 дня).

Метод оценки эффективности

Если пациент может легко самостоятельно диагностировать симптомы своего заболевания, т.к. они являются для него хорошо известными, то эффективность лечения, а именно исчезновение болей, также легко поддается оценке пациентом. В случае если в течение нескольких часов после приема препарата в максимальной разовой дозе наблюдается умеренное уменьшение боли или отсутствие уменьшения боли, или если боль существенно не уменьшается после приема максимальной суточной дозы, рекомендуется обратиться к врачу.

При использовании флакона с полиэтиленовой пробкой, снабженной штучным дозатором: перед использованием следует удалить защитную полоску с верхней части флакона и наклейку со дна флакона. Расположить флакон в ладони таким образом, чтобы дозирующее отверстие на донышке не упиралось в ладонь. Затем надавить на верх флакона, в результате чего одна таблетка выпадет из дозирующего отверстия на донышке.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже представлены неблагоприятные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях, разделенные по системам органов с указанием частоты их возникновения в соответствии со следующими градациями: очень частые (≥10%), частые (≥1%, <10); нечастые (≥0.1%, <1%); редкие (≥0.01%, <0.1%), очень редкие, включая отдельные сообщения (<0.01%), частота неизвестная (по имеющимся данным частоту определить нельзя).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редкие – учащенное сердцебиение, снижение АД.

Со стороны нервной системы: редкие – головная боль, головокружение, бессонница.

Со стороны ЖКТ: редкие – тошнота, запор.

Со стороны иммунной системы: редкие – аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, зуд, сыпь); частота неизвестна – сообщалось о развитии анафилактического шока со смертельным исходом и без смертельного исхода.

Местные реакции: редкие – реакции в месте введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность тяжелой степени;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая сердечная недостаточность (синдром низкого сердечного выброса);
- детский возраст до 6 лет (для таблеток);
- детский возраст (для парентерального введения, т.к. клинических исследований у детей не проводилось);
- период грудного вскармливания (клинические данные отсутствуют);
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы (для таблеток, из-за присутствия в их составе лактозы);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к натрия дисульфиту (для раствора для в/в и в/м введения).

С *осторожностью* применяют препарат при артериальной гипотензии (из-за опасности коллапса), при беременности; у детей (для таблеток).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Как показали исследования репродуктивности у животных и ретроспективные данные по клиническому применению дротаверина, применение дротаверина при беременности не оказывало ни тератогенного, ни эмбриотоксического действия. Несмотря на это, при назначении дротаверина беременным женщинам следует соблюдать осторожность и применять его только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода, при этом следует избегать назначения инъекционной лекарственной формы препарата Но-шпа® у беременных женщин.

Препарат не следует применять во время родов (потенциальный риск развития послеродовых атонических кровотечений).

В связи с отсутствием необходимых клинических данных в период лактации назначать препарат не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В состав таблеток 40 мг входит 52 мг лактозы, вследствие этого возможны жалобы со стороны пищеварительной системы у пациентов с непереносимостью лактозы. Данная форма не предназначена для пациентов с дефицитом лактазы, галактоземией или синдромом нарушенной абсорбции глюкозы/галактозы.

В состав раствора для в/в и в/м введения входит натрия бисульфит, который может вызвать аллергические реакции, включая анафилактические и бронхоспазм, у чувствительных лиц (особенно у лиц с бронхиальной астмой или аллергическими реакциями в анамнезе). При повышенной чувствительности к метабисульфиту натрия парентерального применения препарата следует избегать.

При в/в введении препарата пациентам с пониженным АД больной должен находиться в горизонтальном положении в связи с риском развития коллапса.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При приеме внутрь в терапевтических дозах дротаверин не оказывает влияние на способность к вождению автотранспорта и выполнять работу, требующую повышенной концентрации внимания.

При проявлении каких-либо побочных реакций вопрос о вождении транспорта и работе с механизмами требует индивидуального рассмотрения. В случае появления головокружения после приема препарата, следует избегать потенциально опасными видами деятельности, такими как управление транспортными средствами и работа с механизмами.

После парентерального введения препарата рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующей высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка дротаверина ассоциировалась с нарушениями сердечного ритма и проводимости, включая полную блокаду ножек пучка Гиса и остановку сердца, которая может быть фатальной.

Лечение: в случае передозировки пациенты должны находиться под медицинским наблюдением. При необходимости следует проводить симптоматическое и направленное на поддержание основных функций организма лечение, включая искусственное вызывание рвоты или промывание желудка.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ингибиторы ФДЭ, подобные папаверину, ослабляют антипаркинсоническое действие леводопы. При назначении препарата Но-шпа® одновременно с леводопой возможно усиление ригидности и тремора.

При одновременном применении дротаверина с другими спазмолитическими средствами, включая м-холиноблокаторы, происходит взаимное усиление спазмолитического действия.

Дротаверин для в/м и в/в введения усиливает артериальную гипотензию, вызываемую трициклическими антидепрессантами, хинидином и прокаинамидом.

Дротаверин для в/м и в/в введения снижает спазмогенную активность морфина.

Фенобарбитал усиливает спазмолитическое действие дротаверина.

Дротаверин в значительной степени связывается с белками плазмы, преимущественно альбумином, β- и γ-глобулинами. Данные по взаимодействию дротаверина с препаратами, значительно связывающимися с белками плазмы, отсутствуют. Однако можно предположить возможность их взаимодействия с дротаверином на уровне связывания с белками плазмы – вытеснение одного из препаратов другим из мест связывания и увеличение концентрации свободной фракции в крови препарата с более слабым связыванием с белками. Это гипотетически может повышать риск возникновения фармакодинамических и/или токсических побочных эффектов этого препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Таблетки в блистерах ПВХ/Алюминий следует хранить при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

Таблетки в блистерах Алюминий/Алюминий следует хранить при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

Таблетки во флаконах полипропиленовых и раствор для в/в и в/м введения следует хранить в защищенном от света месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 5 лет.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат в форме таблеток разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Препарат в форме раствора для в/в и в/м введения отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

НО-ШПА® ФОРТЕ (NO-SPA® FORTE)

DROTAVERINE

зарегистрировано и произведено
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.
(Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** желтого цвета с зеленоватым или оранжевым оттенком, двояковыпуклые, продолговатые, с гравировкой "NOSPA" на одной стороне и линией разлома – на другой.

	1 таб.
дротаверина гидрохлорид	80 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, повидон, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

24 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.

⭑НоваРинг® (NuvaRing®)

ETHINYLESTRADIOL, ETONOGESTREL

зарегистрировано и произведено
N.V. ORGANON (Нидерланды)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Кольцо вагинальное гладкое, прозрачное, бесцветное или почти бесцветное, без больших видимых повреждений, с прозрачной или почти прозрачной областью в месте соединения.

	1 кольцо
этинилэстрадиол	2.7 мг
этоногестрел	11.7 мг

Вспомогательные вещества: этилена и винилацетата сополимер (28% винилацетата) – 1677 мг, этилена и винилацетата сополимер (9% винилацетата) – 197 мг, магния стеарат – 1.7 мг.

1 шт. – пакеты водонепроницаемые из алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.

1 шт. – пакеты водонепроницаемые из алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.

MSD
НоваРинг
1 кольцо вагинальное
Для интравагинального применения

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный гормональный контрацептивный препарат, содержащий этоногестрел и этинилэстрадиол.

Этоногестрел является прогестагеном (производным 19-нортестостерона), который с высоким сродством связывается с рецепторами прогестерона в органах-мишенях. Этинилэстрадиол является эстрогеном и широко применяется для производства контрацептивных средств.

Контрацептивный эффект препарата НоваРинг® обусловлен комбинацией различных факторов, наиболее важным из которых является подавление овуляции.

Эффективность

В клинических исследованиях было установлено, что индекс Перля (показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин в течение 1 года контрацепции) у женщин в возрасте от 18 до 40 лет для препарата НоваРинг® составил 0.96 (95% ДИ: 0.64-1.39) и 0.64 (95% ДИ: 0.35-1.07) при статистическом анализе всех рандомизированных участниц (ITT-анализ) и анализе участниц исследований, завершивших их согласно протоколу (PP-анализ) соответственно. Данные значения были сходны со значениями индексов Перля, полученными при сравнительных исследованиях комбинированных пероральных контрацептивов (КПК), содержащих левоноргестрел/этинилэстрадиол (0.150/0.030 мг) или дроспиренон/этинилэстрадиол (3/0.30 мг).

На фоне применения препарата НоваРинг® цикл становится более регулярным, уменьшается болезненность и интенсивность менструальноподобного кровотечения, что способствует снижению частоты развития железодефицитных состояний. Имеются данные о снижении риска возникновения рака эндометрия и яичников на фоне применения препарата.

Характер кровотечений

Сравнение особенностей характера кровотечений на протяжении одного года у 1000 женщин, применявших препарат НоваРинг® и КПК, содержащих левоноргестрел/этинилэстрадиол (0.150/0.030 мг), показало значительное снижение частоты "прорывных" кровотечений или мажущих выделений при применении препарата НоваРинг® по сравнению с КПК. Кроме того, частота случаев, когда кровотечения возникали только во время перерыва в применении препарата, была значительно выше среди женщин, применявших препарат НоваРинг®.

Влияние на минеральную плотность костей

Сравнительное двухлетнее исследование влияния препарата НоваРинг (n=76) и негормональной внутриматочной спирали (n=31) не выявило влияния на минеральную плотность костной ткани у женщин.

Дети

Безопасность и эффективность препарата НоваРинг® для девочек-подростков в возрасте до 18 лет не изучалась.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Этоногестрел

Всасывание

Этоногестрел, высвобождающийся из вагинального кольца НоваРинг®, быстро всасывается через слизистую оболочку влагалища. C_{max} этоногестрела в плазме, составляющая около 1700 пг/мл, достигается примерно через 1 неделю после введения кольца. Концентрация в плазме изменяется в небольшом диапазоне и медленно снижается примерно до 1600 пг/мл через 1 неделю, 1500 пг/мл через 2 недели и 1400 пг/мл через 3 недели применения. Абсолютная биодоступность составляет около 100%, что превышает биодоступность при пероральном приеме этоногестрела. По результатам измерений концентраций этоногестрела в области шейки матки и внутри матки у женщин, применяющих препарат НоваРинг®, и женщин, применяющих пероральные контрацептивы, содержащие 0.150 мг дезогестрела и 0.020 мг этинилэстрадиола, наблюдаемые значения концентраций этоногестрела были сопоставимы.

Распределение

Этоногестрел связывается с сывороточным альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Кажущийся V_d этоногестрела 2.3 л/кг.

Метаболизм

Биотрансформация этоногестрела происходит известными путями метаболизма половых гормонов. Кажущийся плазменный клиренс составляет около 3.5 л/ч. Прямого взаимодействия с этинилэстрадиолом, принимаемым одновременно, не выявлено.

Выведение

Концентрация этоногестрела в плазме крови снижается в две фазы. В терминальной фазе $T_{1/2}$ составляет около 29 ч. Этоногестрел и его метаболиты выделяются почками и через кишечник с желчью в соотношении 1.7:1. $T_{1/2}$ метаболитов составляет примерно 6 сут.

Этинилэстрадиол

Всасывание

Этинилэстрадиол, высвобождающийся из вагинального кольца НоваРинг®, быстро всасывается через слизистую оболочку влагалища. C_{max} в плазме, составляющая около 35 пг/мл, достигается через 3 дня после введения кольца и снижается до 19 пг/мл через 1 неделю, до 18 пг/мл через 2 недели и 18 пг/мл через 3 недели применения. Абсолютная биодоступность составляет примерно 56% и сопоставима с таковой при пероральном приеме этинилэстрадиола. По результатам измерений концентраций этинилэстрадиола в области шейки матки и внутри матки у женщин, применяющих НоваРинг®, и женщин, применяющих пероральные контрацептивы, содержащие 0.150 мг дезогестрела и 0.020 мг этинилэстрадиола, наблюдаемые значения концентраций этинилэстрадиола были сопоставимы.

Концентрация этинилэстрадиола изучалась в ходе сравнительного рандомизированного исследования препарата НоваРинг® (суточное высвобождение этинилэстрадиола во влагалище 0.015 мг), трансдермального пластыря (норэлгестромин/этинилэстрадиол; суточное высвобождение этинилэстрадиола 0.020 мг) и КПК (левоноргестрел/этинилэстрадиол; суточное высвобождение этинилэстрадиола 0.030 мг) во время одного цикла у здоровых женщин. Системное воздействие этинилэстрадиола в течение месяца ($AUC_{0-\infty}$) для препарата НоваРинг® было статистически достоверно ниже, чем у пластыря и КПК, и составило 10.9, 37.4 и 22.5 нгч/мл соответственно.

Распределение

Этинилэстрадиол связывается с сывороточным альбумином. Кажущийся V_d составляет около 15 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол метаболизируется путем ароматического гидроксилирования. В ходе его биотрансформации образуется большое количество гидроксилированных и метилированных метаболитов, которые циркулируют как в свободном состоянии, так и в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов. Кажущийся клиренс составляет примерно 3.5 л/ч.

Выведение

Концентрация этинилэстрадиола в плазме крови снижается в две фазы. $T_{1/2}$ в терминальной фазе варьирует в широких пределах; медиана составляет около 34 ч. Этинилэстрадиол не выводится в неизмененном виде; его метаболиты выводятся почками и через кишечник в соотношении 1.3:1. $T_{1/2}$ метаболитов составляет около 1.5 сут.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика препарата НоваРинг® у здоровых девочек-подростков в возрасте до 18 лет, у которых уже наступили менструации, не изучалась.

Нарушение функции почек

Влияние заболеваний почек на фармакокинетику препарата НоваРинг® не изучалось.

Нарушение функции печени

Влияние заболеваний печени на фармакокинетику препарата НоваРинг® не изучалось.

Однако у пациентов с нарушением функции печени возможно ухудшение метаболизма половых гормонов.

Этнические группы

Фармакокинетика препарата у представителей этнических групп специально не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

– контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

НоваРинг® вводят во влагалище 1 раз в 4 недели. Кольцо находится во влагалище 3 недели, а затем удаляется в тот же день недели, в который оно было помещено во влагалище; после недельного перерыва вводится новое кольцо. Например: если кольцо НоваРинг® было установлено в среду примерно в 22.00, то его следует удалить в среду через 3 недели примерно в 22.00; в следующую среду вводят новое кольцо.

Кровотечение, связанное с прекращением действия препарата, обычно начинается через 2-3 дня после удаления НоваРинг® и может полностью не прекратиться до того момента, когда будет установлено новое кольцо.

Гормональные контрацептивы не применялись в предыдущем менструальном цикле

НоваРинг® следует вводить в первый день цикла (т.е. в первый день менструации). Допускается установка кольца на 2-5-й дни цикла, однако в первом цикле в первые 7 дней применения препарата НоваРинг® рекомендуется дополнительное использование барьерных методов контрацепции.

Переход с приема комбинированных пероральных контрацептивов

НоваРинг® следует вводить в последний день обычного интервала между циклами применения комбинированных гормональных контрацептивов (таблеток или пластыря). Если женщина правильно и регулярно принимала комбинированный гормональный контрацептив и уверена в том, что не беременна, она может перейти на использование вагинального кольца в любой день цикла.

Не следует превышать рекомендуемый интервал, во время которого гормональные контрацептивы не применяются.

Переход с препаратов, содержащих только прогестаген (мини-пили, прогестиновые пероральные контрацептивы, имплантаты, инъекционные формы или гормоносодержащие внутриматочные системы – ВМС)

Женщина, принимающая мини-пили, может перейти на использование препарата НоваРинг® в любой день. Кольцо вводят в день удаления имплантата или ВМС. Если женщина получала инъекции, то применение препарата НоваРинг® начинают в день, когда следовало произвести очередную инъекцию. Во всех этих случаях женщина должна пользоваться барьерным методом контрацепции в течение первых 7 дней после введения кольца.

После аборта, произведенного в I триместре беременности

Использование НоваРинг® можно начать сразу после аборта. В этом случае нет необходимости в дополнительном применении других контрацептивных средств. Если же применение НоваРинг® сразу после аборта нежелательно, применение кольца следует производить так же, как в случае если гормональные контрацептивы не применялись в предыдущем цикле. В интервале женщине рекомендуют альтернативный метод контрацепции.

После родов или аборта, произведенного во II триместре беременности

Использование НоваРинг® следует начинать в течение 4-й недели после родов (если женщина не кормит грудью) или аборта во II триместре. Если применение НоваРинг® начато в более поздние сроки, то необходимо дополнительное использование барьерных методов контрацепции в первые 7 дней применения НоваРинг®. Однако если в этот период половые контакты уже имели место, то перед применением препарата НоваРинг® необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

Отклонения от рекомендованного режима

Контрацептивный эффект и контроль цикла может быть нарушен, если пациентка не соблюдает рекомендованный режим. Чтобы избежать потери контрацептивного эффекта в случае отклонения от режима, необходимо выполнять следующие рекомендации.

Удлинение перерыва в использовании кольца

Если во время перерыва в использовании кольца были половые контакты, следует исключить беременность. Чем дольше перерыв, тем выше вероятность беременности. При исключении беременности следует, по возможности, как можно быстрее ввести новое кольцо во влагалище. В течение последующих 7 дней может быть использован дополнительный барьерный метод контрацепции, например, презерватив.

Если кольцо было временно удалено из влагалища

Если *кольцо оставалось вне влагалища менее 3 ч*, контрацептивный эффект не уменьшится. Следует вновь поместить кольцо во влагалище как можно скорее (не позднее чем через 3 ч).

Если *кольцо находилось вне влагалища более 3 ч в течение первой или второй недели применения*, то контрацептивный эффект может быть снижен. Следует поместить кольцо во влагалище как можно скорее. В течение последующих 7 дней необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции, например, презервативом. Чем дольше кольцо находилось вне влагалища и чем ближе этот срок к 7-дневному перерыву в использовании кольца, тем выше вероятность беременности.

Если *кольцо находилось вне влагалища более 3 ч в течение третьей недели применения*, то контрацептивный эффект может быть снижен. Женщине следует выбросить это кольцо и выбрать один из двух следующих методов.

1. Сразу установить новое кольцо. Следует иметь в виду, что новое кольцо можно использовать в течение следующих 3 недель. При этом может отсутствовать кровотечение, связанное с прекращением действием препарата. Однако возможны мажущие выделения крови или кровотечение в середине цикла.
2. Дождаться кровотечения, связанного с прекращением действия препарата, и ввести новое кольцо не позднее, чем через 7 дней, после удаления предыдущего кольца. Этот вариант следует выбрать только в том случае, если режим использования кольца ранее в течение первых 2 недель не нарушался.

Продленное использование кольца

Если препарат НоваРинг® использовался *не более максимального срока в 4 недели*, то контрацептивный эффект остается достаточным. Можно сделать недельный перерыв в использовании кольца, а затем ввести новое кольцо. Если НоваРинг® оставался во влагалище *более 4 недель*, то контрацептивный эффект может ухудшиться, поэтому перед введением нового кольца необходимо исключить беременность.

Если женщина не придерживается рекомендованной схемы применения, а после недельного перерыва в использовании кольца не наступает кровотечение, то перед введением нового кольца следует исключить беременность.

Как сдвинуть или отсрочить наступление менструальноподобного кровотечения

Чтобы *отсрочить* менструальноподобное кровотечение отмены, можно ввести новое кольцо без недельного перерыва. Следующее кольцо необходимо использовать в течение 3 недель. При этом могут возникнуть кровотечение или мажущие выделения. Далее после обычного недельного перерыва следует возвратиться к регулярному применению НоваРинг®.

Чтобы *перенести начало кровотечения* на другой день недели, можно рекомендовать сделать более короткий перерыв в использовании кольца (на столько дней, на сколько необходимо). Чем короче перерыв в использовании кольца, тем выше вероятность отсутствия кровотечения, возникающего после удаления кольца, и возникновения кровотечения или мажущих выделений в период использования следующего кольца.

Повреждение кольца

В редких случаях при использовании НоваРинг® наблюдался разрыв кольца. Сердцевина кольца НоваРинг® является твердой, поэтому его содержимое остается интактным, а выделение гормонов существенно не меняется. В случае разрыва кольца оно обычно выпадает из влагалища. При разрыве кольца необходимо ввести новое кольцо (в соответствии с приведенными выше рекомендациями *"Если кольцо было временно удалено из влагалища"*).

Выпадение кольца

Иногда отмечалось выпадение НоваРинг® из влагалища, например, при неправильном его введении, при удалении тампона, во время полового акта или на фоне тяжелого или хронического запора. В связи с этим женщине целесообразно регулярно проверять наличие кольца НоваРинг® во влагалище. В случае выпадения кольца из влагалища необходимо следовать приведенным выше рекомендациям *"Если кольцо было временно удалено из влагалища"*.

Правила использования НоваРинг®

Женщина может самостоятельно вводить НоваРинг® во влагалище. Для введения кольца женщине следует выбрать наиболее удобное для нее положение, например, стоя, приподняв одну ногу, сидя на корточках, или лежа. НоваРинг® необходимо сжать и провести во влагалище до удобного положения кольца. Точное положение НоваРинг® во влагалище не является решающим для контрацептивного эффекта.

После введения кольцо должно находиться во влагалище постоянно в течение 3 недель. Если кольцо было случайно удалено, то его необходимо промыть теплой (не горячей) водой и немедленно ввести во влагалище.

Для удаления кольца его можно подцепить указательным пальцем или сжав между указательным и средним пальцами, вытянуть из влагалища. Использованное кольцо следует поместить в пакет (держать в недоступном для детей и домашних животных месте) и выбросить.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных эффектов: часто (≥1/100), нечасто (<1/100, ≥1/1000), редко (<1/1000, ≥1/10 000).

Часто	Нечасто	Редко	Данные постмаркетингового применения[1]
Инфекции и инвазии			
Вагинальная инфекция	Цервицит, цистит, инфекции мочевыводящих путей		
Со стороны иммунной системы			
			Гиперчувствительность
Со стороны обмена веществ			
Увеличение массы тела	Повышение аппетита		
Психические расстройства			
Депрессия, снижение либидо	Изменение настроения		
Со стороны нервной системы			
Головная боль, мигрень	Головокружение, гипестезия		
Со стороны органа зрения			
	Нарушение зрения		
Со стороны сердечно-сосудистой системы			
	"Приливы", повышение АД	Венозная тромбоэмболия[2]	
Со стороны пищеварительной системы			
Боль в животе, тошнота	Вздутие живота, диарея, рвота, запор		

Со стороны кожных покровов		
Акне	Алопеция, экзема, кожный зуд, сыпь	Крапивница
Со стороны костно-мышечной системы		
	Боль в области спины, мышечные спазмы, боли в конечностях	
Со стороны мочевыделительной системы		
	Дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, поллакиурия	
Со стороны половых органов и молочной железы		
Нагрубание и болезненность молочных желез, генитальный зуд у женщин, болезненные менструальноподобные кровотечения, боль в области малого таза, выделения из влагалища	Отсутствие менструальноподобных кровотечений, неприятные ощущения в молочных железах, увеличение молочных желез, уплотнения в молочных железах, полипы шейки матки, контактные (во время полового акта) кровянистые выделения (кровотечения), болезненные ощущения при половом акте, эктропион шейки матки, фиброзно-кистозная мастопатия, обильные менструальноподобные кровотечения, ациклические кровотечения, неприятные ощущения в области таза, предменструальноподобный синдром, ощущение жжения во влагалище, запах из влагалища, болезненные ощущения во влагалище, дискомфорт и сухость вульвы и слизистой оболочки влагалища	Местные реакции у партнера[3] галакторея
Со стороны организма в целом		
	Утомляемость, раздражительность, недомогание, отеки	
Прочие		
Дискомфорт при применении вагинального кольца, выпадение вагинального кольца	Сложности при применении контрацептива, разрыв (повреждение) кольца, ощущение инородного тела во влагалище	

[1] Перечень побочных эффектов основан на данных, полученных из спонтанных отчетов. Точно определить частоту не представляется возможным.

[2] Данные наблюдательного когортного исследования: ≥1/10 000 – <1/1000 женщин-лет.

[3] Местные реакции у партнера включают сообщения о местных реакциях со стороны пениса (например, боль, гиперемия, кровоподтек и ссадины).

Побочные эффекты, которые возникали при приеме комбинированных гормональных контрацептивов: панкреатит, холецистит, цереброваскулярные нарушения, доброкачественные и злокачественные опухоли печени, хлоазма, изменение инсулинорезистентности.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тромбозы (артериальные или венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения);
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- предрасположенность к развитию венозного или артериального тромбоза, включая наследственные заболевания: резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемию и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с поражением сосудов;
- выраженные или множественные факторы риска венозных или артериальных тромбозов: наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников), артериальная гипертензия, поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, расширенное оперативное вмешательство, длительная иммобилизация, обширная травма, ожирение (ИМТ >30 кг/м^2), курение у женщин старше 35 лет;
- панкреатит (в т.ч. в анамнезе) в сочетании с выраженной гипертриглицеридемией;
- тяжелые заболевания печени;
- опухоли печени злокачественные или доброкачественные (в т.ч. в анамнезе);
- установленные или предполагаемые гормонозависимые злокачественные опухоли (например, половых органов или молочной железы);
- вагинальные кровотечения неясной этиологии;
- беременность (в т.ч. предполагаемая);
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к любому из действующих или вспомогательных веществ препарата НоваРинг®.

Безопасность и эффективность препарата НоваРинг® для девочек-подростков в возрасте до 18 лет не изучались.

В случае возникновения любого из перечисленных выше состояний следует немедленно прекратить применение препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при наличии любых из перечисленных ниже заболеваний, состояний или факторов риска; в таких случаях врач должен тщательно взвесить соотношение пользы и риска применения препарата НоваРинг®:

- наличие факторов риска развития тромбоза и тромбоэмболии: наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников), курение, ожирение, дислипопротеинемия, артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, заболевания клапанов сердца, нарушения сердечного ритма, длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства;
- тромбофлебит поверхностных вен;
- дислипопротеинемия;
- порок клапанов сердца;
- адекватно контролируемая артериальная гипертензия;
- сахарный диабет без сосудистых осложнений;
- острые или хронические нарушения функции печени;
- желтуха и/или зуд, вызванные холестазом;
- желчекаменная болезнь;
- порфирия;
- системная красная волчанка;
- гемолитико-уремический синдром;
- хорея Сиденгама (малая хорея);
- потеря слуха вследствие отосклероза;
- ангионевротический (наследственный) отек;
- хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит);
- серповидноклеточная анемия;
- хлоазма;
- состояния, затрудняющие применение вагинального кольца: выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря, грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры.

В случае обострения заболеваний, ухудшения состояния или возникновения любого из перечисленных состояний впервые следует обратиться к врачу для решения вопроса о возможности дальнейшего применения препарата НоваРинг®.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат НоваРинг® предназначен для предотвращения беременности. Если женщина хочет прекратить применение препарата, чтобы забеременеть, для зачатия рекомендуется подождать восстановления естественного цикла, т.к. это поможет правильно рассчитать дату зачатия и родов.

Применение препарата НоваРинг® при беременности противопоказано. В случае наступления беременности кольцо следует удалить. Обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска развития врожденных пороков у детей, рожденных от женщин, принимавших КПК перед беременностью, а также тератогенных эффектов в случаях, когда женщины принимали КПК на ранних сроках беременности, не зная о ней. Хотя это относится ко всем КПК, неизвестно, относится ли это также к препарату НоваРинг®. Клиническое исследование в небольшой группе женщин показало, что, несмотря на то, что препарат НоваРинг® вводится во влагалище, концентрации контрацептивных гормонов внутри матки при применении препарата НоваРинг® сходны с таковыми при применении КПК. Исходы беременностей у женщин, применявших препарат НоваРинг® в ходе клинического исследования, не описаны.

Применение препарата НоваРинг® в период грудного вскармливания противопоказано. Состав препарата может влиять на лактацию, уменьшать количество и изменять состав грудного молока. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболитов могут экскретироваться с грудным молоком, однако доказательств их отрицательного влияния на здоровье детей не получено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При наличии любых из перечисленных ниже заболеваний, состояний или факторов риска следует оценить пользу от применения препарата НоваРинг® и возможные риски для каждой отдельной женщины еще до того, как она начнет применение препарата НоваРинг®. В случае обострения заболеваний, ухудшения состояния или возникновения любого из перечисленных ниже состояний впервые женщине следует обратиться к врачу для решения вопроса о возможности дальнейшего применения препарата НоваРинг®.

Нарушения кровообращения

Применение гормональных контрацептивов может быть связано с развитием венозного тромбоза (тромбоза глубоких вен и легочной эмболии) и артериального тромбоза, а также связанных с ними осложнений, иногда с летальным исходом.

Применение любых КПК повышает риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с риском развития ВТЭ у пациентов, не применяющих КПК. Наибольший риск развития ВТЭ наблюдается в первый год применения КПК. Данные крупного проспективного когортного исследования безопасности применения различных КПК позволяют предположить, что наибольшее повышение риска, по сравнению с уровнем риска у женщин, не применяющих КПК, наблюдается в первые 6 месяцев после начала применения КПК или возобновления их применения после перерыва (4 недели или больше). У небеременных женщин, не применяющих пероральные контрацептивы, риск развития ВТЭ составляет от 1 до 5 случаев на 10 000 женщин-лет (ЖЛ). У женщин, применяющих пероральные контрацептивы, риск развития ВТЭ составляет от 3 до 9 случаев на 10 000 ЖЛ. Однако риск повышается в меньшей степени, чем при беременности, когда он составляет 5-20 случаев на 10 000 ЖЛ (данные о беременности основаны на фактической длительности беременности в стандартных исследованиях; при пересчете на длительность беременности 9 месяцев, риск составляет от 7 до 27 случаев на 10 000 ЖЛ). У женщин в послеродовом периоде риск развития ВТЭ составляет от 40 до 65 случаев на 10 000 ЖЛ. ВТЭ приводит к летальному исходу в 1-2% случаев.

По результатам исследований повышение риска развития ВТЭ у женщин, применяющих НоваРинг®, сходно с таковым у женщин применяющих КПК (скорректированное отношение рисков представлено в таблице ниже). В крупном проспективном обсервационном исследовании TASC (Трансатлантическое активное исследование безопасности применения препарата НоваРинг® для сердечно-сосудистой системы) проводилась оценка риска развития ВТЭ у женщин, начавших применять НоваРинг® или КПК, перешедших на НоваРинг® или КПК с других средств контрацепции или возобновивших применение препарата НоваРинг® или КПК, в популяции типичных пользователей. Наблюдение за женщинами проводилось в течение 24-48 месяцев. Результаты показали сходный уровень риска развития ВТЭ у женщин, применяющих НоваРинг® (частота 8.3 случая на 10 000 ЖЛ), и у женщин, применяющих КОК (частота 9.2 случая на 10 000 ЖЛ). Для женщин, применяющих КПК, кроме содержащих дезогестрел, гестоден и дроспиренон, частота развития ВТЭ составила 8.5 случая на 10 000 ЖЛ.

Ретроспективное когортное исследование, инициированное FDA, показало, что частота развития ВТЭ у женщин, начавших применять НоваРинг®, составляет 11.4 случая на 10 000 ЖЛ, в то время как у женщин, начавших применять КПК, содержащие левоноргестрел, частота развития ВТЭ составляет 9.2 случая на 10 000 ЖЛ.

Оценка риска (отношение рисков) развития ВТЭ у женщин, применяющих НоваРинг®, по сравнению с риском развития ВТЭ у женщин, применяющих КПК

Эпидемиологическое исследование, популяция	Препарат(-ы) сравнения	Отношение рисков (ОР) (95% ДИ)
TASC (Дингер, 2012) Женщины, начавшие применять препарат (в т.ч. вновь, после перерыва) и перешедшие с других средств контрацепции.	Все доступные КПК на протяжении исследования[1]	ОР[2]: 0.8 (0.5-1.5)
	Доступные КПК, кроме содержащих дезогестрел, гестоден, дроспиренон	ОР[2]: 0.9 (0.4-2.0)

"Исследование, инициированное FDA" (Сидней, 2011) Женщины, начавшие применять комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) впервые в период исследования.	КПК, доступные в период исследования[3]	ОР[4]: 1.09 (0.55-2.16)
	Левоноргестрел /0.03 мг этинилэстрадиола	ОР[4]: 0.96 (0.47-1.95)

[1] В т.ч. низкодозированные КПК, содержащие следующие прогестины: хлормадинона ацетат, ципротерона ацетат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, этинодиола диацетат, гестоден, левоноргестрел, норэтиндрон, норгестимат или норгестрел.

[2] С учетом возраста, ИМТ, длительности применения, анамнеза ВТЭ.

[3] В т.ч. низкодозированные КПК, содержащие следующие прогестины: норгестимат, норэтиндрон или левоноргестрел.

[4] С учетом возраста, места и года включения в исследование.

Известны исключительно редкие случаи тромбоза других кровеносных сосудов (например, артерий и вен печени, мезентериальных сосудов, почек, головного мозга и сетчатки) при применении КОК. Неизвестно, связаны ли эти случаи с применением КПК.

Возможными симптомами венозного или артериального тромбоза могут быть односторонний отек и/или боль в нижней конечности, локальное повышение температуры в нижней конечности, гиперемия или изменение окраски кожи нижней конечности; внезапная сильная боль в груди, возможно иррадиирующая в левую руку; приступ одышки, кашля; любые необычные, сильные, длительные головные боли; внезапная частичная или полная потеря зрения; двоение в глазах; невнятная речь или афазия; головокружение; коллапс, сопровождающийся или не сопровождающийся фокальным эпилептическим припадком; внезапно появившаяся слабость или выраженное онемение одной стороны тела или любой части тела; двигательные нарушения; "острый" живот.

Факторы риска развития венозных тромбозов и эмболий:

- возраст;
- наличие заболеваний в семейном анамнезе (венозные тромбозы и эмболии у братьев/сестер в любом возрасте или у родителей в относительно раннем возрасте). При подозрении на наследственную предрасположенность перед началом применения любых гормональных контрацептивов женщину следует направить к специалисту для консультации;
- длительная иммобилизация, крупные хирургические вмешательства, любые хирургические вмешательства на нижних конечностях или серьезная травма. В таких ситуациях рекомендуется прекратить применение препарата (в случае плановой операции не менее чем за 4 недели) с последующим возобновлением применения не ранее чем через 2 недели после полного восстановления двигательной активности;
- при ожирении (ИМТ >30 кг/м^2);
- возможно, тромбофлебит поверхностных вен и варикозное расширение вен.

Не существует единого мнения по поводу возможной роли этих состояний в этиологии венозного тромбоза.

Факторы риска развития осложнений артериальных тромбоэмболий:

- возраст;
- курение (при интенсивном курении и с возрастом риск увеличивается еще значительнее, в особенности у женщин старше 35 лет);
- дислипопротеинемия;
- ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- артериальная гипертензия;
- мигрень;
- порок клапанов сердца;
- фибрилляция предсердий;
- наличие заболеваний в семейном анамнезе (артериальные тромбозы у братьев/сестер в любом возрасте или у родителей в относительно раннем возрасте). При подозрении на наследственную предрасположенность перед началом применения любых гормональных контрацептивов женщину следует направить к специалисту для консультации.

Биохимические факторы, которые могут указывать на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включают резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

Прочие состояния, способные привести к нежелательным нарушениям кровообращения, включают сахарный диабет, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром и хронические воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона или язвенный колит), а также серповидноклеточную анемию.

Необходимо принимать во внимание повышение риска развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Увеличение частоты или тяжести мигрени (которое может быть продромальным симптомом нарушений мозгового кровообращения) во время применения гормональных контрацептивов может послужить причиной немедленного прекращения применения гормональных контрацептивов.

Женщинам, применяющим КГК, следует рекомендовать обращаться к врачу при появлении возможных симптомов тромбоза. При подозреваемом или подтвержденном тромбозе необходимо прекратить применение КГК. При этом необходимо использовать эффективные средства контрацепции, поскольку антикоагулянты (кумарины) обладают тератогенным действием.

Риск развития опухолей

Важнейшим фактором риска развития рака шейки матки является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Эпидемиологические исследования показали, что длительное применение КПК приводит к дополнительному повышению степени такого риска, однако остается неясным, насколько это связано с другими факторами такими, как более частое проведение исследований мазков шейки матки и различия сексуального поведения, в т.ч. использование барьерных контрацептивов. Остается неясным, как данный эффект связан с применением препарата НоваРинг®.

По данным мета-анализа результатов 54 эпидемиологических исследований было выявлено небольшое повышение (1.24) относительного риска развития рака молочной железы у женщин, принимающих КПК. Риск постепенно снижается в течение 10 лет после отмены препаратов. Рак молочной железы редко развивается у женщин в возрасте до 40 лет, поэтому дополнительное число случаев развития рака молочной железы у женщин, которые принимают или принимали КПК, небольшое по сравнению с общим риском развития рака молочной железы. Рак молочной железы, диагностируемый у женщин, применяющих КПК, клинически менее выражен, чем рак, выявленный у женщин, никогда не применявших КПК. Увеличение риска развития рака молочной железы может быть обусловлено как тем, что у женщин, принимающих КПК, диагноз рака молочной железы устанавливается в более ранние сроки, так и биологическими эффектами КПК, или сочетанием обоих этих факторов.

В редких случаях у женщин, принимавших КПК, наблюдались случаи развития доброкачественных, и еще более редко – злокачественных опухолей печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к развитию угрожающих жизни кровотечений в брюшную полость. Врачу следует учитывать возможность наличия опухоли печени при дифференциальной диагностике заболеваний у женщины, принимающей НоваРинг®, если симптомы включают в себя острую боль в верхней части живота, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения.

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией или соответствующим семейным анамнезом повышен риск развития панкреатита при приеме гормональных контрацептивов.

У многих женщин, принимающих гормональные контрацептивы, наблюдается небольшое повышение АД, однако клинически значимое повышение АД наблюдается редко. Прямая связь между применением гормональных контрацептивов и развитием артериальной гипертензии не установлена. Если при применении препарата НоваРинг® отмечается постоянное повышение АД, необходимо обратиться к лечащему врачу для решения вопроса о необходимости удаления вагинального кольца и назначения антигипертензивной терапии. При адекватном контроле АД с помощью антигипертензивных препаратов возможно возобновление применения препарата НоваРинг®.

На фоне беременности и во время применения комбинированных пероральных контрацептивов было отмечено развитие или ухудшение следующих состояний, хотя их взаимосвязь с приемом контрацептивов окончательно не установлена: желтуха и/или зуд, вызванные холестазом, образование камней в желчном пузыре, порфирия, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденгама (малая хорея), герпес беременных, потеря слуха вследствие отосклероза, ангионевротический (наследственный) отек.

Острые или хронические нарушения функции печени могут служить основанием для отмены препарата НоваРинг® до нормализации показателей функции печени. Рецидив холестатической желтухи, наблюдавшейся ранее в период беременности или при применении препаратов половых стероидов, требует отмены препарата НоваРинг®.

Хотя эстрогены и прогестагены могут оказывать влияние на периферическую инсулинорезистентность и толерантность тканей к глюкозе, данных в пользу необходимости изменения гипогликемической терапии на фоне применения гормональных контрацептивов нет. Однако женщины с сахарным диабетом должны находиться под постоянным наблюдением врача при применении препарата НоваРинг®, особенно в первые месяцы контрацепции.

Имеются данные об ухудшении течения болезни Крона и язвенного колита при применении гормональных контрацептивов.

В редких случаях может наблюдаться пигментация кожи лица (хлоазма), особенно если она имела место ранее во время беременности. Женщинам, предрасположенным к развитию хлоазмы, во время применения препарата НоваРинг® следует избегать воздействия солнечного света и ультрафиолетового излучения.

Следующие состояния могут препятствовать правильному введению кольца или способствовать его выпадению: выпадение шейки матки, грыжа мочевого пузыря и/или грыжа прямой кишки, тяжелые хронические запоры.

В очень редких случаях женщины непреднамеренно вводили вагинальное кольцо НоваРинг® в уретру и, возможно, в мочевой пузырь. При появлении симптомов цистита необходимо учитывать вероятность неправильного введения кольца.

Описаны случаи вагинита во время применения препарата НоваРинг®. Свидетельства того, что лечение вагинита влияет на эффективность применения препарата НоваРинг®, как и свидетельства влияния применения препарата НоваРинг® на эффективность лечения вагинита, отсутствуют.

Описаны очень редкие случаи затрудненного извлечения кольца, требовавшие его извлечения медицинским работником.

Медицинское обследование/консультация

Перед тем, как назначить препарат НоваРинг® или возобновить его применение, следует тщательно ознакомиться с медицинским анамнезом (включая семейный) женщины и провести гинекологическое обследование для исключения беременности. Необходимо измерить АД, провести обследование молочных желез, органов малого таза, включая цитологическое исследование мазков шейки матки и некоторые лабораторные исследования, для исключения противопоказаний и снижения риска возможных побочных эффектов препарата. Частота и характер медицинских обследований зависят от индивидуальных особенностей каждой пациентки, но медицинские обследования проводятся не реже 1 раза в 6 месяцев. Женщина должна ознакомиться с инструкцией и выполнять все рекомендации. Следует сообщить женщине, что препарат НоваРинг® не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передаваемых половым путем.

Снижение эффективности

Эффективность препарата НоваРинг® может снизиться при несоблюдении режима применения или проведении сопутствующей терапии.

Изменения характера менструаций

Во время применения препарата НоваРинг® возможно возникновение ациклических кровотечений (мажущих выделений или внезапных кровотечений). Если такие кровотечения наблюдаются после регулярных циклов на фоне правильного применения препарата НоваРинг®, следует обратиться к лечащему врачу-гинекологу для проведения необходимых диагностических исследований, в т.ч. для исключения органической патологии или беременности. Может потребоваться диагностическое выскабливание.

У некоторых женщин не наступает кровотечение после удаления кольца. Если препарат НоваРинг® применялся в соответствии с инструкцией, маловероятно, что женщина беременна. При невыполнении рекомендаций инструкции и отсутствии кровотечения после удаления кольца, а также при отсутствии кровотечения два цикла подряд необходимо исключить беременность.

Воздействие этинилэстрадиола и этоногестрела на полового партнера

Возможные фармакологические эффекты и степень воздействия этинилэстрадиола и этоногестрела на половых партнеров-мужчин за счет всасывания через ткани пениса не исследовались.

Лабораторные исследования

Применение контрацептивных гормональных препаратов может влиять на результаты определенных лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, концентрацию в плазме транспортных белков (например, кортикостероид связывающий глобулин и глобулин связывающий половые гормоны), фракции липидов/липопротеинов, показатели углеводного обмена и показатели свертываемости и фибринолиза. Показатели, как правило, изменяются в пределах нормальных значений.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На основании информации о фармакодинамических свойствах препарата НоваРинг®, можно ожидать, что он не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Серьезные последствия передозировки гормональных контрацептивов не описаны.

Предполагаемые *симптомы:* тошнота, рвота, небольшие вагинальные кровотечения у молодых девушек.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Антидотов не существует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие между гормональными контрацептивами и другими препаратами может привести к развитию ациклических кровотечений и/или неэффективности контрацепции.

В литературе описаны следующие взаимодействия с комбинированными пероральными контрацептивами в целом.

Возможно взаимодействие с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени, что может привести к увеличению клиренса половых гормонов. Установлено взаимодействие со следующими лекарственными средствами: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, а также, возможно, окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный.

При лечении любым их перечисленных средств следует временно пользоваться барьерным методом контрацепции (презервативом) в сочетании с препаратом НоваРинг® или выбрать другой метод контрацепции. Во время сопутствующего приема препаратов, вызывающих индукцию микросомальных ферментов печени, и в течение 28 дней после их отмены следует пользоваться барьерными методами контрацепции.

Если сопутствующая терапия должна быть продолжена после 3-недельного применения кольца, то следующее кольцо необходимо ввести немедленно без обычного интервала.

Снижение эффективности пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, отмечалось при сопутствующем приеме антибиотиков, таких как ампициллин и тетрациклины. Механизм этого эффекта не изучен. В исследовании фармакокинетического взаимодействия прием внутрь амоксициллина (875 мг 2 раза/сут) или доксициклина (200 мг/сут, а затем по 100 мг/сут) в течение 10 суток во время применения препарата НоваРинг® незначительно влиял на фармакокинетику этоногестрела и этинилэстрадиола. При применении антибиотиков (исключая амоксициллин и доксициклин) следует пользоваться барьерным методом контрацепции (презервативом) во время лечения и в течение 7 дней после отмены антибиотиков. Если сопутствующая терапия должна быть продолжена после 3-недельного применения кольца, то следующее кольцо необходимо ввести немедленно без обычного интервала.

Фармакокинетические исследования не выявили влияния одновременного применения противогрибковых средств и спермицидов на контрацептивную эффективность и безопасность препарата НоваРинг®. При сочетанном применении суппозиториев с противогрибковыми препаратами незначительно повышается риск разрыва кольца.

Гормональные контрацептивы способны вызвать нарушение метаболизма других лекарственных средств. Соответственно, их концентрации в плазме и тканях могут увеличиваться (например, циклоспорина) или уменьшаться (например, ламотриджина).

Для исключения возможного взаимодействия необходимо изучить инструкции по применению других препаратов.

Фармакокинетические данные показывают, что применение тампонов не оказывает влияния на всасывание гормонов, высвобождающихся из вагинального кольца НоваРинг®. В редких случаях кольцо может быть случайно удалено при извлечении тампона.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

НОВИГАН® (NOVIGAN)

IBUPROFEN, PITOFENONE, FENPIVERINIUM BROMIDE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с тиснением "NOVIGAN" на одной стороне; вид на поперечном разрезе: от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
ибупрофен	400 мг
питофенона гидрохлорид	5 мг
фенпивериния бромид	100 мкг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 55 мг, крахмал кукурузный – 76 мг, глицерол – 2.9 мг, кремния диоксид коллоидный – 5 мг, тальк – 12 мг, магния стеарат – 4 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 6 cps – 5.686 мг, макрогол 6000 – 1.124 мг, тальк – 1.957 мг, титана диоксид – 1.059 мг, полисорбат 80 – 0.058 мг, сорбиновая кислота – 0.058 мг, диметикон – 0.058 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

НОВИНЕТ® (NOVYNETTE®)

ETHINYLESTRADIOL, DESOGESTREL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "P9" на одной стороне и "RG" – на другой.

	1 таб.
этинилэстрадиол	20 мкг
дезогестрел	150 мкг

Вспомогательные вещества: краситель хинолиновый желтый (E104), α-токоферол, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, стеариновая кислота, повидон, крахмал картофельный, лактозы моногидрат.

Состав пленочной оболочки: пропиленгликоль, макрогол 6000, гипромеллоза.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

НовоМикс® 30 Пенфилл® (NovoMix® 30 Penfill®)

INSULIN ASPART

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для п/к введения белого цвета, гомогенная (не содержащая комочков, в образце могут появляться хлопья); при стоянии расслаивается, образуя белый осадок и бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость; при осторожном перемешивании осадка должна образовываться однородная суспензия.

	1 мл
инсулин аспарт двухфазный	100 ЕД (3.5 мг)
инсулин аспарт растворимый	30%
инсулин аспарт протамин кристаллический	70%

Вспомогательные вещества: глицерол – 16 мг, фенол – 1.5 мг, метакрезол – 1.72 мг, цинка хлорид – 19.6 мкг, натрия хлорид – 0.877 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 1.25 мг, протамина сульфат ~ 0.33 мг, натрия гидроксид ~ 2.2 мг, хлористоводородная кислота ~ 1.7 мг, вода д/и – до 1 мл.

3 мл (300 ЕД) – картриджи (5) – блистеры (1) – пачки картонные.

НовоМикс® 30 ФлексПен® (NovoMix® 30 FlexPen®)

INSULIN ASPART

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для п/к введения белого цвета, гомогенная (не содержащая комочков, в образце могут появляться хлопья); при стоянии расслаивается, образуя белый осадок и бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость; при осторожном перемешивании должна образовываться однородная суспензия.

	1 мл
инсулин аспарт двухфазный	100 ЕД*
инсулин аспарт растворимый	30%
инсулин аспарт протамин кристаллический	70%

Вспомогательные вещества: глицерол, фенол, метакрезол, цинка хлорид, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, протамина сульфат, натрия гидроксид, хлористоводородная кислота, вода д/и.

* *1 ЕД соответствует 35 мкг (или 6 нмоль) безводного инсулина аспарт.*

3 мл (300 ЕД) – картриджи стеклянные (1) – шприц-ручки мультидозовые одноразовые для многократных инъекций (5) – пачки картонные.

5×3 мл
НовоМикс® 30
ФлексПен®
100 ЕД/мл
суспензия для подкожного введения в предварительно заполненных шприц-ручках
Инсулин аспарт двухфазный
ФлексПен® - зарегистрированное торговое название одноразовых, предварительно заполненных шприц-ручек для многократных инъекций инсулина компании Ново Нордиск
Иглы НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм разработаны для использования с НовоМикс® 30 ФлексПен®
Иглы в данную упаковку не входят
NovoMix® 30
FlexPen®
novo nordisk

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аналог человеческого инсулина средней продолжительности действия с быстрым началом действия.

НовоМикс® 30 ФлексПен® представляет собой двухфазную суспензию, состоящую из растворимого инсулина аспарт (30% аналога инсулина короткого действия) и кристаллов инсулина аспарт протамина (70% аналога инсулина средней продолжительности действия).

Инсулин аспарт получен методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae.

Инсулин аспарт является эквипотенциальным растворимому человеческому инсулину на основании показателей молярности.

Снижение концентрации глюкозы в крови происходит за счет повышения ее внутриклеточного транспорта после связывания инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами мышечных и жировых тканей и одновременного торможения продукции глюкозы печенью.

После п/к введения препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® эффект развивается через 10-20 мин. Максимальный эффект наблюдается через 1-4 ч после инъекции. Продолжительность действия препарата достигает 24 ч.

В трехмесячном сравнительном клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, которые получали НовоМикс® 30 Флекс Пен® и двухфазный человеческий инсулин 30 2 раза/сут перед завтраком и ужином, было показано, что НовоМикс® 30 ФлексПен® сильнее снижает постпрандиальную концентрацию глюкозы в крови (после завтрака и ужина).

Мета-анализ данных, полученных в ходе 9 клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, показал, что НовоМикс® 30 ФлексПен® при введении перед завтраком и ужином, обеспечивает лучший контроль постпрандиальной концентрации глюкозы в крови (среднее увеличение прандиальной концентрации глюкозы после завтрака, обеда и ужина), по сравнению с человеческим двухфазным инсулином 30. Хотя концентрация глюкозы натощак у пациентов, получающих Ново Микс® 30 ФлексПен®, была выше, в целом НовоМикс® 30 ФлексПен® оказывает такое же воздействие на концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1C}), как и двухфазный человеческий инсулин 30.

В клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа (n=341) пациенты были рандомизированы в группы лечения только препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен®, препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с препаратом метформин и препаратом метформин комбинации с производным сульфонилмочевины. Концентрация HbA_{1C} после 16 недель лечения не отличалась у пациентов, получавших НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с метформином и у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. В данном исследовании у 57% пациентов базовая концентрация HbA_{1C} была выше 9%; у этих пациентов терапия препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен® в комбинации с метформином привела к более значительному снижению концентрации HbA_{1C}, чем у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины.

В другом исследовании больные сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным контролем гликемии, принимавшие пероральные гипогликемические препараты, были рандомизированы в следующие группы: применение НовоМикс® 30 ФлексПен® 2 раза/сут (117 больных) и применение инсулина гларгин 1 раз/сут (116 больных). По прошествии 28 недель применения препаратов среднее уменьшение HbA_{1C} в группе применения НовоМикс® 30 ФлексПен® составило 2.8% (начальное среднее значение равнялось 9.7%). 66% и 42% больных, применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®, в конце исследования характеризовались значениями HbA_{1C} ниже 7% и 6.5% соответственно. Среднее значение глюкозы плазмы натощак снижалось примерно на 7 ммоль/л (с 14 ммоль/л в начале исследования до 7.1 ммоль/л).

Результаты мета-анализа данных, полученных при проведении клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа, продемонстрировали снижение общего числа эпизодов ночной гипогликемии и тяжелой гипогликемии при применении НовоМикс® 30 ФлексПен®, по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30. При этом общий риск возникновения дневной гипогликемии у пациентов, получавших НовоМикс® 30 ФлексПен®, был выше.

У детей и подростков было проведено 16-недельное клиническое исследование, в котором сравнивалось содержание глюкозы в крови после еды на фоне введения НовоМикс® 30 ФлексПен® (до еды), человеческого инсулина/двухфазного человеческого инсулина 30 (до еды) и инсулин-изофана (вводимого перед сном). В исследовании участвовало 167 больных в возрасте от 10 до 18 лет. Средние значения HbA_{1C} в обеих группах оставались близкими к начальным значениям на протяжении всего исследования. Также при применении НовоМикс® 30 ФлексПен® или двухфазного человеческого инсулина 30 не наблюдалось различий в частоте возникновения гипогликемии. Также было проведено двойное слепое перекрестное исследование в популяции больных в возрасте от 6 до 12 лет (всего 54 больных, по 12 недель на каждый вид лечения). Частота возникновения гипогликемии и повышения содержания глюкозы после приема пищи в группе получавших НовоМикс® 30 ФлексПен® были достоверно ниже по сравнению со значениями в группе применявших двухфазный человеческий инсулин 30. Значения HbA_{1C} в конце исследования в группе применения двухфазного человеческого инсулина 30 были значительно ниже, чем в группе применявших НовоМикс® 30 ФлексПен®.

Фармакодинамика НовоМикс® 30 ФлексПен® у пациентов пожилого и старческого возраста не исследовалась. Однако в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном на 19 больных сахарным диабетом 2 типа в возрасте 65-83 лет (средний возраст – 70 лет), сравнивали фармакодинамику и фармакокинетику инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина. Относительные различия значений показателей фармакодинамики (максимальной скорости инфузии глюкозы – GIR_{max} и площади под кривой скорости ее инфузии в течение 120 мин после введения препаратов инсулина – $AUC_{GIR,\ 0\text{-}120\ min}$) между инсулином аспарт и человеческим инсулином у пациентов пожилого возраста были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

В инсулине аспарт замещение аминокислоты пролин в позиции B28 на аспарагиновую кислоту уменьшает тенденцию молекул к образованию гексамеров в растворимой фракции НовоМикс® 30 ФлексПен®, которая наблюдается в растворимом человеческом инсулине. В связи с этим инсулин аспарт (30%) абсорбируется из подкожной жировой клетчатки быстрее, чем растворимый инсулин, содержащийся в двухфазном человеческом инсулине. Остальные 70% приходятся на долю кристаллической формы протамин-инсулина аспарт, скорость всасывания которого такая же, как у человеческого НПХ инсулина.

При применении НовоМикс® 30 ФлексПен® C_{max} инсулина в сыворотке в среднем на 50% выше, чем при применении двухфазного человеческого инсулина 30; при этом время достижения C_{max} в среднем в 2 раза меньше. При п/к введении препарата здоровым добровольцам в дозе из расчета 0.2 ЕД/кг массы тела средняя C_{max} инсулина аспарт составляла 140±32 пмоль/л и достигалась через 60 мин.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа C_{max} достигается через 95 мин после введения и остается выше исходной не менее 14 ч.

Концентрация инсулина в сыворотке возвращается к исходному уровню через 15-18 ч после п/к инъекции.

Выведение

$T_{1/2}$, отражающий скорость всасывания связанной с протамином фракции, составляет 8-9 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Изучение фармакокинетики препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® у пациентов пожилого и старческого возраста не проводилось. Однако относительные различия значений показателей фармакокинетики между инсулином аспарт и человеческим растворимым инсулином у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа (в возрасте 65-83 лет, средний возраст – 70 лет) были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом. У пациентов пожилого возраста наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что приводило к замедлению T_{max} (82 мин (межквартильный размах: 60-120 мин)), тогда как средняя C_{max} была схожа с таковой, наблюдаемой у более молодых больных сахарным диабетом 2 типа, и немного меньше, чем у больных сахарным диабетом 1 типа.

Изучение фармакокинетики препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводилось. Тем не менее, при увеличении дозы препарата у пациентов с различной степенью нарушения функции почек и печени не отмечено изменения фармакокинетики растворимого инсулина аспарт.

Фармакокинетические свойства НовоМикс® 30 ФлексПен® у детей и подростков не изучались. Однако фармакокинетические и фармакодинамические свойства растворимого инсулина аспарт изучались у детей (от 6 до 12 лет) и подростков (от 13 до 17 лет) с сахарным диабетом 1 типа. У больных обеих возрастных групп инсулин аспарт характеризовался быстрой абсорбцией и значениями T_{max}, схожими с таковыми у взрослых. Однако значения C_{max} в двух возрастных группах были различными, что указывает на важность индивидуального подбора доз инсулина аспарт.

ПОКАЗАНИЯ

– сахарный диабет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен для п/к введения. Препарат нельзя вводить в/в, т.к. это может привести к тяжелой гипогликемии. Следует также избегать в/м введения НовоМикс® 30 ФлексПен®. Нельзя применять НовоМикс® 30 ФлексПен® для п/к инсулиновых инфузий в инсулиновых насосах.

Доза препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, в соответствии с потребностями пациента. Для достижения оптимального уровни гликемии рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и коррекцию дозы препарата.

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа НовоМикс® 30 ФлексПен® можно назначать как в виде монотерапии, так и в сочетании с пероральными гипогликемическим и препаратами в тех случаях, когда содержание глюкозы в крови недостаточно регулируется только пероральными гипогликемическими препаратами.

Начало терапии

Для *больных сахарным диабетом 2 типа, которым впервые назначен инсулин*, рекомендуемая начальная доза НовоМикс® 30 ФлексПен® составляет 6 ЕД перед завтраком и 6 ЕД перед ужином. Также допускается введение 12 ЕД НовоМикс® 30 ФлексПен® 1 раз/сут вечером (перед ужином).

Перевод пациента с других препаратов инсулина

При *переводе пациента с двухфазного человеческого инсулина на НовоМикс® 30 ФлексПен®* следует начинать с той же дозы и режима введения. Затем корректируют дозу в соответствии с индивидуальными потребностями пациента (см. приведенные в таблице рекомендации по титрованию дозы препарата). Как и всегда при переводе пациента на новый тип инсулина, необходим строгий медицинский контроль в период перевода пациента и в первые недели применения нового препарата.

Интенсификация терапии

Усилить терапию НовоМикс® 30 ФлексПен® можно с помощью перехода с однократной суточной дозы на двукратную. Рекомендуется после достижения дозы 30 ЕД препарата переходить на применение НовоМикс® 30 ФлексПен® 2 раза/сут, разделив дозу на 2 равные части – утреннюю и вечернюю (перед завтраком и ужином).

Переход на применение НовоМикс® 30 ФлексПен® 3 раза/сут возможен при помощи разделения утренней дозы на 2 равные части и введения этих двух частей утром и в обед (трехкратная суточная доза).

Коррекция дозы

Для коррекции дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® используется наименьшее значение концентрации глюкозы в крови натощак, полученное в течение последних 3 дней.

Для оценки адекватности предыдущей дозы используют значение концентрации глюкозы в крови перед следующим приемом пищи.

Коррекцию дозы можно проводить 1 раз в неделю до достижения целевого значения HbA_{1C}.

Не следует увеличивать дозу препарата, если в этот период наблюдалась гипогликемия.

Коррекция дозы может быть необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или наличии сопутствующего заболевания.

Для коррекции дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® рекомендуется использовать приведенные в таблице рекомендации по титрованию дозы:

Концентрация глюкозы в крови перед приемом пищи		Коррекция дозы
< 4.4 ммоль/л	< 80 мг/дл	- 2 ЕД
4.4-6.1 ммоль/л	80-110 мг/дл	0 (не требуется)
6.2-7.8 ммоль/л	111-140 мг/дл	+ 2 ЕД
7.9-10 ммоль/л	141-180 мг/дл	+ 4 ЕД
> 10 ммоль/л	>180 мг/дл	+ 6 ЕД

Как всегда при применении препаратов инсулина, у особых групп пациентов следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально.

НовоМикс® 30 ФлексПен® может назначать **пациентам пожилого возраста**, однако опыт его применения в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами у **пациентов старше 75 лет** ограничен.

У **пациентов с почечной или печеночной недостаточностью** потребность в инсулине может быть снижена.

НовоМикс® 30 ФлексПен® можно применять для лечения **детей и подростков в возрасте от 10 лет** в тех случаях, когда предпочтительно применение предварительно смешанного инсулина. Существуют ограниченные клинические данные для **детей в возрасте 6-9 лет**.

НовоМикс® 30 ФлексПен® следует вводить непосредственно перед приемом пищи. При необходимости можно вводить препарат вскоре после приема пищи.

НовоМикс® 30 ФлексПен® следует вводить п/к в область бедра или передней брюшной стенки. При желании препарат можно вводить в область плеча или ягодицы.

Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофии.

Как и при применении любых других препаратов инсулина, продолжительность действия НовоМикс® 30 ФлексПен® зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности.

Правила использования препарата НовоМикс® 30 ФлексПен®

НовоМикс® 30 ФлексПен® – это инсулиновая шприц-ручка с дозатором. Вводимая доза инсулина, в пределах от 1 до 60 ЕД, может изменяться с шагом в 1 ЕД.

НовоМикс® 30 ФлексПен® используется с одноразовыми иглами НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм. В качестве меры предосторожности всегда следует носить с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения НовоМикс® 30 ФлексПен®.

Подготовка НовоМикс® 30 ФлексПен®

Проверить этикетку, чтобы убедиться, что НовоМикс® 30 ФлексПен® содержит необходимый тип инсулина. Перед первой инъекцией необходимо перемешать инсулин:

- для облегчения перемешивания дать препарату нагреться до комнатной температуры. Снять колпачок со шприц-ручки;
- прокатать шприц-ручку между ладонями 10 раз – важно, чтобы она находилась в горизонтальном положении;
- поднять шприц-ручку вверх и вниз 10 раз, чтобы стеклянный шарик перемещался от одного конца картриджа к другому. Повторить указанные манипуляции до тех пор, пока содержимое картриджа не станет равномерно белым и мутным.

Перед каждой инъекцией следует перемешивать содержимое как минимум 10 раз, пока содержимое картриджа не станет равномерно белым и мутным. После перемешивания следует сразу сделать инъекцию.

Всегда следует проверять, чтобы в картридже оставалось как минимум 12 ЕД инсулина для обеспечения равномерного перемешивания. Если осталось менее 12 ЕД, следует использовать новый НовоМикс® 30 ФлексПен®.

Присоединение иглы

Удалить защитную наклейку с одноразовой иглы. Аккуратно и плотно навинтить иглу на НовоМикс® 30 ФлексПен®. Снять наружный колпачок иглы, но не выбрасывать его. Снять и выбросить внутренний колпачок иглы. Для каждой инъекции использовать новую иглу, чтобы предотвратить заражение. Следует соблюдать осторожность, не сгибать и не повреждать иглу перед использованием. Чтобы избежать случайных уколов, никогда не надевать внутренний колпачок обратно на иглу.

Проверка поступления инсулина

Даже при правильном использовании шприц-ручки, перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха. Для предотвращения попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата:

- набрать 2 ЕД препарата поворотом селектора дозировки;
- держа НовоМикс® 30 ФлексПен® иглой вверх, несколько раз слегка постучать по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа;
- удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажать пусковую кнопку до упора. Селектор дозировки возвратится к нулю. На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, заменить иглу и повторить процедуру, но не более 6 раз. Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна и не подлежит дальнейшему использованию.

Установка дозы

Убедиться, что селектор дозировки установлен в положение "0".

- набрать количество, необходимое для инъекции. Доза может регулироваться вращением селектора дозировки в любом направлении, пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозировки. При вращении селектора дозировки соблюдать осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина. Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже;
- нельзя использовать шкалу остатка для отмеривания дозы инсулина.

Введение инсулина

Ввести иглу под кожу. Пациент должен пользоваться техникой инъекции в соответствии с рекомендациями врача.

Чтобы сделать инъекцию, нажать пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозировки не появится "0". При введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку. При повороте селектора дозировки введения дозы не произойдет. Удерживать пусковую кнопку полностью нажатой до тех пор, пока игла не будет извлечена из-под кожи. После инъекции оставить иглу под кожей не менее 6 сек. Это обеспечит введение полной дозы инсулина. Направить иглу в наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, надеть наружный колпачок и отвинтить иглу. Выбросить иглу, соблюдая меры предосторожности, и закрыть шприц-ручку колпачком.

Следует удалять иглу после каждой инъекции и никогда не хранить НовоМикс® 30 ФлексПен® с присоединенной иглой. В противном случае, возможно вытекание жидкости из НовоМикс® 30 ФлексПен®, что может привести к введению неправильной дозы.

Лица, осуществляющие уход за больным, должны соблюдать предосторожность при удалении и выбрасывании игл во избежание риска случайного укола иглой.

Следует выбрасывать использованный НовоМикс® 30 ФлексПен® с отсоединенной иглой.

НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен только для индивидуального использования.

Хранение и уход

НовоМикс® 30 ФлексПен® разработан для эффективного и безопасного применения и требует осторожного обращения. В случае падения или сильного механического воздействия, возможно повреждение шприц-ручки и вытекание инсулина. Поверхность НовоМикс® 30 ФлексПен® можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружать шприц-ручку в спирт, не мыть и не смазывать ее, т.к. это может повредить механизм. Не допускается повторное заполнение НовоМикс® 30 ФлексПен®.

Меры предосторожности

НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение шприц-ручки НовоМикс® 30 ФлексПен®.

НовоМикс® 30 ФлексПен® нельзя применять, если после перемешивания жидкость не становится однородно белой и мутной.

Следует объяснить пациенту необходимость перемешивания суспензии НовоМикс® 30 ФлексПен® непосредственно перед использованием.

Нельзя применять НовоМикс® 30 ФлексПен®, если он был заморожен.

Пациенты должны быть предупреждены о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции.

Инструкции по использованию НовоМикс® 30 ФлексПен®, которые необходимо дать пациенту

Нельзя использовать НовоМикс® 30 ФлексПен®:

- при аллергии (гиперчувствительности) на инсулин аспарт или любой из компонентов, входящих в состав препарата НовоМикс® 30 ФлексПен®;
- если пациент чувствует приближение гипогликемии;
- в инсулиновых насосах;
- если устройство ФлексПен® было повреждено или разбито, а также, если пациент уронил его;
- если были нарушены условия хранения препарата или он был заморожен;
- если инсулин не становится однородно белым и мутным после перемешивания;
- если в препарате после перемешивания остались белые комочки или если белые частички прилипают ко дну или стенкам картриджа.

Перед использованием препарата следует проверить этикетку, чтобы убедиться в использовании необходимого типа инсулина.

Следует всегда использовать новую иглу для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение.

НовоМикс® 30 ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования.

НовоМикс® 30 ФлексПен® предназначен для п/к инъекций. Никогда не вводить этот инсулин в/в или в/м.

Каждый раз следует менять место инъекции в пределах анатомический области. Это поможет уменьшить риск образования уплотнений и изъязвлений в месте инъекции. Лучшими местами для инъекций являются: передняя брюшная стенка, ягодицы, передняя поверхность бедра или плечо. Инсулин будет действовать быстрее, если он введен в область передней брюшной стенки. Регулярно проводить контроль концентрации глюкозы крови.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, получающих препарат НовоМикс® 30 ФлексПен®, обусловлены, в основном, фармакологическим эффектом инсулина. *Наиболее часто* нежелательным явлением при применении инсулина является *гипогликемия.*

Частота возникновения побочных эффектов на фоне применения препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® изменяется в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии.

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции, отеки и реакции в местах введения препарата (включающие боль, покраснение, крапивницу, воспаление, гематомы, припухлость и зуд, в месте инфекции). Эти симптомы обычно носят временный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию острой болевой невропатии, которая обычно является обратимой.

Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Все представленные ниже побочные эффекты, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто ≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 до < 1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Со стороны иммунной системы	нечасто – крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже; очень редко – анафилактические реакции
Со стороны обмена веществ	очень часто – гипогликемия
Со стороны нервной системы	редко – периферическая невропатия (острая болевая невропатия)
Со стороны органа зрения	нечасто – нарушения рефракции, диабетическая ретинопатия
Со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто – липодистрофия
Общие нарушения	нечасто – отеки
Местные реакции	нечасто – реакции в месте введения

Анафилактические реакции

Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности (в т.ч. генерализованная кожная сыпь, зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднение дыхания, учащенное сердцебиение, снижение АД), которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Гипогликемия является наиболее частым побочным явлением. Она может развиться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать "холодный" пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение.

Клинические исследования показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и контроля гликемии. В ходе клинических исследований не выявлено разницы в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии между пациентами, получающими терапию инсулином аспарт, и пациентами, получающими препараты человеческого инсулина.

Липодистрофия

Сообщалось о нечастых случаях развития липодистрофии. Липодистрофия может развиваться в месте введения препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину аспарт или любому из компонентов препарата.

Не рекомендуется применять препарат у детей в возрасте до 6 лет, т.к. клинические исследования по применению НовоМикс® 30 ФлексПен® у них не проводились.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинический опыт применения НовоМикс® 30 ФлексПен® при беременности ограничен.

Исследования по применению препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® у беременных женщин не проводились. Тем не менее, данные двух рандомизированных контролируемых клинических исследований (соответственно, 157 и 14 беременных, получавших инсулин аспарт и базис-болюсном режиме терапии) не выявили никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с растворимым человеческим инсулином. Кроме того, в клиническом рандомизированном исследовании с участием 27 женщин с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулин аспарт и растворимый человеческий инсулин (инсулин аспарт получали 14 женщин, человеческий инсулин – 13) были продемонстрированы сходные профили безопасности для обоих типов инсулина.

В период возможного наступления и в течение всего срока беременности необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациенток с сахарным диабетом и контролировать концентрацию глюкозы в плазме крови. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и в III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

В период грудного вскармливания препарат можно применять без ограничений. Введение инсулина кормящей матери не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациенту следует принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Гипергликемия

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа, может привести к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней.

Симптомы гипергликемии: чувство жажды, увеличение количества выделяемой мочи, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, а также появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Без соответствующего лечения гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа может приводить к диабетическому кетоацидозу – состоянию, которое является потенциально летальным.

Гипогликемия

Пропуск приема пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка могут привести к гипогликемии. Гипогликемия также может развиться, если введена слишком высокая но отношению к потребности пациента доза инсулина.

По сравнению с двухфазным человеческим инсулином введение препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® оказывает более выраженное гипогликемическое действие в течение 6 ч после введения. В связи с этим, в отдельных случаях, может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или характера питания.

После компенсации углеводного обмена, например, при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Более строгий контроль уровня гликемии у больных может увеличивать риск развития гипогликемии, поэтому увеличение дозы препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем.

Поскольку НовоМикс® 30 ФлексПен® следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих лекарственные средства, замедляющие всасывание пищи.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине.

Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени, нарушении функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.

При переводе пациента на другие типы инсулина, ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться или становиться менее выраженными, по сравнению с таковыми при применении предыдущего типа инсулина.

Перевод пациента с других препаратов инсулина

Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, типа, производителя и вида (человеческий инсулин, аналог человеческого инсулина) препаратов инсулина и/или способа производства может потребоваться изменение дозы. Пациентам, переходящим с других препаратов инсулина на лечение препаратом НовоМикс® 30 ФлексПен®, может потребоваться увеличение частоты инъекций или изменение дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. При необходимости коррекции дозы, она может быть произведена уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения.

Реакции в месте введения

Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомами, отечностью и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы или предотвратить развитие этих реакций. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях может потребоваться отмена препарата НовоМикс® 30 ФлексПен® из-за реакций в месте введения.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что представляет опасность в ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортными средствами и выполнении подобных работ.

Доклинические данные по безопасности

В ходе доклинических исследований не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В тестах in vitro, включавших в себя связывание с инсулином и рецепторами ИФР-1 и влияние на рост клеток, было показано, что свойства инсулина аспарт аналогичны свойствам человеческого инсулина. Результаты исследований также показали, что диссоциация связывания инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами эквивалентна таковой для человеческого инсулина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы инсулина по отношению к потребности пациента.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.

В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0.5 мг до 1 мг глюкагона в/м или п/к (может вводить обученный человек), либо в/в раствор глюкозы (декстрозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в ввести декстрозу в случае, если через 10-15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять богатую углеводами пищу для профилактики рецидива гипогликемии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине.

Гипогликемическое действие препарата усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.

Гипогликемическое действие препарата ослабляют пероральные контрацептивы, ГКС, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, соматропин, даназол, клонидин, блокаторы кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и уменьшать потребность организма в инсулине.

Этанол может усиливать или уменьшать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость

Поскольку исследования совместимость не проводились, НовоМикс® 30 ФлексПен® нельзя смешивать с другими препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в холодильнике при температуре от 2° до 8°С (в холодильнике, вдали от морозильной камеры); не замораживать. Предохранять от воздействия света и тепла. Срок годности – 2 года.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом не хранить в холодильнике. Хранить при температуре не выше 30°С в течение 4 недель. Для защиты от света хранить шприц-ручку с надетым колпачком.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Ново Нордиск ООО
119330 Москва, Ломоносовский пр-т 38, оф. 11
Тел.: (495) 956-11-32; Факс: (495) 956-50-13

НовоРапид® Пенфилл® (NovoRapid® Penfill®)

INSULIN ASPART

зарегистрировано
NOVO NORDISK A/S (Дания)
произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)
или Novo Nordisk Producao Farmaceutica do Brasil Ltda (Бразилия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к и в/в введения прозрачный, бесцветный.

1 мл

инсулин аспарт .... 100 ЕД*

Вспомогательные вещества: глицерол, фенол, метакрезол, цинка хлорид, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид, вода д/и.

* *1 ЕД соответствует 35 мкг безводного инсулина аспарт.*

3 мл – картриджи стеклянные (5) – блистеры (1) – пачки картонные.

Указатель фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

НовоРапид® ФлексПен®
(NovoRapid® FlexPen®)

INSULIN ASPART

зарегистрировано
NOVO NORDISK A/S (Дания)
произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)
или Novo Nordisk Producao Farmaceutica do Brasil Ltda
(Бразилия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к и в/в введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
инсулин аспарт	100 ЕД (3.5 мг)

Вспомогательные вещества: глицерол – 16 мг, фенол – 1.5 мг, метакрезол – 1.72 мг, цинка хлорид – 19.6 мкг, натрия хлорид – 0.58 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 1.25 мг, натрия гидроксид 2М – около 2.2 мг, хлористоводородная кислота 2М – около 1.7 мг, вода д/и – до 1 мл.

3 мл (300 ЕД) – картриджи стеклянные (1) – шприц-ручки мультидозовые одноразовые для многократных инъекций (5) – пачки картонные.

5×3 мл
НовоРапид®
ФлексПен®
100 ЕД/мл
Инсулин аспарт
Раствор для подкожного и внутривенного введения
Предварительно заполненные шприц-ручки
Основной способ введения - подкожно
ФлексПен® - зарегистрированное торговое название одноразовых, предварительно заполненных шприц-ручек для многократных инъекций инсулина компании Ново Нордиск
Иглы НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм разработаны для использования с НовоРапид® ФлексПен®
Иглы в данную упаковку не входят
NovoRapid®
FlexPen®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемический препарат, аналог человеческого инсулина короткого действия, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae, в котором аминокислота пролин в положении B28 замещена на аспарагиновую кислоту.

Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Замещение аминокислоты пролин в положении B28 на аспарагиновую кислоту в инсулине аспарт снижает тенденцию молекул к образованию гексамеров, которая наблюдается в растворе обычного инсулина. В связи с этим инсулин аспарт гораздо быстрее всасывается из подкожно-жировой клетчатки и начинает действовать гораздо быстрее, чем растворимый человеческий инсулин. Инсулин аспарт сильнее снижает уровень глюкозы крови в первые 4 ч после приема пищи, чем растворимый человеческий инсулин.

Продолжительность действия инсулина аспарт после п/к введения короче, чем растворимого человеческого инсулина.

После п/к введения действие препарата начинается в течение 10-20 мин после введения. Максимальный эффект наблюдается через 1-3 ч после инъекции. Продолжительность действия препарата составляет 3-5 ч.

В клинических исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом 1 типа показано снижение риска ночной гипогликемии при введении инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином. Риск дневной гипогликемии достоверно не повышался.

Инсулин аспарт является эквипотенциальным растворимому человеческому инсулину на основании показателей молярности.

В клинических исследованиях с участием взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 типа показано, что при введении инсулина аспарт наблюдается более низкий постпрандиальный уровень глюкозы крови по сравнению с растворимым человеческим инсулином.

Было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина у пожилых больных сахарным диабетом типа 2 (19 больных в возрасте 65-83 лет, средний возраст 70 лет). Относительные отличия фармакодинамических свойств между инсулином аспарт и растворимым человеческим инсулином у пожилых пациентов были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом.

При применении инсулина аспарт у детей и подростков показаны сходные результаты длительного контроля уровня глюкозы по сравнению с растворимым человеческим инсулином. Клиническое исследование с использованием растворимого человеческого инсулина до приема пищи и инсулина аспарт после приема пищи, было проведено у детей в возрасте от 2 до 6 лет (26 пациентов); а также фармакокинетическое/фармакодинамическое исследование с введением однократной дозы было проведено у детей 6-12 лет и подростков 13-17 лет. Фармакодинамический профиль инсулина аспарт у детей был сходен с таковым у взрослых пациентов.

Клинические исследования сравнительной безопасности и эффективности инсулина аспарт и человеческого инсулина при лечении беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа (322 обследованных: 157 – получали инсулин аспарт, 165 – получали человеческий инсулин) не выявили никакого негативного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного. Дополнительные клинические исследования у 27 женщин с гестационным сахарным диабетом, получавших инсулин аспарт (14 пациенток) и человеческий инсулин (13 пациенток) свидетельствуют о сопоставимости профилей безопасности наряду со значительным улучшением контроля уровня глюкозы после приема пищи при лечении инсулином аспарт.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После п/к введения инсулина аспарт T_{max} в плазме крови в среднем в 2 раза меньше, чем после введения растворимого человеческого инсулина. C_{max} в плазме крови в среднем составляет 492±256 пмоль/л и достигается через 40 мин после п/к введения в дозе 0.15 ЕД/кг массы тела пациентам с сахарным диабетом 1 типа. Концентрация инсулина возвращается к исходному уровню через 4-6 ч после введения препарата. Скорость абсорбции несколько ниже у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что приводит к более низкой C_{max} (352±240 пмоль/л) и более позднему T_{max} (60 мин). Внутрииндивидуальная вариабельность по T_{max} существенно ниже при использовании инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином, тогда как указанная вариабельность в величине C_{max} для инсулина аспарт больше.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Дети (6-12 лет) и подростки (13-17 лет) с сахарным диабетом 1 типа: абсорбция инсулина аспарт происходит быстро в обеих возрастных группах с T_{max}, аналогичным таковому у взрослых. Однако имеются отличия C_{max} в двух возрастных группах, что подчеркивает важность индивидуального дозирования препарата.

Пожилые: относительные различия фармакокинетики между инсулином аспарт и растворимым человеческим инсулином у пожилых больных (65-83 лет, средний возраст 70 лет) сахарным диабетом 2 типа были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых больных сахарным диабетом. У пожилых пациентов наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что приводило к замедлению T_{max} (82 (вариабельность: 60-120 мин), тогда как C_{max} была одинаковой с таковой, наблюдаемой у более молодых больных сахарным диабетом 2 типа и немного меньше, чем у больных сахарным диабетом 1 типа.

Недостаточность функции печени: было проведено исследование фармакокинетики при введении однократной дозы инсулина аспарт 24 пациентам, функция печени которых находится в диапазоне от нормальной до тяжелой формы нарушения. У лиц с нарушением функции печени скорость абсорбции инсулина аспарт была снижена и более непостоянной, результатом чего было замедление T_{max} с примерно 50 мин у лиц с нормальной функцией печени до примерно 85 мин у лиц с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести. AUC, C_{max} и общий клиренс препарата были схожими у лиц со сниженной и нормальной функцией печени.

Недостаточность функции почек: было проведено исследование фармакокинетики инсулина аспарт у 18 пациентов, функция почек которых колебалась от нормальной до тяжелой формы нарушения. Не было обнаружено явного влияния величины клиренса креатинина на AUC, C_{max}, T_{max} инсулина аспарт. Данные ограничивались показателями для лиц с нарушениями функции почек средней и тяжелой формы. Лица с почечной недостаточностью, требующей проведения диализа, не были включены в исследование.

Доклинические данные по безопасности:

В ходе доклинических исследований не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В тестах in vitro, включая связывание с рецепторами инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1, а также влияние на рост клеток, характер поведения инсулина аспарт очень схож с таковым человеческого инсулина. Результаты исследований также показали, что диссоциация связывания инсулина аспарт с рецептором инсулина эквивалентна таковой для человеческого инсулина.

ПОКАЗАНИЯ

– сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

НовоРапид® ФлексПен® представляет собой быстродействующий аналог инсулина. Доза НовоРапид® ФлексПен® определяется врачом индивидуально в соответствии с потребностями пациента.

Обычно препарат используют в сочетании с препаратами инсулина средней продолжительности или длительного действия, которые вводят как минимум 1 раз/сут. Для достижения оптимального контроля гликемии рекомендуется регулярно измерять концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина. Обычно индивидуальная суточная потребность в инсулине у **взрослых и детей** составляет от 0.5 до 1 ЕД/кг массы тела. При введении препарата перед едой, потребность в инсулине может обеспечиваться препаратом НовоРапид® ФлексПен® на 50-70%, оставшаяся потребность в инсулине обеспечивается инсулином продленного действия.

Повышение физической активности пациента, изменение привычного питания или сопутствующие заболевания могут привести к необходимости коррекции дозы.

НовоРапид® ФлексПен® имеет более быстрое начало и меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин. Благодаря более быстрому началу действия НовоРапид® ФлексПен® следует вводить, как правило, непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить вскоре после приема пищи.

Благодаря меньшей продолжительности действия по сравнению с человеческим инсулином, риск развития ночных гипогликемий у пациентов, получающих НовоРапид® ФлексПен®, ниже.

Как и при применении других инсулинов, у **пациентов пожилого возраста** и **пациентов с почечной или печеночной недостаточностью** следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально.

Применять НовоРапид® ФлексПен® вместо растворимого человеческого инсулина у **детей** предпочтительно в том случае, когда необходимо быстрое начало действия препарата, например, когда ребенку трудно соблюдать необходимый интервал времени между инъекцией и приемом пищи.

При **переводе пациента с других препаратов инсулина** на НовоРапид® ФлексПен®, может потребоваться коррекция дозы НовоРапид® ФлексПен® и базального инсулина.

Меры предосторожности при использовании

НовоРапид® ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки.

НовоРапид® ФлексПен® нельзя использовать, если он перестал быть прозрачным и бесцветным, или если он был заморожен. Следует предупредить пациента о необходимости выбрасывать иглу после каждой инъекции.

НовоРапид® можно использовать в инсулиновых насосах. Трубки, внутренняя поверхность которых выполнена из полиэтилена или полиолефина, были проконтролированы и признаны пригодными для использования в насосах. В экстренных случаях (госпитализация, неисправность устройства для введения инсулина) НовоРапид® для введения пациенту можно извлечь из ФлексПен® с помощью инсулинового шприца U100.

Следует предупредить пациента о том, в каких случаях нельзя использовать НовоРапид® ФлексПен®:
- при аллергии (гиперчувствительности) к инсулину аспарт или любому другому компоненту препарата;
- если начинается гипогликемия;
- если ФлексПен® роняли, или он поврежден или раздавлен;
- если были нарушены условия хранения препарата или он был заморожен;
- если инсулин перестал быть прозрачным и бесцветным.

Перед применением НовоРапид® ФлексПен® пациент должен:
- проверить этикетку, чтобы убедиться, что выбран правильный тип инсулина;
- всегда использовать новую иглу для каждой инъекции, чтобы предотвратить заражение;
- помнить, что НовоРапид® ФлексПен® и иглы предназначены только для индивидуального использования;
- никогда не вводить препарат инсулина в/м;
- каждый раз менять место инъекции в пределах анатомической области, это поможет уменьшить риск образования уплотнений и изъязвлений в месте ведения;
- регулярно измерять концентрацию глюкозы в крови.

Правила введения препарата

П/к введение

НовоРапид® ФлексПен® вводят п/к в область передней брюшной стенки, бедро, плечо, дельтовидную или ягодичную область. Места инъекций в пределах одного и того же участка тела следует регулярно менять для уменьшения риска развития липодистрофии. Как и при применении всех препаратов инсулина, п/к введение в переднюю брюшную стенку обеспечивает более быстрое всасывание по сравнению с введением в другие места. Продолжительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Тем не менее, более быстрое начало действия по сравнению с растворимым человеческим инсулином сохраняется независимо от локализации места инъекции.

НовоРапид® можно использовать для продолжительных п/к инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых насосах, разработанных для инфузий инсулина. ППИИ следует производить в переднюю брюшную стенку. Места инфузий следует периодически менять. При использовании инсулинового насоса для инфузий, НовоРапид® не следует смешивать с другими типами инсулинов.

Пациенты, использующие ППИИ, должны быть полностью обучены пользованию насосом, соответствующим резервуаром и системой трубок для насоса. Инфузионный набор (трубка и катетер) следует заменять в соответствии с руководством пользователя, прилагаемом к инфузионному набору. Пациенты, получающие НовоРапид® с помощью ППИИ, должны иметь в наличии дополнительный инсулин на случай поломки инфузионной системы.

В/в введение

При необходимости, НовоРапид® можно вводить в/в, но только квалифицированным медицинским персоналом. Для в/в введения используются инфузионные системы с препаратом НовоРапид® 100 ЕД/мл с концентрацией от 0.05 ЕД/мл до 1 ЕД/мл инсулина аспарт в 0.9% растворе хлорида натрия; 5% растворе декстрозы или 10% растворе декстрозы, содержащем 40 ммоль/л хлорида калия, с использованием полипропиленовых контейнеров для инфузий. Данные растворы стабильны при комнатной температуре в течение 24 ч. Несмотря на стабильность в течение некоторого времени, определенное количество инсулина изначально абсорбируется материалом инфузионной системы. Во время инфузий инсулина необходимо постоянно контролировать концентрацию глюкозы крови.

Использование шприц-ручки

НовоРапид® ФлексПен® – это инсулиновая шприц-ручка с дозатором и цветовой кодировкой. Вводимая доза инсулина, в пределах от 1 до 60 ЕД, может изменяться с шагом в 1 ЕД. НовоРапид® ФлексПен® разработан для использования с иглами НовоФайн® и НовоТвист® длиной до 8 мм. В качестве меры предосторожности всегда следует носить с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения НовоРапид® ФлексПен®.

Перед началом использования шприц-ручки

1.Проверить этикетку, чтобы убедиться, что НовоРапид® ФлексПен® содержит необходимый тип инсулина.

2. Снять колпачок со шприц-ручки.

3. Удалить защитную наклейку с одноразовой иглы. Аккуратно и плотно навинтить иглу на НовоРапид® ФлексПен®. Снять наружный колпачок с иглы, но не выбрасывать его. Снять и выбросить внутренний колпачок иглы.

Для каждой инъекции использовать новую иглу, чтобы предотвратить заражение. Не сгибать и не повреждать иглу перед использованием. Чтобы избежать случайных уколов, никогда не надевать внутренний колпачок обратно на иглу.

Проверка поступления инсулина

Даже при правильном использовании шприц-ручки, перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха. Для предотвращения попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата следует:

1. Набрать 2 ЕД препарата поворотом селектора дозировки.

2. Держа НовоРапид® ФлексПен® иглой вверх, несколько раз слегка постучать по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.

3. Удерживая НовоРапид® ФлексПен® иглой вверх, нажать пусковую кнопку до упора. Селектор дозировки возвратится к "0".

На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, заменить иглу и повторить процедуру, но не более 6 раз. Если инсулин не поступает из иглы, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна и не подлежит дальнейшему использованию.

Установка дозы

Селектор дозировки должен быть установлен в положение "0".

Набрать количество единиц, необходимое для инъекции. Доза может регулироваться вращением селектора дозировки в любом направлении, до тех пор, пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозировки. При вращении селектора дозировки соблюдать осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку, во избежание выброса дозы инсулина. Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже.

Нельзя использовать шкалу остатка для отмеривания дозы инсулина.

Введение инсулина

1. Ввести иглу п/к. Пациент должен использовать технику инъекции, рекомендованную врачом. Чтобы сделать инъекцию, нажать пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозировки не появится "0". При введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку. При повороте селектора дозировки введения дозы не произойдет.

2. При извлечении иглы из-под кожи удерживать пусковую кнопку полностью нажатой. После инъекции оставить иглу под кожей не менее 6 сек. Это обеспечит введение полной дозы инсулина.

3. Направить иглу в наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, надеть колпачок и отвинтить иглу. Выбросить иглу, соблюдая меры предосторожности, и закрыть шприц-ручку колпачком.

Следует удалять иглу после каждой инъекции и никогда не хранить НовоРапид® ФлексПен® с присоединенной иглой. В противном случае, возможно вытекание жидкости из НовоРапид® ФлексПен®, что может привести к неправильной дозировке.

Лица, осуществляющие уход за больным, должны соблюдать осторожность при удалении и выбрасывании игл во избежание риска случайного укола иглой.

Следует выбрасывать использованный НовоРапид® ФлексПен® с отсоединенной иглой.

НовоРапид® ФлексПен® предназначен только для индивидуального использования.

Хранение и уход

НовоРапид® ФлексПен® разработан для эффективного и безопасного применения и требует осторожного обращения. В случае падения или сильного механического воздействия, возможно повреждение шприц-ручки и вытекание инсулина. Поверхность НовоРапид® ФлексПен® можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружать шприц-ручку в спирт, не мыть и не смазывать ее, т.к. это может повредить механизм. Не допускается повторное заполнение НовоРапид® ФлексПен®.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, получающих НовоРапид® ФлексПен®, являются, в основном, дозозависимыми и обусловлены фармакологическим эффектом инсулина. *Наиболее часто* встречающимся нежелательным явлением при применении инсулина является *гипогликемия*.

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции, отеки и реакции в местах введения препарата (боль, покраснение, крапивница, воспаление, гематома, припухлость и зуд в месте инъекции). Эти симптомы обычно носят транзиторный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию острой болевой невропатии, которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Все представленные в таблице побочные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Аллергические реакции	
нечасто	крапивница кожная сыпь
очень редко	анафилактические реакции
Со стороны обмена веществ	
очень часто	гипогликемия
Со стороны нервной системы	
редко	периферическая невропатия (острая болевая невропатия)
Со стороны органа зрения	
нечасто	нарушения рефракции, диабетическая ретинопатия
Со стороны кожи и подкожных тканей	
нечасто	липодистрофия
Прочие	
нечасто	отеки, реакции в месте введения

Анафилактические реакции

Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности (в т.ч. генерализованная кожная сыпь, зуд, повышенное потоотделение, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение АД), которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Гипогликемия является наиболее частым побочным явлением. Она может развиться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать "холодный пот", бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение. Клинические исследования показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и контроля гликемии. В ходе клинических исследований не выявлено разницы в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии между пациентами, получающими терапию инсулином аспарт, и пациентами, получающими препараты человеческого инсулина.

Липодистрофия

Сообщалось о нечастых случаях развития липодистрофии. Липодистрофия может развиваться в месте введения препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к инсулину аспарт и другим компонентам препарата.

Не рекомендуется применять препарат НовоРапид® ФлексПен® у детей в возрасте до 2 лет, т.к. клинические исследования у детей младше 2 лет не проводились.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

НовоРапид® ФлексПен® можно назначать при беременности. В двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (157+14 обследованных беременных) не выявлено никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с человеческим инсулином.

Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы в крови и мониторинг беременных женщин с сахарным диабетом (1 типа, 2 типа или гестационный диабет) в течение всей беременности, а также в период возможного наступления беременности. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

В период грудного вскармливания НовоРапид® ФлексПен® можно применять без ограничений, т.к. введение инсулина кормящей женщине не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Гипергликемия

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа, может привести к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Как правило, симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. Симптомами гипергликемии являются тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, увеличение количества выделяемой мочи, жажда и потеря аппетита, а также появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Без соответствующего лечения гипергликемия может привести к смерти.

Гипогликемия

Пропуск приема пищи, незапланированная повышенная физическая нагрузка или слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина могут привести к гипогликемии.

После компенсации углеводного обмена, например, при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем больные должны быть проинформированы.

Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Следствием фармакодинамических особенностей аналогов инсулина короткого действия является то, что развитие гипогликемии при их применении может начинаться раньше, чем при применении растворимого человеческого инсулина.

Поскольку НовоРапид® ФлексПен® следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих лекарственные средства, замедляющие всасывание пищи.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени, нарушении функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.

При переводе пациента на другие типы инсулина, ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут становиться менее выраженными, по сравнению с таковыми при использовании предыдущего типа инсулина.

Перевод больного с других препаратов инсулина

Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, типа, производителя и вида (человеческий инсулин, инсулин животного происхождения, аналог человеческого инсулина) препаратов инсулина и/или метода изготовления может потребоваться изменение дозы или увеличение частоты инъекций по сравнению с ранее применявшимися препаратами инсулина. При необходимости коррекции дозы, она может быть произведена уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения.

Реакции в месте введения

Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомой, отечностью и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области может уменьшить симптомы или предотвратить развитие реакций. В очень редких случаях может потребоваться отмена НовоРапид® ФлексПен®.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с машинами и механизмами). Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено.

Симптомы: гипогликемия, которая может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы по отношению к потребности пациента.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты. В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 500 мкг до 1 мг глюкагона в/м или п/к (может вводить обученный человек), либо в/в раствор глюкозы (декстрозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в ввести декстрозу в случае, если через 10-15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять богатую углеводами пищу для профилактики рецидива гипогликемии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, ГКС, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, соматропин, даназол, клонидин, блокаторы кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность в инсулине.

Этанол может как усиливать, так и снижать гипогликемический эффект инсулина.

Фармацевтическая несовместимость

Лекарственные средства, содержащие тиоловую или сульфитную группы, при добавлении к препарату НовоРапид® ФлексПен® могут вызывать разрушение инсулина аспарт. Препарат НовоРапид® ФлексПен® не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Исключение составляют инсулин-изофан и растворы для инфузий, перечисленные выше.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить при температуре от 2° до 8°С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой; не замораживать. Для защиты от света хранить шприц-ручку с надетым колпачком. Срок годности – 30 мес.

НовоРапид® ФлексПен® следует предохранять от воздействия избыточного тепла и света.

Используемую или переносимую в качестве запасной шприц-ручку с препаратом не хранить в холодильнике. Хранить при температуре не выше 30°С. Использовать в течение 4 недель.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Ново Нордиск ООО
119330 Москва, Ломоносовский пр-т 38, оф. 11
Тел.: (495) 956-11-32; Факс: (495) 956-50-13

НовоСэвен® (NovoSeven®)

EPTACOG ALFA (ACTIVATED)

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения белого цвета; приложенный растворитель – прозрачный или почти прозрачный; приготовленный раствор – бесцветный, почти прозрачный.

1 фл.

эптаког альфа (активированный)...... 1 мг (50 КЕД*)

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 2.34 мг, кальция хлорида дигидрат – 1.47 мг, глицилглицин – 1.32 мг, полисорбат 80 – 0.07 мг, метионин – 0.5 мг, сахароза – 10 мг, маннитол – 25 мг.

Растворитель: гистидин – 1.705 мг, вода д/и – до 1.1 мл.

Флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (фл. 1 шт.) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения белого цвета; приложенный растворитель – прозрачный или почти прозрачный; приготовленный раствор – бесцветный, почти прозрачный.

1 фл.

эптаког альфа (активированный) ....2 мг (100 КЕД*)

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 4.68 мг, кальция хлорида дигидрат – 2.94 мг, глицилглицин – 2.64 мг, полисорбат 80 – 0.14 мг, метионин – 1 мг, сахароза – 20 мг, маннитол – 50 мг.

Растворитель: гистидин – 3.255 мг, вода д/и – до 2.1 мл.

Флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (фл. 1 шт.) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения белого цвета; приложенный растворитель – прозрачный или почти прозрачный; приготовленный раствор – бесцветный, почти прозрачный.

1 фл.

эптаког альфа (активированный) .... 5 мг (250 КЕД*)

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 11.7 мг, кальция хлорида дигидрат – 7.35 мг, глицилглицин – 6.6 мг, полисорбат 80 – 0.35 мг, метионин – 2.5 мг, сахароза – 50 мг, маннитол – 125 мг.

Растворитель: гистидин – 8.06 мг, вода д/и – до 5.2 мл.

Флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (фл. 1 шт.) – пачки картонные.

** 1 КЕД соответствует 1000 МЕ (Международных Единиц).*

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

НОЛИПРЕЛ® А (NOLIPREL® A)

PERINDOPRIL, INDAPAMIDE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, с риской на обеих сторонах.

	1 таб.
периндоприла аргинин	2.5 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	1.6975 мг
индапамид	625 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 74.455 мг, магния стеарат – 450 мкг, мальтодекстрин – 9 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 270 мкг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 2.7 мг.

Состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 87 мкг, премикс для пленочной оболочки белого цвета SEPIFILM 37781 RBC (глицерол – 4.5%, гипромеллоза – 74.8%, макрогол 6000 – 1.8%, магния стеарат – 4.5%, титана диоксид (E171) – 14.4%) – 2.913 мг.

14 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Нолипрел®А
2.5мг + 0.625мг
Периндоприла аргинин + Индапамид
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток
SERVIER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологическое действие препарата обусловлено сочетанием отдельных свойств каждого из компонентов.

Механизм действия

Нолипрел® А

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл снижает секрецию альдостерона, по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови, при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца, снижение ОПСС, увеличение сердечного выброса, повышение мышечного периферического кровотока.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая АД.

Антигипертензивное действие

Нолипрел® А

Нолипрел® А оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое АД как в положении "стоя", так и "лежа". Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома "отмены".

Нолипрел® А уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицеридов).

Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2.5 мг периндоприла аргинина)/индапамидом 0.625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг 1 раз/сут, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2.5 мг, или эналаприла до 40 мг 1 раз/сут, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2.5 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м^2, гликозилированный гемоглобин (HbA$_{1c}$) 7.5%, АД 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA$_{1c}$ < 6.5%).

У 83% пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32% и 10% – макро- и микрососудистые осложнения, у 27% – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90% пациентов – гипогликемические средства для приема внутрь (47% пациентов – в монотерапии, 46% – терапию двумя препаратами, 7% – терапию тремя препаратами). 1% пациентов получал инсулинотерапию, 9% – только диетотерапию.

Производные сульфонилмочевины принимали 72% пациентов, метформин – 61%. В качестве сопутствующей терапии 75% пациентов получали гипотензивные средства, 35% пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 28%), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47%).

После 6 недель вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон® МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сут или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4.8 лет, средний HbA$_{1c}$ 6.5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA$_{1c}$ 7.3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития осложнений со стороны почек на 11%.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС.

Индапамид уменьшает ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические параметры периндоприла и индапамида при комбинации не меняются по сравнению с их раздельным применением.

Периндоприл

Всасывание и метаболизм

После приема внутрь периндоприл быстро абсорбируется. Биодоступность составляет 65-70%. Приблизительно 20% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в активный метаболит периндоприлат. C$_{max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч. При приеме препарата во время еды уменьшается превращение периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

Распределение и выведение

Связывание с белками плазмы составляет менее 30% и зависит от концентрации периндоприла в плазме крови. Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого эффективный T$_{1/2}$ составляет 25 ч. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а T$_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом, равновесное состояние достигается через 4 сут. Периндоприл проникает через плацентарный барьер.

Периндоприлат выводится из организма почками. T$_{1/2}$ периндоприлата составляет 3-5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с почечной недостаточностью и с сердечной недостаточностью.

Клиренс периндоприлата при диализе составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменяется у больных с циррозом печени: печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Однако количество образовавшегося периндоприлата не изменяется, поэтому коррекция дозы препарата не требуется.

Индапамид

Всасывание

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. C$_{max}$ в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – 79%.

Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме.

Выведение

T$_{1/2}$ составляет 14-24 ч (в среднем 19 ч). Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика индапамида не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия;
- для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

При *эссенциальной гипертензии* назначают по 1 таб. препарата Нолипрел® А 1 раз/сут.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Нолипрел® А сразу после монотерапии.

Пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа для снижения риска развития микрососудистых осложнений (со стороны почек) и макрососудистых осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний назначают по 1 таб. Нолипрел® А 1 раз/сут. Через 3 месяца терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы до 2 таб. Нолипрел® А 1 раз/сут (или по 1 таб. Нолипрел® А форте 1 раз/сут).

Пациентам пожилого возраста терапию следует начинать после контроля функции почек и АД.

Препарат противопоказан **пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК<30 мл/мин).** Для **пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин)** рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в виде монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А. **Пациентам с КК≥60 мл/мин,** коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль уровня креатинина и калия в плазме крови.

Препарат противопоказан **пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.** При **умеренно выраженной печеночной недостаточности** коррекции дозы не требуется.

Нолипрел® А не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 4% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А развивается гипокалиемия (уровень калия <3.4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. В определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию.

Со стороны нервной системы: часто – парестезии, головная боль, головокружение, астения, вертиго; нечасто – нарушение сна, лабильность настроения; очень редко – спутанность сознания; неуточненной частоты – обморок.

Со стороны органов чувств: часто - нарушение зрения, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко – нарушения ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска; неуточненной частоты – аритмии типа "пируэт" (возможно, с летальным исходом).

Со стороны дыхательной системы: часто – на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены, одышка; нечасто – бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея; очень редко – ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха, панкреатит; неуточненной частоты – печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью, гепатит.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь; нечасто – ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница, реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям, пурпура. У пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания; очень редко – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – почечная недостаточность; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – импотенция.

Со стороны организма в целом: часто – астения, нечасто – повышенное потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия (чаще преходящая); незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; редко – гиперкальциемия; неуточненной частоты – увеличение QT интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночных ферментов, гипокалиемия (особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска), гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии, одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).

Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований

Отмеченные в ходе исследования ADVANCE побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации периндоприла и индапамида. Серьезные нежелательные явления были отмечены у некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалиемия (0.1%), острая почечная недостаточность (0.1%), артериальная гипотензия (0.1%) и кашель (0.1%).

У трех пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин);
- гипокалиемия;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- одновременный прием антиаритмических средств, которые могут вызывать желудочковую аритмию типа "пируэт";
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, к индапамиду и сульфонамидам, а также к другим вспомогательным компонентам препарата.

Не рекомендуется одновременный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и при гиперкалиемии.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат не следует применять у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточности и у пациентов, находящихся на гемодиализе.

С *осторожностью* следует назначать препарат при системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапии иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетении костномозгового кроветворения, сниженном ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардии, цереброваскулярных заболеваниях, реноваскулярной гипертензии, сахарном диабете, хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по классификации NYHA), гиперурикемии (особенно сопровождающейся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильности АД; проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран, десенсибилизации, перед процедурой афереза ЛПНП; при состоянии после трансплантации почек; стенозе аортального клапана/гипертрофической кардиомиопатии; наличии лактазной недостаточности, галактоземии или синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции; а также пациентам пожилого возраста или пациентам в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию.

Препарат не следует применять в I триместре беременности.

Соответствующих контролируемых исследований ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в I триместре беременности свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя.

Нолипрел® А противопоказан во II и III триместрах беременности.

Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление образования костного вещества черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фето-плацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала препарат Нолипрел® А во II или III триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния черепа и функции почек. У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем.

Нолипрел® А противопоказан в период лактации.

Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком. Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха.

Поскольку применение периндоприла и индапамида в период лактации может вызвать тяжелые осложнения у грудного ребенка, необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нолипрел® А

Применение препарата Нолипрел® А не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших разрешенных для применения дозах. В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенного риска идиосинкразии. Для сведения к минимуму такого риска, следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) данная комбинация противопоказана.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего нарушения функции почек на фоне терапии Нолипрелом А могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 мес. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом артерии единственной почки и двусторонним стенозом почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения уровня электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови. При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Содержание калия

Сочетание периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью. Как и при приеме любого антигипертензивного препарата в сочетании с диуретиком, при лечении данной комбинацией следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого лекарственного средства и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия). После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно. Для избежания развития подобных реакций рекомендуется строго следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно соотносить фактор польза/риск.

Ангионевротический отек (отек Квинке)

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ, в т.ч. периндоприла, развивается ангионевротический отек лица, конечностей, рта, языка, глотки и/или гортани. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием периндоприла и обеспечить контроль состояния пациента до полного исчезновения отека. Если отек затрагивает только лицо и рот, то проявления обычно проходят без специального лечения, однако для более быстрого купирования симптомов можно применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, глотки или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. В таком случае следует немедленно ввести эпинефрин (адреналин) п/к в дозе 1:1000 (от 0.3 до 0.5 мл) и принять другие меры неотложной помощи. У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, имеется повышенный риск развития отека Квинке при приеме этих препаратов.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (в т.ч. пчелиным, осиным). Ингибиторы АПФ необходимо с осторожностью назначать пациентам, склонным к аллергическим реакциям и проходящим процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения препарата пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактических реакций можно избежать путем временной отмены препарата не менее чем за 24 ч до начала курса десенсибилизирующей терапии.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана, у пациентов при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран могут развиваться угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ, по меньшей мере, за 24 ч до процедуры афереза.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, нарушения водно-электролитного баланса)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении уровня электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом. Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением уровня креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и концентрацию калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Пациенты с установленным атеросклерозом

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, но с особой осторожностью препарат следует применять у пациентов с ИБС или недостаточностью мозгового кровообращения. В таких случаях лечение следует начинать с низкой дозы.

Реноваскулярная гипертензия

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно. Лечение препаратом Нолипрел® А пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия) и больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения уровня калия) лечение препаратом следует начинать с низких доз и проводить под постоянным контролем врача.

У пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью не следует отменять бета-адреноблокаторы: ингибиторы АПФ следует применять вместе с бета-адреноблокаторами.

Анемия

Анемия может развиваться у пациентов, перенесших трансплантацию почки, или у пациентов, находящиеся на гемодиализе. Чем выше был исходный уровень гемоглобина, тем более выражено его снижение. Данный эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ. Снижение содержания гемоглобина незначительно, оно наступает в течение первых 6 мес лечения, а затем стабилизируется. При отмене лечения уровень гемоглобина полностью восстанавливается. Лечение может быть продолжено под контролем картины периферической крови.

Хирургическое вмешательство/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Аортальный стеноз/Гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно быстрое развитие некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ пациенту следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Использование в педиатрии

Не следует назначать Нолипрел® А **детям и подросткам в возрасте до 18 лет**, т.к. эффективность и безопасность применения у данной категории пациентов не установлены.

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Нарушения водно-электролитного баланса

До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста.

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3.4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: лиц пожилого возраста, истощенных пациентов или получающих сочетанную медикаментозную терапию, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий. К группе повышенного риска также относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно аритмии типа "пируэт", которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств.

Содержание глюкозы в крови

Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота

У пациентов с высоким содержанием мочевой кислоты в крови на фоне терапии Нолипрелом А повышается частота возникновения приступов подагры.

Функция почек и диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц ниже 2.5 мг/дл или 220 мкмоль/л). В начале лечения диуретиком у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность неопасна для пациентов с неизмененной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками, рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Действие веществ, входящих в состав препарата Нолипрел® А, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Нарушения водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: промывание желудка и/или введение активированного угля, последующая коррекция водно-электролитного баланса. При значительном снижении АД следует перевести больного в горизонтальное положение с приподнятыми ногами. При необходимости проводить коррекцию гиповолемии – в/в вливание физиологического раствора. Периндоприлат может быть удален из организма с помощью диализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявлений токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует постоянно контролировать содержание лития в плазме крови.

Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВС может привести к снижению диуретического, натрийуретического и антигипертензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек в начале лечения.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Кортикостероиды, тетракозактид: снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Периндоприл

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин: указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

Сочетание препаратов, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Диуретики (тиазидные и "петлевые"): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к артериальной гипотензии.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов, получающих в/в препарат золота (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Индапамид

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызвать аритмию типа "пируэт": из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа "пируэт", например, антиаритмическими средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами; риск развития гипокалиемии, при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно "петлевых", при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества: обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция: при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Специальных условий хранения не требуется. Срок годности – 3 года. Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ (NOLIPREL® A FORTE)

PERINDOPRIL, INDAPAMIDE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые.

	1 таб.
периндоприла аргинин	5 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	3.395 мг
индапамид	1.25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 71.33 мг, магния стеарат – 450 мкг, мальтодекстрин – 9 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 270 мкг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 2.7 мг.

Состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 87 мкг, премикс для пленочной оболочки белого цвета SEPIFILM 37781 RBC (глицерол – 4.5%, гипромеллоза – 74.8%, макрогол 6000 – 1.8%, магния стеарат – 4.5%, титана диоксид (E171) – 14.4%) – 2.913 мг.

14 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Нолипрел®А форте
5мг + 1.25мг
Периндоприла аргинин + Индапамид
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток
SERVIER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нолипрел® А форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индаламид.

Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А форте сочетают в себе отдельные свойства каждого из компонентов.

Механизм действия

Нолипрел® А форте

Комбинация периндоприла и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия и жидкости или развитием рефлекторной тахикардии. Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез и снижая АД.

Антигипертензивное действие

Нолипрел® А форте

Нолипрел® А форте оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на диастолическое, так и на систолическое АД в положении стоя и лежа.

Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.

Нолипрел® А форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка (ГТЛЖ), улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов).

Доказано влияние применения комбинации периндоприла и индапамида на ГТЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2.5 мг периндоприла аргинина)/индапамидом 0.625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг 1 раз/сут, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2.5 мг, или эналаприла до 40 мг 1 раз/сут, отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2.5 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м^2, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) 7.5%, АД 145/81 мм рт.ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии гликемического контроля, так и стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой $HbA_{1c} < 6.5\%$).

У 83% пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32% и 10% – макро- и микрососудистые осложнения, у 27% – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90% пациентов – гипогликемические средства для приема внутрь (47% пациентов – в монотерапии, 46% – терапию двумя препаратами, 7% – терапию тремя препаратами). 1% пациентов получал инсулинотерапию, 9% – только диетотерапию.

Производные сульфонилмочевины принимали 72% пациентов, метформин – 61%. В качестве сопутствующей терапии 75% пациентов получали гипотензивные средства, 35% пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 28%), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47%).

После 6 недель вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (Диабетон® МВ с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сут или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4.8 лет, средний HbAlc 6.5%) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbAlc 7.3%) показано значимое снижение на 10% относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14%, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21%, микроальбуминурии на 9%, макроальбуминурии на 30% и развития осложнений со стороны почек на 11%.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие. Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС. Индапамид уменьшает ГТЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические параметры периндоприла и индапамида при комбинации не меняются по сравнению с их раздельным применением.

Периндоприл

Всасывание и метаболизм

После приема внутрь периндоприл быстро абсорбируется. Биодоступность составляет 65-70%. Приблизительно 20% общего количества абсорбированного периндоприла превращается в активный метаболит периндоприлат. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч. При приеме препарата во время еды уменьшается превращение периндоприла в периндоприлат (данный эффект не имеет существенного клинического значения).

Распределение и выведение

Связывание с белками плазмы составляет менее 30% и зависит от концентрации периндоприла в плазме крови. Диссоциация периндоприлата, связанного с АПФ, замедлена. Вследствие этого эффективный $T_{1/2}$ составляет 25 ч. Повторное назначение периндоприла не приводит к его кумуляции, а $T_{1/2}$ периндоприлата при повторном приеме соответствует периоду его активности, таким образом, равновесное состояние достигается через 4 сут. Периндоприл проникает через плацентарный барьер.

Периндоприлат выводится из организма почками. $T_{1/2}$ периндоприлата составляет 3-5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедляется у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с почечной недостаточностью и с сердечной недостаточностью.

Клиренс периндоприлата при диализе составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла изменяется у больных с циррозом печени: печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Однако количество образовавшегося периндоприлата не изменяется, поэтому коррекция дозы препарата не требуется.

Индапамид

Всасывание

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – 79%.

Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 14-24 ч (в среднем 19 ч). Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика индапамида не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия;
- для снижения риска развития микрососудистых осложнений со стороны почек и макрососудистых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

Эссенциальная гипертензия

Назначают по 1 таб. 1 раз/сут.

По возможности прием препарата начинают с подбора доз однокомпонентных препаратов. В случае клинической необходимости можно рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии препаратом Нолипрел® А форте сразу после монотерапии.

Для *снижения риска развития микрососудистых осложнений со стороны почек и макрососудистых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа*

Рекомендуется начинать терапию с комбинации периндоприл/индапамид в дозе 2.5 мг/0.625 мг (препарат Нолипрел® А) 1 раз/сут. Через 3 месяца терапии, при условии хорошей переносимости, возможно увеличение дозы – по 1 таб. Нолипрел® А форте 1 раз/сут.

Пациентам пожилого возраста следует назначать лечение препаратом после контроля функции почек и АД.

Препарат противопоказан **пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин).** Для **пациентов с умеренно выраженной почечной недостаточностью (КК 30-60 мл/мин)** рекомендуется начинать терапию с необходимых доз препаратов (в монотерапии), входящих в состав Нолипрел® А форте. **Пациентам с КК ≥ 60 мл/мин**, коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Препарат противопоказан **пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью**. При **умеренно выраженной печеночной недостаточности** коррекции дозы не требуется.

Нолипрел® А форте не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на РААС и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 4% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А форте развивается гипокалиемия (уровень калия менее 3.4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. В определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию.

Со стороны ЦНС: часто – парестезии, головная боль, головокружение, астения, вертиго; нечасто – нарушение сна, лабильность настроения; очень редко – спутанность сознания; неуточненной частоты – обморок.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения.

Со стороны органа слуха: часто – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД, в т.ч. ортостатическая гипотензия; очень редко – нарушения ритма сердца, в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия, а также стенокардия и инфаркт миокарда, возможно вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска; неуточненной частоты – аритмии типа "пируэт" (возможно с летальным исходом).

Со стороны дыхательной системы: часто – на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены; одышка; нечасто – бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея; очень редко – ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха, панкреатит; неуточненной частоты – печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью, гепатит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь; нечасто – ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница, реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям, пурпура. У пациентов с острой формой СКВ возможно ухудшение течения заболевания. Очень редко – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – почечная недостаточность; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – импотенция.

Общие расстройства и симптомы: часто – астения; нечасто – повышенное потоотделение.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия (чаще преходящая), незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; редко – гиперкальциемия; неуточненной частоты – увеличение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности печеночных ферментов, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска, гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии. Одновременная гипохлоремия может привести к метаболическому алкалозу компенсаторного характера (вероятность и тяжесть данного эффекта низка).

Побочные эффекты, отмеченные в ходе клинических исследований

Отмеченные в ходе исследования ADVANCE побочные эффекты согласуются с ранее установленным профилем безопасности комбинации периндоприла и индапамида.

Серьезные нежелательные явления были отмечены у некоторых пациентов в исследуемых группах: гиперкалиемия (0.1%), острая почечная недостаточность (0.1%), артериальная гипотензия (0.1%) и кашель (0.1%). У 3 пациентов в группе периндоприл/индапамид отмечался ангионевротический отек (против 2 в группе плацебо).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин);
- гипокалиемия;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- одновременный прием антиаритмических средств, которые могут вызывать желудочковую аритмию типа "пируэт";
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ, к индапамиду и сульфонамидам, а также к другим вспомогательным компонентам препарата.

Не рекомендуется одновременный прием препарата с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития и при гиперкалиемии.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат не следует применять у пациентов с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточности и у пациентов, находящихся на гемодиализе.

С *осторожностью* следует назначать препарат при системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермия), терапии иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетении костномозгового кроветворения, сниженном ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея, гемодиализ), стенокардии, цереброваскулярных заболеваниях, реноваскулярной гипертензии, сахарном диабете, хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по классификации NYHA), гиперурикемии (особенно сопровождающейся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильности АД; проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран, десенсибилизации, перед процедурой афереза ЛПНП; при состоянии после трансплантации почек; стенозе аортального клапана/гипертрофической кардиомиопатии; наличии лактазной недостаточности, галактоземии или синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции; а также пациентам пожилого возраста или пациентам в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Нолипрел® А форте следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию.

Не следует применять препарат Нолипрел® А форте в I триместре беременности.

Соответствующих контролируемых исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии ингибиторов АПФ в I триместре беременности свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое воздействие препарата нельзя.

Нолипрел® А форте противопоказан во II и III триместрах беременности. Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения. Если пациентка получала препарат Нолипрел® А форте во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Нолипрел® А форте противопоказан в период лактации. Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком. Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида, гипокалиемия и ядерная желтуха.

Поскольку применение периндоприла и индапамида в период лактации может вызвать тяжелые осложнения у грудного ребенка, необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нолипрел® А форте

Применение препарата Нолипрел® А форте не сопровождается существенным снижением частоты побочных эффектов, за исключением гипокалиемии, по сравнению с периндоприлом и индапамидом в наименьших разрешенных для применения дозах. В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить повышенного риска идиосинкразии. Для сведения к минимуму такого риска, следует проводить тщательный мониторинг состояния пациента.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) данная комбинация противопоказана.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии Нолипрелом А форте могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня калия и креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 мес. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом артерии единственной почки и двусторонним стенозом почечных артерий). Поэтому при динамическом наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения уровня электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль уровня электролитов плазмы крови. При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы препаратов, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Содержание калия

Сочетание периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или с почечной недостаточностью. Как и при приеме любого антигипертензивного препарата в сочетании с диуретиком, при лечении данной комбинацией следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать Нолипрел® А форте пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется.

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого лекарственного средства и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермия). После отмены ингибиторов АПФ признаки нейтропении проходят самостоятельно. Для избежания развития подобных реакций рекомендуется строго следовать рекомендуемой дозе. При назначении ингибиторов АПФ данной группе пациентов следует тщательно соотносить фактор польза/риск.

Ангионевротический отек (отек Квинке)

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек лица, конечностей, рта, языка, глотки и/или гортани. В такой ситуации следует немедленно прекратить прием периндоприла и обеспечить контроль состояния пациента до полного исчезновения отека. Если отек затрагивает только лицо и рот, то проявления обычно проходят без специального лечения, однако для более быстрого купирования симптомов можно применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, глотки или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. В таком случае следует немедленно ввести эпинефрин (адреналин) п/к в дозе 1:1000 (от 0.3 до 0.5 мл) и принять другие меры неотложной помощи. У пациентов, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, имеется повышенный риск развития отека Квинке при приеме этих препаратов.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактических реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (в т.ч. пчелиным, осиным). Ингибиторы АПФ необходимо с осторожностью назначать пациентам, склонным к аллергическим реакциям и проходящим процедуры десенсибилизации. Следует избегать назначения препарата пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактических реакций можно избежать путем временной отмены препарата не менее чем за 24 ч до начала курса десенсибилизирующей терапии.

Анафилактические реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием сульфата декстрана, у пациентов при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран могут развиваться угрожающие жизни анафилактические реакции. Для предотвращения анафилактической реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ по меньшей мере за 24 ч до процедуры афереза.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если лечащий врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в т.ч. в случае сердечной недостаточности, дефицита воды и электролитов)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении уровня электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеком и асцитом. Применение ингибитора АПФ вызывает блокаду этой системы и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением уровня креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать препарат в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, но с особой осторожностью препарат следует применять у пациентов с ИБС или недостаточностью мозгового кровообращения. В таких случаях лечение следует начинать с низкой дозы.

Реноваскулярная гипертензия

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у данной категории пациентов, как ожидающих оперативного вмешательства, так и в том случае, когда хирургическое вмешательство провести невозможно. Лечение препаратом Нолипрел® А форте пациентов с диагностированным или предполагаемым двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки следует начинать с низкой дозы препарата в условиях стационара, контролируя функцию почек и концентрацию калия в плазме крови. У некоторых больных может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата.

Другие группы риска

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV стадия) и больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного увеличения уровня калия) лечение препаратом следует начинать с низких доз и проводить под постоянным контролем врача.

У пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью не следует отменять бета-адреноблокаторы: ингибиторы АПФ следует применять вместе с бета-адреноблокаторами.

Анемия

Анемия может развиваться у пациентов, перенесших трансплантацию почки, или у пациентов, находящиеся на гемодиализе. Чем выше был исходный уровень гемоглобина, тем более выражено его снижение. Данный эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ. Снижение содержания гемоглобина незначительно, оно наступает в течение первых 6 мес лечения, а затем стабилизируется. При отмене лечения уровень гемоглобина полностью восстанавливается. Лечение может быть продолжено под контролем картины периферической крови.

Хирургическое вмешательство/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих гипотензивное действие. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за сутки до хирургической операции. Необходимо предупредить врача-анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Аортальный стеноз/Гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома возможно быстрое развитие некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ пациенту следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и концентрацию калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае обезвоживания и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Использование в педиатрии

Нолипрел® А форте не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии у пациентов данной возрастной группы.

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Нарушения водно-электролитного баланса

До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические препараты способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан больным с циррозом печени и лицам пожилого возраста.

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3.4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: лиц пожилого возраста, истощенных пациентов или получающих сочетанную медикаментозную терапию, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий. К группе повышенного риска также относятся больные с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, особенно, аритмии типа "пируэт", которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим более регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидной железы следует отменить прием диуретических средств.

Содержание глюкозы в крови

Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота

У пациентов с высоким содержанием мочевой кислоты в крови на фоне терапии Нолипрелом А форте повышается частота возникновения приступов подагры.

Функция почек и диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (содержание креатинина в плазме крови у взрослых лиц <2.5 мг/дл или 220 мкмоль/л). В начале лечения диуретиком у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и увеличение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность неопасна для пациентов с неизмененной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности. В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Действие веществ, входящих в состав препарата Нолипрел® А форте, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых людей в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных препаратов. В этом случае способность управлять автомобилем или другими механизмами может быть снижена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвота, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, олигурия, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии), нарушения водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: промывание желудка и/или введение активированного угля, коррекция водно-электролитного баланса. При значительном снижении АД следует перевести больного в горизонтальное положение с приподнятыми ногами. При необходимости проводить коррекцию гиповолемии – в/в вливание физиологического раствора.

Периндоприлат может быть удален из организма с помощью диализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное назначение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению концентрации лития и увеличивать риск проявлений токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует постоянно контролировать содержание лития в плазме крови.

Препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен: возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): назначение НПВС может привести к снижению диуретического, натрийуретического и антигипертензивного эффектов. При значительной потере жидкости может развиться острая почечная недостаточность (вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации). До начала лечения препаратом необходимо восполнить потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек в начале лечения.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Кортикостероиды, тетракозактид: снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Периндоприл

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен) и препараты калия: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Гипогликемические средства для приема внутрь (производные сульфонилмочевины) и инсулин: указанные ниже эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

Сочетание препаратов, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид: одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Средства для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Диуретики (тиазидные и "петлевые"): применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к артериальной гипотензии.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла пациентами, получающими в/в препарат золота (ауротиомалат натрия), был описан симптомокомплекс, включающий в себя: гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Индапамид

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

Препараты, способные вызвать аритмию типа "пируэт": из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении индапамида с препаратами, способными вызвать аритмию типа "пируэт", например, антиаритмическими средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами; риск развития гипокалиемии, при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Метформин: функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно "петлевых", при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные вещества: обезвоживание организма на фоне приема диуретических препаратов увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Соли кальция: при одновременном назначении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции ионов кальция почками.

Циклоспорин: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Специальных условий хранения не требуется. Срок годности – 3 года. Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ (NOLIPREL® A BI-FORTE)

PERINDOPRIL, INDAPAMIDE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
перииндоприла аргинин	10 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	6.79 мг
индапамид	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 142.66 мг, магния стеарат – 900 мкг, мальтодекстрин – 18 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 540 мкг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 5.4 мг.

Состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 278.28 мкг, магния стеарат – 262.2 мкг, титана диоксид (Е171) – 839.02 мкг, глицерол – 262.2 мкг, гипромеллоза – 4.3583 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Нолипрел® А
Би-форте 10мг + 2.5мг
Периндоприла аргинин + Индапамид
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток
SERVIER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нолипрел® А Би-форте – комбинированный препарат, содержащий периндоприла аргинин и индапамид. Фармакологические свойства препарата Нолипрел® А Би-форте сочетают в себе отдельные свойства каждого из его активных компонентов.

Механизм действия

Нолипрел® А Би-форте

Комбинация периндоприла аргинина и индапамида усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл снижает секрецию альдостерона, по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови, при длительном применении уменьшает ОПСС, что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия или жидкости или развитием рефлекторной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку. При изучении показателей гемодинамики у больных с хронической сердечной недостаточностью было выявлено: снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца; снижение ОПСС; увеличение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса; усиление мышечного периферического кровотока.

Индапамид

Индапамид относится к группе сульфонамидов, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез, и снижая АД.

Антигипертензивное действие

Нолипрел®А Би-форте

Нолипрел® А Би-форте оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на диастолическое, так и на систолическое АД в положении стоя и лежа. Антигипертензивное действие препарата сохраняется в течение 24 ч. Стабильный терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены.

Нолипрел® А Би-форте уменьшает степень гипертрофии левого желудочка, улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (общий холестерин, холестерин-ЛПВП и холестерин-ЛПНП, триглицериды).

Доказано влияние комбинации периндоприла и индапамида на гипертрофию левого желудочка (ГТЛЖ) по сравнению с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГТЛЖ, получавших терапию периндоприлом эрбумином 2 мг (эквивалентно 2.5 мг периндоприла аргинина)/индапамидом 0.625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг 1 раз/сут, и при увеличении дозы периндоприла эрбумина до 8 мг (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2.5 мг, или эналаприла до 40 мг 1 раз/сут отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл/индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ достигается при применении периндоприла эрбумина 8 мг/индапамида 2.5 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Индапамид

Антигипертензивное действие проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие. Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС. Индапамид уменьшает ГТЛЖ. Индапамид не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в т.ч. у больных с сопутствующим сахарным диабетом).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих средств.

Периндоприл

Всасывание

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч после приема внутрь. Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч после приема внутрь. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз/сут, утром, перед приемом пищи.

Распределение и выведение

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы. V_d несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0.2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, зависит от концентрации периндоприла и составляет около 20%.

$T_{1/2}$ периндоприла составляет 1 ч. Периндоприлат выводится из организма почками. Эффективный $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет около 17 ч, равновесное состояние достигается в течение 4 суток.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у больных с сердечной и почечной недостаточностью.

У больных с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Однако количество образовавшегося периндоприлата не изменяется, поэтому коррекция дозы препарата не требуется.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Индапамид

Всасывание и распределение

Индапамид быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} индапамида в плазме крови наблюдается через 1 ч после приема внутрь. Связывание с белками плазмы крови – 79%. Повторный прием препарата не приводит к его кумуляции в организме.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 14-24 ч (в среднем 18 ч). Выводится в основном почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%) в форме неактивных метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика препарата не изменяется у больных с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия (пациентам, которым требуется терапия периндоприлом в дозе 10 мг и индапамидом в дозе 2.5 мг).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, по 1 таб. 1 раз/сут, предпочтительно утром, перед приемом пищи.

У **пациентов пожилого возраста** КК рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола. **Пациентам пожилого возраста с нормальной функцией почек** назначают Нолипрел® А Би-форте по 1 таб. 1 раз/сут, при этом следует контролировать степень снижения АД.

Препарат противопоказан **пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (КК менее 60 мл/мин).**

Пациентам с КК≥60 мл/мин на фоне терапии необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Препарат противопоказан **пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью**. При **умеренно выраженной печеночной недостаточности** коррекции дозы не требуется.

Нолипрел® А Би-форте не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периндоприл оказывает ингибирующее действие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) и уменьшает выведение ионов калия почками на фоне приема индапамида. У 6% пациентов на фоне применения препарата Нолипрел® А Би-форте было отмечено развитие гипокалиемии (содержание калия менее 3.4 ммоль/л).

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия. В определенных клинических ситуациях (пациенты после трансплантации почки, пациенты, находящиеся на гемодиализе) ингибиторы АПФ могут вызывать анемию.

Со стороны ЦНС: часто – парестезии, головная боль, головокружение, вертиго; нечасто – нарушение сна, лабильность настроения; очень редко – спутанность сознания; неуточненной частоты – обморок.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения.

Со стороны органа слуха: часто – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – выраженное снижение АД (в т.ч. ортостатическая гипотензия); очень редко – нарушения ритма сердца (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, мерцательная аритмия), стенокардия и инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов группы высокого риска; неуточненной частоты – аритмии типа "пируэт" (возможно с летальным исходом).

Со стороны дыхательной системы: часто – на фоне применения ингибиторов АПФ может возникать сухой кашель, длительно сохраняющийся во время приема препаратов этой группы и исчезающий после их отмены, одышка; нечасто – бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, боль в эпигастрии, нарушение вкусового восприятия, снижение аппетита, диспепсия, запор, диарея; очень редко – панкреатит, ангионевротический отек кишечника, холестатическая желтуха; неуточненной частоты – печеночная энцефалопатия у пациентов с печеночной недостаточностью.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожная сыпь, зуд, макулопапулезная сыпь; нечасто – ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница, реакции повышенной чувствительности у пациентов, предрасположенных к бронхообструктивным и аллергическим реакциям, геморрагический васкулит. У пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания; очень редко – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Отмечены случаи реакции фоточувствительности.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – спазмы мышц.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – почечная недостаточность; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – импотенция.

Лабораторные показатели: редко – гиперкальциемия; неуточненной частоты – увеличение интервала QT на ЭКГ, гипокалиемия, особенно значимая для пациентов, относящихся к группе риска; повышение активности печеночных трансаминаз; гипонатриемия и гиповолемия, приводящие к дегидратации и ортостатической гипотензии; повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови во время приема препарата; незначительное повышение концентрации креатинина в моче и в плазме крови, проходящее после отмены терапии, чаще у пациентов со стенозом почечной артерии, при лечении артериальной гипертензии диуретиками и в случае почечной недостаточности; гиперкалиемия, чаще преходящая.

Со стороны организма в целом: часто – астения; нечасто – повышенное потоотделение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ;
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- выраженная почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин);
- выраженная печеночная недостаточность (в т.ч. с энцефалопатией);
- гипокалиемия;
- наличие лактазной недостаточности, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, непереносимость лактозы;
- одновременный прием с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, и у пациентов с повышенным содержанием ионов калия в плазме крови;
- одновременное применение с лекарственными средствами, способными вызвать аритмию типа "пируэт";
- одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к периндоприлу и другим ингибиторам АПФ;
- повышенная чувствительность к индапамиду и другим сульфонамидам;
- повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат Нолипрел® А Би-форте не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченной сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.

С *осторожностью*

Системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), ИБС, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), гиперурикемия (особенно сопровождающееся подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность АД, пожилой возраст; проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) или десенсибилизация, аферез ЛПНП, состояние после трансплантации почек, стеноз аортального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Нолипрел® А Би-форте противопоказан при беременности.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата следует немедленно прекратить прием препарата и назначить другую гипотензивную терапию. Соответствующих контролируемых исследований ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Имеющиеся ограниченные данные о воздействии препарата в I триместре беременности свидетельствуют, что препарат не приводил к порокам развития, связанным с фетотоксичностью.

Не следует применять препарат Нолипрел® А Би-форте в I триместре беременности. Нолипрел® А Би-форте противопоказан во II и III триместрах беременности.

Известно, что длительное воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижению функции почек, олигогидрамниону, замедлению оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (таких как почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивается гипогликемия и тромбоцитопения.

Если пациентка получала Нолипрел® А Би-форте во II или III триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния костей черепа и функции почек.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским контролем.

Нолипрел® А Би-форте противопоказан в период грудного вскармливания. Неизвестно выделяется ли периндоприл в грудное молоко.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамидов, гипокалиемия и ядерная желтуха.

Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нолипрел®А Би-форте

Нарушение функции почек

Терапия препаратом Нолипрел® А Би-форте противопоказана пациентам с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин).

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии, могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом Нолипрел® А Би-форте следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания ионов калия и креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в т.ч. при стенозе почечной артерии.

Нолипрел® А Би-форте не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Гипонатриемия связана с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии, в т.ч. двусторонним). Поэтому при наблюдении за пациентами следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо использовать препараты в режиме монотерапии.

Содержание калия

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других гипотензивных средств в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови.

Вспомогательные вещества

Следует учитывать, что в состав вспомогательных веществ препарата входит лактозы моногидрат. Не следует назначать препарат пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Периндоприл

Нейтропения/агранулоцитоз

Риск развития нейтропении на фоне приема ингибиторов АПФ носит дозозависимый характер и зависит от принимаемого лекарственного средства и наличия сопутствующих заболеваний. Нейтропения редко возникает у больных без сопутствующих заболеваний, однако риск увеличивается у больных с нарушением функции почек, особенно на фоне системных заболеваний соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия).

После отмены ингибиторов АПФ клинические признаки нейтропении проходят самостоятельно.

С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессивных средств, аллопуринола или прокаинамида и при их совместном применении, особенно у пациентов с исходным нарушением функции почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекционные заболевания, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, ангина, лихорадка).

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек (отек Квинке)

При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани. При появлении симптомов прием препарата Нолипрел® А Би-форте должен быть немедленно прекращен, а больной должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные средства. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых связок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0.3 или 0.5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей.

У больных, в анамнезе которых отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной активности фермента С-1 эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у больных, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 ч до начала процедуры десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять гипотензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Калийсберегающие диуретики и препараты калия

Как правило, совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможной связи этого симптома с приемом ингибитора АПФ. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата может быть продолжен.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, нарушениями водно-электролитного баланса)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии (в т.ч. двусторонним), хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

Применение ингибиторов АПФ вызывает блокаду РААС и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется использовать комбинацию периндоприла и индапамида в более низкой дозе и затем постепенно увеличивать дозу.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата Нолипрел® А Би-форте необходимо оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения ОЦК и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех больных, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ИБС и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз комбинации периндоприла аргинина и индапамида.

Больные с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у пациентов, как ожидающих хирургического вмешательства, так и в том случае, когда проведение хирургического вмешательства провести невозможно. У пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии лечение следует начинать с более низких доз комбинации периндоприла и инадпамида. У некоторых больных может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при отмене препарата Нолипрел® А Би-форте.

Другие группы риска

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) и больных сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания ионов калия) лечение должно начинаться с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида и под постоянным врачебным контролем.

Больные артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: комбинация периндоприла и индапамида должна использоваться совместно с бета-адреноблокаторами.

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата Нолипрел® А Би-форте пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови.

Этнические различия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у больных артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Хирургическое вмешательство/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у больных, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в т.ч. периндоприла, за 12 ч до хирургического вмешательства.

Аортальный стеноз/Митральный стеноз/Гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться больным с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и при митральном стенозе.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи на фоне приема ингибиторов АПФ пациенту следует обратиться к врачу. При значительном повышении активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата Нолипрел® А Би-форте.

Анемия

Анемия может развиваться у больных после трансплантации почки или у пациентов, находящихся на гемодиализе. При этом снижение гемоглобина тем больше, чем выше был его первоначальный показатель. Этот эффект, по-видимому, не является дозозависимым, но может быть связан с механизмом действия ингибиторов АПФ.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, нарушение функции почек, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин) (особенно у пациентов со сниженной функцией почек). Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови.

Использование в педиатрии

Нолипрел® А Би-форте не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения монопрепаратов или комбинированной терапии у больных данной возрастной группы.

Индапамид

При наличии нарушений функций печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. В данном случае следует немедленно прекратить прием препарата Нолипрел® А Би-форте.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности. В случае развития реакции фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Водно-электролитный баланс/Содержание ионов натрия в плазме крови

До начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. Все диуретические средства способны вызвать гипонатриемию, которая иногда приводит к серьезным осложнениям. Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам пожилого возраста.

Содержание ионов калия в плазме крови

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3.4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста, истощенных пациентов или получающих сочетанную медикаментозную терапию, пациентов с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ИБС, хронической сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих больных усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе повышенного риска также относятся пациенты с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, особенно, аритмии типа "пируэт", которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание ионов кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания ионов кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез следует отменить прием диуретических средств.

Концентрация глюкозы в плазме крови

Необходимо контролировать концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Мочевая кислота

У больных с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Диуретические средства и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 2.5 мг/дл или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста КК рассчитывают с учетом возраста, массы тела и пола.

В начале лечения диуретиками у больных из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизмененной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Действие средств, входящих в состав препарата Нолипрел® А Би-форте, не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако у некоторых пациентов в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. В этом случае способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть снижена.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: наиболее вероятный симптом передозировки – выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промывание желудка и/или прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса. При значительном снижении АД следует перевести больного в положение лежа на спине с приподнятыми ногами, при необходимости проводить коррекцию гиповолемии (например, в/в инфузия 0.9% раствора натрия хлорида). Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нолипрел® А Би-форте

Нежелательное сочетание лекарственных средств

При одновременном применении *препаратов лития* и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Дополнительное применение тиазидных диуретиков может способствовать дальнейшему повышению содержания лития и увеличивать риск проявлений токсичности. Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. В случае проведения такой терапии необходим регулярный контроль концентрации лития в плазме крови.

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

При одновременном применении с *баклофеном* возможно усиление гипотензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.

НПВС, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): одновременное назначение ингибиторов АПФ и НПВС (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может привести к снижению антигипертензивного эффекта.

Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и НПВС может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и регулярно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Сочетание средств, требующее внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты (нейролептики) усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

ГКС, тетракозактид снижают антигипертензивный эффект (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия ГКС).

Другие гипотензивные средства усиливают антигипертензивный эффект препарата.

Периндоприл

Нежелательное сочетание лекарственных препаратов

При применении калийсберегающих диуретиков (амилорид, спиронолактон, триамтерен как в качестве монотерапии, так и в комбинации) и препаратов калия на фоне терапии ингибиторами АПФ, как правило, содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, но возможно развитие гиперкалиемия. Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли может приводить к существенному повышению содержания ионов калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо совместное применение ингибитора АПФ и указанных выше препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Сочетание средств, требующее особого внимания

Указанные далее эффекты были описаны для каптоприла и эналаприла. Ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект *инсулина и производных сульфонилмочевины* у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

Сочетание средств, требующее внимания

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, ГКС (при системном применении) и прокаинамид при одновременном применении с ингибиторами АПФ повышают риск развития лейкопении.

Совместное применение ингибиторов АПФ и *средств для общей анестезии* может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Применение *тиазидных и "петлевых" диуретиков* в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к артериальной гипотензии.

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла у пациентов, получающих в/в *препараты золота (ауротиомалат натрия)*, был описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию).

Индапамид

Сочетание средств, требующее особого внимания

Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при совместном применении индапамида с *препаратами, способными вызвать аритмию типа "пируэт"*, например, антиаритмическими средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол); некоторыми нейролептиками (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидами (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофенонами (дроперидол, галоперидол); другими нейролептиками (пимозид); другими препаратами, такими как бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Следует избегать одновременного применения с вышеперечисленными препаратами из-за риска развития гипокалиемии. При необходимости следует проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.

Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику ЖКТ, увеличивают риск развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания ионов калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять больным, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику ЖКТ.

Гипокалиемия усиливает токсическое действие *сердечных гликозидов*. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание ионов калия в плазме крови и показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетание средств, требующее внимания

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне приема диуретиков, особенно "петлевых", при одновременном применении *метформина* повышает риск развития лактацидоза. Не следует использовать метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Обезвоживание организма на фоне приема диуретических средств увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз *йодсодержащих контрастных средств*. Перед применением йодсодержащих контрастных средств пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

При одновременном применении с *солями кальция* возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции кальция почками.

При одновременном применении с *циклоспорином* возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Специальных условий хранения не требуется. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности – 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ (NOLIPREL® A BI-FORTE)

PERINDOPRIL, INDAPAMIDE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
Les Laboratoires Servier Industrie (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
периндоприла аргинин	10 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	6.79 мг
индапамид	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 142.66 мг, магния стеарат – 900 мкг, мальтодекстрин – 18 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 540 мкг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 5.4 мг.

Состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 278.28 мкг, магния стеарат – 262.2 мкг, титана диоксид (Е171) – 839.02 мкг, глицерол – 262.2 мкг, гипромеллоза – 4.3583 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

НОЛИЦИН® (NOLICIN)

NORFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
норфлоксацин	400 мг

Вспомогательные вещества: повидон, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, вода очищенная (для гидратации).

Состав оболочки: гипромеллоза, тальк, титана диоксид, краситель солнечный закат желтый (Е110) (краситель дисперсный желтый, Е110), пропиленгликоль.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробный препарат группы фторхинолонов широкого спектра действия.

Оказывает бактерицидное действие. Воздействует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию и, таким образом, стабильность ДНК бактерий. Дестабилизация цепи ДНК приводит к гибели бактерий. Обладает широким спектром антибактериального действия.

Нолицин® 400 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Норфлоксацин
20 таблеток
KRKA

К препарату *чувствительны* Staphylococcus aureus (включая штаммы Staphylococcus spp., резистентные к метициллину), Staphylococcus epidermidis, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Hafhia alvei, Proteus spp. (индол-положительные и индол-отрицательные штаммы), Salmonella spp., Shigella spp., Yersinia enterocolitica, Campylobacter jejuni, Aeromonas spp., Plesiomonas spp., Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Haemophilus influenzae, Chlamydia spp., Legionella spp.

Различной чувствительностью к препарату обладают: Enterococcus faecalis, Streptococcus spp. (Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae и Streptococcus viridans), Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum.

Длительность противомикробного действия – около 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь норфлоксацин быстро, но не полностью (20-40%) абсорбируется из ЖКТ. C_{max} наблюдаются через 1-2 ч и составляют от 0.8 до 2.4 мкг/мл в зависимости от дозы. Прием пищи замедляет абсорбцию препарата.

Распределение и метаболизм

Низкая величина связывания норфлоксацина с белками плазмы (10-15%) и высокая растворимость в липидах обусловливают большой V_d препарата и хорошее проникновение в органы и ткани (паренхима почек, яичники, жидкость семенных канальцев, предстательная железа, матка, органы брюшной полости и малого таза, желчь, грудное молоко). Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

В незначительной степени метаболизируется в печени.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 3-4 ч. Выводится почками, путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. В течение 24 ч с момента приема 32% дозы выводится почками в неизмененном виде, 5-8% – в виде метаболитов, с желчью выделяется около 30% принятой дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные возбудителями, чувствительными к препарату:

- острые и хронические инфекционные заболевания мочевыводящих путей (уретрит, цистит, пиелонефрит);
- инфекции половых органов (цервицит, эндометрит, хронический бактериальный простатит);
- гонорея неосложненная;
- бактериальный гастроэнтерит (сальмонеллез, шигеллез);
- профилактика рецидивов инфекций мочевыводящих путей;
- профилактика сепсиса у больных с нейтропенией;
- профилактика диареи путешественников.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, натощак (не менее чем за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи) и запивают достаточным количеством жидкости.

Рекомендуемые дозы – по 400 мг 2 раза/сут. Продолжительность лечения от 7 до 14 дней, при необходимости проводят более длительное лечение.

При *хроническом бактериальном простатите* – по 400 мг 2 раза/сут в течение 4-6 недель или более.

При *неосложненной гонорее* – однократно в дозе 800-1200 мг или по 400 мг 2 раза/сут в течение 3-7 дней.

При *бактериальном гастроэнтерите (шигеллез, сальмонеллез)* – по 400 мг 2 раза/сут в течение 5 дней.

Для *профилактики диареи путешественников* рекомендуется принимать по 400 мг/сут за 1 день до отъезда, в течение всего времени путешествия и 2 дня после его окончания (не более 21 дня).

Для *профилактики сепсиса при нейтропении* – по 400 мг 2 раза/сут в течение 8 недель.

При *остром неосложненном цистите* – по 400 мг 2 раза/сут в течение 3-5 дней.

Для *профилактики рецидивирующих неосложненных инфекций мочевыводящих путей при частых обострениях* (более 3 эпизодов в год или более 2 в течение полугода) – по 200 мг 1 раз на ночь длительно (от 6 мес до нескольких лет).

Пациентам с нарушением функции почек при КК более 20 мл/мин коррекции режима дозирования не требуется.

При **КК менее 20 мл/мин (или уровне сывороточного креатинина более 5 мг/дл) и пациентам, находящимся на гемодиализе**, назначают половину терапевтической дозы Нолицина 2 раза/сут или полную дозу 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, горечь во рту, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, псевдомембранозный энтероколит (при длительном применении), повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны мочевыделительной системы: кристаллурия, гломерулонефрит, дизурия, полиурия, альбуминурия, уретральные кровотечения, повышение мочевины и креатинина плазмы крови.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, обморочные состояния, бессонница, галлюцинации. У пожилых пациентов возможны усталость, сонливость, беспокойство, раздражительность, чувство страха, депрессия, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, аритмии, снижение АД, васкулит.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, тендениты, разрывы сухожилий (обычно в случае комбинации со способствующими факторами).

Со стороны системы кроветворения: эозинофилия, лейкопения, снижение гематокрита.

Аллергические реакции: сыпь, кожный зуд, крапивница, отеки, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона).

Прочие: кандидоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к норфлоксацину и другим препаратам группы фторхинолонов.

С *осторожностью* следует назначать препарат при атеросклерозе сосудов головного мозга, нарушении мозгового кровообращения, эпилепсии, эпилептическом синдроме, почечной/печеночной недостаточности, наличии аллергической реакции на ацетилсалициловую кислоту.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не изучена.

Назначать Нолицин® при беременности следует только по жизненным показаниям, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения норфлоксацином больные должны получать достаточное количество жидкости (под контролем диуреза).

В период терапии возможно увеличение протромбинового индекса (при проведении хирургических вмешательств следует контролировать состояние системы свертывания крови).

Во время лечения норфлоксацином следует избегать воздействия прямого солнечного света.

При появлении болей в сухожилиях или при первых признаках тендовагинита необходимо отменить препарат. Во время терапии норфлоксацином рекомендуется избегать чрезмерных физических нагрузок.

При наличии аллергической реакции на ацетилсалициловую кислоту азокраситель E110 (краситель дисперсный желтый, E110), может вызвать реакцию гиперчувствительности, вплоть до бронхоспазма.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (особенно при одновременном употреблении этанола).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, диарея; в более тяжелых случаях – головокружение, сонливость, холодный пот, судороги, одутловатое лицо без изменения основных гемодинамических показаний.

Лечение: промывание желудка, адекватная гидратационная терапия с форсированным диурезом и симптоматическая терапия. Требуется обследование и наблюдение в стационаре в течение нескольких дней. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении норфлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови и корректировать его дозу, т.к. норфлоксацин снижает клиренс теофиллина на 25%, и может наблюдаться развитие соответствующих нежелательных побочных эффектов.

Норфлоксацин снижает эффект нитрофуранов.

Норфлоксацин может усиливать терапевтическое действие циклоспорина и варфарина, в отдельных случаях при применении норфлоксацина с циклоспорином наблюдалось увеличение концентрации сывороточного креатинина, поэтому у таких больных необходим контроль этого показателя.

Одновременное применение норфлоксацина и антацидных средств, содержащих гидроксид алюминия или магния, а также препаратов, содержащих железо, цинк, сукральфат, снижает всасывание норфлоксацина (интервал между их приемом должен быть не менее 2 ч).

Одновременное применение с лекарственными средствами, снижающими судорожный порог, может привести к развитию эпилептиформных припадков.

Одновременное применение с ГКС может способствовать увеличению риска тендинитов или случаев разрыва сухожилий.

Норфлоксацин может усиливать терапевтическое действие гипогликемических препаратов (производные сульфонилмочевины).

Одновременный прием норфлоксацина с препаратами, обладающими потенциальной способностью понижать АД, может вызвать резкое его снижение. В связи с этим в таких случаях, а также при одновременном введении с барбитуратами и другими лекарственными средствами для общей анестезии следует контролировать ЧСС, АД и показатели ЭКГ.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет. Не следует применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

НОЛЬПАЗА (NOLPAZA®)

PANTOPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения) или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой светлого желтовато-коричневого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые; на изломе – масса от белого до светло желтовато-коричневого цвета, с шероховатой поверхностью, со слоем оболочки светло желтовато-коричневого цвета.

	1 таб.
пантопразола натрия сесквигидрат	22.55 мг,
что соответствует содержанию пантопразола	20 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, кросповидон, натрия карбонат безводный, сорбитол, кальция стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, повидон, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), пропиленгликоль, дисперсия Эудрагит L30D (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) дисперсия 30%, вода, натрия лаурилсульфат, полисорбат-80), тальк, макрогол 6000.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой светлого желтовато-коричневого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые; на изломе – масса от белого до светло желтовато-коричневого цвета, с шероховатой поверхностью, со слоем оболочки светло желтовато-коричневого цвета.

	1 таб.
пантопразола натрия сесквигидрат	45.1 мг,
что соответствует содержанию пантопразола	40 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, кросповидон, натрия карбонат безводный, сорбитол, кальция стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, повидон, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), пропиленгликоль, дисперсия Эудрагит L30D (сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) дисперсия 30%, вода, натрия лаурилсульфат, полисорбат-80), тальк, макрогол 6000.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Нольпаза 40 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой
Пантопразол
28 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоязвенный препарат. Ингибирует фермент H^+-K^+-АТФ-азу (протоновый насос) в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым, заключительную стадию синтеза соляной кислоты. Это приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции соляной кислоты, независимо от природы раздражителя.

После однократного приема внутрь препарата в дозе 20 мг действие пантопразола развивается в течение первого часа, максимум эффекта достигается через 2-2.5 ч. Не влияет на моторику ЖКТ. После прекращения приема препарата секреторная активность полностью восстанавливается через 3-4 суток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Пантопразол быстро абсорбируется из ЖКТ, C_{max} достигается через 2-2.5 ч после приема внутрь и составляет 1-1.5 мкг/мл, при этом значение C_{max} остается постоянным при многократном приеме. Биодоступность препарата составляет 77%. Одновременный прием пищи не влияет на показатель AUC, C_{max} и биодоступность; наблюдается лишь изменение начала действия препарата.

Распределение

Связывание с белками плазмы – около 98%. V_d составляет примерно 0.15 л/кг, а клиренс – 0.1 л/ч/кг.

Метаболизм

Пантопразол практически полностью метаболизируется в печени. Является ингибитором изофермента CYP2C19.

Выведение

$T_{1/2}$ – 1 ч. Из-за специфического связывания пантопразола с протоновым насосом париетальных клеток $T_{1/2}$ не коррелирует с продолжительностью терапевтического эффекта. Выведение метаболитов (80%) – преимущественно через почки; оставшаяся часть выводится с желчью. Основной метаболит, определяемый в сыворотке крови и в моче, – десметилпантопразол, который конъюгируется с сульфатом. $T_{1/2}$ десметилпантопразола (примерно 1.5 ч) намного больше, чем $T_{1/2}$ самого пантопразола.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При хронической почечной недостаточности (в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе) не требуется изменения доз препарата. $T_{1/2}$ - короткий, как у здоровых лиц. Пантопразол в очень малых количествах может выводиться при диализе.

У пациентов с циррозом печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) при приеме пантопразола в дозе 20 мг/сут $T_{1/2}$ увеличивается до 3-6 ч, AUC возрастает в 3-5 раз, а C_{max} - в 1.3 раза по сравнению со здоровыми лицами.

Небольшое увеличение AUC и повышение C_{max} у пациентов пожилого возраста по сравнению с соответствующими данными у пациентов младшего возраста не являются клинически значимыми.

ПОКАЗАНИЯ

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), в т.ч. эрозивно-язвенный рефлюкс-эзофагит и ассоциированные с ГЭРБ симптомы (изжога, регургитация кислым, боль при глотании);
- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с приемом НПВП;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, лечение и профилактика;
- эрадикация Helicobacter pylori в комбинации с двумя антибиотиками;
- синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния, связанные с повышенной желудочной секрецией.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая и не разламывая, запивая небольшим количеством жидкости, перед едой, обычно перед завтраком. При двукратном приеме вторую дозу препарата рекомендуется принимать перед ужином.

При *ГЭРБ, в т.ч. эрозивно-язвенном рефлюкс-эзофагите и ассоциированных симптомах (изжога, регургитация кислым, боль при глотании) легкой степени*, рекомендуемая доза – 20 мг/сут, *средней и тяжелой степени* - 40-80 мг/сут. Облегчение симптомов наступает обычно в течение 2-4 недель. Курс терапии составляет 4-8 недель.

Для *профилактики, а так же в качестве поддерживающей длительной терапии* назначают по 20 мг/сут, при необходимости дозу повышают до 40-80 мг/сут. Возможен прием препарата "по требованию" при возникновении симптомов.

При *эрозивно-язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки, связанных с приемом НПВП*, рекомендуемая доза – 40-80 мг/сут. Курс терапии – 4-8 недель.

Для *профилактики эрозивных поражений на фоне длительного применения НПВП* – по 20 мг.

Для *лечения и профилактики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки* назначают по 40-80 мг/сут. Курс лечения при обострении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки обычно составляет 2 недели, язвенной болезни желудка – 4-8 недель. При необходимости длительность терапии увеличивается.

Для *эрадикации Helicobacter pylori (в комбинации с антибиотиками)* рекомендуемая доза – 40 мг 2 раза в день в комбинации с двумя антибиотиками, обычно курс антихеликобактерной терапии составляет 7-14 дней.

При *синдроме Золлингера-Эллисона и других патологических состояниях, связанных с повышенной желудочной секрецией*, рекомендуемая стартовая доза длительной терапии пантопразолом составляет 80 мг/сут, разделенная на 2 приема. В дальнейшем суточную дозу можно титровать в зависимости от исходного уровня желудочной секреции. Возможно временное увеличение суточной дозы пантопразола до 160 мг с целью адекватного контроля желудочной секреции. Длительность терапии подбирается индивидуально.

У **пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени** доза пантопразола не должна превышать 40 мг/сут и рекомендуется регулярно контролировать активность печеночных ферментов, особенно при длительном лечении пантопразолом. При увеличении активности печеночных ферментов рекомендуется отменить препарат.

У **пациентов пожилого возраста и пациентов с заболеваниями почек** максимальная суточная доза пантопразола – 40 мг.

У **пациентов пожилого возраста**, получающих эрадикационную терапию Helicobacter pylori, длительность терапии обычно не превышает 7 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны органов кроветворения: очень редко – лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, диарея, запор, метеоризм; нечасто – тошнота, рвота; редко – сухость во рту; очень редко – повышение активности печеночных трансаминаз и ГГТ, тяжелые поражения печени, приводящие к желтухе с печеночной недостаточностью или без.

Со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактические реакции, включая анафилактический шок.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия; очень редко – миалгия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, нарушения зрения (нечеткое зрение); очень редко – депрессия.

Со стороны мочеполовой системы: очень редко – интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: нечасто – зуд, сыпь; очень редко – крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема или синдром Лайелла, фотосенсибилизация.

Прочие: очень редко – периферические отеки, гипертермия, слабость, болезненное напряжение молочных желез, повышение уровня триглицеридов.

При развитии тяжелых нежелательных эффектов лечение препаратом следует прекратить.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- диспепсия невротического генеза;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);
- повышенная чувствительность к пантопразолу или другим компонентам препарата.

Нольпаза содержит сорбитол, поэтому препарат не рекомендуется пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы.

С *осторожностью* следует назначать препарат при беременности, в период лактации, печеночной недостаточности, факторах риска дефицита цианокобаламина (особенно на фоне гипо- и ахлоргидрии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Опыт применения пантопразола у беременных женщин ограничен. При беременности и в период кормления грудью можно использовать только в том случае, если положительный эффект для матери оправдывает возможный риск для плода и ребенка. Данных о выделении пантопразола с грудным молоком нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии необходимо исключить наличие злокачественного новообразования (эндоскопический контроль, при необходимости с биопсией – особенно при язве желудка), т.к. лечение, маскируя симптоматику, может отсрочить постановку правильного диагноза.

Если через 4 недели терапии пантопразолом у пациента отсутствует желаемый лечебный эффект, он должен пройти повторное обследование.

Как и другие ингибиторы протонового насоса, пантопразол может уменьшать всасывание цианокобаламина (витамина B_{12}) на фоне гипо- и ахлоргидрии. Особенно это следует учитывать при длительном лечении и у пациентов с факторами риска дефицита витамина B_{12}.

Проведение длительной терапии, особенно продолжительностью более 1 года, требует регулярного наблюдения за пациентом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки у человека не известны.

Лечение: специфического антидота не существует. В случае передозировки препарата, сопровождающейся обычными признаками интоксикации, применяют дезинтоксикационные мероприятия. Лечение симптоматическое.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нольпаза уменьшает всасывание препаратов, биодоступность которых зависит от pH среды желудка и всасывающихся при кислых значениях pH (например, кетоконазол).

Пантопразол метаболизируется в печени посредством ферментной системы цитохрома P450. Нельзя исключить взаимодействий пантопразола с лекарственными препаратами, которые метаболизируются той же системой. Тем не менее, в клинических исследованиях не было выявлено значимого взаимодействия с дигоксином, диазепамом, диклофенаком, этанолом, фенитоином, глибенкламидом, карбамазепином, кофеином, метопрололом, напроксеном, нифедипином, пироксикамом, теофиллином и пероральными контрацептивами.

Хотя при одновременном применении с варфарином в клинических фармакокинетических исследованиях не было выявлено значимого взаимодействия, отмечено несколько отдельных сообщений об изменении МНО. У пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты, одновременно с пантопразолом, рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

При одновременном приеме пантопразола с антацидами какого-либо лекарственного взаимодействия не зарегистрировано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

⭑НООДЖЕРОН (NOOJERONE)

MEMANTINE

зарегистрировано
PLIVA HRVATSKA d.o.o. (Хорватия)
произведено
TEVA Operations Poland Sp. z o.o. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой серого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "10" и риской между цифрами на одной стороне и гравировкой "MM" и риской между буквами на другой стороне; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
мемантина гидрохлорид	10 мг,
что соответствует содержанию мемантина	8.31 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 136.8 мг, кальция гидрофосфат – 84.5 мг, кроскармеллоза натрия – 4.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.5 мг, магния стеарат – 2.4 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II серый 45F27505 (гипромеллоза 2910/15cP – 2.5 мг, полидекстроза – 2.5 мг, титана диоксид – 2.48 мг, макрогол/макрогол 4000 – 0.5 мг, краситель железа оксид черный – 0.02 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Нооджерон
мемантин
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
по рецепту
10
мг
60 таблеток
TEVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Производное адамантана, по химической структуре и фармакологическим свойствам близок к амантадину. Является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов, (в т.ч. в черном веществе), вследствие этого снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, развивающееся на фоне недостаточного выделения допамина. Уменьшая поступление Ca^{2+} в нейроны, снижает возможность их деструкции.

Обладает ноотропным, цереброваэодилатирующим, противогипоксическим и психостимулирующим действием. В большей степени влияет на скованность (ригидность и брадикинезию). Улучшает ослабленную память, концентрацию внимания, уменьшает утомляемость и симптомы депрессии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь быстро и полностью всасывается. C_{max} достигается спустя 3-8 ч после приема. Пища не влияет на всасывание.

Связывание с белками плазмы – 45%. При приеме в дозе 20 мг/сут достигается C_{ss} от 70 до 150 нг/мл. V_d составляет 10 л/кг.

Метаболизм

Метаболизм протекает без участия цитохрома P450. Основные метаболиты – N-3,5-диметилглудантан (в виде 2 изомеров) и 1-нитрозо-3,5-диметил-адамантан – не обладают фармакологической активностью.

80% циркулирующего в крови мемантина представлено неизмененным веществом.

Выведение

Выводится почками. Элиминация происходит однофазно, $T_{1/2}$ составляет – 60-100 ч; клиренс составляет 170 мл/мин/1.73 $м^2$. Препарат частично секретируется почечными канальцами.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При щелочной реакции мочи выведение препарата замедляется.

ПОКАЗАНИЯ

- деменция средней и тяжелой степени выраженности при болезни Альцгеймера.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

В течение первой недели суточная доза составляет 5 мг (утром). На второй неделе суточная доза составляет 10 мг (по 5 мг 2 раза/сут). Во время третьей недели суточная доза – 15 мг (10 мг утром и 5 мг вечером). С четвертой недели суточная доза составляет 20 мг. Максимальная суточная доза 20 мг/сут.

У **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** коррекция дозы не требуется.

При **почечной недостаточности средней** степени (КК 50-80 мл/мин) коррекция дозы обычно не требуется; при **КК 30-49 мл/мин** суточная доза первоначально не превышает 10 мг, затем через 7 дней при условии хорошей переносимости доза может быть повышена вплоть до 20 мг. При **почечной недостаточности тяжелой степени** (КК 5-29 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг.

При **легкой и умеренной печеночной недостаточности (класс А и В по шкале Чайлд-Пью)** коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость, нарушение походки, спутанность сознания, галлюцинации, судороги, психоз, повышенная возбудимость.

Со стороны пищеварительной системы: запор, рвота, тошнота, панкреатит.

Инфекции и инвазии: грибковые инфекции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, венозный тромбоз, тромбоэмболия.

Со стороны организма в целом: общая слабость, повышенная утомляемость, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не изучены).

С *осторожностью* следует назначать препарат при эпилепсии, почечной недостаточности, тиреотоксикозе, судорогах в анамнезе, артериальной гипертензии, инфаркте миокарда в анамнезе, сердечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Мемантин обладает способностью замедлять развитие плода. Противопоказано назначение препарата при беременности и в период лактации.

На время лечения мемантином грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При щелочной реакции мочи требуется более тщательное наблюдение за такими пациентами из-за замедления выведения мемантина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Известно, что болезнь Альцгеймера оказывает влияние на способность к вождению автомобиля; кроме этого, лечение мемантином также может изменять скорость реакции, что следует учитывать при управлении автомобилем и опасными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головокружение, тремор, ажитация, сонливость, помрачение сознания, возбуждение, ступор, судороги, агрессивность, галлюцинации, неустойчивость походки, рвота, диарея.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля; симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном назначении может ослаблять эффект барбитуратов и нейролептиков.

Действие баклофена и дантролена может изменяться под влиянием мемантина, поэтому может потребоваться коррекция их доз.

Эффекты леводопы, агонистов допаминовых рецепторов и антихолинергических средств усиливаются при одновременном применении NMDA-антагонистов.

В связи с тем, что мемантин и амантадин представляют собой антагонисты NMDA-рецепторов, следует избегать одновременного применения в связи с риском развития токсического действия. Потенциально токсичными являются также комбинации мемантина с кетамином, декстрометорфаном и фенитоином.

Для транспорта амантадина, циметидина, ранитидина, хинидина, хинина и никотина в организме используется одна и та же почечная катионная система, что может обуславливать взаимодействие этих препаратов с мемантином, приводя к увеличению его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении мемантин может вызывать снижение концентрации гидрохлоротиазида в сыворотке крови.

При одновременном применении с варфарином и другими непрямыми антикоагулянтами требуется тщательный контроль протромбинового времени и МНО.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

☆НООПЕПТ® (NOOPERT)

зарегистрировано
ОТИСИФАРМ ОАО (Россия)
произведено
Фармацевтическая фирма ЛЕККО ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской.

1 таб.

ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина) .... 10 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 13.5 мг, лактозы моногидрат – 55 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 21.2 мг, магния стеарат – 0.3 мг, повидон – 0.0008 мг.

25 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Ноотропное средство
НООПЕПТ®
10 мг
50 таблеток
Для приема внутрь

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноопепт® обладает ноотропными и нейропротекторными свойствами. Улучшает способность к обучению и память, действуя на все фазы процессинга: начальную обработку информации, консолидацию, извлечение. Препятствует развитию амнезии, вызванной электрошоком, блокадой центральных холинергических структур, глутаматергических рецепторных систем, лишением пародоксальной фазы сна.

Нейропротекторное (защитное) действие препарата Ноопепт® проявляется в повышении устойчивости мозговой ткани к повреждающим воздействиям (травма, гипоксия, электросудорожное, токсическое) и ослаблении степени повреждения нейронов мозга. Препарат уменьшает объем очага на тромботической модели инсульта и предупреждает гибель нейронов в культуре ткани коры головного мозга и мозжечка, подвергнутых действию нейротоксических концентраций глутамата, свободно-радикального кислорода.

Ноопепт® оказывает антиоксидантное действие, блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы нейронов, ослабляя нейротоксическое действие избыточного кальция, улучшает реологические свойства крови, обладая антиагрегантным, фибринолитическим, антикоагулянтным свойствами.

Ноотропный эффект препарата связан с образованием циклопролилглицина, аналогичного по структуре эндогенному циклическому дипептиду, обладающему антиамнестической активностью, а также с наличием холинопозитивного действия.

Ноопепт® увеличивает амплитуду транскаллозального ответа, облегчая ассоциативные связи между полушариями головного мозга на уровне кортикальных структур.

Способствует восстановлению памяти и других когнитивных функций, нарушенных в результате повреждающих воздействий – травма мозга, локальная и глобальная ишемия, пренатальные повреждения (алкоголь, гипоксия).

Терапевтическое действие препарата у больных с органическими расстройствами ЦНС проявляется, начиная с 5-7 дня лечения. Вначале реализуются имеющиеся в спектре активности препарата Ноопепт® анксиолитический и легкий стимулирующий эффекты, проявляющиеся в уменьшении или исчезновении тревоги, повышенной раздражительности, аффективной лабильности, нарушений сна. После 14-20 дней терапии выявляется позитивное влияние препарата на когнитивные функции, параметры внимания и памяти.

Ноопепт® обладает вегетонормализующим действием, способствует уменьшению головных болей, ортостатических нарушений, тахикардии. При прекращении приема препарата не наблюдается синдрома отмены.

Не оказывает повреждающего действия на внутренние органы; не приводит к изменению клеточного состава крови и биохимических показателей крови и мочи; не обладает иммунотоксическим, тератогенным действием, не проявляет мутагенных свойств.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина, абсорбируясь из ЖКТ, в неизмененном виде поступает в системный кровоток. Проникает через ГЭБ, определяется в мозге в больших концентрациях, чем в крови. Время достижения C_{max} в среднем составляет 15 мин.

Метаболизм и выведение

$T_{1/2}$ из плазмы крови – 0.38 ч. Частично сохраняется в неизмененном виде, частично метаболизируется с образованием фенилуксусной кислоты, фенилацетилпролина и циклопролилглицина. Обладает высокой относительной биодоступностью (99.7%), не кумулирует в организме, не вызывает лекарственной зависимости.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения памяти, внимания, других когнитивных функций и эмоционально-лабильные расстройства (в т.ч. у больных пожилого возраста) при:

- последствиях черепно-мозговой травмы;
- посткоммоционном синдроме;
- сосудистой мозговой недостаточности (энцефалопатиях различного генеза);
- астенических расстройствах;
- других состояниях с признаками снижения интеллектуальной продуктивности.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Ноопепт® применяют внутрь, после еды. Начальная доза составляет 20 мг/сут. Ее распределяют на 2 приема по 10 мг в течение дня (утром и днем). При недостаточной эффективности терапии и при хорошей переносимости препарата дозу повышают до 30 мг, распределяя ее на 3 приема по 10 мг в течение дня.

Не следует принимать препарат позднее 18 ч. Длительность курсового лечения составляет 1.5-3 месяца. Повторный курс лечения при необходимости может быть проведен через 1 месяц.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции.

У больных с артериальной гипертензией, в основном тяжелой степени, на фоне приема препарата может наблюдаться подъем АД.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженные нарушения функции печени;
- выраженные нарушения функции почек;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- гиперчувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При необходимости увеличения дозы препарата (до 30 мг/сут), при длительном применении, а также при одновременном применении с другими препаратами, появлении побочных реакций или ухудшении состояния следует обратиться к врачу.

Влияние на способность к управлению механизмами и транспортными средствами

Ноопепт® не оказывает влияния на способность к управлению механизмами и транспортными средствами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфических проявлений передозировки не установлено.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не установлено взаимодействие препарата Ноопепт® с алкоголем, снотворными и гипотензивными средствами и препаратами психостимулирующего действия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ОТИСИФАРМ ОАО
123317 Москва, Тестовская ул. 10
Тел.: (495) 221-77-15, 221-18-00

НООФЕН® (NOOPHEN)

зарегистрировано и произведено
OLAINFARM AS (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, белого цвета; содержимое капсул – порошок от белого до белого со слегка кремоватым оттенком цвета.

	1 капс.
аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид	250 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 180 мг, крахмал картофельный – 67.5 мг, кальция стеарат – 2.5 мг.

Состав капсул №0 белого цвета: титана диоксид (Е171) – 2%, желатин – до 100%.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

НООФЕН®
1 капсула содержит 250 мг
аминофенилмасляной кислоты
гидрохлорида
20 капсул по 250 мг
OlainFarm

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропный препарат, производное гамма-аминомасляной кислоты и фенилэтиламина. Обладает транквилизирующими свойствами, стимулирует память и обучаемость, повышает физическую трудоспособность, устраняет психоэмоциональную напряженность, тревогу, страх и улучшает сон. Не влияет на холино- и адренорецепторы.

Препарат удлиняет латентный период и укорачивает продолжительность и выраженность нистагма. Заметно уменьшает проявления астении и вазовегетативные симптомы, в т.ч. головную боль, чувство тяжести в голове, нарушение сна, раздражительность, эмоциональную лабильность, повышает умственную работоспособность, улучшает самочувствие, повышает интерес и инициативу, мотивацию к активной деятельности без седативного эффекта или возбуждения.

В отличие от транквилизаторов под влиянием Ноофена улучшаются психологические показатели (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций). Не отмечено формирование привыкания и зависимости к препарату, синдрома отмены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь препарат хорошо всасывается и проникает во все ткани организма. В ткани головного мозга проникает около 0.1% γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида от принятой дозы препарата, у пациентов в молодом и пожилом возрасте возможно увеличение проникновения через ГЭБ. Через 3 ч γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид обнаруживается в моче, в это же время концентрация в тканях мозга не понижается, его обнаруживают в мозге еще через 6 ч.

При повторном применении лекарственное средство не накапливается в организме.

Наибольшее связывание γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорида происходит в печени (80%), оно не является специфичным.

Метаболизм и выведение

80-95% препарата метаболизируется в печени до фармакологически неактивных метаболитов. 5% выводится из организма почками в неизмененном виде. На следующий день после приема препарата γ-амино-β-фенилмасляной кислоты гидрохлорид можно обнаружить только в моче; его определяют в моче еще через 2 дня после приема, однако обнаруживаемое количество составляет 5% от введенной дозы.

ПОКАЗАНИЯ

- астенические и тревожно-невротические состояния;
- заикание, тики и энурез у детей;
- бессонница и ночная тревога у пожилых;
- болезнь Меньера, головокружения, связанные с дисфункцией вестибулярного анализатора различного генеза;
- профилактика укачивания при кинетозах;
- в составе комплексной терапии при алкогольном абстинентном синдроме для купирования психопатологических и соматовегетативных расстройств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь после еды, запивая водой. Капсулу нельзя разжевывать.

Астенические и тревожно-невротические состояния: **взрослые** – по 250-500 мг 3 раза/сут. Максимальная разовая доза для **взрослых** – 750 мг, для **пациентов старше 60 лет** – 500 мг. При необходимости суточную дозу повышают до 2.5 г. Курс лечения составляет 4-6 недель.

Заикание, тики и энурез у **детей в возрасте от 8 до 14 лет** – по 250 мг 2-3 раза/сут; у **детей старше 14 лет** – дозы для взрослых.

Бессонница и ночная тревога у пожилых пациентов – по 250-500 мг 3 раза/сут.

Для устранения головокружения при дисфункции вестибулярного анализатора инфекционного генеза (отогенный лабиринтит) и болезни Меньера: в период обострения назначают по 750 мг 3 раза/сут в течение 5-7 дней, при снижении выраженности вестибулярных расстройств – по 250-500 мг 3 раза/сут в течение 5-7 дней, затем – по 250 мг 1 раз/сут в течение 5 дней. При относительно легком течении заболеваний – по 250 мг 2 раза/сут в течение 5-7 дней, затем по 250 мг 1 раз/сут в течение 7-10 дней.

Для устранения головокружения при дисфункциях вестибулярного анализатора сосудистого и травматического генеза назначают по 250 мг 3 раза/сут на протяжении 12 дней.

Для профилактики укачивания при кинетозах: 250-500 мг однократно за 1 ч до предполагаемого путешествия или при появлении первых симптомов укачивания. Противоукачивающее действие Ноофена усиливается при повышении дозы препарата. При наступлении выраженных проявлений морской болезни (в т.ч. неукротимая рвота) прием препарата перорально малоэффективен даже в дозе 750-1000 мг.

В составе комплексной терапии при алкогольном абстинентном синдроме для купирования психопатологических и соматовегетативных расстройств в первые дни лечения назначают по 250-500 мг 3 раза в течение дня и 750 мг на ночь с постепенным понижением суточной дозы до обычной для взрослых.

Нельзя принимать двойную дозу для замещения пропущенной дозы.

У **пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью** при длительном применении необходимо контролировать показатели функции почек и/или печени.

При нарушении функции печени, высокие дозы препарата могут вызвать гепатотоксичность. Таким пациентам препарат назначают в меньших дозах.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноофен®, как и другие лекарственные средства, может вызывать побочные эффекты, которые проявляются не у всех пациентов. Ноофен® обычно хорошо переносится.

Классификация побочных реакций по частоте развития: очень часто (≥10%); часто (≥1%, но <10%); нечасто (≥0.1%, но <1%); редко (≥0.01%, но <0.1%); очень редко (< 0.01%); * – неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Со стороны нервной системы:* сонливость и усиление симптомов (в начале лечения), головокружение, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы:* тошнота (в начале лечения).

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко – аллергические реакции (кожная сыпь, зуд).

Со стороны печени и желчевыводящих путей:* при длительном применении в высоких дозах – гепатотоксичность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая почечная недостаточность;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 8 лет (для данной лекарственной формы);
- редкая врожденная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. препарат содержит лактозу);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с эрозивно-язвенными заболеваниями ЖКТ (из-за раздражающего действия препарата рекомендуется назначать препарат в меньших дозах).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период грудного вскармливания не рекомендуется, т.к. нет достаточного количества клинических наблюдений.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не установлено мутагенного, тератогенного и эмбриотоксическото действия препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном применении необходимо контролировать клеточный состав крови, показатели функций печени.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациентам необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поскольку у некоторых пациентов могут наблюдаться нарушения со стороны ЦНС, такие как сонливость и головокружение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Ноофен® малотоксичен. Данных о случаях передозировки не поступало.

Симптомы: сонливость, тошнота, рвота, головокружение. При длительном применении высоких доз может развиваться эозинофилия, артериальная гипотензия, нарушения почечной деятельности, жировая дистрофия печени (прием более 7 г).

Лечение: промывание желудка, симптоматическое лечение, поддержание жизненно важных функций. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В целях взаимного потенцирования, Ноофен® можно комбинировать с другими ноотропными препаратами, уменьшая дозы Ноофена® и сочетаемых лекарственных средств.

Удлиняет и усиливает действие снотворных, нейролептических и противопаркинсонических лекарственных средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

НООХОЛИН РОМФАРМ (NOOCHOLIN ROMPHARM)

CHOLINE ALFOSCERATE

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный или светло-желтого цвета.

	1 мл	**1 амп.**
холина альфосцерат ангидрид	250 мг	1 г

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 1 мл.

4 мл – ампулы (3) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

4 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

☆НОРВАСК® (NORVASC®)

AMLODIPINE

зарегистрировано
PFIZER GmbH (Германия)
произведено
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, в форме изумруда (восьмигранник с неровными сторонами), с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "AML-5" – на другой.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.944 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 124.056 мг, кальция гидрофосфат – 63 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 4 мг, магния стеарат – 2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки белого или почти белого цвета, в форме изумруда (восьмигранник с неровными сторонами), с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "AML-10" – на другой.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.889 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 248.111 мг, кальция гидрофосфат – 126 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8 мг, магния стеарат – 4 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Pfizer
НОРВАСК®
5 мг
АМЛОДИПИН
30 Таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина. Оказывает антигипертензивный и антиангинальный эффект. Блокирует медленные кальциевые каналы, ингибирует трансмембранный переход ионов кальция внутрь клеток (в большей степени – в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол.

При стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванный курением).

У больных стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие приступов стенокардии и ишемической депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительное дозозависимое антигипертензивное действие, механизм которого обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов. У пациентов с артериальной гипертензией разовая доза Норваска обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч как в положении лежа, так и стоя.

Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко.

Амлодипин не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения ЧСС, тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает СКФ, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Значимое снижение АД наблюдается через 6-10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза 3 и более артерий и атеросклероза сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную ангиопластику коронарных артерий (ТЛП) или страдающих стенокардией, применение Норваска предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ТЛП, аортокоронарного шунтирования, приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Норваск® не повышает риск смерти или развития осложнений, приводящих к смертельным исходам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ.

У больных с хронической сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется, C_{max} в крови достигается через 6-12 ч после приема. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Средний V_d равен примерно 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая – в крови. Связывание с белками плазмы составляет примерно 97.5%. Амлодипин проникает через ГЭБ.

C_{ss} в плазме достигается через 7-8 дней терапии.

Метаболизм и выведение

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта "первого прохождения" через печень. Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

После однократного приема $T_{1/2}$ варьирует от 35 до 50 ч, при повторном назначении $T_{1/2}$ составляет примерно 45 ч. Общий клиренс амлодипина составляет 0.116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0.42 л/ч/кг).

Около 60% принятой внутрь дозы выводится с мочой преимущественно в виде метаболитов, 10% – в неизмененном виде, а 20-25% – через кишечник с желчью.

Амлодипин не удаляется при гемодиализе.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Удлинение $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция препарата в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 ч).

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами);
- стабильная стенокардия и ангиоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными средствами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут, запивая необходимым количеством воды (100 мл).

При *артериальной гипертензии и стенокардии* начальная доза составляет 5 мг, в зависимости от индивидуальной реакции пациента ее можно увеличить до максимальной дозы, составляющей 10 мг. Не требуется коррекция дозы препарата Норваск® при одновременном применении тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов или ингибиторов АПФ.

У **пациентов пожилого возраста** препарат рекомендуется применять в средней терапевтической дозе, изменение дозы препарата не требуется.

Несмотря на то, что $T_{1/2}$ амлодипина, как и всех блокаторов кальциевых каналов, увеличивается у **пациентов с нарушениями функции печени**, коррекции дозы препарата у данной категории пациентов обычно не требуется.

У **пациентов с нарушениями функции почек** рекомендуется применять Норваск® в обычных дозах, однако необходимо учитывать возможное незначительное увеличение $T_{1/2}$.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000), включая отдельные сообщения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение сердцебиения, периферические отеки (лодыжек и стоп), приливы крови к лицу; нечасто – чрезмерное снижение АД; очень редко – обморок, одышка, васкулит, ортостатическая гипотензия, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз; редко – миастения.

Со стороны нервной системы: часто – головные боли, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость; нечасто – астения, общее недомогание, гипестезии, парестезии, периферическая невропатия, тремор, бессонница, лабильность настроения, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревожность, звон в ушах, извращение вкуса; очень редко – мигрень, повышенное потоотделение, апатия, ажитация, атаксия, амнезия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, тошнота; нечасто – рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость во рту, жажда; редко – гиперплазия десен, повышение аппетита; очень редко – гастрит, панкреатит, гипербилирубинемия, желтуха (обычно холестатическая), повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, ринит, носовое кровотечение; очень редко – кашель.

Со стороны органа зрения: нечасто – диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, нарушения зрения.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия; очень редко – дизурия, полиурия.

Со стороны половой системы: нечасто – нарушение эректильной функции, гинекомастия.

Со стороны кожных покровов: редко – дерматит; очень редко – алопеция, ксеродермия, холодный пот, нарушение пигментации кожи.

Со стороны обмена веществ: нечасто – увеличение/снижение массы тела; очень редко – гипергликемия.

Аллергические реакции: нечасто – кожный зуд, сыпь (в т.ч. эритематозная, макуло-папулезная сыпь, крапивница); очень редко – ангионевротический отек, многоформная эритема.

Прочие: нечасто – озноб; очень редко – паросмия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда;

- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильной стенокардией, аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес после него), СССУ (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальной гипотензией, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения препарата Норваск® при беременности не установлена, поэтому применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Данные, свидетельствующие о выведении амлодипина с грудным молоком отсутствуют. Однако известно, что другие блокаторы медленных кальциевых каналов (производные дигидропиридина) выделяются с грудным молоком. В связи с этим при необходимости применения препарата Норваск® в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения препаратом необходимо поддержание гигиены полости рта и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс препарата. Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами дайной категории.

Эффективность и безопасность применения препарата Норваск® при гипертоническом кризе не установлена.

Несмотря на отсутствие у блокаторов медленных кальциевых каналов синдрома отмены, прекращение лечения препаратом Норваск® желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

На фоне применения амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (класс III и IV по классификации NYHA) неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Хотя на фоне приема препарата Норваск® какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось, однако вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных явлений следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (существует вероятность появления выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), горизонтальное положение с низким изголовьем, активное поддержание функции сердечно-сосудистой системы, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих препаратов (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов – в/в введение глюконата кальция. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других блокаторов медленных кальциевых каналов клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение блокаторов медленных кальциевых каналов) не было обнаружено при совместном применении с НПВС в т.ч. и с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия блокаторов медленных кальциевых каналов при совместном применении с тиазидными и "петлевыми" диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а так же усиление их антигипертензивного действия при совместном применении с альфа$_1$-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые блокаторы медленных кальциевых каналов могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг у больных эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77%. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные препараты (например, ритонавир) увеличивают плазменные концентрации блокаторов медленных кальциевых каналов, в т.ч. амлодипина.

Нейролептики и изофлуран усиливают антигипертензивное действие производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект блокаторов медленных кальциевых каналов.

При совместном применении блокаторов медленных кальциевых каналов с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют), возможно усиление проявлений нейротоксичности последних (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

Амлодипин не оказывает влияния на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Норваск® не оказывает существенного влияния на действие варфарина (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях in vitro амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, т.к. при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление гипотензивного эффекта.

Однократный прием алюминий/магнийсодержащих антацидов не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

При одновременном применении дилтиазема (ингибитор изофермента CYP3A4) в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов пожилого возраста (от 69 до 87 лет) с артериальной гипертензией отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57%. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение AUC на 22%). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать АД при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

Нордитропин® НордиЛет® (Norditropin® NordiLet®)

SOMATROPIN

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения бесцветный, прозрачный.

	1 шприц-ручка (1.5 мл)
соматропин	5 мг
– " –	10 мг
– " –	15 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, гистидин, полоксамер 188, фенол, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид, вода д/и.

1.5 мл – картриджи бесцветного стекла (1) – шприц-ручки мультидозовые одноразовые для многократных инъекций (1) – пачки картонные.

НОРМАЗЕ® (NORMASE)

LACTULOSE

зарегистрировано и произведено
L.Molteni & C. dei F.Lli Alitti Societa di Esercizio S.p.A. (Италия)
продвижение в РФ
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Сироп*** прозрачный, бесцветный или светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

	100 г
лактулоза	66.7 г

Вспомогательные вещества: лимонная кислота – 0.05 г, ароматизатор сливочный (№7 бис) – 0.06 г, вода очищенная – до 100 мл.

Состав ароматизатора: пропиленгликоль, дигидрокумарин, ванилин.

200 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерным стаканчиком – пачки картонные.

НОРМОДИПИН® (NORMODIPINE®)

AMLODIPINE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, продолговато-округлой формы, с гравировкой "5" на одной стороне.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.944 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 4 мг, кальция гидрофосфат – 63 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 124.056 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, двояковыпуклые, продолговато-округлой формы, с гравировкой "10" на одной стороне и риской – на другой.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.889 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8 мг, кальция гидрофосфат – 126 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 284.111 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

НОРТИВАН® (NORTIVAN®)

VALSARTAN

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "C73" на одной стороне и риской – на другой.

1 таб.
валсартан .... 40 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, опадрай TAN 03B34653 (гипромеллоза 6 ср, титана диоксид (E171), макрогол 400, тальк, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), краситель железа оксид черный (E172)).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "C74" на одной стороне и риской – на другой.

1 таб.
валсартан .... 80 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, опадрай PiNK 03B34654 (гипромеллоза 6 ср, титана диоксид (E171), макрогол 400, тальк, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172)).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "C75" на одной стороне и риской – на другой.

1 таб.
валсартан .... 160 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, опадрай PiNK 03B34654 (гипромеллоза 6 ср, титана диоксид (E171), макрогол 400, тальк, краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172)).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

НОТИРОЛ (NOTIROL)

GRANISETRON

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS Ltd. (Мальта)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, треугольные, двояковыпуклые, с гравировкой "G1" на одной стороне.

1 таб.
гранисетрона гидрохлорид .... 1.12 мг,
что соответствует содержанию
гранисетрона .... 1 мг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 69.38 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 20 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 5 мг, гипромеллоза 2910/5cP – 4 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 85F18378 белый ~ 3 мг (поливиниловый спирт – 1.2 мг, титана диоксид (E171) – 0.75 мг, макрогол 3350 – 0.61 мг, тальк – 0.44 мг).

1 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, треугольные, двояковыпуклые, с гравировкой "G2" с одной стороны.

1 таб.
гранисетрона гидрохлорид .... 2.24 мг,
что соответствует содержанию
гранисетрона .... 2 мг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 138.76 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 40 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 10 мг, гипромеллоза 2910/5cP – 8 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II 85F18378 белый ~ 6 мг (поливиниловый спирт – 2.4 мг, титана диоксид (E171) – 1.5 мг, макрогол 3350 – 1.21 мг, тальк – 0.89 мг).

1 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

НОТРИКСУМ (NOTRIXUM)

ATRACURIUM BESILATE

зарегистрировано и произведено
PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES (Индонезия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный.

1 мл
атракурия безилат .... 10 мг

Вспомогательные вещества: бензолсульфоновая кислота – 0.05 мг, вода д/и – до 1 мл.

2.5 мл – ампулы бесцветного стекла, гидролитический класс I (5) – поддоны из ПВХ (1) – пачки картонные со стикерами первого вскрытия.

5 мл – ампулы бесцветного стекла, гидролитический класс I (5) – поддоны из ПВХ (1) – пачки картонные со стикерами первого вскрытия.

☆НОФЛЮКС (NOFLUX)

RABEPRAZOLE

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
Laboratorios LICONSA S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе: таблетки белого цвета.

1 таб.
рабепразол натрия .... 10 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 20 мг, магния оксид – 31 мг, гипролоза – 9.8 мг, гипролоза низкозамещенная – 1.5 мг, магния стеарат – 0.8 мг.

Состав внутренней оболочки: этилцеллюлоза – 0.6 мг, магния оксид – 0.6 мг.

Состав кишечнорастворимой оболочки: гипромеллозы фталат – 8.8 мг, дибутилсебакат – 0.9 мг, краситель железа оксид красный – 0.02 мг, титана диоксид – 0.4 мг, тальк – 0.9 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе: таблетки белого цвета.

1 таб.
рабепразол натрия .... 20 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 40 мг, магния оксид – 62 мг, гипролоза – 19.5 мг, гипролоза низкозамещенная – 3 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав внутренней оболочки: этилцеллюлоза – 1 мг, магния оксид – 1 мг.

Состав кишечнорастворимой оболочки: гипромеллозы фталат – 13.6 мг, дибутилсебакат – 1.4 мг, краситель железа оксид желтый – 0.1 мг, титана диоксид – 0.7 мг, тальк – 1.3 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Нофлюкс
20 мг
Рабепразол
14 таблеток покрытых кишечнорастворимой оболочкой
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоязвенный препарат из группы ингибиторов протонового насоса (H^+/K^+-АТФ-азы), метаболизируется в париетальных клетках желудка до активных сульфонамидных производных, которые инактивируют сульфгидрильные группы H^+/K^+-АТФ-азы. Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты, подавляет базальную и стимулированную секрецию, независимо от природы раздражителя. Обладает высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка и концентрируется в них, оказывая цитопротекторное действие и увеличивая секрецию гидрокарбоната.

Антисекреторный эффект после перорального приема препарата в дозе 20 мг наступает в течение 1 ч и достигает максимума через 2-4 ч; угнетение базальной и стимулированной пищей секреции кислоты через 23 ч после приема первой дозы составляет 62% и 82% соответственно, продолжительность действия – 48 ч. После окончания приема секреторная активность нормализуется в течение 2-3 дней. В первые 2-8 недель терапии концентрация гастрина в сыворотке крови увеличивается и возвращается к исходным уровням в течение 1-2 недель после отмены. Не влияет на ЦНС, сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция – высокая, время достижения C_{max} составляет 3.5 ч. C_{max} и AUC в плазме крови носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. Биодоступность составляет 52%, не увеличивается при многократном приеме. Связывание с белками плазмы – 97%.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома CYP2C9 и CYP3A. $T_{1/2}$ составляет 0.7-1.5 ч, клиренс – 283±98 мл/мин. Выводится почками – 90% в виде 2 метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (M5) и карбоновой кислоты (M6); через кишечник – 10%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с печеночной недостаточностью AUC увеличивается в 2 раза, $T_{1/2}$ – в 2-3 раза.

У пациентов пожилого возраста концентрация в плазме крови увеличивается в 2 раза, C_{max} - на 60%.

ПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (лечение);
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- синдром Золлингера-Эллисона,
- в составе комплексной терапии: эрадикация Helicobacter pylori у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки или хроническим гастритом; лечение и профилактика рецидива язвенной болезни, связанной с Helicobacter pylori.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не измельчая.

При *язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:* по 20 мг 1 раз/сут, утром. Курс лечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – 4-6 нед, при необходимости – до 12 нед; при рефлюкс-эзофагите – 4-8 нед.

При *синдроме Золлингера-Эллисона* рекомендуемая начальная доза составляет 60 мг 1 раз/сут. Дозу можно увеличить до 120 мг/сут, индивидуально для каждого случая. В один прием можно принимать препарат в дозе до 100 мг. Дозу в 120 мг необходимо разделить на 2 приема, по 60 мг 2 раза/сут. Лечение следует продолжать по мере клинической необходимости. У некоторых пациентов с синдромом Золлингера-Эллисона длительность лечения рабепразолом составляет до 1 года.

Эрадикация Helicobacter pylori: в составе комплексной терапии – по 20 мг 2 раза/сут, длительность лечения – 7 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Для определения частоты возникновения побочных эффектов препарата применяют следующую классификацию: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <1/100); редко (≥1/10 000 и <1/1000); очень редко (≥1/10 000); частота неизвестна (на основании доступных данных установление частоты возникновения невозможно).

Со стороны органов кроветворения: редко – нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Аллергические реакции: редко – гиперчувствительность (отек лица, эритема).

Со стороны нервной системы: часто – бессонница; нечасто – повышенная возбудимость; редко – головная боль, головокружение, сонливость, слабость, депрессия; частота неизвестна – спутанность сознания.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, фарингит, ринит; нечасто – бронхит, синусит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота, абдоминальные боли, запоры, метеоризм; нечасто – диспепсия, сухость во рту, отрыжка, увеличение активности печеночных ферментов; редко – анорексия, гастрит, стоматит, расстройства вкуса, гепатит, желтуха.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – инфекции мочевыводящих путей; редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны кожных покровов: нечасто – сыпь, эритема; редко – кожный зуд, повышенное потоотделение, буллезные реакции; очень редко – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие: часто – неспецифические боли, боли в спине, астения, гриппоподобный синдром; нечасто – миалгия, артралгия, боли в грудной клетке, судороги икроножных мышц, озноб, лихорадка; редко – нарушения зрения, увеличение массы тела; частота неизвестна – гипонатриемия, периферические отеки, гинекомастия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по безопасности применения);
- индивидуальная повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или к каким-либо вспомогательным ингредиентам, входящим в его состав.

С *осторожностью* следует применять препарат при почечной недостаточности тяжелой степени, печеночной недостаточности тяжелой степени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До и после лечения необходимо проводить эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования, т.к. лечение рабепразолом натрия может маскировать симптоматику и отстрочить правильную диагностику.

Препарат не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, метаболизм углеводов, на концентрацию в крови паратиреоидного гормона, кортизола, эстрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, ФСГ, ЛГ, ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (вождение автомобиля, работа с механизмами) и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препарата отсутствуют.

Специфический антидот неизвестен. Рабепразол натрия активно связывается с белками и поэтому плохо выводится из организма методом диализа. В случае передозировки – лечение симптоматическое.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Замедляет выведение некоторых лекарственных средств, метаболизирующихся в печени путем микросомального окисления (диазепам, фенитоин, непрямые антикоагулянты).

Совместное назначение с рабепразолом натрия кетоконазола или итраконазола может привести к значительному снижению концентрации противогрибковых препаратов в плазме крови.

Не рекомендуется совместное применение рабепразола с атаназавиром, т.к. значительно снижаются эффекты атаназавира.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

НУКС ВОМИКА-ГОМАККОРД (NUX VOMICA-HOMACCORD)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** бесцветные, прозрачные, с запахом этанола.

	100 г
Strychnos nux-vomica (Nux vomica) (стрихнос нукс-вомика (нукс вомика)) D2	200 мг
Strychnos nux-vomica (Nux vomica) (стрихнос нукс-вомика (нукс вомика)) D10	200 мг
Strychnos nux-vomica (Nux vomica) (стрихнос нукс-вомика (нукс вомика)) D15	200 мг
Strychnos nux-vomica (Nux vomica) (стрихнос нукс-вомика (нукс вомика)) D30	200 мг
Strychnos nux-vomica (Nux vomica) (стрихнос нукс-вомика (нукс вомика)) D200	200 мг
Strychnos nux-vomica (Nux vomica) (стрихнос нукс-вомика (нукс вомика)) D1000	200 мг
Bryonia (бриония) D2	200 мг
Bryonia (бриония) D6	200 мг
Bryonia (бриония) D10	200 мг
Bryonia (бриония) D15	200 мг
Bryonia (бриония) D30	200 мг
Bryonia (бриония) D200	200 мг
Bryonia (бриония) D1000	200 мг
Lycopodium clavatum (ликоподиум клаватум) D3	300 мг
Lycopodium clavatum (ликоподиум клаватум) D10	300 мг
Lycopodium clavatum (ликоподиум клаватум) D30	300 мг
Lycopodium clavatum (ликоподиум клаватум) D200	300 мг
Lycopodium clavatum (ликоподиум клаватум) D1000	300 мг
Citrullus colocynthis (цитруллюс колоцинтис) D3	300 мг
Citrullus colocynthis (цитруллюс колоцинтис) D10	300 мг
Citrullus colocynthis (цитруллюс колоцинтис) D30	300 мг
Citrullus colocynthis (цитруллюс колоцинтис) D200	300 мг

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) – пачки картонные.

O

ОВАРИУМ КОМПОЗИТУМ (OVARIUM COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Ovarium suis (овариум суис) D8	22 мкл
Placenta suis (плацента суис) D10	22 мкл
Uterus suis (утерус суис) D10	22 мкл
Salpinx suis (салпинкс суис) D10	22 мкл
Hypophysis suis (гипофизис суис) D13	22 мкл
Cypripedium calceolus var. Pubescens (циприпедиум кальцеолус вар. Пубесценс) D6	22 мкл
Lilium tigrinum (Lilium lancifolium) (лилиум тигринум (лилиум ланцифолиум)) D4	22 мкл
Pulsatilla pratensis (пульсатилла пратенсис) D18	22 мкл
Aquilegia vulgaris (аквилегия вульгарис) D4	22 мкл
Sepia officinalis (сепия оффициналис) D10	22 мкл
Lachesis mutus (лахезис мутус) D10	22 мкл
Apisinum (аписинум) D8	22 мкл
Kreosotum (креозотум) D8	22 мкл
Bovista (бовиста) D6	22 мкл
Ipecacuanha (ипекакуана) D6	22 мкл
Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D10	22 мкл
Hydrastis canadensis (гидрастис канаденсис) D4	22 мкл
Acidum cis-aconiticum (ацидум цис-аконитикум) D10	22 мкл
Magnesium phosphoricum (магнезиум фосфорикум) D10	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

⭑ОВИПОЛ КЛИО® (OVIPOL KLIO)

ESTRIOL

зарегистрировано и произведено
ФАРМАПРИМ ООО (Республика Молдова)
упаковано
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории вагинальные*** белого или белого с желтоватым оттенком цвета, цилиндроконической формы; на срезе допускается наличие воздушного или воронкообразного углубления.

	1 супп.
эстриол	500 мкг

Вспомогательные вещества: глицериды полусинтетические (типа "Суппоцир") – 1999.5 мг.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

ОВИПОЛ КЛИО®
эстроген
Эстриол 0,5 мг
суппозитории вагинальные
FARMAPRIM SRL

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Эстроген, синтезируемый в организме человека. Попадая в кровоток, образует комплекс со специфическими рецепторами (в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, грудной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе), стимулирует синтез ДНК и протеинов. Обладает селективным действием, преимущественно на шейку матки, влагалище, вульву, вызывает усиление пролиферации эпителия влагалища и шейки матки, стимулирует его кровоснабжение, способствует восстановлению эпителия при его атрофических изменениях в периоды пременопаузы и менопаузы, нормализует pH влагалищной среды, микрофлору влагалища, повышает сопротивляемость его эпителия к инфекционным и воспалительным процессам, оказывает влияние на качество и количество цервикальной слизи. Воздействие на эндометрий незначительно (незначительный риск маточных кровотечений).

Оказывает гиполипидемическое действие, незначительно увеличивает концентрацию в крови бета-липопротеинов, повышает чувствительность к действию инсулина, улучшает утилизацию глюкозы, стимулирует выработку печенью глобулинов, связывающих половые гормоны, ренин, ЛПВП и факторы свертывания крови. Благодаря участию в реализации положительной и отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе эстриол способен вызвать умеренно выраженные центральные эффекты; стимулирует парасимпатикомиметические реакции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция высокая. Время достижения C_{max} в плазме крови при интравагинальном применении – 1-2 ч. Связывание с альбуминами плазмы составляет 90%.

Выведение осуществляется, в основном, почками в виде метаболитов (через несколько часов после приема и продолжается до 18 ч), 2% выводится через кишечник в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- заместительная гормональная терапия при атрофии слизистой оболочки нижних отделов урогенитального тракта, связанной с дефицитом эстрогенов;
- пред- и послеоперационная терапия у женщин в постменопаузе, которым предстоит или проведена операция влагалищным доступом;
- с диагностической целью при неясных результатах мазка из влагалища на фоне атрофических изменений.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Интравагинально, перед сном.

При атрофии слизистой оболочки нижних отделов урогенитального тракта назначают по 1 супп.

(0.5 мг) ежедневно в первые 2-3 недели, затем постепенно снижают дозу, основываясь на симптоматике, 1 супп. (0.5 мг) 2 раза в неделю.

Пред- и послеоперационная терапия у женщин в постменопаузе – по 1 супп. (0.5 мг) в течение 2 недель до или после операции.

В качестве диагностического средства – по 1 супп. через день в течение недели перед взятием следующего мазка.

В случае если очередная доза препарата была пропущена, следует принять ее немедленно. Однако если это обнаружилось только в день приема следующей дозы, следует продолжить прием препарата по обычной схеме, не восполняя пропущенную дозу. Нельзя применять 2 дозы в один день.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: зуд и раздражение в месте введения, напряжение и болезненность молочных желез.

В комбинации с гестагенами: доброкачественные и злокачественные эстрогензависимые опухоли (в т.ч. рак молочной железы и эндометрия), венозная тромбоэмболия (в т.ч. глубоких вен голени и малого таза, легочных вен), инфаркт миокарда, инсульт, заболевания желчного пузыря, хлоазма, многоформная эритема, узловатая эритема, геморрагическая пурпура, деменция при начале ЗГТ в непрерывном приеме препарата после 65 лет, ациклические кровянистые выделения, кровотечения "прорыва", повышение либидо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- установленный (в т.ч. в анамнезе) или подозреваемый рак молочной железы;
- эстрогензависимые злокачественные новообразования или подозрение на них (в т.ч. рак эндометрия);
- недиагностированное генитальное кровотечение;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия, серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, курение в возрасте старше 35 лет);
- подтвержденные тромбофилии, наследственные или приобретенные факторы, предрасполагающие к развитию венозных и артериальных тромбозов, такие как: резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, наличие антител к фосфолипидам и другие;
- тромбофлебит глубоких вен (в т.ч. в анамнезе);
- выраженная гипертриглицеридемия;
- холестатическая желтуха;
- отосклероз (в т.ч. во время предшествующей беременности или при лечении половыми гормонами);
- острые заболевания печени или наличие заболеваний печени в анамнезе до тех пор, пока показатели печеночной функции не вернутся в норму;
- порфирия;
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* лейомиома или эндометриоз, тромбоэмболия в анамнезе или факторы риска ее развития, факторы риска эстрогензависимых опухолей, в т.ч. 1-я степень родства по раку молочной железы в семейном анамнезе, артериальная гипертензия, заболевания печени (в т.ч. аденома), сахарный диабет с диабетической ангиопатией или без нее, холелитиаз, мигрень или тяжелая головная боль, СКВ, эпилепсия, бронхиальная астма, семейная гиперлипопротеинемия, панкреатит, рак или гиперплазия эндометрия в анамнезе, сердечная или почечная недостаточность, метаболические нарушения костной ткани, герпес во время предшествующей беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном лечении эстрогенами показано проведение систематических медицинских обследований. Перед началом приема и каждые 6 месяцев лечения следует проводить тщательное общее медицинское и гинекологическое обследование, включая обследование молочных желез.

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) при лечении климактерических симптомов рекомендуется начинать только в том случае, если они неблагоприятно влияют на качество жизни пациентки. Во всех остальных случаях необходимо сопоставлять соотношение пользы и риска. В более молодом возрасте соотношение пользы и риска благоприятнее, чем у женщин пожилого возраста. Во время лечения необходимо информировать врача о случаях вагинального кровотечения, об изменениях в молочных железах, появлении желтухи, а также о появлении признаков тромбоэмболии (например, болезненный отек конечностей, внезапная боль в груди, одышка). Во всех случаях пациентки требуют тщательного обследования.

Причины для немедленной отмены терапии:

- желтуха или нарушение функции печени;
- повышение АД;
- возникновение головной боли по типу мигрени;
- флебит.

Опухоли

При длительной монотерапии эстрогенами повышается риск развития гиперплазии или рака эндометрия, который прямо пропорционален дозе препарата и продолжительности терапии.

Риск развития рака молочной железы зависит от длительности ЗГТ, но через несколько лет (чаще всего 5 лет) после прекращения терапии возвращается к норме. На фоне ЗГТ может увеличиваться плотность ткани молочной железы, что усложняет ее радиологическое исследование.

Длительная терапия эстрогенами (5-10 лет) также связана с увеличением риска развития рака яичников.

На фоне применения половых гормонов в редких случаях наблюдались доброкачественные или злокачественные опухоли печени. В отдельных случаях эти опухоли приводили к развитию представляющего угрозу для жизни внутрибрюшного кровотечения. При появлении болей в верхней части живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения при дифференциальной диагностике следует учитывать наличие опухоли печени.

Сердечно-сосудистые заболевания

ЗГТ связана с увеличением риска развития венозных тромбоэмболий (ВТЭ) в 1.3-3 раза и наиболее вероятна в течение первого года применения препарата, чем в более поздние сроки. Следует учитывать все факторы риска ВТЭ, и при назначении препарата перед проведением хирургического вмешательства необходимо проводить профилактику ВТЭ, а также необходимо временно отменить ЗГТ за 4-6 недель до хирургической операции и возобновить лечение только после того, как женщина начнет ходить.

Риск ишемического инсульта особенно повышается в пожилом возрасте.

При отсутствии ВТЭ в анамнезе, но при наличии тромбоза в молодом возрасте у ближайших родственников, рекомендовано провести скрининговое обследование на наличие тромбофилических нарушений. При выявлении тромбофилического дефекта, не идентичного заболеванию у родственников, либо наличии тяжелого дефекта (например, дефицита антитромбина, протеина S или протеина С, либо сочетание этих дефектов), ЗГТ противопоказана.

Женщинам, которые получают лечение антикоагулянтами, необходимо сопоставлять соотношение пользы и риска.

Эстрогены могут вызывать задержку жидкости. Больные с почечной или сердечной недостаточностью во время приема ЗГТ должны находиться под наблюдением врача.

Другие состояния

Эстрогены увеличивают литогенность желчи, что увеличивает предрасположенность у некоторых пациенток к развитию желчнокаменной болезни при применении эстрогенов.

Эстрогены являются слабым антагонистом гонадотропина и не оказывают значимых влияний на эндокринную систему.

Когнитивная функция на фоне ЗГТ не улучшается. Получены данные о повышенном риске развития деменции у женщин, начавших принимать непрерывно комбинированную ЗГТ или монотерапию эстрогенами после 65 лет.

В случае выявления пролактиномы, пациентка должна находиться под тщательным медицинским наблюдением (включая периодическую оценку концентрации пролактина).

У женщин с наследственными факторами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшить симптомы ангионевротического отека.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Овипол Клио® на способность управлять транспортными средствами и механизмами не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При интравагинальном применении передозировка маловероятна.

Симптомы (при случайном приеме внутрь): тошнота, рвота, кровотечения "отмены".

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Индукторы микросомального окисления (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз) усиливают метаболизм эстрогенов; мощные ингибиторы (ритонавир, нелфинавир) – значительно угнетают метаболизм.

Препараты зверобоя продырявленного могут индуцировать метаболизм эстрогенов.

Эстриол усиливает действие гиполипидемических средств.

Ослабляет эффекты мужских половых гормонов, антикоагулянтов, антидепрессантов, диуретических, гипотензивных, гипогликемических средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

ОКСИТОЦИН-РИХТЕР (OXYTOCIN-RICHTER)

OXYTOCIN

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения бесцветный, прозрачный.

	1 мл
окситоцин	5 МЕ

Вспомогательные вещества: ледяная уксусная кислота – 2.5 мг, хлорбутанол гемигидрат – 3 мг, этанол 96% – 40 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

ОКТОЛИПЕН® (OCTOLIPEN)

THIOCTIC ACID

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной жидкости зеленовато-желтого цвета.

	1 мл	**1 амп.**
тиоктовая (α-липоевая) кислота	30 мг	300 мг

Вспомогательные вещества: этилендиамин – 8.74 г, динатрия эдетат (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) – 1 мг, вода д/и – до 10 мл.

10 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.

10 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.

Описание активных веществ
см. Раздел 3

ОКТОЛИПЕН® (OCTOLIPEN) таблетки

THIOCTIC ACID

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны; на изломе – от светло-желтого до желтого цвета.

1 таб.

тиоктовая (α-липоевая) кислота .... 600 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная L-HPC LH-B1) – 120.9 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза (Klucel EF)) – 32.04 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 24.03 мг, магния стеарат – 24.03 мг.

Состав оболочки: опадрай желтый (OPADRY 03F220017 Yellow) – 28 мг (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 15.8 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 4.701 мг, титана диоксид – 5.27 мг, тальк – 2.019 мг, хинолинового желтого алюминиевый лак (E104) – 0.162 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.048 мг).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

ОКТОЛИПЕН® (OCTOLIPEN) капсулы

THIOCTIC ACID

зарегистрировано и произведено
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, непрозрачные, желтого цвета; содержимое капсул – порошок светло-желтого или желтого цвета; допускаются вкрапления белого цвета.

1 капс.

тиоктовая (α-липоевая) кислота .... 300 мг

Вспомогательные вещества: кальция фосфат двузамещенный (кальция гидрофосфат), крахмал прежелатинизированный, аэросил (кремния диоксид коллоидный), магния стеарат (для фармацевтической промышленности).

Состав корпуса и крышечки капсулы: желатин медицинский, титана диоксид (E171), хинолиновый желтый (E104), краситель солнечный закат желтый (E110).

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (6) – пачки картонные.

ОКТРЕОТИД-АКТАВИС (OCTREOTIDE-ACTAVIS)

OCTREOTIDE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
WASSERBURGER ARZNEIMITTELWERK GmbH (Германия)
упаковано
WASSERBURGER ARZNEIMITTELWERK GmbH (Германия)
или BIOKANOL PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий и п/к введения прозрачный, бесцветный.

1 мл

октреотид (в форме ацетата).......................... 50 мкг

Вспомогательные вещества: маннитол – 45 мг, молочная кислота – 3.6 мг, натрия гидрокарбонат – 1.4-2.0 мг, вода д/и – 964.85-965.45 мг.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (10) – лотки пластиковые (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (10) – лотки пластиковые (2) – пачки картонные.

Раствор для инфузий и п/к введения прозрачный, бесцветный.

1 мл

октреотид (в форме ацетата).......................... 100 мкг

Вспомогательные вещества: маннитол – 45 мг, молочная кислота – 3.6 мг, натрия гидрокарбонат – 1.4-2.0 мг, вода д/и – 964.8-965.4 мг.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (10) – лотки пластиковые (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (10) – лотки пластиковые (2) – пачки картонные.

Раствор для инфузий и п/к введения прозрачный, бесцветный.

1 мл

октреотид (в форме ацетата).......................... 500 мкг

Вспомогательные вещества: маннитол – 45 мг, молочная кислота – 3.6 мг, натрия гидрокарбонат – 1.4-2.0 мг, вода д/и – 964.4-965.0 мг.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (10) – лотки пластиковые (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (10) – лотки пластиковые (2) – пачки картонные.

☆ОКТРЕТЕКС® (OCTRETEX)

OCTREOTIDE

зарегистрировано
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)
произведено
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)
или ЭЛЛАРА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий и п/к введения прозрачный, бесцветный, без запаха.

1 мл

октреотид (в форме ацетата).......................... 0.1 мг

Вспомогательные вещества: молочная кислота – 3.4 мг, маннитол – 45 мг, натрия гидрокарбонат – до pH 3.9-4.5, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

5 ампул по 1 мл
ОКТРЕТЕКС®
ОКТРЕОТИД
Раствор для инфузий и подкожного введения
0,1 мг/мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог соматостатина. Октреотид является производным естественного гормона соматостатина и обладает сходными с ним фармакологическими эффектами, но значительно большей продолжительностью действия. Октреотид подавляет секрецию гормона роста, как патологически повышенную, так и вызываемую аргинином, физической нагрузкой и инсулиновой гипогликемией. Препарат подавляет также секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина, как патологически повышенную, так и вызываемую приемом пищи; также подавляет секрецию инсулина и глюкагона, стимулируемую аргинином. Октреотид подавляет секрецию тиреотропина, вызываемую тиреолиберином.

В отличие от соматостатина октреотид подавляет секрецию гормона роста в большей степени, чем секрецию инсулина, и его введение не сопровождается последующей гиперсекрецией гормонов (например, гормона роста у больных акромегалией). У больных акромегалией октреотид снижает концентрацию гормона роста и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) в плазме крови. Снижение концентрации гормона роста на 50% и более отмечается у 90% пациентов, при этом значение концентрации гормона роста менее 5 нг/мл достигается примерно у половины пациентов. У большинства больных акромегалией октреотид снижает выраженность головной боли, припухлости мягких тканей, гипергидроза, боли в суставах и парестезии. У пациентов с большими аденомами гипофиза лечение октреотидом может привести к некоторому уменьшению размеров опухоли.

При секретирующих опухолях гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы в случаях недостаточной эффективности проведенной терапии (хирургическое вмешательство, эмболизация печеночной артерии, химиотерапия, в т.ч. стрептозотоцином и фторурацилом) назначение октреотида может приводить к улучшению течения заболевания. Так, при карциноидных опухолях применение октреотида может приводить к уменьшению выраженности ощущения приливов крови к лицу, диареи, что во многих случаях сопровождается снижением концентрации серотонина в плазме и экскреции 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками. При опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИПомы), применение октреотида приводит у большинства пациентов к уменьшению тяжелой секреторной диареи и, соответственно, к улучшению качества жизни больного. Одновременно происходит уменьшение сопутствующих нарушений электролитного баланса, например, гипокалиемии, что позволяет отменить энтеральное и парентеральное введение жидкости и электролитов. У некоторых пациентов замедляется или останавливается прогрессирование опухоли, происходит уменьшение ее размеров, а также размеров метастазов в печень. Клиническое улучшение обычно сопровождается уменьшением концентрации вазоактивного интестинального пептида (ВИП) в плазме или ее нормализацией. При глюкагономах применение октреотида приводит к уменьшению мигрирующей эритемы. Октреотид не оказывает сколько-нибудь существенного влияния на выраженность гипергликемии при сахарном диабете, при этом потребность в инсулине или пероральных гипогликемических препаратах обычно остается неизменной. Препарат вызывает уменьшение диареи, что сопровождается увеличением массы тела. Хотя снижение концентрации глюкагона в плазме крови под влиянием октреотида носит транзиторный характер, клиническое улучшение остается стабильным в течение всего периода применения препарата. У пациентов с гастриномами/синдромом Золлингера-Эллисона при применении октреотида в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами протоновой помпы или блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов возможно снижение гиперсекреции соляной кислоты в желудке, снижение концентрации гастрина в плазме крови, а также уменьшение выраженности диареи и приливов. У пациентов с инсулиномами октреотид уменьшает уровень иммунореактивного инсулина в крови (этот эффект может быть кратковременным – около 2 ч). У пациентов с операбельными опухолями октреотид может обеспечить восстановление и поддержание нормогликемии в предоперационном периоде. У пациентов с неоперабельными доброкачественными и злокачественными опухолями контроль гликемии может улучшаться и без одновременного продолжительного снижения концентрации инсулина в крови.

У пациентов с редко встречающимися опухолями, гиперпродуцирующими рилизинг-фактор гормона роста (соматолибериномами), октреотид уменьшает выраженность симптомов акромегалии. Это связано с подавлением секреции рилизинг-фактора гормона роста и самого гормона роста. В дальнейшем может уменьшиться гипертрофия гипофиза.

При рефрактерной диарее у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) применение октреотида приводит к полной или частичной нормализации стула примерно у 1/3 пациентов, страдающих диареей, не контролируемой адекватной терапией противомикробными и/или противодиарейными средствами.

У пациентов, которым планируется проведение операции на поджелудочной железе, применение октреотида во время операции и после нее снижает частоту типичных послеоперационных осложнений (например, панкреатических свищей, абсцессов, сепсиса, послеоперационного острого панкреатита).

При кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени применение октреотида в комбинации со специфическим лечением (например, склерозирующей терапией) приводит к более эффективной остановке кровотечения и раннего повторного кровотечения, уменьшению объема трансфузий и улучшению 5-дневной выживаемости. Считается, что механизм действия октреотида связан с уменьшением органного кровотока посредством подавления таких вазоактивных гормонов как ВИП и глюкагон.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После п/к введения октреотид быстро и полностью всасывается. C_{max} октреотида в плазме крови достигается в пределах 30 мин.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 65%. Связывание октреотида с форменными элементами крови крайне незначительно. V_d составляет 0.27 л/кг.

Выведение

$T_{1/2}$ после п/к введения октреотида составляет 100 мин. После в/в введения выведение октреотида осуществляется в 2 фазы, с $T_{1/2}$ 10 и 90 мин, соответственно. Большая часть октреотида выводится через кишечник, около 32% – в неизмененном виде почками. Общий клиренс составляет 160 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста снижается клиренс октреотида, а $T_{1/2}$ увеличивается.

При хронической почечной недостаточности тяжелой степени клиренс уменьшается в 2 раза.

ПОКАЗАНИЯ

- акромегалия (при отсутствии достаточного эффекта от хирургического лечения, лучевой терапии (в промежутках между курсами лучевой терапии до полного наступления ее эффекта), лечения агонистами допаминовых рецепторов; у неоперабельных пациентов, а также у пациентов, отказавшихся от хирургического лечения);
- купирование симптомов секретирующих опухолей гастроэнтеро-панкреатической эндокринной системы (карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома, ВИПома, глюкагонома, гастринома/синдром Золлингера-Эллисона), инсулинома, соматолибериномa;
- рефрактерная диарея у больных СПИД;
- профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе;
- остановка кровотечения и профилактика рецидивов кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени (в комбинации с эндоскопической склерозирующей терапией).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

П/к, в/в капельно.

При *акромегалии* – п/к, в начальной дозе 0.05-0.1 мг с интервалами 8 или 12 ч. В дальнейшем подбор дозы основан на ежемесячных определениях концентрации гормона роста в крови (целевая концентрация: гормон роста <2.5 нг/мл; ИФР-1 в пределах нормальных значений), анализе клинических симптомов и переносимости препарата. У большинства пациентов оптимальная суточная доза составляет 0.2-0.3 мг. Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 1.5 мг/сут.

У пациентов, получающих октреотид в стабильной дозе, определение концентрации гормона роста следует проводить каждые 6 мес. Если после 3 мес лечения октреотидом не отмечается достаточного снижения концентрации гормона роста и улучшения клинической картины заболевания, терапию следует прекратить.

При *опухолях гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы* – п/к, в начальной дозе 0.05 мг 1-2 раза/сут. В дальнейшем, в зависимости от достигнутого клинического эффекта, влияния на концентрацию гормонов, продуцируемых опухолью (в случае карциноидных опухолей – влияния на выделение 5-гидроксииндолуксусной кислоты почками) и переносимости, дозу препарата можно постепенно увеличить до 0.1-0.2 мг 3 раза/сут. В исключительных случаях могут потребоваться более высокие дозы.

Поддерживающие дозы препарата следует подбирать индивидуально. При карциноидных опухолях в случае, если терапия октреотидом в максимально переносимой дозе в течение 1 недели не была эффективной, лечение продолжать не следует.

При *рефрактерной диарее у больных СПИД* – п/к, в начальной дозе по 0.1 мг 3 раза/сут. Если после 1 недели лечения диарея не стихает, дозу увеличивают индивидуально (при условии нормальной переносимости) до 0.25 мг 3 раза/сут. Если в течение недели лечения октреотидом (в дозе 0.25 мг 3 раза/сут) улучшения не наступает, терапию следует прекратить.

Для *профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе* – п/к, первую дозу 0.1 мг вводят за 1 ч до лапаротомии, после операции – по 0.1 мг 3 раза/сут на протяжении 7 последующих дней.

При *кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка* – в/в капельно со скоростью 0.025 мг/ч в течение 5 дней.

В настоящее время нет данных, которые бы свидетельствовали о том, что у **пациентов пожилого возраста** снижена переносимость октреотида и для них требуется изменение режима дозирования.

Рекомендуется коррекция поддерживающей дозы у **пациентов с нарушением функции печени**.

У **пациентов с нарушением функции почек** коррекция режима дозирования октреотида не требуется.

Опыт применения октреотида у **детей** ограничен.

Правила использования препарата

П/к введение

Пациенты, которые самостоятельно проводят п/к введение октреотида, должны получить подробные инструкции от врача или медсестры.

Перед введением следует подогреть раствор до комнатной температуры (это способствует уменьшению неприятных ощущений в месте введения). Не следует вводить препарат в одно и то же место с короткими промежутками времени. Ампулы следует открывать непосредственно перед введением препарата; неиспользованное количество раствора следует выбросить.

В/в капельное введение

При необходимости в/в капельного введения октреотида, содержимое одной ампулы, содержащей 0.1 мг активного вещества, следует развести в 60 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Октреотид при температуре ниже 25°C в течение 24 ч сохраняет физическую и химическую стабильность в стерильном 0.9% растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы в воде. Тем не менее, поскольку октреотид может влиять на обмен глюкозы, предпочтительно использовать 0.9% раствор натрия хлорида. Перед в/в введением ампулу следует внимательно осмотреть на предмет изменения цвета раствора и наличия посторонних частиц.

Во избежание микробного загрязнения разведенные растворы следует использовать сразу после приготовления. Если раствор не будет использован сразу, его следует хранить при температуре 2-8°C. Перед введением подогреть раствор до комнатной температуры. Общее время между разведением, хранением в холодильнике и окончанием введения раствора не должно превышать 24 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов, отмеченных при применении октреотида, приведена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто – 1/10 назначений (>10%), часто – 1/100 назначений (>1% и <10%), нечасто – 1/1 000 назначений (>0.1% и <1%), редко – 1/10 000 назначений (>0.01% и <0.1%), очень редко – 1/10 000 назначений (<0.01%), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, боль в животе, тошнота, запоры, вздутие живота, холелитиаз; часто – диспепсия, рвота, чувство тяжести в животе, мягкая консистенция стула, изменение цвета стула, анорексия, холецистит, нарушение коллоидной стабильности желчи (образование микрокристаллов холестерина), гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, стеаторея (без явлений мальабсорбции). Хотя выделение жира с калом может возрастать, на сегодняшний день нет доказательств того, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию дефицита питания вследствие нарушений всасывания (мальабсорбции). Редко – симптомы, напоминающие острую кишечную непроходимость: прогрессирующее вздутие живота, выраженная боль в эпигастральной области, напряжение брюшной стенки, снижение толерантности к глюкозе (обусловлено подавлением секреции инсулина), стойкая гипергликемия, гипогликемия, острый панкреатит (в первые часы или дни лечения препаратом).

Со стороны печени и желчевыводящих путей: в отдельных случаях – острый гепатит без холестаза, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз (после отмены октреотида активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови нормализуется), ЩФ, ГГТ. При длительном применении возможно образование камней в желчном пузыре, развитие реактивного панкреатита.

Частоту побочных эффектов со стороны ЖКТ можно уменьшить, увеличивая промежутки времени между приемами пищи и введением октреотида.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение.

Со стороны эндокринной системы: очень часто – гипергликемия; часто – гипотиреоз/нарушения функции щитовидной железы (снижение концентрации ТТГ, общего и свободного Т4); гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в отдельных случаях – брадикардия.

Местные реакции: очень часто – боль, ощущение зуда или жжения, краснота и припухлость в месте п/к введения (обычно проходят в течение 15 мин). Выраженность местных реакций можно уменьшить, если использовать раствор комнатной температуры, или если вводить меньший объем более концентрированного раствора.

Прочие: редко – кожные аллергические реакции, в отдельных случаях – анафилактические реакции, транзиторная алопеция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к октреотиду или другим компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат при холелитиазе, сахарном диабете, беременности и в период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности и в период лактации возможно только по абсолютным показаниям.

Опыт применения октреотида у беременных женщин ограничен. Октретекс® следует применять при беременности только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует отказаться от грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При опухолях гипофиза необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими октреотид, т.к. возможно увеличение размеров опухолей с развитием сужения полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность применения других методов лечения.

При лечении гастроэнтеропанкреатических эндокринных опухолей в редких случаях может наступить внезапный рецидив симптомов.

Частоту возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ можно уменьшить, увеличивая промежутки времени между приемами пищи и введением октреотида или проводя инъекции перед сном.

У пациентов с инсулиномами на фоне лечения может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии.

Колебания концентрации глюкозы в крови можно уменьшить более частым введением препарата в меньших дозах.

В период лечения необходим систематический контроль концентрации глюкозы в крови, особенно у пациентов с кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода при циррозе печени.

У больных сахарным диабетом 1 типа октреотид может снижать потребность в инсулине. У пациентов без сахарного диабета и с сахарным диабетом 2 типа при частично сохранной секреции инсулина введение октреотида может приводить к постпрандиальной гипергликемии.

Поскольку после кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка повышен риск развития сахарного диабета 1 типа, а у пациентов с сахарным диабетом также возможны изменения потребности в инсулине, в этих случаях, необходим систематический контроль концентрации глюкозы в крови.

Рекомендации по ведению пациентов во время лечения препаратом Октретекс® в отношении холелитиаза

До назначения октреотида пациентам следует провести предварительное УЗИ желчного пузыря. Во время лечения препаратом Октретекс® следует проводить повторные УЗИ желчного пузыря, предпочтительно, с интервалами 6-12 мес. Если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии октреотидом по сравнению с возможным риском, связанным с их наличием. Данных о каком-либо отрицательном влиянии октреотида на течение или прогноз уже имеющейся желчнокаменной болезни нет.

Ведение пациентов с холелитиазом, возникшим в процессе лечения препаратом Октретекс®

При бессимптомном холелитиазе применение октреотида можно прекратить или продолжить – в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае нет необходимости предпринимать что-либо, кроме продолжения наблюдения, при необходимости сделав его более частым.

При холелитиазе с клинической симптоматикой применение октреотида можно прекратить или продолжить – в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае пациента следует лечить так же, как и в других случаях желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями. Медикаментозное лечение включает применение комбинаций препаратов желчных кислот (например, хенодезоксихолевая кислота в дозе 7.5 мг/кг/сут в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой в той же дозе) под ультразвуковым контролем – до полного исчезновения камней.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты октреотида могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с чем при появлении этих симптомов рекомендуется соблюдать осторожность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: кратковременное уменьшение ЧСС, приливы крови к лицу, спастические боли в животе, диарея, тошнота, ощущение пустоты в желудке.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Уменьшает всасывание циклоспорина, замедляет всасывание циметидина.

Необходима коррекция режима дозирования одновременно применяемых диуретиков, бета-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, пероральных гипогликемических препаратов, глюкагона.

Сочетанное применение октреотида и бромокриптина увеличивает биодоступность бромокриптина.

Снижает метаболизм веществ, проходящий с участием ферментов системы цитохрома P450 (может быть обусловлено подавлением гормона роста). Поскольку нельзя исключить подобные эффекты октреотида, следует соблюдать осторожность при назначении препаратов, метаболизирующихся системой цитохрома P450 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например, хинидин, терфенадин).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C. Не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

ОКУЛОХЕЛЬ (OCULOHEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли глазные гомеопатические*** бесцветные, прозрачные, без запаха.

	1 тюбик-капельница
Euphrasia (Euphrasia officinalis) (эуфразия (эуфразия оффициналис)) D5	110.7 мг
Cochlearia officinalis (кохлеария оффициналис) D5	110.7 мг
Pilocarpus (Jaborandi) (пилокарпус (яборанди)) D5	110.7 мг
Echinacea (эхинацея) D5	110.7 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 1.949 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0.930 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 4.208 мг, вода д/и.

0.45 мл (0.45 г) – тюбик-капельницы полиэтиленовые (15) – пачки картонные.

☆ОМАКОР (OMACOR®)

OMEGA-3 ACID ETHYL ESTERS

зарегистрировано
ABBOTT PRODUCTS GmbH (Германия)
произведено
BANNER PHARMCAPS EUROPE B.V. (Нидерланды)
фасовка и упаковка GMPack ApS (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы мягкие желатиновые, прозрачные; размер №20; содержимое капсул – маслянистая жидкость светло-желтого цвета.

	1 капс.
омега-3-полиненасыщенных жирных кислот этиловые эфиры	1000 мг,
в т.ч. этиловый эфир эйкозапентаеновой кислоты	46%
этиловый эфир докозагексаеновой кислоты	38%

Вспомогательные вещества: α-токоферол – 4 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 293 мг, глицерол – 135 мг, вода очищенная – q.s.

28 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – коробки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат. Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 – эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) – относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам (НЭЖК).

Омакор снижает концентрацию триглицеридов в результате уменьшения концентрации ЛПОНП, кроме того, он активно воздействует на АД и гемостаз, снижая синтез тромбоксана A_2 и незначительно увеличивая время свертываемости крови. Существенного влияния на другие факторы свертывания крови не наблюдалось.

Омакор
Omacor®
Омега-3 триглицериды
[ЭПК/ДГК=1.2/1 - 90%]
1000 мг
28 капсул
Abbott

Омакор задерживает синтез триглицеридов в печени (за счет ингибирования этерификации ЭПК и ДГК). Снижению концентрации триглицеридов способствует увеличение пероксисом бета-окисления жирных кислот (уменьшение количества свободных жирных кислот, доступных для синтеза триглицеридов). Ингибирование этого синтеза снижает уровень ЛПОНП. Омакор повышает уровень холестерина ЛПНП у некоторых пациентов с гипертриглицеридемией. Повышение концентрации ЛПВП минимально и значительно ниже, чем после приема фибратов.

Длительность гиполипидемического действия при применении препарата Омакор более 1 года не изучалась. В остальном нет никаких убедительных доказательств, что снижение уровня триглицеридов снижает риск развития ИБС.

Клинические результаты исследований препарата Омакор в дозе 1 г/сут в течение 3.5 лет показали значительное сокращение комбинированного показателя, включающего общую смертность от всех причин, а также нефатальный инфаркт миокарда и инсульт.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Во время и после всасывания в тонком кишечнике жирных кислот класса омега-3 имеются 3 главных пути их метаболизма:

- жирные кислоты сначала доставляются в печень, где включаются в состав различных категорий липопротеидов и направляются к периферическим запасам липидов;
- фосфолипиды клеточных мембран заменяются фосфолипидами липопротеидов, после чего жирные кислоты могут выступать в качестве предшественников различных эйкозаноидов;
- большинство жирных кислот окисляется с целью обеспечения энергетических потребностей.

Концентрация жирных кислот класса омега-3 (ЭПК и ДГК) в фосфолипидах плазмы крови соответствует концентрации этих жирных кислот, включаемых в состав клеточных мембран.

ПОКАЗАНИЯ

Гипертриглицеридемия:

- эндогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредриксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности;
- эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредриксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статинами), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется применением статинов.

Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии): в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, во время приема пищи во избежание развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

При *гипертриглицеридемии* начальная доза Омакора составляет 2 капс./сут. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы – 4 капс. Продолжительность лечения и повторные курсы устанавливаются по рекомендации врача.

Для ***вторичной профилактики инфаркта миокарда*** рекомендуется принимать по 1 капс./сут. Продолжительность лечения и повторные курсы устанавливаются по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000, включая отдельные сообщения).

Со стороны иммунной системы: редко – реакции повышенной чувствительности.

Со стороны обмена веществ: нечасто – гипергликемия, подагра.

Со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, дисгевзия (извращение вкуса); редко – головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – выраженное снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – эпистаксис (носовое кровотечение).

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечные расстройства (в т.ч. вздутие живота, боли в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота, рвота); нечасто – желудочно-кишечное кровотечение, нарушение функции печени (в т.ч. увеличение активности АСТ и АЛТ).

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь; очень редко – крапивница.

При длительном применении препарата Омакор в больших дозах (4 г/сут) возможна отрыжка с запахом или привкусом рыбы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- экзогенная гипертриглицеридемия (гиперхиломикронемия I типа);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к активному веществу, вспомогательным веществам, а также к сое.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам пожилого возраста (старше 70 лет), при нарушениях функции печени, одновременном приеме с пероральными антикоагулянтами, с фибратами, геморрагическом диатезе, при тяжелых травмах, хирургических операциях (в связи с риском увеличения времени кровотечения).

Опыт применения при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Отсутствуют клинические данные по применению препарата при беременности.

Назначать Омакор при беременности следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Применение препарата Омакор противопоказано в период грудного вскармливания. Если применение препарата Омакор необходимо в период кормления грудью, грудное вскармливание необходимо отменить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при применении в высокой дозе – 4 капс.) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови, а также получающими антикоагулянтную терапию или препараты, влияющие на систему гемостаза (ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства, НПВС), а при необходимости – соответствующая коррекция дозы антикоагулянта или средств, влияющих на систему гемостаза.

У некоторых пациентов наблюдалось повышение активности АСТ и АЛТ (в пределах нормы), при этом отсутствуют данные, указывающие на повышенный риск применения препарата Омакор пациентами с нарушением функции печени. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с признаками нарушения функции печени (особенно при применении в высокой дозе – 4 капс.).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по влиянию препарата Омакор на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не проводилось.

Тем не менее прием препарата Омакор может несущественно повлиять (риск развития головокружений) на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поэтому следует соблюдать осторожность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно появление побочных эффектов.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Омакора с пероральными антикоагулянтами и другими препаратами, влияющими на систему гемостаза, возрастает риск увеличения времени кровотечения.

Отсутствуют данные об одновременном применении с фибратами при лечении гипертриглицеридемии.

Одновременное применение с варфарином не приводит к каким-либо геморрагическим осложнениям. Однако при комбинированном применении препарата Омакор и варфарина или прекращении курса лечения препаратом Омакор необходим контроль протромбинового времени либо МНО.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ОМАРОН® (OMARON)

PIRACETAM, CINNARIZINE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
или МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрические, с риской; допускается мраморность поверхности.

	1 таб.
пирацетам	400 мг
циннаризин	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 23.5 мг, магния гидроксикарбоната пентагидрат (магний углекислый основный водный) – 46.8 мг, повидон К30 (коллидон 30) – 3.9 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил А-380) – 5.2 мг, кальция стеарата моногидрат (кальция стеарат 1-водный) – 5.2 мг, кросповидон (коллидон CL-M) – 10.4 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

☆ОМЕЗ® (OMEZ®)

OMEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, прозрачные, размер №2, с бесцветным корпусом и розовой крышечкой, с маркировкой черного цвета "OMEZ" на обеих частях капсулы; содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

	1 капс.
омепразол	20 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 143.567 мг, лактоза – 10.14 мг, натрия лаурилсульфат – 0.545 мг, натрия гидрофосфат – 0.923 мг, сахароза – 8.951 мг, сахароза (25/30) – 25.524 мг, гипромеллоза 6 cps – 0.139 мг.

Состав покрытия: гипромеллоза 6 cps – 10.49 мг.

Состав кишечнорастворимого покрытия: сополимер метакриловой кислоты и метилакрилата (1:1) (сополимер метакриловой кислоты (тип С)) – 37.8 мг, натрия гидроксид – 0.504 мг, макрогол 6000 – 4.536 мг, тальк – 4.41 мг, титана диоксид – 3.15 мг.

Состав капсул желатиновых твердых №2: пропилпарагидроксибензоат, метилпарагидроксибензоат, натрия лаурилсульфат, вода, краситель азорубин (Е122) (крышечка капсулы), желатин.

10 шт. – стрипы (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоязвенный препарат. Специфический ингибитор протонового насоса: тормозит активность H^+-K^+-АТФ-азы в париетальных клетках желудка, блокируя заключительную стадию секреции соляной кислоты, тем самым, снижает продукцию соляной кислоты.

Омепразол является пролекарством и активируется в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток желудка.

Воздействие является дозозависимым и обеспечивает эффективное ингибирование и базальной, и стимулированной секреции кислоты, независимо от природы стимулирующего фактора.

DR.REDDY'S
омепразол
ОМЕЗ®
20 мг
30 капсул

Антисекреторный эффект после приема 20 мг наступает в течение первого часа, максимум – через 2 ч. Ингибирование 50% максимальной секреции продолжается 24 ч.

Однократный прием в сутки обеспечивает быстрое и эффективное угнетение дневной и ночной желудочной секреции, достигающее своего максимума через 4 дня лечения и исчезающее к исходу 3-4 дня после окончания приема. У больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки прием 20 мг омепразола поддерживает внутрижелудочный pH выше 3 в течение 17 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция – высокая, время достижения C_{max} – 0.5-3.5 ч. Биодоступность составляет 30-40%.

Распределение

Обладая высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка. Связывание с белками плазмы (альбумин и кислый альфа1-гликопротеин) – 90-95%.

Метаболизм

Практически полностью метаболизируется в печени с участием ферментной системы цитохрома Р450 (CYP), с образованием 6 фармакологически неактивных метаболитов (гидроксиомепразол, сульфидные и сульфоновые производные и т.д.). Значительная часть метаболизма омепразола зависит от полиморфно экспрессируемой специфической изоформы CYP2C19 (S-мефенитоин гидроксилаза), отвечающей за образование гидроксиомепразола, главного плазменного метаболита. Является ингибитором изофермента CYP2C19.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 0.5-1 ч; общий клиренс плазмы – от 0.3 до 0.6 л/мин. Изменения величины $T_{1/2}$ в ходе лечения не происходит. Выводится с мочой (70-80%) и с желчью (20-30%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При печеночной недостаточности биодоступность возрастает практически до 100%; $T_{1/2}$ составляет 3 ч.

При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению КК.

У пациентов пожилого возраста выведение уменьшается, биодоступность повышается.

ПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в т.ч. профилактика рецидивов);
- рефлюкс-эзофагит;
- гиперсекреторные состояния (синдром Золлингера-Эллисона, стрессовые язвы ЖКТ, полиэндокринный аденоматоз, системный мастоцитоз);
- НПВП-гастропатия;
- эрадикация Helicobacter pylori у инфицированных больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды (содержимое капсулы нельзя разжевывать), за 30 мин до еды.

При *обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагите и НПВП-гастропатии* – 20 мг 1 раз/сут. Пациентам с тяжелым течением рефлюкс-эзофагита дозу увеличивают до 40 мг 1 раз/сут. Курс лечения при *язвенной болезни двенадцатиперстной кишки* – 2-3 нед, при необходимости – 4-5 нед; при *язвенной болезни желудка и рефлюкс-эзофагите* – 4-8 нед.

При *устойчивости к лечению другими противоязвенными препаратами*, Омез® назначают в дозе 40 мг/сут. Курс лечения при *язвенной болезни двенадцатиперстной кишки* – 4 нед, при *язвенной болезни желудка и рефлюкс-эзофагите* – 8 нед.

При *синдроме Золлингера-Эллисона* рекомендуемая доза составляет 60 мг/сут; при необходимости дозу увеличивают до 80-120 мг/сут (в этом случае ее назначают в 2-3 приема).

Для *профилактики синдрома Мендельсона* – 40 мг за 1 ч до операции (при длительности операции более 2 ч необходимую дозу препарата следует ввести повторно).

Для *профилактики рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки* – 20 мг 1 раз/сут.

Для *эрадикации Helicobacter pylori* используют "тройную" терапию (в течение 1 нед: омепразол 20 мг, амоксициллин 1 г, кларитромицин 500 мг – по 2 раза/сут; либо омепразол 20 мг, кларитромицин 250 мг, метронидазол 400 мг – по 2 раза/сут; либо омепразол 40 мг – 1 раз/сут, амоксициллин 500 мг и метронидазол 400 мг – по 3 раза/сут) или "двойную" терапию (в течение 2 нед: омепразол 20-40 мг и амоксициллин 750 мг – по 2 раза/сут; либо омепразол 40 мг – 1 раз/сут и кларитромицин 500 мг – 3 раза/сут или амоксициллин 0.75-1.5 г – 2 раза/сут).

При **печеночной недостаточности** назначают по 20 мг/сут.

При **нарушении функции почек** и у **пациентов пожилого возраста** нет необходимости корректировать дозу.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: диарея или запоры, боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм; редко – повышение активности печеночных ферментов, нарушения вкуса; в отдельных случаях – сухость во рту, стоматит, у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени – гепатит (в т.ч. с желтухой), нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: у больных с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями – головокружение, головная боль, возбуждение, депрессия, у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени – энцефалопатия.

Со стороны костно-мышечной системы: в отдельных случаях – артралгия, миастения, миалгия.

Со стороны кожных покровов: редко – кожная сыпь и/или зуд; в отдельных случаях – фотосенсибилизация, многоформная экссудативная эритема, алопеция.

Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек, лихорадка, бронхоспазм, интерстициальный нефрит и анафилактический шок.

Прочие: редко – гинекомастия, недомогание, нарушения зрения, периферические отеки, усиление потоотделения, образование желудочных гландулярных кист во время длительного лечения (следствие ингибирования секреции соляной кислоты, носит доброкачественный, обратимый характер).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст;
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к препарату.

С *осторожностью* следует назначать препарат при почечной и/или печеночной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии необходимо исключить наличие злокачественного процесса (особенно при язвенной болезни желудка), т.к. лечение, маскируя симптомы, может отсрочить постановку правильного диагноза.

Прием препарата одновременно с пищей не влияет на его эффективность.

При возникновении трудностей с проглатыванием целой капсулы, содержимое капсулы после ее осторожного вскрытия может быть добавлено в яблочное пюре. Содержимое одной капсулы тщательно и осторожно смешивается с одной столовой ложкой мягкого яблочного пюре. Приготовленная смесь не подлежит хранению, ее необходимо проглотить сразу после приготовления, запив стаканом воды. Содержимое капсулы нельзя жевать и разрушать любым другим способом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В обычных дозировках препарат не оказывает влияния на скорость психомоторных реакций и концентрацию внимания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: спутанность сознания, нечеткость зрения, сонливость, сухость во рту, головная боль, тошнота, тахикардия, аритмия.

Лечение: проведение симптоматической терапии, гемодиализ недостаточно эффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Может снижать абсорбцию эфиров ампициллина, солей железа, итраконазола и кетоконазола (омепразол повышает pH желудка).

Являясь ингибитором цитохрома P450, может повышать концентрацию и снижать выведение диазепама, антикоагулянтов непрямого действия (варфарина), фенитоина (лекарственных средств, которые метаболизируются в печени посредством изофермента CYP2C19), что в некоторых случаях может потребовать уменьшения доз этих лекарственных средств.

В то же время, длительное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз/сут в комбинации с кофеином, теофиллином, пироксикамом, диклофенаком, напроксеном, метопрололом, пропранололом, этанолом, циклоспорином, лидокаином, хинидином и эстрадиолом не приводило к изменению их концентрации в плазме.

Концентрации омепразола и кларитромицина в плазме крови возрастают во время совместного перорального приема этих препаратов, в то время как доказательств взаимодействия омепразола с метронидазолом и амоксициллином не выявлено.

Усиливает ингибирующее действие на систему кроветворения других лекарственных средств.

Не отмечено взаимодействия с одновременно принимаемыми антацидами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.
Представительство в России
115035 Москва
Овчинниковская наб. 20, стр. 1, эт. 6
Тел: (495) 795-39-39; Факс: (495) 795-39-08

ОМЕЗ® (OMEZ®) лиофилизат

OMEPRAZOLE

зарегистрировано
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)
произведено
Sofarimex Industria Quimica e Farmaceutica Lda (Португалия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде однородной пористой лепешки или ее частей или в виде порошка белого или почти белого цвета.

	1 фл.
омепразол	40 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 5.28 мг, динатрия эдетат – 1 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Dr.Reddy's
омепразол
40 мг
ОМЕЗ®
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
Стерильно

Указатель фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

ОМЕЗ® (OMEZ®)

OMEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы кишечнорастворимые твердые желатиновые, непрозрачные, размер №3, с желтым корпусом, светло-фиолетовой крышечкой и маркировкой черного цвета "OMEZ 10" на крышечке и корпусе капсулы; содержимое капсул – гранулы от почти белого до светло-желтого цвета.

	1 капс.
омепразол	10 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 59 мг, кросповидон – 4.5 мг, полоксамер (407) – 1.25 мг, гипромеллоза (1828) – 2 мг, меглюмин – 0.75 мг.

Состав покрытия: повидон К30 – 6.7 мг.

Состав кишечнорастворимого покрытия: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) (сополимер метакриловой кислоты [тип С]) – 18 мг, триэтилацетат – 1.8 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав корпуса капсулы: краситель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), натрия лаурилсульфат, вода, желатин.

Состав крышечки капсулы: краситель бриллиантовый голубой (E133), краситель солнечный закат желтый (E110), краситель красный очаровательный (E129), краситель флоксин B (краситель красный D&C RED#28), титана диоксид (E171), натрия лаурилсульфат, вода, желатин.

Состав надписи черного цвета на капсулах: чернила S-1-8114: шеллак (20% этерифицированный) в этаноле, краситель железа оксид черный (E172), н-бутанол, пропиленгликоль (E1520), краситель индигокармин (E132), краситель красный очаровательный (E129), краситель хинолиновый желтый (E104), краситель бриллиантовый голубой (E133); *чернила S-1-8115:* шеллак (20% этерифицированный) в этаноле, краситель железа оксид черный (E172), этанол, метанол, краситель индигокармин (E132), краситель красный очаровательный (E129), краситель хинолиновый желтый (E104), краситель бриллиантовый голубой (E133).

10 шт. – блистеры из (ПВХ/АЛ/ПА) фольги/алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры из (ПВХ/АЛ/ПА) фольги/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.

Dr.Reddy's
омепразол
ОМЕЗ®
10 мг
30 капсул кишечнорастворимых

Капсулы кишечнорастворимые твердые желатиновые, непрозрачные, размер №0, со светло-фиолетовым корпусом, желтой крышечкой и маркировкой черного цвета "OMEZ 40" на крышечке и корпусе капсулы; содержимое капсул – гранулы от почти белого до светло-желтого цвета.

	1 капс.
омепразол	40 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 236 мг, кросповидон – 18 мг, полоксамер (407) – 5 мг, гипромеллоза (1828) – 8 мг, меглюмин – 3 мг.

Состав покрытия: повидон К30 – 26.8 мг.

Состав кишечнорастворимого покрытия: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) (сополимер метакриловой кислоты [тип С]) – 72 мг, триэтилацетат – 7.2 мг, магния стеарат – 4 мг.

Состав корпуса капсулы: краситель бриллиантовый голубой (E133), краситель солнечный закат желтый (E110), краситель красный очаровательный (E129), краситель флоксин B (краситель красный D&C RED#28), титана диоксид (E171), натрия лаурилсульфат, вода, желатин.

Состав крышечки капсулы: краситель железа оксид желтый (E172), титана диоксид (E171), натрия лаурилсульфат, вода, желатин.

Состав надписи черного цвета на капсулах: чернила S-1-8114: шеллак (20% этерифицированный) в этаноле, краситель железа оксид черный (E172), н-бутанол, пропиленгликоль (E1520), краситель индигокармин (E132), краситель красный очаровательный (E129), краситель хинолиновый желтый (E104), краситель бриллиантовый голубой (E133); *чернила S-1-8115:* шеллак (20% этерифицированный) в этаноле, краситель железа оксид черный (E172), этанол, метанол, краситель индигокармин (E132), краситель красный очаровательный (E129), краситель хинолиновый желтый (E104), краситель бриллиантовый голубой (E133).

7 шт. – блистеры из (ПВХ/АЛ/ПА) фольги/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.

Dr.Reddy's
омепразол
ОМЕЗ®
40 мг
28 капсул кишечнорастворимых

ОМЕЗ® Д (OMEZ® D)

DOMPERIDONE, OMEPRAZOLE

зарегистрировано произведено
TORRENT PHARMACEUTICALS Ltd. (Индия)
продвижение препарата в РФ
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №2, со светло-фиолетовой крышечкой и белым корпусом, с надписью "Omez D" и логотипом "DR.REDDY'S" на оболочке капсулы; содержимое капсул – пеллеты, частицы и порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
домперидон	10 мг
омепразол (в виде кишечнорастворимых пеллет)	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, карбоксиметилкрахмал натрия, натрия лаурилсульфат, тальк; *в составе пеллет:* маннитол, сахароза, натрия гидрофосфат, натрия лаурилсульфат, лактоза, кальция карбонат, гипромеллоза, диэтилфталат, пропиленгликоль, метакриловая кислота, полисорбат (Твин-80), диэтилфталат, натрия гидроксид, цетиловый спирт, крахмал.

Состав капсулы: желатин, вода, натрия лаурилсульфат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, индигокармин, кармозин, титана диоксид.

10 шт. – стрипы (3) – пачки картонные.

Dr.Reddy's
омепразол + домперидон
ОМЕЗ® Д
30 капсул

Указатель клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ОМЕЗ® ИНСТА (OMEZ® INSTA)

OMEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь от белого до почти белого цвета, с запахом мяты.

	1 пак.
омепразол	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 1.68 г, ксилитол – 2 г, сахароза – 2.07 г, сукралоза – 30 мг, камедь ксантановая – 55 мг, ароматизатор мятный – 30 мг.

5.885 г – пакетики (5) – пачки картонные.

Dr. Reddy's
омепразол
ОМЕЗ® Инста
Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь
20 мг
Вкус мяты
5 пакетиков по 5,885 г
Dr. Reddy's
ОМЕЗ Инста
Порошок для приготовления суспензии для приёма внутрь
20 мг
Вкус мяты
5,885 г

☆ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА (OMEPRAZOLE ZENTIVA)

OMEPRAZOLE

зарегистрировано
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)
произведено
ZENTIVA a.s. (Словацкая Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы кишечнорастворимые*** твердые желатиновые, размер №3, с корпусом светло-коричневато-желтого цвета и крышечкой светло-оранжевого цвета; содержимое капсул – сферические пеллеты от белого до белого со светло-желтовато-коричневатым оттенком цвета.

	1 капс.
омепразол	10 мг

Вспомогательные вещества: сахарная крупка – 83.96 мг (сахароза 80 – 91.5%, крахмал кукурузный 8.5 – 20%, вода очищенная – 1.5%), лактоза безводная – 4.09 мг, гипромеллоза 2910/6 – 8.5 мг, гипролоза – 3.065 мг, натрия лаурилсульфат – 0.255 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат – 0.41 мг, триэтилцитрат – 2.865 мг, тальк – 12 мг, метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] – 24.855 мг.

Состав оболочки капсулы: корпус: краситель железа оксид черный (E172) – 0.02%, краситель железа оксид красный (E172) – 0.04%, титана диоксид (E171) – 4%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.22%, желатин – до 100%; крышечка: краситель железа оксид красный (E172) – 0.06%, титана диоксид (E171) – 1.33%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.65%, желатин – до 100%.

14 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

28 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Капсулы кишечнорастворимые твердые желатиновые, размер №2, с корпусом светло-коричневато-желтого цвета и крышечкой светло-коричневого цвета; содержимое капсул – сферические пеллеты от белого до белого со светло-желтовато-коричневатым оттенком цвета.

	1 капс.
омепразол	20 мг

Вспомогательные вещества: сахарная крупка – 167.92 мг (сахароза 80 – 91.5%, крахмал кукурузный 8.5 – 20%, вода очищенная – 1.5%), лактоза безводная – 8.18 мг, гипромеллоза 2910/6 – 17 мг, гипролоза – 6.13 мг, натрия лаурилсульфат – 0.51 мг, натрия гидрофосфата додекагидрат – 0.82 мг, триэтилцитрат – 5.73 мг, тальк – 24 мг, метакриловой кислоты и этилакрилата сополимер [1:1] – 49.71 мг.

Состав оболочки капсулы: корпус: краситель железа оксид черный (E172) – 0.02%, краситель железа оксид красный (E172) – 0.04%, титана диоксид (E171) – 4%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.22%, желатин – до 100%; крышечка: краситель железа оксид красный (E172) – 0.47%, титана диоксид (E171) – 1%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.45%, желатин – до 100%.

14 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

28 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

90 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Омепразол Зентива
20 мг
Омепразол
капсулы кишечнорастворимые
ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА СЕКРЕЦИЮ ПОНИЖАЮЩЕЕ СРЕДСТВО - ПРОТОННОГО НАСОСА ИНГИБИТОР
14 капсул
ZENTIVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоязвенный препарат. Ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы.

Омепразол обладает высокоселективным механизмом действия, в результате которого снижается секреция желудочного сока. Является специфическим ингибитором протоновой помпы париетальных клеток желудка. Действие препарата наступает быстро и опосредовано обратимым ингибированием секреции желудочного сока. Омепразол является слабым основанием. Концентрируется в кислой среде секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, активируется и ингибирует протоновую помпу – фермент H^+-K^+-АТФ-азу. Влияние омепразола на последнюю стадию процесса образования соляной кислоты в желудке является дозозависимым и обеспечивает высокоэффективное ингибирование базальной и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от стимулирующего фактора.

Омепразол при ежедневном применении внутрь обеспечивает быстрое и эффективное ингибирование дневной и ночной секреции соляной кислоты. Максимальный эффект достигается в течение 4 дней лечения. У пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки омепразол в дозе 20 мг вызывает устойчивое снижение 24-часовой желудочной кислотности не менее чем на 80%. При этом достигается снижение средней C_{max} соляной кислоты после стимуляции пентагастрином на 70% в течение 24 ч.

У пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки омепразол при ежедневном применении в дозе 20 мг поддерживает во внутрижелудочной среде значение кислотности на уровне pH>3 в среднем в течение 17 ч.

Ингибирование секреции соляной кислоты зависит от AUC омепразола, а не от концентрации препарата в плазме крови в данный момент времени.

Омепразол обладает бактерицидным эффектом в отношении Helicobacter pylori in vitro. Эрадикация Helicobacter pylori при применении омепразола совместно с антибактериальными средствами сопровождается быстрым устранением симптомов, высокой степенью заживления дефектов слизистой оболочки ЖКТ и длительной ремиссией язвенной болезни, что снижает вероятность таких осложнений, как кровотечения, так же эффективно, как и постоянная поддерживающая терапия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Омепразол быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} в плазме достигается через 0.5-1 ч. Омепразол абсорбируется в тонкой кишке, обычно в течение 3-6 ч. Биодоступность после однократного применения внутрь составляет приблизительно 30-40%, после постоянного применения 1 раз/сут биодоступность увеличивается до 60%. Прием пищи не влияет на биодоступность омепразола.

Распределение

Показатель связывания омепразола с белками плазмы составляет около 95%, V_d составляет 0.3 л/кг. Омепразол не обладает кумулятивным эффектом.

Метаболизм

Омепразол полностью метаболизируется в печени. Основные изоферменты, участвующие в процессе метаболизма, CYP2C19 и CYP3A4. Учитывая высокую степень сродства омепразола к изоферменту CYP2C19 возможно его конкурентное взаимодействие с другими препаратами, в метаболизме которых участвует данный изофермент. Гидрокси-омепразол является главным метаболитом, образующимся под действием изофермента CYP2C19. Образующиеся метаболиты – сульфон и сульфид не оказывают значительного влияния на секрецию соляной кислоты.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет около 40 мин (30-90 мин). Около 80% выводится в виде метаболитов почками, а остальная часть – через кишечник.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов пожилого возраста отмечено незначительное снижение метаболизма омепразола.

При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению КК.

У пациентов с нарушенной функцией печени отмечается увеличение AUC.

ПОКАЗАНИЯ

Для капсул 10 мг

- симптоматическое лечение рефлюксных симптомов (изжога, тошнота, кислая отрыжка), связанных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), у взрослых.

Для капсул 20 мг

- язвенная болезнь желудка;
- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки;
- НПВП-ассоциированные язвы и эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки;
- эрадикация Helicobacter pylori при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- рефлюкс-эзофагит;
- симптоматическая гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь;
- диспепсия, связанная с повышенной кислотностью;
- синдром Золлингера-Эллисона.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды (содержимое капсулы нельзя разжевывать). При возникновении трудностей с проглатыванием целой капсулы, можно проглотить ее содержимое после вскрытия или рассасывания капсулы, а также можно смешать содержимое капсулы со слегка подкисленной жидкостью (соком, йогуртом) и использовать полученную суспензию в течение 30 мин. Не следует принимать одновременно с молоком или газированной водой.

Для капсул 10 мг

Рекомендуемая доза составляет 1 капс. 1 раз/сут (желательно утром, натощак).

Уменьшение выраженности симптомов обычно отмечается после 2-3 дней регулярного применения препарата. У большинства пациентов изжога полностью исчезает в течение 7 дней. После полного исчезновения симптомов лечение следует прекратить.

Лечение без наблюдения врача проводят в течение 14 последовательных дней.

Для капсул 20 мг

Взрослые

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

Пациентам с активной язвой двенадцатиперстной кишки рекомендуется принимать Омепразол Зентива 20 мг 1 раз/сут. Препарат обеспечивает быстрое устранение симптомов. У большинства пациентов заживление язвы наступает в течение 2 недель. В тех случаях, когда в течение 2 недель полное заживление язвы не наступает, заживление достигается при последующем 2-недельном применении препарата Омепразол Зентива.

Пациентам с язвой двенадцатиперстной кишки, слабо восприимчивой к лечению, обычно назначают Омепразол Зентива 40 мг 1 раз/сут. Заживление язвы обычно наступает в течение 4 недель.

Для предотвращения рецидивов пациентам с язвой двенадцатиперстной кишки рекомендуют Омепразол Зентива 20 мг 1 раз/сут. В случае необходимости дозу можно увеличить до 40 мг 1 раз/сут.

Язвенная болезнь желудка

Рекомендуемая доза препарата Омепразол Зентива составляет 20 мг 1 раз/сут. Препарат обеспечивает быстрое устранение симптомов. У большинства пациентов излечение наступает в течение 4 недель. В тех случаях, когда после первого курса применения препарата полное заживление не наступает, обычно назначают повторный 4-недельный курс лечения, в течение которого достигается заживление.

Пациентам с язвой желудка, слабо восприимчивой к лечению, препарат обычно назначают в дозе 40 мг 1 раз/сут. Заживление обычно достигается в течение 8 недель.

Для предотвращения рецидивов пациентам с язвой желудка рекомендуется доза 20 мг 1 раз/сут. В случае необходимости дозу можно увеличить до 40 мг 1 раз/сут.

НПВП-ассоциированные язвы желудка или эрозии двенадцатиперстной кишки

При наличии НПВП-ассоциированных язв желудка, двенадцатиперстной кишки или гастродуоденальных эрозиях у пациентов с продолжающейся терапией НПВП или после ее окончания рекомендуемая доза препарата составляет 20 мг 1 раз/сут. Препарат обеспечивает быстрое устранение симптомов, у большинства пациентов излечение наступает в течение 4 недель. У тех пациентов, у которых не произошло излечение в течение периода исходной терапии, заживление обычно достигается при повторном 4-недельном применении препарата.

При язвах двенадцатиперстной кишки, эрозиях и симптомах диспепсии, связанных с приемом НПВП, рекомендована доза препарата 20 мг 1 раз/сут.

Эрадикация Helicobacter pylori

Наиболее часто используют следующие комбинации трехкомпонентной схемы лечения:

- омепразол 20 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг по 2 раза/сут, утром и вечером;
- омепразол 20 мг + метронидазол 400 мг + кларитромицин 250 мг по 2 раза/сут, утром и вечером;
- омепразол 20 мг + метронидазол 400 мг + кларитромицин 500 мг по 2 раза/сут, утром и вечером;
- омепразол 40 мг 1 раз/сут + амоксициллин 500 мг 3 раза/сут + метронидазол 400 мг 3 раза/сут.

Курс терапии составляет 7 дней.

Для проведения 2-недельного курса двойной терапии применяются следующие комбинации:

- омепразол 20-40 мг + амоксициллин 750 мг по 2 раза/сут;
- омепразол 40 мг 1 раз/сут + кларитромицин 500 мг 3 раза/сут или амоксициллин 750-1500 мг 2 раза/сут;

В тех случаях, когда после прохождения курса лечения проба на Helicobacter pylori остается положительной, курс лечения может быть повторен.

Рефлюкс-эзофагит

Рекомендуемая доза – по 1 капс. препарата Омепразол Зентива 20 мг 1 раз/сут. Препарат обеспечивает быстрое устранение симптомов. У большинства пациентов излечение наступает в течение 4 недель. В тех случаях, когда после первого курса применения препарата полное излечение не наступает, обычно назначают повторный 4-недельный курс лечения, в течение которого достигается излечение.

Пациентам с тяжелой формой рефлюкс-эзофагита рекомендуется Омепразол Зентива в дозе 40 мг 1 раз/сут; излечение обычно наступает в течение 8 недель.

Пациентам с рефлюкс-эзофагитом в стадии ремиссии назначают препарат Омепразол Зентива 20 мг 1 раз/сут в виде длительных курсов поддерживающей терапии. В случае необходимости дозу можно увеличить до 40 мг.

Симптоматическая гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Рекомендуемая доза препарата Омепразол Зентива – 20 мг 1 раз/сут. Препарат обеспечивает быстрое устранение симптомов. Не исключается индивидуальный подбор дозы. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, рекомендуется дополнительное обследование пациента.

Диспепсия, связанная с повышенной выработкой соляной кислоты

Для облегчения болей и/или устранения ощущений дискомфорта в эпигастральной области, с изжогой или без изжоги, назначают препарат Омепразол Зентива 20 мг 1 раз/сут. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, рекомендуется дополнительное обследование пациента.

Синдром Золлингера-Эллисона

Пациентам с синдромом Золлингера-Эллисона препарат назначают в индивидуальной дозировке. Лечение продолжают по клиническим показаниям настолько долго, насколько это необходимо. Рекомендуемая начальная доза препарата – 60 мг ежедневно. У пациентов с тяжелой формой заболевания, а также в тех случаях, когда другие терапевтические методы не привели к желаемому результату, применение препарата было эффективным в более 90% случаев при назначении в дозе 20-120 мг ежедневно. В тех случаях, когда суточная доза препарата превышает 80 мг, дозу следует делить на 2 части и принимать 2 раза/сут.

У детей в возрасте старше 2 лет и с массой тела >20 кг рекомендуемая доза препарата составляет 20 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 40 мг 1 раз/сут.

Продолжительность лечения при *рефлюкс-эзофагите* составляет 4-8 недель.

Продолжительность лечения при *симптоматической терапии изжоги и отрыжки кислым при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* составляет 2-4 недели. Если при применении омепразола в течение 2-4 недель симптомы заболевания не исчезают, рекомендуется дальнейшее обследование.

У детей в возрасте старше 4 лет и подростков для *лечения язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной H. pylori*, при выборе антибиотика для соответствующей комбинированной терапии необходимо учитывать индивидуальную переносимость препаратов пациентом. Препараты следует назначать в соответствии с характером устойчивости и руководствами по лечению, принятыми в данной стране, на региональном уровне, а также на местном уровне, с учетом продолжительности лечения (чаще всего 7 дней, иногда 14 дней) и соответствующего применения антибактериальных препаратов. Лечение должно осуществляться под контролем специалиста. Рекомендуется использование следующих доз:

Масса тела	Дозировка
31-40 кг	Комбинация с двумя антибиотиками: 20 мг омепразола, 750 мг амоксициллина и кларитромицин 7.5 мг/кг массы тела применяются одновременно 2 раза/сут в течение одной недели.
>40 кг	Комбинация с двумя антибиотиками: 20 мг омепразола, 1 г амоксициллина и 500 мг кларитромицина применяются одновременно 2 раза/сут в течение одной недели.

Особые группы пациентов

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

У пациентов с нарушением функции печени обычно достаточно применение суточной дозы 10-20 мг.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты омепразола обычно бывают незначительными и обратимыми. Возможно появление указанных ниже побочных эффектов, которые разделены по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Для указания частоты встречаемости побочных эффектов была использована классификация ВОЗ: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости побочного эффекта не представляется возможным).

Со стороны системы кроветворения: редко – лейкопения, тромбоцитопения; очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).

Со стороны обмена веществ: редко – гипонатриемия; неизвестная частота – гипомагниемия.

Психические нарушения: нечасто – бессонница; редко – возбуждение, спутанность сознания, депрессия; очень редко – агрессия, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, парестезии, сонливость; редко – нарушение вкуса.

Со стороны органа зрения: редко – нечеткость зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – головокружение.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, запор, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе; нечасто – повышение активности печеночных ферментов; редко – сухость во рту, стоматит, кандидоз ЖКТ, гепатит (с желтухой или без); очень редко – печеночная недостаточность, энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – дерматит, зуд, сыпь, крапивница; редко – алопеция, фотосенсибилизация; очень редко – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – переломы бедра, костей запястья и позвонков; редко – артралгия, миалгия; очень редко – мышечная слабость.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – гинекомастия.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: нечасто – недомогание, периферические отеки; редко – повышенная потливость.

Сообщалось о случаях образования желудочных гландулярных кист во время длительного лечения ингибиторами протонового насоса (следствие ингибирования секреции соляной кислоты, носит доброкачественный обратимый характер).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременное применение с атазанавиром и нелфинавиром;
- дефицит лактазы, сахаразы/изомальтазы, непереносимость лактозы, фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 2 лет и масса тела <20 кг (при лечении рефлюкс-эзофагита, симптоматическом лечении изжоги и отрыжки кислым при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни);
- детский возраст до 4 лет (при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, вызванной H. pylori);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (для капсул 10 мг);
- повышенная чувствительность к омепразолу, замещенным бензимидазолам или другим ингредиентам, входящим в состав препарата.

С осторожностью следует применять препарат при наличии таких симптомов, как значительное снижение массы тела, частая рвота, дисфагия, рвота с кровью или мелена; при наличии язвы желудка (или подозрении на язву желудка) следует исключить наличие злокачественного новообразования, поскольку лечение может привести к маскировке симптомов и, таким образом, задержать постановку правильного диагноза.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Результаты исследований показали отсутствие побочного действия омепразола на здоровье беременных женщин, на плод или на новорожденного. Омепразол Зентива может применяться при беременности.

Омепразол выделяется с грудным молоком, однако при применении его в терапевтических дозах воздействие на ребенка маловероятно. Омепразол Зентива может применяться в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии необходимо исключить наличие злокачественного процесса (особенно при язве желудка), т.к. лечение, маскируя симптоматику, может отсрочить постановку правильного диагноза. Если после начала применения препарата Омепразол Зентива в течение 5 дней не наблюдается улучшения состояния или изжога усиливается, необходимо прервать лечение и проконсультироваться с врачом.

Пациенты в возрасте старше 45 лет с симптомами изжоги, возникшей впервые, могут принимать препарат Омепразол Зентива только после консультации с врачом. Препарат Омепразол Зентива не следует принимать без наблюдения врача, если присутствует один из следующих симптомов или одно из состояний:

- снижение массы тела без очевидной причины и/или отсутствие аппетита, утомляемость;
- длительные боли в брюшной полости;
- язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе;
- частая рвота;
- расстройство глотания/боль при глотании;
- кровавая рвота/мелена/ректальное кровотечение;
- устойчивая изжога (более 3 мес);
- хронический кашель, затрудненное дыхание;
- желтуха;
- боль в груди (в особенности сдавление в груди или боль, отдающая в шею или верхние конечности) в сочетании с потливостью, затрудненным дыханием или головокружением;
- указание на рак желудка или пищевода в анамнезе ближайших родственников;
- печеночная недостаточность;
- редкие наследственные нарушения, например, непереносимость галактозы, недостаточность лактазы lapp, недостаточность фруктозы, нарушенное всасывание глюкозы-галактозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы.

При возникновении любого из этих симптомов/состояний лечение следует проводить под контролем врача.

Риск переломов бедра, костей запястья и позвонков

Ингибиторы протонового насоса, особенно при применении препарата в высоких дозах и при длительном применении (>1 года), могут умеренно повышать риск переломов бедра, костей запястья и позвонков, особенно у пациентов пожилого возраста или при наличии других факторов риска. Результаты обсервационных исследований позволяют предположить, что ингибиторы протонового насоса могут повышать общий риск переломов на 10-40%. Пациенты с риском развития остеопороза должны получать лечение в соответствии с последними клиническими рекомендациями.

Гипомагниемия

У пациентов, получавших омепразол на протяжении, как минимум, 3 мес была зарегистрирована тяжелая гипомагниемия. Могут возникать утомляемость, бред, судороги, головокружение и желудочковая аритмия. У большинства пациентов гипомагниемия купировалась после отмены ингибиторов протонового насоса и введения препаратов магния. У пациентов, которым планируется длительная терапия или назначен омепразол с дигоксином или другими препаратами, способными вызвать гипомагниемию (например, диуретики), следует оценить содержание магния до начала терапии и периодически контролировать его во время лечения.

Влияние на всасывание витамина B_{12} (цианокобаламина)

Омепразол, как и все лекарственные средства, снижающие кислотность, может приводить к снижению всасывания витамина B_{12} (цианокобаламина), т.к. он вызывает гипо- или ахлоргидрию. Об этом необходимо помнить в отношении пациентов со сниженным запасом витамина B_{12} в организме или с факторами риска нарушения всасывания витамина B_{12} при длительной терапии.

Другие эффекты, связанные с ингибированием секреции соляной кислоты

У пациентов, принимающих препараты, понижающие секрецию желез желудка, в течение длительного промежутка времени, чаще отмечается образование железистых кист в желудке, которые проходят самостоятельно на фоне продолжения терапии. Эти явления обусловлены физиологическими изменениями в результате ингибирования секреции соляной кислоты.

Снижение секреции соляной кислоты в желудке под действием ингибиторов протоновой помпы или других кислото-ингибирующих агентов, приводит к повышению роста нормальной микрофлоры кишечника, что в свою очередь может приводить к незначительному увеличению риска развития кишечных инфекций, вызванных бактериями рода Salmonella spp. и Campylobacter spp. а так же, вероятно, бактерией Clostridium difficile у госпитализированных пациентов.

Вследствие снижения секреции соляной кислоты повышается концентрация хромогранина А (CgA). Повышение концентрации CgA может оказывать влияние на результаты обследований для выявления нейроэндокринных опухолей. Для предотвращения данного влияния необходимо временно прекратить применение омепразола за 5 дней до проведения исследования концентрации CgA.

Прием препарата одновременно с пищей не влияет на его эффективность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять автомобилем или другими механизмами. Однако в связи с тем, что во время терапии могут наблюдаться головокружение, нечеткость зрения и сонливость, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или во время работы с механизмами, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При применении омепразола взрослыми в разовой дозе 560 мг отмечались симптомы умеренной интоксикации. Описан случай применения омепразола в разовой дозе 2400 мг, не вызвавший каких-либо тяжелых токсических симптомов. При увеличении дозы скорость элиминации препарата не изменялась (кинетика первого порядка), специфическое лечение при этом не требовалось.

Симптомы: головокружение, спутанность сознания, апатия, депрессия, головная боль, тахикардия, тошнота, рвота, метеоризм, диарея.

Лечение: проведение симптоматической терапии; при необходимости – промывание желудка, назначение активированного угля.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Абсорбция некоторых препаратов может изменяться в связи с пониженной кислотностью желудочной среды.

Также как и при применении других препаратов, подавляющих секрецию соляной кислоты, или антацидных средств, лечение омепразолом может привести к снижению всасывания позаконазола, эрлотиниба, кетоконазола или итраконазола, а так же повышению всасывания дигоксина. Одновременное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз/сут и дигоксина повышает биодоступность дигоксина на 10%.

При одновременном применении омепразола с клопидогрелом было отмечено снижение содержания в плазме крови активного метаболита клопидогрела на 46% в первый день и на 42% на пятый день лечения, при этом назначение омепразола и клопидогрела в разное время не исключает взаимодействие этих препаратов. Вероятно наблюдаемый эффект обусловлен ингибирующим воздействием омепразола на изофермент CYP2C19.

Не рекомендуется одновременное применение омепразола с такими препаратами, как атазанавир и нелфинавир, т.к. их концентрация в плазме крови снижается при совместном применении с омепразолом.

При одновременном применении с омепразолом сообщалось об увеличении концентрации такролимуса в плазме крови. Необходимо осуществлять тщательный мониторинг концентрации такролимуса в плазме крови, а также контролировать функцию почек (КК), и при необходимости корректировать дозу такролимуса.

Не выявлено взаимодействие с пищей или антацидными препаратами.

Поскольку омепразол подвергается метаболизму в печени с участием изофермента CYP2C19, элиминация диазепама, варфарина (R-варфарина), цилостазола и фенитоина может замедляться. Рекомендуется наблюдение за пациентами, принимающими фенитоин и варфарин, возможно потребуется снижение дозы вышеупомянутых препаратов. Однако сопутствующее лечение препаратом в суточной дозе 20 мг не влияет на концентрацию фенитоина в плазме крови у пациентов, длительно принимающих препарат; сопутствующее лечение препаратом Омепразол Зентива в суточной дозе 20 мг не приводит к изменению времени коагуляции у пациентов, длительно принимающих варфарин.

Омепразол не влияет на метаболизм препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4, таких как, циклоспорин, лидокаин, хинидин, эстрадиол, эритромицин и будесонид. Концентрации омепразола и кларитромицина в плазме крови возрастают при одновременном применении этих препаратов.

Лекарственные препараты, ингибирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как, вориконазол, при одновременном применении с омепразолом могут приводить к повышению содержания омепразола в плазме крови вследствие снижения скорости метаболизма препарата. Пациентам с нарушением функции печени при длительном применении препарата Омепразол Зентива возможно понадобится снижение дозы.

Лекарственные препараты, индуцирующие изоферменты CYP2C19 и CYP3A4, такие как, рифампицин и препараты зверобоя продырявленного, при одновременном применении с омепразолом могут приводить к снижению концентрации омепразола в плазме крови за счет ускорения метаболизма омепразола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ОМЕПРАЗОЛ-РИХТЕР (OMEPRAZOLE-RICHTER)

OMEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
Laboratorios LICONSA S.A. (Испания)
упаковано
ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №2, с желтой непрозрачной крышечкой и желтым непрозрачным корпусом; содержимое капсул – сферические микрогранулы белого или почти белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 капс.
омепразол	20 мг

Вспомогательные вещества: микрогранулы сахара (крахмал кукурузный 8.5-20%, сахароза 80-91.5%) – 127.11 мг, натрия лаурилсульфат (раств. 2.5%) – 0.0052 мг, натрия гидрофосфат – 0.61 мг, маннитол – 7.91 мг, гипромеллоза – 16.9 мг, макрогол 6000 – 4.02 мг, тальк – 12.27 мг, полисорбат 80 – 1.77 мг, титана диоксид – 4.02 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) дисперсия 30% (Эудрагит® L30-D55) – 37.4 мг.

Состав твердых желатиновых капсул: крышечка – хинолиновый желтый (E104) – 0.375 мг, титана диоксид (E171) – 0.579 мг, вода – 3.654 мг, желатин – 20.59 мг; корпус – хинолиновый желтый (E104) – 0.563 мг, титана диоксид (E171) – 0.869 мг, вода – 5.481 мг, желатин – 30.886 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ОМЕПРАЗОЛ-РИХТЕР
20 мг
омепразол
14 капсул
14

ОМНИТУС (OMNITUS)

BUTAMIRATE

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой*** от желтого до оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
бутамирата цитрат	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 218.5 мг, гипромеллоза – 70 мг, тальк – 10 мг, магния стеарат – 8 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2 мг, повидон – 1.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 5.105 мг, тальк – 4.7 мг, этилцеллюлоза – 3.14 мг, макрогол – 1.253 мг, титана диоксид – 1.041 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) (11%) – 1.261 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой*** темно-красного цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
бутамирата цитрат	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 230.5 мг, гипромеллоза – 85 мг, тальк – 10 мг, магния стеарат – 12 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 6 мг, повидон – 1.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 5.305 мг, тальк – 4.95 мг, этилцеллюлоза – 3.183 мг, макрогол – 1.273 мг, титана диоксид – 1.061 мг, краситель пунцовый Понсо 4R (E124) – 2.122 мг, коричневый лак (краситель солнечный закат желтый (E110), краситель азорубин (E122), краситель черный (E151)) – 106 мкг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

✧ ***Сироп*** в виде прозрачной, бесцветной, вязкой жидкости с запахом ванили.

	1 мл
бутамирата цитрат	800 мкг

Вспомогательные вещества: сорбитол 70% (некристаллизующийся) – 405 мг, глицерол – 290 мг, сахарин натрия – 600 мкг, бензойная кислота – 1.15 мг, ванилин – 600 мкг, масло анисовое – 150 мкг, этанол 96% – 3 мкл, натрия гидроксид – 100 мкг, вода очищенная – до 1 мл.

200 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой (объемом 5 мл, с риской для объема 2.5 мл) – пачки картонные.

ОНБРЕЗ® БРИЗХАЛЕР® (ONBREZ BREEZHALER)

INDACATEROL

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы с порошком для ингаляций твердые желатиновые, размер №3, с прозрачными бесцветными крышечкой и корпусом, с маркировкой логотипа фирмы под черной полосой на крышечке и надписью "IDL 150" черными чернилами над черной полосой на корпусе; содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

	1 капс.
индакатерола малеат	194 мкг,
что соответствует содержанию индакатерола	150 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 24.806 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 49 мг, чернила черные (шеллак (E904), краситель железа оксид черный (E172), вода очищенная, пропиленгликоль (E1520)).

10 шт. – блистеры (1) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалером) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалером) – пачки картонные.

Капсулы с порошком для ингаляций твердые желатиновые, размер №3, с прозрачными бесцветными крышечкой и корпусом, с маркировкой логотипа фирмы под синей полосой на крышечке и надписью "IDL 300" синими чернилами над синей полосой на корпусе; содержимое капсул – белый или почти белый порошок.

	1 капс.
индакатерола малеат	389 мкг,
что соответствует содержанию индакатерола	300 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 24.611 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 49 мг, чернила синие (шеллак (E904), краситель железа оксид черный (E172), вода очищенная, пропиленгликоль (E1520), краситель бриллиантовый голубой (E133) алюминиевый лак, титана диоксид (E171)).

10 шт. – блистеры (1) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалером) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалером) – пачки картонные.

ОНТАЙМ (ONTIME)

RABEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой розового цвета с коричневым оттенком, круглые, двояковыпуклые, с надписью черного цвета "N" и "10" с одной стороны, со слабым специфическим запахом.

	1 таб.
рабепразол натрия	10 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 11.5 мг, гипролоза низкозамещенная – 13.15 мг, магния оксид – 30 мг, гипролоза – 2.75 мг, магния стеарат – 0.6 мг; оболочка сепифилм LP-761 белый (гипромеллоза 2910 15cP (E464) – 2.53 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 0.55 мг, стеариновая кислота – 0.96 мг, титана диоксид (E171) – 0.96 мг); кишечнорастворимая оболочка (гипромеллозы фталат (HP-55) – 12.7 мг, триэтилцитрат – 1.3 мг); оболочка опадрай II 31F24127 розовый (лактозы моногидрат – 0.36 мг, гипромеллоза 2910 15cP (E464) – 0.28 мг, титана диоксид (E171) – 0.23 мг, макрогол 4000 – 0.1 мг, краситель железа оксид желтый – 0.013 мг, краситель железа оксид красный – 0.017 мг).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с надписью черного цвета "93" и "64" с одной стороны, со слабым специфическим запахом.

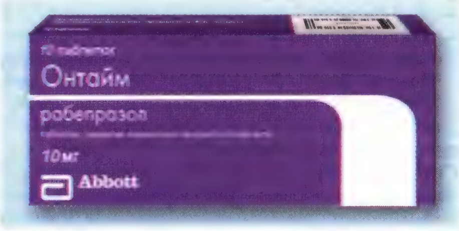
	1 таб.
рабепразол натрия	20 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 23 мг, гипролоза низкозамещенная – 26.3 мг, магния оксид – 60 мг, гипролоза – 5.5 мг, магния стеарат – 1.2 мг; оболочка сепифилм LP-761 белый (гипромеллоза 2910 15cP (E464) – 5.06 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 1.1 мг, стеариновая кислота – 1.92 мг, титана диоксид (E171) – 1.92 мг); кишечнорастворимая оболочка (гипромеллозы фталат (HP-55) – 19 мг, триэтилцитрат – 2 мг); оболочка опадрай II 31F32870 желтый (лактозы моногидрат – 0.72 мг, гипромеллоза 2910 15cP (E464) – 0.56 мг, титана диоксид (E171) – 0.463 мг, макрогол 4000 – 0.2 мг, краситель железа оксид желтый – 0.056 мг, краситель железа оксид красный – 0.001 мг, краситель железа оксид черный – 0.001 мг).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.



Онтайм
рабепразол
10мг
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рабепразол принадлежит к классу антисекреторных соединений, которые в химическом отношении являются замещенными бензимидазолами. Препарат не обладает антихолинергической активностью и не является блокатором H_2-рецепторов стенки желудка, но подавляет синтез соляной кислоты путем специфического ингибирования активности фермента H^+-K^+-АТФ-азы (кислотного или протонового насоса). Этот эффект носит дозозависимый характер и приводит к угнетению как базальной, так и стимулированной секреции соляной кислоты независимо от раздражителя. Как слабое основание рабепразол в любых дозах быстро абсорбируется и концентрируется в кислой среде париетальных клеток и, превращаясь в активную сульфенамидную группу, последовательно взаимодействует с цистеинами протонового насоса.

Антисекреторная активность. После перорального приема 20 мг рабепразола антисекреторный эффект возникает в течение 1 ч и достигает максимума через 2-4 ч. Угнетение базальной и стимулированной пищей секреции кислоты через 23 ч после приема первой дозы рабепразола составляло 62 и 82% соответственно, а продолжительность этого действия достигала 48 ч. Ингибирующий эффект рабепразола на секрецию соляной кислоты постепенно усиливается в результате ежедневного приема 1 таблетки, максимальный уровень угнетения секреции достигается через 3 дня после начала приема препарата. После прекращения приема рабепразола секреторная активность восстанавливается через 2-3 дня.

Влияние на концентрации гастрина в сыворотке крови. В ходе клинических испытаний пациенты принимали 10 мг или 20 мг рабепразола 1 раз/сут при продолжительности лечения до 43 месяцев. В первые 2-8 недель терапии рабепразолом концентрация гастрина в сыворотке увеличивалась как следствие его ингибирующего эффекта на секрецию соляной кислоты и возвращалась к исходному уровню, как правило, в течение 1-2 недель после прекращения лечения.

В специальных клинических исследованиях было доказано, что применение рабепразола в течение 36 месяцев не приводит к гистологическим изменениям энтерохромафинноподобных клеток биоптатов дна и антрального отдела желудка, не влияет на частоту развития атрофического гастрита, кишечной метаплазии, и ограничивает распространенность инфекции Helicobacter pylori .

Другие эффекты. В настоящее время нет данных о том, что рабепразол вызывает системные эффекты со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Рабепразол в суточной дозе 20 мг на протяжении 2 недель не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, обмен углеводов, а также на уровень в крови паратиреоидного гормона, кортизола, эстрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Рабепразол расщепляется под действием соляной кислоты, поэтому его применяют в особой кишечно-растворимой лекарственной форме. Рабепразол быстро абсорбируется из кишечника. После приема 20 мг C_{max} рабепразола в плазме достигается примерно через 3.5 ч. Изменения C_{max} и AUC носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. Абсолютная биодоступность после приема внутрь 20 мг (по сравнению с в/в введением) составляет приблизительно 52% благодаря эффекту "первого прохождения" через печень. Биодоступность не изменяется при повторном приеме рабепразола. Прием пищи и время приема препарата в течение суток не оказывают влияния на абсорбцию рабепразола.

Распределение

97% рабепразола находится в плазме в связанном с белками состоянии.

Метаболизм

Рабепразол метаболизируется в печени системой цитохрома P450 (CYP450). Биотрансформируется при участии ферментов CYP2C19 и CYP3A4 с образованием активных метаболитов – тиоэфира (M1) и карбоновой кислоты (M6), а также второстепенных метаболитов, присутствующих в низких концентрациях – сульфона (M2), диметилтиоэфира (M4) и конъюгата меркаптуровой кислоты (M5). Незначительной антисекреторной активностью обладает только диметиловый метаболит (M3), однако он не обнаружен в плазме. В исследованиях in vitro рабепразол не индуцирует и не ингибирует метаболизм изоэнзима CYP3A4, таким образом, любое взаимодействие рабепразола и циклоспорина можно исключить.

Выведение

У здоровых добровольцев $T_{1/2}$ составляет около 1 ч (0.7-1.5 ч), суммарный клиренс составляет 283±98 мл/мин.

После однократного приема внутрь 20 мг меченного 14C рабепразола выведения активного вещества в неизмененном виде не происходит. Примерно 90% указанной дозы выводится с мочой преимущественно в виде двух метаболитов: конъюгата меркаптуровой кислоты (M5) и карбоновой кислоты (M6). Остальная часть препарата выводится с калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

После однократного приема рабепразола в дозе 20 мг при сходных массе тела и росте никаких значимых различий в фармакокинетических параметрах в зависимости от пола не отмечается.

У пациентов в терминальной стадии почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе (КК менее 5 мл/мин) распределение рабепразола было очень близким к таковому у здоровых добровольцев. AUC и C_{max} у этих пациентов были примерно на 35% ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем $T_{1/2}$ рабепразола составлял 0.82 ч у здоровых добровольцев, 0.95 ч – у пациентов во время гемодиализа и 3.6 ч – после гемодиализа. Клиренс препарата у пациентов с заболеваниями почек, нуждающихся в гемодиализе, был приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

После однократного приема рабепразола в дозе 20 мг у пациентов с умеренной хронической печеночной недостаточностью AUC увеличивалась в 2 раза и $T_{1/2}$ увеличивался в 2-3 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако после приема рабепразола по 20 мг/сут в течение 7 дней AUC увеличивалась только в 1.5 раза, а C_{max} – в 1.2 раза. $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью составлял 12.3 ч по сравнению с 2.1 ч у здоровых добровольцев. Фармакодинамический ответ (контроль pH в желудке) в обеих группах был клинически сопоставим.

У пациентов пожилого возраста выведение рабепразола несколько замедлено. Через 7 дней после приема рабепразола по 20 мг/сут у данной категории пациентов AUC была примерно в 2 раза больше, а C_{max} – на 60% выше по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Однако признаков кумуляции рабепразола не отмечалось.

В случае замедленного метаболизма CYP2C19 после приема рабепразола по 20 мг/сут в течение 7 дней AUC увеличивается в 1.9 раза, а $T_{1/2}$ – в 1.6 раза по сравнению с теми же параметрами у экстенсивных метаболизаторов, в то время как C_{max} увеличивается на 40%.

ПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- эрозивная или язвенная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ);
- длительная поддерживающая терапия ГЭРБ;
- симптоматическое лечение ГЭРБ;
- синдром Золлингера-Эллисона;
- эрадикация Helicobacter pylori в комбинации с антибактериальными средствами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Если прием препарата проводится по показаниям, требующим приема препарата 1 раз/сут, следует принимать таблетки утром до еды. Установлено, что ни время суток, ни прием пищи не влияют на активность препарата. Но рекомендуемое время приема таблеток способствует лучшему соблюдению пациентами схемы лечения. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не измельчая.

При *язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения* рекомендуется принимать по 20 мг 1 раз/сут утром в течение 4-6 недель.

У большинства пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки заживление язвы происходит в течение 4 недель. Следует отметить, что некоторым пациентам для заживления язв приходится принимать препарат Онтайм еще в течение 4 недель.

У большинства пациентов с язвенной болезнью желудка заживление происходит в течение 6 недель, но некоторым пациентам для заживления язв может понадобиться дополнительный 6-недельный курс лечения препаратом Онтайм.

При *эрозивной или язвенной ГЭРБ* рекомендуется принимать по 1 таб. (20 мг) 1 раз/сут на протяжении 4-8 недель.

Для *длительной поддерживающей терапии ГЭРБ* рекомендуется принимать в дозе 10 или 20 мг 1 раз/сут. Продолжительность лечения зависит от самочувствия пациента.

Для *симптоматического лечения ГЭРБ* пациентам без эзофагита рекомендуется принимать в дозе 10 мг 1 раз/сут в течение 4 недель. Если после 4 недель лечения симптомы не исчезают, следует провести дополнительное обследование пациента. Если симптомы заболевания не имеют постоянного характера, рекомендуется прием препарата Онтайм по мере необходимости в дозе 10 мг 1 раз/сут.

При *синдроме Золлингера-Эллисона* дозу подбирают индивидуально. Начальная доза составляет 60 мг/сут, при необходимости суточную дозу можно увеличить до 120 мг/сут и разделить на 2 приема: по 60 мг 2 раза/сут. Максимальная разовая доза, как правило, составляет 100 мг. Лечение следует продолжать до достижения клинического эффекта.

Эрадикация Helicobacter pylori в комбинации с антибактериальными средствами: рекомендуется проводить курс лечения длительностью 7 дней следующей комбинацией препаратов: препарат Онтайм по 20 мг 2 раза/сут + кларитромицин по 500 мг 2 раза/сут и амоксициллин по 1 г 2 раза/сут.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени коррекция дозы препарата Онтайм не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Онтайм обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, как правило, носят преходящий характер.

Со стороны кроветворной и лимфатической систем: ≥1/10000, но <1/1000 – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: ≥1/10000, но <1/1000 – анорексия.

Со стороны иммунной системы: ≥1/10000, но <1/1000 – аллергические реакции.

Со стороны нервной системы: ≥1/100, но <1/10 – бессонница, головная боль, головокружение; ≥1/1000, но <1/100 – раздражительность, сонливость; ≥1/10000, но <1/1000 – депрессия.

Со стороны органов зрения: ≥1/10000, но <1/1000 – снижение остроты зрения.

Со стороны дыхательной системы: ≥1/100, но <1/10 – кашель, ринит, фарингит; ≥1/1000, но <1/100 – бронхит, синусит.

Со стороны пищеварительной системы: ≥1/100, но <1/10 – тошнота, рвота, диарея, повышенное газообразование, абдоминальные боли, запоры; ≥1/1000, но <1/100 – диспепсия, отрыжка, сухость слизистой оболочки рта; ≥1/10000, но <1/1000 – гастриты, стоматиты, извращение вкуса.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: ≥1/1000, но <1/100 – повышение активности трансаминаз в плазме крови; ≥1/10000, но <1/1000 – гепатиты, желтуха, печеночная энцефалопатия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: ≥1/1000, но <1/100 – сыпь, эритема; ≥1/10000, но <1/1000 – зуд, повышенная потливость, буллезные реакции; <1/10000 – многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: ≥1/100, но <1/10 – неспецифические боли в спине; ≥1/1000, но <1/100 – миалгии, артралгии, судороги в ногах.

Со стороны мочевыделительной системы: ≥1/100, но <1/10 – поллакиурия, задержка мочи; ≥1/1000, но <1/100 – интерстициальный нефрит.

Прочие: ≥1/100, но <1/10 – астения; ≥1/1000, но <1/100 – боли в груди, озноб, лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к рабепразолу натрия или замещенным бензимидазолам, а также к любому ингредиенту этого препарата.

С осторожностью: нарушение функции печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Специальных исследований по безопасности препарата Онтайм у беременных женщин не проводилось. Поэтому применение препарата при беременности не рекомендуется.

Экспериментальные исследования репродуктивности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода, обусловленных препаратом Онтайм; однако у крыс в небольших количествах препарат проникает через плацентарный барьер.

Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Однако рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, поэтому препарат Онтайм не следует назначать в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии препаратом Онтайм необходимо исключить наличие злокачественного новообразования желудка, т.к. прием препарата может маскировать симптомы и отсрочить постановку правильного диагноза.

Пациенты, вынужденные длительно принимать препарат Онтайм, должны быть под постоянным врачебным наблюдением.

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов препарата Онтайм от таковой у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении препарата пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Использование в педиатрии

Препарат Онтайм не рекомендуется назначать детям, так как опыт его применения в педиатрической практике в настоящее время отсутствует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исходя из особенностей фармакодинамики и профиля побочных реакций рабепразола, маловероятно, что препарат Онтайм оказывает влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Однако в случае появления сонливости и головокружения следует избегать этих видов деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени сведений о случаях преднамеренной передозировки препарата Онтайм не поступало. Максимальная суточная доза не превышает, как правило, 160 мг/сут. Возникающие побочные эффекты обычно мало выражены и не требуют дополнительной терапии.

В случае случайной передозировки следует проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Специфического антидота нет. Препарат Онтайм экстенсивно связывается с белками плазмы, поэтому практически не удаляется при диализе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат Онтайм вызывает выраженное и длительное снижение выработки соляной кислоты, повышая pH содержимого желудка. Поэтому при одновременном применении с препаратами, абсорбция которых зависит от pH содержимого желудка, в т.ч. кетоконазол и итраконазол, необходимо корректировать их дозы с учетом того, что снижается концентрация этих препаратов в плазме крови.

В специальных исследованиях не было обнаружено взаимодействия препарата Онтайм с жидкими антацидными препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ОРАЛКОН (ORALCON)

ETHINYLESTRADIOL, LEVONORGESTREL

зарегистрировано и произведено
FAMY CARE Limited (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой (сахарной) белого цвета, круглые, двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	150 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза гранулированная (лактоза – 81.5%, сахароза – 9.58%, крахмал кукурузный – 8.92%, динатрия эдетат – 0.023%, метилпарагидроксибензоат – 0.134%) – 58.319 мг, полакрилин калия – 1 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

Состав сахарной оболочки: этилцеллюлоза – 0.325 мг, тальк очищенный – 10.53 мг, акации камедь – 1.77 мг, динатрия эдетат – 0.00585 мг, сахароза – 15.61 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 0.22 мг, титана диоксид – 0.28 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 0.268 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ОРНИДАЗОЛ (ORNIDAZOL)

ORNIDAZOLE

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
орнидазол	500 мг

Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая, повидон (поливинилпирролидон), натрия лаурилсульфат, кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный (аэросил), примеллоза (натрия кроскармеллоза), гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000), тальк, титана диоксид.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

☆ОРСОТЕН (ORSOTEN®)

ORLISTAT

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы от белого до белого с желтоватым оттенком цвета; содержимое капсул – микрогранулы или смесь порошка и микрогранул белого или почти белого цвета; допускается наличие слежавшихся агломератов, легко рассыпающихся при надавливании.

	1 капс.
орсотен полуфабрикат-гранулы*	225.6 мг,
что соответствует содержанию орлистата	120 мг

* 100 г полуфабриката-гранул содержат: орлистат – 53.1915 г, целлюлозу микрокристаллическую.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая.

Состав корпуса и крышечки капсулы: гипромеллоза, вода, титана диоксид (E171).

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
7 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.
7 шт. – упаковки ячейковые контурные (12) – пачки картонные.
21 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
21 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
21 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

ОРСОТЕН®
ORSOTEN
капсулы
СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА
84 капсулы
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, обладающий продолжительным действием. Оказывает терапевтическое действие в просвете желудка и тонкой кишки, образуя ковалентную связь с активным сериновым участком желудочной и кишечной липаз. Инактивированный таким образом фермент теряет способность расщеплять пищевые жиры, поступающие в форме триглицеридов, на всасывающиеся свободные жирные кислоты и моноглицериды. Поскольку нерасщепленные триглицериды не всасываются, поступление калорий в организм уменьшается, что приводит к снижению массы тела.

Терапевтическое действие препарата осуществляется без всасывания в системный кровоток. Действие орлистата приводит к повышению содержания жира в каловых массах уже через 24-48 ч после приема препарата. После отмены препарата содержание жира в каловых массах обычно возвращается к исходному уровню через 48-72 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция орлистата низкая. Через 8 ч после приема внутрь терапевтической дозы неизмененный орлистат в плазме крови практически не определяется (концентрация менее 5 нг/мл). Признаки кумуляции отсутствуют, что подтверждает минимальное всасывание препарата.

Распределение

In vitro орлистат более чем на 99% связывается с белками плазмы (в основном с липопротеинами и альбумином). В минимальных количествах орлистат может проникать в эритроциты.

Метаболизм

Орлистат метаболизируется, главным образом, в стенке кишечника с образованием фармакологически неактивных метаболитов: M1 (гидролизованное четырехчленное лактоновое кольцо) и M3 (M1 с отщепленным N-формиллейциновым остатком).

Выведение

Основным путем элиминации является выведение через кишечник – около 97% принятой дозы препарата, из которых 83% – в неизмененном виде.

Кумулятивное выведение почками всех веществ, структурно связанных с орлистатом, составляет менее 2% принятой дозы препарата. Время полной элиминации составляет 3-5 дней. Орлистат и метаболиты могут выводиться с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

- продолжительное лечение пациентов с ожирением с индексом массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м^2, или пациентов с избыточной массой тела (ИМТ ≥28 кг/м^2), в т.ч. имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно низкокалорийной диетой.

Орсотен® можно назначать в сочетании с гипогликемическими препаратами и/или умеренно низкокалорийной диетой пациентам с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела или ожирением.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая разовая доза составляет 1 капс. (120 мг).

Капсулу запивают водой, принимая внутрь непосредственно перед каждым основным приемом пищи, во время еды или не позднее, чем через 1 ч после еды. Если прием пищи пропускают или, если пища не содержит жира, то прием орлистата можно пропустить.

Дозы орлистата более 120 мг 3 раза/сут не усиливают его терапевтический эффект. Длительность терапии – не более 2 лет.

Коррекция дозы не требуется для **пациентов пожилого возраста или пациентов с нарушениями функции печени или почек.**

Безопасность и эффективность применения орлистата для лечения **детей и подростков в возрасте младше 18 лет** не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции в основном отмечались со стороны ЖКТ и были обусловлены повышенным количеством жира в кале. Обычно наблюдаемые побочные реакции слабо выражены и имеют преходящий характер. Появление этих реакций наблюдалось на начальном этапе лечения в течение первых 3 мес (но не более одного случая). При продолжительном применении орлистата количество случаев побочных явлений снижается.

Со стороны пищеварительной системы: метеоризм, сопровождающийся выделениями из прямой кишки, позывы на дефекацию, жирный/масляный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, жидкий стул, мягкий стул, включения жира в кале (стеаторея), боль/чувство дискомфорта в области живота, учащение дефекации, боль/дискомфорт в прямой кишке, императивные позывы на дефекацию, недержание кала, поражение зубов и десен; очень редко – дивертикулит, желчнокаменная болезнь, гепатит, возможно тяжелой степени, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия у больных сахарным диабетом 2 типа.

Со стороны ЦНС: головная боль, чувство тревоги.

Аллергические реакции: редко – зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия;

Со стороны кожных покровов: очень редко – буллезная сыпь.

Прочие: гриппоподобный синдром, чувство усталости, инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, дисменорея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- синдром хронической мальабсорбции;
- холестаз;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);
- повышенная чувствительность к орлистату или любым другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

По результатам доклинических исследований тератогенность и эмбриотоксичность при приеме орлистата не наблюдались. Клинические данные относительно применения орлистата при беременности отсутствуют, поэтому не следует назначать препарат в данный период.

Т.к. данные о применении в период лактации отсутствуют, орлистат не следует назначать в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Орлистат эффективен для продолжительного контроля массы тела (снижение массы тела, поддержание ее на соответствующем уровне и предотвращение повторного прибавления массы тела). Лечение орлистатом приводит к улучшению профиля факторов риска и заболеваний, сопутствующих ожирению (включая гиперхолестеринемию, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет типа 2), и к уменьшению количества висцерального жира.

Снижение массы тела во время лечения орлистатом может сопровождаться улучшением компенсации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом типа 2, что может позволить снизить дозу гипогликемических препаратов.

Для обеспечения адекватного питания пациентов рекомендуется принимать поливитаминные препараты.

Пациентам следует придерживаться рекомендаций относительно диеты. Они должны получать сбалансированное, умеренно низкокалорийное питание, содержащее не более 30% калорий в виде жиров. Суточное потребление жиров следует распределять на три основных приема пищи.

Вероятность развития побочных реакций со стороны ЖКТ может увеличиться, если орлистат принимают на фоне питания, богатого жирами (например, 2000 ккал/сут, >30% суточного потребления калорий поступают в виде жиров, что составляет приблизительно 67 г жира). Пациенты должны знать, что чем точнее они соблюдают диету (особенно относительно разрешенного количества жира), тем меньше вероятность развития побочных реакций. Диета с низким содержанием жиров уменьшает вероятность развития побочных реакций со стороны ЖКТ и помогает пациентам контролировать и регулировать потребление жира.

Если через 12 недель терапии не произошло снижения массы тела, как минимум, на 5%, прием орлистата следует прекратить.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не описаны.

Симптомы: прием однократной дозы орлистата 800 мг или многократных доз до 400 мг 3 раза/сут в течение 15 дней не сопровождался значительными побочными реакциями. Помимо этого, доза 240 мг 3 раза/сут, назначенная пациентам с ожирением в течение 6 мес, не вызвала значительного усиления побочных реакций.

Лечение: в случае передозировки орлистата рекомендуется наблюдать за пациентом в течение 24 ч.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

У пациентов, получавших варфарин или другие антикоагулянты и орлистат, может наблюдаться снижение уровня протромбина, повышение МНО, что приводит к изменениям гемостатических параметров.

Взаимодействие с амитриптилином, бигуанидами, дигоксином, фибратами, флуоксетином, лозартаном, фенитоином, пероральными контрацептивами, фентермином, нифедипином (в т.ч. с замедленным высвобождением), сибутрамином, фуросемидом, каптоприлом, атенололом, глибенкламидом или этанолом не наблюдалось.

Увеличивает биодоступность и гиполипидемический эффект правастатина, повышая его концентрацию в плазме на 30%.

Снижение массы тела может улучшить обмен веществ у больных сахарным диабетом, вследствие чего необходимо уменьшить дозу пероральных гипогликемических средств.

Лечение орлистатом потенциально может нарушить абсорбцию жирорастворимых витаминов (A, D, E, K). Если рекомендован прием поливитаминов, то их следует принимать не ранее, чем через 2 ч после приема орлистата или перед сном.

При одновременном приеме орлистата и циклоспорина отмечалось снижение уровня концентрации циклоспорина в плазме крови, поэтому рекомендуется чаще проводить определение уровня концентрации циклоспорина в плазме крови.

У пациентов, получающих амиодарон, следует более тщательно проводить клиническое наблюдение и мониторинг ЭКГ, т.к. описаны случаи снижения уровня концентрации амиодарона в плазме крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

☆ОРСОТЕН® СЛИМ (ORSOTEN® SLIM)

ORLISTAT

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №3, корпус белого цвета, крышечка светло-желтого цвета; содержимое капсул – микрогранулы или смесь порошка и микрогранул белого или почти белого цвета; допускается наличие слежавшихся агломератов, легко рассыпающихся при надавливании.

	1 капс.
орсотен полуфабрикат-гранулы	112.8 мг,
что соответствует содержанию орлистата	60 мг

Вспомогательное вещество полуфабрикат-гранул: целлюлоза микрокристаллическая.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 22.2 мг.

Состав твердых желатиновых капсул №3: корпус капсулы – титана диоксид (E171) – 0.58 мг, желатин – 28.22 мг; крышечка капсулы – титана диоксид (E171) – 0.19 мг, железа оксид желтый (E172) – 0.04 мг, желатин – 18.97 мг.

21 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

21 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор липаз ЖКТ длительного действия. Терапевтическая активность орлистата реализуется в просвете желудка и тонкого кишечника и заклю-

ОРСОТЕН°СЛИМ
ORSOTEN SLIM
капсулы
орлистат 60 мг
СНИЖЕНИЕ МАССЫ ТЕЛА
Для приема внутрь
84 капсулы
KRKA

чается в образовании ковалентной связи с активным сериновым участком желудочных и панкреатических липаз. Инактивированный таким образом фермент теряет способность к гидролизу пищевого жира в форме триглицеридов до всасываемых свободных жирных кислот и моноглицеридов. Непереваренные триглицериды не всасываются, и развивающийся в результате этого дефицит калорий может оказать положительное влияние на контроль массы тела. Орлистат в дозе 60 мг 3 раза/сут блокирует всасывание приблизительно 25% пищевого жира. Терапевтический эффект орлистата реализуется без его системного всасывания. Эффект орлистата приводит к тому, что концентрация жира в содержимом кишечника увеличивается уже через 24-48 ч после его применения внутрь. После отмены орлистата концентрация жира в содержимом кишечника обычно возвращается к исходным показателям через 48-72 ч.

У взрослых пациентов с ИМТ ≥28 кг/м^2 орлистат в дозе 60 мг 3 раза/сут эффективен в сочетании с гипокалорийной диетой с низким содержанием жиров. При этом основная потеря массы тела происходит в течение первых 6 месяцев лечения.

Снижение массы тела, обусловленное применением орлистата в дозе 60 мг 3 раза/сут, сопровождается и другим благоприятным действием: снижением концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также уменьшением окружности талии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Исследования у добровольцев с нормальной и повышенной массой тела показали, что степень всасывания орлистата минимальна. Концентрация неизмененного орлистата в плазме крови находится ниже предела количественного определения (ниже 5 нг/мл) через 8 ч после перорального приема орлистата в дозе 360 мг. В целом, при применении в терапевтических дозах определение неизмененного орлистата в плазме крови носит спорадический характер, а концентрация его крайне низка (менее 10 нг/мл или 0.02 мкмоль/л), причем признаки кумуляции отсутствуют, что говорит о минимальной степени всасывания.

Распределение

V_d определить невозможно, поскольку орлистат всасывается в минимальной степени и не имеет установленной системной фармакокинетики. Связывание орлистата с белками плазмы составляет более 99% (в основном с липопротеидами и альбуминами). Орлистат может в минимальной степени проникать в эритроциты.

Метаболизм

Метаболизм орлистата происходит в основном в стенках желудка и тонкого кишечника.

Выведение

Приблизительно 97% дозы выводится через кишечник, 83% из этого количества – в виде неизмененного орлистата. Кумулятивная экскреция почками всех орлистатсодержащих веществ составляет менее 2% от принятой дозы. Время достижения полной экскреции (через кишечник и почками) составляет от 3 до 5 дней.

ПОКАЗАНИЯ

– для снижения массы тела у пациентов старше 18 лет с избыточной массой тела (ИМТ ≥28 кг/м^2) в сочетании с умеренной гипокалорийной диетой с низким содержанием жиров пищи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь по 60 мг (1 капс.) 3 раза/сут, непосредственно перед, во время или в течение 1 ч после каждого приема пищи. Капсулы запивают водой.

Если прием пищи пропущен или пища не содержала жира, применение орлистата следует пропустить.

В течение 24 ч можно принять не более 3 капсул по 60 мг препарата Орсотен® слим.

Курс лечения не должен превышать 6 месяцев.

Если через 12 недель применения препарата Орсотен® слим снижение массы тела не происходит (не более 5% от первоначальной массы), пациенту следует проконсультироваться с врачом для решения вопроса о целесообразности дальнейшего применения.

Диета и физические упражнения являются важным компонентом программы снижения массы тела. Рекомендуется начинать диетическую программу и физические упражнения до начала терапии препаратом Орсотен® слим.

Во время применения препарата Орсотен® слим пациент должен получать умеренно гипокалорийную диету со сбалансированным содержанием питательных веществ, в которой приблизительно 30% составляют жиры (например, при калорийности 2000 ккал/сут пища должна содержать не более 67 г жира). Суточное потребление жиров, углеводов и белка должно быть распределено между тремя основными приемами пищи. Программа диеты и физических упражнений должна быть продолжена и после того, как применение препарата Орсотен® слим будет прекращено.

Данные о применении орлистата у пациентов пожилого возраста ограничены.

Эффекты орлистата у лиц с нарушением функции печени и/или почек не изучены, однако учитывая, что всасывание орлистата минимально, коррекция дозы у **пациентов пожилого возраста** и у **пациентов с нарушением функции печени и/или почек** не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (от <1/10 000), включая отдельные сообщения.

При применении орлистата обычно наблюдаются реакции со стороны ЖКТ и связаны с фармакологическим действием препарата.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, стеаторея; часто – боль в животе, недержание кала, жидкий стул, учащение дефекации.

В ходе постмаркетингового применения орлистата были отмечены следующие нежелательные реакции (частота неизвестна).

Со стороны системы кроветворения: снижение концентрации протромбина; увеличение МНО у пациентов, принимавших орлистат одновременно с антикоагулянтами.

Со стороны пищеварительной системы: небольшое ректальное кровотечение, дивертикулит, гепатит, желчнокаменная болезнь, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны кожных покровов: буллезная сыпь.

Аллергические реакции: зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- холестаз;
- сопутствующая терапия циклоспорином;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к орлистату или к любому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные о применении орлистата при беременности отсутствуют, поэтому препарат Орсотен® слим не следует применять при беременности. Поскольку неизвестно, выделяется ли орлистат с грудным молоком, Орсотен® слим не следует применять в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентам следует указать на необходимость придерживаться полученных ими рекомендаций по диете. Вероятность возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ выше в случае, если отдельный прием пищи или диета в целом характеризуются высоким содержанием жиров.

Лечение препаратом Орсотен® слим может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K). По этой причине поливитамины следует принимать перед сном.

Поскольку снижение массы тела может сопровождаться улучшением метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом, тем лицам, которые получают гипогликемические препараты, перед началом применения препарата Орсотен® слим следует проконсультироваться с врачом и при необходимости провести коррекцию дозы гипогликемических средств.

Снижение массы тела может сопровождаться улучшением показателей АД и снижением концентрации холестерина. Пациентам, принимающим лекарственные препараты по поводу артериальной гипертензии или гиперхолестеринемии, при применении препарата Орсотен® слим следует проконсультироваться с врачом и при необходимости провести коррекцию дозы этих лекарственных препаратов.

Пациентам, принимающим амиодарон, перед началом терапии препаратом Орсотен® слим следует проконсультироваться с врачом.

У пациентов, применяющих орлистат, описаны случаи ректальных кровотечений. Если возникает это явление, пациенту следует проконсультироваться с врачом.

Рекомендуется использование дополнительного метода контрацепции для предотвращения возможной неэффективности пероральных контрацептивов при возникновении тяжелой диареи.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Орсотен® слим не оказывает влияния на управление транспортными средствами и работу с техническими устройствами, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При применении орлистата в дозе 800 мг однократно и в дозе до 400 мг 3 раза/сут, ежедневно, в течение 15 дней, как у пациентов с нормальной массой тела, так и у больных с ожирением значительных нежелательных реакций не выявлено. При применении орлистата по 240 мг 3 раза/сут в течение 6 месяцев увеличения частоты нежелательных реакций не отмечено.

Симптомы: в большинстве сообщений о передозировке орлистата в постмаркетинговый период либо отсутствуют конкретные сведения о нежелательных реакциях, либо описываются нежелательные реакции, которые не отличаются от наблюдаемых при применении рекомендованных доз орлистата.

Лечение: в случае передозировки необходима консультация врача. При значительной передозировке орлистата рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 24 ч. Исходя из данных исследований у человека и животных, все системные эффекты орлистата вследствие ингибирования липазы, как правило, быстро обратимы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении циклоспорина и орлистата наблюдается снижение концентрации циклоспорина в плазме крови, что может сопровождаться снижением его иммуносупрессорной активности. Одновременное применение препарата Орсотен® слим и циклоспорина противопоказано.

При одновременном применении варфарина или других пероральных антикоагулянтов и орлистата может происходить изменение значения МНО.

Применение орлистата может привести к нарушению всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K).

Из-за отсутствия данных о фармакокинетическом взаимодействии не рекомендуется применять орлистат одновременно с акарбозой.

При одновременном применении с орлистатом отмечено уменьшение концентрации амиодарона в плазме крови после однократного применения. Клиническая значимость этого эффекта для пациентов, принимающих амиодарон, неясна. Одновременное применение орлистата и амиодарона возможно только по рекомендации врача.

Орлистат не взаимодействует с амитриптилином, фенитоином, флуоксетином, сибутрамином, фентермином; аторвастатином, правастатином, фибратами; бигуанидами; дигоксином, нифедипином, лозартаном; пероральными контрацептивами и этанолом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ОСЕТРОН® (OSETRON)

ONDANSETRON

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с тиснением "Rx" на одной стороне и гладкой поверхностью на другой стороне.

	1 таб.
ондансетрона гидрохлорида дигидрат	5 мг,
что соответствует содержанию ондансетрона	4 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 20 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Ultra-102) – 85 мг, лактоза – 13 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (15 cps) – 2 мг, пропиленгликоль – 0.25 мг, титана диоксид – 0.5 мг, тальк – 0.25 мг.

4 шт. – стрипы (1) – пачки картонные.
10 шт. – стрипы (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с тиснением "Rx" на одной стороне и гладкой поверхностью на другой стороне.

	1 таб.
ондансетрона гидрохлорида дигидрат	9.976 мг,
что соответствует содержанию ондансетрона	8 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 40 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Ultra-102) – 170.024 мг, лактоза – 26 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (15 cps) – 4 мг, пропиленгликоль – 0.5 мг, титана диоксид – 1мг, тальк – 0.5 мг.

4 шт. – стрипы (1) – пачки картонные.
10 шт. – стрипы (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
ондансетрона гидрохлорида дигидрат	2.494 мг,
что соответствует содержанию ондансетрона	2 мг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 0.5 мг, натрия цитрат – 0.25 мг, натрия хлорид – 9 мг, вода д/и – до 1 мл.

2 мл – ампулы (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
2 мл – ампулы (5) – блистеры (2) – пачки картонные.
2 мл – ампулы (5) – блистеры (10) – пачки картонные.
4 мл – ампулы (2) – блистеры (1) – пачки картонные.
4 мл – ампулы (5) – блистеры (2) – пачки картонные.
4 мл – ампулы (5) – блистеры (10) – пачки картонные.

ОСМО-АДАЛАТ® (OSMO-ADALAT®)

NIFEDIPINE

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой черным шрифтом "Adalat 30" с одной стороны; на поверхности таблеток с любой из сторон с произвольным расположением относительно центра имеется пора в виде лунки неправильной формы диаметром до 1 мм.

	1 таб.
нифедипин	33 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 8.2 мг, магния стеарат – 0.4 мг, макрогол – 122.2 мг; осмотический слой – гипромеллоза – 4.1 мг, магния стеарат – 0.2 мг, натрия хлорид – 23.9 мг, макрогол – 52.9 мг, краситель железа оксид красный – 0.8 мг.

Состав оболочки: пленочная оболочка – целлюлозы ацетат – 32.3 мг, макрогол – 1.7 мг; светозащитная оболочка – гипролоза – 7.1 мг, титана диоксид – 5 мг, гипромеллоза – 2.3 мг, полиэтиленгликоль – 1.3 мг, краситель железа оксид красный – 0.3 мг; полировочный слой, надпись – гипромеллоза – 1.5 мг, чернила черные Opacode S-1-17823 (следовые количества).

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой черным шрифтом "Adalat 60" с одной стороны; на поверхности таблеток с любой из сторон с произвольным расположением относительно центра имеется пора в виде лунки неправильной формы диаметром до 1 мм.

	1 таб.
нифедипин	66 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 16.4 мг, магния стеарат – 0.8 мг, макрогол – 244.4 мг; осмотический слой – гипромеллоза – 8.2 мг, магния стеарат – 0.4 мг, натрия хлорид – 47.8 мг, макрогол – 105.8 мг, краситель железа оксид красный – 1.6 мг.

Состав оболочки: пленочная оболочка – целлюлозы ацетат – 38 мг, макрогол – 2 мг; светозащитная оболочка – гипролоза – 12.8 мг, титана диоксид – 9.1 мг, гипромеллоза – 4.1 мг, полиэтиленгликоль – 2.4 мг, краситель железа оксид красный – 0.6 мг; полировочный слой, надпись – гипромеллоза – 2.5 мг, чернила черные Opacode S-1-17823 (следовые количества).

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д (OSTALON® CALCIUM-D)

ALENDRONIC ACID, COLECALCIFEROL, CALCIUM CARBONATE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
BERES Pharmaceuticals Co. Ltd. (Венгрия)
и GRODZISK PHARMACEUTICAL WORKS POLFA Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Набор таблеток:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "M14" на одной стороне. (4 шт. в блистере).

	1 таб.
алендронат натрия тригидрат	91.35 мг,
что соответствует содержанию алендроновой кислоты	70 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 261.25 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.5 мг, кроскармеллоза натрия – 1.28 мг, магния стеарат – 2.62 мг.

Состав пленочной оболочки: люстре клеар ЛС103 – 7 мг (целлюлоза микрокристаллическая – 44%, каррагинан – 18%, макрогол 8000 – 38%).

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледного коричневато-желтого цвета, продолговатые, с риской на одной стороне; на поперечном разрезе – ядро белого цвета (14 шт. в блистере).

	1 таб.
колекальциферол (вит. D_3)	10 мкг (400 МЕ)
кальция карбонат	1.5 г,
что соответствует содержанию кальция	600 мг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол – 0.008 мг, масло соевых бобов гидрогенизированное – 0.3 мг, желатин – 1.52 мг, сахароза – 1.52 мг, крахмал кукурузный – 0.642 мг, мальтодекстрин – 76 мг, полисорбат 80 – 2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 39 мг, коповидон – 17 мг, кросповидон – 8 мг, магния стеарат – 4 мг.

Состав пленочной оболочки: сепифилм 4202 желтый – 50 мг (гипромеллоза – 55-65%, макрогол – 10-16%, тальк – 10-20%, титана диоксид (Е171) – 5-15%, краситель железа оксид желтый (Е172) – 5%).

14 шт. (таб.) – блистеры (2) +4 шт. (таб.) – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. (таб.) – блистеры (6) +4 шт. (таб.) – блистеры (3) – пачки картонные.

OSTALON CALCI-D
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д
32 таблетки,
покрытые пленочной оболочкой
28
4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор костной резорбции при остеопорозе.

Алендроновая кислота, являясь бисфосфонатом, проникает в зоны активной резорбции кости, ингибирует процесс резорбции, не оказывая прямого влияния на образование новой костной ткани, что приводит к увеличению костной массы. Во время лечения формируется нормальная костная ткань (в терапевтических дозах алендроновая кислота не вызывает остеомаляцию).

Кальция карбонат содержит кальций, который является важным элементом, играющим ключевую роль в электролитном балансе. Он необходим для сокращения мышц, проведения нервных импульсов и свертывания крови. Он играет важнейшую роль в передаче внутриклеточного сигнала и в контроле за различными процессами метаболизма. Кальций является основным неорганическим компонентом костной ткани, 99% от общего содержания кальция в организме присутствует в костной ткани.

Колекальциферол увеличивает кишечную абсорбцию кальция и фосфатов, регулирует их выведение почками, а также регулирует концентрацию кальция в плазме крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Алендроновая кислота

Всасывание и распределение

Биодоступность при приеме натощак за 2 ч до еды – 0.64% (у женщин) и 0.6% (у мужчин); при приеме за 1-1.5 ч до еды снижается на 40%. Кофе и апельсиновый сок снижает биодоступность на 60%. При приеме в терапевтических дозах концентрация препарата в плазме менее 5 нг/мл.

V_d - 28 л (исключая костную ткань). Связывание с белками – 78%.

Выведение

Почечный клиренс – 71 мл/мин (при дозе 10 мг в/в). Через 6 ч после в/в введения концентрация в плазме крови снижается более чем на 95%. $T_{1/2}$ - 72 ч, конечный $T_{1/2}$ - более 10 лет (отражает выведение из костной ткани). Выводится главным образом почками, незначительное количество удаляется через кишечник.

Колекальциферол

Биодоступность колекальциферола в комбинации с алендроновой кислотой сходна с биодоступностью колекальциферола при изолированном приеме.

Кальция карбонат

Всасывание и распределение

Приблизительно 1/5-1/3 часть перорально введенного препарата всасывается в тонкой кишке; этот процесс зависит от присутствия витамина D, pH, особенностей диеты и наличия факторов, влияющих на способность связывать кальций. Абсорбция кальция возрастает при его дефиците и использовании диеты со сниженным содержанием кальция. В плазме крови около 45% находится в комплексе с белками.

Выведение

Около 20% выводится почками, остальное количество (80%) удаляется через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

- остеопороз у женщин в постменопаузе (снижение риска развития переломов, в т.ч. переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника);
- остеопороз у мужчин (снижение риска развития переломов);
- остеопороз, вызванный длительным приемом ГКС.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки, содержащие алендроновую кислоту, назначают внутрь, по 1 таб. 1 раз в неделю. Препарат рекомендуется принимать в один и тот же день недели.

Таблетку принимают целиком, утром натощак, запивая стаканом воды, не менее чем за 30 мин до первого приема пищи, употребления напитков или других лекарственных средств. Таблетку нельзя разжевывать или рассасывать. Запивать только обычной водой, поскольку другие напитки (включая минеральную воду, кофе, чай, апельсиновый сок) снижают абсорбцию.

После приема препарата пациент должен сохранять вертикальное положение тела (стоя или сидя) в течение не менее 30 мин. Нельзя принимать препарат перед сном или до утреннего подъема с постели.

Следует предупредить больного о том, что в случае пропуска очередной дозы алендроновой кислоты пропущенную таблетку следует принять на следующий день. Ни в коем случае не следует принимать 2 таблетки в один и тот же день.

Таблетки, содержащие комбинацию колекальциферол + кальция карбонат, назначают внутрь, по 1 таб. ежедневно, после обеда или ужина, запивая стаканом воды. Таблетку не разжевывать. В день приема алендроновой кислоты препарат следует принимать не ранее чем через 3 ч после приема алендроновой кислоты.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, связанные с приемом алендроновой кислоты

Определение частоты побочных реакций: часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000).

Со стороны пищеварительной системы: часто (≥1/100, <1/10) – боль в животе, диспепсия, запор, диарея, метеоризм, язва пищевода, дисфагия, вздутие живота, изжога; нечасто (≥1/1000, <1/100) – тошнота, рвота, гастрит, эзофагит, эрозия пищевода, мелена; редко (≥1/10 000, <1/1000) – сужение пищевода, орофарингеальная язва, перфорация верхних отделов ЖКТ, язва, кровотечение (связь с лечением не всегда однозначна).

Со стороны костно-мышечной системы: часто (≥1/100, <1/10) – оссалгия, артралгия, миалгия.

Со стороны нервной системы: часто (≥1/100, <1/10) – головная боль; раздражительность.

Со стороны кожных покровов: нечасто (≥1/1000, <1/100) – зуд, сыпь, гиперемия кожи.

Аллергические реакции: редко (≥1/10 000, <1/1000) – крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз).

Со стороны органа зрения: редко (≥1/10 000, <1/1000) – увеит, склерит.

Лабораторные показатели: редко (≥1/10 000, <1/1000) – преходящая, слабо выраженная асимптоматическая гипокальциемия и гипофосфатемия.

Со стороны организма в целом: редко (≥1/10 000, <1/1000) – преходящие симптомы, которые чаще всего появляются в начале лечения (миалгия, слабость, плохое самочувствие, в редких случаях – повышение температуры тела), сыпь, фотосенсибилизация, асимптоматическая гипокальциемия (часто в сопровождении предрасполагающих факторов) и гипофосфатемия. При лечении бисфосфонатами описаны случаи развития остеонекроза верхней и нижней челюсти у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения.

Побочные реакции, связанные с приемом комбинации колекальциферол + кальция карбонат

Со стороны пищеварительной системы: редко (≥1/10 000, <1/1000) – запор, метеоризм, тошнота, боли в животе, диарея.

Со стороны обмена веществ: нечасто (≥1/1000, <1/100) – гиперкальциемия, гиперкальциурия.

Со стороны кожных покровов: редко (≥1/10 000, <1/1000) – зуд, сыпь, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для алендроновой кислоты

- гипокальциемия;
- аномалии пищевода и другие факторы, затрудняющие проходимость пищевода (ахалазия, стриктура);
- неспособность больного оставаться в вертикальном положении (стоять или сидеть прямо) в течение 30 мин;
- хроническая почечная недостаточность (КК < 35 мл/мин);
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст;
- непереносимость препарата.

Для комбинации колекальциферол + кальция карбонат

- гиперкальциемия (в т.ч. как результат гиперпаратиреоза первичного или вторичного);
- гиперкальциурия;
- кальциевый нефролитиаз;
- гипервитаминоз D;
- саркоидоз;
- остеопороз, обусловленный иммобилизацией;
- туберкулез легких (активная форма);
- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при заболеваниях ЖКТ в фазе обострения: дисфагия, эзофагит, гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Осталон® Кальций-Д противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для алендроновой кислоты

Для уменьшения раздражающего влияния на пищевод необходимо принимать сразу после утреннего подъема, запивая полным стаканом воды, после приема не следует ложиться на протяжении 30 мин (опасно применять в случае неспособности пациента стоять или сидеть прямо в течение 30 мин). Прием перед сном или в горизонтальном положении увеличивает риск развития эзофагита.

У пациентов с гипокальциемией до начала лечения алендроновой кислотой необходимо проведение корригирующей терапии нарушений минерального обмена, в т.ч. гиповитаминоза D и гипопаратиреоза.

В процессе лечения вследствие положительного воздействия алендроновой кислоты на минеральную плотность костной ткани может наблюдаться незначительное бессимптомное снижение концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови. При приеме бисфосфонатов (особенно при сопутствующей терапии ГКС) необходимо обеспечить адекватное поступление кальция и витамина D с пищей или в виде лекарственных препаратов.

Есть сообщения об остеонекрозе челюсти, обычно связанным с удалением зуба и/или местной инфекцией (включая остеомиелит) у онкологических пациентов, получавших в основном бисфосфонаты в/в. Многие из этих больных также получали химиотерапию и ГКС. Также имеются сообщения об остеонекрозе челюсти у пациентов с остеопорозом, получающих пероральные бисфосфонаты.

До назначения терапии бисфосфонатами пациентам с сопутствующими факторами риска (например, рак, химиотерапия, лучевая терапия, прием ГКС, недостаточная гигиена ротовой полости) необходимо пройти стоматологическое обследование с соответствующим профилактическим лечением зубов.

Пациентам, находящимся на лечении бисфосфонатами, следует по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур. У пациентов, находящихся на терапии бисфосфонатами, с развившимся остеонекрозом челюсти, стоматологические хирургические вмешательства могут привести к ухудшению состояния. При необходимости проведения хирургических вмешательств следует учитывать, что данные о возможности снижения риска развития остеонекроза челюсти после отмены бисфосфоната отсутствуют.

Для комбинации колекальциферол + кальция карбонат

Во избежание передозировки необходимо учитывать дополнительное поступление витамина D из других источников.

Прием продуктов питания, содержащих оксалаты (щавель, шпинат) и фитин (крупы) снижает всасываемость кальция, поэтому не следует принимать колекальциферол + кальция карбонат в течение 2 ч после употребления щавеля, шпината, круп.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

О неблагоприятном влиянии препаратов на способность управлять автотранспортом и к занятиям другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не сообщалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Алендроновая кислота

Симптомы: гипокальциемия, гипофосфатемия, а также побочные реакции со стороны ЖКТ (диарея, изжога, эзофагит, гастрит или эрозивно-язвенные поражения ЖКТ).

Лечение: молоко или кальцийсодержащие антациды для связывания препарата. Вследствие риска возникновения раздражения пищевода не следует вызывать рвоту, больному следует придать вертикальное положение (стоя или сидя).

Колекальциферол + кальция карбонат

Симптомы: гипервитаминоз D, гиперкальциемия, которые проявляются анорексией, жаждой, тошнотой, рвотой, запором, болями в области живота, мышечной слабостью, утомляемостью, полиурией, болями в костях, гиперкреатининемией, гиперкальциурией, аритмией. При длительном применении – кальциноз сосудов и тканей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение препаратов кальция, антацидов и других лекарственных препаратов снижает абсорбцию алендроновой кислоты. Интервал между приемом препаратов должен составлять не менее 1 ч.

Ранитидин повышает биодоступность алендроновой кислоты в 2 раза (клиническое значение не определено).

НПВП усиливают побочные эффекты алендроновой кислоты со стороны ЖКТ.

Тиазидные диуретики уменьшают выведение кальция. Из-за повышения риска развития гиперкальциемии содержание кальция в сыворотке крови следует регулярно контролировать в течение всего курса лечения тиазидными диуретиками.

ГКС уменьшают всасывание кальция. Во время курса лечения ГКС может возникнуть необходимость увеличения дозы комбинации колекальциферола + кальция карбоната.

Одновременное применение с ионообменными смолами типа колестирамина или слабительных может уменьшить всасывание витамина D.

Применение комбинации колекальциферол + кальция карбонат одновременно с тетрациклином возможно либо за 2 ч до приема тетрациклина, либо через 4-6 ч после.

Комбинация колекальциферол + кальция карбонат может усилить токсичность сердечных гликозидов. Пациентам необходимо провести исследование концентрации кальция, ЭКГ.

При одновременном назначении фторида натрия и комбинации колекальциферол + кальция карбонат, интервал между приемом препаратов должен составлять не менее 3 ч.

Щавелевая кислота препятствует всасыванию кальция, т.к. образует нерастворимые комплексы с ионами кальция. Пациент не должен принимать таблетки, содержащие комбинацию колекальциферол + кальция карбонат в течение 2 ч после приема пищевых продуктов с высоким содержанием щавелевой кислоты (ревень, шпинат).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ОСТЕОХЕЛЬ С (OSTEOHEEL S)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** белого или желтовато-белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; без запаха или со слабым "чесночным" запахом; допускаются вкрапления желтого или серого цвета.

	1 таб.
Hekla-Lava (хекла-лава) D6	30 мг
Kalium iodatum (Katium jodatum) (калиум иодатум (калиум йодатум)) D4	30 мг
Asa foetida (аза фетида) D4	30 мг
Stillingia sylvatica (стиллингиа сильватика) D4	30 мг
Araneus diadematus (аранеус диадематус) D6	30 мг
Natrium sulfuricum (натриум сульфурикум) D4	30 мг
Hydrargyrum oxydatum rubrum (гидраргирум оксидатум рубрум) D9	60 мг
Calcium phosphoricum (кальциум фосфорикум) D6	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

⭐ОСТЕРЕПАР® (OSTEREPAR)

ALENDRONIC ACID

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

	1 таб.
алендроната натрия тригидрат	91.37 мг,
что соответствует содержанию алендроновой кислоты	70 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Остерепар® 70 мг
polpharma
4 таблетки
Остерепар®
70 мг
таблетки
алендроновая кислота

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор костной резорбции. Алендронат натрия является бисфосфонатом, синтетическим аналогом пирофосфата, связывающего гидроксиапатит костной ткани. Являясь негормональным специфическим ингибитором активности остеокластов, препятствует резорбции костной ткани. Не влияет на процессы формирования костной ткани. Стимулирует остеогенез, восстанавливает положительный баланс между резорбцией и восстановлением кости. Прогрессивно увеличивает минеральную плотность костей (регулирует фосфорно-кальциевый обмен), способствует формированию костной ткани нормального состава и структуры.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После однократного приема в дозе 70 мг утром натощак за 2 ч до завтрака абсорбция составляет 0.64%. При укороченном перерыве между приемом препарата и пищи – 0.46-0.39%. Подобное снижение абсорбции не оказывает существенного влияния на эффективность препарата. Одновременный прием кофе или апельсинового сока снижает биодоступность на 60%.

Распределение

После приема внутрь временно распределяется в мягких тканях, затем быстро распределяется в костную ткань. Связывание с белками плазмы 78%.

Метаболизм

Данных, подтверждающих метаболизм алендроната в организме человека, нет.

Выведение

Абсорбированный, но не встроившийся в костную ткань алендронат быстро выводится почками. Несмотря на отсутствие доказательств, при заболеваниях почек вероятно снижение выведения алендроната с усилением накопления в костной ткани.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение постменопаузного остеопороза с целью предупреждения переломов позвоночника и бедра.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза – 70 мг 1 раз в неделю. Для обеспечения оптимальной всасываемости препарат следует принимать утром натощак, за 2 ч (не менее 30 мин) до первого приема пищи или жидкости, запивая простой питьевой водой. Другие напитки, в т.ч. минеральные воды, пища, ряд лекарственных средств могут ухудшать всасываемость алендроната.

Во избежание местного раздражения слизистой ротовой полости и пищевода утром, сразу же после подъема с постели следует выпить не менее 200 мл простой воды, затем принять таблетку, не разжевывая и не давая ей раствориться во рту, в течение последующих 30 мин нельзя принимать горизонтальное положение тела, по истечении этого срока следует принять завтрак. Нельзя принимать таблетку утром, до подъема с постели или вечером, после отхода ко сну.

Лечение алендронатом следует дополнить приемом кальция и витамина D.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

При **КК > 35 мл/мин** коррекция дозы не требуется.

При **почечной недостаточности с КК < 35 мл/мин** назначать препарат не следует из-за отсутствия клинического опыта.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто (1/100, <1/10) – боли в животе, диспепсия, запор, диарея, метеоризм, язва пищевода, дисфагия, вздутие живота, изжога; нечасто (1/1000, <1/1000) – тошнота, рвота, гастрит, эзофагит, эрозия пищевода, мелена; редко (1/10 000, <1/1000) – сужение пищевода, орофарингеальная язва, перфорация верхних отделов ЖКТ, язва, кровотечение, однако связь с лечением не всегда однозначна.

Со стороны костно-мышечной системы: часто (1/100, <1/10) – оссталгия, артралгия, миалгия.

Со стороны нервной системы: часто (1/100, <1/10) – головная боль, раздражительность.

Со стороны кожных покровов: нечасто (1/1000, <1/1000) – зуд, сыпь, гиперемия кожи; редко (1/10 000, <1/1000) – фотосенсибилизация.

Аллергические реакции: редко (1/10 000, <1/1000) – крапивница, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз; преходящие симптомы, напоминающие фазу острой реакции (миалгия, слабость, плохое самочувствие, редко – высокая температура тела) чаще всего развиваются в начале лечения;

Со стороны обмена веществ: редко (1/10 000, <1/1000) – гипокальциемия (часто в сопровождении предрасполагающих факторов).

Со стороны органов чувств: редко (1/10 000, <1/1000) – увеит, склерит.

Лабораторные показатели: редко (1/10 000, <1/1000) – временные, слабо выраженные асимптоматические гипокальциемия и гипофосфатемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аномалии пищевода и другие факторы, затрудняющие проходимость пищевода (в т.ч. ахалазия, стриктура);
- неспособность больного оставаться в вертикальном положении, хотя бы сидя, в течение 30 мин;
- гипокальциемия;
- хроническая почечная недостаточность (КК < 35 мл/мин);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст;
- дефицит витамина D;
- тяжелые нарушения минерального обмена;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при заболеваниях пищеварительного тракта в фазе обострения (дисфагия, заболевания пищевода, гастрит, дуоденит, язва, серьезное заболевание ЖКТ в предшествующие 12 месяцев, например, пептическая язва, желудочно-кишечное кровотечение, хирургическое вмешательство, за исключением операций на спастическом привратнике желудка).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ввиду отсутствия необходимого клинического опыта применение препарата Остерепар® при беременности противопоказано.

Данных о проникновении алендроната в грудное молоко нет. Прием препарата Остерепар® в период грудного вскармливания противопоказан.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Алендронат может вызывать местное раздражение слизистой оболочка пищеварительного тракта. Течение заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта может ухудшиться во время лечения алендронатом.

Известны случаи побочных реакций со стороны пищевода (эзофагит, язва или эрозия пищевода), иногда протекавших в тяжелой форме, требовавших стационарного лечения, и осложнявшихся формированием стриктуры. Следует особо обратить внимание больных на то, что при появлении признаков раздражения пищевода (дисфагия, загрудинная боль при глотании, появление или ухудшение течения приступов изжоги), прием препарата следует прекратить и обратиться к врачу. Риск поражения пищевода выше у больных, не соблюдающих правила приема препарата, либо продолжающих лечение вопреки появлению признаков раздражения пищевода. Чрезвычайно важно своевременно проинформировать больных о значении соблюдения правил по приему препарата и убедиться в том, что больной понял это.

Лечение можно начать лишь после устранения гипокальциемии, нарушений минерального и витаминного обменов (например, недостаточности витамина D). Прием алендроната приводит к увеличению содержания минеральных солей в костной ткани, процесс может сопровождаться бессимптомным изменением уровней кальция и фосфора. Обеспечение соответствующего приема кальция и витамина D особенно важно в случае лечения больного ГКС.

Лечение следует сочетать с диетой, обогащенной солями кальция.

Следует предупредить больных о том, что в случае пропуска очередной дозы препарата, пропущенную таблетку следует принять на следующее утро; ни в коем случае не следует принимать 2 таблетки в один день.

Использование в педиатрии

Из-за отсутствия клинических данных детям препарат не назначают.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, связанные с высоким риском травматизма, однако при наличии побочных реакций со стороны органа зрения управление транспортом и рабочими механизмами противопоказано до момента полного исчезновения побочных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: гипокальциемия, гипофосфатемия, побочные реакции со стороны верхних отделов ЖКТ (изжога, эзофагит, гастрит, язва).

Лечение: специфического лечения нет. Рекомендуется прием молока, антацидов. Во избежание раздражения пищевода нельзя вызывать рвоту, больной должен принять вертикальное положение (стоя или сидя).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Кальций, антациды, некоторые пероральные препараты, пища, напитки, в т.ч. минеральные воды влияют на абсорбцию алендроната. Лекарственные средства можно принимать внутрь не ранее, чем через 1 ч после приема алендроната.

Другие виды взаимодействия, за исключением изменения абсорбции, маловероятны.

Ранитидин повышает биодоступность алендроната (клиническое значение неизвестно).

НПВС усиливают неблагоприятные эффекты алендроновой кислоты.

Специальных исследований по лекарственному взаимодействию не проводили, однако в исследованиях с алендронатом участвовали больные, одновременно принимавшие другие пероральные лекарственные средства. При этом у них не наблюдалось побочных реакций, связанных с одновременным приемом других лекарственных средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре ниже 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

ОТИРЕЛАКС (OTIRELAX)

PHENAZONE, LIDOCAINE

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли ушные в виде прозрачного, бесцветного или слегка желтоватого раствора.

	1 г
феназон	40 мг
лидокаина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия тиосульфата пентагидрат, этанол 96%, глицерол, натрия гидроксид (раствор 1М), вода очищенная.

15 мл (17.1 г) – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ОФТАГЕЛЬ® (OFTAGEL®)

CARBOMER

зарегистрировано
SANTEN OY (Финляндия)
произведено
Ursapharm Arzneimittel GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель глазной*** бесцветный или слегка опалесцирующий.

	1 г	10 г
карбомер 974Р	2.5 мг	25 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид (0.06 мг/1 г), сорбитол, лизина моногидрат, натрия ацетат, поливиниловый спирт, вода д/и.

10 г – флаконы полиэтиленовые вместимостью 10 мл с пипеткой (1) – пачки картонные.

ОФТАКВИКС (OFTAQUIX)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
SANTEN OY (Финляндия)

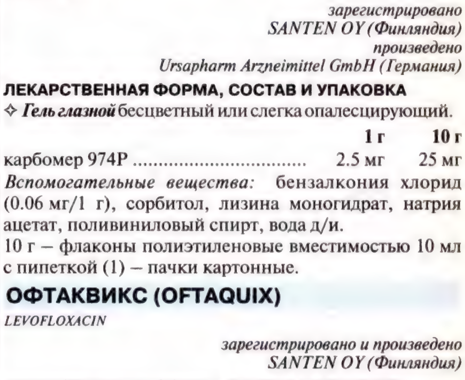
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде раствора светло-желтого или светло-зеленовато-желтого цвета.

	1 мл
левофлоксацина гемигидрат	5.12 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	5 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, натрия хлорид, хлористоводородная кислота, натрия гидроксид, вода д/и.

5 мл – флаконы полиэтиленовые с наконечником-капельницей (1) – пачки картонные.



ОФТАН® ДЕКСАМЕТАЗОН (OFTAN® DEXAMETHASON)

DEXAMETHASONE

зарегистрировано и произведено
SANTEN OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачного бесцветного раствора.

	1 мл
дексаметазона натрия фосфат	1.32 мг,
что соответствует содержанию дексаметазона	1 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, борная кислота, натрия тетраборат, динатрия эдетат, вода д/и.

5 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ОФТАН® КАТАХРОМ (OFTAN® CATACHROM)

CYTOCHROM C, ADENOSINE, NICOTINAMIDE

зарегистрировано и произведено
SANTEN OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли глазные*** в виде прозрачного раствора красного цвета.

	1 мл
цитохром С	675 мкг
аденозин	2 мг
никотинамид	20 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, натрия сукцината гексагидрат, сорбитол, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия гидрофосфата дигидрат, вода д/и.

10 мл – флаконы полиэтиленовые с крышкой-капельницей (1) – пачки картонные.

ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ (OFTAN® TIMOGEL)

TIMOLOL

зарегистрировано
SANTEN OY (Финляндия)
произведено
EXCELVISION AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Гель глазной бесцветный, опалесцирующий, без запаха.

	1 г
тимолола малеат	1.37 мг,
что соответствует содержанию тимолола	1 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.05 мг, карбомер – 3 мг, лизина моногидрат – 5.9 мг, поливиниловый спирт – 10 мг, натрия ацетата тригидрат – 0.2 мг, сорбитол – 45 мг, вода д/и – q.s. до 1 г.

5 г – флаконы полиэтиленовые с капельницей с завинчивающейся крышкой (1) – пачки картонные.

5 г
Офтан®
Тимогель
0,1 %
гель глазной
тимолол
АО САНТЭН
Тампере, Финляндия.
Произведено:
Эксельвижн АГ
Хетлинген,
Швейцария.
РФ Регистрационный
номер: ЛСР-006665/08
Santen
Офтан®
Тимогель
0,1 %
гель глазной
тимолол
5 г

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомный препарат, неселективный бета-адреноблокатор. Снижает повышенное внутриглазное давление за счет уменьшения продукции водянистой влаги. Подобно другим бета-адреноблокаторам, тимолол оказывает незначительное действие на систему оттока внутриглазной жидкости. Обладает слабым анестезирующим действием и не влияет на величину зрачка и аккомодацию.

Эффект снижения внутриглазного давления достигается при условии инстилляции препарата Офтан® Тимогель по 1 капле/сут. Максимальное снижение внутриглазного давления развивается через несколько часов после инстилляции и сохраняется в течение суток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Тимолол может подвергаться системной абсорбции через сосуды конъюнктивы, слизистой носа и слезного тракта и, таким образом, достигать системного кровотока. Очень редко сывороточный уровень определяется в течение 90 мин после инстилляции.

Выведение

Тем не менее, тимолол определяется в минимальной концентрации в моче более длительное время. Выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

- повышение внутриглазного давления (офтальмогипертензия);
- открытоугольная глаукома;
- вторичная глаукома (увеальная, афакическая, посттравматическая).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 1 капле/сут в пораженный глаз.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении глазного геля Офтан® Тимогель (также как и других местных офтальмологических средств) возможно поступление препарата в системный кровоток. При поступлении тимолола в системный кровоток могут наблюдаться такие же нежелательные явления, как и при системном применении.

Со стороны органа зрения (местные реакции): слабая гиперемия конъюнктивы, ощущение инородного тела в глазу, жжение или боль сразу после инстилляции; 1-3% – преходящее снижение зрения продолжительностью более 3 мин, слезотечение, светобоязнь, отек эпителия роговицы, гиперемия кожи век, блефарит, конъюнктивит, кератит, птоз, снижение чувствительности роговицы, нарушения зрения, включавшие изменения рефракции (возникавшие в ряде случаев в связи с отменой миотиков), диплопию; при длительном применении возможно развитие поверхностной точечной кератопатии. При применении бета-адреноблокаторов отмечались случаи развития синдрома сухого глаза.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, нарушение AV-проводимости (развитие AV-блокады впервые или прогрессирование уже существующей AV-блокады), артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, аритмии, синкопальное состояние (обморок), нарушение мозгового кровообращения, ощущение сердцебиения, синдром Рейно, похолодание рук и ног, преходящая хромота, внезапная остановка сердца.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм (в большинстве случаев у пациентов с обструктивными бронхо-легочными заболеваниями), дыхательная недостаточность, одышка и кашель.

Дерматологические реакции: реакции повышенной чувствительности, местная или генерализованная эритема, крапивница, выпадение волос, псориазоформные поражения кожи или прогрессирование псориаза. Частота развития данных нежелательных явлений была низкой. В большинстве случаев дерматологические реакции исчезали после прекращения терапии препаратом.

Со стороны ЦНС и нервной системы: головокружение, ухудшение течения миастении, парестезии, головная боль, астения, общая слабость, психические нарушения, депрессия, бессонница, ночной страх (кошмарные сновидения), ухудшение памяти.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, диспепсия, сухость во рту.

Со стороны иммунной системы: системная красная волчанка.

Со стороны мочеполовой системы: снижение либидо, эректильная дисфункция, болезнь Пейрони.

Прочие: повышенная утомляемость, астения, боль в грудной клетке.

Нежелательные реакции при системном применении тимолола (вне зависимости от наличия причинно-следственной связи с применением препарата): афакический кистозный отек макулы, сухость во рту, заложенность носа, анорексия, спутанность сознания, галлюцинации, повышенная возбудимость, тревога, дезориентация, сонливость и другие психические нарушения, артериальная гипертензия, ретроперитонеальный фиброз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- дистрофические заболевания роговицы;
- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- сердечная аритмия (в т.ч. AV-блокада II и III степени);
- брадикардия;
- кардиогенный шок;
- бронхиальная астма;
- хронический обструктивный бронхит с явлениями бронхоспазма;
- повышенная чувствительность к тимолола малеату или другим компонентам препарата.

Не рекомендуется применять у детей младше 12 лет (т.к. нет опыта применения у данной категории пациентов).

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с легочной недостаточностью, тяжелой цереброваскулярной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, при сахарном диабете, гипогликемии, тиреотоксикозе, миастении, одновременно с другими бета-адреноблокаторами.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В настоящее время не имеется данных о проведенных клинических исследованиях применения препарата у беременных женщин. При беременности Офтан® Тимогель следует применять только при условии, если ожидаемая польза терапии для матери превышает риск развития возможных побочных эффектов.

Тимолол выделяется с грудным молоком. Поскольку тимолол может вызвать серьезные побочные эффекты у грудных детей, необходимо решить, следует ли прекратить грудное вскармливание или отменить препарат.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При развитии дерматологических реакций, возможно связанных с применением препарата, лечение препаратом Офтан® Тимогель следует немедленно прекратить.

Бензалконий хлорид, входящий в состав глазного геля Офтан® Тимогель, может вызывать аллергические реакции у чувствительных пациентов.

Пациентов с сердечной недостаточностью необходимо обследовать перед началом лечения препаратом Офтан® Тимогель. Пациентам с другими тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями требуется обследование с целью выявления возможных симптомов скрытой сердечной недостаточности и регулярный контроль ЧСС и АД.

Для снижения повышенного внутриглазного давления при закрытоугольной глаукоме Офтан® Тимогель следует назначать в комбинации с миотиками.

Как и при применении других противоглаукомных препаратов, после длительного лечения отмечаются случаи отсутствия реакции на тимолол малеат.

При применении препарата Офтан® Тимогель необходимо контролировать функцию слезоотделения, состояние роговицы и оценивать величину полей зрения не реже 1 раза в 6 мес.

Любые глазные капли следует применять до инстилляции препарата Офтан® Тимогель. Для сохранения его активности интервал между инстилляциями других глазных капель и препарата Офтан® Тимогель должен составлять не менее 5 мин. Необходим регулярный контроль внутриглазного давления каждые 3-4 недели.

Перед применением глазного геля необходимо снять контактные линзы и не использовать их в течение 15 мин после инстилляции препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Офтан® Тимогель на способность управлять автотранспортом и/или работать с механизмами не изучалось. Такие побочные эффекты препарата Офтан® Тимогель, как кратковременное снижение остроты зрения, птоз, нарушения зрения, включавшие изменения рефракции и диплопию, головокружение и повышенная утомляемость, могут отрицательно влиять на способность к управлению автотранспортом и другим потенциально опасным видам деятельности, требующим повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При местном применении в рекомендуемой дозе передозировка маловероятна.

Симптомы: при случайной передозировке возможны симптоматическая брадикардия, артериальная гипотензия, бронхоспазм, острая сердечная недостаточность, AV-блокада II и III степени.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Лечение передозировки может включать (но не ограничивается) перечисленные ниже меры.

Промывание желудка (если препарат был принят внутрь). Выведение тимолола из организма с помощью гемодиализа малоэффективно.

При симптоматической брадикардии для получения вагусной блокады в/в вводят атропин сульфат в дозе 0.25-2.0 мг (0.25-1 мл 0.1% раствора). Если брадикардия сохраняется, в/в медленно вводят изопреналин. В случае рефрактерности может потребоваться установка искусственного водителя ритма.

При артериальной гипотензии проводят лечение симпатомиметическими средствами, повышающими АД, например допамином, добутамином, или норэпинефрином. В случае неэффективности следует применять глюкагон.

При бронхоспазме проводят лечение изопреналином, возможно в сочетании с аминофиллином.

При острой сердечной недостаточности необходимо немедленно начать терапию с применением препаратов наперстянки, диуретика и кислорода. В случае неэффективности рекомендуется применять в/в аминофиллин, если необходимо, с последующим применением глюкагона.

При AV-блокаде (II и III степени) применяют изопреналин или искусственный водитель ритма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Хотя Офтан® Тимогель оказывал незначительное влияние на размер зрачков, при применении препарата вместе с симпатомиметиками (такими как эпинефрин) отмечался мидриаз.

При применении препарата Офтан® Тимогель вместе с системными бета-адреноблокаторами возможно более выраженное снижение внутриглазного давления, а также усиление системного действия бета-адреноблокаторов. Пациенты, получающие Офтан® Тимогель вместе с системными бета-адреноблокаторами, должны находиться под строгим врачебным контролем.

Больные, принимающие симпатолитики (например, резерпин) совместно с бета-адреноблокаторами, должны находиться под строгим врачебным контролем. При применении препарата Офтан® Тимогель вместе с препаратами, высвобождающими катехоламины, возможно развитие таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, выраженная брадикардия, головокружение, синкопальное состояние и ортостатическая гипотензия.

При применении бета-адреноблокаторов одновременно с блокаторами кальциевых каналов возможно развитие артериальной гипотензии, нарушений AV-проводимости или левожелудочковой недостаточности.

Следует с осторожностью применять бета-адреноблокаторы одновременно с блокаторами кальциевых каналов, вводимыми в/в.

Производные дигидропиридина, такие как нифедипин, могут вызвать артериальную гипотензию, тогда как верапамил и дилтиазем имеют склонность вызывать нарушения AV-проводимости или левожелудочковую недостаточность при комбинации с бета-адреноблокаторами.

Одновременное применение бета-адреноблокаторов и препаратов наперстянки может привести к усилению нарушения AV-проводимости.

При применении бета-адреноблокаторов вместе с клонидином (антигипертензивный препарат центрального действия) возможно значительное повышение АД после резкой отмены терапии клонидином.

Назначение бета-адреноблокаторов в комбинации с антиаритмическими препаратами класса I (хинидин, дизопирамид) и класса III (амиодарон) может приводить к выраженному замедлению проводимости в предсердиях и усилению отрицательного инотропного эффекта.

При совместном применении с инсулином и пероральными гипогликемическими средствами следует учитывать, что бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии (сердцебиение и тахикардию).

Не следует принимать бета-адреноблокаторы одновременно с антипсихотическими (нейролептиками) и анксиолитическими (транквилизаторами) препаратами. Поскольку прием этанола во время терапии бета-адреноблокаторами может приводить к резкому снижению АД, в период лечения препаратом рекомендуется воздерживаться от приема этанола.

В случае проведения хирургических вмешательств с использованием общей анестезии лечение препаратом следует постепенно отменить и предупредить анестезиолога о предшествующей терапии препаратом Офтан® Тимогель. Одновременное применение препарата Офтан® Тимогель вместе с общими анестетиками может приводить к развитию компенсаторной тахикардии и выраженной артериальной гипотензии.

При одновременном применении циметидина и тимолола возможно повышение концентрации последнего в плазме крови.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Офтан® Тимогель вместе с лидокаином (в/в введение) и йодсодержащими рентгеноконтрастными препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С; не замораживать. Срок годности – 18 месяцев. После первого вскрытия хранить флакон, перевернув его вверх дном, в картонной пачке. Срок годности после вскрытия флакона – 4 недели.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНТЭН АО
119049 Москва, Мытная ул. 1, под. 1, эт. 6
Тел.: (499) 230-02-88; Факс: (499) 230-10-75

ОФТАН® ТИМОЛОЛ (OFTAN® TIMOLOL)

TIMOLOL

зарегистрировано и произведено
SANTEN OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачного бесцветного раствора.

	1 мл
тимолола малеат	3.42 мг,
что соответствует содержанию тимолола	2.5 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, натрия гидрофосфат, натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия гидроксид, вода д/и.

5 мл – флаконы полиэтиленовые с пробкой-капельницей (1) – пачки картонные.

Капли глазные в виде прозрачного бесцветного раствора.

	1 мл
тимолола малеат	6.84 мг,
что соответствует содержанию тимолола	5 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, натрия гидрофосфат, натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия гидроксид, вода д/и.

5 мл – флаконы полиэтиленовые с пробкой-капельницей (1) – пачки картонные.

П

ПАКЛИТАКСЕЛ-ТЕВА (PACLITAXEL-TEVA)

PACLITAXEL

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
TEVA Pharmaceutical Works Private Ltd. Co. (Венгрия)
или PHARMACHEMIE B.V. (Нидерланды)
упаковано
МЦ ЭЛЛАРА ООО (Россия) или ЭЛЛАРА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного, бесцветного или слегка желтоватого, вязкого раствора.

	1 мл
паклитаксел	6 мг

Вспомогательные вещества: макрогола глицерилрицинилолеат – 527 мг, лимонная кислота безводная – 2 мг, этанол абсолютный – 396 мг (до 933 мг, что эквивалентно 1 мл).

16.7 мл – флаконы стеклянные, покрытые прозрачной пленкой из п/э (1) – пачки картонные.

50 мл – флаконы стеклянные, покрытые прозрачной пленкой из п/э (1) – пачки картонные.

Комплект №2: пачка картонная, элементы устройства к инфузионным системам и шприцам для разведения и введения лекарственных препаратов "Тевадаптор" (адаптер к флакону, адаптер к шприцу, адаптер для введения шприца) с инструкцией по применению устройства в коробке картонной с уплотнителем из картона или без него и с контролем первого вскрытия.

100
мг
16,7
мл
Паклитаксел-Тева
паклитаксел
концентрат для приготовления
раствора для инфузий, 6 мг/мл
Комплект №2
СТЕРИЛЬНО
Для внутривенного введения
TEVA

ПАНАНГИН (PANANGIN)

POTASSIUM ASPARTATE & MAGNESIUM ASPARTATE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, со слегка блестящей и неровной поверхностью, почти без запаха.

	1 таб.
калия аспарагината гемигидрат	166.3 мг,
что соответствует содержанию калия аспарагината	158 мг
магния аспарагината тетрагидрат	175 мг,
что соответствует содержанию магния аспарагината	140 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 2 мг, повидон – 3.3 мг, магния стеарат – 4 мг, тальк – 10 мг, крахмал кукурузный – 86.1 мг, крахмал картофельный – 3.3 мг.

Состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 1.4 мг, титана диоксид (E171) – 5.3 мг, метакриловый кислоты сополимер (E 100%) – 6 мг, тальк – 7.3 мг.

50 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в введения бесцветный или слегка зеленоватый, прозрачный, без видимых механических включений.

	1 мл	**1 амп.**
калия аспарагината (в форме гемигидрата)	45.2 мг	452 мг,
что соответствует содержанию K^+	10.33 мг	103.3 мг
магния аспарагинат (в форме тетрагидрата)	40 мг	400 мг,
что соответствует содержанию Mg^{2+}	3.37 мг	33.7 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 10 мл.

10 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

ПАНАНГИН
50 таблеток
покрытых пленочной оболочкой
RG

PANANGIN
ПАНАНГИН
45,2 мг/мл +
40 мг/мл
магния аспарагинат +
калия аспарагинат
5x10 мл
RG

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, влияющий на метаболические процессы. Источник ионов калия и магния.

Калий и магний – внутриклеточные катионы, которые играют основную роль в функционировании многих ферментов, в образовании связей между макромолекулами и внутриклеточными структурами и в механизме мышечной сократимости. Внутри- и внеклеточное соотношение ионов калия, магния, кальция и натрия оказывает влияние на сократительную способность миокарда. Эндогенный аспартат действует в качестве проводника ионов: обладает высоким сродством к клеткам, благодаря незначительной диссоциации его солей, ионы в виде комплексных соединений проникают внутрь клетки. Калия и магния аспартат улучшает метаболизм миокарда. Недостаток ионов калия и/или магния предрасполагает к развитию артериальной гипертензии, атеросклероза коронарных артерий и возникновению метаболических изменений в миокарде.

Одной из наиболее важных физиологических функций калия является поддержание мембранного потенциала нейронов, миоцитов и других возбудимых структур ткани миокарда. Нарушение баланса между внутри- и внеклеточным содержанием калия приводит к снижению сократимости миокарда, возникновению аритмии, тахикардии и повышению токсичности сердечных гликозидов.

Магний является важным кофактором более 300 ферментативных реакций, включая энергетический метаболизм и синтез белков и нуклеиновых кислот. Кроме того, магний играет важную роль в работе сердца: улучшает сократимость и ЧСС, приводя к снижению потребности миокарда в кислороде. Снижение сократимости миоцитов гладких мышц стенок артериол, в т.ч. коронарных, приводит к вазодилатации и к усилению коронарного кровотока. Магний оказывает противоишемическое действие на ткани миокарда.

Сочетание ионов калия и магния в одном препарате обосновано тем, что дефицит калия в организме часто сопровождается дефицитом магния и требует одновременной коррекции содержания в организме обоих ионов. При одновременной коррекции уровней этих электролитов наблюдается аддитивный эффект (низкий уровень калия и/или магния обладает проаритмогенным эффектом), кроме того, калий и магний снижают токсичность сердечных гликозидов, не оказывая влияния на их положительный инотропный эффект.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При приеме внутрь абсорбция препарата высокая.

Выведение

Выводится с мочой.

Данных о фармакокинетике препарата в форме раствора для в/в введения нет.

ПОКАЗАНИЯ

- в составе комплексной терапии сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма (преимущественно желудочковых аритмий, а также аритмий, вызванных передозировкой сердечными гликозидами);
- для улучшения переносимости сердечных гликозидов;
- восполнение дефицита калия и магния при снижении их содержания в пищевом рационе (для таблеток).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь

Назначают по 1-2 таб. 3 раза/сут. Максимальная суточная доза – по 3 таб. 3 раза/сут.

Препарат следует применять после приема пищи, т.к. кислая среда содержимого желудка снижает его эффективность.

Продолжительность терапии и необходимость повторных курсов врач определяет индивидуально.

Для в/в введения

Препарат назначают в/в в капельно, в виде медленной инфузии (20 капель/мин). В случае необходимости возможно повторное введение через 4-6 ч.

Для приготовления раствора для в/в инфузии содержимое 1-2 амп. растворяют в 50-100 мл 5% раствора декстрозы (глюкозы).

Препарат пригоден для комбинированной терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При приеме внутрь

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны AV-блокада, парадоксальная реакция (увеличение числа экстрасистол).

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, диарея, ощущение дискомфорта или жжения в поджелудочной области (у больных анацидным гастритом или холециститом).

Со стороны водно-электролитного баланса: возможны гиперкалиемия (тошнота, рвота, диарея, парестезии), гипермагниемия (покраснение лица, чувство жажды, снижение АД, гипорефлексия, угнетение дыхания, судороги.

При в/в введении

При быстром в/в введении возможно развитие симптомов гиперкалиемии (утомляемость, миастения, парестезия, спутанность сознания, нарушение сердечного ритма /брадикардия, AV-блокада, аритмии, остановка сердца/) и гипермагниемии (снижение нейромышечной возбудимости, позывы на рвоту, рвота, летаргия, снижение АД). Также возможно развитие флебита, AV-блокады и парадоксальной реакции (увеличение количества экстрасистол).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь

- острая и хроническая почечная недостаточность;
- гиперкалиемия;
- гипермагниемия;
- болезнь Аддисона;
- AV-блокада I-III степени;
- кардиогенный шок (АД <90 мм рт.ст.);
- тяжелая миастения;
- нарушение обмена аминокислот;
- гемолиз;
- острый метаболический ацидоз;
- обезвоживание организма.

С *осторожностью:* при беременности (особенно в I триместре) и в период лактации.

Для в/в введения

- острая и хроническая почечная недостаточность;
- гиперкалиемия;
- гипермагниемия;
- болезнь Аддисона;
- AV-блокада II-III степени;
- кардиогенный шок (АД <90 мм рт.ст.);
- тяжелая миастения;
- дегидратация;
- недостаточность коры надпочечников;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* при AV-блокаде I степени, выраженных нарушениях функции печени, метаболическом ацидозе, риске возникновения отеков, нарушении функции почек в том случае, если проведение регулярного контроля за содержанием магния в сыворотке крови является невозможным (риск развития кумуляции, токсическое содержанием магния), гипофосфатемии, мочекаменном диатезе, связанном с нарушением обмена кальция, магния и аммония фосфата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о негативном влиянии препарата в форме раствора для в/в введения при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) отсутствуют.

С осторожностью следует применять препарат внутрь при беременности (особенно в I триместре) и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с повышенным риском развития гиперкалиемии. В этом случае необходимо регулярно контролировать уровень ионов калия в плазме крови.

Перед приемом препарата пациент должен проконсультироваться с врачом.

При быстром в/в введении препарата возможно развитие гиперемии кожи.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность управлять автомобилем и заниматься видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени случаи передозировки не описаны. При передозировке возрастает риск развития гиперкалиемии и гипермагниемии.

Симптомы гиперкалиемии: утомляемость, миастения, парестезия, спутанность сознания, нарушение сердечного ритма (брадикардия, AV-блокада, аритмии, остановка сердца).

Симптомы гипермагниемии: снижение нейромышечной возбудимости, позывы на рвоту, рвота, летаргия, снижение АД. При резком повышении содержания ионов магния в крови – угнетение сухожильных рефлексов, паралич дыхания, кома.

При приеме внутрь – нарушение проводимости сердца (особенно при предшествующей патологии проводящей системы сердца).

Лечение: отмена препарата, проведение симптоматической терапии (в/в введение 100 мг/мин раствора кальция хлорида), в случае необходимости – гемодиализ и перитонеальный диализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками (триамтерен, спиронолактон), бета-адреноблокаторами, циклоспорином, гепарином, ингибиторами АПФ, НПВС увеличивается риск развития гиперкалиемии вплоть до появления аритмии и асистолии.

Применение препаратов калия совместно с ГКС устраняет вызываемую ими гипокалиемию.

Под влиянием калия наблюдается уменьшение нежелательных эффектов сердечных гликозидов.

Препарат усиливает отрицательное дромо- и батмотропное действие антиаритмических лекарственных средств.

В связи с наличием в составе препарата ионов калия при применении Панангина с ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами, циклоспорином, калийсберегающими диуретиками, гепарином, НПВС возможно развитие гиперкалиемии вплоть до развития экстрасистолии.

Препараты магния снижают эффективность неомицина, полимиксина В, тетрациклина и стрептомицина.

Препараты кальция снижают эффект препаратов магния.

Анестетики усиливают угнетающее действие магния на ЦНС.

При применении с атракурием, дексаметонием, суксаметонием возможно усиление нервно-мышечной блокады; с кальцитриолом – повышение уровня магния в плазме крови.

Вяжущие и обволакивающие средства уменьшают всасывание препарата в ЖКТ. Необходимо соблюдать 3-часовой интервал между приемом внутрь препарата Панангин с вышеперечисленными средствами.

Раствор для в/в введения совместим с растворами сердечных гликозидов (улучшает их переносимость, снижает нежелательные эффекты сердечных гликозидов).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить при температуре от 15° до 30°С, в недоступном для детей месте. Срок годности для таблеток – 5 лет, для раствора для в/в введения – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат в форме раствора для в/в введения отпускается по рецепту.

Панангин в форме таблеток разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ПАНЗИНОРМ® 10 000 (PANZINORM 10 000)

PANCREATIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, непрозрачные, корпус и крышечка белого цвета; содержимое капсул – пеллеты бежево-коричневого цвета.

	1 капс.
панкреатин (в форме пеллет)	96.6-123.9 мг,
что соответствует активности:	
липазы	10 000 ЕД Ph.Eur.
амилазы	не менее 7 200 ЕД Ph.Eur.
протеаз	не менее 400 ЕД Ph.Eur.

Вспомогательные вещества: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1), дисперсия 30%, сухая масса (натрия лаурилсульфат, полисорбат 80); триэтилцитрат, тальк, симетикона эмульсия 20%, сухая масса (23%).

Состав крышечки и корпуса капсулы: желатин, титана диоксид (E171), натрия лаурилсульфат.

7 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.

Панзинорм®
10 000
Пищеварительное ферментное средство
21
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ферментный препарат. Препарат компенсирует недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Высокая липазная активность играет важную роль в лечении мальдигестии, обусловленной панкреатической ферментной недостаточностью. Липаза расщепляет жиры путем гидролиза на жирные кислоты и глицерол, таким образом, способствует их абсорбции и абсорбции жирорастворимых витаминов. Амилаза расщепляет углеводы на декстрины и сахара, тогда как протеаза расщепляет белки.

Входящие в состав панкреатина ферменты липаза, амилаза и протеаза облегчают переваривание жиров, углеводов и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонкой кишке. Устраняет симптомы, возникающие вследствие нарушения пищеварения (чувство тяжести и переполнения желудка, метеоризм, чувство нехватки воздуха, одышку, обусловленные скоплением газов в кишечнике, диарею). Улучшает процесс переваривания пищи у детей; стимулирует выделение собственных ферментов поджелудочной железы, желудка и тонкой кишки, а также желчи.

Капсула имеет защитную оболочку, благодаря которой активные ферменты высвобождаются в тонкой кишке, где действуют панкреатические ферменты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Панзинорм® 10 000 выпускается в форме капсулы, внутри которой содержатся пеллеты, покрытые пленочной оболочкой. Пленочная оболочка пеллет защищает активные ферменты от воздействия кислой среды желудка, что позволяет ферментам высвобождаться в тонкой кишке. Большая часть ферментов инактивируется, в результате аутолиза и протеолиза. Незначительная часть пищеварительных ферментов выделяется через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

- недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы;
- для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь во время еды или легкой закуски. Капсулы следует принимать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Доза и длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от возраста, степени недостаточности функции поджелудочной железы и диеты.

Взрослым в начале лечения рекомендуют принимать минимальные дозы – по 1-2 капсулы 3 раза/сут, во время каждого основного приема пищи (завтрак, обед, ужин) и по 1 капсуле – во время каждой легкой закуски. При необходимости разовую дозу постепенно увеличивают. Эффективная суточная доза составляет от 4 до 15 капсул.

Следует назначать наименьшие эффективные дозы, особенно у пациентов с муковисцидозом.

У **детей** препарат применяется только по назначению врача.

Детям в возрасте старше 3 лет назначают по 1-2 капсулы во время еды или легкой закуски.

Продолжительность лечения может варьировать от однократного приема или нескольких дней (при нарушении процесса пищеварения вследствие погрешностей в диете) до нескольких месяцев или лет (при необходимости постоянной заместительной терапии).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Панзинорм® 10 000 редко вызывает нежелательные эффекты.

Со стороны пищеварительной системы: при приеме больших доз препарата – тошнота, рвота, боль в животе (в т.ч. кишечная колика), диарея, запор, перианальное раздражение, раздражение слизистой оболочки полости рта. При муковисцидозе в случае превышения необходимой дозы панкреатина (более 10 000 ЕД Ph.Eur. липазы/кг массы тела) редко возможно развитие стриктур (фиброзной колонопатии) в илеоцекальном отделе и в восходящей ободочной кишке.

Аллергические реакции: реакции повышенной чувствительности, в т.ч. гиперемия кожи, кожная сыпь, кожный зуд; обструкция дыхательных путей.

Прочие: гиперурикемия, гиперурикозурия, недостаточность фолатов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острый панкреатит;
- обострение хронического панкреатита;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);
- дети с муковисцидозом в возрасте до 15 лет;
- повышенная чувствительность к свиному белку или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение Панзинорма 10 000 при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно только в том случае, если ожидаемый положительный эффект терапии превосходит возможный риск, в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих безопасность применения ферментов поджелудочной железы у этой категории пациентов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При муковисцидозе в случае превышения необходимой дозы панкреатина (более 10 000 ЕД Ph.Eur. липазы/кг массы тела) возможно развитие стриктур (фиброзной колонопатии) в илеоцекальном отделе и в восходящей ободочной кишке. Поэтому при муковисцидозе доза должна быть адекватна количеству ферментов, которое необходимо для всасывания жиров с учетом качества и количества потребляемой пищи.

Если на фоне приема капсул Панзинорм® 10 000 появляются симптомы кишечной непроходимости, следует исключить фиброзную колонопатию.

При длительном применении одновременно назначают препараты железа.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Неизвестно об отрицательном влиянии на способность к управлению автомобилем и работе с другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка препаратом Панзинорм® 10 000 не вызывает системной интоксикации.

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, гиперурикозурия, гиперурикемия, перианальное раздражение; редко развивается фиброзная колонопатия (при муковисцидозе).

Лечение: отмена препарата, гидратация, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном длительном применении панкреатина в высоких дозах возможно снижение всасывания препаратов железа (клинически незначимо) и фолиевой кислоты. Рекомендуется периодически контролировать уровень фолатов и/или назначение фолиевой кислоты.

При одновременном применении с циметидином, бикарбонатами так же рекомендуется периодически контролировать уровень фолатов и/или назначение фолиевой кислоты.

Панкреатин может уменьшать эффективность акарбозы и миглитола.

Устойчивая к кислоте оболочка пеллет Панзинорм® 10 000 растворяется в двенадцатиперстной кишке. При низком значении pH в двенадцатиперстной кишке панкреатин не высвобождается. Одновременное применение блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов (циметидин), гидрокарбонатов, ингибиторов протонового насоса может привести к повышению эффективности панкреатина, что позволяет снизить дозу Панзинорма 10 000.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000 (PANZINORM FORTE 20 000)

PANCREATIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*** белого или светло-серого цвета, гладкие, круглые, двояковыпуклые, с запахом ванилина и бергамота.

1 таб.

панкреатин с минимальной ферментативной активностью:

липазы	20 000 ЕД Ph.Eur.
амилазы	12 000 ЕД Ph.Eur.
протеаз	900 ЕД Ph.Eur.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата, триэтилцитрат, титана диоксид (E171), тальк, эмульсия симетикона, ароматизатор ванильный 54286C, ароматизатор бергамотовый 54253T, макрогол 6000, кармеллоза натрия, полисорбат 80.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Панзинорм
форте 20 000
20

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ферментный препарат. Компенсирует недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Действие препарата обусловлено входящими в его состав компонентами. Высокая липазная активность играет важную роль в лечении мальдигестии, обусловленной панкреатической ферментной недостаточностью. Липаза расщепляет жиры путем гидролиза на жирные кислоты и глицерол, таким образом, способствует их абсорбции и абсорбции жирорастворимых витаминов. Амилаза расщепляет углеводы на декстрины и сахара, тогда как протеаза расщепляет белки.

Таблетка имеет защитную оболочку, благодаря которой активные ферменты, содержащиеся в таблетке, высвобождаются в тонком кишечнике, где действуют панкреатические ферменты.

Входящие в состав панкреатина ферменты липаза, амилаза и протеаза облегчают переваривание жиров, углеводов и белков, что способствует их более полному всасыванию в тонком кишечнике. Устраняет симптомы, возникающие вследствие нарушения пищеварения (чувство тяжести и переполнения желудка, метеоризм, чувство нехватки воздуха, одышку, обусловленные скоплением газов в кишечнике, диарею). Улучшает процесс переваривания пищи у детей; стимулирует выделение собственных ферментов поджелудочной железы, желудка и тонкого кишечника, а также желчи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Панкреатические ферменты высвобождаются из лекарственной формы в щелочной среде тонкого кишечника, т.к. защищены от действия желудочного сока пленочной оболочкой. Незначительная часть пищеварительных ферментов выделяется через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

- недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы (в т.ч. хронический панкреатит, муковисцидоз);
- хронические воспалительно-дистрофические заболевания желудка, кишечника, печени, желчного пузыря; состояния после резекции или облучения этих органов, сопровождающиеся нарушением переваривания пищи, метеоризмом, диареей (в составе комбинированной терапии);
- для улучшения переваривания пищи у пациентов с нормальной функцией ЖКТ в случае погрешностей в питании, при нарушениях жевательной функции (повреждение зубов и десен, в период привыкания к зубным протезам), малоподвижном образе жизни, длительной иммобилизации;
- подготовка к рентгенологическому и ультразвуковому исследованию органов брюшной полости.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать внутрь, во время приема пищи, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости.

Доза и длительность терапии определяется индивидуально в зависимости от возраста и степени недостаточности поджелудочной железы.

Взрослым Панзинорм® форте 20 000 назначают в начале лечения по 1 таб. 3 раза/сут, во время каждого основного приема пищи. Возможен прием Панзинорма форте 20 000 во время приема легкой закуски. При необходимости разовую дозу увеличивают в 2 раза. Средняя суточная доза: по 1-2 таб. 3 раза.

Перед рентгенологическим и ультразвуковым исследованиями – по 2 таб. 2-3 раза/сут за 2-3 дня до обследования.

У **детей** препарат применяется только по назначению врача.

Детям в возрасте старше 3 лет препарат назначают в дозе 100 000 ЕД Ph.Eur./сут (в пересчете на липазу).

Продолжительность лечения может варьировать от однократного приема или в течение нескольких дней (при нарушении процесса пищеварения вследствие погрешностей в диете) до нескольких месяцев или лет (при необходимости постоянной заместительной терапии).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: гиперемия кожи, кожная сыпь, кожный зуд, чихание, удушье, слезотечение.

Со стороны пищеварительной системы (при длительном приеме в больших дозах): тошнота, рвота, боль в животе (в т.ч. кишечная колика), диарея, запор, перианальное раздражение, раздражение слизистой оболочки полости рта. При муковисцидозе в случае превышения необходимой дозы панкреатина (более 10 000 ЕД Ph. Eur. липазы на 1 кг массы тела) возможно развитие стриктур (фиброзной колонопатии) в илеоцекальном отделе и в восходящей ободочной кишке.

Прочие: гиперурикемия, гиперурикозурия, недостаточность фолатов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острый панкреатит;
- обострение хронического панкреатита;
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);
- дети с муковисцидозом в возрасте до 15 лет;
- повышенная чувствительность к свиному белку или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Панзинорм® форте 20 000 при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно только в том случае, если ожидаемый положительный эффект терапии превосходит возможный риск, в связи с отсутствием клинических данных, подтверждающих безопасность применения ферментов поджелудочной железы у этой категории пациентов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При муковисцидозе в случае превышения необходимой дозы панкреатина (более 10 000 ЕД Ph. Eur. липазы на 1 кг массы тела) возможно развитие стриктур (фиброзной колонопатии) в илеоцекальном отделе и в восходящей ободочной кишке. Поэтому при муковисцидозе доза должна быть адекватна количеству ферментов, которое необходимо для всасывания жиров с учетом качества и количества потребляемой пищи.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не известно об отрицательном влиянии на способность к управлению автомобилем и работе с другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, гиперурикозурия, гиперурикемия, перианальное раздражение, фиброзная колонопатия (при муковисцидозе).

Лечение: отмена препарата, гидратация, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с панкреатином возможно снижение всасывания препаратов железа (клинически незначимо) и фолиевой кислоты. Рекомендуется периодически контролировать уровень фолатов и/или назначение фолиевой кислоты.

Устойчивая к кислоте оболочка таблеток Панзинорм® форте 20 000 растворяется в двенадцатиперстной кишке. При низком значении pH в двенадцатиперстной кишке панкреатин не высвобождается. Одновременное применение блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов (циметидин), антацидных препаратов (гидрокарбонаты), ингибиторов протонового насоса может привести к повышению эффективности панкреатина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ПАНКЛАВ (PANKLAV)

AMOXICILLIN, CLAVULANIC ACID

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
амоксициллин (в форме амоксициллина тригидрата)	250 мг
клавулановая кислота (в форме клавуланата калия)	125 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 6.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 13 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 247.75 мг, магния стеарат – 9.75 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 13.589 мг, пропиленгликоль – 2.718 мг, титана диоксид (E171) – 9.693 мг.

15 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.
20 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с тиснением букв "A" и "K" и риской на одной стороне.

	1 таб.
амоксициллин (в форме амоксициллина тригидрата)	500 мг
клавулановая кислота (в форме клавуланата калия)	125 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 10.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 21.05 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 382.65 мг, магния стеарат – 10.8 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 21.951 мг, пропиленгликоль – 4.39 мг, титана диоксид (E171) – 15.659 мг.

15 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.
20 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

ПАНКЛАВ 2X (PANKLAV 2X)

AMOXICILLIN, CLAVULANIC ACID

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне; на изломе – желтоватого цвета.

	1 таб.
амоксициллин (в форме амоксициллина тригидрата)	875 мг
клавулановая кислота (в форме смеси калия клавуланата и целлюлозы микрокристаллической (1:1))	125 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 510.35 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 32.8 мг, магния стеарат – 32 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 24 мг, бутилгидроксианизол – 0.85 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 34.84 мг, титана диоксид (E171) – 17.42 мг, пропиленгликоль – 8.17 мг, тальк – 3.57 мг.

14 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь от белого до желтовато-белого цвета; при добавлении воды получается суспензия от белого до желтовато-белого цвета.

	5 мл готовой сусп.
амоксициллин (в форме амоксициллина тригидрата)	400 мг
клавулановая кислота (в форме смеси калия клавуланата и силоида (1:1))	57 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид – 436.143 мг, гипромеллоза – 100 мг, натрия сахаринат – 10 мг, камедь ксантановая – 10 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.2 мг, янтарная кислота – 1.5 мг, ароматизатор клубничный – 53.571 мг.

15 г – флаконы (1) в комплекте с мерной ложкой (объемом 5 мл с риской для объема 2.5 мл) – пачки картонные.

30 г – флаконы (1) в комплекте с мерной ложкой (объемом 5 мл с риской для объема 2.5 мл) – пачки картонные.

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

⭑ПАНОКСЕН (PANOXEN)

DICLOFENAC, PARACETAMOL

зарегистрировано и произведено
ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, капсуловидной формы, с риской на одной стороне; допускается легкая шероховатость.

	1 таб.
диклофенак натрия	50 мг
парацетамол	500 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 290 мг, целлацефат (ацетилфталилцеллюлоза) – 15 мг, диэтилфталат – 2.5 мг, тальк – 10 мг, магния стеарат – 10 мг, титана диоксид – 13 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 70 мг, повидон К-30 – 18 мг, метилпарабен (метилпарагидроксибензоат) – 17.5 мг, пропилпарабен (пропилпарагидроксибензоат) – 4 мг, таблеточное покрытие TC 1005 (белое) – 28.5 мг (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 5.5 мг, пропиленгликоль – 4.3 мг, тальк – 10.8 мг, титана диоксид – 7.98 мг).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой
ПАНОКСЕН
Anglo-French Drugs and Industries Ltd
Изготовитель:
«Англо-Френч Драгс энд Индастриз Лимитед»
41, 3rd Кросс, V блок, Раджаджинагар,
Бангалор 560 010, Индия

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный анальгезирующий препарат, действие которого обусловлено эффектами входящих в его состав компонентов.

Диклофенак – производное фенилуксусной кислоты, оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, антиагрегантное действие. Угнетая ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландинов как в очаге воспаления, так и в здоровых тканях, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления.

Парацетамол – производное анилина, ингибирует ЦОГ преимущественно в ЦНС, слабо влияет на водно-солевой обмен и слизистую оболочку ЖКТ. В воспаленных тканях пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Диклофенак

Всасывание

Абсорбция быстрая и полная, пища замедляет скорость абсорбции. После приема внутрь 50 мг C_{max} в плазме составляет 1.5 мкг/мл, T_{max} в плазме – 2-3 ч. Концентрация в плазме находится в линейной зависимости от дозы. Биодоступность составляет 50%. AUC в 2 раза меньше после приема внутрь, чем после парентерального введения в той же дозе.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет более 99% (большая часть связывается с альбуминами).

Проникает в грудное молоко, синовиальную жидкость; C_{max} в синовиальной жидкости достигается на 2-4 ч позже, чем в плазме. $T_{1/2}$ из синовиальной жидкости составляет 3-6 ч (концентрации диклофенака в синовиальной жидкости через 4-6 ч после его приема выше, чем в плазме, и остаются более высокими еще в течение 12 ч).

Изменения фармакокинетики диклофенака на фоне многократного применения не отмечается. Не кумулирует при соблюдении рекомендуемого интервала между приемами пищи.

Метаболизм

Около 50% диклофенака подвергается метаболизму при "первом прохождении" через печень. Метаболизм происходит в результате многократного или однократного гидроксилирования и последующего конъюгирования с глюкуроновой кислотой. В метаболизме диклофенака также участвует изофермент CYP2C9. Фармакологическая активность метаболитов меньше, чем фармакологическая активность диклофенака.

Выведение

Системный клиренс составляет 260 мл/мин. $T_{1/2}$ из плазмы – 1-2 ч. 60% принятой дозы выводится в виде метаболитов почками; менее 1% выводится в неизмененном виде, остальная часть дозы выводится в виде метаболитов с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <10 мл/мин) увеличивается выведение метаболитов с желчью, при этом увеличения их концентрации в крови не наблюдается.

У пациентов с хроническим гепатитом или компенсированным циррозом печени фармакокинетические параметры не изменяются.

Парацетамол

Всасывание и распределение

Абсорбция высокая. C_{max} в плазме крови составляет 5-20 мкг/мл, T_{max} - 0.5-2 ч.

Связывание с белками плазмы – 15%.

Проникает через ГЭБ.

Менее 1% от принятой кормящей матерью дозы парацетамола проникает в грудное молоко.

Метаболизм

Метаболизируется в печени по трем основным путям: конъюгация с глюкуронидами, конъюгация с сульфатами, окисление микросомальными ферментами печени. В последнем случае образуются токсичные промежуточные метаболиты, которые впоследствии конъюгируют с глутатионом, а затем с цистеином и меркаптуровой кислотой. Основными изоферментами цитохрома P450 для данного пути метаболизма являются изофермент CYP2E1 (преимущественно), CYP1A2 и CYP3A4 (второстепенная роль). При дефиците глутатиона эти метаболиты могут вызывать повреждение и некроз гепатоцитов.

Дополнительными путями метаболизма являются гидроксилирование до 3-гидроксипарацетамола и метоксилирование до 3-метоксипарацетамола, которые впоследствии конъюгируют с глюкуронидами или сульфатами. У взрослых преобладает глюкуронирование, у новорожденных (в т.ч. недоношенных) и детей младшего возраста – сульфатирование. Конъюгированные метаболиты парацетамола (глюкурониды, сульфаты и конъюгаты с глутатионом) обладают низкой фармакологической (в т.ч. токсической) активностью.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 1-4 ч. Выводится почками в виде метаболитов, преимущественно конъюгатов, только 3% в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста снижается клиренс парацетамола и увеличивается $T_{1/2}$.

ПОКАЗАНИЯ

- для уменьшения боли и воспаления на момент применения при воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, псориатический, ювенильный и хронический артрит, анкилозирующий спондилит, острый подагрический артрит);
- дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата (деформирующий остеоартроз, остеохондроз);
- люмбаго, ишиас, невралгия, миалгия;
- заболевания околосуставных тканей (тендовагинит, бурсит);
- посттравматические болевые синдромы, сопровождающиеся воспалением;
- зубная боль.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Паноксен принимают внутрь, не разжевывая, во время или после еды, запивая небольшим количеством воды.

Назначают по 1 таб. 2-3 раза/сут. Максимальная суточная доза – 3 таб. (150 мг в пересчете на диклофенак).

Длительность применения лекарственного препарата Паноксен зависит от показания к применению. При острых состояниях, быстро купируемых состояниях препарат применяют в течение нескольких дней. При хронических воспалительных или дегенеративных заболеваниях соединительной ткани возможно длительное применение препарата Паноксен.

При длительном применении препарата необходимо осуществлять регулярный контроль на предмет возможного возникновения эрозии слизистой оболочки ЖКТ с последующим развитием желудочно-кишечного кровотечения, а также проводить функциональные пробы печени с целью раннего обнаружения возможной гепатотоксичности препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: эпигастральная боль, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, метеоризм, анорексия, повышение активности печеночных аминотрансфераз, гастрит, проктит, кровотечение из ЖКТ (рвота с кровью, мелена, диарея с примесью крови), изъязвление слизистой оболочки ЖКТ (с кровотечением или перфорацией или без них), гепатит, желтуха, нарушение функции печени, стоматит, глоссит, эзофагит, геморрагический колит, обострение язвенного колита или болезни Крона, запор, панкреатит, молниеносный гепатит.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, нарушение чувствительности (в т.ч. парестезия), расстройства памяти, тремор, судороги, тревога, цереброваскулярные нарушения, асептический менингит, дезориентация, депрессия, бессонница, кошмарные сновидения, раздражительность, психические нарушения.

Со стороны органов чувств: вертиго, нарушение зрения (нечеткость зрительного восприятия, диплопия), нарушение слуха, шум в ушах, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, папиллярный некроз почек.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, анемия, в т.ч. гемолитическая или апластическая, агранулоцитоз, метгемоглобинемия.

Аллергические реакции: крапивница, аллергическая пурпура, анафилактические/анафилактоидные реакции (включая выраженное снижение АД и шок), ангионевротический отек (в т.ч. лица).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, боль в груди, повышение АД, васкулит, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Со стороны дыхательной системы: бронхиальная астма (включая одышку), пневмонит.

Со стороны кожных покровов: кожная сыпь (в т.ч. буллезная), эритема, в т.ч. многоформная и синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, эксфолиативный дерматит, зуд, выпадение волос, фотосенсибилизация, пурпура.

Прочие: отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в т.ч. двенадцатиперстной кишки);
- активное желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания почек;
- активное заболевание печени;
- гиперкалиемия;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным фенилуксусной кислоты или анилина.

С *осторожностью:* язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе ремиссии или в анамнезе), язвенный колит, болезнь Крона, заболевания печени в анамнезе, печеночная порфирия, доброкачественные гипербилирубинемии (в т.ч. синдром Жильбера), вирусный гепатит, алкогольное поражение печени, хроническая сердечная недостаточность легкой или средней степени тяжести, артериальная гипертензия, значительное снижение ОЦК (в т.ч. после обширного хирургического вмешательства), бронхиальная астма, ИБС, цереброваскулярные заболевания, гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания периферических артерий, курение, хроническая почечная недостаточность (КК 30-60 мл/мин), наличие инфекции Helicobacter pylori, длительное применение НПВС, алкоголизм, тяжелые соматические заболевания, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, одновременный прием ГКС, антикоагулянтов, антиагрегантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения препарата при беременности и в период грудного вскармливания не установлена, поэтому назначение Паноксена данной категории пациентов противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ препарат следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом.

Из-за важной роли простагландинов в поддержании почечного кровотока следует проявлять особую осторожность при назначении пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, а также при терапии пациентов пожилого возраста, получающих диуретики, и пациентов, у которых по какой-либо причине наблюдается снижение ОЦК (например, после обширного хирургического вмешательства). При назначении Паноксена в таких случаях рекомендуется в качестве меры предосторожности контролировать функцию почек.

С целью быстрого достижения желаемого терапевтического эффекта препарат принимают за 30 мин до приема пищи. В остальных случаях принимают до, во время или после еды в неразжеванном виде, запивая достаточным количеством воды.

У пациентов с печеночной недостаточностью (хронический гепатит, компенсированный цирроз печени) кинетика и метаболизм не отличаются от аналогичных процессов у пациентов с нормальной функцией печени.

На фоне применения препарата искажаются результаты лабораторных исследований при количественном определении содержания глюкозы и мочевой кислоты в плазме.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и других видах деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Диклофенак

Симптомы: рвота, кровотечение из ЖКТ, эпигастральная боль, диарея, головокружение, шум в ушах, летаргия, судороги; редко – повышение АД, острая почечная недостаточность, гепатотоксическое действие, угнетение дыхания, кома.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь, симптоматическая терапия, направленная на устранение повышения АД, нарушения функции почек, судорог, раздражения ЖКТ, угнетения дыхания. Форсированный диурез, гемодиализ малоэффективны (в связи с высокой степенью связывания с белками плазмы и интенсивным метаболизмом).

Парацетамол

Симптомы: в течение первых 24 ч после приема – бледность кожных покровов, тошнота, рвота, анорексия, абдоминальная боль; нарушение метаболизма глюкозы, метаболический ацидоз. Симптомы нарушения функции печени могут появиться через 12-48 ч после передозировки. При тяжелой передозировке – печеночная недостаточность с прогрессирующей энцефалопатией, кома, смерть; острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом (в т.ч. при отсутствии тяжелого поражения печени); аритмия, панкреатит. Гепатотоксический эффект у взрослых проявляется при приеме 4 г и более.

Лечение: введение донаторов SH-групп и предшественника синтеза глутатиона – метионина в течение 8-9 ч после передозировки и ацетилцистеина – в течение 8 ч. Необходимость в проведении дополнительных терапевтических мероприятий (дальнейшее введение метионина, в/в введение ацетилцистеина) определяется в зависимости от концентрации парацетамола в крови, а также от времени, прошедшего после его приема.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Диклофенак

Повышает концентрацию в плазме дигоксина, препаратов лития.

Снижает эффект диуретиков, на фоне калийсберегающих диуретиков усиливается риск развития гиперкалиемии; на фоне антикоагулянтов, антиагрегантов и тромболитиков (алтеплаза, стрептокиназа, урокиназа) повышается риск развития кровотечений (чаще из ЖКТ).

Уменьшает эффекты антигипертензивных и снотворных препаратов.

Увеличивает вероятность возникновения побочных эффектов других НПВС и ГКС (кровотечения из ЖКТ), токсичность метотрексата и нефротоксичность циклоспорина (за счет повышения их концентрации в плазме).

Ацетилсалициловая кислота снижает концентрацию диклофенака в крови.

Уменьшает эффект гипогликемических средств.

Парацетамол повышает риск развития нефротоксичных эффектов диклофенака.

Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота и пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии.

Циклоспорин и препараты золота повышают влияние диклофенака на синтез простагландинов в почках, что проявляется повышением нефротоксичности.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина повышают риск развития кровотечений из ЖКТ.

Одновременное применение с этанолом, колхицином, кортикотропином и препаратами зверобоя продырявленного повышает риск развития кровотечений из ЖКТ.

Средства, вызывающие фотосенсибилизацию, повышают сенсибилизирующее действие диклофенака к УФ-облучению.

Средства, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию в плазме диклофенака, тем самым увеличивая его эффективность и токсичность.

Антибактериальные средства из группы хинолона повышают риск развития судорог.

Парацетамол

Снижает эффективность урикозурических средств.

Одновременное применение парацетамола в высоких дозах повышает эффект антикоагулянтов (снижение синтеза факторов свертывания крови в печени).

Индукторы микросомальных ферментов печени (фенитоин, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты), этанол и гепатотоксичные средства увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, что обусловливает возможность развития тяжелых интоксикаций даже при небольшой передозировке.

Длительное применение барбитуратов снижает эффективность парацетамола.

При одновременном приеме этанол способствует развитию острого панкреатита.

Ингибиторы микросомальных ферментов печени (в т.ч. циметидин) снижают риск гепатотоксического действия.

Длительное одновременное применение парацетамола и НПВС повышает риск развития "анальгетической" нефропатии и папиллярного некроза почек, наступления терминальной почечной недостаточности.

Длительное одновременное применение парацетамола в высоких дозах и салицилатов повышает риск развития рака почки или мочевого пузыря.

Дифлунисал повышает плазменную концентрацию парацетамола на 50%, что увеличивает риск развития гепатотоксичности.

Миелотоксические средства усиливают проявления гематотоксичности парацетамола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОКСФОРД ЛАБОРАТОРИЗ Пвт. Лтд.
Представительство в России
119571 Москва
26 Бакинских Комиссаров ул. 9, оф. 117
Тел./Факс: (495) 935-81-52

☆ПАНТОДЕРМ® (PANTHODERM)

DEXPANTHENOL

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения 5%*** от белого с желтоватым оттенком до светло-желтого цвета, со специфическим запахом.

100 г

декспантенол .... 5 г

Вспомогательные вещества: вазелин, парафин жидкий, масло миндаля, воск пчелиный белый, ланолин, цетостеариловый спирт (цетиловый спирт 60%, стеариловый спирт 40%), ланолиновый спирт, вода очищенная.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, улучшающий трофику и регенерацию тканей, для наружного применения. Оказывает регенерирующее, метаболическое и слабое противовоспалительное действие.

ПАНТОДЕРМ®
Декспантенол
мазь для наружного применения 5 %
30 г
ПАНТОДЕРМ®
Декспантенол
мазь для наружного применения 5 %
30 г

Декспантенол в организме образует активный метаболит – пантотеновую кислоту, являющуюся составной частью кофермента А, участвует в процессах ацетилирования, обмене углеводов и жиров, синтезе ацетилхолина, кортикостероидов, порфиринов. Стимулирует регенерацию кожи, слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При местном применении быстро абсорбируется и превращается в пантотеновую кислоту. Связывается с белками плазмы (главным образом с бета-глобулином и альбумином).

Концентрация пантотеновой кислоты в крови – 0.5-1 мг/л, в сыворотке – 100 мкг/л.

В организме пантотеновая кислота не подвергается метаболизму (кроме включения в КоА), выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- сухость кожи;
- мелкие повреждения кожи, ссадины, трещины, ожоги (в т.ч. солнечные);
- буллезный дерматит;
- абсцессы, фурункулы;
- трофические язвы голени, пролежни;
- асептические послеоперационные раны, плохо приживающиеся кожные трансплантаты;
- лечение и профилактика трещин и воспаления сосков молочной железы в период лактации;
- лечение профилактика опрелостей у грудных детей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют наружно.

Мазь наносят на поврежденный или воспаленный участок кожи один или несколько раз в сутки.

При *уходе за молочными железами* у кормящих матерей мазь наносят на соски после каждого кормления; можно использовать в виде компресса.

При *уходе за грудными детьми* мазь наносят при каждой смене подгузника (пеленки).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: возникновение аллергических реакций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Пантодерм® можно применять при беременности и в период грудного вскармливания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не отмечены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данных о взаимодействии препарата Пантодерм® с другими лекарственными препаратами нет.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

ПАРАКТ (PARACT)

CARBOPLATIN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)
или ACTAVIS ITALY S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного, бесцветного или бледно-желтого раствора.

1 мл

карбоплатин .... 10 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 1 мл.

5 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.
15 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.
45 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.
60 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

ПАРЛАЗИН® (PARLAZIN®)

CETIRIZINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** светло-оранжевого цвета, двояковыпуклые, продолговатые, с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой "E 511" на другой стороне, без запаха; на изломе: наружное кольцо оболочки светло-оранжевого цвета, ядро таблетки белого или почти белого цвета.

1 таб.

цетиризина дигидрохлорид .... 10 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400, ариавит "Сансет" желтый.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

✧ ***Капли для приема внутрь*** бесцветные или почти бесцветные, без осадка, со слабым запахом уксусной кислоты.

1 мл

цетиризина дигидрохлорид .... 10 мг

Вспомогательные вещества: глицерол, пропиленгликоль, натрия сахаринат, натрия ацетата тригидрат, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, ледяная уксусная кислота, вода очищенная.

20 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

ПАРНАСАН® (PARNASAN®)

OLANZAPINE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N23" на одной стороне.

1 таб.

оланзапин .... 2.5 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 2 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 11.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 200) – 26.5 мг, лудипресс – 58.25 мг (лактозы моногидрат – 93%, повидон – 3.5%, кросповидон – 3.5%), магния стеарат – 1.259 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый – 3 мг (поливиниловый спирт – 45.52%, титана диоксид – 32%, тальк – 20%, лецитин соевый – 2%, камедь ксантановая – 0.48%).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N24" на одной стороне.

1 таб.

оланзапин .... 5 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 23 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 200) – 53 мг, лудипресс – 116.5 мг (лактозы моногидрат – 93%, повидон – 3.5%, кросповидон – 3.5%), магния стеарат – 2.5 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый – 6 мг (поливиниловый спирт – 45.52%, титана диоксид – 32%, тальк – 20%, лецитин соевый – 2%, камедь ксантановая – 0.48%).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N25" на одной стороне.

1 таб.

оланзапин .... 7.5 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 6 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 34.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 200) – 79.5 мг, лудипресс – 174.75 мг (лактозы моногидрат – 93%, повидон – 3.5%, кросповидон – 3.5%), магния стеарат – 3.75 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый – 9 мг (поливиниловый спирт – 45.52%, титана диоксид – 32%, тальк – 20%, лецитин соевый – 2%, камедь ксантановая – 0.48%).
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N26" на одной стороне.

1 таб.
оланзапин .... 10 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 8 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 34.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 200) – 106 мг, лудипресс – 233 мг (лактозы моногидрат – 93%, повидон – 3.5%, кросповидон – 3.5%), магния стеарат – 5 мг.
Состав оболочки: опадрай II белый – 12 мг (поливиниловый спирт – 45.52%, титана диоксид – 32%, тальк – 20%, лецитин соевый – 2%, камедь ксантановая – 0.48%).
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N27" на одной стороне.

1 таб.
оланзапин .... 15 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 6 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 34.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 200) – 72 мг, лудипресс – 174.75 мг (лактозы моногидрат – 93%, повидон – 3.5%, кросповидон – 3.5%), магния стеарат – 3.75 мг.
Состав оболочки: опадрай II белый – 9 мг (поливиниловый спирт – 45.52%, титана диоксид – 32%, тальк – 20%, лецитин соевый – 2%, камедь ксантановая – 0.48%).
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N28" на одной стороне.

1 таб.
оланзапин .... 20 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 8 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 46 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 200) – 96 мг, лудипресс – 233 мг (лактозы моногидрат – 93%, повидон – 3.5%, кросповидон – 3.5%), магния стеарат – 5 мг.
Состав оболочки: опадрай II белый – 12 мг (поливиниловый спирт – 45.52%, титана диоксид – 32%, тальк – 20%, лецитин соевый – 2%, камедь ксантановая – 0.48%).
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

PARNASSAN
ПАРНАСАН® 10 мг
оланзапин
30 таблеток покрытых пленочной оболочкой
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотический препарат (нейролептик) с широким фармакологическим спектром действия.

Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D_2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы; седативное действие – блокадой адренорецепторов формации ствола головного мозга; противорвотное действие – блокадой допаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие – блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса. Кроме того, оказывает влияние на мускариновые, адренергические, H_1-гистаминовые и некоторые субклассы серотониновых рецепторов.

Оланзапин достоверно снижает продуктивную (бред, галлюцинации) и негативную симптоматику (враждебность, подозрительность, эмоциональный и социальный аутизм) психозов. Редко вызывает экстрапирамидные нарушения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция оланзапина высокая, не зависит от приема пищи. Время достижения C_{max} в плазме крови после приема препарата внутрь – 5-8 ч.

При приеме в диапазоне доз 1-20 мг концентрация в плазме изменяется линейно, пропорционально дозе.

При концентрации в плазме 7-1000 нг/мл связь с белками – 93%; в основном с альбумином и альфа 1-кислым гликопротеином. Проникает через гистогематические барьеры, в т.ч. ГЭБ.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени путем конъюгации и окисления, активных метаболитов не образуется, основная фармакологическая активность препарата обусловлена оланзапином. Основной циркулирующий метаболит – глюкуронид, не проникает через ГЭБ. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 цитохрома P450 участвуют в образовании N-дезметил и 2-гидроксиметил метаболитов оланзапина.

Выводится преимущественно почками (60 %) в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Курение, пол и возраст влияют на $T_{1/2}$ и плазменный клиренс: некурящие (клиренс -18.6 л/ч, $T_{1/2}$ – 38.6 ч), курящие (клиренс – 27.7 л/ч; $T_{1/2}$ – 30.4 ч); женщины (клиренс – 18.9 л/ч, $T_{1/2}$ – 36.7 ч), мужчины (клиренс – 27.3 л/ч, $T_{1/2}$ – 32.3 ч). У пациентов старше 65 лет $T_{1/2}$ составляет 51.8 ч и плазменный клиренс – 17.5 л/ч; у пациентов моложе 65 лет $T_{1/2}$ – 33.8 ч и плазменный клиренс – 18.2 л/ч. Плазменный клиренс ниже у пациентов с печеночной недостаточностью, женщин и некурящих пациентов в сравнении с соответствующими группами пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

- шизофрения у взрослых (обострение, поддерживающая и длительная противорецидивная терапия), психотические расстройства при шизофрении с продуктивной (в т.ч. бред, галлюцинации, автоматизмы) и/или негативной (эмоциональная уплощенность, снижение социальной активности, обеднение речи) симптоматикой и сопутствующими аффективными расстройствами;
- биполярное аффективное расстройство у взрослых (монотерапия или в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой): острые маниакальные или смешанные эпизоды с/без психотических проявлений и с/без быстрой смены фаз;
- профилактика рецидивов мании при биполярном расстройстве (при эффективности препарата в лечении маниакальной фазы).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивают водой.

При *шизофрении* у **взрослых** рекомендуемая начальная доза – 10 мг/сут.

При *эпизоде мании, связанном с биполярными расстройствами* **у взрослых** – 15 мг/сут (1 раз) в качестве монотерапии или 10 мг/сут (1 раз) в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой (поддерживающая терапия в той же дозе).

Профилактика рецидивов мании при биполярном расстройстве: рекомендуемая начальная доза препарата в состоянии ремиссии – 10 мг/сут. Для пациентов, уже получавших препарат Парнасан® для лечения эпизода мании, поддерживающая терапия проводится в тех же дозах. На фоне терапии препаратом Парнасан® в случае нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода при необходимости следует увеличить дозу препарата с дополнительным лечением нарушений настроения, в соответствии с клиническими показаниями.

Суточная доза препарата при терапии шизофрении, маниакального эпизода или профилактики рецидивов биполярного расстройства может составлять 5-20 мг/сут в зависимости от клинического состояния пациента. Увеличение дозы свыше рекомендуемой начальной возможно только после адекватной повторной клинической оценки состояния пациента и обычно проводится с интервалом не менее 24 ч.

У **пожилых пациентов** снижение начальной дозы (до 5 мг/сут) обычно не рекомендуется, но возможно у пациентов старше 65 лет при наличии факторов риска.

Пациентам с заболеваниями печени и/или почек рекомендовано уменьшение начальной дозы до 5 мг/сут.

При умеренной печеночной недостаточности (цирроз, класс А или В по шкале Чайлд-Пью) начальная доза составляет 5 мг/сут, возможно дальнейшее увеличение дозы с осторожностью.

Женщинам не требуется коррекции режима дозирования по сравнению с мужчинами.

У некурящих пациентов коррекции дозы по сравнению с курящими пациентами не требуется.

При наличии у пациента более одного фактора, способного влиять на всасывание препарата (женский пол, пожилой возраст, некурящие), возможно, потребуется снижение начальной дозы препарата. При необходимости возможно дальнейшее увеличение дозы с осторожностью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме препарата Парнасан®, приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 и < 1/10), нечасто (>1/1000 и < 1/100), редко (> 1/10 000 и < 1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные сообщения).

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость; часто – головокружение, акатизия, паркинсонизм, астения, дискинезия; редко – судорожный синдром (чаще на фоне судорожного синдрома в анамнезе); очень редко – злокачественный нейролептический синдром, дистония (включая окулогирный криз) и позднюю дискинезию. При резкой отмене препарата Парнасан® очень редко отмечены такие симптомы, как повышенное потоотделение, бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая); нечасто – брадикардия с коллапсом или без; очень редко – увеличение интервала QTc на ЭКГ, желудочковая тахикардия/фибрилляция и внезапная смерть; очень редко – тромбоэмболия (включая эмболию легочных артерий и тромбоз глубоких вен).

Со стороны пищеварительной системы: часто – транзиторные антихолинергические эффекты, в т.ч. запор и сухость слизистой оболочки полости рта; редко – гепатит; очень редко – панкреатит.

Со стороны обмена веществ: очень часто – увеличение массы тела; часто – повышение аппетита, гипертриглицеридемия; очень редко – гипергликемия и/или декомпенсация сахарного диабета, иногда проявляющаяся кетоацидозом или комой, включая летальный исход, гиперхолестеринемия, гипотермия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – транзиторное, бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), особенно в начале терапии; редко – гепатит (в т.ч. гепатоклеточное, холестатическое или смешанное поражение печени).

Со стороны органов кроветворения: часто – эозинофилия; редко – лейкопения; очень редко – тромбоцитопения, нейтропения.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – рабдомиолиз.

Со стороны мочеполовой системы: очень редко – задержка мочи, приапизм.

Со стороны кожных покровов: редко – кожная сыпь; нечасто – реакции фотосенсибилизации; очень редко – алопеция.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь; очень редко – анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, кожный зуд или крапивница.

Прочие: часто – астения, периферические отеки; очень редко – синдром "отмены".

Со стороны лабораторных показателей: очень часто – гиперпролактинемия, но клинические проявления (например, гинекомастия, галакторея и увеличение молочных желез) – редко. У большинства пациентов уровень пролактина спонтанно нормализовался без отмены терапии; редко – транзиторное, асимптоматическое повышение активности АЛТ, АСТ; нечасто – повышение активности КФК; очень редко – повышение активности ЩФ и общего билирубина; в единичных случаях – повышение глюкозы в плазме крови более 200 мг/дл (подозрение на сахарный диабет), 160-200 мг/дл (подозрение на гипергликемию) у больных с исходной концентрацией глюкозы менее 140 мг/дл. Наблюдались случаи повышения уровня триглицеридов (на 20 мг/дл от исходного), холестерина (на 0.4 мг/дл от исходного), асимптоматическая эозинофилия (единичные случаи).

У пожилых пациентов с деменцией зарегистрирована в исследованиях большая частота смертей и цереброваскулярных нарушений (инсульт, транзиторные ишемические атаки). Очень частыми у этой категории пациентов были нарушения походки и падения. Также часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

Среди пациентов с лекарственными (на фоне приема агонистов допамина) психозами на фоне болезни Паркинсона часто регистрировались ухудшение паркинсонической симптоматики и развитие галлюцинаций.

Есть данные о развитии нейтропении (4.1%) на фоне комбинированной терапии с вальпроевой кислотой у пациентов с биполярной манией. Одновременная терапия с вальпроевой кислотой или литием способствует увеличению частоты (более 10%) тремора, сухости слизистой оболочки полости рта, повышения аппетита или увеличение массы тела. Также регистрировались нарушения речи (от 1 до 10%).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при почечной недостаточности, печеночной недостаточности, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, закрытоугольной глаукоме, паралитической кишечной непроходимости, эпилепсии, судорожном синдроме в анамнезе, лейкопении и/или нейтропении различного генеза, миелосупрессии различного генеза, в т.ч. миелопролиферативных заболеваниях, гиперэозинофильном синдроме, кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваниях или других состояниях, предрасполагающих к артериальной гипотензии, врожденном увеличении интервала QT на ЭКГ (увеличение корригированного интервала QT (QT_c) на ЭКГ) или при наличии условий, потенциально способных вызвать увеличение интервала QT (например, одновременное применение препаратов, удлиняющих интервал QT, хроническая сердечная недостаточность, гипокалиемия, гипомагниемия), пациентам пожилого возраста, а также при одновременном приеме лекарственных средств центрального действия; при фенилкетонурии, иммобилизации, при беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В связи с ограниченным опытом применения препарата у беременных, Парнасан® следует применять при беременности только если ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода. Женщины должны быть информированы о необходимости сообщить врачу о наступившей беременности или планируемой беременности на фоне терапии препаратом Парнасан®. Имеются единичные сообщения о треморе, артериальной гипертензии, летаргии и сонливости у детей, рожденных от матерей, принимавших оланзапин в III триместре беременности.

В исследованиях было выявлено, что оланзапин выделяется с грудным молоком. Средняя доза (мг/кг), получаемая ребенком при достижении равновесной концентрации у матери, составляла 1.8% дозы препарата Парнасан® матери (мг/кг). Не рекомендуется кормление грудью на фоне терапии препаратом Парнасан®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Имеются очень редкие сообщения о развитии гипергликемии и/или декомпенсации сахарного диабета, иногда сопровождавшиеся развитием кетоацидоза или диабетической комы, в т.ч. есть сообщения о нескольких летальных случаях. Не установлена причинная взаимосвязь между антипсихотическими средствами и этими состояниями. В некоторых случаях отмечалось предшествующее декомпенсации увеличение массы тела, которое могло стать предрасполагающим фактором. Пациентам с сахарным диабетом или с факторами риска развития этого заболевания рекомендован регулярный клинический контроль и контроль концентрации глюкозы в крови.

При изменении концентрации липидов требуется коррекция терапии.

При резком прекращении приема препарата Парнасан® очень редко (менее 0.01%) возможно развитие следующих симптомов: потливость, бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота. При отмене препарата рекомендуется постепенное снижение дозы.

Антихолинергическая активность

Поскольку клинический опыт применения препарата Парнасан® у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, препарат следует с осторожностью назначать пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью, закрытоугольной глаукомой.

Препарат Парнасан® не рекомендован для терапии психозов при болезни Паркинсона, вызванных приемом допаминомиметиков. Усиливаются симптомы паркинсонизма и галлюцинации. При этом препарат Парнасан® по эффективности лечения психозов не превосходил плацебо.

Парнасан® не показан для лечения психозов и/или поведенческих расстройств при деменции в связи с повышенной смертностью и увеличением риска цереброваскулярных нарушений (инсульт, транзиторные ишемические атаки). Данные пациенты имели предшествующие факторы риска (цереброваскулярные нарушения (в анамнезе), транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия, курение), а также сопутствующие заболевания и/или прием препарата, по времени связанные с цереброваскулярными нарушениями. Увеличение смертности не зависит от дозы препарата Парнасан® или длительности терапии. К факторам риска, предрасполагающим к увеличению смертности, относятся возраст старше 65 лет, дисфагия, седация, недостаточное питание и обезвоживание, заболевания легких (например, пневмония, в т.ч. аспирационная), одновременный прием бензодиазепинов. Тем не менее, повышенная смертность в группах препарата Парнасан® по сравнению с плацебо не зависела от этих факторов риска.

При терапии антипсихотиками улучшение клинического состояния пациента наступает в период от нескольких дней до нескольких недель. В течение этого периода пациент нуждается в тщательном наблюдении.

Нарушение функции печени

В начале терапии возможно бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ). У пациентов с изначально повышенной активностью АСТ и/или АЛТ, с печеночной недостаточностью и состояниями, потенциально ограничивающими функциональные возможности печени, а также принимающих гепатотоксические лекарственные средства, следует соблюдать осторожность при применении препарата Парнасан®. При повышении активности АЛТ и/или АСТ на фоне терапии препаратом рекомендуется наблюдение за пациентом и, возможно, уменьшение дозы препарата. При диагностировании гепатита (в том числе гепатоклеточного, холестатического или смешанного) препарат Парнасан® необходимо отменить.

Гематологические нарушения

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с лейкопенией и/или нейтропенией любого генеза, миелосупрессией лекарственного генеза, а также на фоне радиационной или химиотерапии, вследствие сопутствующих заболеваний, у пациентов с гиперэзонофильными состояниями или миелопролиферативными заболеваниями. Нейтропения часто отмечалась при одновременном приеме препарата Парнасан® и вальпроевой кислоты.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС – потенциально угрожающее жизни состояние, связанное с терапией антипсихотическими средствами (нейролептиками), в т.ч. препаратом Парнасан®. Клинические проявления ЗНС: лихорадка, ригидность мышц, нарушение сознания, вегетативные нарушения (нестабильный пульс или лабильность АД, тахикардия, повышенное потоотделение, аритмии). Дополнительные симптомы ЗНС: повышение активности КФК, миоглобинурия (на фоне рабдомиолиза) и острая почечная недостаточность. При развитии симптомов ЗНС, а также повышении температуры тела без видимых причин, необходимо отменить все нейролептики, в т.ч. препарат Парнасан®.

Судорожный синдром

Препарат Парнасан® следует с осторожностью назначать пациентам с судорогами в анамнезе или наличием факторов, снижающих порог судорожной готовности. На фоне приема препарата Парнасан® судороги регистрировались редко.

Поздняя дискинезия

Терапия препаратом Парнасан® сопровождалась значительно меньшей частотой развития поздней дискинезии в сравнении с галоперидолом. Риск развития поздней дискинезии повышается при увеличении продолжительности терапии. При появлении признаков этого состояния у пациента, принимающего препарат Парнасан®, следует отменить препарат или уменьшить его дозу. Симптомы поздней дискинезии могут нарастать или манифестировать после отмены препарата.

Общая активность в отношении ЦНС

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении других средств центрального действия и алкоголя.

Цереброваскулярные нежелательные явления, включая инсульт у пожилых пациентов с деменцией

У пожилых пациентов нечасто наблюдается постуральная артериальная гипотензия. У пациентов старше 65 лет рекомендуется периодически контролировать АД. Препарат Парнасан® следует с осторожностью назначать пациентам с установленным увеличенным интервалом QT_c, особенно пожилым пациентам, с врожденным синдромом увеличенного интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией и гипомагниемией.

При приеме препарата Парнасан® очень редко (менее 0.01%) зарегистрированы случаи развития тромбоэмболии вен. Причинно-следственная связь между терапией препаратом Парнасан® и тромбозом вен не установлена. Поскольку у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска венозных тромбозов, следует выявлять все возможные другие факторы (например, иммобилизацию) и принимать профилактические меры.

В условиях in vitro оланзапин проявляет антагонизм в отношении допамина и, как и другие нейролептики, теоретически может подавлять действие леводопы и агонистов допамина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку препарат Парнасан® может вызывать сонливость и головокружение, пациентам следует проявлять осторожность при работе с механизмами, требующей повышенной концентрации внимания, в т.ч. и при управлении автотранспортом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: очень частыми (более 10%) при передозировке препарата Парнасан® являются тахикардия, возбуждение/агрессия, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы, снижение уровня сознания от заторможенности до комы; менее чем в 2% случаев возникают делирий, конвульсии, кома, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирация, артериальная гипертензия или артериальная гипотензия, аритмии; в очень редких случаях – сердечно-легочная недостаточность. Минимальная доза препарата Парнасан® при острой передозировке с летальным исходом – 450 мг, зарегистрирована максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) – 1500 мг.

Лечение: специфического антидота не существует. Не рекомендуется провоцировать рвоту. Необходимо провести промывание желудка, прием активированного угля (снижает биодоступность оланзапина на 60%), симптоматическое лечение под контролем жизненно важных функций, включая лечение артериальной гипотензии и коллапса, поддержание функции дыхания. Не рекомендуется применение эпинефрина, допамина или других симпатомиметиков с бета-адреномиметической активностью, т.к. последние могут усугубить артериальную гипотензию. Для выявления возможных аритмий необходим контроль сердечно-сосудистой деятельности. Пациент должен находиться под непрерывным медицинским наблюдением до полного выздоровления.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенциальные лекарственные взаимодействия, влияющие на метаболизм оланзапина

Оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, поэтому ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома P450, проявляющих специфическую активность в отношении CYP1A2, могут влиять на фармакокинетические параметры оланзапина.

Индукторы CYP1A2: клиренс оланзапина может быть повышен у курящих пациентов или при одновременном приеме карбамазепина, что приводит к снижению концентрации оланзапина в плазме крови. Рекомендуется клиническое наблюдение, т.к. некоторые случаи требуют повышения дозы препарата.

Ингибиторы CYP1A2: флувоксамин, специфический ингибитор CYP1A2, значительно снижает клиренс оланзапина. Среднее повышение C_{max} оланзапина после приема флувоксамина у некурящих женщин составило 54%, а у курящих мужчин – 77%. Среднее увеличение AUC оланзапина у этих категорий пациентов составило соответственно 52% и 108%. У пациентов, принимающих флувоксамин или любой другой ингибитор изофермента CYP1A2 (например, ципрофлоксацин), терапию оланзапином рекомендуется начинать с меньших доз. Уменьшение дозы оланзапина также может потребоваться в случае присоединения к терапии ингибиторов изофермента CYP1A2.

Лекарственные взаимодействия, влияющие/не влияющие на биодоступность оланзапина

Активированный уголь снижает абсорбцию оланзапина при приеме внутрь на 50-60%, поэтому его следует принимать не менее чем за 2 ч до или после приема оланзапина.

Флуоксетин – ингибитор изофермента CYP1A2 (60 мг однократно или 60 мг ежедневно в течение 8 дней) повышает C_{max} оланзапина на 16% и снижает клиренс на 16%, что не имеет клинического значения (коррекции дозы оланзапина не требуется).

Однократная доза магний- или алюминийсодержащих антацидов или циметидин не влияют на фармакокинетику оланзапина.

Потенциальная способность оланзапина влиять на другие лекарственные средства.

Оланзапин может ослаблять действие прямых и непрямых агонистов допамина.

В условиях in vitro оланзапин не подавляет основные изоферменты CYP450 (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). In vivo не было обнаружено угнетения метаболизма следующих активных веществ: трициклические антидепрессанты (CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофиллин (CYP1A2) и диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не выявлено взаимодействия при одновременном применении с литием или бипериденом. Оланзапин незначительно подавляет процесс образования глюкуронида вальпроевой кислоты (основной путь метаболизма). Вальпроевая кислота незначительно/влияет на метаболизм оланзапина. Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между оланзапином и вальпроевой кислотой маловероятно. Терапевтический мониторинг за содержанием вальпроевой кислоты в плазме крови показал, что при одновременном применении с оланзапином, изменений доз вальпроевой кислоты не требуется.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении других лекарственных средств центрального действия. Несмотря на то, что однократный прием алкоголя в дозе 45 мг/70 кг не оказывает фармакокинетического эффекта, прием алкоголя вместе с оланзапином может сопровождаться усилением седативного действия на ЦНС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ПАС-ФАТОЛ Н (PAS-FATOL N)

AMINOSALICYLIC ACID

зарегистрировано
RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
произведено
THYMOORGAN PHARMAZIE GmbH (Германия)
или FATOL ARZNEIMITTEL
subsidiary of RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде порошка от белого до светло-серого цвета.

	1 фл.
натрия пара-аминосалицилат	13.49 г,
что соответствует содержанию пара-аминосалициловой кислоты	11.72 г
Na^+	1.77 г

Флаконы прозрачного стекла вместимостью 500 мл (тип 1, гидролитический класс 1) в оберточной светозащитной бумаге (10) в комплекте с трансфло (10 шт.) – пачки картонные (для стационаров).

⭑ПЕГАСИС® (PEGASYS®)

PEGINTERFERON ALFA-2a

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
или Roche Diagnostics GmbH (Германия)
или Catalent Belgium S.A. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

	1 шприц-тюбик
пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)	135 мкг
– " –	180 мкг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 4 мг, бензиловый спирт – 5 мг, натрия ацетата тригидрат – 1.3085 мг, уксусная кислота ледяная – 0.0231 мг, полисорбат 80 – 0.025 мг, натрия ацетата раствор 10% – до pH 6.0, уксусная кислота 10% – до pH 6.0, вода д/и – до 0.5 мл.

0.5 мл – шприц-тюбики (1) в комплекте с иглой д/и стерильной – пачки картонные.

Раствор для п/к введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

	1 автоинжектор ПроКлик™
пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)	135 мкг
– " –	180 мкг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 4 мг, бензиловый спирт – 5 мг, натрия ацетата тригидрат – 1.3085 мг, уксусная кислота ледяная – 0.0231 мг, полисорбат 80 – 0.025 мг, натрия ацетата раствор 10% – до pH 6.0, уксусная кислота 10% – до pH 6.0, вода д/и – до 0.5 мл.

0.5 мл – автоинжекторы ПроКлик™ с встроенным шприц-тюбиком с защищенной иглой (1) – пачки картонные.

Пегасис®
пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)
180 мкг / 0.5 мл
раствор для подкожного введения
1 шприц-тюбик и 1 игла
Roche

Пегасис®
пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)
135 мкг / 0.5 мл
раствор для подкожного введения
1 автоинжектор ПроКлик™
Roche

Пегасис®
пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа)
180 мкг / 0.5 мл
раствор для подкожного введения
1 автоинжектор ПроКлик™
Roche

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Структура ПЭГ (бис-монометоксиполиэтиленгликоля) непосредственно влияет на клинико-фармакологические характеристики препарата Пегасис®. В частности, размер и степень разветвленности ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа определяет показатели всасывания, распределения и выведения пэгинтерферона альфа-2а.

Активность препарата Пегасис® не следует сравнивать с другими пегилированными или непегилированными белками того же терапевтического класса.

Также как интерферон альфа-2а, Пегасис® обладает противовирусной и антипролиферативной активностью in vitro.

У пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) снижение уровня РНК вируса гепатита С (ВГС) при ответе на терапию препаратом Пегасис® в дозе 180 мкг происходит в 2 фазы. Первая фаза отмечается через 24-36 ч после первой инъекции препарата, вторая фаза наступает в течение следующих 4-16 недель у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом. Рибавирин не оказывает значительного воздействия на кинетику вируса в течение первых 4-6 недель у тех пациентов, которые получают комбинированную терапию рибавирином и пэгинтерфероном альфа-2а или интерфероном альфа.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После однократного п/к введения 180 мкг пэгинтерферона альфа-2а здоровым лицам препарат определяется в сыворотке крови через 3-6 ч. Через 24 ч концентрация в сыворотке крови достигает 80% от максимальной. Всасывание пэгинтерферона альфа-2а продолжительное, C_{max} в сыворотке отмечаются через 72-96 ч после введения препарата. Абсолютная биодоступность пэгинтерферона альфа-2а 84% и аналогична таковой у интерферона альфа-2а.

Распределение

Пэгинтерферон альфа-2а обнаруживается преимущественно в крови и внеклеточной жидкости. Объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) после в/в введения составляет 6-14 л. По данным масс-спектрометрии, распределения по тканям и ауторадиолюминографии, полученным в исследованиях на крысах, пэгинтерферон альфа-2а обнаруживается в высоких концентрациях в крови и также в печени, почках и костном мозге.

Метаболизм

Особенности метаболизма пэгинтерферона альфа-2а изучены не полностью. В экспериментальных исследованиях показано, что у крыс радиомаркированный препарат выводится преимущественно почками.

Выведение

Системный клиренс пэгинтерферона альфа-2а у человека в 100 раз ниже, чем аналогичный показатель для интерферона альфа-2а.

После в/в введения терминальный $T_{1/2}$ у здоровых добровольцев составляет 60-80 ч, по сравнению с 3-4 ч для обычного интерферона. После п/к введения терминальный $T_{1/2}$ – около 160 ч (от 84 до 353 ч). Терминальный $T_{1/2}$ после п/к введения может показывать не выведение, а продолжительность всасывания пэгинтерферона альфа-2а.

При введении пэгинтерферона альфа-2а 1 раз в неделю наблюдается дозозависимое увеличение системного воздействия у здоровых добровольцев и у пациентов с хроническим гепатитом В или С. У больных хроническим гепатитом В или С через 6-8 недель терапии пэгинтерфероном альфа-2а 1 раз в неделю достигается C_{ss}, которая в 2-3 раза выше, чем после однократного введения. После 8-й недели лечения при введении препарата 1 раз в неделю дальнейшей кумуляции не происходит. Через 48 недель терапии соотношение C_{max} и C_{min} составляет 1.5-2. Концентрация пэгинтерферона альфа-2а в сыворотке поддерживается в течение всей недели (168 ч) после введения.

Фармакокинетика в особых популяциях больных

Больные с нарушением функции почек. Нарушение функции почек ассоциируется с незначительным снижением клиренса (CL/F) и увеличением $T_{1/2}$.

У пациентов с КК 20-40 мл/мин отмечается снижение клиренса пэгинтерферона альфа-2а на 25% по сравнению с пациентами без нарушения функции почек. У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих сеансы гемодиализа, отмечается снижение клиренса пэгинтерферона альфа-2а на 25-45%. Фармакокинетика препарата была сходной при назначении препарата Пегасис® в дозе 135 мкг больным с терминальной стадией ХПН и при назначении 180 мкг пациентам без нарушения функции почек.

Пол. После однократной п/к инъекции фармакокинетические показатели препарата Пегасис® у женщин и мужчин сопоставимы.

Пожилой возраст. У пациентов старше 62 лет после однократной п/к инъекции препарата Пегасис® в дозе 180 мкг всасывание пэгинтерферона альфа-2а было замедленным, однако устойчивым, по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами (T_{max} 115 ч по сравнению с T_{max} 82 ч). AUC слегка увеличивается у пациентов старше 62 лет (1663 нг×ч/мл по сравнению с 1295 нг×ч/мл), но значения C_{max} у пациентов моложе и старше 62 лет одинаковы (9.1 нг/мл и 10.3 нг/мл соответственно). На основании данных экспозиции, фармакодинамического ответа и переносимости не требуется снижения начальной дозы препарата у таких пациентов.

Больные с циррозом и без цирроза. Фармакокинетика препарата Пегасис® у здоровых лиц и больных гепатитом В или С одинакова. У больных с компенсированным циррозом фармакокинетические характеристики такие же, как у больных без цирроза (класс А по шкале Чайлд-Пью).

Место инъекции. П/к введение препарата Пегасис® должно быть ограничено областью передней брюшной стенки и бедер, поскольку степень всасывания, на основании AUC, была на 20-30% выше при инъекции в эти области. Концентрация препарата была ниже в исследованиях, в которых Пегасис® вводили п/к в область плеча.

ПОКАЗАНИЯ

Хронический гепатит С:

- хронический гепатит С у взрослых пациентов с положительной РНК ВГС, без цирроза или с компенсированным циррозом, в т.ч. и с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ (монотерапия или комбинация с рибавирином).

Комбинация с рибавирином показана пациентам с хроническим гепатитом С, ранее не получавшим терапию, или при неэффективности предшествующей монотерапии интерфероном альфа (пегилированным или непегилированным) или комбинированной с рибавирином терапии.

Монотерапия показана в случае непереносимости или наличия противопоказаний к рибавирину.

Хронический гепатит В:

- хронический гепатит В HBeAg-позитивный и HBeAg-негативный у взрослых пациентов с компенсированным поражением печени и признаками вирусной репликации, повышенной активностью АЛТ и гистологически подтвержденным воспалением печени и/или фиброзом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для пациентов старше 18 лет

Лечение препаратом Пегасис® должно проводиться под наблюдением квалифицированного врача, имеющего опыт проведения терапии хронического гепатита В и С.

При комбинированной терапии с препаратом Пегасис® рибавирин следует применять в соответствии с инструкцией по медицинскому применению рибавирина.

Стандартный режим дозирования

Препарат вводят п/к, в область передней брюшной стенки или бедра, 1 раз в неделю.

Перед введением препарат необходимо осматривать на предмет отсутствия посторонних примесей и изменения цвета.

Больных следует тщательно инструктировать о важности правильного хранения и уничтожения использованных материалов и предостерегать от повторного использования любых игл и шприцев.

Хронический гепатит В

При HBeAg-позитивном и HBeAg-негативном хроническом гепатите В препарат назначают в разовой дозе 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 недель.

Хронический гепатит С

Пациенты, ранее не получавшие лечение

Рекомендованная доза препарата Пегасис® составляет 180 мкг 1 раз/неделю в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином (перорально). Рибавирин следует принимать во время еды.

При комбинации с рибавирином продолжительность терапии и доза рибавирина зависят от генотипа вируса (таблица 1).

Таблица 1. Режим дозирования препарата Пегасис® и рибавирина у пациентов с хроническим гепатитом С.

Генотип	Доза препарата Пегасис®	Доза рибавирина	Длительность лечения
Генотип 1 с низкой вирусной нагрузкой и быстрым вирусологическим ответом*	180 мкг	масса тела <75 кг = 1000 мг масса тела ≥75 кг = 1200 мг	24 или 48 недель
Генотип 1 с высокой вирусной нагрузкой и быстрым вирусологическим ответом*	180 мкг	масса тела <75 кг = 1000 мг масса тела ≥75 кг = 1200 мг	48 недель
Генотип 4 с быстрым вирусологическим ответом*	180 мкг	масса тела <75 кг = 1000 мг масса тела ≥75 кг = 1200 мг	24 или 48 недель
Генотип 1 или 4 без быстрого вирусологического ответа*	180 мкг	масса тела <75 кг = 1000 мг масса тела ≥75 кг = 1200 мг	48 недель
Генотип 2 или 3 без быстрого вирусологического ответа**	180 мкг	800 мг	24 недели
Генотип 2 или 3 с низкой вирусной нагрузкой и быстрым вирусологическим ответом**	180 мкг	800 мг	16 или 24 недели
Генотип 2 или 3 с высокой вирусной нагрузкой и быстрым вирусологическим ответом**	180 мкг	800 мг	24 недели

* быстрый вирусологический ответ (РНК ВГС не определяется) на 4 и 24 неделе лечения.

** быстрый вирусологический ответ (результат определения РНК ВГС отрицательный) к 4 неделе лечения.

Низкая вирусная нагрузка ≤ 800 000 МЕ/мл.

Высокая вирусная нагрузка > 800 000 МЕ/мл.

Продолжительность терапии у пациентов с генотипом 1, у которых на 4 неделе лечения определяется РНК ВГС, должна составлять 48 недель независимо от исходной вирусной нагрузки.

Продолжительность терапии в течение 24 недель можно рассматривать у пациентов:

- с генотипом 1 и исходно низкой вирусной нагрузкой (≤800 000 МЕ/мл);
- с генотипом 4, у которых на 4 неделе результат определения РНК ВГС отрицательный и остается отрицательным на 24 неделе.

Однако общая продолжительность терапии в течение 24 недель может быть ассоциирована с большим риском рецидива, чем терапия в течение 48 недель. При решении вопроса о продолжительности терапии у таких пациентов следует учитывать переносимость комбинированной терапии и дополнительные прогностические факторы, такие как степень фиброза. С еще большей осторожностью следует подходить к вопросу о сокращении продолжительности терапии у пациентов с генотипом 1 и исходно высокой вирусной нагрузкой (>800 000 МЕ/мл), у которых на 4 неделе результат определения РНК ВГС отрицательный и остается отрицательным на 24 неделе, поскольку ограниченные доступные данные предполагают, что сокращение продолжительности терапии может крайне негативно повлиять на устойчивый вирусологический ответ. У пациентов с генотипом 2 или 3 и определяющейся РНК ВГС на 4 неделе лечения независимо от исходной вирусной нагрузки продолжительность терапии должна составлять 24 недели. Возможно сокращение терапии до 16 недель в отдельных группах пациентов с генотипом 2 или 3, низкой вирусной нагрузкой (исходно ≤800 000 МЕ/мл), не определяющейся РНК ВГС к 4 неделе и остающейся отрицательной до 16 недели. При 16-недельной продолжительности терапии возможно увеличение риска рецидива по сравнению с 24-недельной терапией. При решении вопроса о продолжительности терапии у таких пациентов следует учитывать переносимость комбинированной терапии и дополнительные клинические и прогностические факторы, такие как степень фиброза. С еще большей осторожностью следует подходить к вопросу о сокращении продолжительности терапии у пациентов с генотипом 2 или 3 и исходно высокой вирусной нагрузкой (>800 000 МЕ/мл), у которых к 4 неделе результат определения РНК ВГС отрицательный, поскольку ограниченные данные предполагают, что сокращение продолжительности терапии может крайне негативно повлиять на устойчивость вирусологического ответа.

Клинические данные у пациентов с генотипом 5 и 6 ограничены, рекомендуется комбинированная терапия препаратом Пегасис® и рибавирином (1000/1200 мг) в течение 48 недель.

Рекомендуемая длительность *монотерапии препаратом Пегасис®* составляет 48 недель.

Пациенты, ранее получавшие лечение

Рекомендованная доза препарат Пегасис® в комбинации с рибавирином составляет 180 мкг 1 раз/неделю. Доза рибавирина составляет 1000 мг/сут (масса тела <75 кг) и 1200 мг (масса тела ≥75 кг).

При обнаружении вируса на 12 неделе лечения, терапию следует прекратить. Рекомендуемая общая продолжительность терапии составляет 48 недель. При решении вопроса о лечении пациентов с генотипом 1, не ответивших на предшествующее лечение пегилированным интерфероном и рибавирином, рекомендуемая общая продолжительность терапии должна составлять 72 недели.

Ко-инфекция ВИЧ-ХГС

Пегасис® вводят в дозе 180 мкг 1 раз в неделю в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином (800 мг), в течение 48 недель независимо от генотипа. Безопасность и эффективность комбинированной терапии с рибавирином в дозе более 800 мг и продолжительностью менее 48 недель изучена недостаточно.

Прогнозирование эффективности лечения

Пациенты, ранее не получавшие лечение

Определение раннего вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки ниже порога определения или не менее $2\log_{10}$) на 12 неделе терапии может прогнозировать достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), как показано в таблицах 2 и 3. Прогностическая ценность отсутствия УВО при монотерапии препаратом Пегасис® составляет 98%. Сходная прогностическая ценность отсутствия УВО обнаружена у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС, получавших монотерапию препаратом Пегасис® или комбинированную терапию препаратом Пегасис® и рибавирином (100% и 98%) соответственно). При ко-инфекции ВИЧ-ХГС прогностическая ценность УВО 45% и 70% выявлена соответственно у пациентов с генотипами 1 и 2/3, получавших комбинированную терапию.

Таблица 2. Прогностическая ценность (отрицательный результат) вирусологического ответа на 12 неделе комбинированной терапии в рекомендованном режиме.

Генотип	Отрицательный результат		
	Отсутствие ответа на 12 неделе	Отсутствие устойчивого ответа	Прогностическая ценность
Генотип 1 (n=569)	102	97	95%
Генотип 2 и 3 (n=96)	3	3	100%

Таблица 3. Прогностическая ценность (положительный результат) вирусологического ответа на 12 неделе комбинированной терапии в рекомендованном режиме.

Генотип	Положительный результат		
	Ответ на 12 неделе	Устойчивый ответ	Прогностическая ценность
Генотип 1 (n=569)	467	271	58%
Генотип 2 и 3 (n=96)	93	81	87%

Пациенты, ранее получавшие лечение

У пациентов, ранее не ответивших на лечение, при повторном лечении в течение 48 или 72 недель, было показано, что супрессия вируса на 12 неделе (РНК ВГС ниже 50 МЕ/мл) является прогностическим критерием УВО. Вероятность отсутствия УВО после 48 или 72 недель лечения в случае, если подавление вируса не было отмечено на 12 неделе, составила 96% и 96% соответственно. Вероятность достижения УВО после 48 или 72 недель лечения в случае, если супрессия вируса была отмечена на 12 неделе, составила 35% и 57%, соответственно.

Указания по коррекции дозы в связи с побочным действием

Общие

Если коррекция дозы требуется из-за клинических или лабораторных реакций средней и тяжелой степени тяжести обычно достаточно снизить дозу до 135 мкг. Однако в некоторых случаях требуется уменьшить дозу до 90 мкг или 45 мкг. После разрешения побочных реакций можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы препарата, вплоть до первоначальной.

Гематологические реакции

При *снижении числа нейтрофилов* менее 750 клеток/мкл рекомендуется уменьшение дозы. У больных с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 500 клеток/мкл лечение следует прервать до тех пор, пока этот показатель не превысит 1000 клеток/мкл. Применение препарата Пегасис® следует возобновить в дозе 90 мкг под периодическим контролем числа нейтрофилов (периодичность контроля определяется врачом в каждом конкретном случае индивидуально).

Уменьшение дозы до 90 мкг рекомендуется при *снижении количества тромбоцитов* менее 50 000 клеток/мкл. У пациентов с числом тромбоцитов менее 25 000 клеток/мкл препарат следует отменить. Рекомендации по лечению анемии, возникшей во время терапии:

1) Дозу рибавирина следует уменьшить до 600 мг/сут (200 мг утром и 400 мг вечером) в одной из следующих ситуаций:

- гемоглобин снижается менее 10 г/дл, но остается более 8.5 г/дл у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии;
- гемоглобин снижается на 2 г/дл или более в течение любых 4 недель терапии у пациентов со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием.

Не рекомендуется увеличивать дозу рибавирина до первоначальной.

2) Прием рибавирина следует прекратить в одной из следующих ситуаций:

- гемоглобин снижается менее 8.5 г/дл у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии;
- гемоглобин остается менее 12 г/дл через 4 недели, несмотря на снижение дозы, у пациентов со стабильным сердечно-сосудистым заболеванием.

После прекращения приема рибавирина и разрешения побочного действия возможно возобновить его прием в дозе 600 мг/сут с последующим повышением до 800 мг/сут по усмотрению врача. Не рекомендуется увеличивать дозу рибавирина до первоначальной (1000 мг или 1200 мг).

При непереносимости рибавирина следует продолжить монотерапию препаратом Пегасис®.

Таблица 4. Коррекция дозы при возникновении побочного действия (дополнительная информация указана выше).

Снижение дозы рибавирина до 600 мг	Приостановление приема рибавирина	Уменьшение дозы препарата Пегасис® до 135/90/45 мкг	Приостановление приема препарата Пегасис®	Отмена комбинированного лечения
Абсолютное число нейтрофилов				
		<750 клеток/мкл	< 500 клеток/мкл	
Число тромбоцитов				
		< 50 000 клеток/мкл >25 000 клеток/мкл		<25 000 клеток/мкл
Гемоглобин Отсутствие сердечно-сосудистого заболевания				
< 10 г/дл и ≥8.5 г/дл	<8.5 г/дл			
Гемоглобин Наличие стабильного сердечно-сосудистого заболевания				
снижение на ≥2 г/дл в течение любых 4 недель терапии	<12 г/дл даже через 4 недели терапии в сниженной дозе			

Реакции, связанные с нарушением функции печени

У пациентов с хроническим гепатитом С характерны колебания в отклонениях от нормы результатов печеночных проб. Как и при терапии другими препаратами интерферона альфа, при терапии препаратом Пегасис® наблюдается повышение активности АЛТ выше показателя до лечения, в т.ч. и у пациентов с вирусологическим ответом.

В клинических исследованиях у 8 из 451 пациента с хроническим гепатитом С, получавших комбинированную терапию, наблюдалось изолированное повышение активности АЛТ (превышающее ВГН в ≥10 раз; или превышающее исходный уровень в ≥ 2 раза для пациентов с исходным уровнем активности АЛТ в 10 раз выше ВГН), которое исчезло без изменения дозы. При прогрессирующем повышении активности АЛТ по сравнению с показателями до лечения, дозу препарата Пегасис® нужно вначале уменьшить до 135 мкг. Если активность АЛТ, несмотря на снижение дозы, продолжает увеличиваться или сопровождается повышением концентрации билирубина, или признаками декомпенсации печеночного процесса, препарат следует отменить.

У пациентов с хроническим гепатитом В возможно преходящее увеличение активности АЛТ, иногда превышающее ВГН в 10 раз, которое может свидетельствовать об иммунном клиренсе. Лечение обычно не следует начинать, если активность АЛТ превышает ВГН более чем в 10 раз. Продолжение терапии требует более частого контроля активности АЛТ. При снижении дозы или временной отмене препарата Пегасис® терапия может быть восстановлена после нормализации активности АЛТ.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

При **терминальной стадии почечной недостаточности** рекомендуется снижение дозы препарата Пегасис® до 135 мкг. Независимо от начальной дозы и степени тяжести почечной недостаточности таких пациентов необходимо тщательно наблюдать и снижать дозу в случае возникновения побочных реакций.

Печеночная недостаточность

У пациентов с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью) Пегасис® эффективен и безопасен. У **пациентов с декомпенсированным циррозом (класс В/С по шкале Чайлд-Пью или кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода)** применение препарата Пегасис® не изучалось.

Пожилой возраст

У **пациентов пожилого возраста** коррекция рекомендуемой дозы (180 мкг 1 раз/ нед.) не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность препарата у **лиц моложе 18 лет** не установлены. Раствор препарата Пегасис® противопоказан **новорожденным и детям до 3 лет**, поскольку содержит бензиловый спирт, способный вызывать у данной возрастной категории больных неврологические и другие осложнения, иногда фатальные.

Больные после трансплантации

Безопасность и эффективность монотерапии препаратом Пегасис® или его комбинации с рибавирином у пациентов после трансплантации печени и других органов и тканей не установлены. Как при назначении других интерферонов альфа, при применении препарата Пегасис® в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином выявлены случаи отторжения печеночных и почечных трансплантатов.

Инструкция по использованию автоинжектора ПроКлик™

Устройство предназначено только для однократного использования и после этого подлежит утилизации.

Перед применением автоинжектора ПроКлик™ следует внимательно ознакомиться с инструкцией.

Не следует выполнять следующее:

- пытаться открыть или разобрать автоинжектор ПроКлик™;
- подвергать автоинжектор ПроКлик™ воздействию значительной силы или ударам;
- вводить препарат через одежду, закрывающую кожу;
- использовать поврежденный автоинжектор ПроКлик™;
- использовать автоинжектор ПроКлик™ при помутнении раствора, изменении цвета или наличии посторонних видимых частиц;
- встряхивать;
- снимать колпачок до полной готовности к введению препарата;
- повторно использовать автоинжектор ПроКлик™;
- манипулировать с защищающим иглу цилиндром до, в течение или после использования автоинжектора, поскольку этот компонент является устройством обеспечения безопасности.

Компоненты автоинжектора ПроКлик™

1. Защитный колпачок.
2. Контрольное окошко.
3. Кнопка активации.
4. Защищающий иглу цилиндр.

1. Осмотр автоинжектора ПроКлик™

Извлеките автоинжектор ПроКлик™ из холодильника. Осмотрите его, а также лекарственный препарат, находящийся в нем, через контрольное окошко. Не встряхивать!

При наличии пены вновь поместите автоинжектор ПроКлик™ в холодильник, и используйте его позже.

Автоинжектор ПроКлик™ следует утилизировать и использовать другой автоинжектор в следующих ситуациях:

- при помутнении раствора;
- при наличии в препарате посторонних видимых частиц;
- если раствор имеет цвет, отличный от указанного в разделе «Описание»;
- при повреждении любых частей автоинжектора ПроКлик™;
- после истечения срока годности (годен до ...), указанного на картонной пачке, а также на этикетке автоинжектора ПроКлик™.

Не снимайте колпачок автоинжектора ПроКлик™ ранее Этапа 5.

2. Доведение автоинжектора ПроКлик™ до комнатной температуры

Оставьте автоинжектор ПроКлик™ при комнатной температуре в течение приблизительно 20 минут. Не следует согревать автоинжектор ПроКлик™ любым другим способом.

3. Обработка рук

Вымойте руки водой с мылом.

4. Выбор и подготовка места инъекции

Препарат можно вводить в живот или бедро. Не следует использовать для этого пупок и участки, которые могут подвергаться раздражению ремнем или поясом одежды.

Необходимо каждый раз вводить препарат в различные места. С целью минимизации дискомфорта во время инъекции можно осторожно постучать в месте предполагаемой инъекции.

Протрите намеченную область спиртовой салфеткой. Дайте коже высохнуть в течение 10 секунд. Не касайтесь данной области до выполнения инъекции.

5. Подготовка автоинжектора ПроКлик™

Крепко удерживая автоинжектор ПроКлик™ одной рукой, другой рукой снимите его защитный колпачок.

Примечание: колпачок содержит подвижную металлическую трубку.

После удаления колпачка следует немедленно использовать автоинжектор ПроКлик™. В случае, если автоинжектор ПроКлик™ не был использован в течение 5 минут после снятия колпачка, он подлежит утилизации, и вместо него следует использовать новый автоинжектор ПроКлик™. Не надевать защитный колпачок после того, как сняли его.

6. Расположение автоинжектора ПроКлик™ к месту предполагаемой инъекции

Двумя пальцами соберите кожу в складку в месте предполагаемой инъекции. Удобно удерживая автоинжектор ПроКлик™ другой рукой, плотно приложите защищающий иглу цилиндр к вершине кожной складки.

Расположите автоинжектор ПроКлик™ под прямым углом (90°) к точке введения.

Примечание: не нажимать на кнопку активации.

Плотно прижимайте автоинжектор ПроКлик™ к коже до тех пор, пока защищающий иглу цилиндр полностью не уйдет внутрь автоинжектора.

Только после этого автоинжектор ПроКлик™ активируется и становится готовым к выполнению инъекции.

7. Введение препарата

Крепко удерживая автоинжектор ПроКлик™ на месте, нажмите кнопку активации большим пальцем и сразу отпустите ее.

Слышимый щелчок свидетельствует о начале инъекции.

В процессе инъекции контрольное окошко постепенно заполняется красным индикатором.

Не отпускайте автоинжектор ПроКлик™ в течение 10 секунд для завершения инъекции.

Во время возврата кнопки активации в исходное положение может быть слышен второй щелчок.

После завершения инъекции контрольное окошко станет полностью красным.

Убедитесь, что большой палец руки убран с кнопки активации автоинжектора ПроКлик™. Держа автоинжектор под прямым углом (90°) к коже, извлеките его.

Защищающий иглу цилиндр автоматически закроет ее, что предупредит возможные повреждения, вызванные иглой.

Предостережение: если красный индикатор не полностью заполняет контрольное окошко:

- возможно, что защищающий иглу цилиндр закрыт не полностью – в этом случае не касайтесь кончика автоинжектора ПроКлик™, поскольку в данной ситуации возможны повреждения, вызванные иглой;
- возможно неполное введение препарата – не пытайтесь вновь использовать автоинжектор ПроКлик™, не повторяйте инъекцию, обратитесь к наблюдающему вас медицинскому специалисту.

После введения препарата протрите место инъекции спиртовой салфеткой.

8. Утилизация автоинжектора ПроКлик™

Надевать защитный колпачок на автоинжектор ПроКлик™ не требуется. Автоинжектор ПроКлик™ и колпачок следует поместить в защищенный от проколов контейнер (емкость). Данный контейнер (емкость) следует хранить в местах, недоступных для детей. Заполненный контейнер следует утилизировать в соответствии с рекомендациями медицинского специалиста.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные клинических исследований

Хронический гепатит С

Частота и степень тяжести наиболее распространенных побочных реакций при лечении препаратом Пегасис® и интерфероном альфа-2а одинаковы.

Самые распространенные побочные реакции при лечении препаратом Пегасис® в дозе 180 мкг выражены, как правило, легко или умеренно и не требуют коррекции дозы или отмены препарата.

Хронический гепатит В

На протяжении курса терапии (48 недель) и во время наблюдения без лечения (24 недели) профиль безопасности препарата Пегасис® был сходным с таковым при ХГС, хотя частота побочных эффектов при ХГВ была значительно меньше, за исключением частоты возникновения лихорадки. У 88% пациентов, получавших Пегасис®, были отмечены нежелательные явления, по сравнению с 53% пациентов, получавших ламивудин. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 6% и 4% пациентов соответственно. У 5% пациентов, получавших Пегасис®, и менее чем у 1% пациентов, получавших ламивудин, терапия была отменена из-за нежелательных явлений. Частота отмены препарата у пациентов с циррозом и без цирроза печени была одинаковой.

Хронический гепатит С – пациенты, ранее не ответившие на лечение

В целом профиль безопасности препарата Пегасис® в комбинации с рибавирином у пациентов, ранее не ответивших на лечение, был сходным с таковым у пациентов, ранее не получавших лечение.

В клиническом исследовании, включавшем 72- и 48-недельное лечение пациентов, не ответивших на ранее проводившуюся терапию пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином, лабораторные отклонения или нежелательные явления приводили к отмене препарата Пегасис® у 12% больных, а отмене рибавирина у 13% больных, получавших лечение в течение 72 недель. В группе больных, получавших лечение в течение 48 недель, лабораторные отклонения или нежелательные явления приводили к отмене препарата Пегасис® в 6%, а отмене рибавирина – в 7%. Аналогично, у пациентов с циррозом частота отмены терапии препаратом Пегасис® и рибавирином была выше в группе больных, получавших лечение в течение 72 недель (13% и 15%), чем в группе больных, получавших лечение в течение 48 недель (6% и 6%). В исследование не включались, пациенты с отменой ранее проводимой терапии (пегилированным интерфероном альфа-2b/рибавирином) по причине гематологической токсичности.

В другое 48-недельное клиническое исследование были включены пациенты с выраженным фиброзом или циррозом (от 3 до 6 баллов по шкале Ishak), ранее не ответившие на терапию и имевшие исходное число тромбоцитов 50 000 клеток/мкл. В первые 20 недель исследования наблюдались следующие лабораторные отклонения со стороны гематологических показателей: анемия (гемоглобин менее 10 г/дл у 26% пациентов); нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее 750 клеток/мкл у 30% пациентов); тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 50 000 клеток/мкл у 13% пациентов).

Ко-инфекция ВИЧ-ХГС

Профиль безопасности препарата Пегасис® (монотерапия или комбинация с рибавирином) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС сходен с таковым у пациентов с ХГС. К другим нежелательным явлениям, встречавшимся у ≥1% – ≤2% пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС при лечении препаратом Пегасис®/рибавирином, относятся: гиперлактацидемия/лактацидоз, грипп, пневмония, эмоциональная лабильность, апатия, звон в ушах, боли в горле и гортани, хейлит, приобретенная липодистрофия и хроматурия.

Терапия препаратом Пегасис® ассоциировалась со снижением абсолютного количества CD4+ лимфоцитов в первые 4 недели лечения без изменения их процентного содержания. Количество CD4+ лимфоцитов возвращалось к исходному при снижении дозы или после отмены терапии. Назначение препарата Пегасис® не влияло отрицательно на показатель вирусной нагрузки ВИЧ во время терапии и в период наблюдения после окончания терапии.

Данные по применению у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл ограничены.

Побочные реакции при монотерапии препаратом Пегасис® хронического гепатита В и хронического гепатита С, а также при терапии препаратом Пегасис® в комбинации с рибавирином хронического гепатита С

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100; <1/10), нечасто (≥1/1000; <1 /100), редко (≥1/10 000; <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Инфекции: часто – инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, кандидоз полости рта, простой герпес, грибковые и бактериальные инфекции; нечасто – пневмония, инфекции кожи; редко – эндокардит, наружный отит.

Доброкачественные и злокачественные новообразования: нечасто – новообразование печени.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто – тромбоцитопения, анемия, лимфоаденопатия; редко – панцитопения; очень редко – апластическая анемия.

Со стороны иммунной системы: нечасто – саркоидоз, тиреоидит; редко – анафилаксия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит; очень редко – идиопатическая или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто – гипотиреоз, гипертиреоз; нечасто – сахарный диабет; редко - диабетический кетоацидоз.

Метаболические нарушения: очень часто – анорексия; нечасто – дегидратация.

Психические нарушения: очень часто – депрессия*, беспокойство, бессонница*; часто – эмоциональные расстройства, изменения настроения, агрессивность, нервозность, снижение либидо; нечасто – суицидальные мысли, галлюцинации; редко – суицид, психические расстройства.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение*, нарушение концентрации внимания; часто – нарушения памяти, синкопальные состояния, слабость, мигрень, гипестезия, гиперестезия, парестезия, тремор, нарушение вкусовых ощущений, ночные кошмары, сонливость; нечасто – периферическая невропатия; редко – кома, судороги, неврит лицевого нерва.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, боль в глазном яблоке, воспалительные заболевания глаз, ксерофтальмия; нечасто – кровоизлияние в сетчатку; редко – неврит зрительного нерва, отек соска зрительного нерва, поражения сосудов сетчатки, ретинопатия, язва роговицы; очень редко – потеря зрения.

Со стороны органа слуха: часто – вертиго, боль в ухе; нечасто – потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – тахикардия, сердцебиение, периферические отеки; нечасто – артериальная гипертензия; редко – инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, стенокардия, суправентрикулярная тахикардия, аритмия, фибрилляция предсердий, перикардит, кардиомиопатия, кровоизлияние в головной мозг, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка, кашель; часто – одышка при физической нагрузке, носовое кровотечение, назофарингит, отек пазух, заложенность носа, ринит, боли в горле; нечасто – свистящее дыхание; редко – интерстициальный пневмонит (включая случаи с летальным исходом), эмболия легочной артерии.

Со стороны ЖКТ: очень часто – диарея*, тошнота*, боль в животе*; часто – рвота, диспепсия, дисфагия, изъязвление слизистой полости рта, кровоточивость десен, глоссит, стоматит, метеоризм, сухость слизистой полости рта; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение; редко – пептическая язва, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто – нарушение функции печени; редко – печеночная недостаточность, холангит, жировая дистрофия печени.

Со стороны кожи и ее придатков: очень часто – алопеция, дерматит, зуд, сухость кожи; часто – сыпь, повышенное потоотделение, псориаз, крапивница, экзема, кожные реакции, реакции фотосенсибилизации, ночное потоотделение; очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – миалгии, артралгии; часто – боли в спине, шее, костях, артрит, мышечная слабость, костно-мышечная боль, мышечные судороги; редко – миозит.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: часто – импотенция.

Со стороны организма в целом: очень часто – лихорадка, озноб*, боль*, астения, слабость, раздражительность*, реакции в месте инъекции*; часто – боли в грудной клетке, гриппоподобный синдром, недомогание, заторможенность, приливы, жажда, снижение массы тела.

* Эти побочные реакции встречались часто (≥1/100; <1/10) у пациентов с хроническим гепатитом В, получавших монотерапию препаратом Пегасис®.

Постмаркетинговые наблюдения

Со стороны нервной системы: ишемический инсульт (частота неизвестна).

Со стороны органа зрения: как при назначении других интерферонов альфа, при применении препарата Пегасис® зарегистрированы серьезные случаи отслойки сетчатки (частота неизвестна).

Со стороны костно-мышечной системы: рабдомиолиз (частота неизвестна).

Со стороны системы кроветворения: при применении препарата Пегасис® в комбинации с рибавирином зарегистрированы случаи парциальной красноклеточной аплазии костного мозга (очень редко).

Психические нарушения: при применении препарата Пегасис® в комбинации с рибавирином зарегистрированы случаи возникновения гомицидальных идей (очень редко).

Как при назначении других интерферонов альфа, при применении препарата Пегасис® в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином выявлены случаи отторжения печеночных и почечных трансплантатов.

Лабораторные показатели

Терапия препаратом Пегасис® сопровождалась следующими изменениями лабораторных показателей: повышением активности АЛТ, гипербилирубинемией, электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия), гипо- и гипергликемией, гипертриглицеридемией.

При монотерапии препаратом Пегасис® и при комбинированной терапии с рибавирином у 2% пациентов наблюдалось повышение активности АЛТ, что приводило к уменьшению дозы или прекращению лечения.

Гематологические показатели: снижение гематологических показателей (лейкопения, нейтропения, лимфопения, тромбоцитопения и снижение гемоглобина), которые улучшались при изменении дозы и возвращались к исходному уровню через 4-8 недель после прекращения терапии. У 24% пациентов, получавших Пегасис® в дозе 180 мкг и рибавирин в дозе 1000-1200 мг в течение 48 недель, наблюдалась нейтропения средней степени тяжести (абсолютное число нейтрофилов $0.749-0.5\times10^9$/л), а у 5% пациентов – тяжелая нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $<0.5\times10^9$/л).

Антитела к интерферону: у 1-5% пациентов, получавших Пегасис®, отмечалось образование нейтрализующих антител к интерферону. Как и при терапии другими интерферонами, нейтрализующие антитела к интерферону чаще наблюдались при хроническом гепатите В. Однако корреляция между появлением антител и эффективностью лечения не выявлена.

Функция щитовидной железы: терапия препаратом Пегасис® ассоциировалась с клинически значимыми изменениями лабораторных показателей функции щитовидной железы, что потребовало медицинского вмешательства. Частота возникновения (4.9%) этих изменений при терапии препаратом Пегасис® и другими интерферонами одинакова.

Лабораторные показатели при ко-инфекции ВИЧ-ХГС. Несмотря на то, что явления гематологической токсичности (нейтропения, тромбоцитопения, анемия) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС встречаются чаще, большинство из них корректируются изменением дозы и использованием факторов роста, и преждевременная отмена терапии требуется редко. Снижение абсолютного числа нейтрофилов ниже 500 клеток/мкл наблюдалось у 13% и 11% пациентов, получавших монотерапию препаратом Пегасис® и терапию препаратом Пегасис®/рибавирином соответственно.

Снижение тромбоцитов ниже 50 000 клеток/мкл наблюдалось при монотерапии препаратом Пегасис® у 10% пациентов, а при комбинированной терапии – у 8%. У 7% пациентов, получавших монотерапию препаратом Пегасис®, и у 14% пациентов, получавших Пегасис®/рибавирин, была зарегистрирована анемия (гемоглобин <10 г/дл).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аутоиммунный гепатит;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- декомпенсированный цирроз печени;
- цирроз с суммой баллов ≥6 по шкале Чайлд-Пью у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС при условии, если повышение данного показателя не связано с непрямой гипербилирубинемией вследствие приема препаратов, таких как атазанавир и индинавир;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации, в т.ч. с нестабильным плохо контролируемым течением в предшествующие 6 месяцев;
- детский возраст до 3 лет (поскольку препарат содержит вспомогательное вещество бензиловый спирт);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к интерферонам альфа, генно-инженерным препаратам, полученным с помощью E.coli, к полиэтиленгликолю или любому другому компоненту препарата.

При комбинации препарата Пегасис® с рибавирином следует учитывать противопоказания для рибавирина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория С.

Влияние препарата Пегасис® на фертильность не изучалось. При назначении пэгинтерферона альфа-2а, как и других интерферонов альфа, отмечено удлинение менструального цикла, со снижением и более поздним наступлением максимальных концентраций 17β-эстрадиола и прогестерона у животных. После отмены препарата наблюдалась нормализация менструального цикла.

Влияние пэгинтерферона альфа-2а на фертильность мужчин не изучалось. Однако введение интерферона альфа-2а в течение 5 месяцев не влияло на фертильность у животных.

Тератогенные эффекты препарата Пегасис® не изучались. Применение интерферона альфа-2а приводило к достоверному увеличению числа спонтанных абортов у макак-резус. У потомства, рожденного в срок, никаких тератогенных эффектов не отмечалось. Однако при лечении препаратом Пегасис®, как и другими интерферонами альфа, **женщинам детородного возраста** следует применять эффективные методы контрацепции.

Пегасис® не следует назначать при беременности.

Неизвестно, выводится ли пэгинтерферон альфа-2а или его компоненты с грудным молоком. Для исключения нежелательного воздействия препарата Пегасис® или рибавирина на ребенка во время кормления грудью следует прекратить либо грудное вскармливание, либо терапию с учетом потенциальных преимуществ терапии для матери.

Для комбинации с рибавирином: категория X.

В исследованиях на животных выявлены выраженные тератогенные эффекты рибавирина и способность вызывать смерть плода. Рибавирин противопоказан беременным и мужчинам, партнерши которых беременны.

Терапию рибавирином не следует назначать до получения отрицательного теста на беременность, проведенного непосредственно перед предполагаемым началом терапии. Женщины, способные к деторождению, или мужчины, партнерши которых способны к деторождению, должны быть проинформированы о тератогенных эффектах рибавирина и необходимости проведения эффективной контрацепции (не менее 2 способов) во время лечения и в течение 6 месяцев после окончания терапии (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению рибавирина).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У некоторых пациентов, как во время лечения препаратом Пегасис®, так в течение 6 месяцев после прекращения лечения, наблюдались тяжелые побочные реакции со стороны ЦНС: депрессия, суицидальная настроенность и суицидальные попытки. При терапии интерферонами альфа наблюдались и другие побочные реакции со стороны ЦНС, в т.ч. агрессивное поведение, иногда направленное против других людей (например, гомицидальные идеи), спутанность сознания, нарушения психического статуса. Следует внимательно наблюдать за состоянием пациентов (независимо от возраста) для выявления признаков или симптомов психических расстройств. Если такие симптомы возникают, то врач должен помнить о потенциальной серьезности этих нежелательных явлений и необходимости соответствующего лечения. Если симптомы психических расстройств сохраняются или ухудшаются или выявляется суицидальная настроенность, рекомендуется отменить терапию препаратом Пегасис® и провести необходимое соответствующее лечение.

Если принято решение о необходимости лечения препаратом Пегасис® пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями (в т.ч. в анамнезе), то терапию следует начинать только после проведения соответствующего обследования и лечения психического расстройства.

Если Пегасис® будет применяться в комбинации с рибавирином, то врачу следует обязательно ознакомиться с инструкцией по применению рибавирина.

Всем пациентам перед включением в клинические исследования хронического гепатита С проводилась биопсия печени, однако в отдельных случаях (например, у пациентов с генотипом 2 или 3) лечение возможно и без гистологического подтверждения. Необходимо учитывать текущие клинические рекомендации для определения необходимости биопсии печени перед началом лечения.

У пациентов с нормальным уровнем активности АЛТ прогрессирование фиброза происходит обычно медленнее, чем у пациентов с повышенным уровнем активности АЛТ. Это необходимо учитывать, наряду с другими факторами (генотип вируса гепатита С, внепеченочные проявления, риск передачи инфекции и т.п.), влияющими на принятие решения о целесообразности проведения лечения.

Лабораторные показатели до и во время лечения

До начала лечения препаратом Пегасис® у всех пациентов рекомендуется провести стандартные общие клинические и биохимические анализы крови.

Инициация терапии возможна при следующих исходных показателях:

- число тромбоцитов ≥90 000 клеток/мкл;
- абсолютное число нейтрофилов ≥1500 клеток/мкл;
- компенсированная функция щитовидной железы (ТТГ и Т4 в пределах нормальных показателей);
- количество CD4+ лимфоцитов ≥200 клеток/мкл или CD4+ ≥100-<200 клеток/мкл, а РНК ВИЧ-1 <5000 копий/мл (ВИЧ-1 MonitorTest, v.5) у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС.

Пегасис® (в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином) следует применять с осторожностью при гемоглобине менее 12 г/дл.

После начала терапии общий клинический анализ крови необходимо повторить через 2 и 4 недели, а биохимический — через 4 недели; лабораторные анализы следует проводить периодически во время терапии.

В клинических исследованиях при лечении препаратом Пегасис® снижалось как общее количество лейкоцитов, так и абсолютное число нейтрофилов, обычно со второй недели терапии. Прогрессирующее снижение абсолютного числа нейтрофилов через 8 недель терапии встречалось нечасто. Снижение абсолютного числа нейтрофилов было обратимым после уменьшения дозы или отмены препарата, у большинства пациентов данный показатель нормализовался через 8 недель, и возвращался к исходному значению у всех пациентов примерно через 16 недель.

Терапия препаратом Пегасис® связана со снижением числа тромбоцитов, которые возвращались к исходному уровню в течение периода наблюдения после лечения. В некоторых случаях может потребоваться изменение дозы.

В клинических исследованиях при комбинированном лечении препаратом Пегасис® и рибавирином возникновение анемии (гемоглобин <10 г/дл) наблюдалось у 15% пациентов с хроническим гепатитом С. Частота возникновения анемии зависит от длительности курса терапии и дозы рибавирина. У женщин риск развития анемии выше.

Как и при применении других интерферонов следует с осторожностью назначать Пегасис® в комбинации с другими миелотоксичными препаратами.

В литературе описаны случаи возникновения панцитопении и супрессии костного мозга через 3-7 недель после начала применения рибавирина в комбинации с азатиоприном.

Миелотоксичность носила обратимый характер и исчезала в течение 4-6 недель после отмены противовирусной терапии ХГС и азатиоприна. После возобновления одного из видов лечения (противовирусная терапия или азатиоприн) подобный эффект в дальнейшем не развивался.

Необходимо взвесить потенциальный риск и пользу перед началом терапии у больных ХГС с неудачей ранее проводимой терапии и прервавших терапию в связи с гематологическими нежелательными явлениями, поскольку использование препарата Пегасис® у таких пациентов недостаточно изучено.

Эндокринная система

При применении препарата Пегасис®, как и других интерферонов альфа, наблюдались нарушения функции щитовидной железы или ухудшение ранее существовавших заболеваний щитовидной железы. Перед началом терапии препаратом Пегасис® следует исследовать уровни ТТГ и Т4. Лечение препаратом Пегасис® может быть начато или продолжено, если уровень ТТГ может поддерживаться в пределах нормальных значений медикаментозно. При возникновении клинических симптомов возможной дисфункции щитовидной железы, необходимо исследовать ТТГ во время терапии.

Как и при терапии другими интерферонами, при применении препарата Пегасис® наблюдались гипогликемия, гипергликемия и сахарный диабет. У пациентов с указанными нарушениями, которые не поддаются адекватной коррекции, не следует начинать монотерапию препаратом Пегасис® или комбинированную терапию препаратом Пегасис®/рибавирином, а в случае развития подобных состояний во время лечения терапию следует прекратить.

Сердечно-сосудистая система

Артериальная гипертензия, суправентрикулярные аритмии, застойная сердечная недостаточность, боль в грудной клетке и инфаркт миокарда ассоциировались с терапией интерферонами альфа, включая Пегасис®. Пациентам с сердечно-сосудистой патологией перед началом терапии рекомендуется сделать ЭКГ. В случае ухудшения сердечно-сосудистого статуса терапию следует прервать или отменить. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями анемия может привести к необходимости снизить дозу или прекратить прием рибавирина.

Нарушение функции печени

При развитии печеночной недостаточности Пегасис® следует отменить. Так же как и при терапии другими интерферонами альфа увеличение активности АЛТ по сравнению с исходным значением наблюдалось во время терапии препаратом Пегасис®, включая пациентов с вирусологическим ответом. При прогрессирующем или клинически значимом увеличении активности АЛТ, несмотря на снижение дозы, или, если это увеличение сопровождается повышением уровня прямого билирубина, терапию следует отменить.

В отличие от хронического гепатита С, при хроническом гепатите В обострение заболевания печени встречается нередко и сопровождается преходящим и потенциально значимым повышением активности АЛТ. В клинических исследованиях внезапное выраженное повышение активности АЛТ при терапии препаратом Пегасис® у пациентов с ХГВ сопровождалось легкими изменениями других лабораторных показателей без признаков декомпенсации функции печени. В половине случаев внезапного повышения активности АЛТ, в 10 раз превышающего ВГН, доза препарата Пегасис® была снижена или терапия была временно отменена до нормализации показателя, в то время как у второй половины пациентов терапию продолжали без изменений. Рекомендуется более часто контролировать функцию печени во всех случаях.

Реакции гиперчувствительности

При терапии интерфероном альфа редко наблюдаются серьезные реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилаксия). В случаях развития подобных реакций терапию отменяют и немедленно назначают соответствующую медикаментозную терапию. Преходящая сыпь не требует отмены терапии.

Аутоиммунные заболевания

При лечении интерферонами альфа описано возникновение аутоантител и аутоиммунных заболеваний. В группе повышенного риска находятся пациенты с предрасположенностью к развитию аутоиммунных заболеваний. Пациенты с признаками или симптомами, сходными с признаками аутоиммунных заболеваний, должны проходить тщательное обследование и повторную оценку соотношения пользы и риска от продолжения терапии интерфероном.

Лихорадка и инфекции

Несмотря на то, что лихорадка может быть связана с гриппоподобным синдромом, часто возникающим при терапии интерфероном, необходимо исключить другие причины персистирующей лихорадки (в частности, серьезные бактериальные, вирусные и грибковые инфекции), особенно у пациентов с нейтропенией. При приеме интерферонов альфа, включая Пегасис®, сообщалось о серьезных инфекциях (бактериальных, вирусных, грибковых). Следует немедленно назначить соответствующую специфическую терапию и отменить Пегасис®.

Офтальмологические изменения

Как и при терапии другими интерферонами, при лечении препаратом Пегасис® в редких случаях отмечалась ретинопатия, включая кровоизлияния в сетчатку, "ватные" экссудаты, отек диска зрительного нерва, неврит зрительного нерва и тромбоз артерий или вен сетчатки.

Всем пациентам перед назначением терапии необходимо провести офтальмологическое обследование для выявления патологии глазного дна. При появлении жалоб на ухудшение остроты зрения или сужение полей зрения следует немедленно провести полное офтальмологическое обследование. Пациентам с сопутствующими заболеваниями органа зрения (например, диабетическая или гипертоническая ретинопатия) необходимо проводить дополнительные осмотры во время терапии препаратом Пегасис®. При возникновении или ухудшении офтальмологического заболевания терапию следует отменить.

Изменения со стороны органов дыхания

Как и при терапии интерферонами альфа, при лечении препаратом Пегасис® наблюдались побочные реакции со стороны органов дыхания, включая одышку, легочные инфильтраты, пневмонию и пневмонит. При появлении персистирующих (стойких) инфильтратов или инфильтратов неясного генеза или при нарушении функции дыхания терапию следует отменить.

Изменения со стороны кожи

Применение интерферонов альфа ассоциировалось с обострением или индуцированием псориаза и саркоидоза. Больным псориазом Пегасис® следует назначать с осторожностью, а при появлении или обострении заболевания рассмотреть вопрос об отмене терапии.

Ко-инфекция ВИЧ-ХГС

Перед началом лечения следует внимательно изучить возможные побочные эффекты антиретровирусных препаратов, которые пациент будет принимать совместно с препаратами для терапии ХГС. У пациентов, одновременно получавших ставудин и интерферон с или без рибавирина, частота возникновения панкреатита и/или лактацидоза составила 3%.

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС, получающие высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), могут находиться в группе риска в отношении развития лактацидоза. Поэтому требуется осторожность при добавлении препарата Пегасис® и рибавирина к ВААРТ.

У пациентов с ко-инфекцией и выраженным циррозом, получающих ВААРТ, при комбинированной терапии рибавирином и интерферонами, включая Пегасис®, повышен риск развития фатальной печеночной недостаточности. Исходные показатели, которые могут быть связаны с печеночной декомпенсацией у пациентов с ко-инфекцией и циррозом, включают: повышенное содержание сывороточного билирубина, снижение гемоглобина, повышенная ЩФ или пониженный уровень тромбоцитов, и лечение диданозином.

Одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется из-за повышенного риска возникновения анемии.

Необходим тщательный мониторинг на предмет выявления признаков и симптомов печеночной декомпенсации (включая асцит, энцефалопатию, кровотечение из варикозно-расширенных вен, нарушение синтетической функции печени; показатель ≥7 баллов по шкале Чайлд-Пью) у пациентов с ко-инфекцией. Показатель по шкале Чайлд-Пью не всегда достоверно отражает наличие печеночной декомпенсации и может изменяться под влиянием таких факторов, как непрямая гипербилирубинемия, гипоальбуминемия вследствие медикаментозной терапии. При развитии печеночной декомпенсации терапию препаратом Пегасис® следует немедленно отменить.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Пегасис® пациентам с низким уровнем CD4+ лимфоцитов. Из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности применения препарата Пегасис® у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС с количеством CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

Стоматологические изменения

У пациентов, получающих комбинированную терапию препаратом Пегасис® и рибавирином, наблюдалась патология зубов и пародонта, которая может привести к потере зубов. Кроме того, длительный курс лечения препаратом Пегасис® и рибавирином может вызывать сухость полости рта, разрушающе воздействующую на зубы и слизистую оболочку ротовой полости. Пациенты должны тщательно чистить зубы дважды в день и регулярно проходить обследование у стоматолога. У некоторых пациентов может возникать рвота, после которой рекомендуется тщательно полоскать рот.

Применение пэгинтерферона в качестве длительной поддерживающей терапии (использование вне зарегистрированных показаний)

В рандомизированном, контролируемом исследовании (HALT-C) у пациентов с хроническим гепатитом С и фиброзом различной стадии, не ответивших на предшествующую терапию, при монотерапии препаратом Пегасис® в дозе 90 мкг в неделю в течение 3.5 лет не отмечалось значимого сокращения скорости прогрессирования фиброза или связанных с ним клинических явлений.

Использование в педиатрии

У детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет, получавших препарат Пегасис® в комбинации с рибавирином, после 48 недель терапии наблюдалась задержка роста и замедление прироста массы тела. Через 2 года после завершения лечения снижения процентиля для массы тела на 15 и более процентилей по сравнению с исходными значениями наблюдалось у 16% детей, а снижение процентиля для роста на 15 и более процентилей – у 11% детей.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

Пегасис® оказывает слабое или небольшое влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами. При возникновении головокружения, сонливости, спутанности сознания и слабости, следует отказаться от вождения транспортного средства или работы с машинами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Описаны случаи передозировки препарата Пегасис® при введении препарата в течение 2 дней подряд (без соблюдения недельного интервала) и при ежедневном введении на протяжении одной недели (суммарная доза 1260 мкг в неделю). Каких-либо необычных, серьезных и влияющих на лечение нежелательных явлений не отмечено.

В клинических исследованиях при раке почки и хроническом миелолейкозе препарат вводили в дозах до 540 мкг и 630 мкг в неделю. Признаками токсичности, ограничивающими дальнейшее применение в этих дозах, были слабость, повышение активности печеночных ферментов, нейтропения и тромбоцитопения, которые могут возникнуть и при лечении обычными интерферонами.

Специфический антидот отсутствует. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования по изучению взаимодействия проводились только у взрослых. Не выявлено фармакокинетического взаимодействия между препаратом Пегасис® и рибавирином у пациентов с хроническим гепатитом С и препаратом Пегасис® и ламивудином у пациентов с хроническим гепатитом В.

Терапия препаратом Пегасис® 180 мкг/неделю в течение 4 недель не влияла на фармакокинетический профиль толбутамида, мефенитоина, дебризохина и дапсона у здоровых мужчин добровольцев, что свидетельствует о том, что Пегасис® in vivo не оказывает влияние на метаболическую активность изоферментов цитохрома P450 2C9, 2C19, 2D6, 3A4.

Пегасис® является умеренным ингибитором активности изофермента 1A2 цитохрома P450, выявлено увеличение AUC теофиллина примерно на 25%. У больных, одновременно получающих теофиллин и Пегасис®, необходимо контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке и проводить соответствующую коррекцию дозы теофиллина. Взаимодействие между теофиллином и препаратом Пегасис®, по-видимому, достигают максимума более чем через 4 недели терапии препаратом Пегасис®.

В фармакокинетическом исследовании у 24 пациентов с хроническим гепатитом С терапия препаратом Пегасис® в дозе 180 мкг/нед. в течение 4 недель сопровождалась увеличением средних уровней метаболитов метадона (одновременная терапия метадоном в дозе от 30 мг до 150 мг; медиана дозы 95 мг) на 10-15%. Клиническое значение этого взаимодействия не определено. При данной комбинации рекомендуется тщательно контролировать симптомы интоксикации метадоном. В частности, у пациентов, получающих высокие дозы метадона, имеется риск удлинения интервала QT_c.

Ко-инфекция ВИЧ-ХГС

В дополнительном 12-недельном фармакокинетическом исследовании у 47 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ХГС, целью которого было определить влияние рибавирина на внутриклеточное фосфорилирование некоторых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (ламивудин и зидовудин или ставудин), очевидных доказательств межлекарственного взаимодействия не обнаружено. Однако из-за существенных колебаний значений, доверительные интервалы были достаточно широки. Одновременный прием НИОТ, очевидно, не влиял на экспозицию рибавирина в плазме.

Не рекомендуется комбинация диданозина и рибавирина. Рибавирин увеличивает экспозицию диданозина и его активного метаболита (дидеоксиаденозин 5-трифосфат) in vitro, что может приводить к развитию фатальной печеночной недостаточности, периферической невропатии, панкреатита, симптоматической гиперлактатемии/лактацидозу.

При применении зидовудина в комплексной терапии ВИЧ сообщалось об ухудшении анемии, связанной с рибавирином. Однако точный механизм этого явления еще подлежит определению. Из-за повышенного риска возникновения анемии одновременное применение рибавирина и зидовудина не рекомендуется. Если комбинированная антиретровирусная терапия уже проводится, следует рассмотреть возможность замены зидовудина, особенно у пациентов, имевших в анамнезе анемию, вызванную зидовудином.

Комбинация телбивудина в дозе 600 мг/сут и препарата Пегасис® в дозе 180 мкг 1 раз в неделю ассоциируется с повышенным риском развития периферической невропатии, механизм развития которой неизвестен. Нельзя исключить повышенный риск развития периферической невропатии и для других интерферонов (как стандартных, так и пегилированных). Кроме того, в настоящее время не установлена эффективность комбинации телбивудина и интерферонов альфа (пегилированных или стандартных).

При применении рибавирина в комбинации с азатиоприном возможно усиление миелотоксического действия азатиоприна. Рибавирин ингибирует инозинмонофосфат дегидрогеназу – фермент, участвующий в метаболизме азатиоприна. В свою очередь, подавление активности данного фермента приводит к повышению уровня 6-метилтиоинозинмонофосфата, что ассоциировано с риском миелотоксичности у пациентов, получающих азатиоприн.

Возможно назначение рибавирина в комбинации с азатиоприном, если ожидаемая польза терапии превышает потенциальный риск. В таких случаях необходимо проводить тщательный мониторинг состава крови на предмет развития миелотоксичности. При возникновении миелотоксичности комбинированную терапию следует отменить.

Фармацевтическая несовместимость

Запрещено смешивание препарата Пегасис® с другими лекарственными средствами, поскольку исследования по совместимости отсутствуют.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 3 года (шприц-тюбики), 2 года (автоинжектор Про-Клик™). Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Транспортирование осуществляют в защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С, не замораживая.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

ПЕКТРОЛ® (PEKTROL®)

ISOSORBIDE MONONITRATE

зарегистрировано
КРКА-РУС ООО (Россия)
произведено
VALPHARMA S.A. (Республика Сан-Марино)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с гравировкой "IM40" на одной стороне, с возможными вкраплениями; на поперечном разрезе – желтовато-белая шероховатая масса с белыми вкраплениями, с оболочкой белого с желтоватым оттенком цвета.

1 таб.

изосорбида мононитрат .... 40 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 68.266 мг, воск карнаубский – 34.133 мг, стеариновая кислота очищенная – 34.133 мг, лактозы моногидрат – 25.446 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.333 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: тальк – 1.866 мг, гипромеллоза – 1.44 мг, титана диоксид – 1.4 мг, магния стеарат – 2.666 мг, макрогол 4000 – 0.3 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.033 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

ПЕКТРОЛ® (PEKTROL®)

ISOSORBIDE MONONITRATE

зарегистрировано
КРКА-РУС ООО (Россия)
произведено
VALPHARMA INTERNATIONAL S.p.A (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого с желтоватым оттенком цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах, с гравировкой "60" на одной стороне, с возможными вкраплениями; на поперечном разрезе – желтовато-белая шероховатая масса, с белыми вкраплениями с оболочкой белого с желтоватым оттенком цвета.

1 таб.

изосорбида мононитрат .... 60 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 102.333 мг, воск карнаубский – 51.167 мг, стеариновая кислота очищенная – 51.167 мг, лактозы моногидрат – 38.167 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: тальк – 2.8 мг, гипромеллоза – 2.167 мг, титана диоксид – 2.1 мг, магния стеарат – 4 мг, макрогол 4000 – 0.45 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.05 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

ПЕНЕСТЕР® (PENESTER®)

FINASTERIDE

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
финастерид	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 77.45 мг, крахмал кукурузный – 40 мг, повидон K30 – 3.25 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 2.6 мг, натрия докузат – 400 мкг, магния стеарат – 1.3 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 3.15 мг, макрогол 6000 – 300 мкг, тальк – 300 мкг, титана диоксид – 200 мкг, эмульсия симетикона SE4 – 30 мкг, краситель железа оксид желтый – 20 мкг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ПЕНЕСТЕР®
Финастерид
таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг
Каждая таблетка содержит:
финастерид 5 мг
5-альфа редуктазы ингибитор
Препарат содержит лактозы моногидрат
30 таблеток
ZENTIVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Финастерид – синтетическое 4-азастероидное соединение. Является конкурентным и специфическим ингибитором стероидной 5-альфа редуктазы – внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в активный андроген 5-дигидротестостерон. Рост ткани предстательной железы и развитие доброкачественной гиперплазии обусловлены превращением тестостерона в дигидротестостерон в клетках предстательной железы. Под воздействием препарата происходит значительное снижение концентрации дигидростерона как в плазме крови, так и в ткани железы. Финастерид не связывается с андрогенными рецепторами.

В результате применения препарата происходит уменьшение размеров предстательной железы, уменьшается выраженность симптомов, связанных с гиперплазией предстательной железы.

Препарат не оказывает влияния на концентрацию липидов плазмы, а также содержание в плазме крови кортизола, эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона, тироксина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема внутрь финастерид быстро абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет около 80% и не зависит от приема пищи. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема препарата внутрь. Связывание с белками плазмы составляет около 90%.

Метаболизм и выведение

Финастерид метаболизируется в печени и выводится в виде метаболитов с мочой и калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$ у пациентов старше 60 лет составляет 6 ч, у пациентов старше 70 лет может удлиняться до 8 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- доброкачественная гиперплазия предстательной железы (для уменьшения размеров предстательной железы, увеличения максимальной скорости оттока мочи и уменьшения симптомов, связанных с гиперплазией, снижения риска возникновения острой задержки мочи и связанной с этим вероятности хирургического вмешательства).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь по 5 мг 1 раз/сут, независимо от приема пищи.

Продолжительность терапии до оценки ее эффективности должна составлять не менее 6 мес. Приблизительно у 50% больных исчезновение клинических симптомов происходило при лечении в течение 12 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны половой системы: гинекомастия, болезненность грудных желез, импотенция, снижение либидо и уменьшение объема эякулята.

Прочие: аллергические реакции.

Частота побочных эффектов не превышает 3-4% и уменьшается в процессе лечения. В ряде случаев отмечалось повышение концентрации ЛГ и ФСГ и тестостерона (приблизительно на 10%), однако эти показатели оставались в пределах нормальных величин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- рак предстательной железы;
- обструкция мочевыводящих путей;
- детский возраст;
- повышенная чувствительность к финастериду и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при нарушениях функции печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Женщинам детородного возраста и беременным следует избегать контакта с измельченными таблетками препарата Пенестер®, т.к. способность препарата подавлять превращение тестостерона в дигидротестостерон может вызвать нарушение развития половых органов у плода мужского пола. Таблетки покрыты пленочной оболочкой, поэтому, если они не размельчены в порошок или не нарушена их целостность, контакт с активным веществом исключен.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала лечения необходимо исключить заболевания, которые могут симулировать доброкачественную гиперплазию предстательной железы, такие как инфекционный простатит, рак предстательной железы, стриктура уретры, гипотония мочевого пузыря и ряд изменений со стороны мочевыводящей системы, возникающих при некоторых заболеваниях нервной системы.

Поскольку при применении финастерида наблюдается снижение простат-специфического антигена (на 41% и 48% соответственно к 6 и 12 мес от начала терапии), периодически в процессе терапии необходимо проводить обследование пациентов для исключения у них рака предстательной железы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не установлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Пенестер® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не обнаружено клинически значимого взаимодействия препарата Пенестер® с другими лекарственными средствами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Не требуется специальных условий хранения. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

ПЕПСАН-Р (PEPSANE-R)

DIMETICONE, GUAIAZULENE

зарегистрировано и произведено
Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы синего цвета, мягкие, продолговатые, блестящие, вместимостью от 270 мкл до 333 мкл; содержимое капсул – вязкий раствор синего цвета.

	1 капс.
диметикон	300 мг
гвайазулен	4 мг

Вспомогательные вещества: желатин – 131.5 мг, глицерол – 31.2 мг, сорбитол 70% некристаллизуемый – 21 мг, патентованный синий V – 0.2 мг, титана диоксид – 1.1 мг, вода очищенная – достаточное количество.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Гель для приема внутрь голубого цвета, с мятным запахом.

	1 саше
диметикон	3 г
гвайазулен	4 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол 70% кристаллизуемый – 1.429 г (соответствующее количество сорбитола – 1 мг), каррагенаты – 0.13 г, натрия цикламат – 0.012 г, метилпарагидроксибензоат – 0.015 г, масло мяты перечной – 0.003 г, вода очищенная – 5.407 г.

10 г – саше (12) – пачки картонные.
10 г – саше (14) – пачки картонные.
10 г – саше (30) – пачки картонные.

ПЕРИНДОПРИЛ (PERINDOPRIL)

PERINDOPRIL

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

	1 таб.
периндоприла эрбумин	4 мг

Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия (примеллоза), магния стеарат.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

ПЕРИНЕВА® (PERINEVA®)

PERINDOPRIL

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с фаской и риской на одной стороне.

	1 таб.
периндоприла эрбумин, полуфабрикат-гранулы	76.78 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	4 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката-гранул: кальция хлорида гексагидрат, лактозы моногидрат, кросповидон.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с фаской и риской на одной стороне.

	1 таб.
периндоприла эрбумин, полуфабрикат-гранулы	153.56 мг,
что соответствует содержанию периндоприла эрбумина	8 мг

Вспомогательные вещества полуфабриката-гранул: кальция хлорида гексагидрат, лактозы моногидрат, кросповидон.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.

Перинева 8 мг
таблетки
Перинева 8 мг
таблетки
90 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат. Периндоприл – ингибитор АПФ, или кининаза II, относится к оксопептидазам. Превращает ангиотензин I в вазоконстриктор ангиотензин II и разрушает вазодилататор брадикинин до неактивного гектапептида. Подавление активности АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II и повышению активности ренина в плазме (подавляя отрицательную обратную связь высвобождения ренина) и снижению секреции альдостерона. Поскольку АПФ также разрушает брадикинин, подавление АПФ приводит и к повышению активности циркулирующей и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активируется система простагландинов.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту – периндоприлату.

Периндоприл снижает как систолическое, так и диастолическое АД в положении лежа и стоя. Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД. При этом периферический кровоток ускоряется. Однако ЧСС не возрастает. Почечный кровоток, как правило, усиливается, в то время как скорость клубочковой фильтрации не меняется. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 4-6 ч после однократного приема препарата. Гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, и через 24 ч препарат по-прежнему обеспечивает от 87% до 100% максимального эффекта. Снижение АД развивается быстро. Стабилизация антигипертензивного действия наблюдается через 1 месяц терапии и сохраняется в течение длительного времени. Прекращение терапии не сопровождается синдромом отмены.

Периндоприл уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка.

При длительном применении уменьшает выраженность интерстициального фиброза, нормализует изоферментный профиль миозина. Увеличивает концентрацию ЛПВП, у пациентов с гиперурикемией снижает концентрацию мочевой кислоты.

Периндоприл улучшает эластичность крупных артерий, устраняет структурные изменения в мелких артериях.

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая пред- и постнагрузку. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии периндоприлом отмечено: уменьшение давления наполнения в левом и правом желудочках; уменьшение ОПСС; увеличение сердечного выброса и сердечного индекса.

Прием начальной дозы периндоприла 2 мг у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса по классификации NYHA не сопровождался статистически значимым снижением АД по сравнению с плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается из ЖКТ и достигает C_{max} в плазме крови в течение 1 ч. Биодоступность составляет 65-70%.

Прием препарата во время приема пищи сопровождается уменьшением превращения периндоприла в периндоприлат, соответственно снижается биодоступность препарата.

20% всего количества абсорбированного периндоприла превращается в периндоприлат (активный метаболит). C_{max} периндоприлата достигается через 3-4 ч.

Распределение

V_d несвязанного периндоприлата составляет 0.2 л/кг. Связывание с белками плазмы крови незначительное. Связывание периндоприлата с АПФ составляет менее 30%, но зависит от его концентрации.

Не кумулирует.

Выведение

$T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч. Периндоприлат выводится почками. $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет около 3-5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста, у пациентов с почечной и хронической сердечной недостаточностью выведение периндоприлата замедлено.

Периндоприлат удаляется при гемодиализе (скорость 70 мл/мин, 1.17 мл/сек) и перитонеальном диализе.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла изменяется, при этом общее количество образующегося периндоприлата не меняется, и коррекции режима дозирования не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

- – артериальная гипертензия;
- – хроническая сердечная недостаточность;
- – профилактика повторного инсульта (в составе комплексной терапии с индапамидом) у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака);
- – стабильная ИБС: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь 1 раз/сут, перед приемом пищи, предпочтительно утром. Дозу подбирают индивидуально для каждого пациента, в зависимости от тяжести заболевания и индивидуальной реакции на лечение.

Артериальная гипертензия

Препарат Перинева® можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг/сут, утром.

Для пациентов с выраженной активацией РААС (например, при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или гипонатриемии, хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации или тяжелой степени артериальной гипертензии) рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/сут в один прием. При неэффективности терапии в течение месяца доза может быть увеличена до 8 мг 1 раз/сут при хорошей переносимости предыдущей дозы.

Добавление ингибиторов АПФ пациентам, принимающим диуретики, может стать причиной развития артериальной гипотензии. В связи с этим рекомендуется проводить терапию с осторожностью, отменить прием диуретиков за 2-3 дня до начала лечения препаратом Перинева® или начинать лечение препаратом Перинева® с начальной дозы 2 мг/сут в один прием. Необходим контроль АД, функции почек и концентрации ионов калия в сыворотке крови. В дальнейшем доза препарата может быть увеличена в зависимости от динамики уровня АД. При необходимости может быть возобновлена терапия диуретиком.

У **пациентов пожилого возраста** рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/сут в один прием. В дальнейшем дозу можно постепенно увеличить до 4 мг и, при необходимости, до максимальной – 8 мг/сут, при условии хорошей переносимости меньшей дозы.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая начальная доза составляет 2 мг/сут утром, под медицинским наблюдением. Через 2 недели доза может быть увеличена до 4 мг/сут в 1 прием, под контролем АД. Лечение хронической сердечной недостаточности с клиническими проявлениями обычно комбинируют с калийнесберегающими диуретиками, бета-адреноблокаторами и/или дигоксином.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, с почечной недостаточностью и со склонностью к электролитным нарушениям (гипонатриемия), а также у пациентов, принимающих одновременно диуретики и/или вазодилататоры, лечение препаратом начинают под строгим медицинским наблюдением.

У пациентов с высоким риском развития клинически выраженной артериальной гипотензии (например, при приеме высоких доз диуретиков), по возможности, до начала приема препарата Перинева® необходимо устранить гиповолемию и электролитные нарушения. Рекомендуется перед началом терапии и во время нее тщательно контролировать уровень АД, состояние функции почек и концентрацию ионов калия в сыворотке крови.

Профилактика повторного инсульта у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе

Терапию препаратом Перинева® следует начинать с 2 мг в течение первых 2 недель до приема индапамида. Лечение следует начинать в любое время (от 2 недель до нескольких лет) после перенесенного инсульта.

Стабильная ИБС

У пациентов со стабильной ИБС рекомендуемая начальная доза препарата Перинева® составляет 4 мг/сут. Через 2 недели дозу увеличивают до 8 мг/сут, при условии хорошей переносимости дозы 4 мг/сут и контроля функции почек.

Лечение **пациентов пожилого возраста** следует начинать с дозы 2 мг, которую через неделю можно повысить до 4 мг/сут. В дальнейшем, при необходимости, еще через неделю дозу можно увеличить до 8 мг/сут с обязательным предварительным контролем функции почек. У пациентов пожилого возраста дозу препарата можно увеличивать только при хорошей переносимости предыдущей, более низкой дозы.

У **пациентов с заболеваниями почек** дозу препарата Перинева® устанавливают в зависимости от степени нарушения функции почек. Во время лечения следует регулярно контролировать содержание ионов калия и креатинина в сыворотке крови. Рекомендуемые дозы представлены в таблице.

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза
от 60 мл/мин и более	4 мг/сут
от 30 до 60 мл/мин	2 мг/сут
от 15 до 30 мл/мин	2 мг через день
Пациенты на гемодиализе *(КК менее 15 мл/мин)	2 мг в день диализа

* – Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин. Препарат Перинева® необходимо принимать после сеанса диализа.

Пациентам с заболеваниями печени коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), иногда (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто – головная боль, головокружение, парестезии; иногда – нарушения сна или настроения; очень редко – спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: часто – нарушения зрения, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД; очень редко – аритмии, стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт, возможно вторичные, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска; васкулит (частота неизвестна).

Со стороны органов дыхания: часто – кашель, одышка; иногда – бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, боль в животе, дисгевзия, диспепсия, диарея, запор; иногда – сухость слизистой оболочки полости рта; редко – панкреатит; очень редко – цитолитический или холестатический гепатит.

Со стороны мочеполовой системы: иногда – почечная недостаточность, импотенция; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: очень редко – при длительном применении в высоких дозах возможно снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения; очень редко – гемолитическая анемия (у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Лабораторные показатели: повышение содержания мочевины в сыворотке крови и креатинина плазмы крови, гиперкалиемия, обратимые после отмены препарата (особенно у пациентов с почечной недостаточностью, тяжелой хронической сердечной недостаточностью и реноваскулярной гипертензией); редко – повышение активности печеночных ферментов и билирубина в сыворотке крови; гипогликемия.

Со стороны кожных покровов: часто – кожная сыпь, зуд; иногда – повышенное потоотделение, ангионевротический отек лица, конечностей, крапивница; очень редко – многоформная эритема.

Прочие: часто – астения, мышечные судороги.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- – ангионевротический отек в анамнезе (наследственный, идиопатический или ангионевротический отек вследствие приема ингибиторов АПФ);
- – возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- – наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы lapp или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- – повышенная чувствительность к периндоприлу или другим компонентам препарата;
- – повышенная чувствительность к другим ингибиторам АПФ.

С *осторожностью* следует применять при реноваскулярной гипертензии, у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий, стенозом артерии единственной почки – риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности; при хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, артериальной гипотензии, при хронической почечной недостаточности (КК менее 60 мл/мин), при значительной гиповолемии и гипонатриемии (бессолевая диета и/или предшествующая терапия диуретиками, диализ, рвота, диарея), цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения, ИБС, коронарная недостаточность) – риск развития чрезмерного снижения АД; при стенозе аортального или митрального клапана, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, гемодиализе с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран – риск развития анафилактоидных реакций; у пациентов после трансплантации почки – отсутствует опыт клинического применения; перед процедурой афереза ЛПНП, одновременно с проведением десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых) – риск развития анафилактоидных реакций; при заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермия), угнетении костномозгового кроветворения на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида – риск развития агранулоцитоза и нейтропении; при врожденном дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – единичные случаи развитии гемолитической анемии; у представителей негроидной расы – риск развития анафилактоидных реакций; при хирургическом вмешательстве (необходимость проведения общей анестезии) – риск развития чрезмерного снижения АД; при сахарном диабете (необходим контроль концентрации глюкозы в крови); при гиперкалиемии; у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение препарата противопоказано. При подтверждении беременности препарат Перинева® необходимо отменить как можно раньше. Применение во II и III триместрах беременности может вызвать фетотоксические эффекты (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа плода) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию). В случае применения препарата во II и III триместрах беременности необходимо провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.

Применение препарата Перинева® в период лактации не рекомендуется, в связи с отсутствием данных о возможности проникновения периндоприла в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Стабильная ИБС

У пациентов с ИБС при развитии эпизода нестабильной стенокардии (значительного или нет) в течение первого месяца терапии препаратом Перинева® необходимо оценить соотношение польза/риск при терапии данным препаратом.

Артериальная гипотензия

При лечении артериальной гипертензии ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией симптоматическая артериальная гипотензия редко возникает после приема первой дозы. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализа, а также при диарее или рвоте, или у страдающих тяжелой ренинзависимой артериальной гипертензией. Выраженная артериальная гипотензия наблюдалась у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, как при наличии сопутствующей почечной недостаточности, так и при ее отсутствии. Наиболее часто выраженная артериальная гипотензия может развиться у пациентов с более тяжелой хронической сердечной недостаточностью, принимающих "петлевые" диуретики в высоких дозах, а также на фоне гипонатриемии или почечной недостаточности. Таким пациентам рекомендуется тщательное медицинское наблюдение в начале терапии и при титровании доз препарата. Это же касается и пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, при которых чрезмерное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или цереброваскулярным осложнениям.

В случае развития артериальной гипотензии необходимо придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами, и при необходимости ввести в/в раствор натрия хлорида для увеличения ОЦК. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшей терапии. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено при условии тщательного подбора дозы препарата.

У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нормальным или низким АД во время терапии препаратом Перинева® может произойти дополнительное снижение АД. Этот эффект ожидаем и обычно не является основанием для отмены препарата. Если артериальная гипотензия сопровождается клиническими проявлениями, может потребоваться уменьшение дозы или отмена препарата Перинева®.

Стеноз аортального или митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ, в т.ч. периндоприл, следует с осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка (стеноз аортального клапана и гипертрофическая кардиомиопатия).

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) начальная доза препарата Перинева® должна быть подобрана в соответствии с КК и затем – в зависимости от терапевтического ответа. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации ионов калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, развивающаяся в начальном периоде терапии ингибиторами АПФ, может привести к ухудшению функции почек. У таких пациентов иногда отмечались случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ отмечалось повышение сывороточных концентраций мочевины и креатинина, обратимое после отмены терапии. У пациентов с реноваскулярной гипертензией на фоне терапии ингибиторами АПФ существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов должно начинаться под тщательным медицинским наблюдением, с малых доз препарата и при дальнейшем адекватном подборе дозы. В течение первых недель терапии препаратом Перинева® необходимо отменить диуретические средства и регулярно контролировать функцию почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией при наличии ранее не выявленной почечной недостаточности, особенно при сопутствующей терапии диуретиками, отмечалось незначительное и временное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови. В этом случае рекомендуется уменьшение дозы препарата Перинева® и/или отмена диуретического средства.

Пациенты на гемодиализе

У пациентов, находящихся на диализе с использованием высокопроточных мембран, и принимающих одновременно ингибиторы АПФ, было отмечено несколько случаев развития стойких, угрожающих жизни анафилактических реакций. При необходимости проведения гемодиализа необходимо использовать другой тип мембран.

Трансплантация почек

Опыт применения периндоприла у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки отсутствует.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Редко у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, в т.ч. периндоприл, развивались ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани. Это состояние может развиться в любой момент лечения. При развитии ангионевротического отека лечение должно немедленно быть прекращено, пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов. Ангионевротический отек губ и лица обычно не требует лечения; для уменьшения выраженности симптомов можно применить антигистаминные средства. Ангионевротический отек языка, голосовой щели или гортани может привести к летальному исходу. При развитии ангионевротического отека необходимо немедленно подкожно ввести эпинефрин (адреналин) и обеспечить проходимость дыхательных путей.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, имеется более высокий риск развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции во время проведения процедуры афереза ЛПНП

У пациентов при назначении ингибиторов АПФ на фоне проведения процедуры афереза ЛПНП с помощью декстран-сульфатной абсорбции, в редких случаях возможно развитие анафилактической реакции. Рекомендуется временная отмена ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время курса десенсибилизации (например, ядом перепончатокрылых), в очень редких случаях возможно развитие угрожающих жизни анафилактических реакций. Рекомендуется временная отмена ингибитора АПФ до начала каждой процедуры десенсибилизации.

Печеночная недостаточность

Во время терапии ингибиторами АПФ иногда возможно развитие синдрома, который начинается с холестатической желтухи и затем прогрессирует до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. Если во время приема ингибитора АПФ появляется желтуха или наблюдается повышение активности печеночных ферментов, ингибитор АПФ следует немедленно отменить, а пациент должен находиться под тщательным наблюдением. Также необходимо провести соответствующее обследование.

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия

У пациентов на фоне терапии ингибиторами АПФ были отмечены случаи развития нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. При нормальной функции почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко. Препарат Перинева® необходимо с очень большой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (например, СКВ, склеродермией), одновременно получающих иммунодепрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, а также при комбинировании всех перечисленных факторов, особенно при существующем нарушении функции почек. У таких пациентов возможно развитие тяжелых инфекций, не поддающихся интенсивной антибиотикотерапии. При проведении терапии препаратом Перинева® у пациентов с вышеперечисленными факторами рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови и предупреждать пациента о необходимости информировать врача о появлении любых симптомов инфекции.

У пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отмечены единичные случаи развития гемолитической анемии.

Негроидная раса

Риск развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы, возможно, из-за большей распространенности низкорениновых состояний в популяции данной группы пациентов с артериальной гипертензией.

Кашель

На фоне терапии ингибиторами АПФ может развиться упорный, непродуктивный кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, состояние которых требует обширного хирургического вмешательства или анестезии препаратами, вызывающими артериальную гипотензию, ингибиторы АПФ, включая периндоприл, могут блокировать образование ангиотензина II при компенсаторном высвобождении ренина. За сутки до хирургического вмешательства терапию ингибиторами АПФ необходимо отменить. Если ингибитор АПФ отменить невозможно, то артериальная гипотензия, развивающаяся по описанному механизму, может быть скорректирована увеличением ОЦК.

Гиперкалиемия

На фоне терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл, у некоторых пациентов может повышаться концентрация ионов калия в крови. Риск гиперкалиемии повышен у пациентов с почечной и/или сердечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом и у пациентов, применяющих калийсберегающие диуретики, препараты калия или другие препараты, вызывающие гиперкалиемию (например, гепарин). При необходимости одновременного назначения указанных препаратов, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в первые несколько месяцев терапии ингибиторами АПФ необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Литий

Не рекомендуется совместный прием препаратов лития и периндоприла.

Калийсберегающие диуретики, препараты, содержащие калий, калийсодержащие продукты и пищевые добавки

Не рекомендуется применять совместно с ингибиторами АПФ.

Лактоза

Таблетки Перинева® содержат лактозу. Поэтому пациентам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы lapp или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо учитывать возможность развития артериальной гипотензии или головокружения, которые могут повлиять на управление автотранспортом и работу с техническими средствами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия), почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревога, кашель.

Лечение: при выраженном снижении АД – придать пациенту горизонтальное положение с приподнятыми ногами и провести мероприятия по восполнению ОЦК, по возможности – в/в введение ангиотензина II и/или в/в введение катехоламинов. При развитии выраженной брадикардии, не поддающейся лекарственной терапии (в т.ч. атропином), показана установка искусственного водителя ритма (пейсмейкера). Необходимо контролировать жизненно важные функции и содержание креатинина и электролитов в сыворотке крови. Периндоприл может быть удален из системного кровотока методом гемодиализа. Необходимо избегать использования высокопроточных полиакрилнитриловых мембран.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Диуретические средства

У пациентов, принимающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или натрия, в начале терапии ингибиторами АПФ может развиться чрезмерная артериальная гипотензия. Риск развития чрезмерной артериальной гипотензии можно уменьшить путем отмены диуретика, внутривенного введения 0.9% раствора натрия хлорида, а также назначая ингибитор АПФ в более низких дозах. Дальнейшее повышение дозы периндоприла должно осуществляться с осторожностью.

Калийсберегающие диуретики, препараты, содержащие калий, калийсодержащие продукты и пищевые добавки

Обычно на фоне терапии ингибиторами АПФ концентрация калия в сыворотке крови остается в пределах нормальных значений, но у некоторых пациентов может развиваться гиперкалиемия. Комбинированное применение ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или калийсодержащих продуктов и пищевых добавок может вызывать гиперкалиемию. Поэтому не рекомендуется комбинировать периндоприл с этими препаратами. Назначать эти комбинации следует только в случае гипокалиемии, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя концентрацию ионов калия в сыворотке крови.

Литий

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ возможно развитие обратимого повышения концентраций лития в сыворотке крови и литиевой токсичности. При одновременном применении ингибиторов АПФ с тиазидными диуретиками возможно дополнительно повышать концентрацию лития в сыворотке крови и увеличивать риск развития его токсических эффектов. Одновременное применение периндоприла и лития не рекомендуется. При необходимости такой комбинированной терапии она проводится под регулярным контролем концентрации лития в сыворотке крови.

НПВС, в т.ч. ацетилсалициловая кислота в дозах от 3 г/сут и выше

Терапия НПВС может ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Кроме этого, НПВС и ингибиторы АПФ обладают аддитивным эффектом в отношении повышения концентрации ионов калия в сыворотке крови, что может спровоцировать ухудшение функции почек. Этот эффект обычно обратим. В редких случаях может развиться острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с уже существующим нарушением функции почек, например, у пациентов пожилого возраста или на фоне обезвоживания организма.

Другие антигипертензивные препараты и вазодилататоры

При одновременном применении периндоприла с другими антигипертензивными средствами возможно усиление антигипертензивного эффекта периндоприла. Одновременное использование нитроглицерина, других нитратов или вазодилататоров может привести к дополнительному гипотензивному эффекту.

Гипогликемические средства

Одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь) может усилить гипогликемический эффект, вплоть до развития гипогликемии. Как правило, данный феномен возникает в первые недели комбинированной терапии у пациентов с почечной недостаточностью.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические средства, бета-адреноблокаторы и нитраты

Периндоприл можно комбинировать с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитическими средствами и бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства (нейролептики)/средства для общей анестезии (общие анестетики)

Совместное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению гипотензивного эффекта.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивное действие ингибиторов АПФ. При назначении подобной комбинации следует регулярно оценивать эффективность ингибиторов АПФ.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

☆ПЕРСЕН® (PERSEN®)

VALERIAN, MELISSA, PEPPERMINT

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** темно-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
экстракт валерианы (сухой)	50 мг
экстракт мелиссы (сухой)	25 мг
экстракт мяты перечной (сухой)	25 мг

Вспомогательные вещества: тальк, магния стеарат, кросповидон, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза.

Состав оболочки: гидроксипропилцеллюлоза (Hypromellose, Pharmacoat), тальк, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, повидон, сахароза, кремния диоксид коллоидный, кальция карбонат, титана диоксид, краситель коричневый 75, глицерол, воск E Hoechst (Capol 600).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

ПЕРСЕН®
Успокаивает
40 таблеток
SANDOZ
a Novartis company

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Седативный препарат растительного происхождения. Оказывает седативное и спазмолитическое действие.

Экстракт корневищ с корнями валерианы вызывает умеренно выраженный седативный эффект.

Экстракт мелиссы и экстракт мяты перечной оказывают седативное и спазмолитическое действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Действие препарата является результатом совокупного действия его компонентов, поэтому проведение кинетических наблюдений не представляется возможным; все вместе компоненты не могут быть прослежены с помощью маркеров или биоисследований. По этой же причине невозможно обнаружить метаболиты препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- повышенная нервная возбудимость;
- бессонница;
- раздражительность.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь, запивая водой, независимо от приема пищи.

Взрослым и детям старше 12 лет при *повышенной нервной возбудимости, раздражительности* назначают по 2-3 таб. Препарат принимают 2-3 раза/сут. При *бессоннице* – по 2-3 таб. за 30 мин-1 ч перед сном. Максимальная суточная доза составляет 12 таб.

При прекращении лечения синдрома отмены не возникает.

Не следует применять препарат непрерывно более 1.5-2 месяцев.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции (гиперемия, кожная сыпь, периферические отеки, аллергический дерматит), бронхоспазм, при длительно; при длительном применении – запор.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы;
- артериальная гипотензия;
- холангит, желчекаменная болезнь и другие заболевания желчевыводящих путей;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности и в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с ГЭРБ возможно ухудшение симптомов.

Если во время применения препарата симптомы сохраняются или утяжеляются, следует проконсультироваться с врачом.

Не следует применять препарат непрерывно более 1.5-2 месяцев.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: однократный прием 20 г корневищ с корнями валерианы (приблизительно 103 таб.) может вызвать ощущение усталости, спазмы в желудке, ощущение сжатия в груди, головокружение, тремор рук, расширение зрачков, которые могут пройти самостоятельно в течение 24 ч.

Лечение: рекомендуется промывание желудка; при необходимости проводят симптоматическую терапию.

При явлениях передозировки пациент должен обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении препарата с другими лекарственными средствами, угнетающими ЦНС (в т.ч. снотворными препаратами, гипотензивными средствами центрального действия, анальгетиками), возможно усиление действия на ЦНС (может потребоваться коррекция доз).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

☆ПЕРЬЕТА™ (PERJETA)

PERTUZUMAB

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
производитель
Roche Diagnostics GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачной или опалесцирующей бесцветной или слегка коричневатого цвета жидкости.

	1 фл.
пертузумаб	420 мг

Вспомогательные вещества: L-гистидин – 43.5 мг, уксусная кислота ледяная – 9.2 мг, сахароза – 575.1 мг, полисорбат 20 – 2.8 мг, вода д/и – до 14 мл.

14 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Перьета™
концентрат для приготовления раствора для инфузий
пертузумаб
420 мг / 14 мл
1 флакон
Roche
Перьета™
концентрат для приготовления раствора для инфузий
пертузумаб
420 мг / 14 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат. Пертузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с отвечающим за димеризацию внеклеточным субдоменом II HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2 типа). Связывание пертузумаба с субдоменом II блокирует процесс лиганд-зависимой гетеродимеризации HER2 с другими белками семейства HER, включая EGFR (рецептор эпидермального фактора роста человека), HER3 (рецептора эпидермального фактора роста человека 3 типа) и HER4 (рецептора эпидермального фактора роста человека 4 типа). Таким образом, пертузумаб ингибирует лиганд-инициированную передачу внутриклеточных сигналов по двум основным сигнальным путям: путь митоген-активированной протеинкиназы (МАР) и путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Угнетение данных сигнальных путей способно привести к остановке роста клеток и апоптозу, соответственно. Кроме того, пертузумаб способствует активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Молекулярная масса пертузумаба составляет около 148 кДа, и ожидается, что, как и другие моноклональные антитела, пертузумаб практически не проникает через ГЭБ.

Пертузумаб в виде моноагента ингибирует пролиферацию клеток опухоли человека. Показано усиление противоопухолевой активности пертузумаба на моделях ксенотрансплантатов с гиперэкспрессией HER2 при его применении в комбинации с трастузумабом.

Иммуногенность

Приблизительно у 6.2% больных, получавших терапию трастузумабом в комбинации с доцетакселом, и у 2.8% больных, получавших трастузумаб в комбинации с доцетакселом и пертузумабом, были обнаружены антимоноклональные антитела (АТА). Однозначная связь образования антител к пертузумабу с развитием анафилактической реакции/реакции гиперчувствительности не была установлена ни у одного из пациентов.

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, методология проведения анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Исходя из этих соображений, сравнение частоты обнаружения антител к пертузумабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Изучалась фармакокинетика пертузумаба после в/в введения в различных дозах (от 2 до 25 мг/кг) у пациентов с различными видами опухоли.

Всасывание

Пертузумаб вводится в/в. Другие пути введения препарата не изучались.

Распределение

После в/в введения объем распределения в центральной камере (V_c) составляет 3.07 л и приблизительно равен объему плазмы. Значения V_c и V_d в равновесном состоянии свидетельствуют о том, что распределение происходит только в плазме и внеклеточной жидкости.

Метаболизм

Метаболизм пертузумаба не изучался. Как и другие антитела, пертузумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Выведение

$T_{1/2}$ приблизительно равен 17.2 сут. Клиренс пертузумаба составляет приблизительно 0.239 л/сут и не зависел от дозы и показания.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические параметры не зависят от возраста, пола и этнической принадлежности (японская и другие этнические группы).

Начальная концентрация альбумина и величина истиной массы тела (величина, характеризующая массу тела за вычетом массы жировой ткани) оказывают незначительное влияние на клиренс пертузумаба, при этом необходимость коррекции дозы пертузумаба в зависимости от начальной концентрации альбумина или массы тела отсутствует.

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов пожилого (≥65 лет) и старческого (≥75 лет) возраста не проводилось. По результатам популяционного анализа, возраст не оказывает влияния на фармакокинетические параметры пертузумаба.

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. По результатам популяционного анализа, почечная недостаточность легкой (КК 60-90 мл/мин), средней (КК 30-60 мл/мин) и тяжелой степени (КК<30 мл/мин) не оказывает влияния на экспозицию пертузумаба. Однако данные для пациентов почечной недостаточностью средней и тяжелой степени ограничены.

Изучение фармакокинетики пертузумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось.

ПОКАЗАНИЯ

Метастатический или местно-рецидивирующий, неоперабельный рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

– в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при отсутствии ранее проводимого лечения или при прогрессировании заболевания после проведения адъювантной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

До начала лечения препаратом Перьета™ необходимо провести тестирование на опухолевую экспрессию HER2. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа и/или степень амплификации ≥2.0 по результатам гибридизации in situ (ISH). Следует использовать точные и валидированные методы тестирования.

Препарат Перьета™ вводят только в/в капельно. Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя. Длительность инфузии при введении первой дозы составляет 60 мин. Если первая инфузия переносится хорошо, последующие можно проводить на протяжении 30-60 мин.

Перьета™: *нагрузочная доза* – 840 мг в виде в/в капельной инфузии в течение 60 мин. Далее через 3 недели и каждые 3 недели препарат вводят в *поддерживающей дозе* 420 мг в виде в/в капельной инфузии в течение 30-60 мин.

Трастузумаб: при применении в комбинации с препаратом Перьета™ *нагрузочная доза* трастузумаба - 8 мг/кг массы тела в виде в/в капельной инфузии в течение 90 мин; *поддерживающая доза* - 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели в виде в/в капельной инфузии в течение 30-90 мин. Поддерживающую дозу вводят через 3 недели после нагрузочной.

Доцетаксел: при применении в комбинации с препаратом Перьета™ рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 в виде в/в инфузии, после этого препарат следует вводить в той же дозе каждые 3 недели. При хорошей переносимости в первом цикле доза доцетаксела может быть увеличена до 100 мг/м^2 в последующих циклах.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности лечение препаратом Перьета™ следует прекратить.

Если пропуск в плановом введении пертузумаба составил менее 6 недель, следует как можно быстрее ввести препарат в дозе 420 мг в виде 30-60 минутной внутривенной капельной инфузии, не ожидая следующего планового введения.

Если перерыв во введении пертузумаба составил 6 недель и более, следует ввести препарат в начальной дозе 840 мг в виде 60 минутной внутривенной капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в дозе 420 мг каждые 3 недели в виде 30-60 минутной внутривенной инфузии.

Коррекция доз

Снижение дозы препарата Перьета™ не рекомендуется.

Препарат Перьета™ следует отменить в случае, если отменено лечение трастузумабом. При отмене доцетаксела лечение препаратом Перьета™ и трастузумабом можно продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Снижение дозы трастузумаба не рекомендуется.

Указания по модификации дозы доцетаксела представлены в инструкции по медицинскому применению доцетаксела.

Нарушение функции левого желудочка

Введение препарата Перьета™ и трастузумаба должно быть приостановлено как минимум на 3 недели в следующих случаях:

- снижение ФВЛЖ до уровня ниже 40%;
- значения ФВЛЖ 40-45% при снижении ФВЛЖ на >10% по отношению к значениям, наблюдавшимся до лечения.

Возобновить лечение препаратом Перьета™ и трастузумабом можно в том случае, если ФВЛЖ восстановится до уровня >45% или 40-45% при снижении на <10% по отношению к значениям, наблюдавшимся до лечения.

Если по данным повторной оценки через 3 недели ФВЛЖ не увеличится или произойдет ее дальнейшее снижение, лечение препаратом Перьета™ и трастузумабом следует отменить, если только польза от их применения в каждом конкретном случае не превосходит риск.

Инфузионные реакции

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата при развитии инфузионной реакции. Инфузию следует прервать немедленно при развитии серьезной реакции гиперчувствительности.

Особые указания по дозированию

Коррекция дозы у **пациентов пожилого и старческого возраста** не требуется.

Эффективность и безопасность препарата Перьета™ у **пациентов с нарушением функции почек** не изучались.

Эффективность и безопасность препарата Перьета™ у **пациентов с нарушением функции печени** не изучались.

Эффективность и безопасность препарата Перьета™ у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлены.

Приготовление раствора для инфузий

Препарат Перьета™ несовместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности препарата Перьета™. Препарат Перьета™ следует разводить только в 0.9% растворе натрия хлорида. Препарат Перьета™ нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Перьета™ совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полиолефина.

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях. Препарат Перьета™ не содержит антимикробных консервантов. В связи с этим необходимо принять меры предосторожности для сохранения стерильности приготовленного раствора для инфузий.

Из флакона (флаконов) следует отобрать весь жидкий концентрат и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Концентрация готового раствора составляет приблизительно 3.36 мг/мл (840 мг/250 мл) для нагрузочной и 1.68 мг/мл (420 мг/250 мл) для поддерживающей дозы.

Затем инфузионный пакет необходимо осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением препарат следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления.

В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 ч при температуре 2-8°C, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролированных и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата Перьета™ в комбинации с трастузумабом и доцетакселом *наиболее часто (> 50%):* диарея, алопеция и нейтропения.

Побочные реакции 3-4-й степени тяжести по классификации Национального института рака National Cancer Institute CommonTerminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE) (версия 3), которые наблюдались наиболее часто (>10%): нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения.

Наиболее тяжелой и клинически значимой побочной реакцией, наблюдавшейся с *частотой < 10%*, было нарушение функции левого желудочка, в т.ч. симптоматическая систолическая дисфункция левого желудочка (застойная сердечная недостаточность).

Ниже представлены побочные реакции, о которых сообщалось при изучении применения препарата Перьета™ в комбинации с трастузумабом и доцетакселом. Поскольку препарат Перьета™ применяли в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, точная причинно-следственную взаимосвязь между побочными реакциями и конкретным препаратом не установлена. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000) и очень редко (<1/10 000), включая единичные случаи.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – нейтропения, анемия, лейкопения, фебрильная нейтропения (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита.

Нарушения психики: очень часто – бессонница.

Со стороны нервной системы: очень часто – периферическая невропатия, головная боль, извращение вкуса, головокружение.

Со стороны органа зрения: очень часто – повышенное слезоотделение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – нарушение функции левого желудочка, в т.ч. застойная сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка; часто – плевральный выпот.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, тошнота, рвота, запор, стоматит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция, сыпь, патология ногтей, зуд, сухость кожи; часто – паронихий.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – миалгия, артралгия.

Общие реакции: очень часто – повышенная утомляемость, астения, периферические отеки, воспаление слизистых оболочек различной локализации, повышение температуры тела, присоединение вторичных инфекций (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит).

После отмены доцетаксела все побочные реакции наблюдались с меньшей частотой (<10%, за исключением диареи, инфекций верхних дыхательных путей, сыпи, головной боли и утомляемости (>10%)).

Инфузионные реакции, реакции гиперчувствительности/анафилаксия

Любые побочные реакции, развитие которых произошло в процессе инфузии или в день инфузии, были отнесены к инфузионным реакциям. После введения только препарата Перьета™ большинство инфузионных реакций имели легкую или среднюю степень тяжести и наблюдались приблизительно у 20% пациентов. Наиболее частыми инфузионными реакциями (>1.5%) были тошнота, повышение температуры тела, диарея, озноб, утомляемость и головная боль.

После одновременного введения препарата Перьета™, трастузумаба и доцетаксела, начиная со второго цикла терапии, наиболее частыми (>1.5%) инфузионными реакциями были алопеция, тошнота, снижение аппетита, утомляемость, запор, диарея, стоматит и лекарственная гиперчувствительность.

Общая частота явлений гиперчувствительности/анафилаксии составила 9.1% после одновременного введения трастузумаба и доцетаксела и 10.8% после одновременного введения препарата Перьета™, трастузумаба и доцетаксела; из данных явлений 2.5% и 2% характеризовались 3-й и 4-й степенью тяжести по классификации NCI-CTCAE, версия 3, соответственно. В общей сложности у 2 пациентов после одновременного введения трастузумаба и доцетаксела и у 4 пациентов после одновременного введения препарата Перьета™, трастузумаба и доцетаксела развилась анафилаксия. Большинство реакций гиперчувствительности были легкой или средней степени тяжести и разрешались после соответствующего лечения. По результатам анализа реакций гиперчувствительности при изменении режимов дозирования препаратов, установлено, что явления гиперчувствительности были связаны с инфузиями доцетаксела.

Изменения лабораторных показателей

Частота случаев снижения числа нейтрофилов 3-4-й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE, версия 3, была приблизительно одинаковой при применении комбинации трастузумаба и доцетаксела одновременно с препаратом Перьета™ и без него.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к пертузумабу и к другим компонентам препарата;
- значения фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до лечения ≤50%;
- застойная сердечная недостаточность в анамнезе;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения препарата Перьета™, за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии;
- предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м^2;
- нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не изучались);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью: снижение ФВЛЖ до уровня <50% на фоне предшествующей адъювантной терапии трастузумабом; предшествующее лечение антрациклинами или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки; состояния, которые способны нарушать функцию левого желудочка; при нарушениях функции почек.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) противопоказано.

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, и женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат, на фоне применения препарата Перьета™ и в течение 6 месяцев после введения последней дозы, должны использовать эффективные методы контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение препаратом Перьета™ следует проводить только под наблюдением онколога. На фоне применения препаратов, блокирующих активность HER2, включая препарат Перьета™, наблюдалось *снижение ФВЛЖ*. Применение препарата Перьета™ в комбинации с трастузумабом и доцетакселом не сопровождалось повышением частоты симптоматической систолической дисфункции левого желудочка или снижения ФВЛЖ, по сравнению с применением только трастузумаба и доцетаксела. Однако у пациентов, ранее получавших антрациклины или лучевую терапию на область грудной клетки, риск снижения ФВЛЖ может быть выше.

ФВЛЖ следует оценить перед применением препарата Перьета™ и регулярно (например, каждые 3 месяца) определять на фоне лечения для того, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в пределах нормальных значений, установленных в данном учреждении. Если ФВЛЖ составляет менее 40% или 40-45% при снижении на ≥10% от исходного уровня до лечения, применение препарата Перьета™ и трастузумаба следует приостановить. Если после повторной оценки, проведенной в период приблизительно 3 недель, ФВЛЖ не улучшится или произойдет ее дальнейшее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Перьета™ и трастузумаба, если только не будет решено, что преимущества их применения для конкретного пациента превосходят риск.

При применении препарата Перьета™ возможно развитие *инфузионных реакций и реакций гиперчувствительности.* При введении препарата Перьета™ следует тщательно наблюдать за пациентом на протяжении первой инфузии и в течение 60 мин после ее окончания, а также на протяжении последующих инфузий и в течение 30 мин после их окончания. При развитии клинически значимой реакции на инфузию следует замедлить скорость инфузии или прервать ее и провести соответствующие лечебные мероприятия. Тщательное наблюдение за пациентом и оценка его состояния рекомендуются до полного разрешения симптомов. У пациентов с тяжелыми инфузионными реакциями следует оценить необходимость полной отмены препарата, с учетом степени тяжести наблюдавшейся реакции и характера ответа на лечение, назначенного в связи с нежелательной реакцией.

Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности проводится в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами не изучалось. При развитии некоторых побочных реакций, в частности, головокружения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Максимальная переносимая доза препарата Перьета™ не установлена. Однократные дозы, превышающие 25 мг/кг (1727 мг), не изучались.

Лечение: в случае передозировки необходимо внимательно наблюдать за пациентами с целью обнаружения признаков или симптомов побочных реакций и назначения соответствующего симптоматического лечения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Симптомов фармакокинетического взаимодействия между препаратом Перьета™ и трастузумабом, доцетакселом, гемцитабином, эрлотинибом, капецитабином не обнаружено.

Фармацевтическая совместимость

Препарат Перьета™ несовместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности препарата Перьета™.

Препарат Перьета™ нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Перьета™ совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полиолефина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

ПЕТЕХА (РЕТЕНА)

PROTIONAMIDE

зарегистрировано
RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
произведено
FATOL ARZNEIMITTEL
subsidiary of RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желто-оранжевого цвета, с насечкой на одной стороне.

	1 таб.
протионамид	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 81.4 мг, кополивидон – 4.3 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 4.3 мг, кросповидон – 8.6 мг, магния стеарат – 1.4 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 5.4 мг, титана диоксид – 1.3 мг, желто-оранжевый S – 1.1 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 2.4 мг.

100 шт. – контейнеры пластиковые (1) – пачки картонные.

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

ПИКОВИТ® (PIKOVIT)

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

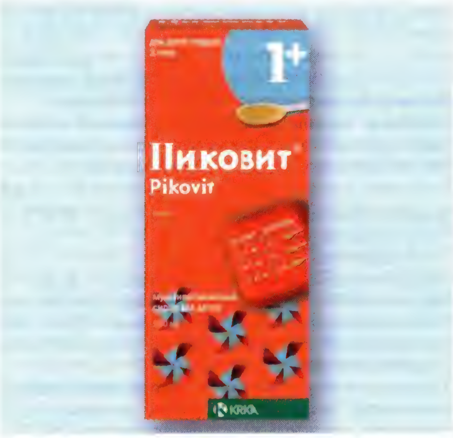
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Сироп для детей*** в виде густой, вязкой жидкости, от светло-желтого до коричневато-оранжевого цвета, с запахом цитрусовых и кислым вкусом; допустимо присутствие едва видимых включений.

	5 мл
ретинол (в форме пальмитата) (вит. A)	900 МЕ
колекальциферол (вит. D_3)	100 МЕ
аскорбиновая кислота (вит. C)	50 мг
тиамина гидрохлорид (вит. B_1)	1 мг
рибофлавин (в форме натрия фосфата) (вит. B_2)	1 мг
декспантенол (D-пантенол) (вит. B_5)	2 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	600 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	1 мкг
никотинамид (вит. PP)	5 мг

Вспомогательные вещества: агар, камедь трагакантовая, сахароза, декстроза (глюкоза) жидкая, масло апельсиновое, ароматизатор грейпфрутовый, ароматизатор апельсиновый, полисорбат 80 (твин 80), лимонной кислоты моногидрат, краситель пунцовый (Понсо 4R) (E124), натрия бензоат, вода очищенная.

150 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозирующей ложкой – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Поливитаминный препарат. Содержит комплекс витаминов, являющихся важными факторами метаболических процессов в организме.

Ретинол (витамин A) участвует в синтезе различных веществ (белков, липидов, мукополисахаридов) и обеспечивает нормальную функцию кожи, слизистых оболочек, а также органа зрения.

Колекальциферол (витамин D_3) играет важную роль в поддержании баланса кальция и фосфора в организме. При его недостатке в костной ткани уменьшается содержание кальция (остеопороз).

Тиамин (витамин B_1) нормализует деятельность сердца и способствует нормальному функционированию нервной системы.

Рибофлавин (витамин B_2) способствует регенерации тканей, в т.ч. клеток кожи.

Пиридоксин (витамин B_6) способствует поддержанию структуры и функции костей, зубов, десен; оказывает влияние на эритропоэз, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) участвует в эритропоэзе, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамины группы B участвуют в образовании различных ферментов, которые регулируют обмен веществ в организме.

Аскорбиновая кислота (витамин C) участвует в окислении ряда биологически активных веществ, регуляции обмена в соединительной ткани, углеводного обмена, свертываемости крови и регенерации тканей, стимулирует образование стероидных гормонов, нормализует проницаемость капилляров. Витамин C повышает устойчивость организма к инфекциям, снижает воспалительные реакции.

Никотинамид (витамин PP) и D-пантенол (витамин B_5) – коферменты, участвующие в метаболизме белка, синтезе жирных кислот и холестерина, продуцировании энергии и необходимы для нормального функционирования ЦНС.

ПОКАЗАНИЯ

Препарат применяют у детей в качестве профилактического средства при состояниях, сопровождающихся повышенным потребности в витаминах:
- переутомление у детей школьного возраста;
- повышенная физическая и нервно-психическая нагрузка;
- при отсутствии аппетита и нерегулярном, неполноценном или однообразном рационе питания;
- в период выздоровления после перенесенных заболеваний, для повышения сопротивляемости организма к инфекционным и простудным заболеваниям.

В составе комплексной терапии при применении химиотерапевтических средств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь.

Детям в возрасте от 1 до 3 лет рекомендуется назначать по 1 чайной ложке сиропа 2 раза/сут (10 мл сиропа в сутки).

Детям в возрасте от 4 до 6 лет – по 1 чайной ложке сиропа 3 раза/сут (15 мл сиропа в сутки).

Детям в возрасте от 7 до 14 лет – по 1 чайной ложке 3-4 раза/сут (15-20 мл сиропа в сутки).

Сироп можно давать с ложечки или смешивать с чаем, соком или фруктовым пюре.

При отсутствии аппетита сироп следует применять ежедневно в течение 1 месяца. Повторный курс приема – через 1-3 месяца, необходимость уменьшения или увеличения интервала между курсами врач решает индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

При применении Пиковита не следует превышать рекомендованную суточную дозу. При случайном приеме высокой дозы требуется немедленная консультация врача.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет (Пиковит® сироп для детей содержит 3 г сахара в 5 мл сиропа);
- гипервитаминоз A и D;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

На фоне применения возможно окрашивание мочи в желтый цвет, что не имеет клинического значения и объясняется наличием в препарате рибофлавина.

Не рекомендуется принимать Пиковит® совместно с другими препаратами, содержащими витамины.

5 мл сиропа Пиковит® содержит 3.3 г сахарозы, 0.7 г глюкозы, поэтому препарат не рекомендован детям с врожденной непереносимостью глюкозы и фруктозы, с синдромами мальабсорбции глюкозы/галактозы и дефицита сахаразы/изомальтазы.

Препарат содержит азокраситель E124, который может вызвать реакцию повышенной чувствительности с астматическим компонентом. Подобные реакции чаще отмечаются у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте.

Бензойная кислота обладает слабораздражающим действием на кожу и слизистые оболочки.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки препаратом отмечено не было.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Витамин C усиливает действие и побочные эффекты противомикробных средств из группы сульфаниламидов (в т.ч. появление кристаллов в моче).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

VIDAL
VIDAL
VIDAL

ПИКОВИТ® ФОРТЕ (PIKOVIT FORTE)

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** от светло-оранжевого до темно-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые; допускаются вкрапления.

	1 таб.
ретинола пальмитат концентрат* (вит. A)	2.94 мг
α-токоферола ацетат 50% гранулят** (вит. E)	30 мг
колекальциферол концентрат*** (вит. D_3)	400 мкг
аскорбиновая кислота (вит. C)	60 мг
тиамина мононитрат (вит. B_1)	1.5 мг
рибофлавин (вит. B_2)	1.7 мг
кальция пантотенат (вит. B_5)	10 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	2 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	400 мкг
цианокобаламин 0.1% в маннитоле (вит. B_{12})	6 мг
никотинамид (вит. PP)	20 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, аспартам, ароматизатор Мандарин, полисорбат 80, глицерол, масло касторовое, мальтитол (в процессе производства используется мальтитол в виде 75% раствора), магния стеарат, воск эмульсионный (Капол Фарма 600), повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, титана диоксид (E171), бетакаротен (E160a).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

* ретинола пальмитат концентрат, масляная форма, синтетический (1.7 Mio МЕ/г) содержит: ретинола пальмитат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол.

** α-токоферола ацетат 50% гранулят содержит: 50% DL-α-токоферол в желатино-углеводной матрице.

*** колекальциферол концентрат, масляная форма, (1 Mio МЕ/г) содержит: колекальциферол, DL-α-токоферол, триглицериды среднецепочные жирных кислот.

ПИНОСОЛ® (PINOSOL)

зарегистрировано
ZENTIVA a.s. (Словацкая Республика)
произведено
ФАРМАК ОАО (Украина)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный*** в виде прозрачной бесцветной или со слегка желтоватым оттенком маслянистой жидкости со специфическим запахом.

	1 л
масло сосны горной	35 г
масло мяты	10 г
масло эвкалиптовое	5 г
α-токоферола ацетат	15 г
тимол	300 мг

Вспомогательные вещества: триглицериды среднецепочные – до 1 л.

10 мл – флаконы темного стекла (1) с насосом-дозатором и адаптером под назальное впрыскивание – пачки картонные.

ПИНОСОЛ
от насморка
СПРЕЙ
назальный
10 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоконгестивное средство растительного происхождения. Оказывает противовоспалительное, противоотечное действие, уменьшает вязкость секрета слизистой оболочки дыхательных путей. Проявляет антибактериальную активность в отношении некоторых штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий (Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Micrococcus luteus, Bacillus cereus, Escherichia coli), а также противогрибковый эффект в отношении дрожжевых и плесневых грибов (Candida ablicans, Aspergillus niger).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В соответствии с Международной конвенцией (EMEAHMPWG11/99) при проведении клинических исследований препаратов растительного происхождения не требуется изолированное исследование фармакокинетических параметров.

ПОКАЗАНИЯ

- острые и хронические риниты неаллергической этиологии;
- ринофарингит;
- инфекционно-воспалительные заболевания слизистой оболочки носа и носоглотки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат впрыскивают по 1 дозе в каждый носовой ход 3-6 раз/сут, в зависимости от выраженности воспалительного процесса. Для этого снимают предохранительный колпачок насоса-дозатора, легким нажатием пальцев впрыскивают препарат и закрывают насос-дозатор предохранительным колпачком.

Перед применением препарата после снятия защитного колпачка насоса-дозатора следует легким нажатием пальцев сделать 2 пробных впрыскивания (не в нос!).

Курс лечения составляет 10 дней. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В редких случаях: аллергические реакции, легкое жжение, зуд, отечность слизистой оболочки носовой полости.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аллергический ринит;
- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные по безопасности применения препарата Пиносол® при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не предоставлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала лечения препаратом Пиносол® необходимо проверить индивидуальную реакцию пациента на препарат после однократной его инстилляции в нос. В случае развития аллергических реакций прием препарата следует отменить.

После использования следует всегда закрывать насос-дозатор колпачком.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени явления передозировки не наблюдались.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте, при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

ПИНОСОЛ® (PINOSOL)

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA a.s. (Словацкая Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли назальные*** в виде прозрачной жидкости от синего до зелено-синего цвета, с ментолово-эвкалиптовым запахом.

	10 г (1 фл.)
масло сосны обыкновенной	375.2 мг
масло эвкалиптовое	50 мг
тимол	3.2 мг
α-токоферола ацетат	170 мг
масло мяты перечной	100 мг
гвайазулен	2 мг

Вспомогательные вещества: бутилгидроксианизол – 1.2 мг, эфиры макрогола и глицеридов абрикосового масла (лабрафил M-1944-CS) – 1 г, масло растительное – 8.2985 г.

10 мл – флаконы коричневого стекла с резиновой пипеткой с крышкой (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь назальная*** белого цвета, прозрачная, с запахом эфирных масел.

	10 г
масло сосны обыкновенной	685 мг
масло эвкалиптовое	432.5 мг
α-токоферола ацетат	288.5 мг
тимол	21.75 мг
левоментол	72.25 мг

Вспомогательные вещества: вазелин белый – 5.499 г, воск белый – 2 г, макрогола и глицеридов абрикосового масла эфиры (лабрафил M-1944-CS) – 1 г, бутилгидроксианизол – 1 мг.

10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ПИПОЛЬФЕН® (PIPOLPHEN®)

PROMETHAZINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный или с зеленым оттенком, без или почти без запаха.

	1 мл	**1 амп.**
прометазина гидрохлорид	25 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: гидрохинон – 0.4 мг, калия дисульфит – 1.5 мг, натрия сульфит безводный – 2 мг, натрия хлорид – 14 мг, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы бесцветного стекла с точкой излома и синим кодовым кольцом (5) – упаковки ячейковые пластиковые (2) – пачки картонные.

ПИРАНТЕЛ (PYRANTEL)

PYRANTEL

зарегистрировано и произведено
OXFORD Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
пирантела памоат	720 мг,
что соответствует содержанию пирантела	250 мг

Вспомогательные вещества: желатин – 5 мг, крахмал кукурузный – 59 мг, магния стеарат – 10 мг, натрия карбоксиметилкрахмал – 6 мг, тальк очищенный – 10 мг.

3 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

3 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.

Антигельминтное средство
3 таблетки
OXFORD
ПИРАНТЕЛ
ТАБЛЕТКИ 250 мг

Суспензия для приема внутрь желтого цвета, гомогенная.

	5 мл
пирантела памоат	735 мг,
что соответствует содержанию пирантела	250 мг

Вспомогательные вещества: сорбиновая кислота – 5 мг, сахароза – 1150 мг, ксантановая камедь – 7.5 мг, метилпарабен – 5 мг, пропилпарабен – 3 мг, сорбитол 70% р-р – 1 мл, полисорбат 80 – 0.025 мг, шоколадный ароматизатор S 2761 – 0.1 мл (пропиленгликоль, вода, краситель карамель, натуральные, идентичные натуральным и искусственные ароматические вещества), ароматизатор "мороженое" – 0.015 мг (пропиленгликоль, вода, краситель карамель, натуральные, идентичные натуральным и искусственные ароматические вещества), вода очищенная – q.s. до 5 мл.

15 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерным колпачком – пачки картонные.

15 мл
ПИРАНТЕЛ
СУСПЕНЗИЯ
для приема внутрь
250 мг/5 мл
OXFORD

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ПИРАФАТ (PYRAFAT)

PYRAZINAMIDE

зарегистрировано
RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
произведено
FATOL ARZNEIMITTEL
subsidiary of RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с насечкой на одной стороне.

	1 таб.
пиразинамид	500 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 17 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, кремния диоксид коллоидный – 9 мг, кросповидон – 15 мг, кроскармеллоза – 15 мг, кополивидон – 9.25 мг, гидроксипропилметилцеллюлоза – 8.75 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 3.43 мг, титана диоксид – 1.52 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 1.72 мг.

100 шт. – контейнеры полипропиленовые (1) – пачки картонные.

⋆ПЛАВИКС® (PLAVIX®)

CLOPIDOGREL

зарегистрировано
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

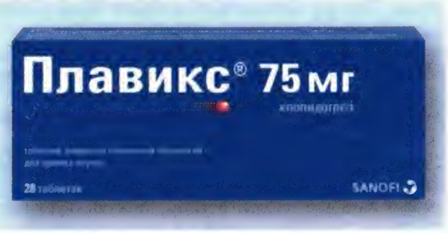
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, с гравировкой "75" на одной стороне и "I 171" – на другой.

	1 таб.
клопидогрела гидросульфат (форма II)	97.875 мг,
что соответствует содержанию клопидогрела	75 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 68.925 мг, макрогол 6000 – 34 мг, целлюлоза микрокристаллическая (с низким содержание воды, 90 мкм) – 31 мг, гипролоза низкозамещенная – 12.9 мг, масло касторовое гидрогенизированное – 3.3 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид (E171), триацетин, краситель железа оксид красный (E172)) – 7.5 мг, воск карнаубский – следы.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегант. Представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с $P2Y_{12}$-рецептором тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса гликопротеина IIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. Благодаря необратимому связыванию тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ в течение всего оставшегося срока своей жизни (примерно 7-10 дней), а восстановление нормальной функции тромбоцитов происходит со скоростью, соответствующей скорости обновления тромбоцитов.

Агрегация тромбоцитов, вызванная агонистами, отличными от АДФ, также ингибируется за счет блокады усиленной активации тромбоцитов высвобождаемым АДФ.

Т.к. образование активного метаболита происходит при участии изоферментов системы P450, некоторые из которых отличаются полиморфизмом или ингибируются другими препаратами, не у всех пациентов возможно адекватное подавление тромбоцитов.

При ежедневном приеме клопидогрела в дозе 75 мг с первого же дня приема отмечается значительное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое постепенно увеличивается в течение 3-7 дней и затем выходит на постоянный уровень (при достижении равновесного состояния). В равновесном состоянии агрегация тромбоцитов подавляется в среднем на 40-60%. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов и время кровотечения постепенно возвращаются к исходному уровню в среднем в течение 5 дней.

Клопидогрел способен предотвращать развитие атеротромбоза при любых локализациях атеросклеротического поражения сосудов, в частности, при поражениях церебральных, коронарных или периферических артерий.

Клиническое исследование ACTIVE-A, показало, что у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имели, как минимум, один фактор риска развития сосудистых осложнений, но были неспособны принимать непрямые антикоагулянты, клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (по сравнению с приемом только одной ацетилсалициловой кислоты) уменьшал частоту вместе взятых инсульта, инфаркта миокарда, системной тромбоэмболии вне ЦНС или сосудистой смерти, в большей степени за счет уменьшения риска развития инсульта. Эффективность приема клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой выявлялась рано и сохранялась до 5 лет. Уменьшение риска крупных сосудистых осложнений в группе пациентов, принимавших клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, было в основном за счет большего уменьшения частоты инсультов. Риск развития инсульта любой тяжести при приеме клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой снижался, а также имелась тенденция к снижению частоты развития инфаркта миокарда в группе, получавшей лечение клопидогрелом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, но не наблюдалось различий в частоте тромбоэмболии вне ЦНС или сосудистой смерти. Кроме того, прием клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой уменьшал общее количество дней госпитализации по сердечно-сосудистым причинам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При однократном и повторном приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро абсорбируется.

После приема внутрь в разовой дозе 75 мг средние значения C_{max} неизмененного клопидогрела в плазме крови достигается примерно через 45 мин и составляет примерно 2.2-2.5 нг/мл. По данным экскреции метаболитов клопидогрела с мочой его абсорбция составляет примерно 50%.

Распределение

In vitro клопидогрел и его основной циркулирующий в крови неактивный метаболит обратимо связываются с белками плазмы крови (98% и 94% соответственно). Данная связь является ненасыщаемой в широком диапазоне концентраций.

Метаболизм

Клопидогрел интенсивно метаболизируется в печени. In vitro и in vivo клопидогрел метаболизируется двумя путями: первый – через эстеразы и последующий гидролиз с образованием неактивного производного карбоксильной кислоты (85% от циркулирующих метаболитов), второй – через изоферменты системы цитохрома P450. Вначале клопидогрел метаболизируется до 2-оксо-клопидогрела, являющегося промежуточным метаболитом. Последующий метаболизм 2-оксо-клопидогрела приводит к образованию активного метаболита клопидогрела – тиольного производного клопидогрела. In vitro метаболизм по этому пути осуществляется при участии изоферментов CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 и CYP2B6. Активный тиольный метаболит клопидогрела, который был выделен в исследованиях in vitro, быстро и необратимо связывается с рецепторами тромбоцитов, блокируя, таким образом, агрегацию тромбоцитов.

C_{max} активного метаболита клопидогрела после приема его нагрузочной дозы 300 мг в 2 раза превышает C_{max} после 4 дней приема поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. При этом при приеме 300 мг клопидогрела C_{max} достигается в течение приблизительно 30-60 мин.

Выведение

В течение 120 ч после приема внутрь человеком ^{14}C-меченного клопидогрела около 50% радиоактивности выделяется с мочой и приблизительно 46% – с калом. После однократного приема внутрь в дозе в 75 мг $T_{1/2}$ клопидогрела составляет примерно 6 ч. После в однократной дозе и повторных дозах $T_{1/2}$ основного циркулирующего неактивного метаболита составляет 8 ч.

Фармакогенетика

С помощью изофермента CYP2C19 образуются как активный метаболит, так и промежуточный метаболит – 2-оксо-клопидогрел. Фармакокинетика и антиагрегантное действие активного метаболита клопидогрела, при исследовании агрегации тромбоцитов ex vivo, варьируют в зависимости от генотипа изофермента CYP2C19. Аллель гена CYP2C19*1 соответствует полностью функциональному метаболизму, тогда как аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются нефункциональными. Аллели генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 являются причиной снижения метаболизма у большинства представителей европеоидной (85%) и монголоидной расы (99%). Другие аллели, с которыми связывается отсутствие или снижение метаболизма, встречаются реже и включают, но не ограничиваются аллелями генов CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8. Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19, должны обладать двумя указанными выше аллелями гена с потерей функции. Опубликованные частоты встречаемости фенотипов лиц с низкой активностью изофермента CYP2C19 составляют у лиц европеоидной расы 2%, у лиц негроидной расы 4% и у китайцев 14%. Для определения имеющегося у пациента генотипа изофермента CYP2C19 существуют соответствующие тесты.

По данным перекрестного исследования (40 добровольцев) и по данным мета-анализа шести исследований (335 добровольцев), в которые входили лица с очень высокой, высокой, промежуточной и низкой активностью изофермента CYP2C19, каких-либо существенных различий в экспозиции активного метаболита и в средних значениях ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ) (индуцированной АДФ) у добровольцев с очень высокой, высокой и промежуточной активностью изофермента CYP2C19 выявлено не было. У добровольцев с низкой активностью изофермента CYP2C19 экспозиция активного метаболита снижалась по сравнению с добровольцами с высокой активностью изофермента CYP2C19.

Когда добровольцы с низкой активностью изофермента CYP2C19 получали схему лечения 600 мг нагрузочная доза/150 мг поддерживающая доза (600 мг/150 мг), экспозиция активного метаболита была выше, чем при приеме схемы лечения 300 мг/75 мг. Кроме этого, ИАТ было подобно таковому в группах пациентов с более высокой интенсивностью метаболизма с помощью изофермента CYP2C19, получавших схему лечения 300 мг/75 мг. Однако в исследованиях с учетом клинических исходов режим дозирования клопидогрела для пациентов этой группы (пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19) пока не установлен.

Проведенные до настоящего времени клинические исследования не имели достаточного объема выборки для выявления различий в клиническом исходе у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика активного метаболита клопидогрела у пациентов пожилого возраста, детей, пациентов с заболеваниями почек и печени не изучена.

ПОКАЗАНИЯ

Предотвращение атеротромботических осложнений:

- у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), с ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев), с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий;
- у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST(нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
- у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболизиса (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии):

- у пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией), которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослые и пациенты пожилого возраста с нормальной активностью изофермента CYP2C19

Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий

Препарат назначают в дозе 75 мг 1 раз/сут.

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)

Лечение препаратом Плавикс® следует начать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать в дозе 75 мг 1 раз/сут (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг/сут). Поскольку применение ацетилсалициловой кислоты в более высоких дозах связано с увеличением риска кровотечений, рекомендуемая при этом показании доза ацетилсалициловой кислоты, не превышает 100 мг. Оптимальная продолжительность лечения официально не определена. Данные клинических исследований поддерживают прием препарата до 12 месяцев, а максимальный благоприятный эффект наблюдался к 3 месяцу лечения.

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST)

Плавикс® назначают однократно в дозе 75 мг 1 раз/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У **пациентов в возрасте старше 75 лет** лечение Плавиксом следует начинать без приема нагрузочной дозы. Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недель. Эффективность применения комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты при этом показании свыше 4-х недель не изучалась.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия)

Плавикс® назначают 1 раз/сут в дозе 75 мг. В комбинации с клопидогрелом следует начинать и затем продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг/сут).

Пропуск приема очередной дозы

Если прошло менее 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, а затем в следующие дозы принимать в обычное время.

Если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то пациент должен принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Режим применения препарата в более высоких дозах (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг 1 раз/сут ежедневно) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. Однако в настоящий момент в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для пациентов с его сниженным метаболизмом из-за генетически обусловленной низкой активности изофермента CYP2C19.

Особые группы пациентов

У добровольцев пожилого возраста (старше 75 лет) при сравнении с молодыми добровольцами не было получено различий по показателям агрегации тромбоцитов и времени кровотечения. **Пациентам пожилого возраста** коррекция дозы не требуется.

После повторных приемов клопидогрела в дозе 75 мг/сут у **пациентов с тяжелым поражением почек (КК от 5 до 15 мл/мин)** ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения было подобным таковому у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Кроме этого, у всех пациентов была хорошая переносимость препарата.

После приема клопидогрела в суточной дозе 75 мг ежедневно в течение 10 дней у **пациентов с тяжелым поражением печени** ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов было подобным таковому у здоровых добровольцев. Среднее время кровотечения было также сопоставимо в обеих группах.

Пациенты различной этнической принадлежности. Распространенность аллелей генов изофермента

CYP2C19, отвечающих за промежуточный и сниженный метаболизм клопидогрела до его активного метаболита различается у представителей различных этнических групп. Имеются лишь ограниченные данные для представителей монголоидной расы по оценке влияния генотипа изофермента CYP2C19 на клинические проявления.

Пациенты женского и мужского пола. В небольшом сравнительном исследовании фармакодинамических свойств клопидогрела у мужчин и женщин, у женщин наблюдалось меньшее ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, но различий в удлинении времени кровотечения не было. В большом контролируемом исследовании CAPRIE (клопидогрел в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с риском развития ишемических осложнений), частота клинических исходов, других побочных действий и отклонений от нормы клинико-лабораторных показателей была одинаковой как у мужчин, так и у женщин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность клопидогрела была исследована более чем у 44 000 пациентов, в т.ч. более чем у 12 000 пациентов, получавших лечение в течение года или более. В целом переносимость клопидогрела в дозе 75 мг/сут в исследовании CAPRIE соответствовала переносимости ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 325 мг/сут, независимо от возраста, пола и расовой принадлежности пациентов. Ниже перечислены клинически значимые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся в пяти больших клинических исследованиях: CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A.

Кровотечения и кровоизлияния

Сравнение монотерапии клопидогрелом и АСК

В клиническом исследовании CAPRIE общая частота всех кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составила 9.3%. Частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой: 1.4% и 1.6%, соответственно.

В целом частота развития желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел, и у пациентов, принимавших АСК, составляла 2% и 2.7%, соответственно, в т.ч. частота желудочно-кишечных кровотечений, потребовавших госпитализации, составляла 0.7% и 1.1%, соответственно.

Общая частота кровотечений другой локализации при приеме клопидогрела по сравнению с приемом АСК была выше (7.3% против 6.5%, соответственно). Однако частота тяжелых кровотечений при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0.6% или 0.4%, соответственно). Наиболее часто сообщалось о развитии следующих кровотечений: пурпура/кровоподтеки, носовое кровотечение. Реже сообщалось о развитии гематом, гематурии и глазных кровоизлияний (главным образом, конъюнктивальных).

Частота внутричерепных кровоизлияний при применении клопидогрела и АСК была сопоставимой (0.4% или 0.5%, соответственно).

Сравнение комбинированной терапии клопидогрел+АСК и плацебо+АСК

В клиническом исследовании CURE у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК, наблюдалось увеличение частоты развития больших кровотечений (3.7% против 2.7%), и малых кровотечений (5.1% против 2.4%). В основном, источниками больших кровотечений являлись ЖКТ и места пункции артерий.

Частота развития угрожающих жизни кровотечений у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК, достоверно не различалась (2.2% и 1.8%, соответственно), частота развития фатальных кровотечений была одинаковой (0.2% при обоих видах терапии).

Частота возникновения не угрожающих жизни больших кровотечений была достоверно выше у пациентов, принимавших клопидогрел+АСК, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо+АСК (1.6% и 1%, соответственно), но частота развития внутричерепных кровоизлияний была одинаковой (0.1% при обоих видах терапии).

Частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК зависела от дозы АСК (<100 мг – 2.6%; 100-200 мг – 3.5%; >200 мг – 4.9%), как и частота развития больших кровотечений в группе плацебо+АСК (<100 мг – 2.0%; 100-200 мг – 2.3%; >200 мг – 4%).

У пациентов, прекративших антитромбоцитарную терапию более чем за 5 дней до аортокоронарного шунтирования, не отмечалось учащения случаев развития больших кровотечений в течение 7 дней после вмешательства (4.4% в группе клопидогрел+АСК и 5.3% в группе плацебо+АСК). У пациентов, продолжавших антитромбоцитарную терапию в течение последних 5 дней перед аортокоронарным шунтированием, частота этих событий после вмешательства составляла 9.6% (в группе клопидогрел+АСК) и 6.3% (в группе плацебо+АСК).

В клиническом исследовании CLARITY частота больших кровотечений (определяемых, как внутричерепные кровотечения или кровотечения со снижением гемоглобина >5 г/дл) в обеих группах (клопидогрел+АСК и плацебо+АСК) была сопоставимой (1.3% против 1.1% в группе клопидогрел+АСК и группе плацебо+АСК, соответственно). Она была одинаковой в подгруппах пациентов, разделенных по исходным характеристикам и по видам фибринолитической терапии или гепаринотерапии.

Частота возникновения фатальных кровотечений (0.8% против 0.6%) и внутричерепных кровоизлияний (0.5% против 0.7%) при лечении клопидогрел+АСК и плацебо+АСК, соответственно, была низкой и сопоставимой в обеих группах лечения.

В клиническом исследовании COMMIT общая частота нецеребральных больших кровотечений или церебральных кровотечений была низкой и одинаковой (0.6% в группе клопидогрел+АСК и 0.5% в группе плацебо+АСК).

В клиническом исследовании ACTIVE-A частота развития больших кровотечений в группе клопидогрел+АСК была выше, чем в группе плацебо+АСК (6.7% против 4.3%, соответственно). Большие кровотечения в основном были внечерепными в обеих группах (5.3% против 3.5%), главным образом из ЖКТ (3.5% против 1.8%). В группе клопидогрел+АСК внутричерепных кровоизлияний было больше по сравнению с группой плацебо+АСК (1.4% против 0.8%, соответственно). Отсутствовали статистически значимые различия между этими группами лечения в частоте возникновения фатальных кровотечений (1.1%против 0.7%) и геморрагического инсульта (0.8% против 0.6%).

Со стороны системы кроветворения

В исследовании CAPRIE тяжелая нейтропения (<0.45×10^9/л) наблюдалась у 4 пациентов (0.04%), принимавших клопидогрел, и у 2 пациентов (0.02%), принимавших АСК.

У 2 из 9599 пациентов, принимавших клопидогрел, наблюдалось полное отсутствие нейтрофилов в периферической крови, которого не наблюдалось ни у одного из 9586 пациентов, принимавших АСК. Несмотря на то, что риск развития миелотоксического действия при приеме клопидогрела является достаточно низким, в случае если у пациента, принимающего клопидогрел, наблюдается повышение температуры или появляются другие признаки инфекции, следует обследовать пациента на предмет возможной нейтропении.

При лечении клопидогрелом в одном случае наблюдалось развитие апластической анемии.

Частота возникновения тяжелой тромбоцитопении (<80-10%) составила 0.2% у пациентов, принимавших клопидогрел и 0.1% у пациентов, принимавших АСК, сообщалось об очень редких случаях снижения числа тромбоцитов <30-10%.

В исследованиях CURE и CLARITY наблюдалось сопоставимое количество пациентов с тромбоцитопенией или нейтропенией в обеих группах лечения.

Другие клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT и ACTIVE-A

Частота нежелательных реакций, которые наблюдались во время проведения вышеуказанных клинических исследований представлена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), неизвестная частота (определить частоту возникновения побочного действия по имеющимся данным не представляется возможным).

Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение, парестезия; редко – вертиго.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия, боль в животе, диарея; нечасто – тошнота, гастрит, вздутие живота, запор, рвота, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки.

Дерматологические реакции: нечасто – сыпь, зуд.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – снижение количества тромбоцитов в периферической крови, лейкопения, снижение числа нейтрофилов в периферической крови, эозинофилия.

Со стороны свертывающей системы крови: нечасто – увеличение времени кровотечения.

Постмаркетинговый опыт применения препарата

Геморрагические нарушения: неизвестная частота – случаи серьезных кровотечений, преимущественно подкожных, скелетно-мышечных, глазных кровоизлияний (конъюнктивальных, в ткани и сетчатку глаза), кровотечения из дыхательных путей (кровохарканье, легочное кровотечение), носовых кровотечений, гематурии и кровотечений из послеоперационных ран и случаи кровотечений с летальным исходом (в особенности внутричерепных кровоизлияний, желудочно-кишечных кровотечений и забрюшинных кровоизлияний).

Со стороны системы кроветворения: неизвестная частота – агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия/панцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), приобретенная гемофилия А.

Аллергические реакции: неизвестная частота – анафилактоидные реакции, сывороточная болезнь; перекрестные аллергические и гематологические реакции с другими тиенопиридинами (такими как тиклопидин, празугрел).

Психические нарушения: неизвестная частота – спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: неизвестная частота – нарушения вкусового восприятия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: неизвестная частота – васкулит, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: неизвестная частота – бронхоспазм, интерстициальная пневмония, эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: неизвестная частота – колит (в т.ч. язвенный колит или лимфоцитарный колит), панкреатит, стоматит, гепатит (неинфекционный), острая печеночная недостаточность.

Дерматологические реакции: неизвестная частота – макуло-папулезная, эритематозная или эксфолиативная сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), синдром лекарственной гиперчувствительности, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными (DRESS-синдромом), экзема, плоский лишай.

Со стороны костно-мышечной системы: неизвестная частота – артралгия, артрит, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: неизвестная частота – гломерулонефрит.

Общие расстройства: неизвестная частота – лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные: неизвестная частота – отклонение от нормы лабораторных показателей функционального состояния печени, повышение концентрации креатинина в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение, например, кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние;
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не установлены);
- повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных компонентов препарата.

С *осторожностью* назначают препарат при умеренной печеночной недостаточности, при которой возможна предрасположенность к кровотечению (ограниченный клинический опыт применения); почечной недостаточности (ограниченный клинический опыт применения); при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений (в частности желудочно-кишечных или внутриглазных), и особенно при одновременном применении лекарственных препаратов, которые могут вызвать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (таких как АСК и НПВС); у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечений (из-за травмы, хирургического вмешательства или других патологических состояний), а также у пациентов получающих лечение АСК, гепарином, варфарином, ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa, НПВС, в т.ч. селективными ингибиторами ЦОГ-2, или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС); у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19; при указаниях в анамнезе на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины, такие как тиклопидин, празугрел (возможность перекрестных аллергических и гематологических реакций); после недавно перенесенного преходящего нарушения мозгового кровообращения или ишемического инсульта.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено ни прямых, ни непрямых неблагоприятных эффектов на течение беременности, эмбриональное развитие, роды и постнатальное развитие. Т.к. не всегда по результатам исследований на животных можно предсказать реакцию у человека, и вследствие отсутствия данных контролируемых клинических исследований по применению клопидогрела беременными женщинами, в качестве меры предосторожности не рекомендуется прием клопидогрела при беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, применение препарата настоятельно необходимо.

Период лактации (грудного вскармливания)

В исследованиях на крысах было показано, что клопидогрел и/или его метаболиты экскретируются в грудное молоко. Проникает ли клопидогрел в грудное молоко кормящей женщины, неизвестно. Т.к. многие лекарственные препараты могут выделяться с грудным молоком и оказывать неблагоприятное воздействие на грудного ребенка, то лечащий врач, исходя из важности применения препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей или прекратить применение препарата, или принимать препарата, но отказаться от грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении клопидогрелом, особенно в течение первых недель терапии и/или после инвазивных кардиологических процедур/хирургического вмешательства, необходимо вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет исключения признаков кровотечения, в т.ч. и скрытого.

В связи с риском развития кровотечения и гематологических побочных эффектов в случае появления в ходе лечения клинических симптомов, подозрительных на возникновение кровотечения, следует срочно сделать клинический анализ крови, определить АЧТВ, количество тромбоцитов, показатели функциональной активности тромбоцитов и провести другие необходимые исследования.

Клопидогрел, также как и другие антитромбоцитарные средства, следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения, связанный с травмами, хирургическими вмешательствами или другими патологическими состояниями, а также у пациентов, принимающих АСК, НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa.

Совместное применение клопидогрела с варфарином может усилить риск кровотечения, поэтому, следует соблюдать осторожность при совместном применении клопидогрела и варфарина.

При планируемых хирургических вмешательствах и при отсутствии необходимости антитромбоцитарного эффекта курс лечения клопидогрелом следует прекратить за 5-7 дней до операции.

Клопидогрел удлиняет время кровотечения, поэтому препарат следует применять с осторожностью у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию кровотечений (особенно, желудочно-кишечных и внутриглазных). Препараты, которые могут вызывать повреждения слизистой оболочки ЖКТ (такие как АСК, НПВС) у пациентов, получающих клопидогрел, следует применять с осторожностью.

Пациентов следует предупредить о том, что при приеме клопидогрела (одного или в комбинации с АСК) для остановки кровотечения может потребоваться больше времени, а также о том, что в случае возникновения у них необычного (по локализации или продолжительности) кровотечения, им следует сообщить об этом своему лечащему врачу. Перед любой предстоящей операцией и перед началом приема любого нового лекарственного препарата пациенты должны сообщать врачу (включая стоматолога) о приеме клопидогрела.

Очень редко после приема клопидогрела (иногда даже непродолжительного) были отмечены случаи развития тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), которая характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с либо неврологической симптоматикой, нарушениями функции почек или лихорадкой. ТТП является потенциально угрожающим жизни состоянием, требующим принятия неотложных мер, включая плазмаферез.

Было показано, что у пациентов с недавно перенесенным преходящим нарушением мозгового кровообращения или инсультом, имеющих высокий риск развития повторных ишемических осложнений, комбинация АСК и клопидогрела повышает частоту развития больших кровотечений. Поэтому такая комбинированная терапия должна проводиться с осторожностью и только в случае доказанной клинической пользы от ее применения.

Сообщалось о случаях развития приобретенной гемофилии при приеме клопидогрела. При подтвержденном изолированном увеличении АЧТВ, сопровождающемся или не сопровождающемся развитием кровотечения, следует рассмотреть вопрос о возможности развития приобретенной гемофилии. Пациенты с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должны прекратить применение клопидогрела и наблюдаться и лечиться специалистами по данному заболеванию.

У пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при приеме клопидогрела в обычно рекомендуемых дозах при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19. Имеются тесты для определения генотипа CYP2C19, которые могут быть использованы для помощи в выборе терапевтической стратегии. Рассматривается вопрос о применении клопидогрела в более высоких дозах у пациентов с низкой активностью CYP2C19.

У пациентов следует собирать анамнез на предмет имевшихся ранее аллергических и/или гематологических реакций на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, празугрел), т.к. сообщалось о наличии перекрестных аллергических и/или гематологических реакций между тиенопиридинами. Тиенопиридины могут вызвать умеренные и тяжелые аллергические реакции (такие как сыпь, ангионевротический отек) или гематологические реакции (такие как тромбоцитопения и нейтропения). Пациенты, у которых ранее наблюдались аллергичесикие и/или гематологические реакции на один из препаратов группы тиенопиридинов могут иметь повышенный риск развития подобных реакций на другой препарат из этой группы. Рекомендуется мониторинг перекрестных аллергических и/или гематологических реакций.

В период лечения необходимо контролировать функциональную активность печени. При тяжелых поражениях печени следует учитывать риск развития геморрагического диатеза.

Применение клопидогрела не рекомендуется при остром инсульте с давностью менее 7 дней (т.к. отсутствуют данные по его применению при этом состоянии).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат Плавикс® не оказывает существенного влияния на способность к управлению автотранспортом или занятиям другими потенциально опасными видами деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: удлинение времени кровотечения и последующие осложнения в виде развития кровотечений.

Лечение: при возникновении кровотечения должна быть проведена соответствующая терапия. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Хотя прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут не изменял фармакокинетику варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) или МНО у пациентов, длительно получающих лечение варфарином, одновременный прием клопидогрела увеличивает риск кровотечения в связи с его независимым дополнительным влиянием на свертываемость крови. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном приеме варфарина и клопидогрела.

Применение блокаторов GPIIb/IIIa-рецепторов совместно с клопидогрелом требует осторожности у пациентов, имеющих повышенный риск развития кровотечения (при травмах и хирургических вмешательствах или других патологических состояниях).

АСК не изменяет ингибирующего эффекта клопидогрела на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, но клопидогрел потенцирует влияние АСК на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, одновременный с клопидогрелом прием АСК по 500 мг 2 раза/сут в течение 1 дня не вызывал существенного увеличения времени кровотечения, вызываемого приемом клопидогрела. Между клопидогрелом и АСК возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое приводит к повышению риска кровотечения. Поэтому при их одновременном применении следует соблюдать осторожность, хотя в клинических исследованиях пациенты получали комбинированную терапию клопидогрелом и АСК до 1 года.

По данным клинического исследования, проведенного с участием здоровых добровольцев, при приеме клопидогрела не требовалось изменения дозы гепарина и не изменялось его антикоагулянтное действие. Одновременное применение гепарина не изменяло антиагрегантного эффекта клопидогрела. Между препаратом Плавикс® и гепарином возможно фармакодинамическое взаимодействие, которое может увеличивать риск развития кровотечений (при данной комбинации требуется осторожность).

Безопасность совместного применения клопидогрела, фибрин-специфических или фибрин-неспецифических тромболитических препаратов и гепарина была изучена у пациентов с острым инфарктом миокарда. Частота клинически значимых кровотечений была аналогична той, которая наблюдалась в случае совместного применения тромболитических средств и гепарина с АСК.

В клиническом исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, совместное применение клопидогрела и напроксена увеличивало скрытые потери крови через ЖКТ. Однако в связи с отсутствием исследований по взаимодействию клопидогрела с другими НПВС в настоящее время неизвестно, имеется ли повышенный риск желудочно-кишечных кровотечений при приеме клопидогрела вместе с другими НПВС (назначение НПВС, в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2, совместно с клопидогрелом требует осторожности).

Т.к. СИОЗС нарушают активацию тромбоцитов и увеличивают риск развития кровотечения, одновременное применение СИОЗС с клопидогрелом должно проводиться с осторожностью.

Другие лекарственные взаимодействия

Т.к. клопидогрел метаболизируется с образованием активного метаболита частично при участии изофермента CYP2C19, применение препаратов, ингибирующих данный изофермент, может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Клиническое значение этого взаимодействия не установлено. В качестве меры предосторожности следует избегать одновременного применения с клопидогрелом сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19. Сильными и умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 являются омепразол, эзомепразол, флувоксамин, флуоксетин, моклобемид, вориконазол, флуконазол, тиклопидин, ципрофлоксацин, циметидин, карбамазепин, окскарбазепин, хлорамфеникол.

Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом ингибиторов протоновой помпы, являющихся сильными или умеренными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразол, эзомепразол). Если ингибиторы протоновой помпы должны приниматься одновременно с клопидогрелом, следует использовать ингибитор протоновой помпы с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол и лансопразол.

Был проведен ряд клинических исследований с клопидогрелом и другими одновременно назначаемыми препаратами с целью изучения возможного фармакодинамического и фармакокинетического взаимодействия, которые показали следующее:

- при применении клопидогрела совместно с атенололом, нифедипином или с обоими препаратами одновременно клинически значимого фармакодинамического взаимодействия не наблюдалось;
- одновременное применение фенобарбитала, циметидина и эстрогенов не оказало существенного влияния на фармакодинамику клопидогрела;
- фармакокинетические показатели дигоксина и теофиллина не изменялись при их совместном применении с клопидогрелом;
- антацидные средства не уменьшали абсорбцию клопидогрела;
- фенитоин и толбутамид можно с безопасностью применять одновременно с клопидогрелом (исследование CAPRIE). Маловероятно, что клопидогрел может влиять на метаболизм других лекарственных препаратов, таких как фенитоин и толбутамид, а также НПВС, которые метаболизируются при участии изофермента CYP2C9.

В клинических исследованиях не было выявлено клинически значимого нежелательного взаимодействия клопидогрела с ингибиторами АПФ, диуретиками, β-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, гиполипидемическими средствами, коронарными вазодилататорами, гипогликемическими средствами (в т.ч. инсулином), противоэпилептическими средствами, препаратами для гормонозаместительной терапии, с блокаторами GPIIb/IIIa-рецепторов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

ПЛАГРИЛ® (PLAGRIL)

CLOPIDOGREL

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с тиснением "С 127" на одной стороне.

	1 таб.
клопидогрела гидросульфат	97.875 мг,
что соответствует содержанию клопидогрела	75 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 112) – 211.125 мг, маннитол – 58 мг, кроскармеллоза натрия – 12 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, магния стеарат – 4 мг.

Состав оболочки: опадрай розовый 03B54202 (гипромеллоза – 62.5%, титана диоксид – 30.6%, макрогол 400 – 6.25%, краситель железа оксид красный – 0.65%) – 13.475 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

ПЛАКСАТ (PLAXAT)

OXALIPLATIN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)
или ACTAVIS ITALY S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого или почти белого цвета спрессованная или пористая масса, или кусочки.

	1 фл.
оксалиплатин	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 450 мг.

Флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого или почти белого цвета спрессованная или пористая масса, или кусочки.

	1 фл.
оксалиплатин	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 900 мг.

Флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

ПЛАЦЕНТА КОМПОЗИТУМ (PLACENTA COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Placenta suis (плацента суис) D6	22 мкл
Embryo suis (эмбрио суис) D8	22 мкл
Vena suis (вена суис) D8	22 мкл
Arteria suis (артерия суис) D10	22 мкл
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D10	22 мкл
Hyрophysis suis (гипофизис суис) D10	22 мкл
Secale cornutum (секале корнутум) D4	22 мкл
Acidum sarcolacticum (Acidum L(+)lacticum) (ацидум сарколяктикум (ацидум L(+)ляктикум)) D4	22 мкл
Nicotiana tabacum (Tabacum) (никотиана табакум (табакум)) D10	22 мкл
Strophanthus gratus (Strophanthus) (строфантус гратус (строфантус)) D6	22 мкл
Aesculus hippocastanum (Aesculus) (эскулюс гиппокастанум (эскулюс)) D4	22 мкл
Melilotus officinalis (мелилотус оффициналис) D6	22 мкл
Cuprum sulfuricum (купрум сульфурикум) D6	22 мкл
Natrium pyruvicum (натриум пирувикум) D8	22 мкл
Barium carbonicum (бариум карбоникум) D13	22 мкл
Plumbum jodatum (плюмбум йодатум) D18	22 мкл
Vipera berus (випера берус) D10	22 мкл
Solanum nigrum (солянум нигрум) D6	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

ПЛОГРЕЛЬ (PLOGREL)

CLOPIDOGREL

зарегистрировано и произведено
OXFORD Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

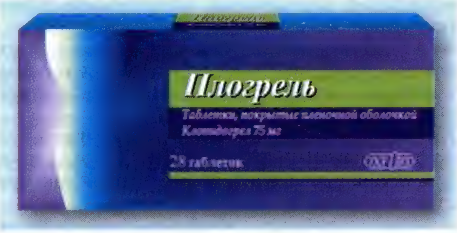
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской, без запаха или почти без запаха; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
клопидогрела гидросульфат	100.8 мг,
что соответствует содержанию клопидогрела	75 мг

Вспомогательные вещества: повидон К30 – 6 мг, кроскармеллоза натрия – 5 мг, лактозы моногидрат – 50.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 50 мг, масло касторовое гидрогенизированное – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый – 3 мг (титана диоксид – 12%, гипромеллоза – 32%, тальк – 39%, макрогол – 17%), титана диоксид – 3 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегант. Избирательно уменьшает связывание аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов гликопротеина IIb/IIIa под действием АДФ, ослабляя агрегацию тромбоцитов.

Уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, предотвращая их активацию свободным АДФ, не влияет на активность ФДЭ. Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней).

Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы 400 мг. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) развивается через 4-7 дней постоянного приема в дозе 50-100 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7-10 дней).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После однократного приема и при курсовом приеме внутрь в дозе 75 мг/сут клопидогрел быстро всасывается. Абсорбция и биодоступность – высокая. Однако концентрация исходного вещества в плазме низкая и через 2 ч после приема не достигает предела измерения (0.025 мкг/л).

Связывание с белками плазмы – 98-94%.

Является пролекарством.

Метаболизм

Клопидогрел быстро метаболизируется в печени. Активный метаболит в крови не обнаруживается. Основной определяемый метаболит – неактивное производное карбоксиловой кислоты, время достижения C_{max} которого после повторного приема внутрь в дозе 75 мг достигается через 1 ч, C_{max} – около 3 мг/л.

Выведение

Около 50% препарата выводится почками и приблизительно 46% кишечником в течение 120 ч после введения. $T_{1/2}$ основного метаболита после разового и повторного приема составляет 8 ч. Концентрации выделяемых почками метаболитов – 50%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрация основного метаболита в плазме после приема в дозе 75 мг/сут ниже у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 5-15 мл/мин) по сравнению с больными с хронической почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми лицами.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий;
- в комбинации с ацетилсалициловой кислотой для профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST при возможности проведения тромболитической терапии;
- в комбинации с ацетилсалициловой кислотой для профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в т.ч. у больных, подвергающихся стентированию.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Для *профилактики тромботических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или окклюзией периферических артерий* назначают по 75 мг 1 раз/сут. У больных с инфарктом миокарда лечение можно начинать с первых дней по 35-й день инфаркта миокарда, а у больных с ишемическим инсультом – в сроки от 7 дней до 6 месяцев после ишемического инсульта.

Для *профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)* начинают с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем принимают по 75 мг/сут (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг/сут, рекомендуемая доза – 100 мг/сут). Максимальный благоприятный эффект наступает через 3 мес. Курс лечения – до 1 года.

Для *профилактики тромботических осложнений при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST)* назначают по 75 мг/сут с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы в комбинации с ацетилсалициловой кислотой и тромболитиками (или без тромболитиков).

Комбинированную терапию начинают как можно раньше после появления симптомов и продолжают в течение, по крайней мере, 4 недель.

У **пациентов старше 75 лет** лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы.

У пациентов с генетически обусловленным снижением функции изофермента CYP2C19 возможно уменьшение эффекта клопидогрела. Оптимальный режим дозирования у таких пациентов не установлен.

Опыт применения у **пациентов с хронической почечной недостаточностью или умеренной степенью печеночной недостаточности** ограничен.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кровотечение – наиболее частая реакция, которая встречается на протяжении первого месяца приема препарата. Случаи сильного кровотечения зарегистрированы у пациентов, принимающих клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой или клопидогрел с ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Частота побочных эффектов определена согласно следующим критериям: очень часто (>1/10), часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая единичные случаи). В пределах каждого класса частот нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Со стороны органов кроветворения: нечасто – тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия; редко – нейтропения, в т.ч. выраженная; очень редко – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, анемия в т.ч. апластическая, панцитопения, агранулоцитоз, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения.

Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение, парестезии, внутричерепное кровотечение, в т.ч. с летальным исходом; очень редко – спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны органов чувств: нечасто – кровоизлияние в конъюнктиву, сетчатку глаза; редко – вертиго; очень редко – нарушение вкуса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – васкулит, снижение АД.

Со стороны свертывающей системы крови: часто – гематома; очень редко – тяжелые кровотечения, кровотечение из операционной раны.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – носовое кровотечение; очень редко – бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, легочное кровотечение, кровохарканье.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, боль в животе, диспепсия, кровотечение из ЖКТ; нечасто – язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит, рвота, тошнота, запор, метеоризм; редко – забрюшинное кровотечение; очень редко – панкреатит, колит, в т.ч. язвенный или лимфоцитарный, стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит, нарушение функциональных проб печени, кровотечение из ЖКТ с летальным исходом.

Дерматологические реакции: часто – подкожные кровоизлияния; нечасто – кожная сыпь, зуд, пурпура; очень редко – эритематозная сыпь, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, экзема, красный плоский лишай.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – гемартроз, артрит, артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – гематурия; очень редко – гломерулонефрит, гиперкреатининемия.

Аллергические реакции: очень редко – ангионевротический отек, крапивница, анафилактические реакции, сывороточная болезнь.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – удлинение времени кровотечения, нарушения функциональных проб печени, повышение концентрации креатинина крови.

Прочие: очень редко – повышение температуры тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая печеночная недостаточность;
- острое кровотечение (в т.ч. пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при умеренной печеночной недостаточности, хронической почечной недостаточности, патологических состояниях, повышающих риск развития кровотечения (в т.ч. травма, операции), склонности к кровотечениям, одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты, варфарина, НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), гепарина, ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, наследственном снижении функции изофермента CYP2C19.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ввиду отсутствия данных не следует применять клопидогрел при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.

Клопидогрел следует применять с осторожностью у пациентов с риском выраженного кровотечения при травме, хирургическом вмешательстве, у пациентов, имеющих повреждения, склонные к кровотечению (особенно желудочно-кишечные и внутриглазные), а также у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. За пациентами необходимо тщательно наблюдать для выявления любых признаков кровотечения, в т.ч. скрытого, особенно на протяжении первых недель применения препарата и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургических операций. Одновременное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется, так как оно может усилить кровотечение.

В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.

Больных следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения клопидогрела (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или без нее) кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае кровотечения. Больные должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства.

После приема клопидогрела тромботическая тромбоцитопеническая пурпура обнаруживалась очень редко, иногда после кратковременного применения. Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, нарушением функции почек или лихорадкой. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – потенциально смертельное состояние, требующее немедленного лечения, в т.ч. с применением плазмафереза.

Из-за отсутствия данных клопидогрел нельзя рекомендовать при острых (менее 7 дней) ишемических инсультах.

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому этим больным клопидогрел следует назначать с осторожностью.

При тяжелых нарушениях функции печени следует помнить о риске развития геморрагического диатеза, опыт применения препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени, ограничен, поэтому этим пациентам клопидогрел следует назначать с осторожностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Клопидогрел может вызвать побочные эффекты со стороны нервной системы (головная боль, головокружение, системное головокружение, спутанность сознания, галлюцинации), которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и на занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: удлинение времени кровотечения и последующие геморрагические осложнения.

Лечение: при обнаружении кровотечения проводят симптоматическую гемостатическую терапию. Не обнаружено антидотов фармацевтической активности клопидогрела. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременный прием варфарина с клопидогрелом может увеличить интенсивность кровотечений, поэтому применение этой комбинации не рекомендуется.

Назначение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, ацетилсалициловой кислоты, гепарина совместно с клопидогрелом повышает риск развития кровотечений.

При одновременном применении с НПВС может повышаться риск кровотечений.

Одновременный прием с ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, омепразол) не рекомендуется.

Активный метаболит клопидоргела ингибирует активность изофермента CYP2C9, в результате чего могут повышаться концентрации фенитоина, толбутамида и НПВС в плазме.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОКСФОРД ЛАБОРАТОРИЗ Пвт. Лтд.
Представительство в России
119571 Москва
26 Бакинских Комиссаров ул. 9, оф. 117
Тел./Факс: (495) 935-81-52

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ПОЛИОКСИДОНИЙ®
(POLYOXIDONIUM®)

AZOXIMER BROMIDE

зарегистрировано и произведено
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения в виде пористой массы от белого с желтоватым оттенком до желтого цвета; препарат гигроскопичен и светочувствителен.

	1 фл.
азоксимера бромид (полиоксидоний®)	3 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бета-каротен.

4.5 мг – флаконы стеклянные (5) – пачки картонные.
4.5 мг – флаконы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
4.5 мг – флаконы стеклянные (5) в комплекте с растворителем (0.9% р-р натрия хлорида – амп. 5 шт.) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения в виде пористой массы от белого с желтоватым оттенком до желтого цвета; препарат гигроскопичен и светочувствителен.

	1 фл.
азоксимера бромид (полиоксидоний®)	6 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бета-каротен.

9 мг – флаконы стеклянные (5) – пачки картонные.
9 мг – флаконы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
9 мг – флаконы стеклянные (5) в комплекте с растворителем (0.9% р-р натрия хлорида – амп. 5 шт.) – пачки картонные.

НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ
ПОЛИОКСИДОНИЙ®
Азоксимера бромид
лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения
3 мг
5 флаконов
Стерильно
020411

НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ
ПОЛИОКСИДОНИЙ®
Азоксимера бромид
лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения
6 мг
5 флаконов
Стерильно
130711

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуномодулирующий препарат.

Полиоксидоний® обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия препарата Полиоксидоний® является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования.

Полиоксидоний® восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, ожогами, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применения химиотерапевтических средств, цитостатиков, стероидных гормонов.

Наряду с иммуномодулирующим действием, Полиоксидоний® обладает выраженной детоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Указанные свойства определяются структурой и высокомолекулярной природой препарата Полиоксидоний®. Включение его в комплексную терапию онкологических больных уменьшает интоксикацию на фоне химио- и лучевой терапии, в большинстве случаев позволяет проводить стандартную терапию без изменения схемы в связи с развитием инфекционных осложнений и побочных эффектов (миелосупрессия, рвота, диарея, цистит, колит и другие).

Применение препарата Полиоксидоний® на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, бронхолитиков, ГКС, удлинить срок ремиссии.

Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Биодоступность препарата при в/м введении составляет 89%. После в/м введения время достижения C_{max} в плазме крови составляет 40 мин.

Распределение

Быстро распределяется во всех органах и тканях. Период полураспределения в организме (быстрая фаза) составляет 0.44 ч.

Метаболизм и выведение

В организме препарат гидролизуется до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками.

$T_{1/2}$ (медленная фаза) составляет – 36.2 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Коррекция иммунитета у взрослых и детей от 6 месяцев.

У взрослых в комплексной терапии:

- хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний, не поддающихся стандартной терапии в стадии обострения и в стадии ремиссии;
- острых и хронических вирусных и бактериальных инфекций (в т.ч. урогенитальных инфекционно-воспалительных заболеваний);
- туберкулеза;
- острых и хронических аллергических заболеваний (в т.ч. поллиноза, бронхиальной астмы, атопического дерматита), осложненных хронической рецидивирующей бактериальной и вирусной инфекцией;
- в онкологии в процессе и после химио- и лучевой терапии для снижения иммуносупрессивного, нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов;
- для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы);
- ревматоидного артрита, длительно леченного иммунодепрессантами;
- при осложненном ОРЗ течении ревматоидного артрита;
- для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений;
- для профилактики гриппа и ОРЗ.

У детей в комплексной терапии:

- острых и хронических воспалительных заболеваний, вызванных возбудителями бактериальных, вирусных, грибковых инфекций (в т.ч. ЛОР-органов – синусита, ринита, аденоидита, гипертрофии глоточной миндалины, ОРВИ);
- острых аллергических и токсико-аллергических состояний;
- бронхиальной астмы, осложненной хроническими инфекциями дыхательных путей;
- атопического дерматита, осложненного гнойной инфекцией;
- дисбактериоза кишечника (в сочетании со специфической терапией);
- для реабилитации часто и длительно болеющих;
- профилактики гриппа и ОРЗ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят парентерально и интраназально. Дозы и путь введения устанавливает врач в зависимости от диагноза, тяжести течения заболевания, возраста больного.

Взрослые

В/м или в/в (капельно)

В/м или в/в (капельно) препарат назначают взрослым в дозах 6-12 мг 1 раз/сут ежедневно, через день, или 1-2 раза в неделю в зависимости от диагноза и тяжести заболевания.

При *острых воспалительных заболеваниях* препарат назначают в дозе 6 мг ежедневно в течение 3 дней, далее – через день, общий курс – 5-10 инъекций.

При *хронических воспалительных заболеваниях* назначают в дозе 6 мг через день, проводят 5 инъекций, далее – 2 раза в неделю, курс – не менее 10 инъекций.

При *туберкулезе* назначают в дозе 6-12 мг 2 раза в неделю, курс – 10-20 инъекций.

При *острых и хронических урогенитальных заболеваниях* назначают в дозе 6 мг через день, курс – 10 инъекций в сочетании с химиопрепаратами.

При *хроническом рецидивирующем герпесе* – в дозе 6 мг через день, курс – 10 инъекций в сочетании с противовирусными препаратами, интерферонами и индукторами синтеза интерферонов.

Для *лечения осложненных форм аллергических заболеваний* назначают в дозе 6 мг, курс – 5 инъекций (две первые инъекции ежедневно, затем – через день).

При *острых аллергических и токсико-аллергических состояниях* препарат вводят в/в по 6-12 мг в сочетании с противоаллергическими препаратами.

При *ревматоидном артрите* назначают в дозе 6 мг через день, проводят 5 инъекций, далее – 2 раза в неделю, курс – не менее 10 инъекций.

До и на фоне *химиотерапии для снижения иммунодепрессивного, гепато- и нефротоксического действия химиотерапевтических средств* препарат назначают в дозе 6-12 мг через день, курс – не менее 10 инъекций; далее частота введения определяется врачом в зависимости от переносимости и длительности химио- и лучевой терапии.

Для *профилактики иммунодепрессивного действия, обусловленного опухолевым процессом, и для коррекции иммунодефицита после химио- и лучевой терапии, после хирургического удаления опухоли* препарат назначают в дозе 6-12 мг 1-2 раза в неделю, показано длительное применение (от 2-3 мес до 1 года).

Пациентам с острой почечной недостаточностью препарат назначают не чаще 2 раз в неделю.

Правила приготовления растворов для инъекций

Для приготовления *раствора для в/м введения* содержимое флакона 6 мг растворяют в 1.5-2 мл 0.9% раствора натрия хлорида или воды для инъекций.

Для приготовления *раствора для в/в (капельного) введения* содержимое флакона 6 мг растворяют в 2 мл 0.9% раствора натрия хлорида, гемодеза-Н, реополиглюкина или 5% раствора декстрозы, затем в стерильных условиях переносят во флакон с указанными растворами объемом 200-400 мл.

Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит.

Интраназально

Для *лечения острых и хронических инфекционных заболеваний ЛОР-органов, усиления регенераторных процессов слизистых оболочек, профилактики осложнений и рецидивов заболеваний, профилактики гриппа и ОРЗ* назначают по 3 капли в каждый носовой ход с интервалом 2-3 ч (3 раза/сут) в течение 5-10 сут.

Правила приготовления раствора для местного применения

Для приготовления *раствора для местного (интраназального) применения* 6 мг лиофилизата растворяют в 1 мл (20 капель) дистиллированной воды, 0.9% раствора натрия хлорида или кипяченой воды комнатной температуры.

Дети

Препарат вводят парентерально, интраназально, сублингвально. Дозы и путь введения устанавливает врач в зависимости от диагноза, тяжести заболевания, возраста и массы тела больного.

В/м или в/в (капельно)

Парентерально препарат назначают детям от 6 месяцев в дозе 3 мг (в/м или в/в капельно в дозе 100-150 мкг/кг) ежедневно, через день или 2 раза в неделю курсом 5-10 инъекций.

При *острых воспалительных заболеваниях* препарат назначают в дозе 100 мкг/кг через день, курс – 5-7 инъекций.

При *хронических воспалительных заболеваниях* препарат назначают в дозе 150 мкг/кг 2 раза в неделю, курс – до 10 инъекций.

При *острых аллергических и токсико-аллергических состояниях* препарат вводят в/в капельно в дозе 150 мкг/кг в сочетании с противоаллергическими препаратами.

Для *лечения осложненных форм аллергических заболеваний* в сочетании с базисной терапией препарат вводят в/м в дозе 100 мкг/кг с интервалом 1-2 дня, курс – 5 инъекций.

Правила приготовления растворов для инъекций

Для приготовления *раствора для в/м введения* содержимое флакона 3 мг растворяют в 1 мл воды для инъекций или 0.9% раствора натрия хлорида.

Для приготовления *раствора для в/в введения* содержимое флакона 3 мг растворяют в 1.5-2 мл стерильного 0.9% раствора натрия хлорида, реополиглюкина, гемодеза-Н или 5% раствора декстрозы, в стерильных условиях переносят во флакон с указанными растворами объемом 150-250 мл.

Интраназально и сублингвально

Ежедневно в суточной дозе 150 мкг/кг в течение 5-10 дней. Раствор вводят по 1-3 капли в один носовой ход или под язык через 2-3 ч.

Интраназально препарат вводят по 1-3 капли в один носовой ход через 2-3 ч (2-4 раза/сут).

Сублингвально по всем показаниям – ежедневно в суточной дозе 0.15 мг/кг в течение 10 дней, для лечения дисбактериоза кишечника – в течение 10-20 дней. Капают 1-3 капли под язык через 2-3 ч.

Для интразального и сублингвального введения расчет суточной дозы для **детей** представлен в таблице.

Масса тела	Количество капель в сутки	Объем вводимого раствора
5 кг	5 капель	0.25 мл
10 кг	10 капель	0.5 мл
15 кг	15 капель	0.75 мл
20 кг	20 капель	1 мл

Правила приготовления раствора для интраназального и сублингвального применения

Для приготовления раствора дозу 3 мг растворяют в 1 мл (20 капель), дозу 6 мг – в 2 мл дистиллированной воды, 0.9% раствора натрия хлорида или кипяченой воды комнатной температуры. В одной капле приготовленного раствора (50 мкл) содержится 150 мкг азоксимера бромида, которые назначают на 1 кг массы тела ребенка.

Раствор для интраназального и сублингвального применения следует хранить в холодильнике не более 7 дней. Перед использованием пипетка с раствором должна быть нагрета до комнатной температуры (20-25°C).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: болезненность в месте инъекции при в/м введении.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность (клинический опыт применения отсутствует);
- лактация (клинический опыт применения отсутствует);
- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату.

С *осторожностью* следует назначать препарат при острой почечной недостаточности, а также детям в возрасте до 6 мес (клинический опыт применения ограничен).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и лактации (клинический опыт применения ограничен).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При болезненности в месте инъекции при в/м введении препарат растворяют в 1 мл 0.25% раствора прокаина в случае отсутствия у больного повышенной индивидуальной чувствительности на прокаин.

При в/в (капельном) введении не следует растворять в протеинсодержащих инфузионных растворах.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Полиоксидоний® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Полиоксидоний® совместим с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, бронхолитиками, ГКС, цитостатиками.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте, при температуре от 4° до 8°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

НПО Петровакс Фарм ООО
142143 Московская обл., Подольский р-н
с. Покров, Сосновая ул. 1
Тел./Факс: (495) 926-21-07
Телефон горячей линии: (495) 410-66-34

ПОЛИОКСИДОНИЙ® (POLYOXIDONIUM®) суппозитории

AZOXIMER BROMIDE

зарегистрировано и произведено
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории вагинальные и ректальные*** торпедообразной формы, светло-желтого цвета, со слабым специфическим запахом масла какао.

	1 супп.
азоксимера бромид (полиоксидоний®)	6 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бета-каротен, масло какао-бобов.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

✧ ***Суппозитории вагинальные и ректальные*** торпедообразной формы, светло-желтого цвета, со слабым специфическим запахом масла какао.

	1 супп.
азоксимера бромид (полиоксидоний®)	12 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бета-каротен, масло какао-бобов.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

НПО ПЕТРОВАКС фарм
Полиоксидоний
Азоксимера бромид
суппозитории вагинальные и ректальные 6 мг
10 суппозиториев

НПО ПЕТРОВАКС фарм
Полиоксидоний
Азоксимера бромид
суппозитории вагинальные и ректальные 12 мг
10 суппозиториев

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуномодулирующий препарат. Повышает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования.

Восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, ожогами, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применением химиотерапевтических средств, в т.ч. цитостатиков, стероидных гормонов.

Наряду с иммуномодулирующим действием Полиоксидоний® обладает выраженной детоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Эти свойства препарата определяются структурой и высокомолекулярной природой препарата.

Применение Полиоксидония в составе комплексной терапии онкологических пациентов уменьшает интоксикацию на фоне химио- и лучевой терапии, позволяет проводить лечение без изменения схемы стандартной терапии в связи с развитием инфекционных осложнений и побочных эффектов (миелосупрессия, рвота, диарея, цистит, колит).

Применение Полиоксидония на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить применение антибиотиков, бронхолитиков, ГКС, увеличить период ремиссии.

Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Полиоксидоний® в форме суппозиториев при ректальном введении обладает высокой биодоступностью (не менее 70%). C_{max} в плазме крови после введения достигается через 1 ч.

Период полураспределения составляет около 30 мин.

Метаболизм и выведение

В организме препарат гидролизуется до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Не кумулирует. $T_{1/2}$ – 36.2 ч.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии для коррекции иммунной недостаточности взрослых и детей старше 6 лет

- при хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях, не поддающихся стандартной терапии, как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии;
- при острых вирусных, бактериальных и грибковых инфекциях;
- при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта, в т.ч. уретрите, цистите, пиелонефрите, простатите, сальпингоофорите, эндомиометрите, кольпите, цервиците, цервикозе, бактериальных вагинозах, в т.ч. вирусной этиологии;
- при различных формах туберкулеза;
- при аллергических заболеваниях, осложненных рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в т.ч. поллиноз, бронхиальная астма, атопический дерматит);
- при ревматоидном артрите, длительно леченном иммунодепрессантами;
- при ревматоидном артрите, осложненном ОРЗ или ОРВИ;
- для активации регенераторных процессов (в т.ч. переломы, ожоги, трофические язвы);
- для реабилитации часто и длительно (4-5 раз в год) болеющих лиц;
- в процессе и после химио- и лучевой терапии опухолей;
- для снижения нефро- и гепатотоксического действия лекарственных препаратов.

В виде монотерапии:

- для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции;
- для сезонной профилактики обострений хронических очагов инфекций;
- для профилактики гриппа и ОРЗ в предэпидемический период;
- для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для ректального и интравагинального введения по 1 суппозиторию 1 раз/сут. Способ и режим дозирования определяется врачом в зависимости от диагноза, остроты и тяжести процесса. Препарат можно применять ежедневно, через день или 2 раза в неделю.

Суппозитории 12 мг применяются у **взрослых** ректально и интравагинально.

Суппозитории 6 мг применяются у **детей старше 6 лет** ректально; у **взрослых** ректально и интравагинально в качестве поддерживающей терапии.

Ректально суппозитории вводят в прямую кишку после очищения кишечника. Интравагинально суппозитории вводят во влагалище в положение лежа 1 раз/сут на ночь.

Стандартная схема применения

По 1 суппозиторию 6 мг или 12 мг 1 раз/сут ежедневно в течение 3-х дней, затем через день курсом 10-20 суппозиториев.

При необходимости курс лечения повторяют через 3-4 месяца.

Больным с *хронической иммунной недостаточностью* (в т.ч. длительно получающим иммуносупрессивную терапию, с онкологическими заболеваниями, ВИЧ, подвергшимся облучению) показана длительная от 2-3 месяцев до 1 года поддерживающая терапия Полиоксидонием (**взрослым** по 12 мг, **детям старше 6 лет** – по 6 мг 1-2 раза в неделю).

Варианты рекомендуемых схем применения в составе комплексной терапии

При *хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях в стадии обострения* – по стандартной схеме, в стадии ремиссии – по 1 суппозиторию 12 мг через 1-2 дня, общим курсом 10-15 суппозиториев.

При *острых инфекционных процессах* и *для активации регенераторных процессов (переломы, ожоги, трофические язвы)* – по 1 суппозиторию ежедневно. Курс лечения – 10-15 суппозиториев.

При *туберкулезе* препарат назначают по стандартной схеме. Курс лечения – не менее 15 суппозиториев, далее возможно использование поддерживающей терапии по 2 суппозитория в неделю продолжительностью до 2-3 мес.

На фоне *химио- и лучевой терапии опухолей* начинают вводить по 1 суппозиторию ежедневно за 2-3 суток до начала курса терапии. Далее частота введения суппозиториев определяется врачом в зависимости от характера и длительности химио- и лучевой терапии.

Для *реабилитации часто (более 4-5 раз в год) и длительно болеющих лиц* и при *ревматоидном артрите* – по 1 суппозиторию через день. Курс лечения – 10-15 суппозиториев.

Для *коррекции вторичных иммунодефицитов, в т.ч. возникающих вследствие старения*, Полиоксидоний® применяется по 12 мг (1 супп.) 2 раза в неделю. Курс – не менее 10 суппозиториев 2-3 раза в год.

В качестве монотерапии

Для *сезонной профилактики обострений хронических инфекционных заболеваний и для профилактики рецидивирующей герпетической инфекции* препарат применяют через день у **взрослых** по 6-12 мг, у **детей** – по 6 мг. Курс – 10 суппозиториев.

Для *коррекции вторичных иммунодефицитов, профилактики гриппа и ОРЗ* препарат назначают по стандартной схеме.

При *гинекологических заболеваниях* препарат назначают ректально и интравагинально по стандартной схеме.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении по показаниям и в рекомендуемых дозах побочных эффектов не выявлено.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность (клинический опыт применения отсутствует);
- период лактации (клинический опыт применения отсутствует);
- индивидуальная повышенная чувствительность к препарату.

С *осторожностью* следует применять при острой почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации из-за отсутствия клинических данных по его применению.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациент должен быть проинформирован, что не следует превышать указанные дозы и длительность курса терапии без консультации с лечащими врачом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Полиоксидоний® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Полиоксидоний® совместим с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, ГКС, цитостатиками.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Суппозитории следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2° до 15°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат в форме суппозиториев разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

НПО Петровакс Фарм ООО
142143 Московская обл., Подольский р-н
с. Покров, Сосновая ул. 1
Тел./Факс: (495) 926-21-07
Телефон горячей линии: (495) 410-66-34

ПОЛИОКСИДОНИЙ® (POLYOXIDONIUM®) таблетки

AZOXIMER BROMIDE

зарегистрировано и произведено
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** от белого с желтоватым оттенком до желтого с оранжевым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской, с риской с одной стороны и надписью "ПО" – с другой стороны; допускается наличие едва заметных вкраплений более интенсивной окраски.

	1 таб.
азоксимера бромид (полиоксидоний®)	12 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, повидон, бета-каротен, лактозы моногидрат, крахмал картофельный, стеариновая кислота.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

таблетки 12 мг
10 таблеток
ИММУНОМОДУЛЯТОР ДЕТОКСИКАНТ АНТИОКСИДАНТ
Полиоксидоний
Азоксимера бромид
ПЕТРОВАКС

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуномодулирующий препарат. Повышает резистентность организма в отношении бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония является повышение способности лейкоцитов фагоцитировать микробы, стимулировать при исходно пониженных показателях продукцию цитокинов, активизирующих иммунитет, усиливать антителообразование к инфекционным агентам.

Полиоксидоний® активирует фагоциты периферической крови и тканевые макрофаги, что способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма при наличии очага инфекции. Кроме того, Полиоксидоний® активирует лимфоидные клетки, находящиеся в регионарных лимфатических узлах, а именно В-клетки, продуцирующие секреторный IgA.

При сублингвальном применении Полиоксидоний® активирует лимфоидные клетки, находящиеся в носовой полости, евстахиевых трубах, ротоглотке, бронхах. Кроме того, Полиоксидоний® активирует бактерицидные свойства слюны.

При пероральном применении Полиоксидоний® активирует также лимфоидные клетки, находящиеся в лимфатических узлах кишечника.

Следствием этого является повышение устойчивости дыхательных путей, ЖКТ и ЛОР-органов к инфекционным агентам.

Наряду с иммуномодулирующим действием, Полиоксидоний® обладает выраженной дезинтоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Указанные свойства определяются структурой и высокомолекулярной природой Полиоксидония.

Применение Полиоксидония на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, бронхолитиков, глюкокортикостероидов, удлинить срок ремиссии.

Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Полиоксидоний® после приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ, биодоступность составляет примерно 50%. C_{max} в плазме крови достигается через 3 ч после приема внутрь. Фармакокинетика Полиоксидония является линейной (концентрация в плазме крови пропорциональна принятой дозе).

Распределение

Полиоксидоний® является гидрофильным соединением. Кажущийся V_d составляет примерно 0.5 л/кг, что говорит о том, что препарат распределяется в основном в межклеточной жидкости. Период полуабсорбции 35 мин.

Метаболизм и выведение

В организме гидролизуется до олигомеров, которые выводятся преимущественно почками. Кумулятивный эффект отсутствует. $T_{1/2}$ – 18 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение и профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний (вирусной, бактериальной и грибковой этиологии), не поддающихся стандартной терапии, у взрослых и подростков старше 12 лет, как в стадии обострения, так и в стадии ремиссии.

В составе комплексной терапии:

- острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания ротоглотки, околоносовых пазух, верхних отделов дыхательных путей, внутреннего и среднего уха;
- аллергические заболевания, осложненные рецидивирующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией (в т.ч. поллиноз, бронхиальная астма);
- для реабилитации часто и длительно (более 4-5 раз в год) болеющих лиц.

В виде монотерапии:

- профилактика рецидивирующей герпетической инфекции;
- сезонная профилактика обострений хронических очагов инфекций ротоглотки, околоносовых пазух, верхних дыхательных путей, внутреннего и среднего уха;
- у иммунокомпрометированных лиц для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в предэпидемический период;
- для коррекции вторичных иммунодефицитов, возникающих вследствие старения или воздействия неблагоприятных факторов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки Полиоксидония применяют перорально и сублингвально за 20-30 мин до еды ежедневно 1, 2 или 3 раза/сут: **взрослые** – в дозах 12 мг или 24 мг, **подростки от 12 лет** – в дозе 12 мг. Способ и режим дозирования определяется врачом в зависимости от диагноза, остроты и тяжести процесса.

Сублингвально

При *воспалительных заболеваниях ротовой полости и глотки (бактериальной, вирусной или грибковой природы)* Полиоксидоний® назначают в дозе 12 мг (1 таб.) 2 раза/сут с интервалом 12 ч в течение 10-14 дней.

При *тяжелых формах герпетической или грибковой инфекции ротовой полости* – в дозе 12 мг 3 раза/сут с интервалом 8 ч в течение 15 дней.

При *хронических синуситах и хронических отитах* – по 12 мг (1 таб.) 2 раза/сут в течение 5-10 дней.

При *хроническом тонзиллите* – по 12 мг (1 таб.) 3 раза/сут с интервалом 8 ч в течение 10-15 дней.

При *хронических заболеваниях верхних отделов дыхательных путей* **взрослым** – в дозе 24 мг (2 таб.) 2 раза/сут, **подросткам** – в дозе 12 мг (1 таб.) 2 раза/сут с интервалом 12 ч в течение 10-14 дней.

Для *профилактики гриппа и острых респираторных инфекций* иммунокомпрометированным пациентам, болеющим ОРЗ более 4 раз в год, в предэпидемический период препарат назначают **взрослым** в дозе 24 мг (2 таб.) 2 раза/сут, **подросткам** в дозе 12 мг (1 таб.) 2 раза/сут в течение 10-15 дней.

Перорально

При *хронических заболеваниях верхних отделов дыхательных путей* Полиоксидоний® **взрослым** назначают в дозе 24 мг (2 таб.) 2 раза/сут с интервалом 12 ч, **подросткам** – в дозе 12 мг (1 таб.) 2 раза/сут с интервалом 12 ч в течение 10-14 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении по показаниям и в рекомендуемых дозах побочных эффектов не выявлено.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 12 лет;
- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату.

С *осторожностью* следует применять при острой почечной недостаточности, а также при непереносимости лактозы, дефиците лактазы, синдроме мальабсорбции глюкозы-галактозы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и лактации противопоказано (клинический опыт применения отсутствует).

Экскреция Полиоксидония с грудным молоком не изучалась.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать указанные дозы и длительность курса лечения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не оказывает влияния на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Полиоксидоний® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие не установлено.

Полиоксидоний® совместим с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми и антигистаминными препаратами, бронхолитиками, ГКС, цитостатиками, бета-адреномиметиками.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Таблетки следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 4° до 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

НПО Петровакс Фарм ООО
142143 Московская обл., Подольский р-н
с. Покров, Сосновая ул. 1
Тел./Факс: (495) 926-21-07
Телефон горячей линии: (495) 410-66-34

ПОЛИСОРБ МП (POLISORB MP)

зарегистрировано и произведено
ПОЛИСОРБ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь*** легкий, белый или белый с голубоватым оттенком, без запаха; при взбалтывании с водой образует взвесь.

	1 пакетик
кремния диоксид коллоидный	3 г

Пакетики одноразового использования.

Пакетики одноразового использования (10) – пачки картонные.

✧ ***Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь*** легкий, белый или белый с голубоватым оттенком, без запаха; при взбалтывании с водой образует взвесь.

	1 банка
кремния диоксид коллоидный	12 г
– " –	25 г
– " –	50 г

Банки пластиковые.

ПОЛИСОРБ
ПОЛИСОРБ
ПОЛИСОРБ МП
энтеросорбент
25 г

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полисорб МП – неорганический неселективный полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема с размерами частиц до 0.09 мм и с химической формулой SiO_2.

Полисорб МП обладает выраженными сорбционными и детоксикационными свойствами.

В просвете ЖКТ препарат связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы, включая патогенные бактерии и бактериальные токсины, антигены, пищевые аллергены, лекарственные препараты и яды, соли тяжелых металлов, радионуклиды, алкоголь. Полисорб МП сорбирует также некоторые продукты обмена веществ организма, в т.ч. избыток билирубина, мочевины, холестерина и липидных комплексов, а также метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема препарата Полисорб МП внутрь активное вещество не расщепляется и не всасывается в ЖКТ. Быстро выводится из организма в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- острые и хронические интоксикации различной этиологии у детей и взрослых;
- острые кишечные инфекции различной этиологии, включая пищевые токсикоинфекции, а также диарейный синдром неинфекционного происхождения, дисбактериоз (в составе комплексной терапии);
- гнойно-септические заболевания, сопровождающиеся выраженной интоксикацией;
- острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами, в т.ч. лекарственными препаратами и алкоголем, алкалоидами, солями тяжелых металлов;
- пищевая и лекарственная аллергия;
- гипербилирубинемия (вирусный гепатит и другие желтухи) и гиперазотемия (хроническая почечная недостаточность);
- жителям экологически неблагоприятных регионов и работникам вредных производств с целью профилактики.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Полисорб МП принимают внутрь только в виде водной суспензии. Для получения суспензии необходимое количество препарата тщательно размешивают в 1/4-1/2 стакана воды. Рекомендуется готовить свежую суспензию перед каждым приемом препарата и выпивать ее за 1 ч до еды или приема других препаратов.

Взрослым препарат Полисорб МП назначают в средней суточной дозе 0.1-0.2 г/кг массы тела (6-12 г). Кратность приема – 3-4 раза/сут. Максимальная суточная доза у **взрослых** составляет 0.33 г/кг массы тела (20 г).

Суточная доза Полисорба МП для **детей** зависит от массы тела (см.таблицу).

Таблица рекомендуемых доз Полисорба МП.

Масса тела пациента	Доза	Объем воды
до 10 кг	0.5-1.5 чайной ложки/сут	30-50 мл
11-20 кг	1 чайная ложка "без горки" на 1 прием	30-50 мл
21-30 кг	1 чайная ложка "с горкой" на 1 прием	50-70 мл
31-40 кг	2 чайные ложки "с горкой" на 1 прием	70-100 мл
41-60 кг	1 столовая ложка "с горкой" на 1 прием	100 мл
более 60 кг	1-2 столовые ложки "с горкой" на 1 прием	100-150 мл

1 чайная ложка "с горкой" = 1 г препарата.

1 столовая ложка "с горкой" = 2.5-3 г препарата.

При *пищевой аллергии* препарат следует принимать непосредственно перед приемом пищи. Суточную дозу делят на 3 приема в течение дня.

Длительность лечения зависит от диагноза и тяжести заболевания. Курс лечения при *острых интоксикациях* составляет 3-5 дней; при *аллергических заболеваниях и хронических интоксикациях* – до 10-14 дней. Через 2-3 недели возможно повторение курса лечения.

Особенности применения Полисорба МП при различных заболеваниях и состояниях

При *пищевой токсикоинфекции и острых отравлениях* терапию рекомендуют начать с промывания желудка 0.5-1% взвесью Полисорба МП. При тяжелых отравлениях в первые сутки промывание желудка проводят через зонд каждые 4-6 ч, наряду с этим препарат дают и внутрь. Разовая доза у **взрослых** составляет 0.1-0.15 г/кг массы тела больного 2-3 раза/сут.

При *острых кишечных инфекциях* лечение Полисорбом МП рекомендуют начинать в первые часы или сутки заболевания в составе комплексной терапии. В первые сутки суточную дозу препарата принимают в течение 5 ч с интервалом между приемами в 1 ч. Во вторые сутки кратность приема препарата – 4 раза/сут. Продолжительность лечения – 3-5 дней.

При *лечении вирусного гепатита* Полисорб МП используют как детоксикационное средство в средней суточной дозе в течение первых 7-10 дней болезни.

При *острых аллергических реакциях* (лекарственных или пищевых) рекомендуют предварительное промывание желудка и кишечника 0.5-1% взвесью Полисорба МП. Далее препарат назначают в обычных дозах до наступления клинического эффекта.

При *хронической пищевой аллергии* рекомендуют курсы терапии Полисорба МП продолжительностью 7-10-15 дней. Препарат принимают непосредственно перед едой. Аналогичные курсы назначают при острой рецидивирующей крапивнице, отеке Квинке, эозинофилии, поллинозах и других атопических заболеваниях.

При *хронической почечной недостаточности* используют курсы лечения препаратом Полисорб МП в дозе 0.1-0.2 г/кг/сут в течение 25-30 дней с перерывом 2-3 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: аллергические реакции, запор.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- атония кишечника;
- индивидуальная непереносимость препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Назначение препарата Полисорб МП при беременности не оказывает отрицательное воздействие на плод. При применении Полисорба МП в период лактации не установлено неблагоприятных воздействий на ребенка.

Возможно применение препарата Полисорб МП при беременности и в период лактации по показаниям и в рекомендованных дозах.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном приеме препарата Полисорб МП (более 14 дней) возможно нарушение всасывания витаминов и кальция, в связи с чем рекомендуется профилактический прием поливитаминных препаратов и препаратов, содержащих кальций.

Наружно порошок Полисорба МП можно использовать при комплексном лечении гнойных ран, трофических язв и ожогов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время данных о передозировке препарата Полисорб МП не имеется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении препарата Полисорб МП с другими лекарственными средствами возможно снижение терапевтического эффекта последних.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

После вскрытия упаковки препарат следует хранить в плотно закрывающейся емкости. Срок хранения суспензии – не более 48 ч.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ПОЛИСОРБ ЗАО
454084 Челябинск, Победы пр-т 168
Тел.: (351) 278-19-89, 8-800-100-19-89
Тел./Факс: (351) 778-51-26

ПОПУЛЮС КОМПОЗИТУМ СР (POPULUS COMPOSITUM SR)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** от желто-коричневого до темно-коричневого цвета, прозрачные, со слабым пряно-ароматным запахом, с преобладанием запаха этанола.

	100 г
Populus tremuloides (популюс тремулоидес)∅	10 г
Sabal serrulatum (Serenoa repens) (сабаль серрулатум (сереноа репенс))∅	10 г
Capsicum annuum (Capsicum) (капсикум аннум (капсикум)) D3	3 г
Barosma betulina (Bucco) (баросма бетулина (букко)) D3	3 г
Orthosiphon aristatus (ортосифон аристатус) D3	3 г
Piper cubeba (пипер кубеба) D3	3 г
Camphora (камфора) D3	3 г
Apis mellifica (Apis) (апис меллифика (апис)) D3	3 г
Solidago virgaurea (солидаго виргаурея) D3	3 г
Scrophularia nodosa (скрофулярия нодоза) D3	3 г
Ononis spinosa (ононис спиноза) D3	3 г
Petroselinum crispum (Petroselinum) (петроселинум криспум (петроселинум)) D3	3 г
Cucurbita pepo (кикурбита пепо) D3	3 г
Baptisia tinctoria (баптизия тинктория) D3	3 г
Arctostaphylos uva-ursi (Uva ursi) (арктостафилос ува-урси (ува урси)) D3	3 г
Urginea maritima (Scilla) (ургинея маритима (скилла)) D3	3 г
Equisetum hyemale (экуизетум хиемале) D3	3 г
Urtica urens (уртика уренс) D3	3 г
Kreosotum (креозотум) D5	3 г
Berberis vulgaris (Berberis) (берберис вулгарис (берберис)) D5	3 г
Lytta vesicatoria (Cantharis) (литта весикатория (кантарис)) D5	3 г
Hydrargyrum bichloratum (Mercurius sublimatus corrosivus) (гидраргирум бихлоратум (меркуриус сублиматус корросивус)) D8	3 г
Terebinthina laricina (Resina Laricis) (теребинтина ларицина (ресина ларицис)) D6	3 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 80 об.%).

30 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) – пачки картонные.

ПОСТЕРИЗАН® (POSTERISAN)

зарегистрировано и произведено
Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для ректального и наружного применения*** белого с желтоватым оттенком цвета, с характерным запахом фенола.

	1 г
инактивированные микробные клетки E. coli	330 млн.

Вспомогательные вещества: ланолин, вазелин, фенол (консервант).

25 г – тубы алюминиевые (1) в комплекте с аппликатором – пачки картонные.

✧ ***Суппозитории ректальные*** белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с характерным запахом фенола.

	1 супп.
инактивированные микробные клетки E. coli	660 млн.

Вспомогательные вещества: твердый жир, макроголглицерола гидроксистеарат, фенол (консервант).

5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

25 г мази
Рег. № П N012331/01
Для нанесения на пораженный участок кожи и слизистой оболочки, введения в анальный проход
Постеризан®
Posterisan®
Мазь для ректального и наружного применения
Для лечения воспалений в анальной области, геморроя
DR. KADE
Постеризан®
Мазь для ректального и наружного применения
Для лечения воспалений в анальной
Дата изг.

10
10 суппозиториев
Для введения в анальный проход
Рег № П N012331/02
Постеризан®
Posterisan®
суппозитории ректальные
Для лечения воспалений в анальной области, геморроя.
DR. KADE
Постеризан

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для местного применения при заболеваниях аноректальной области

Содержащиеся в Постеризане антигены клеточных стенок и метаболиты кишечной палочки при контакте со слизистой оболочкой прямой кишки и кожей аногенитальной области повышают местную резистентность тканей к воздействию патогенной микрофлоры.

Препарат стимулирует Т-лимфоцитарную систему иммунитета, в месте воздействия увеличивает фагоцитарную активность лейкоцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы, неспецифических факторов иммунитета, уменьшает экссудацию сосудов при воспалении, нормализует проницаемость и тонус кровеносных сосудов, стимулирует регенерацию поврежденных тканей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

Мазь назначают взрослым при следующих заболеваниях:
- анальный зуд;
- выделения и жжение в анальной области вследствие геморроидальных заболеваний;
- анальные трещины;
- экземы.

Суппозитории назначают взрослым при следующих заболеваниях:
- анальный зуд;
- выделения и жжение в анальной области вследствие геморроидальных заболеваний.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Мазь следует наносить тонким слоем на пораженный участок кожи и слизистой оболочки утром и вечером, а также после каждого акта дефекации. Для более глубокого введения мази в анальное отверстие можно использовать навинчивающийся аппликатор, прилагаемый к комплекту.

Суппозитории применяют по 1 шт. утром и вечером, а также после каждого акта дефекации.

Возможно комбинированное использование мази и суппозиториев.

Продолжительность курса лечения составляет 2-3 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Постеризан® не обладает побочными явлениями даже при длительном применении. В качестве консерванта в препарате используется фенол, поэтому возможны аллергические реакции у пациентов с повышенной чувствительностью к этому компоненту. При развитии аллергических реакций применение препарата следует прекратить.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к фенолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение Постеризана при беременности по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В качестве консерванта в препарате используется фенол.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Постеризан® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Постеризан® не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C; не замораживать. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Др. Каде Фармацевтическая Фабрика ГмбХ
Германия, 12277 Берлин, Ригиштрассе 2
Тел.: +49 30 72082-0
Факс: +49 30 72082215

ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ (POSTERISAN FORTE)

зарегистрировано и произведено
Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для ректального и наружного применения*** от желтоватого до светло-коричневого цвета, однородная, с характерным запахом фенола.

	1 г
инактивированные микробные клетки E. coli	500 млн.
гидрокортизон	2.5 мг

Вспомогательные вещества: ланолин, вазелин, фенол (консервант).

25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Суппозитории ректальные*** от белого до желтоватого цвета, торпедовидные, с характерным запахом фенола.

	1 супп.
инактивированные микробные клетки E. coli	1000 млн.
гидрокортизон	5 мг

Вспомогательные вещества: ацетилцистеин, α-токоферол, динатрия эдетат, макроголглицерола гидроксистеарат, жир твердый, фенол (консервант).

5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

25 г мази
Для нанесения на слизистую оболочку и введения в анальный проход
Рег. № П N014065/01 от 14.05.2010
Постеризан® форте
Posterisan® forte
мазь для ректального и наружного применения
Для лечения воспалений и зуда в анальной области, геморроя.
DR. KADE
10 суппозиториев
Для введения в анальный проход
Рег. № П N014065/02 от 12.01.2010
Постеризан® форте
Posterisan® forte
суппозитории ректальные
Для лечения геморроидальных заболеваний, экземы, зуда, трещин в анальной области.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат с противовоспалительным и иммуностимулирующим действием для местного применения.

Антигены клеточных стенок и продукты метаболизма кишечной палочки при контакте со слизистой прямой кишки и кожей аногенитальной области повышают местную резистентность тканей к воздействию патогенной микрофлоры. Препарат стимулирует Т-систему иммунитета, фагоцитарную активность лейкоцитов и клеток ретикулоэндотелиальной системы, неспецифические факторы иммунитета, уменьшает экссудацию при воспалении, нормализует проницаемость и тонус кровеносных сосудов, стимулирует регенерацию поврежденных тканей.

Гидрокортизон при местном применении обладает противовоспалительным и противоаллергическим действием. При нанесении на пораженную поверхность уменьшает отек, гиперемию, зуд.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

Мазь назначают **взрослым** при следующих заболеваниях:
- упорное течение геморроя;
- перианальный дерматит;
- анальный зуд, особенно устойчивый к другим лекарственным средствам;
- анопапиллит;
- анальная трещина.

Суппозитории назначают **взрослым** при следующих заболеваниях:
- упорное течение геморроя;
- анальный зуд, особенно устойчивый к другим лекарственным средствам;
- анопапиллит;
- анальная трещина.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Мазь наносят тонким слоем на пораженный участок кожи и слизистой оболочки утром и вечером, а также после каждого акта дефекации. Для более глубокого введения мази в анальный канал можно использовать навинчивающийся аппликатор, прилагаемый к комплекту.

Суппозитории ректальные применяют утром и вечером, а также после каждого акта дефекации.

Возможно комбинированное использование мази и суппозиториев. Курс лечения продолжается 2-3 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции у пациентов с повышенной чувствительностью к фенолу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- бактериальные инфекции в области лечения (например, туберкулез, сифилис, гонорея);
- грибковые инфекции в области лечения;
- повышенная чувствительность к гидрокортизону или другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Нет данных о том, что при применении препарата Постеризан® форте гидрокортизон проникает через плацентарный барьер или выделяется с грудным молоком. До настоящего времени не обнаружено никаких сведений, указывающих на повреждающее действие препарата на плод.

Вместе с тем, препарат Постеризан® форте, как и все лекарственные препараты, должен применяться при беременности и в период лактации только по назначению врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В качестве консерванта в препарате используется фенол.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Постеризан® форте не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с другими препаратами, содержащими ГКС (таблетки, капли или растворы для инъекций) могут взаимно усилиться действия или побочные действия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре от 0° до 25°C. Срок годности мази – 3 года, суппозиториев – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Др. Каде Фармацевтическая Фабрика ГмбХ
Германия, 12277 Берлин, Ригиштрассе 2
Тел.: +49 30 72082-0
Факс: +49 30 72082215

ПОСТИНОР (POSTINOR)

LEVONORGESTREL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, в форме диска, с фаской, с круговой гравировкой "INOR·" на одной стороне.

	1 таб.
левоноргестрел	750 мкг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, крахмал картофельный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

⭐ПРАДАКСА® (PRADAXA®)

DABIGATRAN ETEXILATE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы продолговатые, непрозрачные, корпус кремового цвета с надпечаткой "R 75" и крышечкой светло-синего цвета с напечатанным символом компании Берингер Ингельхайм, цвет надпечатки – черный; содержимое капсул – желтоватые пеллеты.

	1 капс.
дабигатрана этексилата мезилат	86.48 мг,
что соответствует содержанию дабигатрана этексилата	75 мг

Вспомогательные вещества: акации камедь – 4.43 мг, винная кислота, крупнозернистая – 22.14 мг, винная кислота, порошок – 29.52 мг, винная кислота, кристаллическая – 36.9 мг, гипромеллоза – 2.23 мг, диметикон – 0.04 мг, тальк – 17.16 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 17.3 мг.

Состав капсульной оболочки: капсула из гипромеллозы (HPMC) с надпечаткой черными чернилами (Colorcon S-1-27797) – 60* мг.

Состав HPMC капсулы: каррагинан (E407) – 0.2 мг, калия хлорид – 0.27 мг, титана диоксид (E171) – 3.6 мг, индигокармин (E132) – 0.036 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.002 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 52.9 мг, вода очищенная – 3 мг.

Состав чернил черных Colorcon S-1-27797, (%, масс.): шеллак – 52.2%, бутанол – 6.55%, вода очищенная – 1.94%, этанол денатурированный (спирт метилированный) – 0.65%, краситель железа оксид черный (E172) – 33.77%, изопропанол – 3.34%, пропиленгликоль – 1.25%.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Капсулы продолговатые, непрозрачные, корпус кремового цвета с надпечаткой "R 110" и крышечкой светло-синего цвета с напечатанным символом компании Берингер Ингельхайм, цвет надпечатки – черный; содержимое капсул – желтоватые пеллеты.

	1 капс.
дабигатрана этексилата мезилат..............	126.83 мг,
что соответствует содержанию дабигатрана этексилата.........................	110 мг

Вспомогательные вещества: акации камедь – 6.5 мг, винная кислота, крупнозернистая – 32.48 мг, винная кислота, порошок – 43.3 мг, винная кислота, кристаллическая – 54.12 мг, гипромеллоза – 3.27 мг, диметикон – 0.06 мг, тальк – 25.16 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 25.37 мг.

Состав капсульной оболочки: капсула из гипромеллозы (HPMC) с надпечаткой черными чернилами (Colorcon S-1-27797) – 70* мг.

Состав HPMC капсулы: каррагинан (E407) – 0.22 мг, калия хлорид – 0.31 мг, титана диоксид (E171) – 4.2 мг, индигокармин (E132) – 0.042 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.003 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 61.71 мг, вода очищенная – 3.5 мг.

Состав чернил черных Colorcon S-1-27797, (%, масс.): шеллак – 52.2%, бутанол – 6.55%, вода очищенная – 1.94%, этанол денатурированный (спирт метилированный) – 0.65%, краситель железа оксид черный (E172) – 33.77%, изопропанол – 3.34%, пропиленгликоль – 1.25%.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) – пачки картонные (3) – пленка полипропиленовая (для стационаров).

Капсулы продолговатые, непрозрачные; размер №0; с корпусом кремового цвета с надпечаткой "R 150" и крышечкой светло-синего цвета с напечатанным символом компании Берингер Ингельхайм, цвет надпечатки – черный; содержимое капсул – желтоватые пеллеты.

	1 капс.
дабигатрана этексилата мезилат..............	172.95 мг,
что соответствует содержанию дабигатрана этексилата.........................	150 мг

Вспомогательные вещества: акации камедь – 8.86 мг, винная кислота, крупнозернистая – 44.28 мг, винная кислота, порошок – 59.05 мг, винная кислота, кристаллическая – 73.81 мг, гипромеллоза – 4.46 мг, диметикон – 0.08 мг, тальк – 34.31 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 34.59 мг.

Состав капсульной оболочки: капсула из гипромеллозы (HPMC) с надпечаткой черными чернилами (Colorcon S-1-27797) – 90* мг.

Состав HPMC капсулы: каррагинан (E407) – 0.285 мг, калия хлорид – 0.4 мг, титана диоксид (E171) – 5.4 мг, индигокармин (E132) – 0.054 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.004 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 79.35 мг, вода очищенная – 4.5 мг.

Состав чернил черных Colorcon S-1-27797, (%, масс.): шеллак – 52.2%, бутанол – 6.55%, вода очищенная – 1.94%, этанол денатурированный (спирт метилированный) – 0.65%, краситель железа оксид черный (E172) – 33.77%, изопропанол – 3.34%, пропиленгликоль – 1.25%.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры с перфорацией из Al/Al фольги (6) – пачки картонные (3) – пленка полипропиленовая (для стационаров).

* Приблизительная масса капсулы составляет 60 мг, 70 мг или 90 мг соответственно.

Прадакса®
дабигатрана этексилат
110 мг
30 капсул
Boehringer Ingelheim

Прадакса®
дабигатрана этексилат
150 мг
30 капсул
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Прямой ингибитор тромбина. Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным, не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и, путем гидролиза, катализируемого эстеразами, в печени и плазме крови превращается в дабигатран. Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови.

Т.к. тромбин (сериновая протеаза) превращает в процессе каскада коагуляции фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Дабигатран ингибирует свободный тромбин, фибринсвязывающий тромбин и вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов.

В экспериментальных исследованиях на различных моделях тромбоза in vivo и ex vivo подтверждено антитромботическое действие и антикоагулянтная активность дабигатрана после в/в введения и дабигатрана этексилата – после приема внутрь.

Установлена прямая корреляция между концентрацией дабигатрана в плазме крови и выраженностью антикоагулянтного эффекта. Дабигатран удлиняет АЧТВ, экариновое время свертывания (ЭВС) и тромбиновое время (ТВ).

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) после эндопротезирования крупных суставов

Результаты клинических исследований у больных, перенесших ортопедические операции – эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов – подтвердили сохранение параметров гемостаза и эквивалентность применения 75 мг или 110 мг дабигатрана этексилата через 1-4 ч после операции и последующей поддерживающей дозы 150 мг или 220 мг 1 раз/сут в течение 6-10 дней (при операции на коленном суставе) и 28-35 дней (на тазобедренном суставе) по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг 1 раз/сут, который применяли накануне и после операции.

Показана эквивалентность антитромботического эффекта дабигатрана этексилата при применении 150 мг или 220 мг по сравнению с эноксапарином в дозе 40 мг/сут при оценке основной конечной точки, которая включает все случаи венозных тромбоэмболии и смертность от любых причин.

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболии у больных с фибрилляцией предсердий

При длительном, в среднем около 20 месяцев, применении у пациентов с фибрилляцией предсердий и с умеренным или высоким риском инсульта или системных тромбоэмболии было показано, что дабигатрана этексилат в дозе 110 мг, назначенный 2 раза/сут, не уступал варфарину по эффективности предотвращения инсульта и системных тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий; так же в группе дабигатрана было отмечено снижение риска внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений. Применение более высокой дозы препарата (150 мг 2 раза/сут) достоверно снижало риск ишемического и геморрагического инсультов, сердечно-сосудистой смерти, внутричерепных кровотечений и общей частоты кровотечений, по сравнению с варфарином. Меньшая доза дабигатрана характеризовалась существенно более низким риском больших кровотечений по сравнению с варфарином.

Чистый клинический эффект оценивался путем определения комбинированной конечной точки, включавшей частоту инсульта, системных тромбоэмболии, легочных тромбоэмболии, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смертности и больших кровотечений.

Ежегодная частота перечисленных событий у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, была ниже, чем у пациентов, получавших варфарин.

Изменения в лабораторных показателях функции печени у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, отмечались со сравнимой или меньшей частотой по сравнению с пациентами, получавшими варфарин.

Профилактика тромбоэмболии у пациентов с протезированными клапанами сердца

В ходе клинических исследований фазы II применения дабигатрана и варфарина у пациентов, перенесших операцию по замене клапана сердца механическим протезом (недавно проведенные операции и операции, проведенные более 3 месяцев назад), было выявлено повышение частоты тромбоэмболии и общего числа кровотечений (преимущественно за счет малых кровотечений) у пациентов, получавших дабигатрана этексилат. В раннем послеоперационном периоде большие кровотечения в основном характеризовались геморрагическим выпотом в перикард, особенно у пациентов, которым дабигатрана этексилат был назначен в раннем периоде (на 3 день) после хирургической замены клапанов сердца.

Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями

Результаты клинических исследований у пациентов с наличием острого ТГВ и/или ТЭЛА, которые первоначально получали парентеральную терапию в течение, как минимум, 5 дней, подтвердили, что дабигатрана этексилат в дозе 150 мг, назначенный 2 раза/сут, не уступал варфарину по эффективности в отношении снижения частоты рецидивирующего симптоматического ТГВ и/или ТЭЛА и случаев смерти, обусловленных этими заболеваниями, на протяжении 6-месячного периода лечения. У пациентов, получавших дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин.

Частота развития инфаркта миокарда во всех проводимых исследованиях при ВТЭ, во всех лечебных группах была низкой.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями

Результаты клинического исследования у пациентов с рецидивирующим ТГВ и ТЭЛА, уже получавших в течение от 3 до 12 месяцев антикоагулянтную терапию и нуждавшихся в ее продолжении, подтвердили, что лечение дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза/сут не уступало лечебному эффекту варфарина (p=0.0135). У пациентов, получавших дабигатрана этексилат, кровотечения отмечались значительно реже, чем у пациентов, получавших варфарин.

В исследовании сравнения дабигатрана этексилата с плацебо у пациентов, уже получавших в течение от 6 до 18 месяцев антагонисты витамина K, было установлено, что дабигатран превосходил плацебо в отношении профилактики рецидивирующего симптоматического ТГВ/ТЭЛА, включая случаи смерти от неустановленной причины; снижение риска за период лечения составило 92% ($p<0.0001$).

Частота развития инфаркта миокарда во всех проводимых исследованиях при ВТЭ во всех лечебных группах была низкой.

Показатели функции печени

В исследованиях с применением активных препаратов сравнения возможные изменения показателей функции печени возникали у пациентов, получавших дабигатрана этексилат, со сравнимой или меньшей частотой, чем у пациентов, получавших варфарин. В исследовании с плацебо существенного различия в отношении изменений показателей функции печени, возможно имеющих клиническое значение, между группами с применением дабигатрана этексилат и плацебо не отмечалось.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После перорального приема дабигатрана этексилата отмечается быстрое дозозависимое увеличение его концентрации в плазме крови и AUC. C_{max} дабигатрана этексилата достигается в течение 0.5-2 ч.

После достижения C_{max} плазменные концентрации дабигатрана снижаются биэкспоненциально, конечный $T_{1/2}$ в среднем составляет около 11 ч (у людей пожилого возраста). Конечный $T_{1/2}$ после многократного применения препарата составлял около 12-14 ч. $T_{1/2}$ не зависит от дозы. Однако в случае нарушения функции почек $T_{1/2}$ удлиняется.

Абсолютная биодоступность дабигатрана после приема дабигатрана этексилата внутрь в капсулах, покрытых оболочкой из гипромеллозы, составляет около 6.5%.

Прием пищи не влияет на биодоступность дабигатрана этексилата, однако время достижения C_{max} возрастает на 2 ч.

При использовании дабигатрана этексилата без специальной капсульной оболочки, изготовленной из гипромеллозы, биодоступность при приеме внутрь может увеличиваться примерно в 1.8 раза (на 75%) по сравнению с лекарственной формой в капсулах. Поэтому следует сохранять целостность капсул, изготовленных из гипромеллозы, учитывая риск повышения биодоступности дабигатрана этексилата, и не рекомендуется вскрывать капсулы и применять их содержимое в чистом виде (например, добавляя в пищу или напитки).

При применении дабигатрана этексилата через 1-3 ч у пациентов после оперативного лечения отмечается снижение скорости всасывания препарата по сравнению со здоровыми добровольцами. AUC характеризуется постепенным повышением амплитуды без появления высокого пика концентрации в плазме. C_{max} в плазме крови отмечается через 6 ч после применения дабигатрана этексилата или через 7-9 ч после операции.

Следует отметить, что такие факторы как анестезия, парез ЖКТ и хирургическая операция могут иметь значение в замедлении всасывания, независимо от лекарственной формы препарата. Снижение скорости всасывания препарата отмечается обычно только в день операции. В последующие дни всасывание дабигатрана происходит быстро, с достижением C_{max} через 2 ч после его приема внутрь.

Распределение

V_d дабигатрана составляет 60-70 л и превосходит объем общего содержания воды в организме, что указывает на умеренное распределение дабигатрана в тканях.

Метаболизм

После приема внутрь в процессе гидролиза под влиянием эстеразы дабигатрана этексилат быстро и полностью превращается в дабигатран, который является основным активным метаболитом в плазме крови. При конъюгации дабигатрана образуется 4 изомера фармакологически активных ацилглюкуронидов: 1-О, 2-О, 3-О, 4-О, каждый из которых составляет менее 10% от общего содержания дабигатрана в плазме крови. Следы других метаболитов обнаруживаются только при использовании высокочувствительных аналитических методов.

Выведение

Дабигатран выводится в неизмененном виде, преимущественно почками (85%), и только 6% – через ЖКТ. Установлено, что через 168 ч после введения меченного радиоактивного препарата 88-94% его дозы выводится из организма.

Дабигатран обладает низкой способностью связывания с белками плазмы крови (34-35%), она не зависит от концентрации препарата.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

У лиц пожилого возраста значение AUC выше, чем у молодых лиц, в 1.4-1.6 раза (на 40-60%), а C_{max} – более чем в 1.25 раза (на 25%).

Наблюдаемые изменения коррелировали с возрастным снижением КК.

У женщин пожилого возраста (старше 65 лет) величины $AUC_{t,ss}$ и $C_{max,ss}$ были примерно в 1/9 раза и в 1/6 раза выше, чем у женщин молодого возраста (18-40 лет), а у мужчин пожилого возраста – в 2.2 и 2.0 раза выше, чем у мужчин молодого возраста. В исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий подтверждено влияние возраста на экспозицию дабигатрана: исходные концентрации дабигатрана у пациентов в возрасте ≥75 лет были примерно в 1.3 раза (на 31%) выше, а у пациентов в возрасте <65 лет – примерно на 22% ниже, чем у пациентов возрасте 65-75 лет.

Нарушение функции почек

У добровольцев с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин) значение AUC дабигатрана после приема внутрь было приблизительно в 3 раза больше, чем у лиц с неизмененной функцией почек.

У больных с тяжелыми нарушениями функции почек (КК 10-30 мл/мин) значения AUC дабигатрана этексилата и $T_{1/2}$ возрастали соответственно в 6 и 2 раза, по сравнению с аналогичными показателями у лиц без нарушений функции почек.

У пациентов с фибрилляцией предсердий и умеренной почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин) концентрации дабигатрана до и после применения препарата были в среднем в 2.29 и в 1.81 раза выше, чем у пациентов без нарушений функции почек.

У пациентов с фибрилляцией предсердий и почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) концентрация дабигатрана до и после применения препарата была в среднем в 2.29 и в 1.81 раза выше, чем у пациентов без нарушения функции почек. При лечении острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактике смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин), базальная концентрация дабигатрана в равновесном состоянии фармакокинетики была в среднем в 1.8 и в 3.6 раза выше, чем у пациентов с КК > 80 мл/мин.

При использовании гемодиализа у пациентов без фибрилляции предсердий было установлено, что количество выводившегося препарата пропорционально скорости тока крови. Длительность диализа, со скоростью тока диализата 700 мл/мин, составляла 4 ч, а скорость тока крови – 200 мл/мин или 350-390 мл/мин. Это приводило к удалению соответственно 50% и 60% концентраций свободного и общего дабигатрана. Антикоагулянтная активность дабигатрана снижалась по мере уменьшения концентраций в плазме, взаимосвязь фармакокинетики и фармакологического действия не менялась.

Нарушение функции печени

У пациентов с умеренным нарушением функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не было выявлено изменений концентрации дабигатрана в плазме крови по сравнению с пациентами без нарушения функции печени.

Масса тела

В исследованиях базальные концентрации дабигатрана у пациентов с массой тела >100 кг были примерно на 20% ниже, чем у пациентов с массой тела 50-100 кг. Масса тела у большинства (80.8%) пациентов составляла ≥50-<100 кг, в пределах этого диапазона явных различий концентраций дабигатрана не установлено. Данные в отношении пациентов с массой тела ≤50 кг ограничены.

Пол

В основных исследованиях по профилактике развития ВТЭ установлено, что воздействие препарата у пациенток-женщин было примерно в 1.4-1.5 раза (на 40-50%) выше. У пациенток с фибрилляцией предсердий базальные концентрации и концентрации после применения препарата были в среднем в 1.3 (на 30%) выше. Установленные различия не имели клинического значения.

Этнические группы

В сравнительном исследовании фармакокинетики дабигатрана у европейцев и японцев после однократного и повторного приема препарата в исследуемых этнических группах не было выявлено клинически значимых различий. Фармакокинетические исследования у пациентов негроидной расы ограничены, однако имеющиеся данные указывают на отсутствие значимых различий.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций;
- профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибриляцией предсердий;
- лечение острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями;
- профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболии легочной артерии и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза/сут, независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу.

Для изъятия капсул из блистера:

-выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу;

-не выдавливайте капсулы через фольгу;

-удаляйте фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы.

Препарат назначают **взрослым**.

Профилактика венозных тромбоэмболий (ВТЭ) у больных после ортопедических операций: рекомендованная доза составляет 220 мг 1 раз/сут (2 капс. по 110 мг).

У **пациентов с умеренным нарушением функции почек** в связи с риском кровотечений, рекомендованная доза составляет 150 мг 1 раз/сут (2 капс. по 75 мг).

Профилактика ВТЭ после эндопротезирования коленного сустава: применение препарата Прадакса® следует начинать через 1-4 ч после завершения операции с приема 110 мг (1 капс.) с последующим увеличением дозы до 220 мг (2 капс.)/сут 1 раз/сут в течение последующих 10 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 220 мг (2 капс.)/сут 1 раз/сут.

Профилактика ВТЭ после эндопротезирования тазобедренного сустава применение препарата Прадакса® следует начинать через 1-4 ч после завершения операции с приема в дозе 110 мг (1 капс.) с последующим увеличением дозы до 220 мг (2 капс.)/сут 1 раз/сут в течение последующих 28-35 дней. Если гемостаз не достигнут, лечение следует отложить. Если лечение не началось в день операции, терапию следует начинать с приема 220 мг (2 капс.)/сут 1 раз/сут.

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибриляцией предсердий: рекомендуется применение препарата Прадакса® в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза/сут). Терапия должна продолжаться пожизненно.

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: рекомендуется применение препарата Прадакса® в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза/сут) после парентерального лечения антикоагулянтом, проводящегося в течение, как минимум, 5 дней. Терапия должна продолжаться до 6 месяцев.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: рекомендуется применение препарата Прадакса® в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза/сут). Терапия может продолжаться пожизненно, в зависимости от индивидуальных факторов риска

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Перед терапией, во избежание назначения препарата пациентам с **тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин)**, необходимо предварительно оценить КК. В связи с отсутствием данных по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Прадакса® не рекомендуется.

Функцию почек следует оценивать в процессе лечения, когда возникает подозрение о возможном снижении или ухудшении функции почек (например, при гиповолемии, дегидратации, одновременном применении определенных лекарственных препаратов).

В ходе клинических исследований препарата Прадакса® в качестве метода оценки функции почек использовался расчет КК по формуле Кокрофта-Голта (Cocroft-Gault method).

Дабигатран выводится при гемодиализе; однако клинический опыт применения у пациентов, которым проводится **гемодиализ**, ограничен.

При применении препарата Прадакса® с целью *профилактики венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций* при **умеренных нарушениях функции почек (КК 30-50 мл/мин)** суточную дозу следует уменьшить до 150 мг (2 капс. по 75 мг 1 раз/сут).

При применении препарата Прадакса® с целью *профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий* при **умеренных нарушениях функции почек (КК 30-50 мл/мин)** коррекции дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут). Функцию почек следует оценивать, как минимум, 1 раз в год.

При применении препарата Прадакса® с *целью лечения острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями*, у пациентов с **КК>30 мл/мин** коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

При применении препарата Прадакса® с целью *профилактики рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями*, у пациентов с **умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин)** коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут). Функцию почек следует оценивать, как минимум, 1 раз в год.

Применение у пациентов пожилого возраста

В связи с тем, что повышение экспозиции препарата у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) часто обусловлено снижением функции почек, перед назначением препарата необходимо оценить функцию почек. Функцию почек следует оценивать, как минимум, 1 раз в год или чаще, в зависимости от клинической ситуации. Коррекцию дозы препарата следует проводить в зависимости от тяжести нарушений функции почек.

Профилактика венозных тромбоэмболий после ортопедических операций у **пациентов старше 75 лет:** опыт применения ограничен. Рекомендуемая доза – 150 мг (2 капс. по 75 мг однократно).

При применении препарата Прадакса® у **пациентов старше 80 лет** *с целью профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий* препарат Прадакса® следует принимать в суточной дозе 220 мг (1 капс. по 110 мг 2 раза/сут).

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, у **пациентов старше 75 лет:** коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями, у **пациентов старше 75 лет:** коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

Пациенты с различной массой тела

Профилактика венозных тромбоэмболий после ортопедических операций у **пациентов с массой тела менее 50 кг и более 110 кг** опыт применения ограничен. В соответствии фармакокинетическими и клиническими данными коррекции дозы не требуется. Однако за такими пациентами рекомендуется наблюдение.

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: в соответствии с фармакокинетическими и клиническими данными коррекция дозы не требуется. Однако за **пациентами с массой тела менее 50 кг** рекомендуется наблюдение.

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: не требуется коррекция дозы в зависимости от массы тела.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: не требуется коррекция дозы в зависимости от массы тела.

Одновременное применение препарата Прадакса® с активными ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, хинидин, верапамил)

Профилактика венозных тромбоэмболий после ортопедических операций: при одновременном применении с амиодароном, хинидином или верапамилом дозу препарата Прадакса® следует уменьшить до 150 мг 1 раз/сут (2 капс. по 75 мг).

Пациентам, принимающим препарат Прадакса® после ортопедических операций, не рекомендуется одновременно начинать применение верапамила и подключать его к терапии в дальнейшем.

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: коррекция дозы не требуется, рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (1 капс. по 150 мг 2 раза/сут).

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: коррекция дозы не требуется. Рекомендуется применение препарата в суточной дозе 300 мг (по 1 капс. 150 мг 2 раза/сут).

Применение у пациентов с повышенным риском кровотечений

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: присутствие таких факторов как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе может повышать риск кровотечения. У пациентов с одним или более указанных факторов риска, по усмотрению врача, возможно снижение суточной дозы препарата Прадакса® до 220 мг (по 1 капс. 110 мг 2 раза/сут).

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: присутствие таких факторов как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин) или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе могут повышать риск кровотечения. У пациентов с одним фактором риска коррекции дозы не требуется. Для пациентов с несколькими факторами риска клинические данные ограничены. У таких пациентов препарат следует применять только в случаях, когда ожидаемая польза превышает риск кровотечения.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: присутствие таких факторов как возраст 75 лет или старше, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин) или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе могут повышать риск кровотечения. У пациентов с одним фактором риска коррекции дозы не требуется. Для пациентов с несколькими факторами риска клинические данные ограничены. У таких пациентов препарат следует применять только в случаях, когда ожидаемая польза превышает риск кровотечения.

Переход от применения препарата Прадакса® к парентеральному применению антикоагулянтов

Профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций: парентеральное введение антикоагулянтов следует начинать через 24 ч после приема последней дозы препарата Прадакса®.

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 12 ч после приема последней дозы препарата Прадакса®.

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 12 ч после приема последней дозы препарата Прадакса®.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: парентеральное применение антикоагулянтов следует начинать через 12 ч после приема последней дозы препарата Прадакса®.

Переход от парентерального применения антикоагулянтов к применению препарата Прадакса®

Первая доза препарата Прадакса® назначается вместо отменяемого антикоагулянта в интервале 0-2 ч перед сроком очередной инъекции альтернативной терапии или одновременно с прекращением постоянной инфузии (например, в/в применения нефракционированного гепарина).

Переход от применения антагонистов витамина К к применению препарата Прадакса®

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: применение антагонистов витамина К прекращают, применение препарата Прадакса® возможно при МНО <2.0.

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: применение антагонистов витамина К прекращают, применение препарата Прадакса® возможно при МНО <2.0.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: применение антагонистов витамина К прекращают, применение препарата Прадакса® возможно при МНО <2.0.

Переход от применения препарата Прадакса® к применению антагонистов витамина К

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: при КК ≥50 мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при КК 30-50 мл/мин – за 2 дня до отмены препарата Прадакса®.

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: при КК ≥50 мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при КК 30-50 мл/мин – за 2 дня до отмены препарата Прадакса®.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: при КК ≥50 мл/мин применение антагонистов витамина К возможно за 3 дня, а при КК 30-50 мл/мин – за 2 дня до отмены препарата Прадакса®.

Кардиоверсия

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий

Проведение плановой или экстренной кардиоверсии не требует отмены терапии препарата Прадакса®.

Пропущенная доза

Профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций: рекомендуется принять обычную суточную дозу препарата Прадакса® в обычное время на следующий день. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий: пропущенную дозу препарата Прадакса® можно принять в том случае, если до приема очередной дозы препарата остается 6 ч и более; если срок составил менее 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: пропущенную дозу препарата Прадакса® можно принять в том случае, если до приема очередной дозы препарата остается 6 ч и более; если срок составил менее 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями: пропущенную дозу препарата Прадакса® можно принять в том случае, если до приема очередной дозы препарата остается 6 ч и более; если срок составил менее 6 ч, пропущенную дозу принимать не следует. В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных эффектов (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто (до 1/10), часто (от 1/100 до 1/10), редко (от 1/1000 до 1/100), неизвестно (побочные эффекты не могут быть оценены на основании имеющихся данных), не применимо (побочный эффект не выявлен при применении по данному показанию).

Побочный эффект	Показание			
	Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий	Профилактика венозных тромбоэмболий у больных после ортопедических операций	Лечение острого ТГВ и/или ТЭЛА и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями	Профилактика рецидивирующего ТГВ и/или ТЭЛА и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями
	Частота возникновения			
Со стороны системы кроветворения				
анемия	часто	нечасто	нечасто	редко
тромбоцитопения	нечасто	редко	редко	редко
Со стороны иммунной системы				
Реакции гиперчувствительности	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто
-крапивница	редко	редко	редко	редко
-сыпь	нечасто	редко	нечасто	нечасто
- зуд	нечасто	редко	редко	редко
- бронхоспазм	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
ангионевротический отек	редко	редко	редко	редко
анафилактические реакции	неизвестно	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Со стороны нервной системы				
внутричерепное кровотечение	нечасто	редко	редко	редко
Со стороны сосудов				
гематома	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто
кровотечение	нечасто	редко	нечасто	нечасто

Со стороны дыхательной системы				
носовое кровотечение	часто	нечасто	часто	часто
кровохарканье	нечасто	редко	нечасто	нечасто
Со стороны пищеварительной системы				
желудочно-кишечные кровотечения	часто	нечасто	часто	часто
ректальные кровотечения	нечасто	нечасто	часто	часто
геморроидальные кровотечения	нечасто	нечасто	редко	нечасто
боль в животе	часто	редко	нечасто	нечасто
диарея	часто	нечасто	нечасто	нечасто
диспепсия	часто	редко	часто	часто
тошнота	часто	нечасто	нечасто	нечасто
изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, в т.ч. язва пищевода	нечасто	редко	нечасто	редко
гастроэзофагит	нечасто	редко	нечасто	нечасто
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	нечасто	редко	нечасто	нечасто
рвота	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто
дисфагия	нечасто	редко	редко	редко
Со стороны гепатобилиарной системы				
повышение активности печеночных трансаминаз	редко	нечасто	нечасто	нечасто
нарушение функции печени	нечасто	часто	нечасто	нечасто
гипербилирубинемия	редко	нечасто	неизвестно	неизвестно
Со стороны кожи и подкожных тканей				
кожный геморрагический синдром	часто	нечасто	часто	часто
Со стороны костно-мышечной системы				
гемартроз	редко	нечасто	нечасто	редко
Со стороны мочевыделительной системы				
урогенитальные кровотечения	часто	нечасто	часто	часто
гематурия	часто	нечасто	часто	часто
Общие реакции				
кровотечения из места инъекции	редко	редко	редко	редко
кровотечения из места введения катетера	редко	редко	редко	редко
Повреждения, токсичность и осложнения от процедур				
посттравматическое кровотечение	редко	нечасто	нечасто	редко
кровотечения из места операционного доступа	редко	редко	редко	редко
Дополнительные специфические побочные эффекты, выявленные при профилактике венозных тромбоэмболий у пациентов, которым проведены ортопедические операции				
Со стороны сосудов				
кровотечение из операционной раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
Общие реакции				
кровянистые выделения	не применимо	редко	не применимо	не применимо
Повреждения, токсичность и осложнения послеоперационной обработки				
гематома после проведения обработки	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
кровотечение после проведения обработки раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
анемия в послеоперационном периоде	не применимо	редко	не применимо	не применимо
выделения из раны после проведения процедур	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
секреция из раны	не применимо	нечасто	не применимо	не применимо
Хирургические и терапевтические процедуры				
дренаж раны	не применимо	редко	не применимо	не применимо
дренаж после обработки раны	не применимо	редко	не применимо	не применимо

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к дабигатрану или дабигатрану этексилату или к одному из вспомогательных веществ;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;
- поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение предыдущих 6 мес до начала терапии;
- существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения;
- одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в т.ч. нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (включая эноксапарин, дальтепарин), производные гепарина (включая фондапаринукс), пероральные антикоагулянты (включая варфарин, ривароксабан, апиксабан), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат Прадакса® или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера;
- одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона;
- нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость;
- наличие протезированного клапана сердца;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют).

С *осторожностью* следует применять препарат при состояниях, повышающих риск кровотечения:

- возраст 75 лет и старше;
- умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин);
- одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина (за исключением указанных в разделе Противопоказания);
- масса тела менее 50 кг;
- одновременный прием НПВС (в т.ч. ацетилсалициловой кислоты), клопидогрела, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина, а также других препаратов, применение которых может нарушать гемостаз;
- врожденные или приобретенные заболевания свертывающей системы крови;
- тромбоцитопения или функциональные дефекты тромбоцитов;
- недавно проведенная биопсия или перенесенная обширная травма;
- бактериальный эндокардит;
- эзофагит, гастрит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении дабигатрана этексилата при беременности отсутствуют. Потенциальный риск у человека неизвестен.

В *экспериментальных исследованиях* не установлено неблагоприятного воздействия на фертильность или постнатальное развитие новорожденных.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные методы контрацепции с тем, чтобы исключить возможность наступления беременности при лечении препаратом Прадакса®. При наступлении беременности применение препарата не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, в связи с отсутствием клинических данных, грудное вскармливание рекомендуется прекратить (в качестве меры предосторожности).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Риск развития кровотечений

Применение препарата Прадакса®, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом Прадакса® возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения.

Лечение препаратом Прадакса® не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО.

Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определением тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ.

В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата был ассоциирован с повышенным риском кровотечения.

В фармакокинетических исследованиях препарата Прадакса® показано, что у пациентов со сниженной функцией почек (в т.ч. у пожилых), наблюдается повышение экспозиции препарата. Применение препарата Прадакса® противопоказано в случае выраженных нарушений функции почек (КК <30 мл/мин).

В случае развития острой почечной недостаточности препарат Прадакса® следует отменить.

К повышению концентрации дагибатрана в плазме могут приводить следующие факторы: снижение функции почек (КК 30- 50 мл/мин), возраст ≥75 лет, одновременное применение ингибитора Р-гликопротеина. Наличие одного или нескольких таких факторов может повышать риск кровотечения.

Не изучалось, но может повышать риск кровотечений одновременное применение препарата Прадакса® со следующими препаратами: нефракционированный гепарин (за исключением доз, требующихся для поддержания проходимости венозного или артериального катетера) и производные гепарина, низкомолекулярные гепарины, фондапаринукс натрия, тромболитические препараты, блокаторы гликопротеиновых GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, тиклопидин, декстран, ривароксабан, антагонисты витамина К и ингибиторы Р-гликопротеина (итраконазол, такролимус, циклоспорин, ритонавир, нелфинавир и саквинавир). Риск кровотечений может повышаться за счет фармакологического взаимодействия у пациентов, одновременно принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина. Также риск кровотечений может повышаться при одновременном применении антиагрегантов и других антикоагулянтов.

Совместное применение дронедарона и дабигатрана противопоказано.

Одновременное применение тикагрелора может увеличивать воздействие дабигатрана и может приводить к фармакодинамическому взаимодействию, результатом которого может стать повышение риска кровотечений.

Профилактика венозных тромбоэмболии у пациентов после ортопедических операций

Установлено, что применение НПВС для кратковременной анестезии при хирургических вмешательствах одновременно с препаратом Прадакса® не сопровождается повышенным риском кровотечений. Имеются ограниченные данные о регулярном применении НПВС (имеющих $T_{1/2}$ менее 12 ч) на фоне лечения препаратом Прадакса®, данных о повышении риска кровотечений не получено.

Профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий

Одновременное применение препарата Прадакса®, антиагрегантов (включая ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел) и НПВС увеличивает риск кровотечения. В особенности одновременное применение антиагрегантов или сильных ингибиторов Р-гликопротеина увеличивает риск больших кровотечений, в т.ч. желудочно-кишечных кровотечений, у пациентов в возрасте ≥75 лет. Если возникают клинические подозрения на кровотечение, рекомендуется проведение соответствующих исследований, таких как анализ кала на скрытую кровь или определения уровня гемоглобина (на предмет его снижения).

Применение фибринолитических препаратов может рассматриваться только в случае, если показатели ТВ, ЭВС или АЧТВ у пациента не превышают ВГН местного референсного диапазона.

При повышении риска кровотечений (например, при недавно проведенной биопсии или перенесенной обширной травме, бактериальном эндокардите) требуется контроль состояния пациента с целью своевременного обнаружения признаков кровотечения.

Взаимодействие с индукторами Р-гликопротеина

Применение внутрь совместно с препаратом Прадакса® индуктора Р-гликопротеина рифампицина снижало концентрацию дабигатрана в плазме. Предполагается, что другие индукторы Р-гликопротеина, такие как зверобой продырявленный или карбамазепин, могут также снижать концентрацию дабигатрана в плазме крови; при данных комбинациях требуется осторожность.

Хирургические операции и вмешательства

У пациентов, получающих препарат Прадакса®, при проведении хирургических операций или инвазивных процедур повышается риск кровотечений. Поэтому при проведении хирургических вмешательств следует отменит препарат Прадакса®.

Предоперационный период

Перед проведением инвазивных процедур или хирургических операций препарат Прадакса® отменяют, по крайней мере, за 24 ч до их проведения. У пациентов с повышенным риском кровотечений или перед проведением обширных операций. требующих полного гемостаза, следует прекратить применение препарата Прадакса® за 2-4 дня до операции. У пациентов с почечной недостаточностью клиренс дабигатрана может увеличиваться.

При отмене препарата следует учитывать следующую информацию:

КК (мл/мин)	$T_{1/2}$	Прекращение приема препарата перед плановой хирургической операцией	
		Высокий риск кровотечения или проведение большой операции	**Стандартный риск**
≥ 80	~13	за 2 дня	за 24 ч
≥50-<80	~15	за 2-3 дня	за 1-2 дня
≥30-<50	~18	за 4 дня	за 2-3 дня (>48 ч)

Это следует принимать во внимание перед проведением любых процедур.

Препарат Прадакса® противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин), но если препарат все же применяют, отменять его следует не менее чем за 5 дней до операции.

В случае необходимости проведения экстренного хирургического вмешательства прием препарата Прадакса® необходимо временно прекратить. Хирургическое вмешательство, при наличии такой возможности, целесообразно выполнять не ранее, чем через 12 ч после последнего приема Прадакса®. Если операция не может быть отложена, риск кровотечения может повышаться (в случае кардиоверсии см. "Способ применения и дозы"). В таком случае следует оценить соотношение риска кровотечения и необходимости экстренного проведения вмешательства.

Спинальная анестезия/эпидуральная анестезия/люмбальная пункция

Такие процедуры, как спинномозговая анестезия, могут потребовать полного восстановления гемостаза. В случае травматичной или повторной спинномозговой пункции и длительного использования эпидурального катетера может повышаться риск развития спинномозгового кровотечения или эпидуральной гематомы. Первую дозу препарата Прадакса® следует принимать не ранее, чем через 2 ч после удаления катетера. Необходим контроль состояния больных для исключения неврологических симптомов, которые могут быть обусловлены спинномозговым кровотечением или эпидуральной гематомой.

Период после проведения процедуры

Применение препарата Прадакса® можно продолжить по достижении полного гемостаза.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Прадакса® на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций не изучалось, но, учитывая, что применение препарата Прадакса® может сопровождаться повышенным риском кровотечений, следует соблюдать осторожность при выполнении таких видов деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Передозировка при применении препарата Прадакса® может сопровождаться геморрагическими осложнениями, что обусловлено фармакодинамическими особенностями препарата.

При возникновении кровотечения применение препарата прекращают. Показано симптоматическое лечение. Специфического антидота нет.

Лечение

Учитывая основной путь выведения дабигатрана (почками), рекомендуется обеспечить адекватный диурез. Проводят хирургический гемостаз и восполнение ОЦК. Возможно использование свежей цельной крови или переливание свежезамороженной плазмы. Поскольку дабигатран обладает низкой способностью к связыванию с белками плазмы крови, препарат может выводиться при гемодиализе, однако клинический опыт по использованию диализа в этих ситуациях ограничен.

При передозировке препарата Прадакса® возможно использование концентратов активированного протромбинового комплекса или рекомбинантного фактора VIIa или концентратов II, IX или X факторов свертывания. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие эффективность этих средств в противодействие антикоагулянтному эффекту дабигатрана, однако специальных клинических исследований не проводилось.

В случае развития тромбоцитопении, или при применении антиагрегантов длительного действия, может быть рассмотрен вопрос о применении тромбоцитарной массы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Совместное применение с лекарственными средствами, влияющими на гемостаз или процессы коагуляции, включая антагонисты витамина К, может существенно повысить риск развития кровотечения.

Дабигатрана этексилат и дабигатран не метаболизируются микросомальными ферментами печени и не являются ни индукторами, ни ингибиторами активности изоферментов цитохрома Р450. Поэтому предполагается, что у дабигатрана отсутствует клинически значимое фармакокинетическое лекарственное взаимодействие с препаратами, метаболизм которых осуществляется изоферментами цитохрома Р450. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев не выявлено какое-либо взаимодействие дабигатрана с аторвастатином (субстрат CYP3A4) и диклофенаком (субстрат CYP2C9).

Взаимодействие с ингибиторами/индукторами Р-гликопротеина. Субстратом для транспортной молекулы Р-гликопротеина является дабигатрана этексилат. Одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина (амиодарона, верапамила, хинидина, кетоконазола для системного применения, дронедарона, тикагрелора и кларитромицина) приводит к увеличению концентрации дабигатрана в плазме крови.

Одновременное применение с ингибиторами Р-гликопротеина. Одновременное применение с такими ингибиторами Р-гликопротеина, как кетоконазол для системного применения, циклоспорин, итраконазол, такролимус и дронедарон противопоказано. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с ингибиторами Р-гликопротеина (например, амиодарон, хинидин, верапамил и тикагрелор).

Амиодарон. При одновременном применении дабигатрана этексилата с амиодароном в однократной дозе 600 мг внутрь степень и скорость всасывания амиодарона и активного его метаболита, дезэтиламиодарона не изменялись. Значения AUC и C_{max} дабигатрана увеличивались примерно в 1.6 и 1.5 раза (на 60% и 50%) соответственно.

В исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий концентрация дабигатрана увеличивалась не более чем на 14%, повышение риска кровотечений не было зарегистрировано. Рекомендуется наблюдение за пациентами, применяющими одновременно амиодарон и дабигатрана этексилат в отношении риска кровотечения, особенно при наличии почечной недостаточности (от легкой до средней степени тяжести).

Дронедарон. После одновременного применения дабигатрана этексилата и дронедарона в дозе 400 мг однократно, $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана увеличиваются в 2.1 и 1.9 раза (на 114% и 87%) соответственно, а после многократного применения дронедарона в дозе 400 мг/сут – в 2.4 и 2.3 раза (на 136% и 125%) соответственно. После однократного и многократного применения дронедарона через 2 ч после приема дабигатрана этексилата $AUC_{0-\infty}$ возрастала в 1.3 и 1.6 раз соответственно. Дронедарон не влиял на конечный $T_{1/2}$ и почечный клиренс дабигатрана. Одновременное применение препарата Прадакса® и дронедарона противопоказано.

Тикагрелор. После одновременного применения однократной дозы (75 мг) дабигатрана этексилата с нагрузочной дозой тикагрелора (180 мг) значения $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана увеличиваются в 1.73 и 1.95 раз (на 73% и 95%) соответственно. После многократного приема тикагрелора (90 мг 2 раза/сут) повышение биодоступности дабигатрана ($AUC_{0-\infty}$ и C_{max}) уменьшалось соответственно до 1,56 раза (до 56%) и до 1.46 раза (до 46%).

Верапамил. При одновременном применении дабигатрана этексилата с верапамилом, назначавшимся перорально, значения C_{max} и AUC и дабигатрана увеличивались в зависимости от времени применения и лекарственной формы верапамила.

Наибольшее повышение эффекта дабигатрана наблюдалось при применении первой дозы верапамила в лекарственной форме с немедленным высвобождением, которая была принята за 1 ч до приема дабигатрана этексилата (C_{max} увеличилась на 180%, а AUC – на 150%). При использовании лекарственной формы верапамила с замедленным высвобождением этот эффект прогрессивно снижался (C_{max} увеличилась на 90%, а AUC – на 70%), также как при применении верапамила в многократных дозах (C_{max} увеличилась на 60%, а AUC – на 50%), что может объясняться индукцией Р-гликопротеина в ЖКТ при длительном применении верапамила.

При применении верапамила через 2 ч после приема дабигатрана этексилата клинически значимого взаимодействия не наблюдалось (C_{max} увеличилась на 10%, а AUC – на 20%), поскольку через 2 ч дабигатран полностью всасывается.

В исследовании у пациентов с фибрилляцией предсердий концентрация дабигатрана увеличивалась не более чем на 21%, повышение риска кровотечений не было зарегистрировано.

Данные о взаимодействии дабигатрана этексилата с верапамилом, введенным парентерально, отсутствуют; клинически значимого взаимодействия не ожидается.

Кетоконазол. Кетоконазол для системного применения после однократного назначения в дозе 400 мг увеличивает $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} дабигатрана примерно в 2.4 раза (на 138% и 135%) соответственно, а после многократного назначения кетоконазола в дозе 400 мг/сут – примерно в 2.5 раза (на 153% и 149%) соответственно. Кетоконазол не влиял на T_{max} и конечный $T_{1/2}$. Комбинация препарата Прадакса® и кетоконазола для системного применения противопоказана.

Кларитромицин. При одновременном применении кларитромицина в дозе 500 мг 2 раза/сут с дабигатрана этексилатом клинически значимого фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось (C_{max} увеличивалась на 15%, а AUC на 19%).

Хинидин. Значения $AUC_{t,\, ss}$ и $C_{ss}{}^{max}$ дабигатрана при применении 2 раза/сут в случае одновременного назначения с хинидином в дозе 200 мг каждые 2 ч до достижения суммарной дозы 1000 мг повышались в среднем соответственно на 53% и на 56%.

Взаимодействие с итраконазолом, такролимусом и циклоспорином не изучалось, однако из данных in vitro можно ожидать сходного эффекта, как и при взаимодействии с кетоконазолом. Одновременное применение этих ингибиторов Р-гликопротеина противопоказано.

Одновременное применение с субстратами Р-гликопротеина

Дигоксин. При одновременном применении дабигатрана этексилата с дигоксином, являющимся субстратом Р-гликопротеина, фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось. Ни дабигатран, ни пролекарство дабигатрана этексилат не являются клинически значимыми ингибиторами Р-гликопротеина.

Одновременное применение с индукторами Р-гликопротеина

Следует избегать одновременного назначения препарата Прадакса® и индукторов Р-гликопротеина, поскольку совместное применение приводит к снижению воздействия дабигатрана.

Рифампицин. Предварительное рифампицина в качестве тестового индуктора Р-гликопротеина в дозе 600 мг/сут в течение 7 дней приводило к снижению воздействия дабигатрана. После отмены рифампицина этот индуцирующий эффект снижался, на 7 день эффект дабигатрана был близок к исходному уровню. В течение последующих 7 дней дальнейшего увеличения биодоступности дабигатрана не наблюдалось. Предполагается, что другие индукторы Р-гликопротеина, такие, как зверобой продырявленный или карбамазепин, могут также снижать концентрацию дабигатрана в плазме крови и их следует применять с осторожностью.

Одновременное применение с антиагрегантами

Ацетилсалициловая кислота (АСК). При изучении одновременного применения дабигатрана этексилата в дозе 150 мг 2 раза/сут и АСК у пациентов с фибрилляцией предсердий установлено, что риск кровотечений может повышаться с 12% до 18%

(при применении АСК в дозе 81 мг) и до 24% (при применении АСК в дозе 325 мг). Показано, что АСК или клопидогрел, применяющиеся одновременно с дабигатрана этексилатом в дозе 110 мг или 150 мг 2 раза/сут, могут повышать риск больших кровотечений. Кровотечения наблюдаются чаще также при одновременном применении варфарина с АСК или клопидогрелом.

НПВС. Применявшиеся НПВС для краткосрочной анальгезии после операций не повышали риск кровотечений при одновременном использовании с дабигатрана этексилатом. Опыт длительного применения НПВС, $T_{1/2}$ которых составляет менее 12 ч, с дабигатрана этексилатом ограничен, отсутствуют данные о дополнительном повышении риска кровотечений.

Клопидогрел. Установлено, что одновременное применение дабигатрана этексилата и клопидогрела не приводит к дополнительному увеличению времени капиллярного кровотечения в сравнении с монотерапией клопидогрелом. Кроме того, показано, что значения $AUC_{t,\ ss}$ и C_{ss}^{max} дабигатрана, а также параметры свертывания крови, которые контролировались для оценки эффекта дабигатрана (АЧТВ, экариновое время свертывания или тромбиновое время (анти FIIa), а также степень ингибирования агрегации тромбоцитов (основной показатель эффекта клопидогрела) во время комбинированной терапии не изменялись по сравнению с соответствующими показателями в монотерапии. При применении клопидогрела в нагрузочной дозе (300 мг или 600 мг) значения $AUC_{t,\ ss}$ и C_{ss}^{max} дабигатрана повышались на 30-40%.

Одновременное применение с препаратами, повышающими pH содержимого желудка

Пантопразол. При совместном применении дабигатрана этексилата и пантопразола наблюдалось уменьшение AUC дабигатрана на 30%. Пантопразол и другие ингибиторы протонной помпы применялись совместно с дабигатрана этексилатом в клинических исследованиях, влияние на риск кровотечения или эффективность не наблюдалось.

Ранитидин. Ранитидин при применении одновременно с дабигатрана этексилатом, не оказывал значимого влияния на степень всасывания дабигатрана.

Выявленные в ходе популяционного анализа изменения фармакокинетических параметров дабигатрана под влиянием ингибиторов протоновой помпы и антацидных препаратов оказались клинически незначимыми, поскольку степень выраженности этих изменений была небольшой (снижение биодоступности не было значимым для антацидов, а для ингибиторов протоновой помпы составляло 14.6%). Установлено, что одновременное применение ингибиторов протоновой помпы не сопровождается уменьшением концентрации дабигатрана и в среднем лишь незначительно снижает концентрацию препарата в плазме крови (на 11%). Поэтому одновременное применение ингибиторов протоновой помпы, по-видимому, не приводит к повышению частоты инсульта или системных тромбоэмболий, особенно в сравнении с варфарином, и, следовательно, снижение биодоступности дабигатрана, вызываемое одновременным применением пантопразола, вероятно, не имеет клинического значения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат во флаконах следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°С. Флакон следует хранить плотно укупоренным, для защиты от влаги. После вскрытия флакона препарат использовать в течение 4 месяцев.

Препарат в блистерах следует хранить в недоступном для детей, сухом месте, при температуре не выше 25°С.

Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

☆ПРЕВЕНАР® 13 (PREVENAR 13)

PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE CONJUGATE VACCINE (ABSORBED)

зарегистрировано
PFIZER Inc. (США)
произведено
WYETH PHARMACEUTICALS
Division of WYETH HOLDINGS CORPORATION (США)
или BAXTER PHARMACEUTICAL SOLUTIONS LLC (США)
или PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS (Ирландия)
или НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для в/м введения белого цвета, гомогенная.

	1 доза (0.5 мл)
пневмококковые конъюгаты (полисахарид-CRM_{197})	
полисахарид серотипа 1	2.2 мкг
полисахарид серотипа 3	2.2 мкг
полисахарид серотипа 4	2.2 мкг
полисахарид серотипа 5	2.2 мкг
полисахарид серотипа 6A	2.2 мкг
полисахарид серотипа 6B	4.4 мкг
полисахарид серотипа 7F	2.2 мкг
полисахарид серотипа 9V	2.2 мкг
полисахарид серотипа 14	2.2 мкг
олигосахарид серотипа 18C	2.2 мкг
полисахарид серотипа 19A	2.2 мкг
полисахарид серотипа 19F	2.2 мкг
полисахарид серотипа 23F	2.2 мкг
белок-носитель CRM_{197}	~32 мкг

Вспомогательные вещества: алюминия фосфат – 0.5 мг (в пересчете на алюминий – 0.125 мг), натрия хлорид – 4.25 мг, янтарная кислота – 0.295 мг, полисорбат 80 – 0.1 мг, вода д/и – до 0.5 мл.

0.5 мл – шприцы вместимостью 1 мл из прозрачного бесцветного стекла (1) – упаковки пластиковые (1) в комплекте со стерильной иглой – пачки картонные.

0.5 мл – шприцы вместимостью 1 мл из прозрачного бесцветного стекла (5) – упаковки пластиковые (2) в комплекте со стерильными иглами (10 шт.) – пачки картонные.

ПРЕВЕНАР® 13 производится в соответствии с рекомендациями ВОЗ по производству и контролю качества пневмококковых конъюгированных вакцин.

Превенар® 13
(вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)
Суспензия для внутримышечного введения 0,5 мл/доза
1 одноразовый шприц (0,5 мл) в комплекте с инъекционной иглой
Перед использованием хорошо встряхнуть
Перед использованием прочтите инструкцию по применению!
1 доза
Pfizer

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Вакцина для профилактики пневмококковых инфекций.

Иммунологические свойства

Введение вакцины Превенар® 13 вызывает выработку антител к капсулярным полисахаридам Streptococcus pneumoniae, обеспечивая тем самым специфическую защиту от инфекции, вызываемых включенными в вакцину 1,3,4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19A, 19F и 23F серотипами пневмококка.

Согласно рекомендациям ВОЗ для новых конъюгированных противопневмококковых вакцин, проведена оценка эквивалентности иммунного ответа при использовании вакцин Превенар® 13 и Превенар® по совокупности трех независимых критериев: процент пациентов, достигших концентрации специфических антител IgG ≥ 0.35 мкг/мл; средние геометрические концентрации иммуноглобулинов (IgG GMC) и опсонофагоцитарная активность бактерицидных антител (ОФА титр ≥ 1:8). Введение Превенар® 13 вызывает выработку иммунного ответа на все 13 вакцинальных серотипов, эквивалентного по вышеуказанным критериям вакцине Превенар®. Для взрослых лиц не определен защитный уровень противопневмококковых антител и используется серотип-специфическая ОФА.

Вакцина Превенар 13® включает до 90% всех серотипов, являющихся причиной инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ), в т.ч. устойчивых к лечению антибиотиками. Наблюдения, проведенные в США с момента внедрения 7-валентной конъюгированной вакцины Превенар®, позволяют предположить, что наиболее тяжелые случаи инвазивной пневмонии связаны с действием серотипов, включенных в Превенар® 13 (1, 3, 7F и 19A), в частности, серотип 3 непосредственно связан с заболеванием некротизирующей пневмонией.

Иммунный ответ при использовании трех или двух доз в серии первичной вакцинации

После введения трех доз Превенар® 13 при первичной вакцинации детей в возрасте до 6 мес отмечен значительный подъем уровня антител ко всем серотипам вакцины.

После введения двух доз при первичной вакцинации Превенар® 13 в рамках массовой иммунизации детей той же возрастной группы также отмечается значительный подъем титров антител ко всем компонентам вакцины, но уровень IgG≥0.35 мкг/мл для серотипов 6B и 23F определялся у меньшего процента детей. Вместе с тем, концентрация антител после введения ревакцинирующей дозы Превенар 13, по сравнению с концентрацией антител перед введением ревакцинирующей дозы, увеличивалась для всех 13-ти серотипов. Формирование иммунной памяти показано для обеих указанных выше схем вакцинации. Вторичный иммунный ответ на ревакцинирующую дозу у детей 2 года жизни при применении трех или двух доз в серии первичной вакцинации сравним для всех 13 серотипов.

Превенар® 13 содержит общие с вакциной Превенар 7 серотипов и белок-носитель CRM_{197}. Сравнительная идентичность обеих вакцин по иммуногенности и профилю безопасности позволяет перейти с вакцины Превенар® на Превенар® 13 на любом этапе вакцинации ребенка, а дополнительные 6 серотипов в вакцине Превенар® 13 обеспечивают более широкую защиту от ИПИ.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B; 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F (включая бактериемию, сепсис, менингит, пневмонию и острый средний отит) у детей в возрасте от 2 мес до 5 лет;
- профилактика пневмококковых заболеваний (в т.ч. пневмонии и инвазивных заболеваний), вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F у взрослых в возрасте 50 лет и старше.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Способ введения

Вакцину вводят в/м – в переднебоковую поверхность бедра **(детям до 2 лет)** или в дельтовидную мышцу плеча **(детям старше 2-х лет и взрослым)**, в разовой дозе 0.5 мл.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе чем описано.

Не вводить Превенар® 13 в/в, в/к и в/м в ягодичную область.

Схема вакцинации

Возраст от 2 до 6 мес

Серия трехкратной первичной вакцинации: вводят 3 дозы Превенар® 13 с интервалами между введениями не менее 1 мес. Первую дозу можно вводить детям с возраста 2 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в 11-15 мес. Схема используется при осуществлении индивидуальной иммунизации детей против пневмококковой инфекции.

Серия двукратной первичной вакцинации: вводят 2 дозы Превенар® 13 с интервалом между введениями не менее 2 мес. Первую дозу можно вводить детям с возраста 2 месяцев. Ревакцинацию проводят однократно в 11-15 мес. Схема используется при осуществлении массовой иммунизации детей против пневмококковой инфекции.

Дети, которым вакцинация не была начата в первые 6 мес жизни

Возраст от 7 до 11 мес: две дозы с интервалом между введениями не менее 1 мес. Ревакцинацию проводят однократно на 2 году жизни.

Возраст 12-23 мес: две дозы с интервалом между введениями не менее 2 мес.

Возраст от 2 до 5 лет (включительно): однократно.

Если вакцинация начата Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13.

При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Дети, ранее вакцинированные вакциной Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена вакциной Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Взрослые старше 50 лет

Взрослым, включая пациентов, ранее вакцинированных полисахаридной пневмококковой вакциной, Превенар® 13 вводят однократно.

Необходимость ревакцинации не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность вакцины Превенар® 13 изучена у здоровых детей (4429 детей/14267 доз вакцины) в возрасте от 6 недель до 11-16 мес. Во всех исследованиях Превенар® 13 применялся одновременно с другими вакцинами, рекомендованными для данного возраста.

Кроме того, безопасность вакцины Превенар® 13 оценена у 354 детей в возрасте от 7 мес до 5 лет, ранее не вакцинированных ни одной из пневмококковых конъюгированных вакцин.

Наиболее часто: реакции в месте инъекции, повышение температуры, раздражительность, снижение аппетита, нарушение режима сна.

У детей старшего возраста при первичной вакцинации Превенар® 13 наблюдалась более высокая частота местных реакций, чем у детей первого года жизни.

У лиц в возрасте 65 лет и старше отмечалось меньшее количество побочных эффектов вне зависимости от предшествующих вакцинаций. Однако частота развития реакций была такая же, как и в более молодой популяции.

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, классифицированы по органам и системам, а также в соответствии с частотой их проявления во всех возрастных группах.

Определение частоты нежелательных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но <1/1000) и очень редко (≤ 1/10 000).

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях вакцины Превенар® 13 у детей

Общие и местные реакции: очень часто – гипертермия до 39°С; раздражительность; гиперемия кожи, болезненные ощущения, уплотнение или отек размером 2.5-7.0 см в месте инъекции; сонливость, ухудшение сна; часто – гипертермия выше 39°С; болезненность в месте инъекции, приводящая к кратковременному ограничению объема движений конечности; нечасто – гиперемия кожи, уплотнение или отек размерами более 7 см в месте инъекции, плаксивость; редко – случаи гипотонического коллапса, реакции гиперчувствительности в месте инъекции (крапивница, дерматит, зуд)*; приливы крови к лицу*.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – регионарная лимфоаденопатия*.

Со стороны иммунной системы: редко – реакция гиперчувствительности, включая одышку, бронхоспазм, отек Квинке разной локализации, анафилактическая/анафилактоидная реакция, включая шок*.

Со стороны нервной системы: редко – судороги (в т.ч. фебрильные).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – снижение аппетита; нечасто – рвота, диарея.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко – сыпь, крапивница; очень редко – многоформная эритема*.

* – отмечались при постмаркетинговых наблюдениях вакцины Превенар®; можно рассматривать как возможные и для Превенар® 13.

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях вакцины Превенар® 13 у взрослых

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – снижение аппетита, диарея; часто – рвота; нечасто – тошнота.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности, включая одышку, бронхоспазм, отек лица.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – генерализованные новые или обострение имеющихся болей в суставах и мышечных болей.

Общие и местные реакции: очень часто – озноб, утомляемость; эритема, отек, боль или уплотнение в месте инъекции, приводящие к кратковременному ограничению объема движений конечности; часто – повышение температуры тела; нечасто – лимфаденопатия в области места инъекции.

В целом не было отмечено значительных различий в частоте развития побочных эффектов у взрослых, ранее вакцинированных 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной и не вакцинированных этой вакциной.

Частота развития местных побочных реакций была одинакова для лиц в возрасте 50-59 лет и лиц старше 65 лет при вакцинации Превенар® 13, также число местных побочных реакций не увеличивалось при вакцинации одновременно с инактивированной гриппозной вакциной.

Частота обычных вакцинальных системных реакций была выше при одновременном введении Превенар® 13 и инактивированной гриппозной вакцины по сравнению с применением только инактивированной гриппозной вакцины (головная боль, озноб, сыпь, снижение аппетита, боли в суставах и мышцах) или только Превенар® 13 (головная боль, утомляемость, озноб, снижение аппетита и боль в суставах).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в т.ч. анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении вакцины Превенар® 13 при беременности отсутствуют.

Неизвестно, выделяется ли Превенар® 13 с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С учетом редких случаев анафилактических реакций вакцинированный после вакцинации должен находиться под медицинским наблюдением в течение как минимум 30 мин.

Места проведения иммунизации должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

При решении о вакцинации ребенка с тяжелой степенью недоношенности (беременность ≤28 недель), особенно имеющего в анамнезе незрелость дыхательной системы, необходимо учитывать, что польза иммунизации против пневмококковой инфекции у данной группы пациентов особенно высока и не следует ни отказываться от вакцинации, ни переносить ее сроки. Однако при этом, в связи с потенциальным риском апноэ (имеющимся при применении любых других вакцин), проведение первой вакцинации Превенар® 13 следует осуществлять в условиях стационара под врачебным наблюдением (не менее 48 ч).

Как и другие в/м инъекции, пациентам с тромбоцитопенией и/или другими, нарушениями свертывающей системы крови и/или в случае лечения антикоагулянтами, вакцинация Превенар® 13 должна проводиться, с осторожностью, при условии стабилизации состояния ребенка и достижения контроля гемостаза. Возможно п/к введение вакцины Превенар® 13 в данной группе пациентов.

Превенар® 13 обеспечивает защиту только от тех серотипов Streptococcus pneumoniae, которые входят в его состав, и не защищает от других микроорганизмов, вызывающих инвазивные заболевания, пневмонию или средний отит. У детей с нарушением иммунореактивности вакцинация может сопровождаться пониженным уровнем антителообразования.

Имеются ограниченные сведения о том, что предшественник Превенар® 13, семивалентная вакцина Превенар, вызывает адекватную иммунную реакцию у детей в возрасте до 6 мес с серповидно-клеточной анемией, причем профиль безопасности Превенар® у них аналогичен профилю безопасности у вакцинируемых, не относящихся к группам высокого риска. В настоящее время отсутствуют данные о безопасности и иммуногенности вакцины у детей других групп высокого риска по инвазивным пневмококковым инфекциям (например, у детей с врожденными или приобретенными дисфункциями селезенки, ВИЧ-инфекцией, злокачественными опухолями, после трансплантации штамма гемопоэтических клеток, нефротическим синдромом). Решение о проведении вакцинации детей из групп высокого риска следует принимать индивидуально.

Детям из групп высокого риска в возрасте младше 2 лет следует проводить первичную вакцинацию Превенар® 13 в соответствии с возрастом. В тех случаях, когда детям в возрасте 2 лет и старше, входящим в группу высокого риска (например, с серповидно-клеточной анемией, аспленией, ВИЧ-инфекцией, хроническим заболеванием или иммунологической дисфункцией) и ранее получившим курсы вакцинации Превенар® 13, назначена 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина, интервал между введением вакцин должен быть не менее 8 недель.

Иммунизацию против пневмококковой инфекции взрослых желательно начинать с применения вакцины Превенар® 13.

В связи с тем, что причиной развития среднего отита могут быть самые различные возбудители (вирусы, бактерии, грибы, микст-инфекции), – а не только пневмококки входящих в Превенар® 13 серотипов, предполагаемая профилактическая эффективность Превенар® 13 в отношении отита может быть менее выражена, по сравнению с эффективностью для инвазивных заболеваний.

В связи с более высоким риском развития фебрильных реакций детям с судорожными расстройствами, в т.ч. с фебрильными судорогами в анамнезе, а также получающим Превенар® 13 одновременно с цельноклеточными коклюшными вакцинами, рекомендуется профилактическое назначение жаропонижающих средств.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Информация о влиянии препарата на способность управлять автотранспортом и пользоваться техникой отсутствует.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка Превенар® 13 маловероятна, т.к. вакцину выпускают в шприце, содержащем только одну дозу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данные о взаимозаменяемости вакцин Превенар® и Превенар® 13 на не-CRM$_{197}$-основанные пневмококковые конъюгированные вакцины отсутствуют.

При одновременной вакцинации Превенар® 13 и другими вакцинами инъекции делаются в разные участки тела.

Дети в возрасте от 2 месяцев до 5 лет

Превенар® 13 сочетается с любыми другими вакцинами, входящими в календарь иммунизации детей первых лет жизни. Превенар® 13 можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийным, столбнячным, бесклеточным или цельноклеточным коклюшным, Haemophilus influenzae тип b, инактивированным полиомиелитным, гепатита В, коревым, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы – без изменения реактогенности и иммунологических показателей.

Взрослые в возрасте 50 лет и старше

Превенар® 13 можно вводить одновременно с тривалентной инактивированной гриппозной вакциной. Одновременное применение с другими вакцинами не исследовалось.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Вакцину следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С. Не замораживать. Срок годности – 3 года.

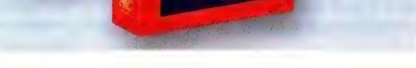
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Упаковка с 1 шприцем отпускается по рецепту.

Упаковка с 10 шприцами отпускается для лечебно-профилактических учреждений.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ



ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР (PREGABALIN-RICHTER)

PREGABALIN

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
или ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размера №4 Coni-Snap, с желтой крышечкой и корпусом; содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

1 капс.
прегабалин.. 25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 35 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 26 мг, крахмал кукурузный – 13 мг, тальк – 1 мг.

Состав крышечки желатиновой капсулы: титана диоксид – 0.8742%, краситель хинолиновый желтый – 0.3497%, краситель солнечный закат желтый – 0.0116%, желатин – до 100%.

Состав корпуса желатиновой капсулы: титана диоксид – 0.8742%, краситель хинолиновый желтый – 0.3497%, краситель солнечный закат желтый – 0.0116%, желатин – до 100%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размера №3 Coni-Snap, со светло-коричневой крышечкой и желтым корпусом; содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

1 капс.
прегабалин.. 50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 70 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 52 мг, крахмал кукурузный – 26 мг, тальк – 2 мг.

Состав крышечки желатиновой капсулы: титана диоксид – 1%, краситель железа оксид желтый – 1.2%, краситель железа оксид красный – 0.32%, краситель железа оксид черный – 0.1%, желатин – до 100%.

Состав корпуса желатиновой капсулы: титана диоксид – 0.8742%, краситель хинолиновый желтый – 0.3497%, краситель солнечный закат желтый – 0.0116%, желатин – до 100%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размера №4 Coni-Snap, со светло-коричневой крышечкой и корпусом; содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

1 капс.
прегабалин.. 75 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 8.25 мг, крахмал кукурузный – 15.75 мг, тальк – 1 мг.

Состав крышечки желатиновой капсулы: титана диоксид – 1%, краситель железа оксид желтый – 1.2%, краситель железа оксид красный – 0.32%, краситель железа оксид черный – 0.1%, желатин – до 100%.

Состав корпуса желатиновой капсулы: титана диоксид – 1%, краситель железа оксид желтый – 1.2%, краситель железа оксид красный – 0.32%, краситель железа оксид черный – 0.1%, желатин – до 100%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размера №3 Coni-Snap, с коричневой крышечкой и желтым корпусом; содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

1 капс.
прегабалин.. 100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 11 мг, крахмал кукурузный – 21 мг, тальк – 1.33 мг.

Состав крышечки желатиновой капсулы: титана диоксид – 0.2%, краситель железа оксид желтый – 0.3%, краситель железа оксид красный – 0.7%, краситель железа оксид черный – 0.4%, желатин – до 100%.

Состав корпуса желатиновой капсулы: титана диоксид – 0.8742%, краситель хинолиновый желтый – 0.3497%, краситель солнечный закат желтый – 0.0116%, желатин – до 100%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размера №2 Coni-Snap, с коричневой крышечкой и корпусом; содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

1 капс.
прегабалин.. 150 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 16.5 мг, крахмал кукурузный – 31.5 мг, тальк – 2 мг.

Состав крышечки желатиновой капсулы: титана диоксид – 0.2%, краситель железа оксид желтый – 0.3%, краситель железа оксид красный – 0.7%, краситель железа оксид черный – 0.4%, желатин – до 100%.

Состав корпуса желатиновой капсулы: титана диоксид – 0.2%, краситель железа оксид желтый – 0.3%, краситель железа оксид красный – 0.7%, краситель железа оксид черный – 0.4%, желатин – до 100%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размера №1 Coni-Snap, с темно-коричневой крышечкой и желтым корпусом; содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

1 капс.
прегабалин.. 200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 22 мг, крахмал кукурузный – 42 мг, тальк – 2.66 мг.

Состав крышечки желатиновой капсулы: краситель железа оксид красный – 1.4286%, краситель железа оксид черный – 2.2857%, желатин – до 100%.

Состав корпуса желатиновой капсулы: титана диоксид – 0.8742%, краситель хинолиновый желтый – 0.3497%, краситель солнечный закат желтый – 0.0116%, желатин – до 100%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размера №0 Coni-Snap, с темно-коричневой крышечкой и корпусом; содержимое капсул – кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

1 капс.
прегабалин.. 300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 33 мг, крахмал кукурузный – 63 мг, тальк – 4 мг.

Состав крышечки желатиновой капсулы: краситель железа оксид красный – 1.4286%, краситель железа оксид черный – 2.2857%, желатин – до 100%.

Состав корпуса желатиновой капсулы: краситель железа оксид красный – 1.4286%, краситель железа оксид черный – 2.2857%, желатин – до 100%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

PREGABALIN-RICHTER
75 mg
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР
75 мг
прегабалин
14 капсул
RG
14

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противосудорожный препарат. Прегабалин – аналог гамма-аминомасляной кислоты ((S)-3-(аминометил)-5-метилгексановая кислота).

Установлено, что прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (α_2-дельта-протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, необратимо замещая [3H]-габапентин. Предполагается, что такое связывание может способствовать проявлению анальгезирующего и противосудорожного эффектов прегабалина.

Нейропатическая боль

Прегабалин эффективен у пациентов с диабетической нейропатией и постгерпетической невралгией.

Установлено, что при приеме прегабалина курсами до 13 недель по 2 раза/сут и до 8 недель по 3 раза/сут, риск развития побочных эффектов и эффективность препарата при приемах по 2 или 3 раза/сут одинаковы.

При приеме курсом продолжительностью до 13 недель боль уменьшалась в течение первой недели, а эффект сохранялся на протяжении курса терапии.

У 35% пациентов на фоне применения прегабалина и у 18% пациентов, получавших плацебо, отмечалось уменьшение индекса боли на 50%. Среди пациентов, получавших прегабалин и не отмечавших сонливости, уменьшение индекса боли на 50% отмечалось в 33% случаев; среди пациентов, получавших плацебо, этот показатель составлял 18%. Сонливость отмечалась у 48% пациентов, получавших прегабалин, и у 16% пациентов, получавших плацебо.

Фибромиалгия

Выраженное снижение болевой симптоматики при фибромиалгии отмечалось у пациентов, получавших прегабалин в дозе 300-600 мг/сут. Эффективность доз 450 мг и 600 мг/сут была сравнимой, однако доза 600 мг/сут обычно хуже переносилась. Кроме того, на фоне применения прегабалина отмечалось улучшение функциональной активности пациентов, а также уменьшение выраженности нарушений сна. Применение прегабалина в дозе 600 мг/сут приводило к более выраженному улучшению сна, по сравнению с дозой 300-450 мг/сут.

Эпилепсия

При приеме препарата в течение 12 недель по 2 или 3 раза/сут риск развития нежелательных реакций и эффективность препарата при этих режимах дозирования одинаковы. Уменьшение частоты судорог отмечается уже в течение первой недели приема препарата.

Генерализованное тревожное расстройство

Уменьшение симптоматики генерализованного тревожного расстройства отмечается на первой неделе лечения. После 8 недель лечения 50% уменьшение симптоматики по шкале тревожности Гамильтона (HAM-A) отмечалось у 52% пациентов, получавших прегабалин, и у 38% пациентов, получавших плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

У здоровых добровольцев, пациентов с эпилепсией, получавших противоэпилептическую терапию, и у пациентов, получавших прегабалин для купирования синдромов хронической боли, отмечались аналогичные показатели фармакокинетики прегабалина в равновесном состоянии.

Всасывание

Прегабалин быстро всасывается после приема внутрь натощак. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч как при однократном, так и повторном применении. Биодоступность прегабалина при приеме внутрь составляет ≥ 90% и не зависит от дозы. При повторном применении C_{ss} достигается через 24-48 ч. Прием пищи снижает C_{max} примерно на 25-30%, а время достижения C_{max} увеличивается приблизительно до 2.5 ч.

Однако прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на общее всасывание прегабалина.

Распределение

Видимый V_d прегабалина после приема внутрь составляет примерно 0.56 л/кг. Прегабалин не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Прегабалин практически не подвергается метаболизму. После приема меченного прегабалина примерно 98% радиоактивной метки определялось в моче в неизмененном виде. Доля N-метилированного производного прегабалина, который является основным метаболитом, обнаруживаемым в моче, составляла 0.9% от дозы. Не отмечено признаков рацемизации S-энантиомера прегабалина в R-энантиомер.

Выведение

Прегабалин выводится в основном почками в неизмененном виде. Средний $T_{1/2}$ составляет 6.3 ч. Клиренс прегабалина из плазмы крови и почечный клиренс прямо пропорциональны КК.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика прегабалина при применении его в диапазоне рекомендуемых суточных доз носит линейный характер, межиндивидуальная вариабельность низкая (менее 20%).

Фармакокинетику прегабалина при повторном применении можно прогнозировать на основании данных приема однократной дозы. Поэтому необходимость в регулярном мониторировании концентрации прегабалина в плазме крови отсутствует.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Клиренс прегабалина прямо пропорционален клиренсу креатинина. Учитывая, что прегабалин в основном выводится почками, у пациентов с *нарушением функции почек* рекомендуется снизить дозу прегабалина. Кроме того, прегабалин эффективно удаляется из плазмы крови при гемодиализе (после 4-х часового сеанса гемодиализа концентрация прегабалина в плазме крови снижается примерно на 50%), после гемодиализа необходимо назначить дополнительную дозу препарата.

Специальные фармакокинетические исследования у пациентов с *нарушением функции печени* не проводились. Поскольку прегабалин практически не подвергается метаболизму и выводится в основном почками в неизмененном виде, нарушение функции печени не должно существенно влиять на концентрацию прегабалина в плазме крови.

Клиренс прегабалина с возрастом имеет тенденцию к снижению, что отражает возрастное снижение КК.

Пожилым пациентам (старше 65 лет) с нарушенной функцией почек может потребоваться снижение дозы препарата.

Пол пациента не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию прегабалина в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

Нейропатическая боль:
- лечение нейропатической боли у взрослых пациентов.

Эпилепсия:
- в качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов с парциальными судорожными припадками, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией.

Генерализованное тревожное расстройство:
- лечение генерализованного тревожного расстройства у взрослых пациентов.

Фибромиалгия:
- лечение фибромиалгии у взрослых пациентов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют внутрь, независимо от приема пищи, в дозе от 150 до 600 мг/сут в 2 или 3 приема.

Нейропатическая боль

Начальная доза прегабалина составляет 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Эпилепсия

Начальная доза прегабалина составляет 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут, а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Фибромиалгия

Начальная доза прегабалина составляет 75 мг 2 раза/сут (150 мг/сут). В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3-7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта дозу увеличивают до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Генерализованное тревожное расстройство

Начальная доза прегабалина составляет 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут. При отсутствии положительного эффекта дозу увеличивают до 450 мг/сут, а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут.

Отмена препарата

Если лечение прегабалином необходимо прекратить, рекомендуется делать это постепенно в течение, как минимум, 1 недели.

Пациентам с нарушенной функцией почек дозу подбирают индивидуально с учетом КК (таб. 1), который рассчитывают по следующей формуле:

Для мужчин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}},$$

Для женщин: результат вычисления следует умножить на 0.85.

Пациентам, которым проводится гемодиализ, суточную дозу прегабалина подбирают с учетом функции почек. Непосредственно после каждого 4-х часового сеанса гемодиализа назначают дополнительную дозу (см. таб. 1).

Таблица 1. Подбор дозы прегабалина с учетом функции почек

Клиренс креатинина (мл/мин)	Суточная доза прегабалина		Кратность приема в сутки
	Начальная доза (мг/сут)	Максимальная доза (мг/сут)	
>60	150	600	2-3
≥30-<60	75	300	2-3
≥15-<30	25-50	150	1-2
<15	25	75	1
Дополнительная доза после сеанса гемодиализа (мг)			
	25	100	однократно

У **пациентов с нарушением функции** печени коррекции дозы не требуется.

Безопасность и эффективность прегабалина у **детей в возрасте до 12 лет и подростков (12-17 лет включительно)** не установлена. Применение препарата у детей не рекомендуется.

Пациентам пожилого возраста (старше 65 лет) может потребоваться снижение дозы прегабалина в связи со снижением функции почек.

В случае *пропуска дозы* прегабалина необходимо принять следующую дозу как можно скорее. Не следует принимать двойную дозу препарата. Возобновите обычный прием препарата на следующий день.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Согласно опыту клинического применения препарата у более чем 12 000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Как правило, нежелательные явления были легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежелательных явлений составила 14% и 7%, соответственно. Основными нежелательными явлениями, требовавшими прекращения лечения, были головокружение (4%) и сонливость (3%), в зависимости от их индивидуальной переносимости. Другими побочными эффектами, приводящими к отмене препарата, были атаксия, спутанность сознания, астения, нарушение внимания, нечеткость зрения, нарушение координации, периферические отеки.

Нежелательные явления классифицированы по системно-органным классам и частоте: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (<1/1000), частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании имеющихся данных). Перечисленные нежелательные явления могли быть связаны с основным заболеванием и/или сопутствующей терапией.

Инфекции и инвазии: нечасто – назофарингит.

Со стороны системы кроветворения: редко – нейтропения.

Со стороны обмена веществ: часто – повышение аппетита; нечасто – анорексия, гипогликемия.

Со стороны психики: часто – эйфория, спутанность сознания, снижение либидо, бессонница, раздражительность дезориентация; нечасто – деперсонализация, аноргазмия, беспокойство, депрессия, ажитация, лабильность настроения, подавленное настроение, трудности в подборе слов, галлюцинации, необычные сновидения, повышение либидо, панические атаки, апатия, усиление бессонницы; редко – расторможенность, приподнятое настроение.

Со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, сонливость; часто – атаксия, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, парестезия, нарушение равновесия, амнезия, седация, летаргия; нечасто – когнитивные расстройства, гипестезия, нистагм, нарушение речи, миоклонические судороги, гипорефлексия, дискинезия, психомоторное возбуждение, постуральное головокружение, гиперестезия, потеря вкусовых ощущений, ощущение жжения на слизистых оболочках и коже, интенционный тремор, ступор, обморок; редко – гипокинезия, паросмия, дисграфия; частота неизвестна – головная боль, потеря сознания, когнитивные нарушения, судороги.

Со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения, диплопия; нечасто – сужение полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астенопия, сухость в глазах, отечность глаз, повышенное слезотечение; редко – мелькание "искр" перед глазами, раздражение глаз, мидриаз, осциллопсия (субъективное ощущение колебания рассматриваемых предметов), нарушение восприятия зрительной глубины, утрата периферического зрения, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия; частота неизвестна – кератит, потеря зрения.

Со стороны органа слуха и равновесия: часто – вертиго; нечасто – гиперакузия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тахикардия, AV-блокада I степени, "приливы", снижение АД, похолодание конечностей, повышение АД, гиперемия кожи; редко – синусовая тахикардия, синусовая аритмия, синусовая брадикардия; частота неизвестна – хроническая сердечная недостаточность, удлинение интервала QT.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, кашель, сухость слизистой оболочки носа; редко – заложенность носа, кровотечение из носа, ринит, храп, чувство "стеснения" в глотке; частота неизвестна – отек легких.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость во рту, запор, рвота, метеоризм, вздутие живота; нечасто – повышенное слюноотделение, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипестезия слизистой оболочки полости рта; редко – асцит, дисфагия, панкреатит; частота неизвестна – редкие случаи отека языка, тошнота, диарея.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто – потливость, папулезная сыпь; редко – холодный пот, крапивница; частота неизвестна – редкие случаи отека лица, зуд, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – подергивания мышц, припухлость суставов, мышечные спазмы, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, скованность мышц; редко – спазм шейных мышц, боль в шее, рабдомиолиз.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – дизурия, недержание мочи; редко – олигурия, почечная недостаточность; частота неизвестна – задержка мочи.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – ангионевротический отек, аллергические реакции, гиперчувствительность.

Со стороны половой системы: часто – эректильная дисфункция; нечасто – задержка эякуляции, сексуальная дисфункция; редко – аменорея, боль в грудных железах, выделения из молочных желез, дисменорея, увеличение молочных желез в объеме; частота неизвестна – гинекомастия.

Прочие: часто – утомляемость, отеки (в т.ч. периферические), чувство "опьянения", нарушение походки; нечасто – астения, падения, жажда, чувство стеснения в груди, генерализованные отеки, озноб, боль, патологические ощущения; редко – гипертермия.

Со стороны лабораторных показателей: часто – увеличение массы тела; нечасто – повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, снижение числа тромбоцитов; редко – повышение концентрации глюкозы и креатинина крови, снижение содержания калия крови, снижение массы тела, снижение числа лейкоцитов в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- редкие наследственные заболевания, в т.ч. непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (в связи с отсутствием данных);
- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при почечной и сердечной недостаточности, а также у пациентов с лекарственной зависимостью в анамнезе (такие пациенты нуждаются в пристальном медицинском наблюдении во время лечения препаратом).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о применении прегабалина у беременных женщин недостаточно. В исследованиях с использованием животных были зарегистрированы признаки репродуктивной токсичности препарата. Поэтому прегабалин можно применять при беременности только в том случае, если предполагаемая польза для матери явно превышает возможный риск для плода.

При применении препарата **женщины репродуктивного возраста** должны использовать адекватные методы контрацепции.

Сведений о проникновении прегабалина в грудное молоко у женщин нет, однако отмечено, что у лактирующих крыс он выводится с молоком. В связи с этим во время лечения прегабалином грудное вскармливание не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Некоторым пациентам с сахарным диабетом в случае прибавки массы тела на фоне лечения прегабалином может потребоваться коррекция доз гипогликемических средств. В случае развития симптомов ангионевротического отека (таких как отек лица, периоральный отек или отечность тканей верхних дыхательных путей) прием прегабалина следует прекратить.

Противоэпилептические препараты, включая прегабалин, могут повышать риск возникновения суицидальных мыслей или поведения. Поэтому пациентов, получающих эти препараты, следует тщательно наблюдать на предмет возникновения или ухудшения депрессии, появления суицидальных мыслей или поведения.

Лечение прегабалином сопровождалось головокружением и сонливостью, которые повышают риск случайных травм (падений) у пожилых пациентов. В ходе постмаркетингового применения прегабалина отмечались также случаи потери сознания, спутанности сознания и нарушения когнитивных функций. Поэтому до тех пор, пока пациенты не оценят возможные эффекты препарата, они должны соблюдать осторожность.

Сведений о возможности отмены других противосудорожных средств после достижения контроля судорог на фоне применения прегабалина, а также целесообразности монотерапии прегабалином, недостаточно.

Имеются сообщения о развитии судорог, в т.ч. эпилептического статуса и малых припадков на фоне применения прегабалина или сразу после окончания терапии.

При появлении в ответ на применение прегабалина таких нежелательных реакций, как нечеткость зрения или других нарушений со стороны органа зрения, отмена препарата может способствовать исчезновению указанных симптомов.

Также были зарегистрированы случаи развития почечной недостаточности на фоне терапии прегабалином; в некоторых случаях после отмены препарата функция почек восстанавливалась.

В результате отмены прегабалина после длительной или краткосрочной терапии наблюдались следующие нежелательные явления: бессонница, головная боль, тошнота, диарея, гриппоподобный синдром, депрессия, потливость, головокружение, судороги и тревога. Сведения о частоте и выраженности проявлений "синдрома отмены" прегабалина в зависимости от его дозы и длительности терапии отсутствуют.

В ходе постмаркетингового применения прегабалина сообщалось о развитии хронической сердечной недостаточности у некоторых пациентов, получавших прегабалин. Преимущественно эти реакции отмечались у пожилых пациентов с нарушениями функции сердца и получавших прегабалин по поводу невропатии. Поэтому прегабалин должен применяться с осторожностью у данной категории пациентов. После отмены прегабалина возможно исчезновение проявлений подобных реакций.

При лечении центральной нейропатической боли, обусловленной поражением спинного мозга, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций со стороны ЦНС, таких как сонливость. Это может быть связано с аддитивным эффектом на фоне одновременного применения прегабалина и других лекарственных препаратов (например, антиспастических). Это обстоятельство следует учитывать при назначении прегабалина для лечения центральной нейропатической боли.

Сообщалось о случаях развития зависимости при применении прегабалина. Пациенты с лекарственной зависимостью в анамнезе нуждаются в тщательном медицинском наблюдении на предмет симптомов зависимости от прегабалина.

Отмечались случаи энцефалопатии, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могли способствовать ее развитию.

Влияние на способность управления транспортными средствами и на работу с механизмами с повышенным риском травматизма

Прегабалин может вызывать головокружение и сонливость и, соответственно, влиять на способность управления транспортными средствами и на работу с механизмами. Пациентам не следует управлять транспортными средствами и механизмами или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не будет ясно, влияет ли данный препарат на способность к этим действиям.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы. В ходе постмаркетингового применения прегабалина наиболее частыми нежелательными явлениями при передозировке были аффективные расстройства, сонливость, спутанность сознания, депрессия, ажитация и беспокойство. При передозировке препарата (до 15 г) непредвиденных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

Лечение: промывание желудка, поддерживающая терапия и при необходимости – гемодиализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Поскольку прегабалин в основном выводится почками в неизмененном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов почками выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ in vitro и не связывается с белками плазмы крови, он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие.

Не обнаружено признаков клинически значимого фармакокинетического взаимодействия прегабалина с фенитоином, карбамазепином, вальпроевой кислотой, ламотриджином, габапентином, лоразепамом, оксикодоном и этанолом. Установлено, что пероральные гипогликемические средства, диуретики, инсулин, фенобарбитал, тиагабин и топирамат не оказывают клинически значимого влияния на клиренс прегабалина.

Применение пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и/или этинилэстрадиол, одновременно с прегабалином не влияет на равновесную фармакокинетику препаратов.

У пациентов, принимавших прегабалин и препараты, угнетающие ЦНС, отмечались случаи дыхательной недостаточности и комы.

Сообщалось о случаях отрицательного влияния прегабалина на функцию ЖКТ (в т.ч. развитие кишечной непроходимости, паралитического илеуса, запора) при одновременном применении с лекарственными средствами, вызывающими запор (такими как ненаркотические анальгетики).

Повторное применение прегабалина внутрь с оксикодоном, лоразепамом или этанолом не оказывало клинически значимого влияния на дыхание. Предполагается, что прегабалин усиливает нарушения когнитивной и двигательной функций, вызванные оксикодоном. Прегабалин может усилить эффекты этанола и лоразепама.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ПРЕДИЗИН® (PREDIZIN®)

TRIMETAZIDINE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
триметазидина дигидрохлорид	35 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 88.22 мг, гипромеллоза – 36.04 мг, крахмал прежелатинизированный – 88.22 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.26 мг, магния стеарат – 1.26 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85G24057 – 7.5 мг (поливиниловый спирт – 3.3 мг, тальк – 1.5 мг, титана диоксид – 1.46025 мг, макрогол 3350 – 926.25 мкг, лецитин соевый – 262.5 мкг, краситель железа оксид красный – 27.75 мкг, краситель железа оксид желтый – 19.5 мкг, краситель железа оксид черный – 3.75 мкг).

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ПРЕДИЗИН®
35 мг
триметазидин
60 таблеток
пролонгированного
действия покрытых
пленочной оболочкой
60

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, улучшающий метаболизм миокарда и нейросенсорных органов в условиях ишемии. Триметазидин оказывает антигипоксическое действие. Непосредственно влияя на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, оптимизирует их метаболизм и функцию. Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот).

Поддерживает сократимость миокарда, предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ и фосфокреатина. В условиях ацидоза нормализует функционирование мембранных ионных каналов, препятствует накоплению ионов кальция и натрия в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточное содержание ионов калия. Уменьшает внутриклеточный ацидоз и повышенное содержание фосфатов, обусловленное ишемией миокарда и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход КФК из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.

При стенокардии сокращает частоту приступов и необходимость в применении нитроглицерина, через 2 недели лечения повышается толерантность к физической нагрузке, улучшает сократительную функцию левого желудочка у больных с ишемической дисфункцией, снижаются перепады АД.

Уменьшает головокружение и шум в ушах. При сосудистой патологии глаз улучшает функциональную активность сетчатки глаза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь триметазидин быстро и практически полностью абсорбируется в ЖКТ, биодоступность – 90%. T_{max} в плазме крови составляет приблизительно 5 ч. Через 24 ч концентрация в плазме крови остается на уровне, превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 ч. Прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства триметазидина.

Распределение

Равновесное состояние достигается через 60 ч. Видимый V_d составляет 4.8 л/кг, что объясняет хорошую диффузию в тканях. Связывание с белками плазмы крови – около 16%. Легко проникает через гистогематические барьеры.

Выведение

Триметазидин выводится из организма в основном почками (около 60% – в неизмененном виде). $T_{1/2}$ у здоровых добровольцев составляет около 7 ч, у пациентов старше 65 лет – около 12 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Почечный клиренс триметазидина прямо коррелирует с КК, печеночный клиренс снижается с возрастом.

Увеличение $T_{1/2}$ триметазидина у пациентов пожилого возраста не имеет клинического значения.

ПОКАЗАНИЯ

- ИБС: профилактика приступов стенокардии (в комплексной терапии);
- кохлео-вестибулярные нарушения ишемической природы (головокружение, шум в ушах, нарушение слуха).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают внутрь, по 35 мг (1 таб.) 2 раза/сут, утром и вечером во время еды. Длительность курса – по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме триметазидина, приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: часто – головокружение, головная боль; очень редко – экстрапирамидные нарушения (тремор, ригидность, акинезия), обратимые после отмены приема препарата.

Со стороны кожных покровов: часто – кожная сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – ортостатическая гипотензия, приливы крови к коже лица.

Прочие: часто – астения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин);
- выраженные нарушения функции печени;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о безопасности применения препарата при беременности отсутствуют, поэтому следует отказаться от применения препарата Предизин® при беременности.

Данные о выведении триметазидина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применять препарат Предизин® для купирования приступов стенокардии! Препарат не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда. В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать терапию.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата Предизин® не влияет на способность к управлению автотранспортом и выполнение работ, требующих быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеется ограниченная информация о передозировке триметазидина, в случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нет данных.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

☆ПРЕДУКТАЛ® МВ (PREDUCTAL® MR)

TRIMETAZIDINE

зарегистрировано
СЕРВЬЕ ЗАО (Россия)
произведено
СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе – белого цвета.

	1 таб.
триметазидина дигидрохлорид	35 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 80.9 мг, повидон – 8.7 мг, гипромеллоза – 74 мг, магния стеарат – 1 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.4 мг, макрогол-6000 – 0.1317 мг.

Состав пленочной оболочки: премикс №5361 сухой (титана диоксид – 0.6908 мг, краситель железа оксид красный – 0.0103 мг, глицерол – 0.2191 мг, гипромеллоза – 3.6414 мг, магния стеарат – 0.2191 мг, макрогол-6000 – 0.0876 мг).

30 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

60 таблеток
ПРЕДУКТАЛ МВ
Триметазидин 35 мг
Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой
Открыть здесь

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Предуктал® МВ предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования длинноцепочечной 3-кетоацетил-КоА-тиолазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и восстановлению сопряжения между гликолизом и окислительным декарбоксилированием и обусловливает защиту миокарда от ишемии. Переключение окисления жирных кислот на окисление глюкозы лежит в основе антиангинального действия триметазидина.

Экспериментально подтверждено, что триметазидин обладает следующими свойствами:

- поддерживает энергетический метаболизм сердца и нейросенсорных органов во время ишемии;
- уменьшает величину внутриклеточного ацидоза и степень изменений в трансмембранном ионном потоке, возникающем при ишемии;
- понижает уровень миграции и инфильтрации полинуклеарных нейтрофилов в ишемических и реперфузионных тканях сердца;
- уменьшает размер повреждения миокарда;
- не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики.

У пациентов, страдающих стенокардией, триметазидин:

- увеличивает коронарный резерв, тем самым замедляя развитие ишемии, вызванной физической нагрузкой, начиная с 15-го дня терапии;
- ограничивает резкие колебания АД, вызванные физической нагрузкой, без каких-либо значительных изменений ЧСС;
- значительно снижает частоту приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина короткого действия;
- улучшает сократительную функцию левого желудочка у пациентов с ишемической дисфункцией.

Результаты проведенных клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность применения триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии при недостаточной эффективности лечения другими препаратами.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 426 пациентов со стабильной стенокардией (TRIMPOL-II), добавление триметазидина (60 мг/сут) к терапии метопрололом 100 мг/сут (50 мг 2 раза/сут) в течение 12 недель статистически достоверно улучшило результаты нагрузочных тестов и клинические симптомы по сравнению с плацебо: общая длительность нагрузочных тестов составила +20.1 с, p=0.023, общее время выполнения нагрузки +0.54 METs, p=0.001, время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм +33.4 с, p=0.003, время до развития приступа стенокардии +33.9 с, p<0.001, количество приступов стенокардии в неделю -0.73, p=0.014 и потребление нитратов короткого действия в неделю 0.63, p=0.032, без гемодинамических изменений.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 223 пациентов со стабильной стенокардией (Sellier) добавление триметазидина в дозе 35 мг 2 раза/сут к терапии атенололом в дозе 50 мг 1 раз/сут в течение 8 недель приводило к увеличению времени до развития ишемической депрессии сегмента ST на 1 мм (+34.4 с, p=0.03) при проведении нагрузочных тестов в подгруппе пациентов (n=173), по сравнению с плацебо, через 12 ч после приема препарата. Эта разница была также показана и для времени развития приступов стенокардии (p=0.049). Не выявлено достоверных различий между группами для других вторичных конечных точек (общая длительность нагрузочных тестов, общее время нагрузки и клинические конечные точки).

В трехмесячном рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 1962 пациентов со стабильной стенокардией (Vasco) триметазидин в двух дозировках (70 мг/сут и 140 мг/сут) в сравнении с плацебо был добавлен к терапии атенололом (50 мг/сут). В общей популяции, включая пациентов, как без симптомов, так и с симптомами стенокардии, триметазидин не продемонстрировал преимуществ по эргометрическим (общая длительность нагрузочных тестов, время до наступления ишемической депрессии сегмента ST на 1 мм и время до развития приступа стенокардии) и клиническим конечным точкам. Однако в ретроспективном анализе в подгруппе пациентов с симптомами стенокардии (n=1574) триметазидин (140 мг) значительно улучшил общее время нагрузочного теста (+23.8 с по сравнению с +13.1 с для плацебо; p=0.001) и время до развития приступа стенокардии (+46.3 с по сравнению с +32.5 с для плацебо; p=0.005).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь триметазидин быстро абсорбируется. C_{max} достигается через 5 ч. Более 24 ч концентрация в плазме остается на уровне, превышающем 75% концентрации, определяемой через 11 ч. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата.

Распределение

C_{ss} достигается через 60 ч. V_d составляет 4.8 л/кг, что свидетельствует о хорошем распределении триметазидина в тканях.

Связывание с белками плазмы низкое, около 16% (in vitro).

Выведение

Выводится из организма в основном почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ – около 7 ч, у пациентов старше 65 лет – около 12 ч.

Почечный клиренс триметазидина прямо коррелирует с КК, печеночный клиренс снижается с возрастом.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов в возрасте старше 75 лет может наблюдаться повышенная экспозиция триметазидина из-за возрастного снижения функции почек. Было проведено специальное исследование в популяции пациентов в возрасте старше 75 лет при приеме таблеток триметазидина по 35 мг 2 раза/сут. Анализ, проведенный кинетическим популяционным методом, показал в среднем двукратное повышение экспозиции в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин) по сравнению с пациентами с КК >60 мл/мин. Никаких особенностей касательно безопасности применения препарата у пациентов в возрасте старше 75 лет в сравнении с общей популяцией обнаружено не было.

Экспозиция триметазидина в среднем была увеличена в 2.4 раза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) и, в среднем, в 4 раза – у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами с нормальной функцией почек. Никаких особенностей касательно безопасности применения препарата у этой популяции пациентов в сравнении с общей популяцией обнаружено не было.

Фармакокинетика триметазидина у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

- длительная терапия ИБС: профилактика приступов стабильной стенокардии в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Предуктал® МВ назначают по 1 таб. 2 раза/сут во время приема пищи утром и вечером. Максимальная суточная доза составляет 70 мг.

Продолжительность лечения определяется врачом.

Таблетки следует принимать внутрь целиком, не разжевывая и запивая водой.

У **пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин)** суточная доза составляет 35 мг (1 таб.). Таблетки следует принимать утром, во время завтрака.

У **пациентов в возрасте старше 75 лет** может наблюдаться повышенная экспозиция триметазидина из-за возрастного снижения функции почек. Подбирать дозу следует с осторожностью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, определенные как нежелательные явления, по крайней мере, имеющие возможное отношение к лечению триметазидином, приведены в следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны пищеварительной системы: часто – боли в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота; неуточненной частоты – запор.

Со стороны ЦНС: часто – головокружение, головная боль; неуточненной частоты – симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость в позе Ромберга и "шаткость" походки, синдром "беспокойных ног", другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после отмены препарата, нарушения сна (бессонница, сонливость).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожная сыпь, зуд, крапивница; неуточненной частоты – острый генерализованный экзантематозный пустулез, отек Квинке.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, "приливы" крови к коже лица.

Со стороны кроветворной системы: неуточненной частоты – агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: неуточненной частоты – гепатит.

Общие нарушения: часто – астения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженная почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром "беспокойных ног" и другие, связанные с ними двигательные нарушения;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных не рекомендуется назначать препарат детям и подросткам в возрасте до 18 лет.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин) (клинические данные ограничены), пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин), пациентам в возрасте старше 75 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении препарата Предуктал® МВ у беременных отсутствуют.

Исследования на животных не выявили наличие прямой или непрямой репродуктивной токсичности.

Исследования репродуктивной токсичности не показали влияния триметазидина на репродуктивную функцию у крыс обоего пола.

В качестве меры предосторожности, не рекомендуется применять препарат Предуктал® МВ во время беременности.

Данные о выделении триметазидина или его метаболитов в грудное молоко отсутствуют. Риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен. Не следует применять препарат Предуктал® МВ во время грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Предуктал® МВ не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации.

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение (лекарственную терапию или проведение процедуры реваскуляризации).

Предуктал® МВ может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. В сомнительных случаях пациенты должны быть направлены к неврологу для соответствующего обследования.

При появлении двигательных нарушений, таких как симптомы паркинсонизма, синдром "беспокойных ног", тремор, неустойчивость в позе Ромберга и "шаткость" походки, Предуктал® МВ следует окончательно отменить.

Такие случаи редки и симптомы обычно проходят после прекращения терапии: у большинства пациентов – в течение 4 мес после отмены препарата. Если симптомы паркинсонизма сохраняются более 4 мес после отмены препарата, следует проконсультироваться у невролога.

Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью в позе Ромберга и "шаткостью" походки или выраженным снижением АД, особенно, у пациентов, принимающих гипотензивные препараты.

Следует с осторожностью назначать Предуктал® МВ пациентам, у которых возможно повышение его экспозиции:

– при почечной недостаточности средней и тяжелой степени;

– у пациентов пожилого возраста старше 75 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В ходе клинических исследований не было выявлено влияния препарата Предуктал® МВ на показатели гемодинамики, однако в период пострегистрационного применения наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнение работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеется ограниченная информация о передозировке триметазидина.

В случае передозировки проводят симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Предуктал® МВ не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Специальных условий хранения не требуется. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности – 3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту врача.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

Указатель кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

ПРЕСТАНС (PRESTANCE®)

PERINDOPRIL, AMLODIPINE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
Les Laboratoires Servier Industrie (Франция)
или Servier (Ireland) Industries Ltd. (Ирландия)
упаковка СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "5/5" на одной стороне и логотипом фирмы – на другой.

	1 таб.
перидоприла аргинин	5 мг,
что соответствует содержанию перидоприла	3.395 мг
амлодипина безилат	6.935 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 26 мг, лактозы моногидрат – 65.233 мг, магния стеарат – 0.52 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.312 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки белого цвета, квадратные, двояковыпуклые, с гравировкой "5/10" на одной стороне и логотипом фирмы – на другой.

	1 таб.
перидоприла аргинин	5 мг,
что соответствует содержанию перидоприла	3.395 мг
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 52 мг, лактозы моногидрат – 135.466 мг, магния стеарат – 1.04 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.624 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки белого цвета, треугольные, двояковыпуклые, с гравировкой "10/5" на одной стороне и логотипом фирмы – на другой.

	1 таб.
перидоприла аргинин	10 мг,
что соответствует содержанию перидоприла	6.79 мг
амлодипина безилат	6.935 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 52 мг, лактозы моногидрат – 137.401 мг, магния стеарат – 1.04 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.624 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "10/10" на одной стороне и логотипом фирмы – на другой.

	1 таб.
перидоприла аргинин	10 мг,
что соответствует содержанию перидоприла	6.79 мг
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 52 мг, лактозы моногидрат – 130.466 мг, магния стеарат – 1.04 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.624 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

ПРЕСТАНС
таблетки 5мг+5мг
Периндоприла аргинин + Амлодипин
5 5
30 таблеток

ПРЕСТАНС
таблетки 5мг+10мг
Периндоприла аргинин + Амлодипин
5 10
30 таблеток

ПРЕСТАНС
таблетки 10мг+5мг
Периндоприла аргинин + Амлодипин
10 5
30 таблеток

ПРЕСТАНС
таблетки 10мг+10мг
Периндоприла аргинин + Амлодипин
10 10
30 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный и антиангинальный препарат.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ in vitro.

Артериальная гипертензия

Периндоприл является препаратом для лечения артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении лежа и стоя. Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению повышенного АД и улучшению периферического кровотока без изменения ЧСС.

Как правило, прием периндоприла увеличивает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч.

Антигипертензивное действие через 24 ч после однократного приема внутрь составляет около 87-100% максимального антигипертензивного эффекта. Снижение АД достигается достаточно быстро.

Терапевтический эффект наступает менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахикардией. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены. Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Стабильная ИБС

Эффективность применения периндоприла у пациентов (12 218 пациентов старше 18 лет) со стабильной ИБС без клинических симптомов хронической сердечной недостаточности изучалась в ходе 4-летнего исследования (EUROPA). 90% участников исследования ранее перенесли острый инфаркт миокарда или процедуру реваскуляризации. Терапия периндоприлом третбутиламином в дозе 8 мг/сут (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) приводила к существенному снижению абсолютного риска осложнений на 1.9%, у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2.2% по сравнению с группой плацебо.

Амлодипин

Амлодипин – блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Установлено, что амлодипин вызывает расширение периферических артериол, уменьшая ОПСС (постнагрузку), поскольку ЧСС при этом не изменяется, а потребность миокарда в кислороде снижается. Вызывает расширение коронарных артерий и артериол как в ишемизированной, так и в интактной зонах. У пациентов со стенокардией Принцметала при этом улучшается коронарный кровоток.

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина 1 раз/сут обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении стоя и лежа в течение 24 ч. Антигипертензивное действие развивается медленно, в связи с чем развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз/сут повышает толерантность к физической нагрузке, задерживает наступление приступа стенокардии и "ишемической" депрессии сегмента ST, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребление нитроглицерина (короткодействующие формы).

Амлодипин не оказывает влияния на показатели липидного профиля и не вызывает изменения гиполипидемических показателей плазмы крови.

Препарат можно применять у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

ИБС

Результаты оценки эффективности свидетельствуют о том, что прием амлодипина характеризуется меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и проведении процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Сердечная недостаточность

Результаты гемодинамических исследований, а также результаты клинических исследований с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA продемонстрировали, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению, основываясь на переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматологии.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA, на фоне приема дигоксина, диуретиков и ингибиторов АПФ, было показано, что прием амлодипина не приводит к повышению риска смертности или смертности и заболеваемости, связанной с сердечной недостаточностью.

Результаты долгосрочных исследований у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA без клинических симптомов ИБС или объективных данных, свидетельствующих о наличии ИБС, на фоне приема стабильных доз ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и диуретиков показал, что прием амлодипина не оказывает влияния на показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У данной популяции пациентов применение амлодипина сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии отека легких.

Исследование эффективности профилактического лечения инфаркта миокарда

Эффективность и безопасность применения амлодипина в дозе 2.5-10 мг/сут, ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10-40 мг/сут и тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12.5-25 мг/сут в качестве препарата первой линии изучалась в 5-летнем исследовании ALLHAT (с участием 33 357 пациентов в возрасте 55 лет и старше) у пациентов с мягкой или умеренной степенью артериальной гипертензии и, по крайней мере, одним из дополнительных факторов риска коронарных осложнений, таких как инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или иное подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза; сахарный диабет; концентрация холестерина ЛПВП менее 35 мг/дл; гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или эхокардиографии; курение.

Основной критерий оценки эффективности – комбинированный показатель частоты летальных исходов от ИБС и частоты нефатального инфаркта миокарда. Существенных различий между группами амлодипина и хлорталидона по основному критерию оценки выявлено не было. Частота развития сердечной недостаточности в группе амлодипина была существенно выше, чем в группе хлорталидона – 10.2% и 7.7% соответственно, общая частота летальных исходов в группе амлодипина и хлорталидона существенно не различалась.

Периндоприл и амлодипин

Эффективность при длительном применении амлодипина в комбинации с периндоприлом и атенолола в комбинации с бендрофлуметиазидом у пациентов в возрасте от 40 до 79 лет с артериальной гипертензией и, по меньшей мере, 3 из дополнительных факторов риска, таких как гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или эхокардиографии; сахарный диабет 2 типа; атеросклероз периферических артерий; ранее перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака; мужской пол; возраст 55 лет и старше; микроальбуминурия или протеинурия; курение; общий холестерин/холестерин ЛПВП ≥ 6; раннее развитие ИБС у ближайших родственников, изучалась в исследовании ASCOT-BPLA.

Основной критерий оценки эффективности – комбинированный показатель частоты нефатального инфаркта миокарда (в т.ч. безболевого) и летальных исходов ИБС. Частота осложнений, предусмотренных основным критерием оценки, в группе амлодипина/периндоприла была на 10% ниже, чем в группе атенолола/бендрофлуметиазида, однако это различие не было статистически достоверным. В группе амлодипина/периндоприла отмечалось достоверное снижение частоты осложнений, предусмотренных дополнительными критериями эффективности (кроме фатальной и нефатальной сердечной недостаточности).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Величина абсорбции периндоприла и амлодипина при применении препарата Престанс существенно не отличается от таковой при применении монопрепаратов.

Периндоприл

Всасывание

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается, C_{max} в плазме крови достигается в течение 1 ч. $T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч.

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч после приема внутрь. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз/сут, утром, перед приемом пищи.

Распределение

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы. V_d свободного периндоприлата составляет приблизительно 0.2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет около 20% и носит дозозависимый характер.

Выведение

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 ч, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. Поэтому у данных групп пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Фармакокинетика периндоприла нарушена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина. C_{max} амлодипина в плазме крови достигается через 6-12 ч после приема препарата внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 64-80%.

Распределение

V_d - примерно 21 л/кг. В исследованиях in vitro было показано, что около 97.5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35-50 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз/сут. Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 10% принятой дозы выводится в неизмененном виде и 60% – почками в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Время от приема препарата до достижения C_{max} амлодипина не различается у пациентов пожилого и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC.

Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с ХСН соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.

У пациентов с нарушением функции почек изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Возможно незначительное увеличение $T_{1/2}$.

Данные о применении амлодипина пациентами с печеночной недостаточностью ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ и AUC приблизительно на 40-60%.

Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- ИБС: стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, по 1 таб. 1 раз/сут предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Престанс подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС.

При терапевтической необходимости, доза препарата Престанс может быть изменена или предварительно может быть проведен индивидуальный подбор доз отдельных компонентов:

5 мг периндоприла+5 мг амлодипина или
5 мг периндоприла+10 мг амлодипина или
10 мг периндоприла+5 мг амлодипина или
10 мг периндоприла+10 мг амлодипина.

Выведение периндоприлата у **пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью** замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в плазме крови. Престанс можно назначать **пациентам с КК ≥ 60 мл/мин**. Престанс противопоказан **пациентам с КК < 60 мл/мин**. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Амлодипин, применяемый в эквивалентных дозах, одинаково хорошо переносится пациентами, как пожилого возраста, так и более молодыми пациентами. Не требуется изменения режима дозирования у пациентов пожилого возраста, однако увеличение дозы следует проводить с осторожностью, что связано с возрастными изменениями и увеличением $T_{1/2}$. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Для **пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью** подбор дозы необходимо проводить с осторожностью. Рекомендуется начинать прием препарата с низких доз. Поиск оптимальной начальной и поддерживающей дозы для **пациентов с печеночной недостаточностью** следует проводить индивидуально, применяя препараты амлодипина и периндоприла в монотерапии. Фармакокинетика амлодипина у **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучена**. Для таких пациентов прием амлодипина необходимо начать с наименьшей дозы и увеличивать ее постепенно.

Престанс не следует назначать **детям и подросткам до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций, которые были отмечены во время монотерапии периндоприлом и амлодипином: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: очень редко – лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита.

Аллергические реакции: нечасто – крапивница; очень редко – отек Квинке.

Со стороны обмена веществ: нечасто – увеличение массы тела, уменьшение массы тела; очень редко – гипергликемия; неуточненной частоты – гипогликемия.

Со стороны ЦНС: часто – сонливость (особенно в начале лечения), головокружение (особенно в начале лечения), головная боль, парестезия, вертиго; нечасто – бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), нарушение сна, тремор, гипестезия, депрессия, обморок; редко – спутанность сознания; очень редко – периферическая невропатия, гипертонус.

Со стороны органов чувств: часто – нарушения зрения (включая диплопию), шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение сердцебиения, приливы крови к коже лица, выраженное снижение АД; очень редко – стенокардия, инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, аритмии (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия и мерцательная аритмия), инсульт, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка, кашель; нечасто – ринит, бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор; нечасто – изменение ритма дефекации, сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит, гиперплазия десен, гастрит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов (наиболее часто – в сочетании с холестазом), цитолитический или холестатический гепатит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожный зуд, сыпь, экзантема; нечасто – ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, алопеция, геморрагическая сыпь, изменение цвета кожи, повышенная потливость; очень редко – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – спазмы мышц, отеки голеней; нечасто – артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание, нарушение функции почек; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны половой системы: нечасто – импотенция, гинекомастия.

Со стороны организма в целом: часто – отеки, астения, повышенная утомляемость; нечасто – боль в грудной клетке, недомогание, боли.

Лабораторные показатели: редко – повышение концентрации билирубина; неуточненной частоты – повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия.

Дополнительные данные по амлодипину: зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Периндоприл

- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе (в т.ч. на фоне приема других ингибиторов АПФ);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к периндоприлу или другим ингибиторам АПФ.

Амлодипин

- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- шок (включая кардиогенный);
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз аорты);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина.

Престанс

- почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- наследственная непереносимость лактозы, лактазная недостаточность и синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы;
- повышенная чувствительность к вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

С *осторожностью*

Стеноз почечной артерии (в т.ч. двусторонний), единственная функционирующая почка, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), сниженный ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея), атеросклероз, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, одновременное применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и препаратов лития, гиперкалиемия, хирургическое вмешательство/общая анестезия, пожилой возраст, проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), десенсибилизирующая терапия, аферез ЛПНП, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, применение у пациентов негроидной расы, хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Препарат противопоказан к применению при беременности.

При планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить прием препарата Престанс и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II или III триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода для оценки состояния черепа и функции почек.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ при беременности, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением из-за риска развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Амлодипин

В экспериментальных исследованиях фетотоксическое и эмбриотоксическое действие амлодипина не установлены, но применение при беременности возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами медленных кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов.

Клинических данных, касающихся потенциального эффекта амлодипина на репродуктивную функцию, недостаточно.

Период грудного вскармливания

Амлодипин

Отсутствуют данные, свидетельствующие об экскреции амлодипина с грудным молоком. Однако известно, что другие блокаторы медленных кальциевых каналов – производные дигидропиридина, экскретируются с грудным молоком. В связи с чем, при необходимости назначения амлодипина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период грудного вскармливания, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительно придерживаться в период грудного вскармливания альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности.

Престанс

Не рекомендуется принимать Престанс в период лактации из-за отсутствия соответствующего клинического опыта применения периндоприла и амлодипина как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. При необходимости приема препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особые указания, относящиеся к периндоприлу и амлодипину, применимы к препарату Престанс.

Периндоприл

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых связок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести эпинефрин (адреналин) подкожно и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У больных с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях, без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых). У этих же пациентов анафилактоидной реакции удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, а при случайном приеме препарата анафилактоидная реакция возникала снова.

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следуют применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у больных без сопутствующих заболеваний. Риск чрезмерного снижения АД повышен у больных со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престанс.

Подобный подход применяется и у больных со стенокардией и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение лежа на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи в/в введения 0.9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

Митральный стеноз, аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Престанс, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также больным с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без признаков поражения сосудов почек возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном назначении периндоприла с диуретиком, обычно незначительное и преходящее. Чаще этот эффект отмечается у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата.

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек.

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, возможно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству и/или общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, если применяются средства для общей анестезии с гипотензивным действием. Это связано с блокированием образования ангиотензина II на фоне компенсаторного повышения активности ренина. Если развитие артериальной гипотензии связано с описанным механизмом, следует увеличить объем циркулирующей плазмы. Рекомендуется предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ, и прекратить прием препарата за 24 ч до хирургического вмешательства.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержание калия в плазме крови (например, гепарин). Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек.

Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием периндоприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови.

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Амлодипин

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью. При применении амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA возможно развитие отека легких. Блокаторы медленных кальциевых каналов, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличивается. Прием амлодипина необходимо начать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности, как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

У пациентов с нарушением функции почек необходим контроль состояния.

Почечная недостаточность

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Престанс

Вспомогательные вещества

Из-за наличия лактозы в составе препарата не следует назначать Престанс пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, лактазной недостаточностью и синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Хотя на фоне приема препарата Престанс какого-либо отрицательного влияния на способность к управлению автотранспортом или другими сложными механизмами не наблюдалось, однако вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций следует соблюдать осторожность в перечисленных ситуациях, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о передозировке препарата Престанс отсутствует.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипина ограничена.

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой и дыхательной системы, возвышенное положение конечностей, контроль ОЦК и диуреза, симптоматическая и поддерживающая терапия, в/в введение кальция глюконата и допамина. Гемодиализ неэффективен. При значительном снижении АД следует проводить наблюдение за пациентом в условиях кардиологического ОИТ. При отсутствии противопоказаний для восстановления тонуса сосудов и АД можно применять вазоконстрикторы.

Периндоприл

Данные о передозировке периндоприла ограничены.

Симптомы: значительное снижение АД, шок, электролитные нарушения, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: при значительном снижении АД следует перевести пациента в положение лежа на спине с приподнятыми ногами, при необходимости проводить коррекцию гиповолемии (например, в/в инфузия 0.9% раствора натрия хлорида). Также возможно в/в введение катехоламинов. С помощью гемодиализа можно удалить периндоприл из системного кровотока. При брадикардии, резистентной к терапии, может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходим динамический контроль физикального состояния, концентрации креатинина и электролитов плазмы крови.

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или назначению активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Периндоприл

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли: несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови остается в пределах нормы, у некоторых пациентов при применении периндоприла может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли могут приводить к существенному повышению содержания калия в сыворотке крови. Поэтому одновременное применение ингибитора АПФ и указанных выше средств не рекомендуется. Если необходимо одновременное применение (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ.

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии необходим регулярный контроль содержания лития в плазме крови.

Эстрамустин: одновременное применение эстрамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут): одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. У пациентов необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Гипогликемические средства (гипогликемические средства для приема внутрь, производные сульфонилмочевины и инсулин): ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект инсулина и производных сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом. Развитие гипогликемии наблюдается очень редко (вероятно, за счет увеличения толерантности к глюкозе и снижения потребности в инсулине).

Сочетания лекарственных средств, требующие внимания

Диуретики (тиазидные и "петлевые"): у пациентов, получающих диуретики, особенно при избыточном выведении жидкости и/или электролитов, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретика, введения повышенного количества жидкости и/или повареной соли, а также назначая периндоприл в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: при применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов, получающих в/в препараты золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Одновременное применение с ингибиторами АПФ аллопуринола, цитостатических и иммуносупрессивных средств, кортикостероидов (при системном применении) и прокаинамида может сопровождаться повышенным риском лейкопении.

Совместное применение ингибиторов АПФ и средств для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта.

Амлодипин

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств

Дантролен (в/в введение): у лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и в/в введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием блокаторов медленных кальциевых каналов, в т.ч. амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

Индукторы изофермента CYP3A4: данные, касающиеся влияния индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин, отсутствуют. Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, препаратов зверобоя продырявленного) может привести к снижению плазменной концентрации амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении амлодипина и индукторов микросомального окисления.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: одновременный прием амлодипина и мощных либо умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста, в связи с чем может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.

Сочетания лекарственных средств, требующие внимания

Амлодипин усиливает гипотензивное действие препаратов, обладающих антигипертензивным действием.

Другие комбинации лекарственных средств:

В ходе клинических исследований лекарственных взаимодействий амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

Одновременный прием амлодипина и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется, в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может привести к усилению эффектов снижения АД.

Престанс

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

При одновременном применении с баклофеном возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости – корректировать дозу амлодипина.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Гипотензивные средства (например, бета-адреноблокаторы) и вазодилататоры могут усиливать антигипертензивный эффект периндоприла и амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Кортикостероиды (минерало- и глюкокортикостероиды), тетракозактид снижают антигипертензивное действие (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин) усиливают антигипертензивное действие и повышают риск ортостатической гипотензии.

Амифостин может усиливать антигипертензивное действие амлодипина.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии усиливают антигипертензивное действие и повышают риск ортостатической гипотензии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Специальных условий хранения не требуется. Флакон следует хранить плотно закрытым, в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

☆ПРЕСТАРИУМ® А (PRESTARIUM® A)

PERINDOPRIL

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
периндоприла аргинин	2.5 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	1.6975 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 36.29 мг, магния стеарат – 0.225 мг, мальтодекстрин – 4.5 мг, кремния диоксид коллоидный гидрофобный – 0.135 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 1.35 мг.

Состав оболочки: премикс для пленочной оболочки белого цвета Sepifilm 37781 RBC (глицерол (E422a) – 4.5%, гипромеллоза (E464) – 74.8%, макрогол 6000 – 1.8%, магния стеарат – 4.5%, титана диоксид (E171) – 14.4%) – 0.966 мг, макрогол 6000 – 0.034 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-зеленого цвета, продолговатые, закругленные с двух сторон, с насечками с двух боковых сторон и гравировкой в виде логотипа фирмы на одной из лицевых сторон.

	1 таб.
периндоприла аргинин	5 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	3.395 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 72.58 мг, магния стеарат – 0.45 мг, мальтодекстрин – 9 мг, кремния диоксид коллоидный гидрофобный – 0.27 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 2.7 мг.

Состав оболочки: премикс для пленочной оболочки светло-зеленого цвета Sepifilm 4193 (глицерол (E422a) – 4.5%, гипромеллоза (E464) – 74.8%, макрогол 6000 – 1.8%, магния стеарат – 4.5%, титана диоксид (E171) – 14.328%, медный хлорофиллин (E141(ii)) – 0.072%) – 1.931 мг, макрогол 6000 – 0.069 мг.

14 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой в виде сердца на одной стороне и логотипа фирмы – на другой.

	1 таб.
периндоприла аргинин	10 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	6.79 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 145.16 мг, магния стеарат – 0.9 мг, мальтодекстрин – 18 мг, кремния диоксид коллоидный гидрофобный – 0.54 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 5.4 мг.

Состав оболочки: премикс для пленочной оболочки зеленого цвета Sepifilm NT 3407 (глицерол (E422a) – 4.5%, гипромеллоза (E464) – 74.8%, макрогол 6000 – 1.8%, магния стеарат – 4.5%, титана диоксид (E171) – 14.11%, медный хлорофиллин (E141(ii)) – 0.29%) – 4.828 мг, макрогол 6000 – 0.172 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

ПРЕСТАРИУМ® А
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Периндоприла аргинин
5 мг
30 таблеток
ПН ВТ СР ЧТ
ПРЕСТАРИУМ® А
5 мг
30 таблеток
SERVIER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат, ингибитор АПФ. АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обла-

ПРЕСТАРИУМ® А
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Периндоприла аргинин
10 мг
30 таблеток
ПН ВТ СР ЧТ
ПРЕСТАРИУМ® А
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Периндоприла аргинин
10 мг
30 таблеток

дающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл снижает секрецию альдостерона.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов препаратов данного класса (например, кашля).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту, периндоприлату. Другие метаболиты препарата не оказывают ингибирующего действия на АПФ in vitro.

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне применения препарата отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении пациента лежа и стоя. Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД, при этом периферический кровоток ускоряется без изменения ЧСС. Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ. Снижение АД достигается достаточно быстро. У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахикардии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены. Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного эффекта. Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получавших периндоприл, было выявлено снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца; снижение ОПСС; повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса. Исследование препарата по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема препарата Престариум® А в дозе 2.5 мг у пациентов с сердечной недостаточностью (II-III функциональный класс по классификации NYHA) статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

Цереброваскулярные заболевания

Результаты исследования ПРОГРЕСС, где оценивалось влияние активной терапии периндоприлом (монотерапия или в комбинации с индапамидом) в течение 4 лет на риск развития повторного инсульта у пациентов, имеющих цереброваскулярные заболевания в анамнезе. После вводного периода применения периндоприла третбутиламина по 2 мг (эквивалент периндоприла аргинина 2.5 мг) 1 раз/сут в течение 2 недель и затем по 4 мг (эквивалент периндоприла аргинина 5 мг) 1 раз/сут в течение последующих 2 недель, 6105 пациентов были рандомизированы на две группы: плацебо (n=3054) и периндоприл третбутиламин по 4 мг (соответствует 5 мг периндоприла аргинина) (монотерапия) или в комбинации с индапамидом (n=3051). Индапамид дополнительно назначался пациентам, не имеющим прямых показаний или противопоказаний для применения диуретиков. Данная терапия назначалась дополнительно к стандартной терапии инсульта и/или артериальной гипертензии или других патологических состояний. Все рандомизированные пациенты имели в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет. Величина АД не являлась критерием включения: 2916 пациентов имели артериальную гипертензию и 3189 – нормальное АД. После 3.9 лет терапии величина АД (систолическое/диастолическое) снизилась в среднем на 9/4 мм рт.ст. Также было показано значительное снижение риска возникновения повторного инсульта (как ишемического, так и геморрагического порядка 28% (95% CI (17; 38), p<0.0001) по сравнению с плацебо (10.1% и 13.8%). Дополнительно было показано значительное снижение риска фатальных или приводящих к инвалидности инсультов; основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в т.ч. с летальным исходом; деменции, связанной с инсультом; серьезных ухудшений когнитивных функций.

Данные терапевтические преимущества были отмечены как у пациентов с артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Стабильная ИБС

Показано, что на фоне применения периндоприла третбутиламина в дозе 8 мг/сут (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) у пациентов со стабильной ИБС, отмечается существенное снижение абсолютного риска осложнений, предусмотренных основным критерием эффективности (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с последующей успешной реанимацией) на 1.9%. У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру коронарной реваскуляризации, снижение абсолютного риска составило 2.2 % по сравнению с группой плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч. Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% от общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч. Кроме периндоприлата в процессе метаболизма образуется еще 5 метаболитов, не обладающих фармакалогической активностью.

Прием препарата во время еды замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность препарата. Поэтому препарат следует принимать перед приемом пищи.

Распределение

Связывание периндоприлата с белками плазмы крови, в основном с АПФ, незначительное и носит дозозависимый характер. V_d свободного периндоприлата составляет приблизительно 0.2 л/кг.

Выведение

$T_{1/2}$ периндоприла из плазмы составляет 1 ч. Периндоприлат выводится почками, $T_{1/2}$ несвязанной фракции составляет 3-5 ч. Эффективный $T_{1/2}$ составляет примерно 17 ч, равновесное состояние достигается в течение 4 сут.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У больных с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается и изменений дозы препарата не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- стабильная ИБС: для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь 1 раз/сут утром, перед приемом пищи.

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации и степень снижения АД на фоне проводимой терапии.

Артериальная гипертензия

Престариум® А можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 1 раз/сут. В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 10 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

У пациентов с выраженной активностью РААС (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации хронической сердечной недостаточности или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2.5 мг 1 раз/сут.

В начале терапии препаратом Престариум® А может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Престариум® А у данной группы пациентов. Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Престариум® А.

При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата Престариум® А составляет 2.5 мг. При этом необходимо контролировать функции почек и содержание калия в сыворотке крови. В последующем, при необходимости, доза может быть повышена. При необходимости применение диуретиков можно возобновить.

У **пациентов пожилого возраста** лечение следует начинать с дозы 2.5 мг/сут. При необходимости, через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 5 мг/сут, а затем до максимальной дозы – 10 мг/сут с учетом состояния функции почек.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью препаратом Престариум® А в комбинации с некалийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами, рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2.5 мг 1 раз/сут, утром. Через 2 недели лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг 1 раз/сут при условии хорошей переносимости дозы 2.5 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например, со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, гиповолемии или приеме диуретиков, перед началом приема препарата Престариум® А, по возможности, перечисленные состояния должны быть скорректированы. Такие показатели как величина АД, функции почек и содержание калия в плазме крови следует контролировать как до начала, так и в процессе терапии.

Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 2.5 мг в течение первых 2 недель, затем повышая дозу до 5 мг в течение последующих 2 недель до начала применения индапамида.

Терапию следует начинать в любое (от 2 недель до нескольких лет) время после перенесенного инсульта.

ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию

При *стабильной ИБС* терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 5 мг 1 раз/сут. Через 2 недели, при хорошей переносимости и с учетом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз/сут.

Пациентам пожилого возраста следует начинать терапию с дозы 2.5 мг 1 раз/сут в течение 1 недели, затем по 5 мг 1 раз/сут в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз/сут (см. таблицу). Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

При **нарушении функции почек** дозу препарата Престариум® А следует подбирать с учетом КК.

КК (мл/мин)	Рекомендуемая доза
КК ≥60	5 мг/сут
30<КК<60	2.5 мг/сут
15<КК<30	2.5 мг через день
Больные на гемодиализе * КК <15	2.5 мг в день диализа

* диализный клиренс периндоприлата: 70 мл/мин. Препарат следует принимать после проведения процедуры диализа.

При назначении препарата **пациентам с нарушением функции печени**, изменений дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в клинических исследованиях и которые наблюдались при применении периндоприла, являются: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, чрезмерное снижение АД, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, нарушение вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и астения.

Частота побочных реакций, которые были отмечены в ходе клинических исследований и/или пострегистрационного применения периндоприла, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным). Классификация показателей частоты рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто* – эозинофилия; очень редко – снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Со стороны обмена веществ: нечасто* – гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия.

Со стороны ЦНС: часто – парестезия, головная боль, головокружение, вертиго; нечасто – нарушения сна, лабильность настроения, сонливость*, обморок*; очень редко – спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения.

Со стороны органа слуха: часто – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – чрезмерное снижение АД и связанные с этим симптомы; нечасто* – васкулит, тахикардия, ощущение сердцебиения; очень редко – нарушения сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, одышка; нечасто – бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диспепсия, диарея; нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит, гепатит (холестатический или цитолитический).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожный зуд, сыпь; нечасто – ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани; крапивница; очень редко – многоформная эритема; нечасто* – фотосенсибилизация, пузырчатка, повышенное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – спазмы мышц; нечасто* – артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыводящих путей: нечасто – почечная недостаточность; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – эректильная дисфункция.

Общие расстройства и симптомы: часто – астения; нечасто – боль в грудной клетке*, периферические отеки*, слабость*, лихорадка*, падения*.

Со стороны лабораторных показателей: редко – повышение активности печеночных трансаминаз и билирубина в сыворотке крови; нечасто* – повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

* Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.

Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях

В исследовании EUROPA проводилась регистрация только серьезных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 16 (0.3%) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0.2%) пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, у 3 пациентов – ангионевротический отек, у 1 пациента – внезапная остановка сердца. Частота отмены препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ;
- наследственный/идиопатический ангионевротичесикй отек;
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1.73 $м^2$);
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- повышенная чувствительность к действующему веществу и вспомогательным компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим ингибиторам АПФ.

С *осторожностью* следует применять препарат при двустороннем стенозе почечных артерий или наличие только одной функционирующей почки; почечной недостаточности; системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.); терапии иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); сниженном ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея); стенокардии; цереброваскулярных заболеваниях; реноваскулярной гипертензии; сахарном диабете; хронической сердечной недостаточности IV функционального класса по классификации NYHA; одновременном применении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития; гиперкалиемии; хирургическом вмешательстве/общей анестезии; гемодиализе с использованием высокопроточных мембран; десенсибилизирующей терапии; аферезе ЛПНП; состоянии после трансплантации почки; аортальном стенозе/митральном стенозе/гипертрофической обструктивной кардиомиопатии; у пациентов негроидной расы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Престариум® А противопоказан к применению при беременности.

Престариум® А не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или при ее наступлении во время применения препарата Престариум® А следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить альтернативную антигипертензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II или III триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование новорожденного для оценки состояния костей черепа и функции почек.

Неизвестно, выделяется ли периндоприл с грудным молоком, поэтому не рекомендуется применение препарата Престариум® А в период лактации (грудного вскармливания). Если применение препарата необходимо в период лактации, то грудное вскармливание необходимо отменить.

Фертильность

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия периндоприла на репродуктивную функцию у крыс обоего пола.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию

У пациентов с ИБС в случае возникновения эпизода нестабильной стенокардии в период первого месяца терапии препаратом Престариум® А, следует оценить преимущества и риск до продолжения лечения.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызвать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретическими средствами, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, при рвоте и диарее, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престариум® А. Подобный подход также применяется у пациентов с ИБС или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к развитию инфаркта миокарда или цереброваскулярных осложнений.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в горизонтальное положение с низким изголовьем. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи в/в введения физиологического раствора. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего применения препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным АД Престариум® А может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Престариум® А, как и другие ингибиторы АПФ, следует с осторожностью назначать пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК <60 мл/мин) начальную дозу препарата Престариум® А следует подбирать в зависимости от значения КК и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови.

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале применения ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической хронической сердечной недостаточностью, может привести к ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов. Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови на протяжении первых нескольких недель терапии.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении диуретических средств. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы препарата Престариум® А и/или диуретика.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), было отмечено несколько случаев развития стойких, угрожающих жизни анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран.

Трансплантация почки

Данные о применении препарата Престариум® А у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани. При появлении симптомов применение препарата следует немедленно прекратить, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в т.ч. п/к введение эпинефрина (адреналина) и/или обеспечение проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне C1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например ядом перепончатокрылых насекомых. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации.

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне применения ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов на фоне применения ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата, пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне применения ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следуют применять Престариум® А у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Престариум® А у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациентам следует сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл менее эффективен в качестве антигипертензивного средства у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, состояние которых требует хирургического вмешательства и/или при необходимости общей анестезии, может привести к чрезмерному снижению АД, особенно при применении препаратов для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Прием препарата Престариум® А следует прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходимо одновременное применение препарата Престариум® А и указанных выше препаратов, лечение следует проводить с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови.

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические препараты для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Препараты лития

Одновременное применение препарата Престариум® А и препаратов лития не рекомендуется.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется одновременное назначение препарата Престариум® А и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок.

Двойная блокада РААС

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотнезина II или алискиреном не рекомендуется.

Сочетание с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1.73 м^2).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Престариум® А следует с осторожностью назначать пациентам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препарата ограничены.

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма, таким как промывание желудка и/или прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса. При значительном снижении АД следует перевести пациента в горизонтальное положение с низким изголовьем; при необходимости ввести в/в 0.9% раствор натрия хлорида, раствор катехоламинов. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма путем диализа. При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Некоторые лекарственные препараты или препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии (алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммуноподепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм). Одновременное применение препарата Престариум® А с этими лекарственными препаратами повышает риск развития гиперкалиемии.

При одновременном применении с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин) возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Не рекомендуется одновременное применение с алискиреном у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушений функции почек, т.к. возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с антагониста рецепторов ангиотензина II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Одновременное применение с эстрамустином может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

Не рекомендуется одновременное применение периндоприла с калийсберегающими диуретиками (такими как триамтерен, амилорид, спиронолактон и его производное эплеренон), солями калия, т.к. возрастает риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Если, тем не менее, одновременное применение показано, то такие комбинации следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови.

Одновременное применение с гипогликемическими препаратами (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь) требует особой осторожности, т.к. ингибиторы АПФ могут усиливать гипогликемический эффект этих препаратов вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, корректировать дозу антигипертензивных препаратов.

У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой начальной дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением. При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики следует либо отменить до начала применения ингибитора АПФ, (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ следует назначить в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При хронической сердечной недостаточности в случае применения диуретиков ингибитор АПФ следует назначать в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функцию почек (концентрация креатинина) следует контролировать в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12.5 мг до 50 мг/сут и ингибиторов АПФ в низких дозах: при терапии сердечной недостаточности II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка <40% и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и "петлевыми" диуретиками, существует риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов. Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови – еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВС (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости; рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Гипотензивный эффект периндоприла может усиливаться при одновременном применении с другими антигипертензивными препаратами, сосудорасширяющими средствами, включая нитраты короткого и пролонгированного действия.

Одновременное применение глиптинов (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, витаглиптин) с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) глиптином.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими препаратами (нейролептики) и средствами для общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного действия.

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, у пациентов, получающих в/в препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Специальных условий для хранения препарата не требуется. Срок годности – 3 года. Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

☆ПРЕСТАРИУМ® А
(PRESTARIUM® A)
таблетки диспергируемые в полости рта

PERINDOPRIL

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
Servier (Ireland) Industries Ltd. (Ирландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки диспергируемые в полости рта белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
периндоприла аргинин	2.5 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	1.698 мг

Вспомогательные вещества: ацесульфам калия – 0.1 мг, аспартам – 0.1 мг, магния стеарат – 0.2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.2 мг, сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрата 85%, крахмала кукурузного 15%) – 36.9 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки диспергируемые в полости рта белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
периндоприла аргинин	5 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	3.395 мг

Вспомогательные вещества: ацесульфам калия – 0.2 мг, аспартам – 0.2 мг, магния стеарат – 0.4 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.4 мг, сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрата 85%, крахмала кукурузного 15%) – 73.8 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные.

Таблетки диспергируемые в полости рта белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
периндоприла аргинин	10 мг,
что соответствует содержанию периндоприла	6.79 мг

Вспомогательные вещества: ацесульфам калия – 0.4 мг, аспартам – 0.4 мг, магния стеарат – 0.8 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.8 мг, сухая смесь лактозы и крахмала (лактозы моногидрата 85%, крахмала кукурузного 15%) – 147.6 мг.

30 шт. – флаконы полипропиленовые с дозатором (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат. Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ).

АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. В результате периндоприл снижает секрецию альдостерона.

ПРЕСТАРИУМ® А
Таблетки диспергируемые в полости рта
5 мг
Периндоприла аргинин
30 таблеток
5
Таблетки диспергируемые в полости рта
SERVIER

ПРЕСТАРИУМ® А
Таблетки диспергируемые в полости рта
10 мг
Периндоприла аргинин
30 таблеток
10
Таблетки диспергируемые в полости рта
SERVIER

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых побочных эффектов препаратов данного класса (например, кашля).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия в отношении АПФ in vitro.

Артериальная гипертензия

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне применения препарата отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении лежа и стоя. Периндоприл уменьшает ОПСС, что приводит к снижению АД, при этом периферический кровоток ускоряется без изменения ЧСС.

Как правило, периндоприл приводит к увеличению почечного кровотока, скорость клубочковой фильтрации при этом не изменяется.

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 ч. Через 24 ч после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 80%) остаточное ингибирование АПФ.

Снижение АД достигается достаточно быстро. У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахикардии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием синдрома отмены.

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного эффекта. Кроме того, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, получавших периндоприл, было выявлено: снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца; снижение ОПСС; повышение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса. Исследование препарата по сравнению с плацебо показало, что изменения АД после первого приема препарата Престариум® А 2.5 мг у пациентов с сердечной недостаточностью (II-III функциональный класс по классификации NYHA), статистически достоверно не отличались от изменений АД, наблюдавшихся после приема плацебо.

Цереброваскулярные заболевания

Результаты исследования ПРОГРЕСС, где оценивалось влияние активной терапии периндоприлом (монотерапия или в комбинации с индапамидом) в течение 4 лет на риск развития повторного инсульта у пациентов, имеющих цереброваскулярные заболевания в анамнезе. После вводного периода применения периндоприла третбутиламина по 2 мг (эквивалентно периндоприлу аргинину 2.5 мг) 1 раз/сут в течение двух недель и затем по 4 мг (эквивалентно периндоприлу аргинину 5 мг) 1 раз/сут в течение последующих двух недель, 6105 пациентов были рандомизированы на две группы: плацебо (n=3054) и периндоприл третбутиламин по 4 мг (соответствует 5 мг периндоприла аргинина) (монотерапия) или в комбинации с индапамидом (n=3051). Индапамид дополнительно назначался пациентам, не имеющим прямых показаний или противопоказаний для применения диуретиков. Данная терапия назначалась дополнительно к стандартной терапии инсульта и/или артериальной гипертензии или других патологических состояний. Все рандомизированные пациенты имели в анамнезе цереброваскулярные заболевания (инсульт или транзиторную ишемическую атаку) в течение последних 5 лет. Величина АД не являлась критерием включения: 2916 пациентов имели артериальную гипертензию и 3189 – нормальное АД.

После 3.9 лет терапии величина АД (систолическое/диастолическое) снизилась в среднем на 9/4 мм рт.ст. Также было показано значительное снижение риска возникновения повторного инсульта (как ишемического, так и геморрагического) порядка 28% (95% CI (17; 38), p<0.0001) по сравнению с плацебо (10.1% и 13.8%).

Дополнительно было показано значительное снижение риска: фатальных или приводящих к инвалидизации инсультов; основных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, в т.ч. с летальным исходом; деменции, связанной с инсультом; серьезных ухудшений когнитивных функций.

Это было отмечено как у пациентов с артериальной гипертензией, так и при нормальном АД, независимо от возраста, пола, наличия или отсутствия сахарного диабета и типа инсульта.

Стабильная ИБС

Показано, что на фоне применения периндоприла третбутиламина в дозе 8 мг/сут (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) у пациентов со стабильной ИБС, отмечается существенное снижение абсолютного риска осложнений, предусмотренных основным критерием эффективности (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частота нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с последующей успешной реанимацией) на 1.9%. У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию, снижение абсолютного риска составило 2.2 % по сравнению с группой плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч. Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27% общего количества абсорбированного периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме периндоприлата образуется еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 ч после приема внутрь.

Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность препарата. Поэтому препарат следует принимать 1 раз/сут, утром, перед приемом пищи.

Распределение

Связывание периндоприлата с белками плазмы крови незначительное, главным образом с АПФ, и носит дозозависимый характер. V_d свободного периндоприлата составляет приблизительно 0.2 л/кг.

Выведение

$T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч. Периндоприлат выводится почками. $T_{1/2}$ свободной фракции составляет 3-5 ч, эффективный $T_{1/2}$ составляет примерно 17 ч, равновесное состояние достигается в течение 4 сут.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью. Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

У пациентов с циррозом печени печеночный клиренс периндоприла уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается и изменений дозы препарата не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- стабильная ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной ИБС.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, по 1 таб. 1 раз/сут, предпочтительно утром, перед едой.

Таблетку следует положить на язык и после того, как она распадется на поверхности языка, проглотить ее со слюной.

При выборе дозы следует учитывать особенности клинической ситуации и степень снижения АД на фоне проводимой терапии.

Артериальная гипертензия

Престариум® А можно применять как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 1 раз/сут.

У пациентов с выраженной активацией РААС (особенно при реноваскулярной гипертензии, гиповолемии и/или снижении содержания электролитов плазмы крови, декомпенсации хронической сердечной недостаточности или тяжелой степени артериальной гипертензии) после приема первой дозы препарата может развиться выраженное снижение АД. В начале терапии такие пациенты должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Рекомендуемая начальная доза для таких пациентов составляет 2.5 мг 1 раз/сут. В случае необходимости через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 10 мг 1 раз/сут.

В начале терапии препаратом Престариум® А может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. У пациентов, одновременно получающих диуретики, риск развития артериальной гипотензии выше в связи с возможной гиповолемией и снижением содержания электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Престариум® А у данной группы пациентов. Рекомендуется, по возможности, прекратить прием диуретиков за 2-3 дня до предполагаемого начала терапии препаратом Престариум® А.

При невозможности отменить диуретики, начальная доза препарата Престариум® А должна составлять 2,5 мг. При этом необходимо контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. В дальнейшем, в случае необходимости, доза препарата может быть увеличена. При необходимости прием диуретиков можно возобновить.

У **пациентов пожилого возраста** лечение следует начинать с дозы 2.5 мг/сут. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 5 мг/сут, а затем до максимальной дозы – 10 мг/сут с учетом состояния функции почек (табл.1).

Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью препаратом Престариум® А в комбинации с некалийсберегающими диуретиками и/или дигоксином и/или бета-адреноблокаторами, рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением, назначая препарат в начальной дозе 2.5 мг 1 раз/сут, утром. Через 2 недели лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг 1 раз/сут при условии хорошей переносимости дозы 2.5 мг и удовлетворительного ответа на проводимую терапию.

У пациентов с высоким риском развития симптоматической артериальной гипотензии, например, со сниженным содержанием электролитов при наличии или без гипонатриемии, гиповолемии или приеме диуретиков, перед началом приема препарата Престариум® А, по возможности, перечисленные состояния должны быть скорректированы. Такие показатели как величина АД, функция почек и содержание калия в плазме крови должны контролироваться как перед началом, так и в процессе терапии.

Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом)

У пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 2.5 мг в течение первых 2 недель, затем, повышая дозу до 5 мг в течение последующих 2 недель до применения индапамида.

Терапию следует начинать в любое (от 2 недель до нескольких лет) время после перенесенного инсульта.

ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию

У пациентов со стабильным течением ИБС терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 5 мг 1 раз/сут.

Через 2 недели, при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз/сут.

Пациентам пожилого возраста следует начинать терапию с дозы 2.5 мг 1 раз/сут в течение одной недели, затем по 5 мг 1 раз/сут в течение следующей недели. Затем, с учетом состояния функции почек, дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз/сут. Увеличивать дозу препарата можно только при его хорошей переносимости в ранее рекомендованной дозе.

У **пациентов с почечной недостаточностью** дозу препарата следует подбирать с учетом КК.

Таблица 1. Дозировка препарата Престариум® А при почечной недостаточности

КК (мл/мин)	**Доза**
≥60	5 мг/сут
>30 и <60	2.5 мг/сут
>15 и <30	2.5 мг через день
Пациенты на гемодиализе*	2.5 мг в день диализа

* диализный клиренс периндоприлата – 70 мл/мин. Препарат следует принимать после проведения процедуры диализа.

Пациентам с нарушением функции печени коррекции дозы не требуется.

Престариум® А не следует назначать **детям и подросткам до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, о которых сообщалось в клинических исследованиях и которые наблюдались при применении периндоприла, являются: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, чрезмерное снижение АД, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, нарушение вкуса, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, кожная сыпь, спазмы мышц и астения.

Частота побочных реакций, которые были отмечены в ходе клинических исследований и/или пострегистрационного применения периндоприла, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным). Классификация показателей частоты рекомендована ВОЗ.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: нечасто* – эозинофилия; очень редко – снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Метаболические нарушения: нечасто* – гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия.

Со стороны ЦНС: часто – парестезия, головная боль, головокружение, вертиго; нечасто – нарушение сна, лабильность настроения, сонливость*, обморок*; очень редко – спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто – нарушения зрения.

Со стороны органа слуха: часто – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – чрезмерное снижение АД и связанные с этим симптомы; нечасто* – васкулит, тахикардия, ощущение сердцебиения; очень редко – нарушения сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, одышка; нечасто – бронхоспазм; очень редко – эозинофильная пневмония, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диспепсия, диарея; нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит (холестатический или цитолитический).

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – кожная зуд, сыпь; нечасто – ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница; очень редко – многоформная эритема; нечасто* – фотосенсибилизация, пузырчатка, повышенное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто – спазмы мышц; нечасто* – артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – почечная недостаточность; очень редко – острая почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – эректильная дисфункция.

Общие расстройства и симптомы: часто – астения; нечасто – боль в грудной клетке*, периферические отеки*, слабость*, лихорадка*, падения*.

Лабораторные показатели: редко – повышение активности печеночных трансаминаз и билирубина в сыворотке крови; нечасто* – повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

* Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.

Нежелательные явления, отмеченные в клинических исследованиях

В исследовании EUROPA проводилась регистрация только серьезных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления были отмечены у 16 (0.3%) пациентов в группе периндоприла и у 12 (0.2%) пациентов в группе плацебо. В группе периндоприла у 6 пациентов было отмечено выраженное снижение АД, у 3 пациентов – ангионевротический отек, у 1 пациента – внезапная остановка сердца. Частота отмены препарата из-за кашля, выраженного снижения АД или других случаев непереносимости была выше в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ;
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1.73 м^2);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к действующему веществу и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- повышенная чувствительность к другим ингибиторам АПФ.

С осторожностью следует назначать препарат при двустороннем стенозе почечных артерий или наличии только одной функционирующей почки; почечной недостаточности; системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и другие); терапии иммуносупрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза); сниженном ОЦК (прием диуретиков, бессолевая диета, рвота, диарея); стенокардии; цереброваскулярных заболеваниях; реноваскулярной гипертензии; сахарном диабете; хронической сердечной недостаточности IV функционального класса по классификации NYHA; приеме калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития; гиперкалиемии; хирургическом вмешательстве/общей анестезии; гемодиализе с использованием высокопроточных мембран; десенсибилизирующей терапии; аферезе ЛПНП; состоянии после трансплантации почки; аортальном стенозе/митральном стенозе/гипертрофической обструктивной кардиомиопатии; у пациентов негроидной расы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Престариум® А противопоказан к применению при беременности.

Престариум® А не следует применять в I триместре беременности. При планировании беременности или при ее наступлении во время применения препарата Престариум® А, следует немедленно прекратить прием препарата и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности применения при беременности.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во II или III триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое обследование новорожденного для оценки состояния костей черепа и функции почек.

Неизвестно, проникает ли периндоприл в грудное молоко. Поэтому применение препарата Престариум® А в период лактации (грудного вскармливания) не рекомендуется; если применение препарата необходимо в период лактации, то грудное вскармливание необходимо отменить.

Фертильность

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия периндоприла на репродуктивную функцию у крыс обоего пола.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию

При развитии нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии препаратом Престариум® А следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови во время терапии препаратом Престариум® А.

Подобный подход применяется и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует перевести в горизонтальное положение с низким изголовьем. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи в/в введения 0.9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным АД Престариум® А может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Престариум® А, как и другие ингибиторы АПФ, следует с осторожностью назначать пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациентам с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (КК <60 мл/мин) начальную дозу препарата Престариум® А подбирают в зависимости от значения КК и затем в зависимости от терапевтического эффекта. Для таких пациентов необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови.

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале применения ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической хронической сердечной недостаточностью, может привести к ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением препарата в низких дозах и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови на протяжении первых нескольких недель терапии.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении диуретических средств. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы препарата Престариум® А и/или диуретика.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. Следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании подобного типа мембран.

Трансплантация почки

Данные о применении препарата Престариум® А у пациентов после трансплантации почки отсутствуют.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. и периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в т.ч. п/к введение эпинефрина (адреналина) и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях, без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ у пациентов, получающих иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации.

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности печеночных ферментов на фоне применения ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата; пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне применения ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следуют применять Престариум® А у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Престариум® А таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, Престариум® А менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении препаратов для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие. Применение препарата Престариум® А следует прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК. Необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о том, что пациент принимает ингибиторы АПФ.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходимо одновременное применение препарата Престариум® А и указанных выше препаратов, лечение следует проводить с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови.

Пациенты с сахарным диабетом

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические препараты для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Препараты лития

Одновременное применение препарата Престариум® А и препаратов лития не рекомендуется.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется одновременное назначение препарата Престариум® А и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок.

Двойная блокада РААС

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на РААС. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Престариум® А следует с осторожностью применять пациентам, управляющим автотранспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой реакции, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препарата ограничены.

Симптомы: выраженное снижение АД, шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Лечение: меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или приему активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса. При значительном снижении АД следует перевести пациента в горизонтальное положение с низким изголовьем. При необходимости следует в/в ввести 0.9% раствора натрия хлорида. При необходимости можно ввести в/в раствор катехоламинов. Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма путем диализа. При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Некоторые лекарственные препараты или препараты других фармакологических классов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарин, иммуноподепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Сочетание периндоприла с этими лекарственными препаратами повышает риск гиперкалиемии.

Противопоказано одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин): возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Не рекомендуется одновременное применение с алискиреном у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушений функции почек: возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Одновременное применение с эстрамустином может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.

При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками (такими как триамтерен, амилорид, спиронолактон и его производное эплеренон), солями калия возрастает риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в сыворотке крови.

Применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, дозу антигипертензивных препаратов.

У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой начальной дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ, (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой начальной дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением. При применении диуретиков при хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Применение калийсберегающих диуретиков (эплеренон, спиронолактон) в дозах от 12.5 мг до 50 мг/сут и ингибиторов АПФ в низких дозах: при терапии сердечной недостаточности II-IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка <40% и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и "петлевыми" диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов. Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться при одновременном применении с другими антигипертензивными, сосудорасширяющими средствами, нитратами короткого и пролонгированного действия.

Одновременное применение глиптинов (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, витаглиптин) с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) глиптином.

Одновременное применение трициклических антидепрессантов, антипсихотических препаратов (нейролептики) и средств для общей анестезии с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия.

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. периндоприла, пациентами, получающими в/в препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Специальных условий хранения не требуется. Срок годности – 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

ПРИМОВИСТ® (PRIMOVIST®)

GADOXETIC ACID

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачный, свободный от механических включений.

	1 мл
динатрия гадоксетат (Gd -EOB-DTPA)	181.43 мг,
что соответствует концентрации гадоксетовой кислоты	0.25 ммоль

Вспомогательные вещества: калоксетовой кислоты тринатриевая соль – 1 мг, трометамол – 1.211 мг, хлористоводородная кислота 3.6% (вес/вес) – 8.4 мг, натрия гидроксид (до pH7.2-7.6) – 264 мкг, вода д/и – 901.195 мг.

5 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.
7.5 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.
10 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.
5 мл – шприцы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.
7.5 мл – шприцы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.
10 мл – шприцы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

ПРОГИНОВА® (PROGYNOVA)

ESTRADIOL VALERATE

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
DELPHARM LILLE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Драже	**1 драже**
эстрадиола валерат	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 46.25 мг, крахмал кукурузный – 26.2 мг, повидон 25000 – 3 мг, тальк – 2.4 мг, магния стеарат – 0.15 мг, сахароза кристаллическая – 33.54 мг, повидон 700000 – 0.323 мг, макрогол 6000 – 3.719 мг, кальция карбонат осажденный – 14.572 мг, тальк – 7.104 мг, глицерол 85% – 0.205 мг, титана диоксид (E171) – 0.411 мг, индигокармин (E132) – 0.051 мг, воск монтангликолевый – 0.075 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ПРОКТОЗАН® (PROCTOSAN)

зарегистрировано и произведено
STADA Arzneimittel AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для ректального и наружного применения***	**1 г**
буфексамак	50 мг
висмута субгаллат	50 мг
титана диоксид	50 мг
лидокаина гидрохлорида моногидрат	5 мг

Вспомогательные вещества: ланолин, парафин жидкий легкий, поликос (воск 20% полиэтилена + 80% парафина жидкого легкого), изопропила пальмитат, сорбитана сесквиолеат, сорбитол, вода.

20 г – тубы алюминиевые (1) в комплекте с аппликатором – пачки картонные.

✧ ***Суппозитории ректальные***	**1 супп.**
буфексамак	250 мг
висмута субгаллат	100 мг
титана диоксид	100 мг
лидокаина гидрохлорида моногидрат	10 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый.

5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

⭐ПРОКТОСЕДИЛ® (PROCTOSEDYL®)

зарегистрировано и произведено
SANOFI INDIA Limited (Индия)

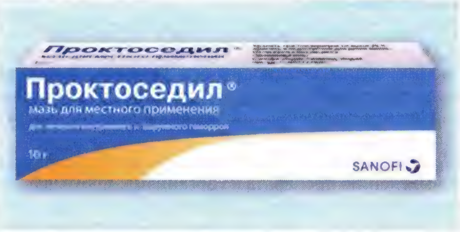
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для местного применения*** в виде массы почти белого цвета с зеленовато-желтоватым оттенком.

	1 г
гидрокортизона ацетат	5.58 мг
фрамицетина сульфат	10 мг
гепарин натрия	100 МЕ
эскулозид	10 мг
бензокаин (этиламинобензоат)	10 мг
бутамбен (бутиламинобензоат)	10 мг

Вспомогательные вещества: холестерол, парафин жидкий, парафин мягкий белый, полисорбат 80, пропиленгликоль, макрогол (полиэтиленгликоль) 400, макрогол (полиэтиленгликоль) 4000, макрогол (полиэтиленгликоль) 1540.

10 г – тубы алюминиевые (1) в комплекте с пластиковой насадкой (канюля-дозатор) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для лечения геморроя и других заболеваний аноректальной зоны.

Гидрокортизон – глюкокортикостероид, оказывает противовоспалительное действие. Устраняет признаки и симптомы воспаления, такие как краснота, отечность, боль и другие.

Фрамицетина сульфат – антибиотик широкого спектра действия для местного применения из группы аминогликозидов. Фрамицетин продуцируется некоторыми видами стрептомицетов и впервые был выделен из Streptomyces lavendulae. В экспериментах in vitro показано, что фрамицетин, как и другие аминогликозиды, влияет на белковый синтез путем специфического и необратимого ингибирования 30S субъединиц рибосом бактерий, приводящего к ошибке считывания мРНК, благодаря чему фрамицетин обладает бактерицидной активностью в отношении ряда грамотрицательных микроорганизмов (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter spp., Salmonella typhimurium, Salmonella paratyphi B, Shigella spp., Pasteurella multocida, Brucella spp., Proteus spp. (в т.ч. Proteus vulgaris), Pseudomonas spp. (в т.ч. Pseudomonas aeruginosa), Serratia marcescens, Alcaligenes spp. и Bacillus subtilis), а также грамположительных кокков (Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae), причем стрептококки менее чувствительны к фрамицетину. Фрамицетин не действует на патогенные грибы, вирусы, анаэробную флору. В клинических исследованиях показано медленное развитие устойчивости микроорганизмов к фрамицетина сульфату.

Гепарин натрия (натриевая соль гепарина) является антикоагулянтом. Предотвращает тромботические осложнения геморроя.

Эскулозид – вещество, сходное по своей химической структуре с рутозидом; уменьшает повышенную ломкость капилляров.

Бензокаин и бутамбен обладают местноанестезирующим и противозудным действием, уменьшают спазм анального сфинктера.

Эффект препарата проявляется через несколько минут после применения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

- внутренний и наружный геморрой (острый и хронический);
- профилактика рецидивов внутреннего и наружного геморроя;
- перианальная экзема;
- проктит;
- острые и хронические трещины заднего прохода;
- предоперационное и послеоперационное лечение больных с геморроем;
- послеродовый геморрой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Наружно. Небольшое количество мази следует наносить пальцем на участки локализации зуда или боли утром и вечером, а также после каждой дефекации. Для более глубокого введения в прямую кишку следует надеть аппликатор на тюбик с мазью, ввести его в прямую кишку, убедиться в том, что он введен достаточно глубоко в прямую кишку, и затем, осторожно нажимая на тюбик с нижнего конца, вводить мазь в прямую кишку, постепенно вынимая аппликатор.

Мазь можно применять отдельно или в сочетании с ректальными капсулами Проктоседил® М.

Проктоседил® применяется в течение короткого времени (не более 7 дней).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: чувство дискомфорта в области прямой кишки, жжение в прямой кишке, сухость слизистой оболочки прямой кишки.

Прочие: присоединение вторичной инфекции, аллергические реакции и другие реакции повышенной чувствительности.

При применении препарата в высоких дозах и в течение длительного времени существует риск возникновения системных побочных эффектов, связанных с наличием в составе препарата гидрокортизона.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- туберкулезное, вирусное, грибковое поражение аноректальной зоны;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст (в связи с отсутствием клинических данных по применению препарата).
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять препарат после истечения срока годности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данные о лекарственном взаимодействии препарата Проктоседил® не предоставлены.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

☆ПРОКТОСЕДИЛ® М (PROCTOSEDIL® M)

зарегистрировано и произведено
SANOFI INDIA Limited (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы ректальные*** мягкие желатиновые, грушевидной формы, светло-желтого цвета; содержимое капсул – жирная масса желтовато-белого цвета.

	1 капс.
фрамицетина сульфат	5 мг
гидрокортизона ацетат	2.79 мг
эскулозид	5 мг
бензокаин (этиламинобензоат)	5 мг
бутамбен (бутиламинобензоат)	5 мг

Вспомогательные вещества: ланолин, парафин мягкий белый, парафин жидкий.

Состав оболочки капсулы: желатин, глицерол (глицерин), метилпарагидроксибензоат (метилпарабен), пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен), титана диоксид (Е171), вода очищенная.

20 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Проктоседил® М
20 капсул ректальных
SANOFI

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для лечения геморроя.

Гидрокортизон – глюкокортикостероид, является противовоспалительным средством. Устраняет различные признаки и симптомы воспаления, такие как краснота, отечность, боль.

Фрамицетина сульфат – антибиотик широкого спектра действия для местного применения. Обладает бактерицидной активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Эскулозид – вещество, сходное по своей химической структуре с витамином Р, уменьшает повышенную ломкость капилляров.

Этиламинобензоат и бутиламинобензоат обладают местным обезболивающим и противозудным действием, уменьшают спазм анального сфинктера.

Эффект препарата проявляется через несколько минут после применения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

– внутренний геморрой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Наружно. Проктоседил® М следует применять утром и вечером, а также после каждой дефекации. Ректальную капсулу следует ввести как можно глубже в прямую кишку. После улучшения состояния количество ректальных капсул можно сократить до 1 капс./сут.

Проктоседил® М ректальные капсулы можно комбинировать с мазью Проктоседил®.

Препарат применяется в течение короткого времени (не более 7 дней).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: чувство дискомфорта в области прямой кишки, жжение в прямой кишке, сухость слизистой оболочки прямой кишки.

Прочие: присоединение вторичной инфекции, аллергические реакции.

При применении ректальных капсул Проктоседил® М в высоких дозах и/или в течение длительного времени существует риск возникновения системных побочных эффектов, связанных с гидрокортизоном.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– туберкулезное, вирусное, грибковое поражения аноректальной зоны;
– беременность;
– период лактации (грудного вскармливания);
– грудной возраст;
– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять препарат после истечения срока годности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данные о лекарственном взаимодействии препарата не предоставлены.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 8°С до 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

☆ПРОНОРАН® (PRONORAN®)

PIRIBEDIL

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
Les Laboratoires Servier Industrie (Франция)
упаковка СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой красного цвета, круглые, двояковыпуклые; допускаются незначительная неоднородность окрашивания, степени глянцевости и наличие незначительных вкраплений.

	1 таб.
пирибедил	50 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 5 мг, повидон – 20 мг, тальк – 130 мг.

Состав оболочки: кармеллоза натрия – 0.71 мг, полисорбат 80 – 0.30 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) – 3.87 мг, повидон – 6.31 мг, натрия гидрокарбонат – 0.15 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.27 мг, сахароза – 51.17 мг, тальк – 50.37 мг, титана диоксид – 0.78 мг, воск пчелиный белый – 0.07 мг.

30 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Хранить в недоступных для детей местах
Специальных условий хранения не требуется
ПРОНОРАН®
Пирибедил 50 мг
30 таблеток
Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противопаркинсонический препарат, агонист дофаминовых рецепторов. Проникает в кровоток головного мозга, где связывается с дофаминовыми рецепторами головного мозга, проявляя высокое сродство и селективность по отношению к дофаминовым рецепторам типа D_2 и D_3.

Механизм действия пирибедила обуславливает основные клинические свойства препарата для лечения болезни Паркинсона как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания с воздействием на все основные моторные симптомы. Пирибедил помимо воздействия на дофаминовые рецепторы проявляет активность антагониста двух основных α-адренергических рецепторов ЦНС (типа α_{2A} и α_{2C}).

Синергическое действие пирибедила, как антагониста α_2-адренорецепторов и агониста дофаминовых рецепторов головного мозга, было продемонстрировано на различных животных моделях с болезнью Паркинсона: длительное применение пирибедила приводит к развитию менее выраженной дискинезии, чем применение леводопы, со сходной эффективностью по отношению к обратимой акинезии, сопутствующей болезни Паркинсона.

В ходе фармакодинамических исследований у людей было показано возбуждение коркового электрогенеза дофаминергического типа как при пробуждении, так и во время сна с проявлением клинической активности по отношению к различным функциям, контролируемым дофамином. Данная активность была продемонстрирована при использовании поведенческой или психометрической шкалы. Было показано, что у здоровых добровольцев пирибедил улучшает внимание и бдительность, связанные с когнитивными задачами.

Эффективность Пронорана в качестве монотерапии или в комбинации с леводопой при лечении болезни Паркинсона изучалась в ходе трех двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований (2 исследования по сравнению с плацебо и 1 исследование по сравнению с бромокриптином). В исследованиях участвовало 1103 пациента 1-3 стадии по шкале Хен и Яра (Hahn & Jahr), 543 из которых получали Проноран®. Показано, что Проноран® в дозе 150-300 мг/сут эффективен при действии на все моторные симптомы с 30% улучшением по Унифицированной Шкале Оценки Болезни Паркинсона (UPDRS) III часть (двигательная) в течение более 7 месяцев при монотерапии и 12 месяцев в комбинации с леводопой. Улучшение части "активность в повседневной жизни" по шкале UPDRS II было оценено в тех же значениях.

При монотерапии статистически значимое соотношение пациентов, нуждающихся в экстренном лечении леводопой, получавших пирибедил (16.6%) было меньше, чем в группе пациентов, получавших плацебо (40.2%).

Наличие дофаминовых рецепторов в сосудах нижних конечностей объясняет вазодилатирующее действие пирибедила (увеличивает кровоток в сосудах нижних конечностей).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Пирибедил быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ и интенсивно распределяется.

C_{max} в плазме крови достигается через 3-6 ч после приема таблеток с контролируемым высвобождением. Связывание с белками плазмы среднее (несвязанная фракция составляет 20-30%), поэтому риск лекарственного взаимодействия при применении с другими препаратами низкий.

Метаболизм

Пирибедил интенсивно метаболизируется в печени и выводится главным образом с мочой: 75% абсорбированного пирибедила экскретируется почками в виде метаболитов.

Выведение

Плазменная элиминация пирибедила носит двухфазный характер и состоит из первоначальной фазы и второй более медленной фазы, приводящей к поддержанию устойчивой концентрации пирибедила в плазме крови в течение более чем 24 ч. В ходе комбинированного фармакокинетического анализа было показано, что $T_{1/2}$ пирибедила после в/в введения составляет в среднем 12 ч и не зависит от введенной дозы.

ПОКАЗАНИЯ

– в качестве вспомогательной симптоматической терапии при хроническом нарушении когнитивной функции и нейросенсорном дефиците в процессе старения (в т.ч. расстройства внимания и памяти);
– болезнь Паркинсона в виде монотерапии (при формах, преимущественно сопровождающихся тремором) или в составе комбинированной терапии с леводопой как на начальных, так и на более поздних стадиях заболевания, особенно при формах, включающих тремор;
– в качестве вспомогательной симптоматической терапии при перемежающейся хромоте вследствие облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (II стадия по классификации Лериша и Фонтейна);
– терапия симптомов офтальмологических заболеваний ишемического генеза (в т.ч. снижение остроты зрения, сужение поля зрения, снижение контрастности цветов).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки принимают внутрь, после еды, не разжевывая, запивая 1/2 стакана воды.

По *всем показаниям (кроме болезни Паркинсона)* препарат назначают в дозе 50 мг (1 таб.) 1 раз/сут. При необходимости возможно повышение дозы до 100 мг/сут (по 50 мг 2 раза/сут).

При *болезни Паркинсона в виде монотерапии* назначают 150-250 мг/сут (3-5 таб./сут), разделенных на 3 приема. При необходимости приема препарата в дозе 250 мг рекомендуется принять 2 таб. по 50 мг утром и 2 таб. по 50 мг днем и 1 таб. 50 мг вечером.

При *применении в комбинации с препаратами леводопы* суточная доза составляет 150 мг (3 таб.) в 3 приема.

При подборе дозы в случае ее увеличения рекомендуется титровать дозу, постепенно увеличивая на 1 таб. (50 мг) каждые 2 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Отмеченные побочные реакции при применении пирибедила носят дозозависимый характер и, главным образом, связаны с его допаминергической активностью. Побочные реакции носят умеренный характер, встречаются, главным образом, в начале лечения и проходят после отмены препарата.

При приеме препарата могут встречаться следующие побочные реакции.

Со стороны ЖКТ: часто (≥1/100, <1/10) – незначительные желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, метеоризм), данные побочные реакции носят обратимый характер при подборе соответствующей индивидуальной дозы. Подбор дозы, путем постепенно увеличения дозы (по 50 мг каждые 2 недели до достижения рекомендованной дозы), приводит к значительному снижению проявления данных побочных эффектов.

Со стороны ЦНС: часто (≥1/100, <1/10) – могут отмечаться психические расстройства, такие как спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение или головокружение, исчезающие при отмене препарата. Применение пирибедила сопровождается сонливостью и в крайне редких случаях может сопровождаться выраженной сонливостью в дневное время суток вплоть до внезапного засыпания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто (≥1/1000, <1/100) – гипотензия, ортостатическая гипотензия с потерей сознания или недомоганием или лабильностью АД.

Аллергические реакции: риск развития аллергических реакций на краситель пунцовый, входящий в состав препарата.

У пациентов с болезнью Паркинсона, получавших терапию агонистами допамина, включая пирибедил, отмечалась склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переедание.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- коллапс;
- острый инфаркт миокарда;
- совместный прием с нейролептиками (кроме клозапина);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных);
- повышенная чувствительность к пирибедилу и/или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

В связи с тем, что в состав препарата входит сахароза, пациентам с непереносимостью фруктозы, глюкозы или галактозы, а также пациентам с дефицитом сукрозоизомальтазы (редкое нарушение обмена веществ) препарат принимать не рекомендуется.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат в основном применяется у пожилых пациентов, у которых возникновение беременности маловероятно. Было показано, что у мышей пирибедил проникает через плацентарный барьер и распределяется в органах плода.

В связи с отсутствием данных препарат не должен применяться при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У некоторых пациентов (особенно у больных болезнью Паркинсона) на фоне приема пирибедила иногда внезапно возникает состояние сильной сонливости вплоть до внезапного засыпания. Данное явление наблюдается крайне редко, но, тем не менее, пациенты, управляющие автомобилем и/или работающие на оборудовании, требующем высокой степени внимания, должны быть предупреждены об этом. При возникновении подобных реакций необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы пирибедила или прекращении терапии данным препаратом.

Учитывая возраст популяции, получающей терапию пирибедилом, следует учитывать риск падений которые могут быть вызваны внезапным засыпанием, артериальной гипотензией или спутанностью сознания.

Пациентов и их опекунов следует предупреждать о возможных симптомах расстройства поведения (склонность к азартным играм, усиление либидо и гиперсексуальность, навязчивое желание делать покупки и компульсивное переедание) при применении препарата. При возникновении подобных симптомов необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы или постепенном прекращении терапии препаратом.

Краситель пунцовый, входящий в состав препарата, у некоторых пациентов повышает риск развития аллергической реакции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, имевшим эпизоды сильной сонливости и/или внезапного засыпания во время терапии пирибедилом, следует воздержаться от управления транспортными средствами и оборудованием, требующим высокой степени внимания, до исчезновения данных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: рвота (обусловленная действием пирибедила на хеморецепторную триггерную зону), лабильность АД (повышение или снижение), нарушение функции ЖКТ (тошнота, рвота).

Лечение: отмена препарата, проводят симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В связи с взаимным антагонизмом между допаминергическими противопаркинсоническими препаратами и нейролептиками, одновременное назначение с нейролептиками (за исключением клозапина) противопоказано.

Пациентам с экстрапирамидным синдромом, вызванным приемом нейролептиков, следует назначать терапию антихолинергическими лекарственными препаратами и не следует назначать допаминергические противопаркинсонические лекарственные препараты (вследствие блокирования нейролептиками допаминергических рецепторов).

Допаминергические противопаркинсонические препараты могут вызывать или усиливать психотические расстройства. Если требуется назначение нейролептиков пациентам с болезнью Паркинсона, получающим лечение допаминергическими противопаркинсоническими препаратами, доза последних должна постепенно снижаться до окончательной отмены (внезапная отмена допаминергических препаратов связана с риском развития злокачественного нейролептического синдрома).

Противорвотные нейролептики: следует применять противорвотные препараты, не вызывающие экстрапирамидных симптомов.

В связи с взаимным антагонизмом между допаминергическими противопаркинсоническими препаратами и тетрабеназином одновременное применение этих препаратов не рекомендуется.

Не рекомендуется одновременное применение пирибедила с алкоголем.

Следует соблюдать осторожность при применении пирибедила с другими лекарственными препаратами, обладающими седативным действием.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Специальных условий хранения не требуется. Срок годности – 3 года. Не применять по окончании срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту врача.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

VIDAL
VIDAL
VIDAL

ПРОСТАГУТ ФОРТЕ (PROSTAGUTT® FORTE)

SAW PALMETTO FRUIT, NETTLE LEAF

зарегистрировано и произведено
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** зеленого цвета, овальные; содержимое капсул – масса маслянистой консистенции от светло-коричневого до темно-коричневого цвета, с характерным запахом.

	1 капс.
сухой экстракт плодов сереноа ползучей* (10-14.3:1)	160 мг
сухой экстракт корней крапивы** (7.6-12.5:1)	120 мг

Вспомогательные вещества: триглицериды (триэфиры насыщенного глицерина C_8-C_{18} и жирных кислот), масло соевое гидрированное, кремния диоксид коллоидный.

Состав оболочки: глицерол 85%, желатина полисукцинат, железа оксид черный (Е172), железа оксид желтый (Е172), патентованный синий V (Е131).

* *Экстрагент:* этанол 90%.

** *Экстрагент:* этанол 60%.

20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ПРОСТАПЛАНТ (PROSTAPLANT®)

SAW PALMETTO FRUIT

зарегистрировано
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG (Германия)
произведено
R.P.SCHERER GmbH & Co. KG (Германия)
фасовка и упаковка
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** зеленого цвета, желатиновые, овальные, со швом; содержимое капсул – масса маслянистой консистенции от светло-коричневого до темно-коричневого цвета, с характерным запахом.

	1 капс.
сухой экстракт плодов Serenoa repens (пальма Сабаль) (10-14.3:1)	320 мг

Вспомогательные вещества: глицерол – 61.522 мг, желатина полисукцинат – 127.048 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 2.417 мг, краситель железа оксид черный (Е 172) – 2.21 мг, краситель синий патентованный (Е131) – 0.081 мг.

Экстрагент: этанол 90%.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ПРОСТЕРИД® (PROSTERID®)

FINASTERIDE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, в форме закругленного треугольника, слегка двояковыпуклые, почти без запаха, с гравировкой "RG" на одной стороне.

	1 таб.
финастерид	5 мг

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), крахмал прежелатинизированный, магния стеарат, тальк, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), гипромеллоза, лактозы моногидрат, макрогол 6000, титана диоксид.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Протафан® НМ Пенфилл® (Protaphane® HM Penfill®)

HUMAN INSULIN ISOPHANE SUSPENSION

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для п/к введения белого цвета, при стоянии расслаивается, образуя белый осадок и бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость; при перемешивании осадок должен ресуспендироваться.

	1 мл
инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)	100 МЕ*

Вспомогательные вещества: цинка хлорид, глицерол, метакрезол, фенол, натрия гидрофосфата дигидрат, протамина сульфат, хлористоводородной кислоты и/или натрия гидроксида раствор (для поддержания уровня pH), вода д/и.

* *1 МЕ соответствует 35 мкг безводного человеческого инсулина.*

3 мл – картриджи бесцветного стекла (5) – блистеры (1) – пачки картонные.

ПРОТИОКОМБ® (PROTIOCOMB®)

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой (пленочной) от светло-оранжевого до темно-оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – желтого цвета.

	1 таб.
ломефлоксацина (в форме гидрохлорида)	200 мг
протионамид	150 мг
пиразинамид	370 мг
этамбутола гидрохлорид	325 мг
пиридоксина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, полиэтиленгликоль, повидон (поливинилпирролидон), кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), полиэтиленгликоль, глицерол (глицерин), тальк, титана диоксид, краситель желто-оранжевый (оранж S).

50 шт. – банки полипропиленовые.
500 шт. – контейнеры полимерные.

ПСИЛО-БАЛЬЗАМ® (PSILO-BALSAM)

DIPHENHYDRAMINE

зарегистрировано и произведено
STADA Arzneimittel AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 1%*** бесцветный, прозрачный, однородный.

	1 г
дифенгидрамина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: цетилпиридиния хлорид – 1 мг, макрогола глицерилкаприлокапрат (софтиген 767) – 150 мг, полиакриловая кислота – 12 мг, трометамол – 22.2 мг, вода очищенная – 804.8 мг.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ПСОРИНОХЕЛЬ Н (PSORINOHEEL N)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Psorinum-Nosode (псоринум-нозод) D10	1.1 мкл
Medorrhinum-Nosode (медорринум-нозод) D12	1.1 мкл
Sulfur (сульфур) D6	1.1 мкл
Thuja occidentalis (Thuja) (туя окциденталис (туя)) D6	1.1 мкл
Bufo bufo (буфо буфо) D10	1.1 мкл
Natrium chloratum (натриум хлоратум) D12	1.1 мкл
Vaccininum-Nosode (вакцининум-нозод) D8	1.1 мкл
Bismutum kalium iodidum (бисмутум калиум йодидум) D5	0.55 мкл
Nerium oleander (Oleander) (нериум олеандер (олеандер)) D4	0.55 мкл
Cicuta virosa (цикута вироза) D5	0.55 мкл
Bacillinum humanum-Nosode (бациллинум гуманум-нозод) D12	0.55 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

1.1 мл (1.1 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.
1.1 мл (1.1 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

ПУЛЬСАТИЛЛА КОМПОЗИТУМ (PULSATILLA COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Pulsatilla pratensis (Pulsatilla) (пульсатилла пратенсис (пульсатилла)) D6	22 мкл
Sulfur (сульфур) D8	22 мкл
Cortisonum aceticum (Cortisonacetat) (кортизонум ацетикум (кортизонацетат)) D18	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и – 2134 мг.

2.2 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.
2.2 мл – ампулы (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

Р

РАВЕЛ® СР (RAWEL® SR)

INDAPAMIDE

зарегистрировано и произведено
КРКА-РУС ООО (Россия)
в сотрудничестве с KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
индапамид	1.5 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 67 мг, целлактоза (лактозы моногидрат 75%, целлюлоза 25%) – 121.5 мг, повидон – 8.6 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.4 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: опадрай Y-1-7000 – 5 мг (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400 (полиэтиленгликоль)).

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

РАПИМЕД (RAPIMED)

SUMATRIPTAN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS hf. (Исландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах и сбоку, с гравировкой "SN" на одной стороне и "50" – на другой.

	1 таб.
суматриптана сукцинат	70 мг,
что соответствует содержанию суматриптана	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 70 мг, кроскармеллоза натрия – 6 мг, лактоза безводная (Pharmatose DCL 21) – 105.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Авицел PH 102) – 45.3 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки: лактозы моногидрат – 4.32 мг, маннитол – 2.76 мг, титана диоксид – 2.4 мг, тальк – 1.8 мг, триацетин – 0.72 мг.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "SN" на одной стороне и "100" – на другой.

	1 таб.
суматриптана сукцинат	140 мг,
что соответствует содержанию суматриптана	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 140 мг, кроскармеллоза натрия – 12 мг, лактоза безводная (Pharmatose DCL 21) – 211.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Авицел PH 102) – 90.6 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав оболочки: лактозы моногидрат – 8.64 мг, маннитол – 5.52 мг, титана диоксид – 4.8 мг, тальк – 3.6 мг, триацетин – 1.44 мг.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
3 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

actavis
Рапимед 100 мг
Суматриптан
Противомигренозное средство
6 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомигренозный препарат. Специфический селективный агонист серотониновых 5-HT_{1D} (5-гидрокситриптаминовых подтипа 1D)-рецепторов, локализованных преимущественно в кровеносных сосудах головного мозга, не действует на другие подтипы серотониновых 5-HT-рецепторов (5-HT_2-5-HT_7). Вызывает сужение сосудов каротидного артериального ложа, которые снабжают кровью экстракраниальные и интракраниальные ткани (расширение сосудов мозговых оболочек и/или их отек является основным механизмом развития мигрени у человека), не оказывая при этом существенного влияния на мозговой кровоток. Подавляет активность рецепторов окончаний афферентных волокон тройничного нерва в твердой мозговой оболочке (в результате уменьшается выделение сенсорных нейропептидов). Оба этих эффекта могут лежать в основе противомигренозного действия суматриптана.

Устраняет ассоциированную с мигренозным приступом тошноту и светобоязнь.

В 50-70% случаев быстро устраняет приступ при приеме внутрь в дозе 25-100 мг. В течение 24 ч в 1/3 случаев может развиться рецидив, требующий повторного применения.

Клинический эффект отмечается обычно через 30 мин после приема внутрь.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Через 45 мин концентрация суматриптана в плазме достигает 70% от C_{max}. Биодоступность составляет 14% (за счет пресистемного метаболизма и неполного всасывания). После приема внутрь суматриптана в дозе 100 мг C_{max} в плазме крови составляет 54 нг/мл.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 14-21%. Общий V_d – 170 л (2.4 л/кг).

Метаболизм

Метаболизируется путем окисления при участии МАО (преимущественно изофермента А) с образованием основного метаболита – индолуксусного аналога суматриптана, не обладающего фармакологической активностью в отношении серотониновых 5-HT_1- и 5-HT_2-рецепторов.

Выведение

$T_{1/2}$ суматриптана – около 2 ч. Плазменный клиренс – 1160 мл/мин, почечный клиренс – 260 мл/мин; внепочечный клиренс – 80% от общего клиренса.

Выводится почками, преимущественно в виде метаболитов (97% после приема внутрь) – свободной кислоты или глюкуронидного конъюгата.

ПОКАЗАНИЯ

– мигрень (купирование приступов, с аурой или без нее).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой.

Лечение начинают как можно раньше после возникновения приступа мигрени (хотя препарат эффективен на любой стадии приступа).

Для *купирования острых приступов мигрени* рекомендуемая доза **взрослым** – 50 мг 1 раз/сут. Некоторым пациентам может потребоваться более высокая доза – 100 мг. Если симптомы не исчезают и не уменьшаются после приема первой дозы, то для купирования *этого же* приступа повторно принимать препарат не следует. Однако препарат можно применять для купирования *последующих* приступов мигрени.

Если пациент почувствовал улучшение после первой дозы, а затем симптомы возобновились, можно принять вторую дозу в течение следующих 24 ч с интервалом не менее 2 ч после приема первой дозы. Максимальная доза суматриптана – 300 мг в течение 24 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Общие реакции: боль, ощущение жара или покалывания, чувство сдавления или тяжести. Эти симптомы обычно являются преходящими, но могут быть интенсивными и возникать в любой части тела, включая грудную клетку и горло. Приливы, головокружение, ощущение слабости, чувство усталости, сонливость обычно выражены слабо или умеренно и носят преходящий характер.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, преходящее повышение АД (наблюдается вскоре после приема суматриптана), брадикардия, тахикардия (в т.ч. желудочковая), аритмии, стенокардия; нарушения сердечного ритма, преходящие изменения ЭКГ по ишемическому типу, инфаркт миокарда, спазм коронарных артерий; в единичных случаях – синдром Рейно.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, ишемический колит (связь этих побочных эффектов с суматриптаном не установлена), дисфагия, ощущение дискомфорта в животе.

Двигательные расстройства: чувство скованности (эти симптомы обычно являются преходящими, но могут быть интенсивными и возникать в любой части тела, включая грудную клетку и горло); тремор, ригидность мышц затылка.

Со стороны нервной системы: сенсорные нарушения, включая парестезию; судорожные приступы (в ряде случаев они наблюдались у пациентов с судорогами в анамнезе или при состояниях, предрасполагающих к возникновению судорог; у части пациентов предрасполагающих факторов выявлено не было), дистония.

Со стороны органов чувств: диплопия, мелькание "мушек" перед глазами, нистагм, скотома, снижение остроты зрения. Крайне редко развивается частичная преходящая потеря зрения. Однако следует иметь в виду, что нарушения зрения могут быть связаны с приступами мигрени.

Аллергические реакции: кожная сыпь (в т.ч. крапивница и эритематозные высыпания), зуд кожи, анафилактические реакции.

Со стороны лабораторных показателей: незначительные изменения активности печеночных трансаминаз.

Со стороны дыхательной системы: одышка, носовое кровотечение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гемиплегическая, базилярная или офтальмоплегическая формы мигрени;
- ИБС (в т.ч. подозрение на нее);
- стенокардия (в т.ч. стенокардия Принцметала);
- инфаркт миокарда (в т.ч. в анамнезе);
- постинфарктный кардиосклероз;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- окклюзионные заболевания периферических сосудов;
- инсульт или транзиторное ишемическое нарушение мозгового кровообращения (в т. ч. в анамнезе);
- прием одновременно с эрготамином или его производными (включая метисергид);
- применение на фоне приема ингибиторов МАО или ранее, чем через 2 недели после отмены этих препаратов;
- выраженное нарушение функции печени и/или почек;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- пожилой возраст (старше 65 лет);
- беременность;
- период лактации (в течение 24 ч после приема препарата);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью:

- эпилепсия (в т.ч. любые состояния со снижением порога судорожной готовности);
- контролируемая артериальная гипертензия;
- нарушение функции печени и почек;
- у пациентов с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам (возможны аллергические реакции с выраженностью от кожных проявлений до анафилаксии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Суматриптан следует назначать только в том случае, если диагноз мигрени не вызывает сомнения, при этом применять его следует как можно раньше после начала приступа мигрени, хотя он одинаково эффективен при использовании на любой стадии приступа.

Препарат не предназначен для профилактики мигрени (введение во время мигренозной ауры до возникновения других симптомов может не предотвратить развитие головной боли).

Как и при применении других противомигренозных средств, при назначении суматриптана у пациентов с ранее не диагностированной мигренью или у пациентов с атипичной мигренью необходимо исключить другие потенциально серьезные неврологические состояния. Следует отметить, что у пациентов с мигренью повышен риск развития цереброваскулярных осложнений (инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения).

У пациентов группы риска со стороны сердечно-сосудистой системы терапию не начинают без предварительного обследования (женщины в постклимактерическом периоде, мужчины в возрасте старше 40 лет, лица с факторами риска развития ИБС). Проведенное обследование не всегда позволяет выявить заболевание сердца у некоторых пациентов. В очень редких случаях у пациентов могут возникнуть серьезные побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, в анамнезе которых не было отмечено сердечно сосудистой патологии. После приема препарата могут возникать преходящие интенсивные боли и стеснение в груди, распространяющиеся на область шеи. Если есть основания предполагать, что эти симптомы являются проявлением ИБС, необходимо провести соответствующее диагностическое обследование.

Следует назначать с осторожностью пациентам с контролируемой артериальной гипертензией, т.к. в отдельных случаях наблюдалось транзиторное повышение АД и ОПСС; пациентов, страдающих такими заболеваниями, при которых могут существенно изменяться всасывание, метаболизм или выведение суматриптана (например, нарушение функции почек или печени).

Имеются очень редкие сообщения о развитии серотонинового синдрома (включая расстройства психики, вегетативную лабильность и нервно-мышечные нарушения) после приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и суматриптана. О развитии серотонинового синдрома также сообщалось при совместном приеме триптанов и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН). В случае совместного приема СИОЗС/ИОЗСиН и суматриптана следует проводить тщательное наблюдение за данной группой пациентов.

Суматриптан необходимо применять с осторожностью у пациентов с эпилепсией или органическими поражениями головного мозга в анамнезе со снижением порога судорожной готовности.

У пациентов с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам введение суматриптана может вызвать аллергические реакции, выраженность которых варьирует от кожных проявлений до анафилаксии. Данные о перекрестной чувствительности ограничены, однако следует соблюдать осторожность при назначении суматриптана таким пациентам.

Злоупотребление лекарственными препаратами, предназначенными для купирования приступов мигрени, ассоциировано с усилением головных болей у чувствительных пациентов (головная боль, связанная со злоупотреблением лекарственными препаратами). При этом следует рассмотреть возможность отмены препарата.

При отсутствии эффекта на введение первой дозы следует уточнить диагноз.

Опыт применения суматриптана у пациентов старше 65 лет ограничен (значительной разницы в фармакокинетике по сравнению с более молодыми пациентами не наблюдается).

Нельзя превышать рекомендуемую дозу суматриптана.

Влияние на способность управления автомобилем и пользования техникой

В период лечения пациентам необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при приеме внутрь в дозе до 400 мг не наблюдается каких-либо других побочных реакций, кроме ранее перечисленных.

Лечение: симптоматическая терапия, наблюдение за состоянием больного не менее 10 ч. Нет данных о влиянии гемодиализа или перитонеального диализа на концентрацию суматриптана в плазме.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не отмечено взаимодействие суматриптана с пропранололом, флунаризином, пизотифеном и этанолом.

При одновременном введении с эрготамином и эрготаминсодержащими лекарственными средствами возможен длительный спазм сосудов. Суматриптан можно назначать не раньше, чем через 24 ч после приема препаратов, содержащих эрготамин; и наоборот, препараты, содержащие эрготамин, можно назначать не раньше, чем через 6 ч после приема суматриптана.

Возможно взаимодействие между суматриптаном и ингибиторами МАО (снижение интенсивности метаболизма суматриптана, повышение его концентрации).

Возможно развитие серотонинового синдрома при совместном приеме суматриптана и препаратов из группы СИОЗС и ИОЗСиН.

Повышается вероятность проявления побочных эффектов при совместном приеме суматриптана с препаратами зверобоя продырявленного.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

РЕАМБЕРИН® (REAMBERIN®)

зарегистрировано и произведено
ПОЛИСАН НТФФ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий 1.5% прозрачный, бесцветный.

	1 л
меглюмина натрия сукцинат*	15 г

* полученный по следующей прописи: меглюмин (N-метилглюкамин) – 8.725 г, янтарная кислота – 5.28 г.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 6 г, калия хлорид – 0.3 г, магния хлорид (в пересчете на безводный) – 0.12 г, натрия гидроксид – 1.788 г, вода д/и – до 1 л.

100 мл – бутылки стеклянные (1) – пачки картонные.
200 мл – бутылки стеклянные (1) – пачки картонные.
400 мл – бутылки стеклянные (1) – пачки картонные.
250 мл – контейнеры полимерные (32) – упаковки групповые (для стационаров).
500 мл – контейнеры полимерные (20) – упаковки групповые (для стационаров).

☆РЕАСАНЗ (REASANZ)

SERELAXIN

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий от бесцветного до коричневато-желтого цвета, прозрачный.

	1 фл. (3.5 мл)
серелаксин	3.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат – 9.52 мг, вода д/и – до 3.5 мл, хлористоводородной кислоты раствор 1М – до pH 5, натрия гидроксида раствор 1М – до pH 5.

3.5 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

NOVARTIS
РЕАСАНЗ 3,5 мг/3,5 мл
(серелаксин)
Концентрат для приготовления
раствора для инфузий
Стерильно
Для внутривенного введения
1 флакон
3,5 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический вазодилататор. Серелаксин представляет собой рекомбинантную молекулу, которая идентична нативному пептидному гормону релаксину-2 человека. В почечном и системном кровотоке, а также в эпителии почек, релаксин-2 связывается со специфическим рецептором RXFP1, сопряженным с G-белком. Связываясь с этим рецептором, релаксин-2 стимулирует быстрые сигнальные пути, приводящие к активации NO-синтазы, а также сигнальные пути замедленного типа, приводящие к стимуляции рецепторов эндотелина типа B и экспрессии ангиогенных факторов роста и матриксных металлопротеиназ (желатиназ). Эти пути обусловливают релаксацию стенок сосудов системного кровотока и сосудов почек, что ведет к уменьшению ОПСС и увеличению сердечного выброса. Кроме того, по данным экспериментальных исследований, серелаксин оказывает благоприятное воздействие на процессы ремоделирования соединительной ткани, в результате чего уменьшаются гипертрофия и фиброз миокарда. Кардиопротекторное действие препарата, вероятно, также опосредовано предотвращением воспаления и окислительного стресса.

Вазоактивные свойства релаксина-2 подтверждены исследованиями адаптационных возможностей сосудистого русла женщин при беременности. Полагают, что временное повышение концентрации релаксина-2 в плазме крови в I триместре беременности, достигающее 6 мг/мл, обусловливает снижение ОПСС и увеличение сердечного выброса, что обеспечивает транспорт достаточного количества кислорода к фетоплацентарному комплексу.

Терапевтическое применение серелаксина при сердечной недостаточности основано на том, что при достижении концентрации серелаксина в сыворотке крови около 18 нг/мл улучшается желудочково-артериальное сопряжение, процессы вазорелаксации, кровоток и перфузия органов. Имеющиеся данные о повышенной продукции сердечного релаксина-2 и увеличении его концентрации в кровотоке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью указывают на наличие естественной компенсаторной роли релаксина-2 при сердечной недостаточности.

У пациентов с компенсированной сердечной недостаточностью, получавших серелаксин в дозах от 10 до 960 мкг/кг/сут в рамках открытого клинического исследования, отмечалась тенденция к улучшению гемодинамических показателей (в частности, к снижению давления заклинивания легочной артерии, снижению ОПСС и увеличению сердечного индекса), а также улучшению показателей функции почек (снижению концентрации креатинина в сыворотке крови, азота мочевины крови и мочевой кислоты).

В клиническом исследовании у пациентов с острой сердечной недостаточностью (ОСН), госпитализированных с одышкой в покое или при минимальной физической нагрузке, систолическим АД выше 125 мм рт.ст. и нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (расчетная СКФ – 30-75 мл/мин/1.73 $м^2$), на фоне применения серелаксина отмечалось статистически значимое снижение выраженности одышки, тенденция к снижению выраженности признаков и симптомов сердечной недостаточности, в частности, снижение частоты ухудшения течения сердечной недостаточности, уменьшение проявлений нарушений циркуляции крови в малом и большом кругах кровообращения (в т.ч. отека легких, хрипов в легких, набухания и патологической пульсации шейных вен), а также достоверное снижение срока госпитализации.

Снижение выраженности признаков и симптомов острой сердечной недостаточности сопровождалось достоверным снижением потребности в применении стандартных средств лечения ОСН. Суммарная доза диуретиков для в/в введения, применявшихся в первые 5 дней после начала инфузии серелаксина, была достоверно ниже, чем в группе применения плацебо. Доля пациентов с усугублением признаков и/или симптомов сердечной недостаточности, которым до 5-го дня после инфузии требовалось увеличить интенсивность в/в терапии сердечной недостаточности или механической вентиляции легких или мер, направленных на поддержание кровообращения, в группе применения серелаксина была достоверно ниже, чем в группе применения плацебо.

В ходе исследования было показано, что применение серелаксина снижает риск сердечно-сосудистой смертности на 37%, причем разница в показателе смертности вследствие сердечно-сосудистых причин была выявлена уже к 5-му дню после инфузии и наблюдалась вне зависимости от пола или возраста.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

C_{ss} в сыворотке крови достигались через 4-6 ч после начала в/в инфузии. У здоровых добровольцев и у пациентов с сердечной недостаточностью, получавших серелаксин в виде в/в инфузии, AUC и общий клиренс серелаксина в равновесном состоянии были примерно одинаковыми.

У здоровых добровольцев V_d в равновесном состоянии после в/в инфузии серелаксина составлял 0.267-0.339 л/кг, а у пациентов с острой сердечной недостаточностью – 0.593 л/кг.

AUC и C_{ss} серелаксина увеличивались пропорционально дозе. Значения общего клиренса и V_d в равновесном состоянии в диапазоне доз 10-960 мкг/кг/сут оставались постоянными.

Метаболизм

Специальных исследований метаболизма серелаксина не проводилось. Основным путем его метаболизма, по-видимому, является катаболизм пептидазами и протеазами в разных тканях организма, включая печень и почки. Предполагается, что in vivo серелаксин распадается с образованием небольших пептидов и аминокислот и утилизируется тем же путем, что и эндогенный релаксин-2 человека.

Выведение

Серелаксин быстро выводится из организма. $T_{1/2}$ по окончании в/в введения составляет от 7 до 15.9 ч. По данным клинических исследований плазменный клиренс серелаксина составляет от 82 до 229 мл/кг/ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Возраст пациентов не оказывает влияния на фармакокинетику серелаксина.

Влияние нарушений функции печени на фармакокинетику серелаксина изучали у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени, оцениваемыми по шкале Чайлд-Пью (от 5 до 15 баллов), в сравнении со здоровыми добровольцами с нормальной функцией печени. Нарушения функции печени на фармакокинетику серелаксина не влияли.

Не получено данных, указывающих на то, что нарушения функции почек легкой или средней степени тяжести влияют на клиренс серелаксина. Исследований серелаксина у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени не проводилось.

Различий в клиренсе серелаксина у мужчин и женщин не выявлено.

Различий в клиренсе серелаксина между этническими подгруппами не выявлено.

По данным популяционного анализа фармакокинетики не выявлено зависимости клиренса серелаксина от индекса массы тела.

ПОКАЗАНИЯ

- острая сердечная недостаточность у пациентов с нормальным или повышенным АД одновременно со стандартной терапией острой сердечной недостаточности, в т.ч. "петлевыми" диуретиками.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Реасанз предназначен для применения в стационаре, только для в/в введения.

Препарат следует разводить непосредственно перед применением.

Содержимое флакона предназначено только для однократного применения.

Перед применением препарата Реасанз следует стабилизировать систолическое АД на уровне выше 125 мм рт.ст.

Дозу препарата Реасанз следует подбирать, исходя из массы тела пациента (см. Таб. 1). Препарат следует вводить в виде непрерывной в/в инфузии в течение 48 ч. Рекомендуемая доза составляет 30 мкг/кг/сут. Следует проводить две последовательные в/в инфузии (по 24 ч каждая) при постоянной скорости введения 10 мл/ч.

Таблица 1. Объем препарата Реасанз, концентрата для приготовления раствора для инфузии, который следует развести в 250 мл 5% стерильного раствора декстрозы (глюкозы) для приготовления одной 24-часовой в/в инфузии

Масса тела пациента (кг)	Серелаксин (мг)	Объем препарата Реасанз, концентрата для приготовления стерильного раствора для инфузии (мл) для разведения в 250 мл 5%-го раствора декстрозы (глюкозы)
40-59 кг	2 мг	2 мл
60-74 кг	3 мг	3 мл
75-114 кг	3.5 мг	3.5 мл
115-160 кг	5.5 мг	5.5 мл (требуется 2 флакона)

Коррекция дозы

Следует регулярно контролировать АД во время введения препарата Реасанз. Если уровень систолического АД снижается более чем на 40 мм рт.ст. относительно исходного значения, но при этом остается на уровне выше 100 мм рт.ст. или если систолическое АД снижается у пациента ниже уровня 100 мм рт.ст., следует предпринять следующие меры (см. Таб. 2).

Таблица 2.

Систолическое АД во время инфузии*	Требуемая коррекция дозы
Снижение более чем на 40 мм рт.ст. относительно исходного значения, но систолическое АД выше 100 мм рт.ст.	Уменьшение скорости в/в инфузии препарата Реасанз на 50% до окончания 48-часовой инфузии (т.е. уменьшение скорости в/в инфузии с 10 мл/ч до 5 мл/ч)
Систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.	Прекращение инфузии препарата Реасанз

* Эти значения АД должны быть подтверждены двумя измерениями, проведенными с интервалом 15 минут.

Применение препарата у **пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (СКФ <30 мл/мин/1.73 $м^2$)** не изучалось. Препарат может применяться только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. У **пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (СКФ ≥30 и ≤75 мл/мин/1.73 $м^2$)** не требуется коррекция дозы при применении препарата.

У **пациентов с нарушением функции печени** коррекция дозы не требуется.

Изменение режима дозирования в зависимости от пола, возраста или этнической принадлежности не требуется.

Безопасность и эффективность применения препарата Реасанз у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлены.

Указания по применению

Приготовление раствора для инфузии следует проводить с соблюдением правил асептики.

Препарат Реасанз не следует смешивать с любыми другими лекарственными препаратами.

1. С помощью стерильного шприца следует набрать требуемое количество концентрата для приготовления раствора для инфузии, исходя из массы тела пациента (см. Таб. 3), и ввести его в емкость для инфузии, содержащую 250 мл 5% стерильного раствора декстрозы (глюкозы).

Таблица 3. Объем препарата Реасанз, концентрата для приготовления раствора для инфузии, который следует набрать с помощью стерильного шприца

Масса тела пациента (кг)	Объем препарата Реасанз, концентрата для приготовления раствора для инфузии (мл), для 24-часовой инфузии
40-59 кг	2 мл
60-74 кг	3 мл
75-114 кг	3.5 мл
115-160 кг	5.5 мл (требуется 2 флакона)

2. Следует перемешать содержимое емкости для инфузии, аккуратно покачивая ее из стороны в сторону. Не следует трясти емкость для инфузии.

3. Во избежание микробиологического загрязнения необходимо начать применение приготовленного раствора не позднее 4 ч после его приготовления (при условии хранения при комнатной температуре (20-25°C)).

4. Необходимо приготовить инфузионную систему с отдельным в/в катетером (возможно использование многоканального катетера).

5. Рекомендуется применение инфузионных фильтров с порами 0.2 мкм.

6. Следует промыть инфузионную систему и инфузионный фильтр приготовленным раствором препарата Реасанз (15 мл) из емкости для в/в инфузии.

7. Начинать в/в инфузию препарата следует, установив скорость инфузии 10 мл/ч в течение 24 ч.

8. Таким же образом следует приготовить к применению вторую емкость для в/в инфузии незадолго до окончания первой в/в инфузии.

9. Начинать вторую 24-часовую в/в инфузию следует сразу после окончания первой:

- если в течение первой в/в инфузии не производилась коррекция дозы препарата, начинать вторую в/в инфузию следует, установив скорость инфузии 10 мл/ч в течение 24 ч;
- если в течение первой в/в инфузии скорость инфузии была уменьшена с 10 мл/ч до 5 мл/ч, начинать вторую в/в инфузию следует, установив скорость инфузии 5 мл/ч в течение 24 ч.

Неиспользованный раствор во флаконе или инфузионной системе следует утилизировать по прошествии 24 ч.

Следует избегать воздействия прямых солнечных лучей на приготовленный раствор.

Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата наиболее частым нежелательным явлением было снижение АД (3.3%).

Преимущественно отмечались нежелательные явления легкой и средней степени тяжести. У незначительного числа пациентов, получавших препарат Реасанз (5.4%), в/в инфузия препарата была прекращена вследствие развития нежелательных явлений.

Ниже приведены нежелательные явления, отмечавшиеся при применении препарата в ходе клинических исследований. Нежелательные явления распределены в соответствии с частотой возникновения. Для оценки частоты использованы следующие критерии (согласно классификации ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД.

Изменения лабораторных показателей

В контролируемых клинических исследованиях не отмечалось каких-либо клинически значимых изменений лабораторных показателей (содержания электролитов в сыворотке крови, биохимических показателей, нарушения функции печени, концентрации глюкозы в плазме крови), связанных с применением препарата Реасанз. У 7% пациентов в группе применения серелаксина и у 6% пациентов в группе применения плацебо развивалась гипокалиемия, однако различий в содержании калия в сыворотке крови выявлено не было.

При применении препарата в клинических исследованиях снижение гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита более чем на 20% через 2 недели после начала лечения отмечалось в группе применения препарата Реасанз у 1.5%, 1.1% и 1.6% пациентов, соответственно, а в группе применения плацебо у 0.6%, 0.6% и 0.6% пациентов, соответственно.

Эпизоды снижения систолического АД, требующего коррекции дозы

При применении препарата в клинических исследованиях эпизоды подтвержденного снижения систолического АД (более чем на 40 мм рт.ст. относительно исходного значения или до уровня ниже 100 мм рт.ст.) отмечались у 29.4% пациентов, получавших лечение препаратом Реасанз, по сравнению с 18.1% пациентов, получавших плацебо. Большинство подобных нежелательных явлений отмечались между 13 и 17 ч после начала инфузии. В 84.4% случаев эти нежелательные явления разрешались либо после коррекции скорости инфузии, либо после отмены лекарственного препарата. Лишь 12% подобных нежелательных явлений, отмеченных в группе применения препарата Реасанз, требовали дополнительного лечения: в большинстве случаев применялась инфузионная терапия, а в некоторых случаях требовалось применение кардиотонических препаратов или механических способов поддержки кровообращения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- шок различной этиологии;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (в т.ч. аортальный стеноз тяжелой степени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности);
- повышенная чувствительность к серелаксину или любым другим компонентам, входящим в состав препарата.

С осторожностью следует применять препарат одновременно с вазодилатирующими и/или антигипертензивными средствами.

У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1.73 м^2) применение возможно лишь в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

По аминокислотной последовательности и структуре серелаксин идентичен пептидному гормону релаксину-2 человека, концентрация которого в системном кровотоке значительно повышается при беременности по сравнению с его концентрацией во время менструального цикла, достигает максимума в I триместре беременности и остается повышенной во II и III триместрах беременности. Кроме того, гормон релаксин-2 присутствует в грудном молоке в период грудного вскармливания.

В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Реасанз у беременных женщин с острой сердечной недостаточностью, а также у женщин в период лактации, препарат может применяться при беременности и в период грудного вскармливания только если предполагаемая польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

Фертильность

Данных о влиянии препарата Реасанз на фертильность нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эпизоды снижения АД

В связи с риском выраженного снижения АД во время введения препарата Реасанз следует регулярно контролировать АД.

В клинических исследованиях на фоне в/в введения препарата Реасанз отмечались случаи снижения АД, некоторые из которых были зарегистрированы как случаи выраженного снижения АД. В большинстве случаев подобные явления не сопровождались клиническими проявлениями.

Если систолическое АД снижается более чем на 40 мм рт.ст. относительно исходного значения, но при этом остается на уровне выше 100 мм рт.ст., следует уменьшить скорость в/в инфузии препарата Реасанз на 50%.

Следует прекратить лечение препаратом Реасанз, если систолическое АД снижается у пациента до уровня ниже 100 мм рт.ст.

В соответствии с клиническими рекомендациями, следует соблюдать осторожность при применении препарата Реасанз одновременно с вазодилатирующими и/или антигипертензивными средствами.

Нарушение функции почек

В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Реасанз у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени (расчетная СКФ <30 мл/мин/1.73 м^2), вопрос о применении препарата следует рассматривать лишь в том случае, если предполагаемая польза от лечения превышает возможный риск.

Повторное в/в введение

Повторное в/в введение препарата Реасанз пациентам с острой сердечной недостаточностью не изучалось.

Иммуногенность

Антитела к серелаксину, были выявлены лишь у 1 пациента с острой сердечной недостаточностью, получавшего серелаксин в виде непрерывной в/в инфузии длительностью до 48 ч; антитела не обладали нейтрализующей активностью.

В клинических исследованиях в других популяциях пациентов, у которых серелаксин применяли в виде непрерывной п/к инфузии в течение по крайней мере 2 недель, антитела к серелаксину были выявлены у 43% пациентов. У пациентов с антителами к серелаксину C_{ss} серелаксина были выше, чем у пациентов без антител (в 1.8-3.7 раза), однако на профиле безопасности серелаксина это не отражалось. По данным исследования in vitro антитела не обладали нейтрализующей активностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки не сообщалось.

Симптомы: наиболее вероятным проявлением передозировки является чрезмерное снижение систолического АД.

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии (инфузионная терапия, а в некоторых случаях – применение кардиотонических препаратов или механических способов поддержки кровообращения).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальных исследований, посвященных взаимодействию серелаксина с другими лекарственными препаратами, не проводилось.

В клинических исследованиях при применении серелаксина одновременно с другими препаратами не отмечалось клинически значимого влияния на клиренс серелаксина. К числу таких препаратов относятся дигоксин, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, диуретические калийсберегающие препараты (антагонисты альдостерона), блокаторы медленных кальциевых каналов, вазодилатирующие препараты, кардиотонические средства негликозидной структуры (инодилататоры).

Отдельных исследований оценивающих влияние серелаксина на фармакокинетику других лекарственных препаратов не проводилось. Нет данных, указывающих на взаимодействие серелаксина с изоферментами системы цитохрома P450, вследствие чего способность серелаксина вступать в лекарственное взаимодействие представляется низкой.

Несовместимость

Ввиду отсутствия специальных исследований совместимости, данный препарат не следует смешивать с другими препаратами в одной инфузионной системе и/или емкости и вводить через один в/в катетер с другими препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С. Не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА ООО
125315 Москва, Ленинградский пр-т 72/3
Тел.: (495) 967-12-70; Факс: (495) 967-12-68

☆РЕВАЦИО® (REVATIO™)

SILDENAFIL

зарегистрировано и произведено
PFIZER PGM (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "RVT 20" на одной стороне и "Pfizer" – на другой.

	1 таб.
силденафил (в форме цитрата)	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 62.632 мг, кальция гидрофосфат – 20.878 мг, натрия кроскармеллоза – 6 мг, магния стеарат – 2.4 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый II OY-LS-28914 (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, триацетин) – 3 мг, опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин) – 0.9 мг.

15 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Pfizer
Ревацио® 20 мг
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Силденафил
90 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической ФДЭ5. Поскольку ФДЭ5, ответственная за распад цГМФ, содержится не только в кавернозном теле полового члена, но и в сосудах легких, силденафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление. У пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) прием силденафила приводит к расширению сосудов легких и, в меньшей степени, других сосудов.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 in vitro. Его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6, участвующей в передаче светового сигнала в сетчатой оболочке глаза – в 10 раз; ФДЭ1 – в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 – более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 более чем в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца.

Силденафил вызывает небольшое и преходящее снижение АД, которое в большинстве случаев не сопровождается клиническими симптомами. После приема силденафила внутрь в дозе 100 мг максимальное снижение систолического и диастолического АД в положении лежа составило в среднем 8.3 мм рт. ст. и 5.3 мм рт. ст. соответственно. После приема силденафила в дозе 80 мг 3 раза/сут у здоровых мужчин-добровольцев отмечалось максимальное снижение систолического и диастолического АД в положении лежа в среднем на 9.0 мм рт. ст. и 8.4 мм рт. ст. соответственно.

После приема силденафила в дозе 80 мг 3 раза/сут у пациентов с системной артериальной гипертензией систолическое и диастолическое АД снижалось в среднем на 9.4 мм рт. ст. и 9.1 мм рт. ст. соответственно.

У пациентов с ЛГ, получавших силденафил в дозе 80 мг 3 раза/сут, снижение АД было менее выраженным: систолическое и диастолическое АД снижалось на 2 мм рт. ст. При однократном приеме внутрь в дозах до 100 мг здоровыми добровольцами силденафил не оказывал существенного влияния на показатели ЭКГ. При применении препарата в дозе 80 мг 3 раза/сут у пациентов с ЛГ клинически значимые изменения ЭКГ не выявлялись.

При изучении гемодинамических эффектов силденафила при однократном приеме внутрь в дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом (стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии более 70%) среднее систолическое и диастолическое АД в покое снизилось на 7% и 6% соответственно, по сравнению с исходным уровнем. Систолическое давление в легочной артерии снижалось в среднем на 9%. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не ухудшал кровоток в стенозированных коронарных артериях.

У некоторых пациентов через 1 ч после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фансворса-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности цветовосприятия (синего/зеленого цветов); через 2 ч после приема препарата эти изменения исчезали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, участвующей в процессе передачи света в сетчатой оболочке глаза. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, данные электроретинографии, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

У пациентов с подтвержденной начальной возрастной дегенерацией макулы силденафил при однократном приеме в дозе 100 мг не вызывал существенных изменений зрительных функций, в частности, остроты зрения, оцениваемой с помощью решетки Амслер, способности различать цвета светофора, оцениваемые методом периметрии Хамфри, и преходящих нарушений зрительных функций, оцениваемых с помощью метода фотостресса.

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ

Исследовали эффективность силденафила у 278 пациентов с первичной ЛГ (63%), ЛГ, ассоциировавшейся с диффузными заболеваниями соединительной ткани (30%), и ЛГ, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца (7%). У большинства пациентов имелся II (107; 39%) или III (160; 58%) функциональный класс ЛГ по классификации ВОЗ, реже определялись I (1; 0.4%) или IV (9; 3%) функциональные классы. Пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 45% или фракцией укорочения размера левого желудочка менее 0.2 в исследование не включали, также как и пациентов, для которых оказалось неэффективной терапия бозентаном. Силденафил в дозах 20 мг, 40 мг или 80 мг применяли вместе со стандартной терапией (пациенты контрольной группы получали плацебо). Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту шестиминутной ходьбы через 12 недель после начала лечения. Во всех 3 группах пациентов, получавших силденафил в разных дозах, она достоверно увеличивалась по сравнению с плацебо. Увеличение пройденной дистанции (с поправкой на плацебо) составило 45 м, 46 м и 50 м у пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг соответственно. Достоверных различий между группами больных, принимавших силденафил, не выявлено.

Улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы отмечалось после 4 недель терапии. Данный эффект сохранялся на 8-й и 12-й неделях терапии. Средний терапевтический эффект последовательно наблюдался в результатах теста шестиминутной ходьбы во всех группах силденафила по сравнению с плацебо в популяциях пациентов, специально отобранных по следующим признакам: демографическим, географическим и по особенностям заболевания. Базовые параметры (тест ходьбы и гемодинамика) и эффекты, в основном, были схожими в группах пациентов с ЛГ различных функциональных классов по ВОЗ и различной этиологии.

Статистически значимое улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы наблюдалось в группе пациентов, получавших силденафил в дозе 20 мг. Для пациентов с ЛГ функциональных классов II и III улучшение результатов теста шестиминутной ходьбы, скорректированные по плацебо, составляет 49 м и 45 м соответственно.

У пациентов, получавших силденафил во всех дозах, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось по сравнению с плацебо. С поправкой на эффект плацебо снижение давления в легочной артерии составило у пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг: 2.7 мм рт. ст., 3.0 мм рт. ст. и 5.1 мм рт. ст. соответственно. Кроме того, выявлялось улучшение следующих показателей: сопротивление легочных сосудов, давление в правом предсердии и сердечный выброс. Изменения ЧСС и системного АД были незначительными. Степень снижения сопротивления легочных сосудов превосходила степень снижения ОПСС. У пациентов, получавших силденафил, выявили тенденцию к улучшению клинического течения заболевания, в частности снижение частоты госпитализаций по поводу ЛГ. Доля пациентов, состояние которых улучшилось, по крайней мере, на один функциональный класс по классификации ВОЗ в течение 12 недель в группах силденафила была выше (28%, 36% и 42% пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг соответственно), чем в группе плацебо (7%). Кроме того, лечение силденафилом по сравнению с плацебо приводило к улучшению качества жизни, особенно по показателям физической активности, и тенденции к улучшению индекса одышки Борга. Процент пациентов, которым к стандартной терапии пришлось добавить препарат еще одного класса, в группе плацебо был выше (20%), чем в группах пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг (13%), 40 мг (16%) и 80 мг (10%).

Информация по долгосрочной выживаемости

В продленном исследовании было установлено, что Ревацио® повышает выживаемость пациентов с ЛГ.

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ при совместном применении с эпопростенолом

Эффективность силденафила изучали у 267 пациентов со стабильным течением ЛГ на фоне в/в введения эпопростенола. В исследование включали пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, ассоциировавшейся с диффузными заболеваниями соединительной ткани. Пациенты были рандомизированы на группы плацебо и силденафила (с фиксированной титрацией, начиная с дозы 20 мг, до 40 мг и затем 80 мг, 3 раза/сут) при комбинированной терапии с в/в введением эпопростенола. Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту шестиминутной ходьбы через 16 недель после начала лечения. Увеличение пройденной дистанции в группе силденафила составило 30.1 м против 4.1 м в группе плацебо. У пациентов, принимавших силденафил, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось на 3.9 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо.

Клинические исходы

Терапия силденафилом значительно увеличивала время до клинического ухудшения ЛГ по сравнению с плацебо. По оценке Каплана-Майера у пациентов, получающих плацебо, риск развития ухудшения был в три раза выше (см. таблицу 1). Период времени до клинического ухудшения определялся как время от рандомизации пациентов до первых признаков ухудшения (летальный исход, трансплантация легкого, инициирование терапии бозентаном или изменение дозы эпопростенола из-за клинического ухудшения). У 23 пациентов из группы плацебо отмечали признаки клинического ухудшения (17.6%), в то время как в группе силденафила ухудшение отмечалось у 8 пациентов (6%).

Таблица 1.

	Плацебо	Ревацио®
Количество пациентов с признаками клинического ухудшения n (%)	23 (17.6)	8 (6)
Пропорция пациентов с ухудшением (расчет по методу Каплана-Майера) Доверительный интервал 95%	0.187 (0.12-0.26)	0.062 (0.02-0.1)

У пациентов с первичной ЛГ отмечали среднее отклонение в тесте шестиминутной ходьбы: при одновременном применении с силденафилом – 26.39 м, при применении с плацебо – 11.84 м. У пациентов с ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани – 18.32 м и 17.5 м соответственно.

Эффективность и безопасность применения силденафила у взрослых пациентов с ЛГ (при одновременном применении с бозентаном)

В целом, профиль побочных эффектов в двух группах (одновременное применение силденафила и бозентана и монотерапия бозентаном) был одинаковый и соответствовал профилю побочных эффектов при применении силденафила.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь силденафил быстро всасывается из ЖКТ. Абсолютная биодоступность составляет около 41% (от 25% до 63%). C_{max} силденафила в плазме крови достигается через 30-120 мин (в среднем – через 60 мин) после приема внутрь натощак. После приема силденафила 3 раза/сут в диапазоне доз от 20 мг до 40 мг AUC и C_{max} увеличиваются пропорционально дозе. При приеме силденафила в дозе 80 мг 3 раза/сут его концентрация в плазме крови увеличивается нелинейно. При одновременном приеме с пищей скорость всасывания силденафила снижается. При одновременном приеме с жирной пищей время достижения C_{max} увеличивается на 60 мин, а C_{max} уменьшается в среднем на 29%, однако степень всасывания существенно не изменяется (AUC снижается на 11%).

Распределение

V_d силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. После приема внутрь силденафила в дозе 20 мг 3 раза/сут C_{max} силденафила в плазме крови в равновесном состоянии составляет около 113 нг/мл. Связывание силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96% и не зависит от общей концентрации силденафила. Через 90 мин после приема препарата в сперме здоровых добровольцев обнаружено менее 0.0002% дозы силденафила (в среднем 188 нг).

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Основной циркулирующий активный метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Селективность действия этого метаболита на ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 in vitro составляет около 50% активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови составляет около 40% концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему превращению; конечный $T_{1/2}$ составляет около 4 ч. У пациентов с ЛГ соотношение концентраций N-деметильного метаболита и силденафила выше. Концентрация N-деметильного метаболита в плазме крови составляет около 72% от таковой силденафила (20 мг 3 раза/сут). Вклад метаболита в фармакологическую активность силденафила составляет 36%, его вклад в клинический эффект препарата неизвестен.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, а конечный $T_{1/2}$ – 3-5 ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, через кишечник (около 80% дозы) и в меньшей степени почками (около 13% дозы).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила и его активного N-деметильного метаболита в плазме крови примерно на 90% выше, чем у пациентов более молодого возраста (18-45 лет). Поскольку связывание силденафила с белками плазмы крови зависит от возраста пациента, концентрация свободного силденафила в плазме крови у пожилых пациентов выше примерно на 40%.

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к увеличению AUC на 100% и C_{max} на 88% по сравнению с показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени AUC и C_{max} N-деметильного метаболита выше на 200% и 79% соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

У добровольцев с нарушениями функции печени легкой или средней степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (85%) и C_{max} (47%) по сравнению с показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

При изучении фармакокинетики силденафила у пациентов с ЛГ в популяционную фармакокинетическую модель включали возраст, пол, расовую принадлежность, показатели функции почек и печени. Данные, которые использовали для популяционного анализа, включали в себя широкий спектр демографических и лабораторных параметров, связанных с состоянием функции печени и почек. Демографические показатели, а также параметры функции печени или почек не оказывали статистически значимого влияния на фармакокинетику силденафила у пациентов с ЛГ.

У пациентов с ЛГ после приема силденафила в дозах от 20 мг до 80 мг 3 раза/сут его средние C_{ss} были на 20-50% выше, чем у здоровых добровольцев. C_{min} силденафила в плазме крови была в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Полученные данные указывают на снижение клиренса и/или увеличение биодоступности силденафила после приема внутрь у пациентов с ЛГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

ПОКАЗАНИЯ

– легочная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Рекомендуемая доза препарата Ревацио® – 20 мг 3 раза/сут с интервалом около 6-8 ч независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг.

Пациентам пожилого возраста (≥65 лет) коррекция дозы не требуется.

Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза/сут.

Нарушение функции печени: коррекция дозы у **пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза/сут. У **пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** применение препарата не исследовалось.

Применение у пациентов, получающих сопутствующую терапию

Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост) для лечения ЛГ не проводились. Комбинированную терапию препаратом Ревацио® с указанными препаратами следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы силденафила. Тем не менее, нет данных о необходимости повышения дозы силденафила при одновременном применении с бозентаном.

Эффективность и безопасность применения препарата Ревацио® в сочетании с другими ингибиторами ФДЭ5 у пациентов с легочной артериальной гипертензией не изучена.

Одновременное применение силденафила с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) не рекомендуется. Однако в случае необходимости такого сочетания, дозу препарата Ревацио® следует уменьшить до 20 мг 2 раза/сут у пациентов, которые уже получают такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как эритромицин и саквинавир. При необходимости одновременного применения с более мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как кларитромицин, телитромицин и нефазодон, дозу препарата Ревацио® следует уменьшить до 20 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные явления распределены по системе классификации MedDRA по системам органов и частоте: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), редко (>1/1000, <1/100), очень редко (<1/1000), частота неизвестна (частота которых не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: часто – воспаление подкожной клетчатки, грипп, неуточненный синусит.

Со стороны системы кроветворения: часто – неуточненная анемия.

Со стороны обмена веществ: часто – задержка жидкости (отеки).

Психические нарушения: часто – бессонница, тревожность.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – тремор, парестезия, неуточненное чувство жжения, гипестезия; частота неизвестна – мигрень.

Со стороны органов чувств: часто – кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза, неуточненные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз, вертиго; редко – снижение остроты зрения, диплопия, нарушение чувствительности глаза; очень редко – внезапная глухота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – гиперемия (покраснение кожи лица); частота неизвестна – снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: часто – неуточненный бронхит, носовое кровотечение, неуточненный ринит, кашель, заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, диспепсия; часто – неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – алопеция, эритема, повышенное ночное потоотделение; частота неизвестна – кожная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боль в конечностях; часто – миалгия, боль в спине.

Со стороны репродуктивной системы: часто – гинекомастия, гемоспермия; частота неизвестна – приапизм, длительная эрекция.

Прочие: часто – лихорадка.

Общая частота необходимости прекращения лечения препаратом Ревацио® в рекомендуемой дозе 20 мг 3 раза/сут была низкой и не отличалась от таковой в группе плацебо (2.9%).

В плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект адъювантной терапии препаратом Ревацио® как дополнения к в/в введению эпопростенола. 134 пациента с ЛГ получали препарат Ревацио® в суточных дозах от 20 мг до 80 мг 3 раза/сут и эпопростенол, и 131 пациент получал плацебо и эпопростенол. Продолжительность лечения составила 16 недель. Общая частота прекращения терапии из-за неблагоприятных событий в группе силденафил/эпопростенол составляла 5.2% по сравнению с 10.7% в группе плацебо/эпопростенол.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- веноокклюзионная болезнь легких;
- совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме;
- совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром);
- потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит);
- тяжелое нарушение функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились).

С *осторожностью:* I или IV функциональные классы ЛГ (эффективность и безопасность не установлены); анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз); заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД >170/100 мм рт. ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия; передняя неартериитная ишемическая невропатия зрительного нерва в анамнезе; совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и альфа-адреноблокаторами; совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В *экспериментальных исследованиях* на животных препарат не оказывал прямого или непрямого нежелательного действия на течение беременности, развитие эмбриона/плода. Исследования на животных показали токсическое воздействие по отношению к постнатальному развитию. Поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применение препарата Ревацио® при беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли силденафил с грудным молоком. При необходимости применения препарата Ревацио® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Доклинические исследования не показали отрицательного влияния силденафила на фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во избежание осложнений препарат следует применять строго по назначению врача.

Эффективность препарата Ревацио® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (IV функциональный класс) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом Ревацио® следует рассмотреть возможность перехода на терапию, используемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эпопростенолом). При совместном применении препарата Ревацио® с бозентаном или другими индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы.

Соотношение польза/риск препарата Ревацио® у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Артериальная гипотензия

Ревацио® оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзиторному снижению АД. До назначения препарата необходимо внимательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего эффекта у пациентов с артериальной гипотензией (АД <90/50 мм рт. ст. в состоянии покоя), гиповолемией, тяжелой обструкцией выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы. Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у чувствительных пациентов, силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация показателей гемодинамики у этих пациентов. Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового применения препарата Ревацио® для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как серьезные сердечно-сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема препарата Ревацио® без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными факторами или иными причинами.

Зрительные нарушения

Были отмечены редкие случаи развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва как причины ухудшения или потери зрения на фоне применения всех ингибиторов ФДЭ5, включая Ревацио®. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, гиперлипидемия и курение. В случае внезапной потери зрения пациентам следует немедленно прекратить прием препарата Ревацио® и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, у которых ранее отмечались случаи передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, существует повышенный риск развития данного заболевания. В связи с этим врач должен обсудить с пациентом возможные риски при применении ингибиторов ФДЭ5. У таких пациентов Ревацио® следует применять с осторожностью и после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Нарушения слуха

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая Ревацио®. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ5 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. В случае внезапного ухудшения слуха или потери слуха на фоне приема препарата следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссида натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека in vitro. Данные о безопасности применения препарата Ревацио® у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствуют, поэтому препарат у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил 12.9%, плацебо 0%), чем у пациентов с первичной легочной гипертензией (силденафил 3%, плацебо 2.4%). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина K, частота носовых кровотечений была выше (8.8%), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина K (1.7%).

Приапизм

При длительности эрекции более 4 ч следует немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае если не было проведено немедленное медицинское вмешательство, возможно повреждение тканей полового члена и полная потеря потенции.

Одновременное применение с бозентаном

При применении препарата Ревацио® на фоне начальной терапии бозентаном не отмечалось улучшения состояния пациентов (оценка с помощью теста шестиминутной ходьбы) по сравнению с применением монотерапии бозентаном. Результаты теста шестиминутной ходьбы отличались у пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани. У пациентов с ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, результат одновременного применения препарата Ревацио® и бозентана был хуже, чем при применении монотерапии бозентаном, но лучше, чем у пациентов с первичной ЛГ, получавших монотерапию бозентаном. Таким образом, врачу следует оценивать результат терапии при одновременном применении препарата Ревацио® и бозентана у пациентов с первичной ЛГ, опираясь на свой опыт терапии ЛГ. Одновременное применение препарата Ревацио® и бозентана у пациентов с ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, не рекомендуется.

Одновременное применение с другими ингибиторами ФДЭ5

Эффективность и безопасность одновременного применения препарата Ревацио® с другими ингибиторами ФДЭ5, в т.ч. с препаратом Виагра®, у пациентов с ЛГ не изучались, поэтому применение такой комбинации не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Ревацио® незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами. Однако поскольку при приеме препарата возможны выраженное снижение АД, головокружение, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и других побочных явлений следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головная боль, приливы крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение со стороны органа зрения.

Лечение: симптоматическое. Диализ неэффективен (силденафил активно связывается с белками плазмы крови).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования взаимодействия силденафила с другими лекарственными препаратами проводились на здоровых добровольцах, за исключением случаев, указанных отдельно. Данные результаты справедливы для других групп пациентов и методов введения.

Исследования in vitro

Метаболизм силденафила происходит, в основном, под действием изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (минорный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы – повышать его клиренс.

Исследования in vivo

В исследовании на здоровых мужчинах-добровольцах применение антагониста эндотелина бозентана, который является умеренным индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19, в равновесном состоянии (125 мг 2 раза/сут) приводило к снижению AUC и C_{max} силденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза/сут) на 62.6% и 55.4% соответственно. Хотя совместный прием двух препаратов не сопровождался клинически значимыми изменениями АД в положении лежа и стоя и хорошо переносился здоровыми добровольцами, силденафил совместно с бозентаном следует применять с осторожностью.

Применение ритонавира (500 мг 2 раза/сут), ингибитора протеазы ВИЧ и мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в комбинации с силденафилом (100 мг однократно) приводило к увеличению C_{max} силденафила на 300% (в 4 раза) и AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови составила около 200 нг/мл против 5 нг/мл при назначении только силденафила, что согласуется с информацией о выраженном влиянии ритонавира на фармакокинетику различных субстратов цитохрома P450. Сочетанное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется.

Совместное применение саквинавира (1200 мг 3 раза/сут), ингибитора протеазы ВИЧ и изофермента CYP3A4, с силденафилом (100 мг однократно) приводит к увеличению C_{max} силденафила на 140% и AUC на 210% соответственно. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира.

Наиболее сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут оказывать действие, сходное с действием ритонавира.

При однократном приеме силденафила в дозе 100 мг на фоне терапии эритромицином, являющимся умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг 2 раза/сут в течение 5 дней) выявлено увеличение AUC силденафила на 182%.

Такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как кларитромицин, телитромицин и нефазодон предположительно могут оказывать эффект, сходный с эффектом ритонавира. Такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как саквинавир или эритромицин могут увеличивать AUC в 7 раз. В связи с этим при одновременном применении с силденафилом следует корректировать дозу ингибиторов изофермента CYP3A4.

У здоровых мужчин-добровольцев азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывал влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости элиминации или $T_{1/2}$ силденафила и его главного циркулирующего метаболита.

Циметидин (800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, вызывал увеличение концентраций силденафила (50 мг) в плазме крови здоровых добровольцев на 56%.

Однократный прием антацидов (магния гидроксида и алюминия гидроксида) не оказывал влияния на биодоступность силденафила.

Совместное применение пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг) не оказывало влияния на фармакокинетику силденафила.

Установлено, что у пациентов с ЛГ снижается клиренс силденафила приблизительно на 30% при одновременном применении со слабыми или средними ингибиторами изофермента CYP3A4 и на 34% при одновременном применении с бета-адреноблокаторами. AUC силденафила при его применении в дозе 80 мг 3 раза/сут была в 5 раз выше, чем при назначении препарата в дозе 20 мг 3 раза/сут. В исследованиях взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как саквинавир и эритромицин (исключая самые сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) AUC силденафила в этом диапазоне концентраций увеличивалась.

Клиренс силденафила увеличивается приблизительно в 3 раза при одновременном применении со слабыми индукторами изофермента CYP3A4, что соответствует эффекту бозентана на клиренс силденафила у здоровых добровольцев. Ожидается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4 приведет к значительному снижению концентрации силденафила в плазме крови. При одновременном применении силденафила (в дозе 20 мг 3 раза/сут) у взрослых пациентов с ЛГ и бозентана в стабильной дозе (62.5 – 125 мг 2 раза/сут) отмечалось такое же снижение экспозиции силденафила, как и при применении у здоровых добровольцев.

Влияние силденафила на фармакокинетику других лекарственных средств

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 цитохрома P450 (IC_{50} >150 мкМ). Не ожидается, что силденафил будет оказывать влияние на соединения, являющиеся субстратами этих изоферментов, в клинически значимых концентрациях.

Исследования in vivo

Силденафил оказывает действие на систему NO/цГМФ и усиливает гипотензивное действие нитратов. Его совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любых формах противопоказано.

При одновременном назначении альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа составило 7/7, 9/5 и 8/4 мм рт. ст., а в положении стоя – 6/6, 11/4 и 4/5 мм рт. ст. соответственно. При назначении силденафила пациентам, получающим доксазозин, отмечены редкие случаи развития ортостатической гипотензии, сопровождавшейся головокружением, но не обмороком.

Применение силденафила у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, может привести к клинически значимой артериальной гипотензии у пациентов с лабильностью АД.

При изучении взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено дополнительное снижение систолического и диастолического АД в положении лежа на 8 мм рт. ст. и 7 мм рт. ст. соответственно. Сходное снижение АД отмечалось при применении одного силденафила у здоровых добровольцев.

Признаков взаимодействия силденафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируется под действием изофермента CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой (150 мг), применяемой в качестве антиагрегантного средства.

Силденафил (50 мг) не усиливал гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при максимальной концентрации этанола в крови 80 мг/дл.

У здоровых добровольцев силденафил в равновесном состоянии (80 мг 3 раза/сут) вызывал увеличение AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 раза/сут) на 49.8% и 42% соответственно. При одновременном применении бозентана в начальной дозе 62.5 мг – 125 мг 2 раза/сут у взрослых пациентов с ЛГ и силденафила в дозе 20 мг 3 раза/сут отмечается меньшее увеличение AUC бозентана по сравнению с здоровыми добровольцами, получающими силденафил в дозе 80 мг 3 раза/сут.

Силденафил в однократной дозе 100 мг не оказывал влияния на фармакокинетику в равновесном состоянии ингибиторов протеазы ВИЧ саквинавира и ритонавира, которые являются субстратами изофермента CYP3A4.

Силденафил не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию пероральных контрацептивов в плазме крови (этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

РЕГУЛОН (REGULON)

ETHINYLESTRADIOL, DESOGESTREL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "P8" на одной стороне и "RG" – на другой.

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
дезогестрел	150 мкг

Вспомогательные вещества: α-токоферол, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, стеариновая кислота, повидон, крахмал картофельный, лактозы моногидрат.

Состав пленочной оболочки: пропиленгликоль, макрогол 6000, гипромеллоза.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

РЕДЕРМ® (REDERM)

BETAMETHASONE DIPROPIONATE, SALICYLIC ACID

зарегистрировано
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)
произведено
АЛТАЙВИТАМИНЫ ЗАО (Россия)
или ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения*** почти белого цвета, полупрозрачная, гомогенная.

	100 г
бетаметазона дипропионат	64 мг,
что соответствует содержанию бетаметазона	50 мг
салициловая кислота	3 г

Вспомогательные вещества: парафин жидкий (вазелиновое масло) – 40 г, вазелин (вазелин белый, парафин белый мягкий) – до 100 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

РЕДЕРМ®
15 г
ВЕРТЕКС
РЕДЕРМ®
15 г
ВЕРТЕКС

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для наружного применения, действие которого обусловлено входящими в его состав компонентами.

Препарат оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, противозудное, кератолитическое действие.

Бетаметазон тормозит высвобождение медиаторов воспаления, предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительный экссудат и продукцию цитокинов, снижает миграцию макрофагов, приводя к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции.

Наличие салициловой кислоты смягчает кожу, устраняет роговые наслоения и способствует более глубокому проникновению бетаметазона.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Редерм® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение подострых и хронических дерматозов, сопровождающихся гиперкератозом и шелушением:

- псориаз;
- дисгидротический дерматит;
- экзема;
- нейродермит;
- красный плоский лишай;
- ихтиоз и ихтиозные поражения кожи;
- атопический дерматит;
- диффузный нейродермит;
- простые и аллергические дерматиты;
- крапивница;
- многоформная экссудативная эритема;
- простой хронический лишай (ограниченный нейродермит);
- дерматозы, не поддающиеся лечению другими ГКС (особенно красный бородавчатый лишай);
- дисгидроз кожи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно. Наносят на пораженные участки кожи из расчета: столбик мази длиной 0.5 см на участок кожи размером примерно 7 см×7 см, слегка втирая, тонким слоем 2 раза/сут. Другая частота применения может быть установлена врачом, исходя из тяжести заболевания.

В легких случаях мазь достаточно применять, как правило, 1 раз/сут; при более тяжелых поражениях может понадобиться более частое применение.

При необходимости накладывают окклюзионные повязки, которые меняют каждые 24 ч.

Продолжительность лечения зависит от эффективности и переносимости терапии и составляет 2-4 недели.

Если клиническое улучшение не наступает, необходимо уточнить диагноз.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дерматологические реакции: жжение, раздражение, сухость, гипопигментация, зуд кожи, фолликулит, гипертрихоз, дерматит, акнеподобные высыпания.

При применении окклюзионных повязок: мацерация кожи, стрии, атрофия кожи, вторичное инфицирование, потница.

При длительном применении: атрофия кожи, местный гирсутизм, телеангиэктазии, пурпура, гипопигментация, гипертрихоз.

При нанесении на большие поверхности: системные проявления побочных действий ГКС (задержка роста, синдром Иценко-Кушинга, повышение внутричерепного давления после окончания лечения, гипергликемия, глюкозурия, гипокалиемия, повышение АД) или салицилатов (бледность, повышенная утомляемость, сонливость, гипервентиляция на фоне тахипноэ, тошнота, рвота, нарушение слуха, спутанность сознания).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- открытые раны;
- бактериальные, вирусные и грибковые кожные заболевания (пиодермия, сифилис, туберкулез кожи, ветряная оспа, герпес, актиномикоз, бластомикоз, споротрихоз);
- поствакцинальные кожные реакции;
- периоральный дерматит;
- розацеа;
- трофические язвы на фоне хронической венозной недостаточности;
- опухоли кожи (рак кожи, невус, атерома, эпителиома, меланома, гемангиома, ксантома, саркома);
- детский возраст до 2 лет;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при печеночной недостаточности, у детей старше 2 лет, для длительной терапии, особенно с использованием окклюзионных повязок.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения ГКС для наружного применения у беременных женщин не установлена. Назначение этой группы препаратов при беременности оправдано только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. При беременности препараты этой группы не следует применять в высоких дозах или длительное время.

Не установлено, может ли наружное применение ГКС стать причиной появления их в молоке матери, поэтому следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать попадания препарата в глаза, нельзя наносить на кожу вблизи глаз и на слизистые оболочки. Препарат не предназначен для применения в офтальмологии.

При продолжительном лечении, при нанесении препарата на обширные поверхности кожи, при использовании окклюзионных повязок возможна системная абсорбция ГКС.

Не рекомендуется длительное применение на коже лица – возможно развитие дерматита по типу розацеа, периорального дерматита, атрофии кожи и акне; избегать применения в аногенитальной области.

Мазь наиболее пригодна для лечения больных с сухой и хрупкой кожей.

Если отмечаются признаки повышенной чувствительности или раздражения кожи, связанные с применением препарата, следует прекратить лечение и подобрать пациенту адекватную терапию.

При длительном использовании препарата его отмену следует проводить постепенно.

Использование в педиатрии

Детям с 2 лет препарат назначают только по строгим показаниям и под врачебным контролем, т.к. возможно развитие системных побочных эффектов, связанных с бетаметазоном. Длительность лечения должна быть максимально короткой. При применении препарата на обширных поверхностях и/или под окклюзионной повязкой возможно подавление функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развитие симптомов гиперкортицизма, может наблюдаться снижение экскреции гормона роста, повышение внутричерепного давления.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Острая передозировка маловероятна, однако, при чрезмерном или длительном применении препарата возможна хроническая передозировка, сопровождающаяся признаками гиперкортицизма: гипергликемия, глюкозурия, обратимое угнетение функции коры надпочечников, проявление синдрома Кушинга.

Лечение: показано соответствующее симптоматическое лечение. В случае хронического токсического действия рекомендуется постепенная отмена препарата.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ВЕРТЕКС ЗАО
199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А
Тел./Факс: (812) 322-76-38

РЕКОРМОН® (RECORMON®)

EPOETIN BETA

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
или Roche Diagnostics GmbH (Германия)
или Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и п/к введения бесцветный, прозрачный или слегка опалесцирующий.

	1 шприц-тюбик
эпоэтин бета	2000 МЕ

Вспомогательные вещества: мочевина – 0.015 мг, натрия хлорид – 0.18 мг, натрия гидрофосфат – 3.018 мг, натрия дигидрофосфат – 0.186 мг, кальция хлорид – 0.00032 мг, полисорбат 20 – 0.03 мг, глицин – 4.5 мг, L-лейцин – 0.6 мг, L-изолейцин – 0.6 мг, L-треонин – 0.15 мг, L-глутаминовая кислота – 0.15 мг, L-фенилаланин – 0.15 мг, вода д/и – 293.721 мг.

0.3 мл – шприц-тюбики (3) в комплекте с иглами д/и (3 шт.) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

РЕКСЕТИН® (REXETIN®)

PAROXETINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой "X20" – на другой.

	1 таб.
пароксетина гидрохлорида гемигидрат	22.76 мг,
что соответствует содержанию пароксетина	20 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза, кальция гидрофосфата дигидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 400, макрогол 6000, полисорбат 80, титана диоксид.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой "X30" – на другой.

	1 таб.
пароксетина гидрохлорида гемигидрат	34.14 мг,
что соответствует содержанию пароксетина	30 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза, кальция гидрофосфата дигидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 400, макрогол 6000, полисорбат 80, титана диоксид.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Нозологический указатель
см. Раздел E (оранжевые страницы)

РЕЛИФ® (RELIEF)

PHENYLEPHRINE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории ректальные*** желтоватого цвета, в форме торпеды, со слабым запахом рыбы и гладкой воскообразной поверхностью.

	1 супп.
фенилэфрина гидрохлорид	5 мг

Вспомогательные вещества: масло печени акулы – 60 мг, масло какао-бобов – 1710 мг, крахмал кукурузный – 224.2 мг, метилпарагидроксибензоат – 0.4 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.4 мг.

6 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Relief
Релиф
Средство для лечения геморроя
12 суппозиториев ректальных
BAYER
фенилэфрин 5 мг

РЕЛИФ® (RELIEF) мазь

зарегистрировано и произведено
SAGMEL, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для ректального и наружного применения*** желтого цвета, не содержащая посторонних включений.

	100 г
масло печени акулы	3 г (3%)
фенилэфрина гидрохлорид	250 мг (0.25%)

Вспомогательные вещества: масло минеральное – 14 г, вазелин – 71.9 г, метилпарагидроксибензоат – 200 мг, пропилпарагидроксибензоат – 100 мг, ланолин безводный – 3 г, бензойная кислота – 100 мг, масло кукурузное – 50 мг, глицерол – 1 г, ланолиновый спирт – 750 мг, парафин – 2 г, масло тимьяновое – 80 мг, α-токоферол (вит. E) – 50 мг, воск пчелиный белый – 2.52 г, вода очищенная – 1 г.

28.4 г – тубы пластиковые (1) в комплекте с аппликатором – пачки картонные.

РЕЛИФ® АДВАНС (RELIEF ADVANCE)

зарегистрировано
SAGMEL, Inc. (США)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории ректальные*** белого или белого с желтоватым оттенком цвета, в форме торпеды.

	1 супп.
масло печени акулы	60 мг (3%)
бензокаин	206 мг (10.3%)

Вспомогательные вещества: масло какао-бобов, жир твердый, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, крахмал кукурузный.

6 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
VIDAL
VIDAL

РЕЛИФ® АДВАНС (RELIEF ADVANCE) мазь

BENZOCAINE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
FAMAR S.A. (Греция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для ректального и наружного применения*** однородная, белого цвета с желтоватым оттенком, со слабым характерным запахом, не содержащая посторонних включений.

	1 г
бензокаин	200 мг (20%)

Вспомогательные вещества: масло печени акулы – 30 мг (3%), масло минеральное – 120 г (12%), вазелин – 617 мг (61.7%), пропиленгликоль – 20 мг (2%), метилпарагидроксибензоат – 2.4 мг (0.24%), пропилпарагидроксибензоат – 0.6 мг (0.06%), сорбитана моностеарат – 10 мг (1%).

28.4 г – тубы пластиковые (1) в комплекте с аппликатором – пачки картонные.

Relief
Релиф АДВАНС
BAYER
28.4 г

РЕЛИФ® УЛЬТРА (RELIEF ULTRA)

HYDROCORTISONE, ZINC SULFATE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
ISTITUTO de ANGELI S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории ректальные*** от бледно-желтого до светло-желтого цвета, непрозрачные, в форме торпеды, с запахом рыбы.

	1 супп.
гидрокортизона ацетат	10 мг (0.5%)
цинка сульфата моногидрат	11 мг (0.55%)

Вспомогательные вещества: масло печени акулы – 60 мг (3.0%), метилпарагидроксибензоат – 0.4 мг (0.02%), пропилпарагидроксибензоат – 0.4 мг (0.02%), масло какао бобов – 1914.2 мг (95.71%), кальция гидрофосфат безводный – 2 мг (0.1%), магния стеарат – 2 мг (0.1%).

6 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Relief ULTRA
Релиф
УЛЬТРА
Противогеморроидальное средство
12 суппозиториев ректальных
BAYER

⭑РЕЛПАКС® (RELPAX®)

ELETRIPTAN

зарегистрировано и произведено
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "REP 40" на одной стороне и "Pfizer" – на другой.

	1 таб.
элетриптана гидробромид	48.485 мг,
что соответствует содержанию элетриптана	40 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 93.015 мг, лактозы моногидрат – 46 мг, кроскармеллоза натрия – 10 мг, магния стеарат – 2.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай оранжевый OY-LS-23016 (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид (E171), триацетин, краситель солнечный закат желтый с лаком алюминиевым (E110)) – 6 мг, опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин) – 1 мг.

2 шт. – блистеры из ПВХ/алюминиевой фольги (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Pfizer
Релпакс
40 мг Элетриптан
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
2 таблетки

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомигренозный препарат. Элетриптан является представителем группы селективных агонистов серотониновых сосудистых 5-HT_{1B}- и нейрональных 5-HT_{1D}-рецепторов. Элетриптан обладает также высоким сродством к серотониновым 5-HT_{1F}-рецепторам и оказывает умеренное действие на серотониновые 5-HT_{1A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{1E}- и 5-HT_{7}-рецепторы.

По сравнению с суматриптаном, элетриптан проявляет значительно большую селективность в отношении серотониновых рецепторов, расположенных в сонных артериях, чем в отношении серотониновых рецепторов, расположенных в коронарных и бедренных артериях. Способность элетриптана суживать внутричерепные кровеносные сосуды, а также его ингибирующее действие в отношении нейрогенного воспаления может обусловливать его противомигренозную активность.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь элетриптан быстро и достаточно полно всасывается из ЖКТ (абсорбция составляет около 81%). У мужчин и женщин абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет около 50%. T_{max} после приема внутрь в плазме крови в среднем составляло 1.5 ч. В диапазоне терапевтических доз (20-80 мг) фармакокинетика элетриптана характеризуется линейной зависимостью.

C_{max} элетриптана в плазме крови и AUC увеличивались примерно на 20-30% при приеме препарата после употребления жирной пищи. При приеме внутрь во время приступа мигрени AUC уменьшалась примерно на 30%, T_{max} в плазме крови увеличивалось до 2.8 ч.

При регулярном применении (по 20 мг 3 раза/сут) в течение 5-7 дней фармакокинетика элетриптана оставалась линейной с предсказуемой кумуляцией. При назначении в более высоких дозах (40 мг 3 раза/сут и 80 мг 2 раза/сут) в течение 7 дней кумуляция элетриптана превышала ожидаемую (примерно на 40%).

Распределение

V_d элетриптана при в/в введении составляет 138 л, что указывает на хорошее распределение в ткани. Элетриптан умеренно связывается с белками (примерно на 85%).

Метаболизм

Исследования in vitro свидетельствуют о том, что первичный метаболизм элетриптана происходит под действием изофермента CYP3A4 в печени. Этот факт подтверждается повышением концентраций элетриптана в плазме крови при одновременном применении эритромицина, который является мощным селективным ингибитором CYP3A4. Исследования in vitro демонстрируют также небольшое участие CYP2D6 в метаболизме элетриптана, хотя в клинических исследованиях не выявлено клинического эффекта полиморфизма этого фермента на фармакокинетические параметры элетриптана.

Идентифицировано два основных циркулирующих метаболита, доля которых составляет значительную часть общей радиоактивности плазмы крови после введения элетриптана, меченного ^{14}C. Метаболит, образующийся в результате N-окисления, не обладал активностью в экспериментах на животных in vitro. Метаболит, образующийся в результате N-деметилирования, по активности был сопоставим с элетриптаном в исследованиях на животных in vitro. Третий компонент радиоактивной плазмы не идентифицирован, полагают, что он представляет собой смесь гидроксилированных метаболитов, которые также выводятся почками и через кишечник.

Концентрация активного N-деметилированного метаболита в плазме крови составляет всего 10-20% от концентрации элетриптана и соответственно не вносит значительного вклада в его терапевтический эффект.

Выведение

Общий клиренс элетриптана из плазмы крови после в/в введения составляет в среднем 36 л/ч, а $T_{1/2}$ – примерно 4 ч. Средний почечный клиренс после приема внутрь равен примерно 3.9 л/ч. Доля внепочечного клиренса составляет примерно 90% от общего клиренса; это свидетельствует о том, что элетриптан выводится, главным образом, в виде метаболитов почками и через кишечник.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Результаты мета-анализа клинико-фармакологических исследований и популяционного фармакокинетического анализа свидетельствуют о том, что пол не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию элетриптана в плазме крови.

У людей пожилого возраста (65-93 года) выявлено небольшое и статистически незначимое снижение (на 16%) клиренса элетриптана и статистически значимое увеличение $T_{1/2}$ (примерно с 4.4 до 5.7 ч) по сравнению с таковыми у молодых взрослых людей. Эффект элетриптана на АД у пожилых людей может быть более выраженным по сравнению с пациентами более молодого возраста.

У пациентов с нарушением функции печени (классы A и B по шкале Чайлд-Пью) выявлено статистически значимое увеличение AUC (на 34%) и $T_{1/2}$, а также небольшое увеличение C_{max} (на 18%), однако эти небольшие изменения не считаются клинически незначимыми.

У пациентов с легким (КК 61-89 мл/мин), умеренным (КК 31-60 мл/мин) и выраженным (КК<30 мл/мин) нарушением функции почек не выявлено статистически значимых изменений фармакокинетики элетриптана или связывания его с белками плазмы крови.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование приступов мигрени с аурой и без ауры.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

При появлении мигренозной головной боли Релпакс® следует принимать как можно раньше с момента начала боли, однако препарат эффективен и на более поздней стадии приступа мигрени.

Для **взрослых пациентов (в возрасте 18-65 лет)** рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг.

Если мигренозная головная боль купируется, но затем возобновляется в течение 24 ч, то Релпакс® можно назначить повторно в той же дозе. Если необходима вторая доза, ее следует принимать не ранее, чем через 2 ч после первой дозы.

Если первая доза препарата Релпакс® не приводит к уменьшению головной боли в течение 2 ч, то для купирования того же приступа не следует принимать вторую дозу, т.к. в клинических исследованиях эффективность такого лечения не доказана. При этом пациенты, у которых не удалось купировать приступ, могут дать эффективный клинический ответ при следующем приступе.

Если прием препарата в дозе 40 мг не позволяет добиться адекватного эффекта, то при последующих приступах мигрени может быть эффективной доза 80 мг.

Максимальная суточная доза – 160 мг.

У **пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени** коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В целом Релпакс® переносится хорошо. Обычно побочные эффекты носят преходящий характер, слабо или умеренно выражены и проходят самостоятельно без дополнительного лечения. Частота побочных реакций у пациентов, принимающих препарат 2 раза в течение 24 ч в одной и той же дозе для купирования приступа, подобны таковым у пациентов, принимающих препарат однократно.

Основные побочные эффекты, зарегистрированные при лечении препаратом Релпаксом, типичны для всего класса агонистов серотониновых 5-HT_1-рецепторов.

При применении агонистов серотониновых 5-HT_1-рецепторов, в т.ч. и препарата Релпакс®, сообщалось о случаях серьезных сердечно-сосудистых побочных эффектов, в некоторых случаях с летальным исходом. Данные реакции отмечались крайне редко и наблюдались преимущественно у пациентов с сопутствующими факторами риска.

У пациентов, принимающих Релпакс® в терапевтических дозах, наблюдались следующие побочные реакции (с частотой ≥1%, по сравнению с плацебо).

Определение частоты побочных реакций: часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до 1/100), редко (≥1/10 000 до 1/1000).

Со стороны дыхательной системы: часто – фарингит, ринит, ощущение "стеснения" в горле; иногда – диспноэ, зевота; редко – инфекции дыхательных путей, бронхиальная астма, изменение тембра голоса.

Со стороны лимфатической системы: редко – лимфоаденопатия.

Со стороны обмена веществ: нечасто – анорексия.

Психические нарушения: нечасто – нарушение мышления, ажитация, спутанность сознания, деперсонализация, эйфория, депрессия, бессонница; редко – эмоциональная лабильность.

Со стороны нервной системы: часто – сонливость, головная боль, головокружение, ощущение "покалывания" или другие нарушения чувствительности, гипертонус мышц, гипестезия, миастения; нечасто – тремор, гиперестезия, атаксия, гипокинезия, нарушение речи, ступорозное состояние, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органов чувств: часто – вертиго; нечасто – нарушение зрения, боль в глазах, светобоязнь и нарушение слезоотделения, боль в ушах, звон в ушах; редко – конъюнктивит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение сердцебиения, тахикардия; редко – стенокардия, повышение АД, брадикардия, шок.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боли в животе, тошнота, сухость во рту, диспепсия; нечасто – диарея, глоссит; редко – запор, эзофагит, отек языка, отрыжка, гипербилирубинемия, повышение активности АСТ.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – повышенное потоотделение; нечасто – сыпь, кожный зуд; редко – кожные заболевания, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в спине, боль в мышцах; нечасто – боль в суставах, артроз и боль в костях; редко – артрит, миопатия, миалгия, судороги.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – учащенное мочеиспускание, полиурия.

Со стороны репродуктивной системы: редко – боль в молочных железах, меноррагия.

Общие нарушения: часто – ощущение тепла или "приливы" жара к лицу, озноб, астения, симптомы со стороны грудной клетки (боль, чувство сжатия, давления); нечасто – общая слабость, отечность лица, жажда, периферические отеки.

Побочные эффекты, о которых сообщалось в постмаркетинговых исследованиях

Со стороны нервной системы: редко – обморочные состояния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия.

Со стороны пищеварительной системы: редко – ишемический колит, рвота.

Аллергические реакции: ангионевротический отек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые нарушения функции печени;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- ИБС (стенокардия, стенокардия Принцметала, перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденная бессимптомная ишемия миокарда) или подозрение на ее наличие;
- окклюзионные заболевания периферических сосудов;
- нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе;
- с целью купирования гемиплегической, офтальмоплегической или базилярной мигрени;
- совместное применение с другими агонистами серотониновых 5-HT_1-рецепторов;
- одновременный прием с ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, джозамицин) и ингибиторами протеазы (ритонавир, индинавир и нелфинавир);
- в течение 24 ч до или после приема препарата Релпакс® нельзя применять эрготамин или производные эрготамина (в т.ч. метисергид);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (данные по эффективности и безопасности применения препарата в этой возрастной группе ограничены);
- редкие наследственные заболевания – непереносимость лактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы/галактозы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* применять Релпакс® одновременно с другими препаратами, обладающими серотонинергической активностью, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (т.к. в отдельных случаях наблюдалось развитие серотонинового синдрома при одновременном приеме элетриптана и других серотонинергических препаратов); в дозе более 40 мг у пациентов с нарушением функции почек (т.к. у таких пациентов влияние элетриптана на АД усиливается).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинический опыт применения препарата Релпакс® при беременности отсутствует. Применение препарата возможно только в случаях, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Элетриптан выделяется с грудным молоком у женщин. При однократном приеме препарата Релпакс® в дозе 80 мг выведение с грудным молоком в течение 24 ч составило в среднем 0.02% от принятой дозы. Риск воздействия элетриптана на новорожденного можно свести к минимуму, если не кормить его грудью в течение 24 ч после приема препарата Релпакс®.

В *экспериментальных исследованиях* на животных Релпакс® не оказывал тератогенного действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применение препарата Релпакс® в сочетании с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, в частности, с кетоконазолом, итраконазолом, эритромицином, кларитромицином, джозамицином и ингибиторами протеазы, такими как ритонавир, индинавир и нелфинавир. Кроме того, Релпакс® не следует принимать в течение 72 ч после завершения приема ингибиторов изофермента CYP3A4.

Как и другие агонисты серотониновых 5-HT_1-рецепторов, Релпакс® следует применять только в тех случаях, когда диагноз мигрени не вызывает сомнения.

Релпакс®, как и другие агонисты серотониновых 5-HT_1-рецепторов, не следует назначать для лечения "атипичных" головных болей, которые могут быть связаны с серьезными заболеваниями (инсульт, разрыв аневризмы), когда сужение сосудов головного мозга может быть вредным.

На фоне применения агонистов серотониновых 5-HT_1-рецепторов отмечались случаи развития кровоизлияния в головной мозг, субарахноидального кровоизлияния, инсульта или других цереброваскулярных нарушений, в некоторых случаях с летальным исходом. В нескольких случаях цереброваскулярное нарушение было основным заболеванием и агонисты серотониновых 5-HT_1-рецепторов применяли некорректно, трактовав симптомы, как признаки мигрени. Следует учитывать, что у пациентов с мигренью может быть повышен риск цереброваскулярных осложнений (например, инсульта, кровоизлияния и транзиторной ишемической атаки).

При одновременном применении элетриптана и СИОЗС (например, флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам) и СИОЗСН (например, венлафаксин, дулоксетин) возможно развитие потенциально жизнеугрожающего серотонинового синдрома. Данный синдром может проявляться следующими симптомами: нарушение психического статуса (например, ажитация, галлюцинации, кома), нестабильность вегетативной нервной системы (например, тахикардия, колебания АД, гипертермия), нарушение функции нейромышечной системы (например, гиперрефлексия, нарушение координации) и/или симптомы нарушения функции пищеварительной системы (например, тошнота, рвота, диарея).

Не рекомендуется применять Релпакс® у пациентов с факторами риска развития ИБС (например, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, ожирение, сахарный диабет, отягощенный семейный анамнез, женщины в состоянии хирургической или физиологической менопаузы или мужчины в возрасте старше 40 лет) до тех пор пока не будет проведено тщательное обследование системы кровообращения и не будет исключено сердечно-сосудистое заболевание.

Чувствительность методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы достаточно мала. В связи с этим, если в анамнезе пациента, на ЭКГ или при проведении других диагностических процедур обнаруживаются признаки, характерные для артериального вазоспазма или ишемии миокарда, применять элетриптан не рекомендуется.

У пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, но у которых оценка состояния сердечно-сосудистой системы показала удовлетворительный результат, рекомендуется первую дозу элетриптана принимать под наблюдением врача, кроме пациентов, которые ранее получали элетриптан. Т.к. ишемия миокарда может возникнуть в отсутствии клинических симптомов, следует рассмотреть возможность проведения ЭКГ сразу после приема препарата Релпакс®.

Пациенты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как описано выше, получающие элетриптан длительно, но с перерывами, должны периодически проходить обследование сердечно-сосудистой системы, поскольку они продолжают терапию элетриптаном.

Систематическое следование изложенным выше рекомендациям приводит к уменьшению числа случаев, когда пациенты с неустановленными сердечно-сосудистыми заболеваниями получают терапию элетриптаном.

При применении агонистов серотониновых 5-HT$_1$-рецепторов сообщалось о случаях тяжелых нарушений сердечной функции, в т.ч. инфаркте миокарда, жизнеугрожающих нарушениях сердечного ритма и летальных исходах, развившихся в первые несколько часов после приема препарата. Учитывая широту применения серотониновых 5-HT$_1$-рецепторов у пациентов с мигренью, частота возникновения данных реакций крайне низка.

Во время проведения клинических исследований были получены следующие сообщения. Среди пациентов, у которых проводили диагностическую коронарную ангиографию, у одного пациента, получающего элетриптан в/в (C_{max} 127 нг/мл, что эквивалентно 60 мг элетриптана для приема внутрь) со стенокардией в анамнезе, артериальной гипертензией и гиперхолестеринемией, возникло чувство стеснения в грудной клетке, а также был выявлен коронарный ангиоспазм (подтвержденный ангиографией) без изменений на ЭКГ, характерных для ишемии. Кроме того, сообщалось об одном случае развития фибрилляции предсердий у пациента с таким нарушением ритма в анамнезе.

В постмаркетинговом периоде сообщалось о случаях развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, некоторые из которых с летальным исходом. В очень редких случаях данные осложнения возникали в отсутствии каких-либо признаков сердечно-сосудистого заболевания. Тем не менее, учитывая трудность контроля сообщений, полученных в постмаркетинговом периоде, невозможно окончательно определить взаимосвязь данных случаев с приемом элетриптана.

Релпакс® не следует назначать без предварительного обследования больным, у которых вероятно наличие сердечно-сосудистых заболеваний или повышен риск их развития. Системного изучения элетриптана у больных с сердечной недостаточностью не проводилось. Применение элетриптана, как и других агонистов серотониновых 5-HT$_1$-рецепторов, у этих пациентов не рекомендуется.

Релпакс® эффективен при лечении мигрени с аурой и без ауры и мигрени, сопутствующей менструальному циклу. Релпакс®, принимаемый во время появления ауры, не препятствует развитию головной боли, поэтому его следует принимать только во время фазы головной боли.

В клинических исследованиях установлено, что Релпакс® является эффективным также для купирования симптомов, сопровождающих мигрень, таких как тошнота, рвота, фотофобия, фонофобия, и для лечения возврата головной боли в течение приступа.

Релпакс® не следует принимать профилактически.

При применении препарата Релпакс® в терапевтических дозах 60 мг и более регистрировали небольшое и преходящее повышение АД.

АД повышалось в большей степени у пациентов с нарушением функции почек и пожилых людей.

Следует учитывать, что неограниченное применение противомигренозных лекарственных средств может приводить к хроническим ежедневным головным болям. Случаи чрезмерного применения любых триптанов чаще всего наблюдаются у пациентов с ежедневными головными болями.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами

В некоторых случаях сама мигрень или прием агонистов серотониновых 5-HT$_1$-рецепторов, включая Релпакс®, могут сопровождаться сонливостью или головокружением. Пациентам при выполнении работы, требующей повышенного внимания, такой как вождение автотранспорта и работа со сложными механизмами, следует проявлять осторожность во время приступов мигрени и после приема препарата Релпакс®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно развитие артериальной гипертензии или других нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Лечение: промывание желудка, проведение симптоматической терапии. $T_{1/2}$ элетриптана составляет около 4 ч, поэтому в случае передозировки следует контролировать состояние пациентов в течение, по крайней мере, в течение 20 ч или до исчезновения клинических симптомов передозировки. Влияние гемодиализа и перитонеального диализа на концентрацию элетриптана в плазме неизвестно.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние других лекарственных препаратов на элетриптан

При одновременном назначении эритромицина (1 г) и кетоконазола (400 мг), являющихся мощными специфическими ингибиторами изофермента CYP3A4, выявлено значительное увеличение C_{max} (в 2 и 2.7 раза соответственно) и AUC (в 3.6 и 5.9 раза соответственно) элетриптана. Эти эффекты сопровождались увеличением $T_{1/2}$ элетриптана с 4.6 до 7.1 ч при применении эритромицина и с 4.8 до 8.3 ч при применении кетоконазола. Поэтому Релпакс® не следует применять в комбинации с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, в частности с кетоконазолом, итраконазолом, эритромицином, кларитромицином, джозамицином и ингибиторами протеазы (ритонавиром, индинавиром и нелфинавиром).

Взаимодействие препарата Релпакс® с бета-адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и флунаризином не выявлено, однако результаты специальных клинических исследований по взаимодействию с этими препаратами в настоящее время отсутствуют (за исключением пропранолола).

Популяционный фармакокинетический анализ клинических исследований показал, что влияние следующих лекарственных препаратов на фармакокинетику препарата Релпакс® маловероятно: бета-адреноблокаторы, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, эстрогеносодержащие препараты для ЗГТ и эстрогеносодержащие пероральные контрацептивы, блокаторы кальциевых каналов.

Элетриптан не является субстратом МАО. В связи с этим не предполагается взаимодействия препарата Релпакс® и ингибиторов МАО, специальных исследований их взаимодействия не проводилось.

При одновременном применении пропранолола (160 мг), верапамила (480 мг) или флуконазола (100 мг) C_{max} элетриптана повышается соответственно в 1.1, 2.2 и 1.4 раза, а его AUC – в 1.3, 2.7 и 2 раза. Эти изменения считаются клинически незначимыми, т.к. они не сопровождались повышением АД или увеличением частоты нежелательных явлений, по сравнению с таковой при применении одного элетриптана.

Прием кофеина/эрготамина внутрь через 1 и 2 ч после приема препарата Релпакс® приводит к небольшому, но аддитивному повышению АД, которое можно было предсказать на основании фармакологических свойств этих препаратов. В связи с этим препараты, содержащие эрготамин, или производные эрготамина (в т.ч. дигидроэрготамин) не следует назначать в течение 24 ч после приема препарата Релпакс®.

И наоборот, Релпакс® можно назначать не ранее чем через 24 ч после приема эрготаминосодержащих препаратов.

Влияние элетриптана на другие лекарственные препараты

В терапевтических дозах не выявлено влияние (ингибирование или индуцирование) препарата на систему цитохрома P450.

Взаимодействие с серотонинергическими препаратами

Одновременное применение агонистов серотониновых 5-HT-рецепторов, в т.ч. элетриптана, с препаратами, обладающими серотонинергической активностью, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, может повысить риск развития серотонинового синдрома. В случае клинической необходимости одновременного применения элетриптана и серотонинергических препаратов требуется осторожность. Таких пациентов следует тщательно наблюдать, особенно в начале лечения и при увеличении дозы каждого препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

РЕМАКСОЛ® (REMAXOL®)

зарегистрировано и произведено
ПОЛИСАН НТФФ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий прозрачный, бесцветный, со слабым характерным запахом.

	1 л
янтарная кислота	5.28 г
меглюмин (N-метилглюкамин)	8.725 г
инозин (рибоксин)	2 г
метионин	0.75 г
никотинамид	0.25 г

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 6 г, калия хлорид – 0.3 г, магния хлорид (в пересчете на безводный) – 0.12 г, натрия гидроксид – 1.788 г, вода д/и – до 1 л.

200 мл – бутылки стеклянные (1) – пачки картонные.
400 мл – бутылки стеклянные (1) – пачки картонные.

☆РЕМИКЕЙД® (REMICADE®)

INFLIXIMAB

зарегистрировано
МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО (Россия)
произведено
SCHERING-PLOUGH (Brinny) Co. (Ирландия)
или MSD INTERNATIONAL GmbH (Singapore Branch)
(Сингапур)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде плотной массы белого цвета без признаков расплавления, не содержащей посторонних включений.

	1 фл.
инфликсимаб	100 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата дигидрат – 6.1 мг, натрия дигидрофосфата моногидрат – 2.2 мг, сахароза – 500 мг, полисорбат 80 – 0.5 мг.

Флаконы стеклянные вместимостью 20 мл (1) – пачки картонные.

1 флакон
100 мг
Ремикейд®
инфликсимаб
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
MSD
Ремикейд®
инфликсимаб
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
MSD

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор ФНОα. Инфликсимаб представляет собой химерное мышино-человеческое моноклональное антитело, которое с высоким сродством связывается с растворимой и трансмембранной формами ФНОα, но не связывается с лимфотоксином альфа (ЛТα).

Инфликсимаб ингибирует функциональную активность ФНОα в различных исследуемых образцах in vitro. Применение инфликсимаба у трансгенных мышей предупреждало развитие полиартрита, связанного с конституциональной экспрессией человеческого ФНОα. Введение инфликсимаба после начала болезни приводило к заживлению структурных повреждений суставов. In vivo инфликсимаб быстро образует стабильные комплексы с человеческим ФНОα, что сопровождается снижением биологической активности ФНОα.

Повышенные концентрации ФНОα определялись в суставах пациентов с ревматоидным артритом и коррелировали с активностью болезни. У пациентов с ревматоидным артритом терапия инфликсимабом приводила к уменьшению инфильтрации клеток воспаления в воспаленные участки суставов, а также снижению экспрессии молекул, опосредующих клеточную адгезию, хемоаттракцию и разрушение тканей. После терапии инфликсимабом отмечалось снижение сывороточных концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ), а также повышение концентрации гемоглобина у пациентов с ревматоидным артритом с пониженной по сравнению с базовым уровнем концентрацией гемоглобина. Значимого снижения числа лимфоцитов в периферической крови или их пролиферативного ответа на митогенную стимуляцию по сравнению с ответом клеток нелеченных пациентов in vitro выявлено не было.

У пациентов с псориазом терапия инфликсимабом приводила к снижению воспаления в эпидермальном слое и нормализации дифференцировки кератиноцитов в псориатических бляшках. У пациентов с псориатическим артритом кратковременная терапия препаратом Ремикейд® сопровождалась снижением числа Т-клеток и кровеносных сосудов в синовиальной оболочке и участках кожи, пораженных псориатическим процессом.

При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки, взятых до и через 4 недели после введения инфликсимаба, было выявлено существенное снижение концентрации ФНОα. Терапия инфликсимабом пациентов с болезнью Крона сопровождалась значительным снижением концентрации неспецифического сывороточного маркера воспаления – СРБ. Общее число лейкоцитов периферической крови при терапии инфликсимабом менялось в минимальной степени, хотя для лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов наблюдалась тенденция к нормализации их числа. У пациентов, получавших инфликсимаб, пролиферативный ответ мононуклеарных клеток периферической крови на стимуляцию не снижался по сравнению с таковым у нелеченных пациентов. Не было выявлено существенных изменений секреции цитокинов стимулированными мононуклеарными клетками периферической крови после терапии инфликсимабом. Изучение мононуклеарных клеток биоптатов собственной пластинки слизистой оболочки кишки показало, что терапия инфликсимабом вызывает снижение числа клеток, экспрессирующих ФНОα и интерферон гамма. Дополнительные гистологические исследования подтвердили, что инфликсимаб уменьшает инфильтрацию клеток воспаления и содержание маркеров воспаления в пораженных участках кишки. Эндоскопические исследования продемонстрировали заживление слизистой оболочки кишки у пациентов, получавших инфликсимаб.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

Однократное в/в инфузионное введение инфликсимаба в дозах 1, 3, 5, 10 или 20 мг/кг сопровождалось пропорциональным дозе увеличением C_{max} и AUC.

После однократного введения в дозах 3, 5 или 10 мг/кг медиана C_{max} составляла 77, 118 и 277 мкг/мл соответственно.

V_d в равновесном состоянии (медиана 3.0-4.1 л) не зависел от дозы и свидетельствовал о циркуляции инфликсимаба преимущественно в сосудистом русле. Фармакокинетика не зависела от времени.

Повторное применение инфликсимаба (5 мг/кг на 0-й, 2-й и 6-й неделях у пациентов со свищевой формой болезни Крона, а также 3 или 10 мг/кг каждые 4 или 8 недель у пациентов с ревматоидным артритом) сопровождалось небольшим накоплением инфликсимаба в сыворотке крови после введения второй дозы. В дальнейшем клинически значимого накопления не наблюдалось. У большинства пациентов со свищевой формой болезни Крона инфликсимаб определялся в сыворотке крови в течение 12 недель (в пределах от 4 до 28 недель) после введения в указанном режиме.

Выведение

Пути выведения инфликсимаба не определены. Неизмененный инфликсимаб в моче не выявлялся.

После однократного введения в дозах 3, 5 или 10 мг/кг медиана терминального $T_{1/2}$ составляла от 8 до 9.5 сут. Инфликсимаб определялся в сыворотке крови в течение, по крайней мере, 8 недель у большинства пациентов с болезнью Крона (после однократного введения рекомендуемой дозы 5 мг/кг) или ревматоидным артритом (при поддерживающей терапии по 3 мг/кг каждые 8 недель).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с ревматоидным артритом клиренс и V_d не менялись в зависимости от возраста или массы тела. Фармакокинетика инфликсимаба у пациентов пожилого возраста не изучалась.

Исследования у пациентов с заболеваниями печени или почек не проводились.

Дети

Популяционный анализ фармакокинетических данных пациентов с язвенным колитом (n=60), болезнью Крона (n=120), ювенильным ревматоидным артритом (n=117) и болезнью Кавасаки (n=16) в возрасте от 2 месяцев до 17 лет показал, воздействие инфликсимаба нелинейно зависит от массы тела. При применении препарата Ремикейд® в дозе 5 мг/кг каждые 8 недель предполагаемая медиана воздействия в равновесном состоянии (AUC_{ss}) у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет была примерно на 20% меньше, чем предполагаемая медиана воздействия в равновесном состоянии у взрослых. Предполагается, что медиана AUC_{ss} у пациентов в возрасте от 2 до менее 6 лет на 40% ниже, чем у взрослых пациентов, хотя количество пациентов, данные которых подтверждают это предположение, ограничено.

ПОКАЗАНИЯ

- ревматоидный артрит. Лечение пациентов с ревматоидным артритом в активной форме, у которых проводившееся ранее лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), включая метотрексат, было неэффективным, а также лечение пациентов с тяжелым прогрессирующим ревматоидным артритом в активной форме, которым ранее не проводилось лечение метотрексатом или иными БПВП. Лечение проводят в комбинации с метотрексатом. Комбинированное лечение препаратом Ремикейд® и метотрексатом позволяет добиться уменьшения симптомов заболевания, улучшения функционального состояния и замедления прогрессирования повреждения суставов;
- болезнь Крона у взрослых. Лечение пациентов в возрасте 18 лет и старше с болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени, в т.ч. с образованием свищей, при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей ГКС и/или иммунодепрессанты (при свищевой форме – антибиотики, иммунодепрессанты и дренаж). Лечение препаратом Ремикейд® способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, заживлению слизистых оболочек и закрытию свищей, уменьшению числа свищей, снижению дозы или отмене ГКС, улучшению качества жизни больных;
- болезнь Крона у детей и подростков. Лечение больных детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно, с болезнью Крона в активной форме, средней или тяжелой степени при неэффективности, непереносимости или наличии противопоказаний к стандартной терапии, включающей ГКС и/или иммунодепрессанты. Лечение препаратом Ремикейд® способствует уменьшению симптомов заболевания, достижению и поддержанию ремиссии, снижению дозы или отмене ГКС, улучшению качества жизни пациентов;
- язвенный колит у взрослых. Лечение пациентов с язвенным колитом, у которых традиционная терапия была недостаточно эффективна. Лечение препаратом Ремикейд® способствует заживлению слизистой оболочки кишечника, уменьшению симптомов заболевания, снижению дозы или отмене ГКС, уменьшению потребности в стационарном лечении, установлению и поддержанию ремиссии, улучшению качества жизни пациентов;
- язвенный колит у детей и подростков. Лечение детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно с язвенным колитом средней или тяжелой степени тяжести с недостаточным ответом на стандартную терапию с применением кортикостероидов, 6-меркаптопурина или азатиоприна, либо при наличии непереносимости или противопоказаний к стандартной терапии;
- анкилозирующий спондилит. Лечение пациентов с анкилозирующим спондилитом с выраженными аксиальными симптомами и лабораторными признаками воспалительной активности, не ответивших на стандартную терапию. Лечение препаратом Ремикейд® позволяет достигнуть уменьшения симптомов заболевания и улучшения функциональной активности суставов;
- псориатический артрит. Лечение пациентов с прогрессирующим псориатическим артритом в активной форме с неадекватным ответом на БПВП. Ремикейд® применяется в комбинации с метотрексатом или в виде монотерапии в случаях непереносимости или наличия противопоказаний к метотрексату. Лечение препаратом Ремикейд® позволяет достигнуть уменьшения симптомов артрита и улучшения функциональной активности пациентов, а также уменьшения степени рентгенологического прогрессирования при периферическом псориатическом полиартрите;
- псориаз. Лечение пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом при недостаточной эффективности, или наличии противопоказаний, или непереносимости стандартной системной терапии, включая циклоспорин, метотрексат или ПУФА-терапию. Лечение препаратом Ремикейд® приводит к уменьшению воспалительных явлений в коже и нормализации процесса дифференцировки кератиноцитов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Введение препарата Ремикейд® должно осуществляться под наблюдением врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, псориаза, воспалительных заболеваний кишечника.

Ремикейд® вводят в/в капельно. Инфузии препарата проводятся под контролем врача, обученного обнаруживать инфузионные реакции. При применении препарата Ремикейд® следует оптимизировать сопутствующую терапию (кортикостероидами или иммунодепрессантами).

Продолжительность инфузии составляет не менее 2 ч. Все пациенты должны оставаться под наблюдением врача в течение 1-2 ч после инфузии для предупреждения острых инфузионных реакций. При проведении инфузии должны быть доступны средства неотложной помощи (такие как адреналин, антигистаминные средства, кортикостероиды, ИВЛ). Допускается предварительное введение антигистаминных средств, гидрокортизона и/или парацетамола, а также уменьшение скорости проведения инфузии для уменьшения риска развития инфузионных реакций, особенно у пациентов, у которых инфузионные реакции развивались при предыдущем введении препарата.

При лечении взрослых пациентов, которые хорошо перенесли по меньшей мере 3 первые 2-часовые инфузии препарата Ремикейд® (фаза индукции) и находятся на поддерживающей терапии, возможно сокращение продолжительности последующих инфузий до минимального 1-часового введения. Если в последующем при ускоренном введении препарата возникнет инфузионная реакция, то в случае продолжения терапии рекомендован возврат на более медленные инфузии.

Возможность сокращения времени инфузии при введении препарата в дозе более 6 мг/кг не изучалась.

Лечение ревматоидного артрита

Начальная разовая доза препарата Ремикейд® составляет 3 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения (фаза индукции), и далее каждые 8 недель (поддерживающая фаза лечения). Лечение препаратом Ремикейд® следует проводить одновременно с применением метотрексата.

У большинства пациентов клинический ответ достигается в течение 12 недель. При недостаточном ответе или если эффект от лечения утрачивается в последующем периоде, возможно увеличение дозы препарата Ремикейд® с шагом в 1.5 мг/кг, вплоть до 7.5 мг/кг каждые 8 недель, или сокращение интервалов между введениями препарата Ремикейд® в дозе 3 мг/кг до 4 недель. При достижении клинического ответа лечение должно быть продолжено в соответствующей дозе и режиме инфузий.

При отсутствии эффекта от лечения в течение 12 первых недель, а также в ответ на увеличение дозы препарата Ремикейд® или сокращение интервалов между инфузиями следует рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения лечения.

Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной формы болезни Крона у взрослых

Начальная доза препарата Ремикейд® составляет 5 мг/кг, вторая инфузия проводится в той же дозе через 2 недели после первой. При отсутствии эффекта после двух введений дальнейшее применение препарата Ремикейд® не представляется целесообразным. Для пациентов, имевших положительный эффект, лечение препаратом Ремикейд® можно продолжить, при этом следует выбрать один из двух возможных вариантов лечения:

- препарат вводят в дозе 5 мг/кг через 6 недель после первого введения и затем каждые 8 недель; в поддерживающую фазу лечения некоторым пациентам для достижения эффекта может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг;
- препарат вводят повторно в дозе 5 мг/кг при рецидиве заболевания.

Несмотря на недостаточность сравнительных данных, ограниченные данные указывают на то, что у некоторых пациентов, у которых наблюдался клинический ответ на терапию препаратом в дозе 5 мг/кг, но впоследствии был утрачен, при увеличении дозы возможен возврат клинического ответа. Следует тщательно оценить возможность продолжения терапии пациентов, у которых отсутствовали признаки терапевтического улучшения после изменения дозы.

Общая продолжительность лечения препаратом Ремикейд® определяется лечащим врачом.

Лечение тяжелой или средней степени тяжести активной болезни Крона у детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет включительно

Начальная доза препарата Ремикейд® составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения и далее – каждые 8 недель. При отсутствии эффекта от лечения в течение 10 недель дальнейшее применение препарата Ремикейд® не рекомендуется.

У некоторых пациентов для поддержания клинического эффекта может потребоваться более короткий интервал между инфузиями, в то время как для части пациентов более длительный интервал может быть достаточен. У пациентов, у которых интервал между инфузиями сокращен до менее 8 недель, может быть увеличен риск развития побочных реакций. Следует тщательно оценить необходимость продолжения лечения при отсутствии дополнительного эффекта от лечения при изменении интервала между инфузиями.

Лечение препаратом Ремикейд® следует проводить одновременно с применением иммуномодуляторов – 6-меркаптопурина, азатиоприна или метотрексата.

При наличии ответа на лечение препаратом Ремикейд® общая продолжительность лечения определяется лечащим врачом.

Эффективность и безопасность препарата Ремикейд® у **детей младше 6 лет** не изучались.

Лечение болезни Крона с образованием свищей у взрослых

Ремикейд® вводят в разовой дозе 5 мг/кг, затем введение препарата в той же дозе производят через 2 недели и 6 недель после первого введения. При отсутствии эффекта после введения этих трех доз продолжение лечения препаратом Ремикейд® не целесообразно. При наличии эффекта лечение можно продолжить, при этом следует выбрать один из двух возможных вариантов лечения:

- препарат вводят в дозе 5 мг/кг через 2 недели и 6 недель после первого введения, и затем каждые 8 недель; у некоторых пациентов для достижения эффекта от лечения может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг;
- препарат вводят повторно в той же дозе – при рецидиве заболевания.

Несмотря на недостаточность сравнительных данных, ограниченные данные указывают на то, что у некоторых пациентов, у которых наблюдался клинический ответ на терапию препаратом в дозе 5 мг/кг, но впоследствии был утрачен, при увеличении дозы возможен возврат клинического ответа. Следует тщательно оценить возможность продолжения терапии пациентов, у которых отсутствовали признаки терапевтического улучшения после изменения дозы.

Общая длительность курса лечения препаратом Ремикейд® определяется лечащим врачом.

Сравнительных исследований указанных двух вариантов лечения болезни Крона не проводилось. Имеющиеся данные о применении препарата по второму варианту лечения (повторном введении в случае рецидива) ограничены.

Лечение язвенного колита у взрослых

Начальная доза препарата составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее – каждые 8 недель. У некоторых пациентов для достижения эффекта может потребоваться увеличение дозы до 10 мг/кг. Имеющиеся данные свидетельствуют о наступлении эффекта от терапии в срок до 14 недель (после введения 3 доз). Если в течение этого времени эффекта не наступило, следует решить вопрос о целесообразности продолжения лечения. При наличии ответа на терапию общая длительность лечения препаратом Ремикейд® определяется лечащим врачом.

Лечение язвенного колита у детей и подростков от 6 до 17 лет включительно

Начальная доза препарата Ремикейд® составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее – каждые 8 недель. Имеющиеся данные не поддерживают дальнейшее применение препарата Ремикейд® при отсутствии эффекта в течение 8 недель после первой инфузии.

При наличии ответа на терапию препаратом Ремикейд® общая продолжительность лечения определяется лечащим врачом. Эффективность и безопасность препарата Ремикейд® у **детей младше 6 лет** не изучалась.

Лечение анкилозирующего спондилита

Начальная доза препарата Ремикейд® составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее – каждые 6-8 недель. При отсутствии эффекта в течение 6 недель (после введения двух доз) продолжать лечение нецелесообразно.

Лечение псориатического артрита

Начальная доза препарата Ремикейд® составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее – каждые 6-8 недель.

Лечение псориаза

Начальная доза препарата Ремикейд® составляет 5 мг/кг. Затем препарат вводят в той же дозе через 2 недели и 6 недель после первого введения, и далее – каждые 8 недель. При отсутствии эффекта в течение 14 недель (после введения четырех доз) продолжать лечение не целесообразно. Общая длительность лечения препаратом Ремикейд® определяется лечащим врачом.

Повторное назначение препарата Ремикейд® при ревматоидном артрите и болезни Крона

В случае рецидива заболевания Ремикейд® может быть снова назначен в течение 16 недель после введения последней дозы. В клинических исследованиях реакции гиперчувствительности были нечастыми и наблюдались в случае, если интервал без применения препарата Ремикейд® перед его повторным введением составлял менее 1 года. Эффективность и безопасность повторного введения препарата более чем через 16 недель без применения препарата не изучались.

Повторное назначение препарата Ремикейд® при язвенном колите

Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 8 недель) не изучались.

Повторное назначение препарата Ремикейд® при анкилозирующем спондилите

Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 6-8 недель) до не изучались.

Повторное назначение препарата Ремикейд® при псориатическом артрите

Эффективность и безопасность препарата при его повторном применении по иной схеме (не каждые 8 недель) не изучались.

Повторное назначение препарата Ремикейд® при псориазе

Ограниченный опыт повторного введения одной дозы препарата Ремикейд® после 20-недельного интервала позволяет предположить, что лечение может оказаться менее эффективным и сопровождаться более высокой частотой инфузионных реакций (легкой и средней степени тяжести) по сравнению с начальным индукционным режимом.

Ограниченный опыт повторного назначения препарата Ремикейд® в режиме индукции после обострения заболевания позволяет предположить, что лечение может сопровождаться более высокой частотой инфузионных реакций (в т.ч. тяжелой степени) по сравнению с режимом введения каждые 8 недель.

Повторное назначение независимо от показаний

В случае перерыва в поддерживающей терапии и необходимости возобновления лечения не рекомендовано повторное назначение препарата Ремикейд® в режиме индукции. Возобновление терапии следует проводить в режиме одной инфузии с последующим назначением инфузий в режиме поддерживающей терапии.

Эффективность и безопасность препарата у **пациентов пожилого возраста старше 65 лет** не изучались. Никаких существенных связанных с возрастом различий в распределении и выведении препарата в клинических исследованиях не наблюдалось. Коррекция дозы не требуется.

Эффективность и безопасность препарата у **пациентов с нарушением функции почек и печени** не изучались.

Правила приготовления инфузионного раствора

1. Рассчитать дозу и необходимое количество флаконов препарата Ремикейд® (каждый флакон содержит 100 мг инфликсимаба) и требуемый объем готового раствора препарата.
2. Содержимое каждого флакона растворить в 10 мл воды для инъекций, используя шприц с иглой 21 калибра (0.8 мм) или меньшего. Перед введением растворителя с флакона снимают пластиковую крышку и протирают пробку 70% раствором этилового спирта. Иглу шприца вводят во флакон через центр резиновой пробки, струю воды направляют по стенке флакона.

Следует осторожно перемешать раствор вращением флакона до полного растворения лиофилизированного порошка. Избегать продолжительного и колебательного перемешивания.

Не встряхивать. При растворении возможно образование пены, в этом случае раствору следует дать постоять в течение 5 мин.

Полученный раствор должен быть бесцветным или слабо желтого цвета и опалесцирующим. В нем может присутствовать небольшое количество мелких полупрозрачных частиц, поскольку инфликсимаб является белком. Раствор, в котором присутствуют темные частицы, а также с измененным цветом применению не подлежит.

3. Довести общий объем приготовленной дозы раствора препарата Ремикейд® до 250 мл 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций. Для этого из стеклянного флакона или инфузионного мешка, содержащего 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида, удаляют объем, равный объему приготовленного раствора препарата Ремикейд® на воде для инъекций. После этого медленно добавляют ранее приготовленный раствор препарата Ремикейд® в бутылку или инфузионный мешок с 0.9% раствором натрия хлорида и осторожно перемешивают. Нельзя вводить препарат неразведенным!
4. В связи с отсутствием в препарате консерванта введение инфузионного раствора следует начать как можно скорее и не позже 3 ч после его приготовления. Следует использовать только инфузионную систему со встроенным стерильным апирогенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью (размер пор не более 1.2 мкм).
5. Не следует вводить Ремикейд® совместно с какими-либо другими лекарственными средствами через одну инфузионную систему.
6. Инфузионный раствор перед началом введения следует проверить визуально. В случае наличия непрозрачных частиц, посторонних включений и измененного цвета инфузионный раствор не подлежит применению.
7. Неиспользованная часть инфузионного раствора дальнейшему применению не подлежит и должна быть уничтожена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях наиболее часто наблюдались инфекции верхних дыхательных путей (25.3% у пациентов, получавших инфликсимаб, по сравнению с 16.5% у пациентов контрольной группы).

Наиболее серьезные побочные реакции, связанные с применением ингибиторов ФНО, о которых сообщалось при применении препарата Ремикейд®: реактивация вируса гепатита В, застойная сердечную недостаточность, серьезные инфекции (включая сепсис, оппортунистические инфекции и туберкулез), сывороточная болезнь (реакции гиперчувствительности замедленного типа), гематологические реакции, системная красная волчанка/волчаночноподобный синдром, демиелинизирующий синдром, гепатобилиарные нарушения, лимфома, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, интестинальный или перианальный абсцесс (при болезни Крона) и серьезные инфузионные реакции.

В таблице 1 перечислены побочные реакции (в т.ч. с летальным исходом), наблюдавшиеся в клинических исследованиях, а также в постмаркетинговой практике. Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой колонке побочные реакции расположены в порядке убывания серьезности.

Таблица 1. Побочные реакции, выявленные при клинических исследованиях и в пострегистрационный период

Частота реакции	Характер реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	
очень часто	вирусная инфекция (в т.ч. грипп, герпес)
часто	бактериальные инфекции (в т.ч. сепсис, целлюлит, абсцесс)
нечасто	туберкулез, грибковые инфекции (в т.ч. кандидоз)
редко	менингит, оппортунистические инфекции (такие как инвазивные грибковые инфекции (пневмоцистоз, гистоплазмоз, аспергиллез, кокцидиомикоз, криптококкоз, бластомикоз), бактериальные инфекции (атипичная микобактериальная инфекция, листериоз, сальмонеллез) и вирусные инфекции (цитомегаловирусная инфекция)), паразитарные инфекции, реактивация гепатита B
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
редко	лимфома, неходжкинская лимфома, болезнь Ходжкина, лейкоз, меланома
неизвестно	гепатолиенальная Т-клеточная лимфома (подростки и молодые люди с болезнью Крона и язвенным колитом), карцинома Меркеля

Со стороны системы кроветворения	
часто	нейтропения, лейкопения, анемия, лимфаденопатия
нечасто	тромбоцитопения, лимфопения, лимфоцитоз
редко	агранулоцитоз, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, панцитопения, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
Со стороны иммунной системы	
часто	респираторные аллергические реакции
нечасто	анафилактические реакции, волчаночноподобный синдром, сывороточная болезнь или реакции по типу сывороточной болезни
редко	анафилактический шок, васкулит, реакции по типу саркоидоза
Со стороны психики	
часто	депрессия, бессонница
нечасто	амнезия, беспокойство, спутанность сознания, сонливость, нервозность
редко	апатия
Со стороны нервной системы	
очень часто	головная боль
часто	вертиго, головокружение, гипестезия, парестезия
нечасто	судорожный припадок, невропатия
редко	поперечный миелит, демиелинизирующие заболевания ЦНС (по типу рассеяного склероза, неврита зрительного нерва), демиелинизирующие заболевания периферической нервной системы (синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия и мультифокальная моторная невропатия)
Со стороны органа зрения	
часто	конъюнктивит
нечасто	кератит, периорбитальный отек, ячмень
редко	эндофтальмит
неизвестно	транзиторная потеря зрения во время или в течение 2 ч после инфузии
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
часто	тахикардия, сердцебиение, артериальная гипотензия, гипертензия, экхимоз, "приливы" (иногда сильные)
нечасто	нарастающая сердечная недостаточность, аритмия, обморок, брадикардия, нарушение периферического кровообращения, тромбофлебит, гематома
редко	циркуляторная недостаточность, цианоз, перикардиальный выпот, петехии, спазм сосудов
неизвестно	ишемия миокарда/инфаркт миокарда во время или в течение 2 ч после инфузии
Со стороны дыхательной системы	
очень часто	инфекция верхних дыхательных путей, синусит
часто	инфекция нижних дыхательных путей (в т.ч. бронхит, пневмония), одышка, носовое кровотечение
нечасто	отек легких, бронхоспазм, плеврит, плевральный выпот
очень редко	интерстициальная болезнь легких (интерстициальный пневмонит/легочный фиброз), быстрое прогрессирование интерстициальной болезни легких
Со стороны пищеварительной системы	
очень часто	боль в животе, тошнота
часто	желудочно-кишечное кровотечение, диарея, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, запор
нечасто	перфорация кишечника, стеноз кишечника, дивертикулит, панкреатит, хейлит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	
часто	нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз
нечасто	гепатит, повреждение гепатоцитов, холецистит,
редко	аутоиммунный гепатит, желтуха
очень редко	печеночная недостаточность
Со стороны кожи и подкожных тканей	
часто	псориаз, в т.ч. первично диагностированный и пустулезный (преимущественно ладонно-подошвенная форма), крапивница, сыпь, зуд, повышенная потливость, сухость кожи, грибковый дерматит, алопеция
нечасто	буллезная сыпь, онихомикоз, себорея, фурункулез, розацеа, папиллома кожи, гиперкератоз, нарушение пигментации кожи
очень редко	токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема
Со стороны костно-мышечной системы	
часто	артралгия, миалгия, боль в спине
Со стороны мочевыделительной системы	
часто	инфекция мочевыводящих путей
нечасто	пиелонефрит
Со стороны репродуктивной системы	
нечасто	вагинит
Со стороны организма в целом	
очень часто	инфузионные реакции, боль
часто	боль в груди, утомляемость, лихорадка, озноб
нечасто	замедленное заживление ран
редко	образование гранулематозных очагов
Местные реакции	
часто	реакции в месте инъекции (в т.ч. отек)
Со стороны лабораторных показателей	
нечасто	образование аутоантител
редко	нарушение выработки факторов комплемента

Инфузионные реакции

В качестве таковых при проведении клинических исследований рассматривались любые нежелательные реакции, возникшие во время инфузии или в течение 1 ч после нее. В клинических исследованиях 3 фазы частота развития инфузионных реакций в группе пациентов, получавших Ремикейд®, составила около 18% и около 5% – в группе плацебо. В целом частота инфузионных реакций у пациентов, получавших монотерапию инфликсимабом, была выше, чем у пациентов, получавших инфликсимаб одновременно с иммуномодуляторами. Примерно 3% пациентов были вынуждены прекратить терапию в связи с развитием инфузионных реакций, при этом у всех пациентов реакции были обратимыми (после медикаментозной терапии или без нее). Из пациентов, получавших инфликсимаб и перенесших инфузионные реакции в индукционном периоде (по 6 неделю), у 27% в поддерживающем периоде (с 7 до 54 недели) развились повторные реакции. Из пациентов, у которых в индукционном периоде инфузионные реакции зафиксированы не были, у 9% отмечалось развитие данных реакций в поддерживающем периоде.

В клиническом исследовании ASPIRE у пациентов с ревматоидным артритом, перенесших как минимум три 2-часовые инфузии препарата Ремикейд® без серьезных инфузионных реакций, допускалось сокращение продолжительности инфузии до не менее 40 мин. В данном исследовании 66% (686 из 1040) пациентов получили, как минимум, 1 инфузию, сокращенную до 90 мин или менее, 44% (454 из 1040) пациентов получили, как минимум, 1 инфузию, сокращенную до 60 мин или менее. У пациентов, получивших, как минимум, 1 сокращенную инфузию инфликсимаба, инфузионные реакции были зарегистрированы в 15% случаев, а серьезные инфузионные реакции – у 0.4% пациентов.

В клиническом исследовании SONIC у пациентов с болезнью Крона, инфузионные реакции были зарегистрированы у 16.6% (27 из 163) пациентов, получавших монотерапию инфликсимабом, у 5% (9 из 179) пациентов, получавших комбинированную терапию инфликсимабом и азатиоприном, у 5.6% (9 из 161), получавших монотерапию азатиоприном. Одна серьезная инфузионная реакция была зарегистрирована (менее 1% пациентов) в группе монотерапии инфликсимабом. В пострегистрационном периоде при применении препарата Ремикейд® отмечались случаи развития припадков и анафилактоидных реакций, включая отек глотки/гортани и выраженный бронхоспазм. Исключительно редко сообщалось о случаях преходящей потери зрения, ишемии миокарда или инфаркта миокарда во время инфузии или в течение 2 ч после инфузии.

Инфузионные реакции после повторного введения препарата Ремикейд®

Было проведено клиническое исследование у пациентов с псориазом средней или тяжелой степени для оценки эффективности и безопасности долгосрочной поддерживающей терапии по сравнению с индукционным режимом применения препарата Ремикейд® (максимум 4 инфузии на 0, 2, 6 и 14 неделях) после обострения заболевания. Пациенты не получали сопутствующую терапию иммунодепрессантами. В группе индукционной терапии серьезные инфузионные реакции развивались у 4% (8 из 219) пациентов, по сравнению с менее 1% (1 из 222) в группе поддерживающей терапии. Большинство серьезных инфузионных реакций было отмечено во время 2 инфузии (неделя 2). Интервал между последней поддерживающей дозой и первой повторной индукционной дозой составлял от 35 до 231 дней. Симптомы включали (но не ограничивались) диспноэ, крапивницу, отец лица и артериальную гипотензию. Во всех случаях, после прекращения терапии препаратом Ремикейд® и/или начале другой терапии, признаки и симптомы полностью проходили.

Реакции гиперчувствительности замедленного типа

В клинических исследованиях реакции гиперчувствительности замедленного типа были нечастыми и происходили в течение интервала без введения препарата Ремикейд® менее 1 года. В исследованиях псориаза реакции гиперчувствительности замедленного типа происходили в начале курса терапии. Признаки и симптомы включали миалгию и/или артралгию, сопровождающиеся лихорадкой и/или сыпью, у некоторых пациентов отмечались зуд, отек лица, губ или рук, дисфагия, крапивница, боль в горле и головная боль.

Данных о числе случаев развития реакций гиперчувствительности замедленного типа после интервала без введения препарата Ремикейд® недостаточно, однако ограниченные данные клинических исследований предполагают увеличенный риск развития данных реакций при увеличении интервала без введения препарата Ремикейд®.

В клиническом исследовании длительностью 1 год, в котором повторно проводили инфузии пациентам с болезнью Крона (ACCENT I), число случаев развития реакций по типу сывороточной болезни составляло 2.4%.

Иммуногенность

У пациентов, у которых образовывались антитела к инфликсимабу, с большей вероятностью (примерно в 2-3 раза) развивались инфузионные реакции. Сопутствующее применение иммунодепрессантов снижало вероятность развития инфузионных реакций.

В клинических исследованиях при однократном и многократном введении инфликсимаба в дозах от 1 до 20 мг/кг антитела к инфликсимабу обнаруживались у 14% пациентов с одновременной терапией любыми иммунодепрессантами и у 24 % без терапии иммунодепрессантами. У 8% пациентов с ревматоидным артритом, получавших рекомендованные для повторной терапии дозы инфликсимаба одновременно с метотрексатом, обнаруживали антитела к инфликсимабу. У 15% пациентов с псориатическим артритом, которые получали инфузии инфликсимаба в дозе 5 мг/кг с или без одновременного приема метотрексата, обнаруживали антитела к инфликсимабу (у 4% пациентов, получавших метотрексат, и у 26% пациентов, не получавших метотрексат исходно). У пациентов с болезнью Крона, получавших поддерживающую терапию инфликсимабом, антитела к инфликсимабу обнаруживались у 3.3% пациентов, получавших иммунодепрессанты, и у 13.3%, не получавших иммуносупрессанты. Число случаев при эпизодической терапии увеличивалось в 2-3 раза. В связи с ограничениями метода определения антител отрицательный результат не исключал наличия антител к инфликсимабу. У некоторых пациентов, с высоким титром антител, были признаки уменьшения эффективности терапии инфликсимабом. Примерно у 28% пациентов с псориазом, получавших терапию инфликсимабом в поддерживающем режиме без одновременного применения иммуномодуляторов, обнаруживались антитела к инфликсимабу.

Инфекции

Туберкулез, бактериальные инфекции, включая сепсис и пневмонию, инвазивные грибковые, вирусные или другие оппортунистические инфекции наблюдались у пациентов, получавших препарат Ремикейд®. Некоторые из этих инфекций закончились летальным исходом, оппортунистические инфекции, о которых сообщалось наиболее часто с уровнем смертности более 5%, включали пневмоцистоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

В клинических исследованиях 36% пациентов, получавших терапию препаратом Ремикейд®, получали дополнительную терапию от инфекций по сравнению с 25% пациентов, получавших плацебо.

В клинических исследованиях ревматоидного артрита число случаев серьезных инфекций, включая пневмонию, было выше в группе пациентов, получавших совместную терапию инфликсимабом и метотрексатом, по сравнению с группой пациентов, получавших только метотрексат, особенно при дозах инфликсимаба 6 мг/кг и более.

В пострегистрационный период серьезными побочными реакциями, о которых сообщалось наиболее часто, были инфекции, в отдельных случаях с летальным исходом. Из всех летальных исходов примерно 50% было связано с инфекционными осложнениями. Сообщалось о случаях развития туберкулеза, включая милиарный туберкулез и туберкулез с внелегочной локализацией, в некоторых случаях с летальным исходом.

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные заболевания

В клинических исследованиях инфликсимаба, в которых терапию получили 5780 пациентов (5474 пациенто-лет), было диагностировано 5 случаев лимфомы и 26 случаев злокачественного новообразования (помимо лимфомы) по сравнению с отсутствием случаев лимфомы и 1 случаем злокачественного новообразования (помимо лимфомы) у 1600 пациентов, получавших плацебо (941 пациенто-лет).

При долгосрочном наблюдении (до 5 лет) 3210 пациентов (6234 пациенто-лет) после клинических исследований инфликсимаба сообщалось о 5 случаях лимфомы и 38 случаях злокачественного новообразования (помимо лимфомы).

Случаи злокачественных новообразований, включая лимфому, также сообщались в пострегистрационном периоде.

В клиническом исследовании, включавшем пациентов с ХОБЛ (средней или тяжелой степени), которые курили или являлись бывшими курильщиками, 157 взрослых пациентов получили терапию препаратом Ремикейд® в дозах схожих с дозами для терапии ревматоидного артрита и болезни Крона. У 9 из этих пациентов развились злокачественные новообразования, в т.ч. 1 случай лимфомы. Медиана длительности последующего наблюдения составляла 0.8 лет (частота случаев 5.7% (95% ДИ 2.65-10.6%)). Было сообщение об 1 случае злокачественного новообразования в контрольной группе 77 пациентов (медиана длительности последующего наблюдения 0.8 лет, частота 1.3% (95% ДИ 0.03-7%)). Большинство злокачественных новообразований диагностировались в легких или голове и шее.

В пострегистрационном периоде сообщались редкие случаи гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом, получавших Ремикейд®, большинство пациентов были подростками или молодыми взрослыми мужского пола.

Сердечно-сосудистая недостаточность

Во II фазе клинических исследований препарата Ремикейд® у больных с застойной сердечной недостаточностью было отмечено увеличение смертности в связи с нарастанием сердечной недостаточности на фоне терапии препаратом Ремикейд®, особенно при применении в повышенной дозе 10 мг/кг (двукратное превышение максимальной рекомендованной терапевтической дозы). В данном исследовании 150 пациентов с застойной сердечной недостаточностью класса III-IV по NYHA (фракция выброса левого желудочка ≤ 35%) получали 3 инфузии препарата Ремикейд® 5 мг/кг, 10 мг/кг или плацебо в течение 6 недель. На 38 неделе 9 из 101 пациента, получавших препарат (2 пациента, получавших 5 мг/кг, 7-10 мг/кг) умерло, по сравнению с одной смертью в группе плацебо (49 пациентов).

В постмаркетинговой практике также сообщалось о случаях нарастания сердечной недостаточности на фоне применения препарата Ремикейд® при наличии или отсутствии дополнительных факторов. Кроме того, имелись редкие сообщения о впервые выявленной сердечной недостаточности, в т.ч. у пациентов, не имевших ранее заболеваний сердечно-сосудистой системы. Некоторые из этих пациентов были в возрасте до 50 лет.

Изменения со стороны печени и желчевыводящих путей

В клинических исследованиях у больных на фоне лечения препаратом Ремикейд® наблюдалось слабое или умеренное повышение активности АЛТ и АСТ без развития выраженного повреждения печени. Наблюдалось повышение АЛТ до уровня, равного или превышающего 5-кратное значение ВГН (таблица 2). Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ в большей степени, чем АСТ) отмечалось чаще в группе больных, получавших Ремикейд®, чем в контрольной группе. Это отмечалось как в случае применения препарата Ремикейд® в качестве монотерапии, так и при его применении в комбинации с другими иммунодепрессантами. В большинстве случаев повышение активности аминотрансфераз было преходящим, однако у небольшого числа пациентов это повышение было более продолжительным. В целом, повышение активности АЛТ и АСТ протекало бессимптомно, при этом уменьшение или возврат к исходному уровню этих показателей происходил независимо от того, продолжалось или прекращалось лечение препаратом Ремикейд®, или менялась сопутствующая терапия.

В пострегистрационном периоде имелись очень редкие сообщения о появлении желтухи и гепатита, в некоторых случаях имеющего признаки аутоиммунного гепатита, у пациентов, получавших Ремикейд®.

Таблица 2. Соотношение пациентов с повышением активности АЛТ в клинических исследованиях

Количество пациентов[3]		Медиана последующего наблюдения (недели)[4]		≥ 3 ВГН		≥ 5 ВГН	
плацебо	инфликсимаб	плацебо	инфликсимаб	плацебо	инфликсимаб	плацебо	инфликсимаб
Ревматоидный артрит[1]							
375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Болезнь Крона[2]							
324	1034	53.7	54.0	2.2 %	4.9%	0.0%	1.5%
Болезнь Крона у детей							
-	139	-	53.0	-	4.4%	-	1.5%
Язвенный колит							
242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Язвенный колит у детей							
-	60	-	49.4	-	6.7%	-	1.7%
Анкилозирующий спондилит							
76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Псориатический артрит							
98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Псориаз (бляшечный)							
281	1175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

[1] Пациенты группы плацебо получали метотрексат, пациенты группы инфликсимаба получали инфликсимаб и метотрексат.

[2] Пациенты группы плацебо двух клинических исследований III фазы болезни Крона (ACCENT I и ACCENT II) получали инфликсимаб в дозе 5 мг/кг в начале исследования и получали плацебо в поддерживающую стадию. Данные пациентов, которых рандомизировали в группу плацебо на поддерживающей стадии и в дальнейшем перевели в группу инфликсимаба, при анализе активности АЛТ учитывали как группу инфликсимаба. В клиническом исследовании фазы 3b SONIC пациенты группы плацебо в дополнение к инфузиям плацебо получали азатиоприн 2.5 мг/кг/сут в качестве активного контроля.

[3] Количество пациентов, у которых оценивали активность АЛТ.

[4] Медиана последующего наблюдения основана на количестве пациентов, получавших терапию.

Антинуклеарные антитела/антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК)

По данным клинических исследований приблизительно у половины от числа пациентов, получавших инфликсимаб, и примерно у 1/5 от числа пациентов, получавших плацебо, не имевших антинуклеарных (антиядерных) антител до терапии, на фоне терапии антинуклеарные антитела стали выявляться. Антитела к нативной дсДНК стали выявляться приблизительно у 17% пациентов, получавших инфликсимаб, и не выявлялись у пациентов, получавших плацебо. При заключительном обследовании у 57% пациентов, получавших инфликсимаб, обнаруживались антитела к дсДНК. Тем не менее, сообщения о развитии волчанки или волчаночноподобного синдрома были нечастыми.

Пациенты детского возраста

Пациенты детского возраста с болезнью Крона

Следующие нежелательные явления отмечались чаще у детей, чем у взрослых пациентов с болезнью Крона (данные исследования REACH): анемия (10.7%), кровь в стуле (9.7%), лейкопения (8,7%), приливы (8.7%), вирусные инфекции (7.8%), нейтропения (6.8%), переломы костей (6.8%), бактериальные инфекции (5.8%), аллергические реакции со стороны дыхательных путей (5.8%).

Инфузионные реакции

По данным исследования REACH, у 17.5% рандомизированных пациентов наблюдалась одна или более инфузионная реакция. Серьезные инфузионные реакции отсутствовали, у 2 пациентов в исследовании были отмечены несерьезные анафилактические реакции.

Иммуногенность

Антитела к инфликсимабу были обнаружены у 3 пациентов детского возраста (2.9%).

Инфекции

Присоединение инфекции отмечено у 56.3% пациентов, рандомизированных в исследовании REACH. В исследовании REACH инфекции чаще встречались у пациентов, получавших инфузии препаратом Ремикейд® с интервалом 8 недель, чем у пациентов, получавших инфузии препарата Ремикейд® с интервалом 12 недель (73.6% и 38% соответственно). При этом серьезные инфекции были отмечены у 3 пациентов из группы с 8-недельным интервалом терапии и у 4 пациентов из группы с 12-недельным интервалом терапии. Наиболее частыми инфекционными осложнениями были инфекции верхних дыхательных путей и фарингит, наиболее частым серьезным инфекционным осложнением был абсцесс. Было отмечено три случая пневмонии (1 серьезный), 2 случая выявления вируса Herpes zoster (оба несерьезные).

Пациенты детского возраста с язвенным колитом

В целом частота побочных реакций в клиническом исследовании (C0168T72) у пациентов детского возраста с язвенным колитом была сопоставима с частотой в клинических исследованиях (АСТ 1 и АСТ 2) у взрослых. В исследовании C0168T72 наиболее часто зарегистрированными побочными реакциями были инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, боль в животе, лихорадка и головная боль. Наиболее частой побочной реакцией было ухудшение течения язвенного колита, частота которого была выше в группе пациентов, получавших препарат каждые 12 недель по сравнению с режимом каждые 8 недель.

Инфузионные реакции

Зарегистрирована одна или более инфузионная реакция у 8 из 60 пациентов (13.3%), в т.ч. у 4 из 22 пациентов (18.2%) в группе поддерживающей терапии каждые 8 недель и у 3 из 23 (13%) пациентов каждые 12 недель. Серьезных инфузионных реакций зарегистрировано не было, все реакции были легкие или средние по интенсивности.

Иммуногенность

Антитела к инфликсимабу определялись у 4 (7.7%) пациентов до 54 недели.

Инфекции

В исследовании C0168T72 инфекции зарегистрированы у 31 из 60 пациентов (51.7%), при этом парентеральная или пероральная антимикробная терапия потребовалась 22 (36.7%) пациентам. Частота инфекций у пациентов детского возраста с язвенным колитом в исследовании C0168T72 была сопоставима с таковой у пациентов детского возраста с болезнью Крона (исследование REACH), но при этом была несколько выше, чем у взрослых пациентов (исследования АСТ 1 и АСТ 2). В целом частота инфекций в исследовании C0168T72 в группе поддерживающей терапии каждые 8 недель составляла 59%, в группе поддерживающей терапии каждые 12 недель – 60.9%.

Наиболее часто регистрируемыми побочными реакциями со стороны дыхательной системы были инфекции верхних дыхательных путей (12%) и фарингиты (8%). Серьезные инфекции наблюдались у 12% пациентов, получавших терапию.

В данном исследовании пациентов в возрасте от 12 до 17 лет было больше, чем пациентов в возрасте от 6 до 11 лет (45 из 60 (75%) и 15 из 60 (25%) соответственно). Несмотря на то что, количество пациентов в каждой подгруппе слишком мало, чтобы сделать определенные выводы о влиянии возраста на безопасность, количество случаев серьезных побочных реакций и прекращения терапии в связи с побочными реакциями было больше в группе более молодых пациентов. Несмотря на то, что количество пациентов с инфекциями было также больше в группе более молодых пациентов, количество серьезных инфекций было сопоставимо в обеих группах. В целом количество побочных реакций и инфузионных реакций было сопоставимо в обеих возрастных группах.

Данные пострегистрационного периода

В пострегистрационный период спонтанные серьезные побочные реакции у пациентов детского возраста включали случаи злокачественных новообразований (в т.ч. гепатолиенальную Т-клеточную лимфому), преходящие нарушения печеночных ферментов, волчаночноподобный синдром и появление аутоантител.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

В клинических исследованиях ревматоидного артрита среди пациентов, получавших метотрексат и инфликсимаб, частота серьезных инфекций (11.3%) у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) была выше, чем у пациентов младше 65 лет (4.6%). Среди пациентов, получавших только метотрексат, частота серьезных инфекций у пожилых пациентов составляла 5.2%, у пациентов младше 65 лет – 2.7%.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к инфликсимабу, другим мышиным белкам, а также к любому из компонентов препарата;
- тяжелый инфекционный процесс (например, сепсис, абсцесс, туберкулез, оппортунистические инфекции);
- сердечная недостаточность средней или тяжелой степени (III-IV функциональные классы по NYHA);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- детский возраст до 6 лет (при болезни Крона и язвенном колите).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Имеющийся клинический опыт ограничен, и для исключения возможного риска применение инфликсимаба не рекомендуется при беременности.

Женщины детородного возраста при проведении лечения препаратом Ремикейд® и в течение, по крайней мере, 6 мес после его окончания должны использовать надежные методы контрацепции.

Данные, полученные у примерно 450 пациенток, получавших инфликсимаб при беременности (в т.ч. около 230 в I триместре), не указывают на возможность развития непредвиденных эффектов на исход беременности.

В результате ингибирования ФНОα прием инфликсимаба при беременности может повлиять на нормальный иммунный ответ новорожденного. По данным исследований токсичности у мышей при применении аналогичного антитела (селективно ингибирующего активность мышиного ФНОα) не было выявлено признаков токсичности для беременных самок, эмбриотоксичности или тератогенности.

Инфликсимаб проникает через плацентарный барьер и обнаруживается в сыворотке крови новорожденных в течение 6 месяцев после инфузии инфликсимаба беременной пациентке. Следовательно, у таких детей может быть повышен риск развития инфекции, и использование живых вакцин у них не рекомендуется в течение 6 месяцев после последней инфузии инфликсимаба матери при беременности.

Неизвестно, выделяется ли инфликсимаб с грудным молоком у человека и абсобируется ли после приема внутрь. Т.к. иммуноглобулины человека экскретируются с грудным молоком, женщине не следует кормить грудью в течение как минимум 6 месяцев после введения инфликсимаба.

Данные исследований недостаточны для заключения о влиянии инфликсимаба на фертильность и репродуктивную функцию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Введение инфликсимаба может быть связано с развитием острых инфузионных реакций, включая анафилактический шок и реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Острые инфузионные реакции, включая анафилактические, могут развиться во время (в течение нескольких секунд) или в течение нескольких часов после инфузии. При появлении острой реакции проведение инфузии следует немедленно прекратить. При проведении инфузии должны быть доступны средства неотложной помощи (такие как адреналин, антигистаминные средства, гидрокортизон и/или ИВЛ). Допускается предварительное введение антигистаминных средств, гидрокортизона и/или парацетамола для предотвращения легких и преходящих эффектов.

Возможно образование антител к инфликсимабу, что может быть связано с увеличением частоты инфузионных реакций. Небольшая часть инфузионных реакций были серьезными аллергическими реакциями. Наблюдалась связь между образованием антител к инфликсимабу и уменьшением длительности ответа на лечение. Совместное применение с иммуномодуляторами было связано с уменьшением числа случаев образования антител к инфликсимабу и уменьшением частоты инфузионных реакций. Эффект совместной терапии с иммуномодуляторами был более выражен у пациентов, получавших эпизодическое лечение, чем у пациентов на поддерживающей терапии. У пациентов, прекративших использование иммуносупрессантов до или во время терапии препаратом Ремикейд®, риск образования антител повышен. Антитела к инфликсимабу не всегда могут быть обнаружены в образцах сыворотки. При развитии серьезной реакции необходимо назначить симптоматическое лечение, последующие инфузии препарата Ремикейд® проводить не следует. В клинических исследованиях сообщалось о случаях развитии реакций гиперчувствительности замедленного типа. Имеющиеся данные позволяют предположить, что увеличение интервала без введения препарата Ремикейд® увеличивает риск развития реакций гиперчувствительности замедленного типа. Пациентам следует сразу же обратиться за медицинской помощью при развитии любой побочной реакции. При возобновлении лечения у пациентов после длительного перерыва следует тщательно наблюдать за признаками и симптомами реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Инфекции

До и во время терапии и после ее окончания за пациентом следует вести тщательное наблюдение на предмет выявления признаков возможной инфекции, включая туберкулез. Поскольку выведение инфликсимаба происходит в течение 6 месяцев, следует проводить наблюдение за пациентом в течение этого периода. Терапию препаратом Ремикейд® следует прекратить в случае развития у пациента серьезной инфекции или сепсиса.

Следует проявлять осторожность при применении препарата Ремикейд® у пациентов с хроническими инфекциями или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, в т.ч. получающих сопутствующую терапию иммунодепрессантами. Пациентам следует избегать воздействия возможных факторов риска развития инфекций.

ФНОα является медиатором воспаления и модулятором клеточного иммунитета. Экспериментальные исследования показали, что ФНОα необходим для очистки от внутриклеточных инфекций. Клинический опыт показывает, что иммунологическая защита против инфекций может быть скомпрометирована у некоторых пациентов, получающих лечение инфликсимабом.

Следует иметь в виду, что супрессия ФНОα может маскировать такие симптомы инфекции, как лихорадка. Раннее распознавание атипичных клинических проявлений серьезных инфекций и типичных клинических проявления редких и нетипичных инфекций критично для сокращения отсрочки диагностики и лечения.

Пациенты, получающие терапию ингибиторами ФНО, подвержены большему риску развития серьезных инфекций.

Туберкулез, бактериальные инфекции, включая сепсис и пневмонию, инвазивные грибковые, вирусные или другие оппортунистические инфекции наблюдались у пациентов, получавших инфликсимаб. Некоторые из этих инфекций были с летальным исходом, оппортунистические инфекции с уровнем смертности более 5%, о которых сообщалось наиболее часто, включали пневмоцистоцоз, кандидоз, листериоз и аспергиллез.

За пациентами, у которых развилась инфекция во время терапии препаратом Ремикейд®, следует тщательно наблюдать и провести полное диагностическое обследование. Применение препарата Ремикейд® следует прекратить в случае развития у пациента новой серьезной инфекции или сепсиса, назначить антибактериальную или противогрибковую терапию до достижения контроля инфекционного процесса.

Туберкулез

Сообщались случаи развития активного туберкулеза у пациентов, получавших Ремикейд®. Большинство случаев туберкулеза было внелегочными локальными или диссеминироваными.

До начала лечения препаратом Ремикейд® пациента следует внимательно обследовать на предмет выявления как активного, так и латентного туберкулезного процесса. Обследование должно включать в себя тщательный сбор анамнеза, в т.ч. необходимо выяснить, имелось ли заболевание туберкулезом у пациента в прошлом, были ли контакты с больными туберкулезом, а также проводилась или проводится ли терапия иммунодепрессантами. Следует провести необходимые скрининг-тесты (рентгенологическое исследование грудной клетки, туберкулиновая проба). При этом следует учитывать, что у тяжелобольных пациентов и у пациентов с иммуносупрессией может быть получена ложно-отрицательная туберкулиновая проба.

При диагностировании активного туберкулеза нельзя начинать терапию препаратом Ремикейд®.

При подозрении на латентный туберкулез, следует провести консультацию фтизиатра.

Во всех случаях описанных далее, следует тщательно оценить риск/пользу терапии препаратом Ремикейд®.

При диагностировании латентного туберкулеза следует начать соответствующую терапию до начала терапии препаратом Ремикейд®.

У пациентов с несколькими или значительными факторами риска развития туберкулеза, но у которых латентный туберкулез не подтвержден тестом, следует рассмотреть необходимость противотуберкулезной терапии до начала лечения препаратом Ремикейд®.

Следует рассмотреть необходимость использования противотуберкулезной терапии до начала терапии препаратом Ремикейд® у пациентов с активным или латентным туберкулезом, в анамнезе для которых адекватный курс лечения не может быть подтвержден.

Пациентам следует обратиться к врачу при появлении признаков или симптомов туберкулеза (непроходящий кашель, истощение/уменьшение массы тела, субфебрильная лихорадка) во время или после терапии препаратом Ремикейд®.

Инвазивные грибковые инфекции

В группе пациентов, получавших Ремикейд®, подозрение на инвазивные грибковые инфекции, такие как аспергиллез, кандидоз, пневмоцистоз, гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, должно всегда возникать при развитии у пациента серьезного системного заболевания; на ранней стадии следует провести консультацию у специалиста по диагностике и лечению инвазивных грибковых заболеваний при обследовании таких пациентов. Инвазивные грибковые инфекции могут быть представлены диссеминированными, а не локализованными поражениями, а результат анализа на антигены и антитела у некоторых пациентов с активной инфекцией может быть отрицательным. Следует оценить необходимость начала эмпирической противогрибковой терапии до окончания лабораторных исследований, учитывая как риск развития серьезной грибковой инфекции, так и последствия противогрибковой терапии.

Для пациентов, проживавших или посещавших регионы, эндемичные по инвазивным грибковым инфекциям, таким как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, следует тщательно оценить пользу и риск терапии препаратом Ремикейд® до начала лечения этим препаратом.

Свищевая форма болезни Крона

Пациентам с болезнью Крона с острыми гнойными свищами не следует начинать терапию препаратом Ремикейд® до выявления и устранения иного возможного очага инфекции, в особенности абсцесса.

Реактивация вируса гепатита В

Реактивация вируса гепатита В наблюдалась у пациентов хронических носителей вируса, получавших антагонисты ФНО, включая инфликсимаб, в некоторых случаях с летальным исходом. Носителям вируса гепатита В, которым требуется лечение препаратом Ремикейд®, следует тщательно наблюдать за признаками и симптомами активации инфекции на протяжении курса терапии и в течение нескольких месяцев после окончания. Достаточные данные об эффективности сочетанного применения противовирусной терапии (для предотвращения реактивации вируса) и ингибиторов ФНОα у пациентов хронических вирусоносителей отсутствуют.

При реактивации гепатита В терапия препаратом Ремикейд® должна быть прекращена и назначена соответствующая противовирусная терапия.

Нарушения функции печени и желчных путей

В пострегистрационном периоде применения препарата Ремикейд® очень редко наблюдались случаи желтухи и неинфекционного гепатита, иногда с признаками аутоиммунного гепатита. Сообщалось о единичных случаях печеночной недостаточности, приведшей к летальному исходу или потребовавшей пересадку печени. Пациенты с признаками или симптомами нарушения функции печени должны быть обследованы на наличие поражения печени. В случае появления желтухи или повышения активности АЛТ до уровня, превышающего 5-кратное значение ВГН, Ремикейд® следует отменить и провести тщательное исследование возникшего нарушения.

Одновременное применение ингибитора ФНОα и анакинры

Одновременное применение анакинры и другого ингибитора ФНОα (этанерцепта) в клинических исследованиях сопровождалось развитием серьезных инфекций и нейтропении и не привело к дополнительному клиническому эффекту по сравнению с монотерапией этанерцептом. Ввиду характера побочных реакций, наблюдаемых при одновременной терапии анакинрой и этанерцептом, аналогичные виды токсичности могут возникать при комбинированной терапии анакинрой и другими ингибиторами ФНОα. В связи с этим одновременное применение препарата Ремикейд® и анакинры не рекомендуется.

Одновременное применение ингибитора ФНОа и абатацепта

В клинических исследованиях сочетанное применение ингибиторов ФНО и абатацепта было связано с повышенным риском развития инфекций, включая серьезные инфекции, по сравнению с применением только одних ингибиторов ФНО, без усиления клинического эффекта. Одновременное применение препарата Ремикейд® и абатацепта не рекомендуется.

Одновременное применение с другими биологическими препаратами

Недостаточно данных относительно совместного применения инфликсимаба и других биологических препаратов, предназначенных для применения по тем же показаниям. Одновременное применение инфликсимаба с данными препаратами не рекомендуется в виду возможного увеличения риска развития инфекций и другого возможного фармакологического взаимодействия.

Перевод с другого биологического препарата

Следует проявлять осторожность при переводе пациента с одного биологического препарата на другой, т.к. перекрестная биологическая активность может увеличить риск развития побочных реакций, в т.ч. инфекций.

Вакцинация

В настоящее время не имеется сведений о том, как реагируют на вакцинацию живыми вакцинами или на вторичную передачу инфекции живыми вакцинами пациенты, получающие анти-ФНО терапию. Не рекомендуется применять у таких пациентов живые вакцины.

Аутоиммунные процессы

В редких случаях относительный дефицит ФНОα, вызванный анти-ФНО терапией, может инициировать развитие аутоиммунного процесса. При появлении симптомов волчаночноподобного синдрома на фоне препаратом Ремикейд® и при положительных тестах на антитела к двуспиральной ДНК, терапию препаратом Ремикейд® следует прекратить.

Неврологические нарушения

Применение ингибиторов ФНО, включая инфликсимаб, в редких случаях сопровождалось появлением или нарастанием клинических и/или рентгенологических симптомов демиелинизирующих заболеваний ЦНС (включая рассеянный склероз) и периферической нервной системы, включая синдром Гийена-Барре. У пациентов с существующими или недавно появившимися демиелинизирующими заболеваниями необходимо тщательно взвешивать пользу и риск терапии ингибиторами ФНО перед назначением препарата Ремикейд®. В случае развития таких заболеваний терапия препаратом Ремикейд® должна быть прекращена.

Злокачественные опухоли и лимфопролиферативные нарушения

При проведении клинических исследований с применением ингибиторов ФНО отмечено более частое развитие лимфомы у пациентов, получающих ингибитор ФНО, чем у пациентов контрольной группы.

В клинических исследованиях препарата Ремикейд® по всем одобренным показаниям возникновение лимфомы отмечалось редко, хотя и чаще, чем ожидается в целом у населения. В пострегистрационный период сообщалось о развитии лейкозов у пациентов, получавших ингибиторы ФНО. Т.к. риск развития лимфомы и лейкемии повышен у пациентов с ревматоидным артритом с затянувшимся, высокоактивным воспалительным заболеванием, то оценка риска затруднена.

В клинических исследованиях по изучению применения препарата Ремикейд® при возможном новом показании – ХОБЛ (тяжелой и средней степени тяжести) – у пациентов-курильщиков (или бывших курильщиков) частота развития новообразований была выше в группе пациентов, получавших Ремикейд®, чем в контрольной группе. Следует проявлять осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам, у которых повышен риск развития злокачественных новообразований в связи с курением.

По имеющимся данным, риск развития лимфом или других злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО не может быть исключен. Следует проявлять осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам с злокачественными новообразованиями в анамнезе или при продолжении терапии у пациентов с развившимся злокачественными новообразованиями.

Следует так же проявлять осторожность у пациентов с псориазом или получавших интенсивную терапию иммунодепрессантами или длительную ПУФА-терапию в анамнезе.

В ходе пострегистрационных исследований сообщались случаи образования злокачественных опухолей, некоторые с летальным исходом, среди детей, подростков и совершеннолетних молодых людей (в возрасте до 22 лет), которые получали ингибиторы ФНО (начало терапии в возрасте ≤18 лет), включая Ремикейд®. Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включающим злокачественные опухоли, обычно связываемые с иммуносупрессией. Риск развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен.

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о редких случаях развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы при терапии ингибиторами ФНО, включая инфликсимаб. Этот редкий вид Т-клеточной лимфомы характеризуется очень агрессивным течением заболевания и обычно заканчивается летальным исходом. Все случаи при терапии препаратом Ремикейд® зарегистрированы у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, большинство из них сообщались у подростков или молодых взрослых мужского пола. Все зарегистрированные случаи развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы отмечены у пациентов, одновременно получавших азатиоприн или 6-меркаптопурин. Следует тщательно оценить возможный риск одновременного применения азатиоприна или 6-меркаптопурина и препарата Ремикейд®. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Ремикейд®, не может быть исключен.

Сообщались случаи развития карциномы Меркеля и меланомы у пациентов, получавших ингибиторы ФНОα, включая инфликсимаб. Рекомендуется проводить периодический осмотр кожных покровов у пациентов, особенно у пациентов с наличием факторов риска развития злокачественных новообразований кожи.

Всех пациентов с язвенным колитом, у которых повышен риск развития дисплазии или карциномы ободочной кишки (например, у пациентов с затянувшимся язвенным колитом или первичным склерозирующим холангитом), или у которых данные заболевания ранее диагностировали, следует регулярно наблюдать по поводу дисплазии до и после терапии. Наблюдение должно включать колоноскопию и биопсию в зависимости от принятых рекомендаций. Неизвестно, влияет ли терапия инфликсимабом на риск развития дисплазии или рака ободочной кишки.

Т.к. возможность увеличения риска развития злокачественных новообразований у пациентов с впервые диагностированной дисплазией, получавших терапию препаратом Ремикейд®, не установлена, следует тщательно оценить риск и пользу терапии препаратом Ремикейд® и принять решение о продолжении или прекращении терапии.

Сердечная недостаточность

Ремикейд® следует применять с осторожностью у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (I-II класс по NYHA). Пациенты должны находиться под наблюдением, и в случае возникновения новых или ухудшения имеющихся признаков сердечной недостаточности терапия препаратом Ремикейд® должна быть прекращена.

Гематологические реакции

Имеются сообщения о панцитопении, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, включая Ремикейд®. При появлении симптомов дискразии крови (персистирующая лихорадка, кровоподтеки, кровотечения, бледность) всем пациентам требуется немедленное обследование. В случае выраженных гематологических нарушений терапию препаратом Ремикейд® должна быть прекращена.

Другие

Данные по безопасности применения препарата Ремикейд® у пациентов, у которых было проведено хирургическое вмешательство, в т.ч. артропластика, ограничены. При планировании операций необходимо учитывать длительный $T_{1/2}$ инфликсимаба. При выполнении операций пациентам, получающим терапию препаратом Ремикейд®, необходим тщательный мониторинг инфекций и своевременная терапия в случае их возникновения.

Отсутствие ответа на терапию болезни Крона может указывать на наличие фиксированной фибротической стриктуры, которая может потребовать хирургического лечения. Имеющиеся данные позволяют предположить, что инфликсимаб не способствует ухудшению или образованию стриктуры.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)

Частота серьезных инфекций у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) была выше, чем у пациентов младше 65 лет. Часть из этих инфекций привела к летальному исходу. При терапии пожилых пациентов следует особенно тщательно контролировать риск развития инфекций.

Пациенты детского возраста

В клинических исследованиях *инфекции* у пациентов детского возраста встречались чаще, чем у взрослых.

Пациентам рекомендуется по возможности пройти полную *вакцинацию* в соответствии с текущим календарем профилактических прививок до начала терапии препаратом Ремикейд®.

В ходе пострегистрационных исследований сообщались случаи образования *злокачественных опухолей*, некоторые с летальным исходом, среди детей, подростков, совершеннолетних молодых людей (в возрасте до 22 лет), которые получали ингибиторы ФНО (начало терапии в возрасте ≤18 лет), включая Ремикейд®. Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включающим злокачественные опухоли, обычно связываемые с иммуносупрессией. Риск развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, не может быть исключен.

В пострегистрационном периоде были получены сообщения о редких случаях развития *гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы* при терапии ингибиторами ФНО, включая инфликсимаб. Этот редкий вид Т-клеточной лимфомы характеризуется очень агрессивным течением заболевания и обычно заканчивается летальным исходом. Все случаи при терапии препаратом Ремикейд® зарегистрированы у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, большинство из них встречались у подростков или молодых взрослых мужского пола. Все зарегистрированные случаи развития гепатолиенальной Т-клеточной лимфомы отмечены у пациентов, одновременно получавших азатиоприн или 6-меркаптопурин. Следует тщательно оценить возможный риск одновременного применения азатиоприна или 6-меркаптопурина и препарата Ремикейд®. Риск развития гепатолиенальной лимфомы у пациентов, получающих препарат Ремикейд®, не может быть исключен.

Лечение препаратом Ремикейд® **детей и подростков в возрасте до 17 лет** включительно с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом или псориазом, а также лечение **детей в возрасте до 6 лет** с болезнью Крона или язвенным колитом не изучено. До получения данных о безопасности и эффективности препарата Ремикейд® применять препарат по этим показаниям в соответствующих возрастных группах не следует

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Ремикейд® может оказывать незначительное влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. После введения препарата возможно головокружение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Однократное введение препарата Ремикейд® в дозе 20 мг/кг не вызвало токсического эффекта. Клинических данных о передозировке не имеется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальных исследований взаимодействия не проводили.

У пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и болезнью Крона одновременное применение метотрексата или других иммуномодуляторов снижает образование антител к инфликсимабу и повышает концентрацию последнего в плазме. Однако в связи с ограничениями метода, используемого для определения концентрации инфликсимаба и антител к инфликсимабу в сыворотке крови, результаты не являются однозначными.

Кортикостероиды не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику инфликсимаба.

Не рекомендуется одновременное применение препарата Ремикейд® с другими биологическими препаратами, применяемыми по тем же показаниям, в т.ч. с анакинрой и абатацептом.

Не рекомендуется одновременное применение живых вакцин и препарата Ремикейд®.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 3 года.

Препарат следует транспортировать при температуре от 2° до 8°С. Допускается транспортировка при температуре до 25°С в течение не более 48 ч.

Неиспользованная часть инфузионного раствора подлежит уничтожению.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД

Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

Указатель кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

РЕНАГЕЛЬ® (RENAGEL)

SEVELAMER

зарегистрировано
GENZYME EUROPE B.V. (Нидерланды)
произведено
GENZYME IRELAND Limited (Ирландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой почти белого цвета, овальные, на одной стороне напечатано черными чернилами "Renagel 800".

	1 таб.
севеламер	800 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, стеариновая кислота, вода очищенная.

Состав оболочки: гипромеллоза низкомолекулярная E5, гипромеллоза высокомолекулярная E15, моноглицериды диацетилированные, вода очищенная.

Состав черных чернил: железа оксид черный (E172), гипромеллоза (E464), изопропанол, пропиленгликоль, вода очищенная.

180 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

Ренагель
севеламер
genzyme
Ренагель

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения гиперфосфатемии. Севеламер – не всасывающийся из ЖКТ полимер поли(аллиламина гидрохлорид). Связывая фосфаты в пищеварительном тракте, снижает концентрацию фосфатов в сыворотке крови.

Севеламер не содержит кальций, поэтому при применении препарата частота эпизодов развития гиперкальциемии ниже по сравнению с таковой у пациентов, получающих кальцийсодержащие препараты, связывающие фосфаты. В ходе клинических исследований доказано, что воздействие на уровень фосфора и кальция в крови сохраняется при приеме препарата в течение одного года.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Препарат не всасывается из ЖКТ.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика гиперфосфатемии у взрослых больных с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе;
- гиперфосфатемия у взрослых больных, находящихся на гемодиализе;
- в составе комплексной терапии, направленной на предупреждение поражения костей в связи с заболеванием почек и включающей добавки кальция, 1,25-дигидроксивитамин D_3 или один из его аналогов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая.

Для *пациентов, не получающих средства, связывающие фосфаты*, дозу следует подбирать индивидуально на основании измерения концентрации фосфатов в сыворотке крови, как показано в таблице:

Уровень фосфатов сыворотки крови у больных, не получающих средства, связывающие фосфат	**Начальная доза препарата Ренагель®**
1.76-2.42 ммоль/л (5.5-7.5 мг/дл)	по 800 мг (1 таб.) 3 раза/сут
> 2.42 ммоль/л (>7.5 мг/дл)	по 1600 мг (2 таб.) 3 раза/сут

При применении *в качестве альтернативного препарата, связывающего фосфаты*, Ренагель® следует назначать в эквивалентных дозах в пересчете на 1 мг массы тела в сравнении с кальциевыми препаратами, связывающими фосфаты, которые пациент принимал до этого. Следует тщательно контролировать концентрацию фосфатов в сыворотке крови и подбирать дозу препарата Ренагель® таким образом, чтобы уровень фосфатов в сыворотке крови снижался до 1.76 ммоль/л (5.5 мг/дл) или ниже. До достижения стабильного уровня фосфатов в сыворотке крови последний следует контролировать каждые две или три недели, после этого также следует регулярно контролировать этот показатель.

Доза может варьировать от 800 мг (1 таб.) до 4 г (5 таб.) при каждом приеме пищи. Средняя суточная доза препарата составляет 7 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Приведенные ниже побочные эффекты были отмечены в ходе клинических исследований и расценены как вероятно связанные с применением препарата Ренагель®.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, боль в брюшной полости, запор, диарея, диспепсия; часто – метеоризм.

Со стороны ЦНС: очень часто – головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – артериальная гипотензия, артериальная гипертензия.

Дерматологические реакции: очень часто – зуд; часто – сыпь.

Прочие: часто – боли различной локализации, фарингит.

Большинство этих случаев часто наблюдается у пациентов в 5 стадии хронической почечной недостаточности и не обязательно связаны с применением препарата Ренагель®.

При применении в клинической практике: очень редко – кишечная непроходимость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипофосфатемия;
- кишечная непроходимость;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при воспалительных заболеваниях кишечника, нарушениях моторики ЖКТ (в т.ч. запор), обширных хирургических операциях на ЖКТ в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность препарата Ренагель® у женщин при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не установлена. Ренагель® следует назначать беременным или кормящим женщинам только в случае крайней необходимости после тщательного анализа соотношения ожидаемой пользы терапии для матери и потенциального риска для плода или грудного ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не обнаружено эмбриотоксических или фетотоксических эффектов севеламера.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, эффективность и безопасность препарата не изучалась.

Поскольку данные о применении севеламера в течение более 1 года в настоящее время отсутствуют, нельзя полностью исключить его возможную абсорбцию и накопление при длительном приеме.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность препарата у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки не описано.

При приеме здоровыми добровольцами препарата в суточной дозе до 14 г (эквивалентно 17 таблеткам по 800 мг) в течение 8 дней нежелательных эффектов не отмечено.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследований по лекарственному взаимодействию у пациентов, находящихся на гемодиализе не проводилось.

В исследованиях лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев Ренагель® не оказывал влияния на биодоступность дигоксина, варфарина, эналаприла и метопролола. Биодоступность ципрофлоксацина уменьшалась примерно на 50% при совместном применении с Ренагелем в исследовании разовой дозы. Поэтому Ренагель® не следует назначать одновременно с ципрофлоксацином.

Ренагель® может оказывать влияние на биодоступность других лекарственных средств. При назначении любого лекарственного средства, для которого уменьшение биодоступности может быть клинически значимым и влиять на безопасность или эффективность, его следует принимать не менее чем за 1 ч до или через 3 ч после приема Ренагеля; если это не удается, то врач должен контролировать концентрацию в плазме крови одновременного применяемого препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в плотно закрытом флаконе, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

РЕНЕЛЬ® (RENEEL®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки подъязычные гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, иногда с желтоватыми, коричневатыми или сероватыми вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; без запаха.

	1 таб.
Alumina (алюмина) D12	75 мг
Berberis vulgaris (берберис вульгарис) D2	15 мг
Acidum nitricum (ацидум нитрикум) D4	30 мг
Cantharis (кантарис) D5	30 мг
Plumbum aceticum (плюмбум ацетикум) D6	30 мг
Pareira brava (парейра брава) D3	30 мг
Sabal serrulatum (сабаль серрулятум) D2	30 мг
Causticum Hahnemanni (каустикум Ганеманни) D4	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

⭐РЕННИ® (RENNIE®)

CALCIUM CARBONATE, MAGNESIUM CARBONATE

зарегистрировано
БАЙЕР ЗАО (Россия)
произведено
DELPHARM GIALLARD (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки жевательные*** белого цвета с кремоватым оттенком, квадратные, с вогнутыми поверхностями, с гравировкой "Rennie" с обеих сторон, с запахом ментола.

	1 таб.
кальция карбонат	680 мг
магния гидроксикарбонат	80 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 475 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 20 мг, крахмал картофельный – 13 мг, тальк – 33.14 мг, магния стеарат – 10.66 мг, парафин жидкий легкий – 5 мг, ароматизатор ментоловый (масло мяты перечной, мальтодекстрин, гуммиарабик, кремния диоксид) – 13 мг, ароматизатор лимонный (масло лимонное, мальтодекстрин, вода) – 0.2 мг.

6 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (16) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки жевательные (апельсиновые)*** белого цвета с кремоватым оттенком, квадратные, с вогнутыми поверхностями, с гравировкой "RENNIE" с обеих сторон, с запахом апельсина.

	1 таб.
кальция карбонат	680 мг
магния гидроксикарбонат	80 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 475 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 20 мг, крахмал картофельный – 13 мг, тальк – 33.14 мг, магния стеарат – 10.66 мг, парафин жидкий – 5 мг, ароматизатор апельсиновый (масло апельсиновое, мальтодекстрин, вода очищенная) – 35.2 мг, натрия сахаринат – 2 мг.

6 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (16) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки жевательные без сахара (мятные)*** белого цвета с кремоватым оттенком, квадратные, с вогнутыми поверхностями, с гравировкой "RENNIE" с обеих сторон, с запахом мяты.

	1 таб.
кальция карбонат	680 мг
магния гидроксикарбонат	80 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 400 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 20 мг, крахмал картофельный – 13 мг, тальк – 35.5 мг, магния стеарат – 10.7 мг, парафин жидкий – 5 мг, ароматизатор мятный – 10 мг, натрия сахаринат – 0.8 мг.

6 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (16) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

24
Ренни®
МЕНТОЛОВЫЙ
BAYER

24
Ренни®
АПЕЛЬСИНОВЫЙ
BAYER

24
Ренни®
МЯТНЫЙ
без сахара
BAYER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антацидный препарат. Содержит кальция карбонат и магния карбонат, которые обеспечивают быструю и продолжительную нейтрализацию избыточной соляной кислоты желудочного сока, тем самым оказывая защитное действие на слизистую оболочку желудка.

Достижение терапевтического эффекта в течение 3-5 мин обусловлено хорошей растворимостью таблеток и высоким содержанием кальция.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

В результате взаимодействия Ренни® с желудочным соком в желудке образуются растворимые соли кальция и магния. Степень абсорбции кальция и магния из этих соединений зависит от дозы препарата. Максимальная абсорбция – 10% кальция и 15-20% магния.

Выведение

Небольшое количество абсорбированного кальция и магния выводится почками. В кишечнике из растворимых солей образуются нерастворимые соединения, которые экскретируются с калом.

ПОКАЗАНИЯ

- симптомы, связанные с повышенной кислотностью желудочного сока и рефлюкс-эзофагитом: изжога, кислая отрыжка, периодические боли в области желудка, чувство переполнения или тяжести в эпигастральной области, диспепсия (в т.ч. вызванная погрешностями в диете, приемом лекарственных препаратов, злоупотреблением алкоголем, кофе, никотином);
- диспепсия беременных.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет при появлении симптомов 1-2 таб. следует разжевать (или держать во рту до полного растворения). При необходимости можно повторить прием препарата через 2 ч. Максимальная суточная доза – 11 таб.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: возможны сыпь, отек Квинке, анафилактические реакции.

При соблюдении рекомендованных доз препарат хорошо переносится.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность тяжелой степени;
- гиперкальциемия;
- гипофосфатемия;
- нефрокальциноз;
- детский возраст до 12 лет;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток жевательных);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При применении в рекомендованных дозах препарат не представляет опасности для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении препарата пациентам с нарушением функции почек следует регулярно контролировать концентрацию магния, фосфора и кальция в сыворотке крови.

Пациентам с нарушением функции почек не рекомендуется принимать препарат длительно в высоких дозах.

Применение Ренни® в высоких дозах может увеличить риск образования камней в почках.

Каждая таблетка жевательная/таблетка жевательная (апельсиновая) содержит 475 мг сахарозы.

1 таблетка Ренни® без сахара (мятная) содержит 400 мг сорбитола и может назначаться пациентам с сахарным диабетом.

В случае неэффективности лечения пациент должен обратиться к врачу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не влияет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Длительное применение препарата в высоких дозах у пациентов с нарушениями функции почек может вызвать гипермагниемию, гиперкальциемию, алкалоз, которые могут проявляться тошнотой, рвотой, мышечной слабостью. В этом случае следует отменить препарат, пациенту необходимо обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Изменение кислотности желудочного сока, вызванное приемом антацидов, может привести к снижению скорости и степени всасывания других препаратов, принимаемых одновременно, поэтому лекарственные препараты следует принимать за 1-2 ч до или после приема антацидов.

При одновременном применении антациды снижают абсорбцию антибиотиков тетрациклинового ряда, фторхинолонов, сердечных гликозидов, левотироксина, препаратов железа, фосфатов, фторидов.

При одновременном применении с тиазидными диуретиками следует регулярно контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности: для таблеток жевательных – 5 лет, для таблеток жевательных (апельсиновые) и таблеток жевательных без сахара (мятные) – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

РЕТИНАЛАМИН® (RETINALAMIN)

зарегистрировано и произведено
ГЕРОФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/м и парабульбарного введения в виде порошка или пористой массы белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 фл.
комплекс водорастворимых полипептидных фракций сетчатки глаза скота	5 мг

Вспомогательные вещества: глицин – 17 мг (стабилизатор).

Флаконы (10) – пачки картонные.

РЕТИНАЛАМИН®
Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и парабульбарного введения
10 флаконов по 5 мг
ГЕРОФАРМ
ЛС-000884
РЕТИНАЛАМ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор репарации тканей. Ретиналамин® – комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Да.

Препарат оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток при дистрофических изменениях, ускоряет восстановление световой чувствительности сетчатки. Нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления местной воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы при заболеваниях и травмах сетчатки.

Механизм действия Ретиналамина определяется его метаболической активностью: препарат улучшает метаболизм тканей глаза и нормализует функции клеточных мембран, улучшает внутриклеточный синтез белка, регулирует процессы перекисного окисления липидов, способствует оптимизации энергетических процессов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Состав Ретиналамина, действующее вещество которого является комплексом полипептидных фракций, не позволяет произвести обычный фармакокинетический анализ его компонентов.

ПОКАЗАНИЯ

- компенсированная первичная открытоугольная глаукома;
- диабетическая ретинопатия;
- центральная дистрофия сетчатки воспалительного и травматического генеза;
- центральная дистрофия сетчатки;
- миопическая болезнь (в составе комплексной терапии);
- центральная и периферическая тапеторетинальная абиотрофия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым при *диабетической ретинопатии, центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абиотрофии* – парабульбарно или в/м по 5-10 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 5-10 дней; при необходимости повторяют через 3-6 мес.

При *компенсированной первичной открытоугольной глаукоме* – парабульбарно или в/м по 5 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 10 дней; при необходимости повторяют через 3-6 мес.

При *миопической болезни* – парабульбарно по 5 мг 1 раз/сут. Курс лечения – 10 дней. Рекомендуется в сочетании с ангиопротекторными средствами и витаминами группы B.

Препарат растворяют в 1-2 мл воды для инъекций, 0.9% раствора натрия хлорида или 0.5% раствора прокаина (новокаина), направляя иглу к стенке флакона во избежание пенообразования.

Детям в возрасте 1-5 лет при *центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абиотрофии* – парабульбарно или в/м по 2.5 мг 1 раз/сут.

Детям в возрасте 6-18 лет при *центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абиотрофии* парабульбарно или в/м по 2.5-5 мг 1 раз/сут.

Курс лечения – 10 дней; при необходимости повторяют через 3-6 мес.

Препарат растворяют в 1-2 мл 0.9% раствора натрия хлорида, направляя иглу к стенке флакона во избежание пенообразования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сведений о побочных эффектах не поступало.

Возможны аллергические реакции в случае индивидуальной гиперчувствительности к компонентам препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 18 лет – при компенсированной первичной открытоугольной глаукоме, диабетической ретинопатии, миопической болезни (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности);
- возраст до 1 года – при центральной дистрофии сетчатки воспалительного и травматического генеза, центральной и периферической тапеторетинальной абиотрофии;
- индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности (нет данных по эффективности и безопасности).

При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Используйте Ретиналамин® только по назначению врача.

Флакон с растворенным лекарственным препаратом нельзя хранить и использовать после хранения.

Раствор препарата Ретиналамин® не рекомендуется смешивать с другими растворами.

Особенности действия препарата при первом приеме или при его отмене отсутствуют.

В случае пропуска инъекции не рекомендуется вводить двойную дозу, а провести следующую инъекцию как обычно в намеченный день.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов не требуются.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки препарата не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Ретиналамин® не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2° до 20°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕРОФАРМ ООО
197022 Санкт-Петербург
Академика Павлова ул. 5
литер В, помещение 46-Н
Тел./Факс: (812) 703-79-75
Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76

Описание активных веществ
см. Раздел 3

РИГЕВИДОН® (RIGEVIDON®)

ETHINYLESTRADIOL, LEVONORGESTREL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

1 таб.
этинилэстрадиол .... 30 мкг
левоноргестрел .... 150 мкг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид, коповидон, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный, повидон, кармеллоза натрия.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

РИДОНЕКС® (RIDONEX®)

RISPERIDONE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N04" на одной стороне.

1 таб.
рисперидон .... 1 мг

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

Состав пленочной оболочки: опадрай II желтый 85F32072 (железа оксид красный (E172, CI 77491), железа оксид желтый (E172, CI 77492), титана диоксид (E171, CI 77891), тальк, макрогол, поливиниловый спирт).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N05" на одной стороне.

1 таб.
рисперидон .... 2 мг

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

Состав пленочной оболочки: опадрай II желтый 85F32069 (железа оксид красный (E172, CI 77491), железа оксид желтый (E172, CI 77492), титана диоксид (E171, CI 77891), тальк, макрогол, поливиниловый спирт).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N07" на одной стороне.

1 таб.
рисперидон .... 4 мг

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза, магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

Состав пленочной оболочки: опадрай II желтый 85F23450 (железа оксид красный (E172, CI 77491), железа оксид желтый (E172, CI 77492), титана диоксид (E171, CI 77891), тальк, макрогол, поливиниловый спирт).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

РИЗЕНДРОС® (RISENDROS®)

RISEDRONIC ACID

зарегистрировано
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)
произведено
ZENTIVA a.s. (Словацкая Республика)
фасовка и упаковка
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)
или ZENTIVA a.s. (Словацкая Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые.

1 таб.
ризедронат натрия .... 35 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 230.5 мг, кросповидон – 8.0 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 5.57 мг, тальк – 2.388 мг, макрогол 6000 – 0.82 мг, титана диоксид – 1.1 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.02 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.102 мг.

2 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
4 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
4 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
4 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

РИЛЕПТИД® (RILEPTID®)

RISPERIDONE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой светло-зеленого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "E752" на одной стороне и с риской – на другой, без или почти без запаха.

1 таб.
рисперидон .... 2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат.

Состав оболочки: краситель Opadry зеленый (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400, ариавит индигокармин алюминиевый лак, ариавит хинолиновый желтый алюминиевый лак).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой зеленого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "E754" на одной стороне и с риской – на другой, без или почти без запаха.

1 таб.
рисперидон .... 4 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат.

Состав оболочки: краситель Opadry зеленый (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400, ариавит индигокармин алюминиевый лак, ариавит хинолиновый желтый алюминиевый лак).

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

РИМЕКОР (RIMECOR)

TRIMETAZIDINE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые; ядро от белого до почти белого цвета.

1 таб.
триметазидина дигидрохлорид .... 20 мг

Вспомогательные вещества: лудипресс ЛЦЕ – 37 мг (лактозы моногидрат 94.7-98.3%, повидон – 3-4%), лактозы моногидрат – 37 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 3 мг, кроскармеллоза натрия – 2 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 3.306 мг, титана диоксид – 0.716 мг, тальк – 0.254 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 0.716 мг, краситель азорубин (E122) – 0.008 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.
30 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
30 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
60 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Указатель фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

РИМЕКОР МВ (RIMECOR MV)

TRIMETAZIDINE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
ФАРМА СТАРТ ООО (Украина)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, на поперечном разрезе видны два слоя.

1 таб.

триметазидина дигидрохлорид .... 35 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 13.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 21 мг, воск горный гликолиевый (воск монтановый) – 39 мг, сополимер метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида и этилакрилата [1:2:0.1] (Eudragit RS PO) – 40 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав оболочки: – 8 мг (FD&C лак алюминиевый синий №2 – 0.07%, FD&C лак алюминиевый желтый №6 – 0.77%, макрогол (полиэтиленгликоль) – 20.2%, поливиниловый спирт – 40%, лак алюминиевый Понсо 4R – 0.24%, тальк – 14.8%, титана диоксид – 23.92%).

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки контурные ячейковые (6) – пачки картонные.

30 шт. – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.

30 шт. – упаковки контурные ячейковые (2) – пачки картонные.

РИНОМАРИС (RHINOMARIS)

XYLOMETAZOLINE

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный 0.05%*** в виде бесцветного прозрачного раствора без запаха.

10 мл

ксилометазолина гидрохлорид .... 5 мг

Вспомогательные вещества: вода Адриатического моря – 2.46305 г, калия дигидрофосфат – 4.93 мг, вода очищенная – до 10 мл.

10 мл – флаконы пластиковые (1) с дозирующим устройством и распылительной головкой – пачки картонные.

✧ ***Спрей назальный 0.1%*** в виде прозрачного прозрачного раствора без запаха.

10 мл

ксилометазолина гидрохлорид .... 10 мг

Вспомогательные вещества: вода Адриатического моря – 2.4162 г, калия дигидрофосфат – 4.9 мг, вода очищенная – до 10 мл.

10 мл – флаконы пластиковые (1) с дозирующим устройством и распылительной головкой – пачки картонные.

спрей назальный дозированный
РИНО МАРИС
0.05%
не содержит консервантов
10 мл
РИНО МАРИС
0.05%

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сосудосуживающий препарат для интраназального применения. Ксилометазолин оказывает альфа-адреномиметическое действие: вызывает сужение кровеносных сосудов слизистой оболочки носа и устраняет, таким образом, отек и гиперемию слизистой оболочки носоглотки. Облегчает носовое дыхание при рините. В терапевтических концентрациях не раздражает слизистую оболочку, не вызывает гиперемию.

Действие наступает через несколько минут после применения и продолжается в течение 12 ч.

Стерилизованная морская вода, входящая в состав препарата Риномарис, способствует поддержанию нормального физиологического состояния слизистой оболочки полости носа, разжижению слизи и нормализации ее выработки в бокаловидных клетках слизистой оболочки носовой полости.

спрей назальный дозированный
РИНО МАРИС
0,1%
не содержит консервантов
10 мл
РИНО МАРИС
0,1%
10 мл

Микроэлементы улучшают функцию мерцательного эпителия, что позволяет снизить побочные местные реакции, такие как раздражение и/или сухость слизистой оболочки носоглотки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При местном применении препарат практически не абсорбируется. Концентрации активного вещества в плазме крови настолько малы, что их невозможно определить современными аналитическими методами.

ПОКАЗАНИЯ

- острые респираторные заболевания с явлениями ринита (насморка);
- аллергический ринит (поллиноз);
- синусит;
- евстахиит;
- средний отит (для уменьшения отека слизистой оболочки носоглотки);
- подготовка больного к диагностическим манипуляциям в носовых ходах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Риномарис спрей назальный дозированный 0.05%

Детям в возрасте от 2 до 6 лет: по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 1-2 раза/сут.

Детям старше 6 лет: по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 2-3 раза/сут.

Риномарис спрей назальный дозированный 0.1%

Детям старше 6 лет и взрослым: по 1 впрыскиванию в каждую ноздрю 2-3 раза/сут.

Препарат не следует применять чаще 4 раз/сут. Продолжительность курса – не более 5-7 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны дыхательной системы: при частом и/или длительном применении – раздражение и/или сухость слизистой оболочки носоглотки, жжение, покалывание, чиханье, гиперсекреция, отек слизистой оболочки носа.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, тахикардия, аритмии, повышение АД.

Со стороны нервной системы: головная боль, бессонница; при длительном применении в высоких дозах – депрессия.

Прочие: рвота, нарушение зрения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- тахикардия;
- выраженный атеросклероз;
- глаукома;
- атрофический ринит;
- тиреотоксикоз;
- хирургические вмешательства на мозговых оболочках (в анамнезе);
- детский возраст до 6 лет (для спрея назального 0.1%);
- детский возраст до 2 лет (для спрея назального 0.05%);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при сахарном диабете, ИБС.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) препарат следует применять только после тщательной оценки соотношения риска и пользы для матери и плода или грудного ребенка. Не допускается превышения рекомендуемых доз.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед применением необходимо очистить носовые ходы.

Риномарис не следует применять в течение длительного времени, например, при хронических ринитах.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Ксилометазолин в дозах, превышающих рекомендуемые, может влиять на способность к управлению транспортными средствами или оборудованием.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Риномарис несовместим с ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЯДРАН Галенский Лабораторий АО
Представительство в России
119330 Москва
Ломоносовский пр-т 38, оф. 3, 30
Тел./Факс: (495) 970-18-82; 970-18-83

РИНСУЛИН® НПХ (RINSULIN NPH)

HUMAN INSULIN ISOPHANE SUSPENSION

зарегистрировано и произведено
ГЕРОФАРМ-Био ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для п/к введения белого цвета; при стоянии взвесь оседает, образуя осадок; жидкость над осадком прозрачная, бесцветная или почти бесцветная; осадок легко ресуспендируется при осторожном встряхивании.

1 мл

инсулин-изофан
(человеческий генно-инженерный) .... 100 МЕ

Вспомогательные вещества: протамина сульфат – 0.34 мг, метакрезол – 1.6 мг, фенол кристаллический – 0.65 мг, глицерол – 16 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 2.25 мг, вода д/и – до 1 мл.

3 мл – картриджи стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

3 мл – картриджи стеклянные, вмонтированные в пластиковые мультидозовые одноразовые шприц-ручки для многократных инъекций (5) – пачки картонные.

Ринсулин® НПХ
в шприц-ручке РинАстра
100 МЕ/мл
Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)
Суспензия для подкожного введения
5 шприц-ручек по 3 мл
ГЕРОФАРМ
Ринсулин® НПХ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инсулин человеческий средней продолжительности действия, полученный с применением технологии рекомбинантной ДНК. Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением поглощения и усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Продолжительность действия препаратов инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например, от дозы, способа и места введения), в связи с чем профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям, как у различных людей, так и у одного и того же человека.

В среднем, после п/к введения, Ринсулин® НПХ начинает действовать через 1.5 ч, максимальный эффект развивается в промежутке между 4 ч и 12 ч, продолжительность действия – до 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависит от места введения (живот, бедро, ягодицы), дозы (объема вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате.

Распределяется по тканям неравномерно; не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Разрушается инсулиназой в основном в печени и почках. Выводится почками (30-80%).

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 1 типа;
- сахарный диабет 2 типа: стадия резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания;
- сахарный диабет 2 типа у беременных.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для п/к введения. Доза препарата определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, на основании концентрации глюкозы в крови.

В среднем суточная доза препарата колеблется от 0.5 до 1 МЕ/кг массы тела (зависит от индивидуальных особенностей пациента и концентрации глюкозы крови).

Противопоказано в/в введение препарата.

Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной температуре.

Препарат обычно вводят п/к в бедро. Инъекции можно делать так же в переднюю брюшную стенку, ягодицу или область дельтовидной мышцы плеча. Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофии.

При п/к введении инсулина необходимо проявлять осторожность, чтобы при инъекции не попасть в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место введения. Больные должны быть обучены правильному использованию устройства для введения инсулина.

Картриджи Ринсулин® НПХ перед использованием следует прокатать между ладонями в горизонтальном положении 10 раз и покачать для ресуспендирования инсулина до состояния, пока он не приобретет вид однородной мутной жидкости или молока. Не следует допускать появления пены, которая может помешать правильному набору дозы. Картриджи следует тщательно проверять. Не следует использовать инсулин, если в нем после перемешивания имеются хлопья, если ко дну или стенкам картриджа прилипли твердые белые частицы, придавая ему вид замороженного.

Устройство картриджей не позволяет смешивать их содержимое с другими инсулинами непосредственно в самом картридже. Картриджи не предназначены для повторного наполнения.

При использовании картриджей следует соблюдать инструкцию производителя в отношении заправки картриджа в шприц-ручку и крепления иглы. Следует вводить препарат в соответствии с инструкцией производителя шприц-ручки.

После введения необходимо отвернуть иглу, используя внешний колпачок иглы, и сразу же безопасным образом уничтожить ее. Снятие иглы сразу после инъекции обеспечивает стерильность, предотвращает утечку, попадание воздуха и возможное засорение иглы. За тем следует надеть колпачок на ручку. Иглы не следует использовать повторно.

Находящийся в употреблении препарат хранить при комнатной температуре (от 15° до 25°С) не более 28 дней, предохранять от прямых солнечных лучей и нагревания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочное действие, обусловленное влиянием на углеводный обмен: гипогликемические состояния (бледность кожных покровов, усиление потоотделения, ощущение сердцебиения, тремор, чувство голода, возбуждение, парестезии слизистой оболочки полости рта, головная боль, головокружение, снижение остроты зрения). Выраженная гипогликемия может привести к развитию гипогликемической комы.

Аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке, анафилактический шок.

Местные реакции: гиперемия, отек и зуд в месте инъекции, при длительном применении – липодистрофия в месте инъекции.

Прочие: отеки, преходящее снижение остроты зрения (обычно в начале терапии).

Следует информировать пациента о том, что если он отметил у себя развитие гипогликемии или у него отмечался эпизод потери сознания, необходимо немедленно сообщить об этом врачу.

При выявлении любых других побочных эффектов, не описанных выше, пациенту также следует обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипогликемия;
- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину или любому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ограничений по лечению сахарного диабета инсулином при беременности нет, т.к. инсулин не проникает через плацентарный барьер. При планировании беременности и во время нее необходимо интенсифицировать лечение сахарного диабета. Потребность в инсулине обычно снижается в I триместре беременности и постепенно повышается во II и III триместрах.

Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. Ограничений по лечению сахарного диабета инсулином во время грудного вскармливания нет. Однако может потребоваться снижение дозы инсулина, поэтому необходимо тщательное наблюдение в течение нескольких месяцев до стабилизации потребности в инсулине.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нельзя использовать препарат, если после взбалтывания суспензия не становится белой и равномерно мутной.

На фоне терапии инсулином необходим постоянный контроль концентрации глюкозы в крови.

Причинами гипогликемии помимо передозировки инсулина могут быть: замена препарата, пропуск приема пищи, рвота, диарея, увеличение физической активности, заболевания, снижающие потребность в инсулине (нарушения функции печени и почек, гипофункция коры надпочечников, гипофиза или щитовидной железы), смена места инъекции, а также взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Дозу инсулина необходимо корригировать при нарушении функции щитовидной железы, болезни Аддисона, гипопитуитаризме, нарушениях функции печени и почек и при сахарном диабете у пациентов старше 65 лет.

Если больной увеличивает интенсивность физической активности или изменяет привычную диету, может потребоваться коррекция дозы инсулина.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекции и состояния, сопровождающиеся лихорадкой, увеличивают потребность в инсулине.

Перевод пациента на новый тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо производить под контролем врача.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с первичным назначением инсулина, сменой его вида или при наличии значительных физических или психических стрессов, возможно снижение способности управлять транспортными средствами или различными механизмами, а также занятиям другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке возможно развитие гипогликемии.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок. В тяжелых случаях при потере пациентом сознания в/в вводят 40% раствор декстрозы (глюкозы), в/м, п/к, в/в – глюкагон. После восстановления сознания пациенту рекомендуют принять пищу, богатую углеводами, для предотвращения повторного развития гипогликемии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине.

Гипогликемическое действие инсулина *усиливают* пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол.

Гипогликемическое действие инсулина *ослабляют* глюкагон, соматропин, эстрогены, пероральные контрацептивы, ГКС, йодсодержащие тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, "петлевые" диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, эпинефрин, блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, блокаторы медленных кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С; не замораживать. Срок годности – 2 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОАО "Герофарм-Био"
142279 Россия
Московская область, Серпуховский район
р.п. Оболенск, стр. 4
Тел./Факс: (4967) 36-00-26, 31-20-80
Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76

РИНСУЛИН® Р (RINSULIN R)

INSULIN HUMAN

зарегистрировано и произведено
ГЕРОФАРМ-Био ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл
инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)	100 МЕ

Вспомогательные вещества: метакрезол – 3 мг, глицерол – 16 мг, вода д/и – до 1 мл.

3 мл – картриджи стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

3 мл – картриджи стеклянные, вмонтированные в пластиковые мультидозовые одноразовые шприц-ручки для многократных инъекций (5) – пачки картонные.

Ринсулин® Р
в шприц-ручке РинАстра
100 МЕ/мл
Раствор для инъекций
5 шприц-ручек по 3 мл
ГЕРОФАРМ
Ринсулин® Р

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инсулин человеческий короткого действия, полученный с применением технологии рекомбинантной ДНК. Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т.ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением поглощения и усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Продолжительность действия препаратов инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например, от дозы, способа и места введения), в связи с чем профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям, как у различных людей, так и у одного и того же человека.

В среднем, после п/к введения препарат начинает действовать через 30 мин, максимальный эффект развивается между 1 ч и 3 ч, продолжительность действия – 8 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависит от способа введения (п/к, в/м), места введения (живот, бедро, ягодицы), дозы (объема вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате.

Распределение

Распределяется по тканям неравномерно; не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизм и выведение

Разрушается инсулиназой в основном в печени и почках. $T_{1/2}$ составляет несколько минут. Выводится почками (30-80%).

ПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 1 типа;
- сахарный диабет 2 типа: стадия резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, частичная резистентность к этим препаратам (при проведении комбинированной терапии), интеркуррентные заболевания;
- сахарный диабет 2 типа у беременных;
- неотложные состояния у больных сахарным диабетом, сопровождающиеся декомпенсацией углеводного обмена.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для п/к, в/м и в/в введения. Доза и путь введения препарата определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае, на основании концентрации глюкозы в крови.

В среднем суточная доза препарата колеблется от 0.5 до 1 МЕ/кг массы тела (зависит от индивидуальных особенностей пациента и концентрации глюкозы крови).

Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной температуре.

Препарат вводят за 30 мин до приема пищи или легкой закуски, содержащей углеводы.

При монотерапии препаратом кратность введения составляет 3 раза/сут (при необходимости – 5-6 раз/сут). При суточной дозе, превышающей 0.6 МЕ/кг, необходимо вводить в виде 2 и более инъекций в различные области тела.

Препарат обычно вводят п/к в переднюю брюшную стенку. Инъекции можно делать так же в бедро, ягодицу или область дельтовидной мышцы плеча. Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофии.

При п/к введении инсулина необходимо проявлять осторожность, чтобы при инъекции не попасть в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место введения. Больные должны быть обучены правильному применению устройства для введения инсулина.

В/м и в/в препарат можно вводить только под контролем врача.

Картриджи могут быть использованы только в том случае, если их содержимое представляет собой прозрачную бесцветную жидкость без видимых частиц. Нельзя применять препарат, если в растворе появился осадок.

Устройство картриджей не позволяет смешивать их содержимое с другими инсулинами непосредственно в самом картридже. Картриджи не предназначены для повторного наполнения.

При использовании картриджей следует соблюдать инструкцию производителя в отношении заправки картриджа в шприц-ручку и крепления иглы. Следует вводить препарат в соответствии с инструкцией производителя шприц-ручки.

После введения необходимо отвернуть иглу, используя внешний колпачок иглы, и сразу же безопасным образом уничтожить ее. Снятие иглы сразу после инъекции обеспечивает стерильность, предотвращает утечку, попадание воздуха и возможное засорение иглы. Затем следует надеть колпачок на ручку.

Иглы не следует использовать повторно.

Находящийся в употреблении препарат хранить при комнатной температуре (от 15° до 25°C) не более 28 дней, предохранять от прямых солнечных лучей и нагревания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочное действие, обусловленное влиянием на углеводный обмен: гипогликемические состояния (бледность кожных покровов, усиление потоотделения, ощущение сердцебиения, тремор, озноб, чувство голода, возбуждение, парестезии слизистой оболочки полости рта, головная боль, головокружение, снижение остроты зрения). Выраженная гипогликемия может привести к развитию гипогликемической комы.

Аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке, анафилактический шок.

Местные реакции: гиперемия, отек и зуд в месте инъекции, при длительном применении – липодистрофия в месте инъекции.

Прочие: отеки, преходящее снижение остроты зрения (обычно в начале терапии).

Следует информировать пациента о том, что если он отметил у себя развитие гипогликемии или у него отмечался эпизод потери сознания, необходимо немедленно сообщить об этом врачу.

При выявлении любых других побочных эффектов, не описанных выше, пациенту также следует обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипогликемия;
- повышенная индивидуальная чувствительность к инсулину или любому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ограничений по лечению сахарного диабета инсулином при беременности нет, т.к. инсулин не проникает через плацентарный барьер. При планировании беременности и во время нее необходимо интенсифицировать лечение сахарного диабета. Потребность в инсулине обычно снижается в I триместре беременности и постепенно повышается во II и III триместрах.

Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко снизиться. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности. Ограничений по лечению сахарного диабета инсулином во время грудного вскармливания нет. Однако может потребоваться снижение дозы инсулина, поэтому необходимо тщательное наблюдение в течение нескольких месяцев до стабилизации потребности в инсулине.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

На фоне терапии инсулином необходим постоянный контроль концентрации глюкозы в крови.

Причинами гипогликемии помимо передозировки инсулина могут быть замена препарата, пропуск приема пищи, рвота, диарея, увеличение физической активности, заболевания, снижающие потребность в инсулине (нарушения функции печени и почек, гипофункция коры надпочечников, гипофиза или щитовидной железы), смена места инъекции, а также взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Дозу инсулина необходимо корригировать при нарушении функции щитовидной железы, болезни Аддисона, гипопитуитаризме, нарушениях функции печени и почек и при сахарном диабете у пациентов старше 65 лет.

Если больной увеличивает интенсивность физической активности или изменяет привычную диету, может потребоваться коррекция дозы инсулина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с первичным назначением инсулина, сменой его вида или при наличии значительных физических или психических стрессов, возможно снижение способности к вождению автомобиля или к управлению различными механизмами, а также занятиям другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке возможно развитие гипогликемии.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

В тяжелых случаях при потере пациентом сознания в/в вводят 40% раствор декстрозы (глюкозы), в/м, п/к, в/в – глюкагон. После восстановления сознания пациенту рекомендуют принять пищу, богатую углеводами, для предотвращения повторного развития гипогликемии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине.

Гипогликемическое действие инсулина *усиливают* пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, октреотид, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол.

Гипогликемическое действие инсулина *ослабляют* глюкагон, соматропин, эстрогены, пероральные контрацептивы, ГКС, йодсодержащие тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, "петлевые" диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, эпинефрин, блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, блокаторы медленных кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C; не замораживать. Срок годности – 2 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОАО "Герофарм-Био"
142279 Россия
Московская область, Серпуховский район
р.п. Оболенск, стр. 4
Тел./Факс: (4967) 36-00-26, 31-20-80
Телефон горячей линии: 8-800-333-43-76

☆РИТМОНОРМ® (RYTMONORM)

PROPAFENONE

зарегистрировано и произведено
ABBOTT GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "150" на одной стороне.

	1 таб.
пропафенона гидрохлорид	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 25.4 мг, крахмал кукурузный – 20 мг, кроскармеллоза натрия – 10 мг, гипромеллоза 2910 – 8 мг, магния стеарат – 0.5 мг, вода – 6.1 мг.

Состав пленочной оболочки: макрогол 400 – 0.52 мг, макрогол 6000 – 4.176 мг, гипромеллоза 2910 – 6.264 мг, титана диоксид – 1.04 мг.

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

M096
Ритмонорм® 150 мг
таблетки покрытые пленочной оболочкой
Пропафенон
150 мг
50 таблеток
Антиаритмическое средство
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиаритмический препарат.

Пропафенон обладает мембраностабилизирующими свойствами, свойствами блокатора натриевых каналов (класс IC) и слабо выраженной бета-адреноблокирующей активностью (класс II). Он замедляет нарастание потенциала действия, вследствие чего снижается скорость проведения импульса (отрицательный дромотропный эффект). Рефрактерный период в предсердии, AV-узле и желудочках удлиняется. Пропафенон удлиняет также рефрактерный период в дополнительных проводящих путях у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Пропафенон представляет собой рацемическую смесь, состоящую из R-пропафенона и S-пропафенона.

Всасывание

C_{max} препарата в плазме крови создается в интервале от 2 до 3 ч после приема внутрь. Пропафенон подвергается значительной и насыщаемой пресистемной биотрансформации с помощью изофермента CYP2D6 (эффект "первичного прохождения" через печень), в связи с этим абсолютная биодоступность препарата зависит от дозы и лекарственной формы. Хотя прием пищи вызывал увеличение биодоступности и C_{max} в плазме крови в исследовании приема однократной дозы, длительное применение пропафенона с пищей у здоровых добровольцев не приводило к значимому изменению биодоступности.

Распределение

Пропафенон быстро распределяется в организме. V_d в равновесном состоянии составляет от 1.9 до 3.0 л/кг. Степень связывания пропафенона с белками плазмы крови зависит от концентрации и снижается с 97.3 % при введении в дозе 0.25 нг/мл до 91.3% при введении в дозе 100 нг/мл.

Метаболизм и выведение

Существует два генетически обусловленных пути метаболизма пропафенона. Более чем у 90% пациентов препарат быстро и значительно метаболизируется, $T_{1/2}$ составляет от 2 до 10 ч (так называемые "быстрые метаболизаторы"). У таких пациентов пропафенон метаболизируется с образованием 2 активных метаболитов – 5-гидроксипропафенон с помощью изофермента CYP 2D6 и N-депропилпропафенон (норпропафенон) с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP1A2.

Менее чем у 10% пациентов пропафенон метаболизируется медленнее, поскольку 5-гидроксипропафенон не образуется или образуется в незначительных количествах (так называемые "медленные метаболизаторы"). При этом типе метаболизма $T_{1/2}$ составляет от 10 до 32 ч. Клиренс пропафенона составляет от 0.67 до 0.81 л/ч/кг.

Поскольку равновесное состояние фармакокинетических параметров или показателей достигается через 3-4 дня после приема препарата у всех пациентов, то режимы дозирования пропафенона одинаковы для всех пациентов независимо от скорости метаболизма ("быстрые" или "медленные" метаболизаторы).

При значительном метаболизме с циклом насыщаемого гидроксилирования с помощью изофермента CYP2D6 фармакокинетика пропафенона нелинейная, а при медленном метаболизме – линейная.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика пропафенона имеет значительную индивидуальную вариабельность, что обусловлено, главным образом, эффектом "первичного прохождения" через печень, а также нелинейностью фармакокинетики при значительном метаболизме. Вариабельность концентрации пропафенона в крови требует осторожного титрования дозы и наблюдения за клиническими и электрокардиографическими признаками действия препарата.

У пациентов пожилого возраста с нормальной функцией почек содержание пропафенона сильно варьировало и существенно не отличалось от такового у здоровых пациентов молодого возраста. Содержание 5-гидроксипропафенона было примерно сходным, однако содержание глюкуронидов пропафенона было в 2 раза выше.

У пациентов с нарушением функции почек содержание пропафенона и 5-гидроксипропафенона было сходным по сравнению со здоровыми добровольцами, однако наблюдалась кумуляция метаболитов глюкуронида. При нарушении функции почек пропафенон следует применять с осторожностью.

Биодоступность и $T_{1/2}$ при приеме внутрь повышаются у пациентов с нарушением функции печени. Необходима корректировка дозы пропафенона при нарушениях функции печени.

ПОКАЗАНИЯ

- пароксизмальные наджелудочковые тахиаритмии, в т.ч. AV-узловая тахикардия, наджелудочковая тахикардия у пациентов с WPW-синдромом и/или пароксизмальной фибрилляцией предсердий;
- тяжелая пароксизмальная желудочковая тахиаритмия, угрожающая жизни.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Из-за горького вкуса и местного анестезирующего действия препарат Ритмонорм® следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая жидкостью.

Дозу препарата Ритмонорм® следует подбирать индивидуально в зависимости от ответной реакции пациента и полученного эффекта.

Рекомендуется начинать терапию в стационаре, предварительно отменив все антиаритмические средства (под контролем АД, ЭКГ, определение ширины комплекса QRS).

У пациентов со значительно расширенными комплексами QRS и AV-блокадой рекомендуется снизить дозу.

Взрослым при массе тела пациента 70 кг и более начальная доза – 150 мг 3 раза/сут (в стационаре под контролем ЭКГ и АД). Доза может быть увеличена с интервалами, по крайней мере, 3-4 суток, до 300 мг (2 таб.) 2 раза/сут, а при необходимости – до максимальной дозы 300 мг 3 раза/сут. При массе тела пациента менее 70 кг лечение следует начинать с более низких доз препарата. Не следует начинать увеличение дозы, если длительность применения препарата составляет менее 3-4 дней.

Не было выявлено различий в эффективности и безопасности применения препарата Ритмонорм® у **пациентов пожилого возраста** и пациентов более молодого возраста. Однако нельзя исключать отдельные реакции повышенной чувствительности к пропафенону или любому другому компоненту препарата, поэтому терапия препаратом должна проводиться под тщательным контролем врача. Также поступают и при проведении поддерживающей терапии. Не следует начинать увеличение дозы, если длительность применения препарата составляет менее 5-8 дней.

У пациентов с **нарушением функции почек и/или печени** из-за возможной кумуляции препарата необходимо титрование дозы под тщательным клиническим контролем и контролем ЭКГ.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее распространенными побочными эффектами при применении препарата Ритмонорм® являются головокружение, нарушение сердечной проводимости и ощущение сердцебиения. В таблице ниже приведены побочные эффекты, зарегистрированные в ходе клинических исследований и при постмаркетинговом применении препарата Ритмонорм®. Все реакции, расцененные как имеющие, по меньшей мере, возможную связь с применением препарата Ритмонорм®, представлены по системам органов и частоте встречаемости: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100) и частота неизвестна (выявлены в ходе постмаркетингового применения; невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных). Внутри каждой группы побочные эффекты расположены в порядке снижения степени серьезности, в случае если таковая поддавалась оценке.

Система органов	Частота	Нежелательные эффекты
Со стороны крови и лимфатической системы	нечасто	Тромбоцитопения
	частота неизвестна	Агранулоцитоз, лейкопения, гранулоцитопения
Со стороны иммунной системы	частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности (могут проявляться в виде холестаза, дискразии крови, кожной сыпи)
Со стороны обмена веществ и питания	нечасто	Снижение аппетита
Со стороны психики	часто	Тревога, нарушения сна
	нечасто	Кошмарные сновидения
	частота неизвестна	Спутанность сознания
Со стороны нервной системы	очень часто	Головокружение (за исключением вертиго)
	часто	Головная боль, нарушение вкуса
	нечасто	Обморок, нарушение координации движений, парестезия
	частота неизвестна	Судороги, экстрапирамидные симптомы, беспокойство
Со стороны органа зрения	часто	Нечеткость зрения
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	нечасто	Вертиго
Со стороны сердечно-сосудистой системы	очень часто	Нарушение сердечной проводимости (в т. ч. синоатриальная блокада, AV-блокада или внутрижелудочковая блокада), ощущение сердцебиения
	часто	Синусовая брадикардия, брадикардия, тахикардия, трепетание предсердий
	нечасто	Желудочковая тахикардия, аритмия[1], выраженное снижение АД
	частота неизвестна	Фибрилляция желудочков, сердечная недостаточность (в т.ч. возможно ухудшение течения сердечной недостаточности), уменьшение ЧСС, ортостатическая гипотензия
Со стороны дыхательной системы	часто	Одышка
Со стороны ЖКТ	часто	Боль в животе, рвота, тошнота, диарея, запор, сухость слизистой оболочки полости рта
	нечасто	Вздутие живота, метеоризм
	частота неизвестна	Позывы на рвоту, желудочно-кишечные заболевания
Со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	Нарушение функции печени[2]
	частота неизвестна	Гепатоцеллюлярные нарушения, холестаз, гепатит, желтуха
Со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	Крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, эритема
Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	частота неизвестна	Волчаночноподобный синдром
Со стороны половых органов и молочной железы	нечасто	Эректильная дисфункция
	частота неизвестна	Обратимое снижение количества сперматозоидов[3]
Общие расстройства	часто	Боль в грудной клетке, слабость, повышенная утомляемость, лихорадка

[1] Прием препарата Ритмонорм® может быть связан с проаритмическими эффектами, которые проявляются увеличением ЧСС (тахикардия) или фибрилляцией желудочков. Некоторые из этих аритмий могут быть жизнеугрожающими и могут потребовать проведения реанимационных мероприятий для предотвращения потенциального летального исхода.

[2] В т.ч. изменения печеночных проб: повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ.

[3] Возвращается к норме после отмены препарата

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- синдром Бругада;
- инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 месяцев;
- значительные органические изменения миокарда, такие как рефрактерная хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка менее 35%, кардиогенный шок (за исключением аритмического шока), выраженная брадикардия, синдром слабости синусового узла, нарушения внутрипредсердной проводимости, AV-блокада, блокада ножек пучка Гиса или дистальная блокада (у больных без электрокардиостимулятора), выраженная артериальная гипотензия;
- выраженные нарушения водно-электролитного баланса (например, нарушения метаболизма калия);
- тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- одновременное применение ритонавира;
- миастения гравис;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- известная повышенная чувствительность к пропафенону или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью: нарушение функции печени и/или почек, пароксизмальная мерцательная аритмия, применение у пациентов с электрокардиостимулятором, пожилой возраст, органические изменения миокарда, беременность и период грудного вскармливания, обструктивные заболевания дыхательных путей, в т.ч. бронхиальная астма.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Соответствующих и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат можно применять при беременности только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Пропафенон проникает через плацентарный барьер. Концентрация пропафенона в пуповине составляет примерно 30% от концентрации в крови матери.

Исследований выделения пропафенона с грудным молоком не проводилось. Однако имеются ограниченные данные о том, что пропафенон может выделяться с грудным молоком. Препарат Ритмонорм® следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение следует начинать в условиях стационара, поскольку повышен риск аритмогенного действия, связанного с применением препарата Ритмонорм®. Рекомендуется, чтобы предшествующая антиаритмическая терапия была прекращена до начала лечения в сроки, равные 2-5 периодам полувыведения этих препаратов. Каждый пациент, который получает Ритмонорм®, должен проходить электрокардиографическое и клиническое обследование до начала терапии и в период ее проведения для раннего выявления побочного действия, оценки эффективности препарата и необходимости продолжения терапии.

Прием пропафенона может выявить бессимптомное течение синдрома Бругада и вызвать бругадоподобные изменения на ЭКГ. Поэтому после начала терапии препаратом Ритмонорм® следует провести электрокардиографическое обследование, чтобы исключить наличие синдрома Бругада и бругадоподобных изменений на ЭКГ.

Электрокардиостимуляторы необходимо проверять и, при необходимости, перепрограммировать, поскольку Ритмонорм® может повлиять на порог чувствительности и частотный порог искусственных водителей ритма.

Существует риск конверсии пароксизмальной мерцательной аритмии в трепетание предсердий с AV-блокадой 2:1 или 1:1.

Как и при применении других антиаритмических средств класса 1C, у пациентов со значительными органическими изменениями миокарда при приеме препарата Ритмонорм® могут возникать серьезные побочные эффекты.

Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами

Нечеткость зрения, головокружение, повышенная утомляемость и постуральная артериальная гипотензия могут нарушить скорость реакций пациента и способность управлять транспортом и работать с механизмами, поэтому в период применения препарата Ритмонорм® следует воздерживаться от управления транспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Со стороны миокарда: последствия передозировки пропафенона для миокарда проявляются такими нарушениями как удлинение интервала PQ, расширение комплекса QRS, подавление автоматизма синусового узла, AV-блокада, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, трепетание желудочков. Снижение сократимости (отрицательный инотропный эффект) может привести к выраженному снижению АД, которое в тяжелых случаях может вызвать коллапс.

Экстракардиальные симптомы: часто могут наблюдаться головная боль, головокружение, нечеткость зрения, парестезия, тремор, тошнота, запор и сухость слизистой оболочки полости рта. В очень редких случаях сообщалось о судорогах в результате передозировки. Так же сообщалось о случае летального исхода. В случаях тяжелого отравления возможны клонико-тонические судороги, парестезия, сонливость, кома и остановка дыхания.

Лечение

Попытки выведения препарата Ритмонорм® из организма посредством гемоперфузии малоэффективны.

Поскольку пропафенон имеет большой V_d и высокую степень связывания с белками плазмы крови (>95%), проведение гемодиализа неэффективно.

Помимо проведения общих неотложных мероприятий, необходимо контролировать жизненно важные показатели в палате интенсивной терапии и корректировать их в случае необходимости.

Для контроля сердечного ритма и АД эффективными мероприятиями являются дефибрилляция, а также инфузии допамина и изопротеренола. Судороги купируют в/в введением диазепама.

Могут потребоваться общие поддерживающие мероприятия, такие как подключение к аппарату искусственного дыхания и непрямой массаж сердца.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При совместном применении пропафенона с местными анестетиками (например, при имплантации электрокардиостимулятора, при хирургических вмешательствах, в стоматологии) или другими лекарственными средствами, которые урежают ЧСС и /или снижают сократимость миокарда (например, бета-адреноблокаторами, трициклическими антидепрессантами) возможно усиление побочных эффектов.

Одновременное применение пропафенона с препаратами, метаболизирующимися с помощью изофермента CYP2D6 (например, венлафаксином), может вызывать повышение концентрации этих препаратов в плазме крови. Повышение концентрации пропранолола, метопролола, дезипрамина, циклоспорина, теофиллина и дигоксина в плазме крови также может наблюдаться при одновременном приеме с пропафеноном. При необходимости, в случае выявления симптомов передозировки, дозы этих лекарственных препаратов следует уменьшать.

Препараты, которые ингибируют изоферменты CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, например, кетоконазол, циметидин, хинидин, эритромицин и грейпфрутовый сок, могут вызвать повышение концентрации пропафенона в плазме крови. При одновременном применении пропафенона с ингибиторами этих изоферментов, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, в случае необходимости дозу лекарственного препарата следует корректировать.

Сочетанная терапия амиодароном и пропафеноном может вызвать нарушение проводимости и реполяризации, а также сопровождаться проаритмогенным эффектом. В этом случае может потребоваться коррекция дозы обоих препаратов.

Хотя изменений фармакокинетики пропафенона и лидокаина не отмечалось при их совместном применении, сообщалось о повышенном риске развития побочных эффектов лидокаина со стороны ЦНС.

Т.к. фенобарбитал является индуктором изофермента CYP3A4, следует контролировать ответ на терапию в случае присоединения пропафенона к длительной терапии фенобарбиталом.

Одновременное применение пропафенона и рифампицина может снизить концентрацию пропафенона в плазме крови и, как следствие, снизить его антиаритмическую активность.

Необходимо контролировать состояние свертывающей системы крови у пациентов, одновременно получающих непрямые антикоагулянты (фенпрокумон, варфарин), поскольку пропафенон может усилить фармакологическое действие этих препаратов и вызвать удлинение протромбинового времени. При необходимости, в случае выявления симптомов передозировки, дозы этих лекарственных препаратов следует уменьшать.

При совместном применении пропафенона и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (таких как флуоксетин или пароксетин) может происходить повышение концентрации пропафенона в плазме крови. Совместное применение пропафенона и флуоксетина у "быстрых метаболизаторов" повышает C_{max} и AUC пропафенона S на 39% и 50%, а пропафенона R – на 71% и 50% соответственно. Таким образом, желаемый терапевтический эффект может быть достигнут при применении пропафенона в меньших дозах.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

РОВАМИЦИН® (ROVAMYCINE)

SPIRAMYCIN

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
FAMAR LYON (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или белого с кремовым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "RPR 107" на одной стороне; вид на поперечном разрезе: белого или белого с кремовым оттенком цвета.

	1 таб.
спирамицин	1.5 млн.МЕ

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 1.2 мг, магния стеарат – 4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 16 мг, гипролоза – 8 мг, кроскармеллоза натрия – 8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – до 400 мг.

Состав оболочки: титана диоксид (Е171) – 1.694 мг, макрогол 6000 – 1.694 мг, гипромеллоза – 5.084 мг.

8 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого с кремовым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ROVA 3" на одной стороне; вид на поперечном разрезе: белого с кремовым оттенком цвета.

	1 таб.
спирамицин	3 млн.МЕ

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 2.4 мг, магния стеарат – 8 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 32 мг, гипролоза – 16 мг, кроскармеллоза натрия – 16 мг, целлюлоза микрокристаллическая – до 800 мг.

Состав оболочки: титана диоксид (Е171) – 2.96 мг, макрогол 6000 – 2.96 мг, гипромеллоза – 8.88 мг.

5 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

☆РОВАТИНЕКС (ROWATINEX)

зарегистрировано и произведено
ROWA PHARMACEUTIKALS Ltd. (Ирландия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы кишечнорастворимые сферические желатиновые, желтого цвета; содержимое капсул – жидкость бледно-желтого или зеленовато-желтого цвета, с сильным ароматическим запахом.

	1 капс.
α,β-пинен	31 мг
камфен	15 мг
цинеол	3 мг
фенхон	4 мг
борнеол	10 мг
анетол	4 мг

Вспомогательные вещества: масло оливковое.

Состав оболочки: желатин, глицерол 85%, натрия этилпарагидроксибензоат, натрия пропилпарагидроксибензоат, хинолин желтый WS 70% (Е104), закатно-желтый FCF 85% (Е110).

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

50 капсул
ровaтинекс
Капсулы кишечнорастворимые
Для приема внутрь
Средство для лечения мочекаменной болезни с противовоспалительным и спазмолитическим действием
ROWA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фитопрепарат, способствующий дезинтеграции и выведению почечных камней и камней мочевыводящего тракта.

Терпены, такие как борнеол, претерпевают метаболические изменения и выводятся с мочой, в основном, в форме глюкуронидов, что повышает растворимость кальциевых солей, являющихся основными компонентами камней почек и камней мочевыводящего тракта.

В экспериментальных исследованиях был установлен ингибирующий эффект Роватинекса на формирование почечных камней и камней мочевыводящего тракта.

Роватинекс оказывает спазмолитическое действие, способствует прохождению камней по мочевыводящим путям, уменьшает боли при почечных и мочеточниковых коликах, усиливает почечный кровоток, улучшая функцию почек и повышая диурез.

Препарат обладает противовоспалительным действием, противомикробным действием (по отношению к целому ряду грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов), повышает содержание защитных коллоидов в моче и повышает содержание глюкуроновой кислоты в моче.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Присутствующие в препарате терпены жирорастворимы и быстро усваиваются.

Терпены, такие как борнеол, в значительной мере претерпевают метаболические изменения в организме человека, превращаясь в глюкурониды, которые выводятся с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

- мочекаменная болезнь (нефролитиаз, уролитиаз);
- профилактика образования камней в почках и мочевыводящих путях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь до еды.

Взрослым и детям старше 14 лет назначают по 1-2 капс. 3 раза/сут. При *почечной колике* дозу можно увеличить до 2-3 капс. 4-5 раз/сут.

Детям в возрасте 6-14 лет препарат назначают по 1 капс. 2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – легкий и преходящий дискомфорт в желудке; очень редко – рвота.

Прочие: у 2 пациентов была замечена непереносимость препарата (причина неизвестна).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов и препаратов, преимущественно метаболизирующихся в печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение Ровatинекса в I триместре беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять Ровatинекс при выраженной почечной колике, анурии или тяжелой инфекции мочевыводящих путей.

В процессе лечения следует увеличить прием жидкости.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: промывание желудка (если препарат принят недавно); следует установить наблюдение за больным (мониторинг сердечной, дыхательной, почечной и печеночной функций); при необходимости проводить симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Ровatинекс может изменять активность антикоагулянтов, а также препаратов, метаболизирующихся в печени.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

СВИЧ ООО
191040 Санкт-Петербург
Пушкинская ул. 12/2 – 21
Тел./Факс: (812) 572-22-76

РОЗАМЕТ (ROZAMET)

METRONIDAZOLE

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 1%*** белого цвета, гомогенный, без запаха.

	1 г
метронидазол	10 мг

Вспомогательные вещества: глицерол – 12.9 мг, парафин жидкий – 90 мг, воск эмульгирующий – 100 мг, пропиленгликоль – 20 мг, метилпарагидроксибензоат – 0.7 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.3 мг, вода очищенная – 766.1 мг.

25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

РОЗАРТ (ROZART)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS Ltd. (Мальта)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ST 1" на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	5.21 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 11.55 мг, кросповидон (тип A) – 3.5 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 17.15 мг, лактозы моногидрат – 31.71 мг, магния стеарат – 0.88 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый II 33G28435 ~ 2.1 мг (гипромеллоза 2910 – 0.84 мг, титана диоксид – 0.525 мг, лактозы моногидрат – 0.441 мг, макрогол 3350 – 0.168 мг, триацетин – 0.126 мг).

7 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ST 2" на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	10.42 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 23.1 мг, кросповидон (тип A) – 7 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 34.3 мг, лактозы моногидрат – 63.42 мг, магния стеарат – 1.76 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый II 33G240007 ~ 4.2 мг (гипромеллоза 2910 – 1.68 мг, титана диоксид – 1.0441 мг, лактозы моногидрат – 0.882 мг, макрогол 3350 – 0.336 мг, триацетин – 0.252 мг, краситель кармин красный – 0.0059 мг).

7 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ST 3" на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	20.84 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 46.2 мг, кросповидон (тип A) – 14 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 68.6 мг, лактозы моногидрат – 126.84 мг, магния стеарат – 3.52 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый II 33G240007 ~ 8.4 мг (гипромеллоза 2910 – 3.36 мг, титана диоксид – 2.0882 мг, лактозы моногидрат – 1.764 мг, макрогол 3350 – 0.672 мг, триацетин – 0.504 мг, краситель кармин красный – 0.0118 мг).

7 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "ST 4" на одной стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	41.68 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 92.4 мг, кросповидон (тип A) – 28 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 137.2 мг, лактозы моногидрат – 253.68 мг, магния стеарат – 7.04 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай розовый II 33G240007 ~ 16.8 мг (гипромеллоза 2910 – 6.72 мг, титана диоксид – 4.1765 мг, лактозы моногидрат – 3.528 мг, макрогол 3350 – 1.344 мг, триацетин – 1.008 мг, краситель кармин красный – 0.0235 мг).

7 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры из алюминиевой фольги/алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.

actavis
Розарт 10 мг
Розувастатин
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
гиполипидемическое средство -
ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор
30 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы – фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалонат, предшественник холестерина.

Увеличивает число рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП, ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая общее количество ЛПНП и ЛПОНП. Снижает повышенное содержание холестерина-ЛПНП, холестерина-липопротеинов невысокой плотности (неЛПВП), холестерина-ЛПОНП, общего холестерина, триглицеридов (ТГ), ТГ-ЛПОНП, аполипопротеина В (АпоВ), снижает соотношения холестерин-ЛПНП/холестерин-ЛПВП, общий холестерин/холестерин-ЛПВП, холестерин-неЛПВП/холестерин-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеина А-I (АпоА-I), повышает концентрацию холестерина-ЛПВП, уровень АпоА-I.

Гиполипидемическое действие прямо пропорционально величине назначенной дозы. Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии, через 2 недели достигает 90% от максимального, к 4 неделе достигает максимума и после этого остается постоянным. Эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии (вне зависимости от расы, пола или возраста), в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией. У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа (классификация по Фредриксону) со средним исходным показателем холестерина-ЛПНП около 4.8 ммоль/л на фоне приема препарата в дозе 10 мг уровень холестерина-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих препарат в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение уровня холестерина-ЛПНП составляет 22%.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом (в отношении снижения концентрации ТГ) и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах ≥1 г/сут (в отношении повышения концентрации холестерина-ЛПВП).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема препарата. Абсолютная биодоступность – примерно 20%. Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Распределение

Проникает через плацентарный барьер. Розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. V_d – 134 л. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%.

Метаболизм

Биотрансформируется в печени в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P450. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата препарата вовлечен специфический мембранный переносчик – полипептид, транспортирующий органический анион (ОАТР) 1В1, выполняющий важную роль в его печеночной элиминации. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник, оставшаяся часть – почками. $T_{1/2}$ – примерно 19 ч, не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21.7%).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью плазменная концентрация розувастатина или N -десметила существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме выше в 3 раза, а N-десметила – в 9 раз, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина; у больных с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено удлинение $T_{1/2}$ в 2 раза. Опыт применения препарата у пациентов с более выраженными нарушениями функции печени отсутствует.

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Фармакокинетические параметры зависят от расовой принадлежности: AUC у японцев и китайцев в 2 раза выше таковой у жителей Европы и Северной Америки. У представителей монголоидной расы и индийцев среднее значение AUC и C_{max} увеличивается в 1.3 раза.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона), включая гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию) или смешанная (комбинированная) гиперлипидемия (типа IIb по классификации Фредриксона), в качестве дополнения к диете и другим немедикаментозным мероприятиям (физическая нагрузка и снижение массы тела);
- гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии при недостаточной эффективности диетотерапии и других видов лечения, направленных на снижение концентрации липидов (например, ЛПНП-аферез) или, если такие виды лечения не подходят пациенту;
- гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего холестерина и холестерина-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация холестерина-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, не разжевывая и не измельчая, проглатывая целиком, запивая водой, независимо от времени суток и приема пищи.

До начала терапии препаратом Розарт пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения.

Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов. Рекомендуемая начальная доза препарата Розарт для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных реакций. В случае необходимости через 4 недели доза препарата может быть увеличена.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата, окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы в 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина, и которые будут находиться под врачебным наблюдением.

Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. После 2-4 недель терапии и/или повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена.

У пожилых пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза препарата Розарт составляет 5 мг, иной коррекции дозы не требуется.

У пациентов с печеночной недостаточностью по шкале Чайлд-Пью ниже 7 баллов коррекции дозы препарата не требуется. У **пациентов со значениями 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью** должна быть проведена предварительная оценка функции почек. Опыт применения розувастатина у пациентов с **печеночной недостаточностью выше 9 баллов** по шкале Чайлд-Пью отсутствует. Розувастатин противопоказан у пациентов с заболевание печени в активной фазе.

При почечной недостаточности легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Рекомендуется начальная доза препарата 5 мг для пациентов с **почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин).** Пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК менее 30-60 мл/мин) назначение препарата в дозе 40 мг противопоказано. Прием препарата Розарт противопоказан в любых дозах пациентам с **тяжелой степенью почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин).**

У пациентов монголоидной расы возможно повышение системной концентрации розувастатина. Начальная рекомендуемая доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

Известны разновидности **генетического полиморфизма**, который может привести к увеличению системной концентрации розувастатина. У пациентов с выявленным специфическим полиморфизмом рекомендуются более низкие суточные дозы розувастатина.

Начальная рекомендуемая доза для **пациентов, предрасположенных к развитию миопатии**, составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг у таких пациентов противопоказано.

Комбинированная терапия

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Повышается риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, при одновременном приеме розувастатина с лекарственными препаратами, повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет их взаимодействия с транспортными белками. К данной группе веществ относятся циклоспорин, ингибиторы ВИЧ-протеаз, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавир и/или типранавир. В случае, когда это возможно, следует принять решение о назначении альтернативной терапии и, в случае необходимости, временно прекратить прием розувастатина. В случае, когда одновременного приема избежать нельзя, следует тщательно оценить возможный риск взаимодействия и потенциальную пользу от совместного лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Согласно данным клинических исследований розувастатина, а также данным его постмаркетингового применения, у пациентов наблюдались перечисленные ниже побочные реакции.

Частота побочных реакций распределяется следующим образом: очень часто (>1/10); часто (от >1/100 до <1/10); нечасто (от >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10 000 до <1/1000); очень редко (от <1/10 000); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Со стороны крови и лимфатической системы: редко – тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, астенический синдром; очень редко – полиневропатия, снижение памяти; частота неизвестна – депрессия, периферическая невропатия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в животе; редко – панкреатит; очень редко – гепатит, желтуха; частота неизвестна – диарея.

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна – кашель, одышка, интерстициальное заболевание легких.

Со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет[1].

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозиты), рабдомиолиз; очень редко – артралгия; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия; поражения сухожилий, иногда с разрывами.

Аллергические реакции: нечасто – кожный зуд, сыпь, крапивница; редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – синдром Стивенса- Джонсона.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – гематурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – гинекомастия.

Со стороны лабораторных показателей: редко – транзиторное повышение активности АСТ и АЛТ.

Прочие: частота неизвестна – периферические отеки.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных реакций носит дозозависимый характер, побочные эффекты обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно.

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших розувастатин, в ходе анализа мочи тест-полосками была выявлена протеинурия, преимущественно канальцевая. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдались у менее 1% пациентов, получающих 10-20 мг розувастатина, и у приблизительно 3% пациентов, получающих 40 мг розувастатина. Незначительное изменение количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

У пациентов, получающих розувастатин, наблюдалась гематурия, имеющиеся данные показали низкую частоту появления данной нежелательной реакции.

Влияние на костно-мышечную систему

При применении всех доз розувастатина и, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии, включая миозит, в редких случаях о рабдомиолизе с развитием острой почечной недостаточности или без нее.

При приеме розувастатина наблюдалось дозозависимое повышение активности КФК. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) терапия должна быть приостановлена.

Влияние на функцию печени

У незначительного числа пациентов при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз. В большинстве случаев оно невелико, бессимптомно и временно.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы наблюдались сексуальная дисфункция, были зафиксированы единичные случаи интерстициального заболевания легких.

Частота сообщений о развитии рабдомиолиза, серьезных нарушений функции почек и печени (выражающееся преимущественно в повышении активности печеночных трансаминаз) выше при приеме дозы розувастатина 40 мг.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для препарата Розарт в суточной дозе 5, 10 и 20 мг:

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);

---

[1] Частота зависит от наличия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак ≥5.6ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м^2, повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе).

- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозы моногидрат);
- повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата.

Для препарата Розарт в суточной дозе 40 мг:

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозы моногидрат);
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- гипотиреоз;
- почечная недостаточность тяжелой или средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин);
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный прием фибратов;
- применение у пациентов монголоидной расы;
- семейный или личный анамнез наследственных мышечных заболеваний;
- повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата.

С *осторожностью*

Для препарата Розарт в суточной дозе 5, 10 и 20 мг: наличие факторов риска развития миопатии и/или рабдомиолиза – почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез миотоксичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 70 лет; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (монголоидная раса), одновременное применение с фибратами, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемая эпилепсия.

Для препарата Розарт в суточной дозе 40 мг: наличие факторов риска развития миопатии и/или рабдомиолиза – почечная недостаточность (КК более 60 мл/мин), возраст старше 70 лет, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемая эпилепсия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Розарт противопоказан при беременности и в период лактации.

Применение препарата Розарт у **женщин репродуктивного возраста** возможно только в случае использования надежных методов контрацепции и если пациентка информирована о возможном риске лечения для плода.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата во время беременности. В случае диагностирования беременности в процессе терапии препаратом Розарт, прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациентки предупреждены о потенциальном риске для плода.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации, учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на функцию почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), в ходе анализа мочи тест-полосками наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. Частота сообщений о развитии серьезных побочных реакций со стороны почек в постмаркетинговый период была выше у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 40 мг.

При применении препарата Розарт в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Влияние на костно-мышечную систему

При применении всех доз розувастатина и, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии и в редких случаях о рабдомиолизе. В очень редких случаях сообщалось о развитии рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба. В данном случае нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия, поэтому следует соблюдать осторожность при их совместном приеме. Как при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы частота сообщений в постмаркетинговый период наблюдения о развитии рабдомиолиза, связанного с приемом розувастатина, была выше при приеме дозы 40 мг.

Определение активности КФК

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения ее активности, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена, через 5-7 дней следует провести повторное измерение – не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (в 5 раз выше нормы).

До начала терапии

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Розарт, также как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, пациентам с имеющимися факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза. Необходимо рассмотреть соотношение ожидаемой пользы от терапии и потенциального риска и проводить клиническое наблюдение на протяжении всего курса лечения. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), то не следует начинать лечение препаратом.

Во время лечения

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно увеличен (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розарт или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или прекращении приема статинов, в т.ч. розувастатина.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако, сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах ≥1 г/сут, азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии при одновременном приеме с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, поэтому одновременное применение гемфиброзила и розувастатина не рекомендуется. Следует тщательно взвесить соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска при совместном применении препарата Розарт и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах ≥1 г/сут.

Противопоказан прием препарата Розарт в дозе 40 мг одновременно с фибратами.

Во время лечения, особенно в период коррекции дозы препарата Розарт, каждые 2-4 недели следует осуществлять мониторинг липидного профиля и согласно нему при необходимости изменять дозу препарата.

Препарат Розарт не следует принимать пациентам при проявлении острых и выраженных симптомов миопатии или с наличием факторов риска, предрасполагающих к развитию нарушения функции почек и вторичного рабдомиолиза (например, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, выраженные нарушения метаболизма, выраженные эндокринные нарушения и тяжелые нарушения водно-электролитного баланса, неконтролируемые судороги).

Влияние на функцию печени

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы розувастатин следует применять с осторожностью у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или с заболеванием печени в анамнезе. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата Розарт следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если уровень активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Розарт. При постмаркетинговом наблюдении розувастатина частота сообщений о развитии серьезных нарушений функции печени (выражающихся преимущественно в повышении активности печеночных трансаминаз) была выше при приеме дозы 40 мг.

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований среди пациентов монголоидной расы по сравнению с европеоидной отмечено увеличение системной концентрации розувастатина.

Ингибиторы ВИЧ-протеаз

В ходе совместного приема розувастатина и комбинации различных ингибиторов ВИЧ-протеаз с ритонавиром наблюдается увеличение системной концентрации розувастатина. Следует тщательно оценивать снижение концентрации липидов в крови, а также учитывать возможное повышение розувастатина в плазме крови в начале лечения и в период повышения дозы препарата Розарт у пациентов с ВИЧ, принимающих ингибиторы ВИЧ-протеаз. Одновременный прием ингибиторов ВИЧ-протеаз не рекомендуется без коррекции дозы розувастатина.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Сахарный диабет II типа

Некоторые данные подтверждают то, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы повышают концентрацию глюкозы в крови и увеличивают у некоторых пациентов вероятность развития сахарного диабета II типа. Однако данный риск перевешивается способностью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы снижать риск развития сосудистых осложнений, поэтому данный факт не является причиной для прерывания лечения розувастатином. Необходимо установить клиническое наблюдение и проводить биохимический анализ крови согласно национальным стандартам у пациентов с риском развития гипергликемии (концентрация глюкозы в крови 5.6-6.9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м^2, триглицеридемия, артериальная гипертензия).

В одном из исследований розувастатина сообщалась общая частота развития сахарного диабета: 2.8% в группе розувастатина и 2.3% в плацебо группе в основном у пациентов с глюкозой натощак 5.6-6.9 ммоль/л.

Непереносимость лактозы

Препарат Розарт не следует принимать пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы и глюкозно-галактозной мальабсорбцией, поскольку в его состав входит лактозы моногидрат.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния розувастатина на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности пациентам следует соблюдать осторожность, т.к. во время терапии может возникать головокружение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не меняются.

Лечение: специфического лечения нет, проводится симптоматическая терапия и мероприятия, направленные на поддержание функции жизненно важных органов и систем под контролем функции печени и активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом некоторых транспортных белков, включая мембранный переносчик OATP1B1, вовлеченный в процесс печеночного захвата, и транспортный белок BCRP. Одновременный прием розувастатина с лекарственными средствами, ингибирующими эти транспортные белки, может привести к увеличению концентрации розувастатина в плазме крови и повысить риск развития миопатии.

Одновременное применение розувастатина и *циклоспорина* не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина, однако усиливает эффект розувастатина (замедляется его выведение, увеличивается AUC в 7 раз, C_{max} – в 11 раз). Одновременный прием циклоспорина и розувастатина противопоказан.

Одновременный прием *эритромицина* и розувастатина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и увеличивает C_{max} на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

У пациентов, получающих *непрямые антикоагулянты* (например, варфарин) рекомендуется мониторинг МНО, поскольку начало терапии розувастатином или повышение его дозы может приводить к увеличению МНО, а отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к его уменьшению.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: одновременный прием гемфиброзила и розувастатина увеличивает C_{max} и AUC розувастатина в 2 раза. Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы никотиновой кислоты (не менее 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении в качестве монотерапии. При одновременном приеме розувастатина с одним из препаратов данной группы пациентам рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг, суточная доза розувастатина 40 мг в данном случае противопоказана.

Одновременное применение розувастатина и *антацидов*, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучалась.

Одновременное применение розувастатина и *пероральных контрацептивов* увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно, что следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта при их совместном применении. Однако, подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований розувастатина и хорошо переносилась пациентами.

Результаты исследований in vivo и in vitro показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Розувастатин является непрофильным субстратом для этих изоферментов. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия с такими препаратами, как флуконазол (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4), кетоконазол (ингибитор изоферментов CYP2A6 и CYP3A4), связанных метаболизмом с системой цитохрома P450.

Совместное применение 10 мг розувастатина и 10 мг *эзетимиба* у пациентов с гиперхолестеринемией приводило к увеличению AUC розувастатина в 1.2 раза. Однако нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом в отношении появления нежелательных явлений.

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, применение *ингибиторов ВИЧ-протеаз* с розувастатином может привести к выраженному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование одновременного применения 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора ВИЧ-протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению $AUC_{0\text{-}24}$ и C_{max} розувастатина, соответственно. Таким образом, не рекомендуется совместное применение розувастатина с ингибиторами ВИЧ-протеаз у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Не отмечается клинически значимого взаимодействия розувастатина с *дигоксином.*

В Таблице 1 перечислены различные виды взаимодействия, в т.ч. взаимодействия, требующие коррекции дозы розувастатина. Следует скорректировать дозу розувастатина при необходимости одновременного применения с другими лекарственными препаратами, повышающими системную концентрацию розувастатина. Если ожидаемое увеличение AUC составляет приблизительно в 2 раза или больше, то начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг 1 раз/сут. Суточная доза розувастатина должна быть скорректирована таким образом, чтобы его системная концентрация с учетом ее повышения не превышала таковую при приеме дозы розувастатина 40 мг в монотерапии. Например, при приеме гемфиброзила доза розувастатина не должна превышать 20 мг (увеличение AUC в 1.9 раза) и 10 мг при приеме комбинации атазанавир/ритонавир (увеличение AUC в 3.1 раза).

Таблица 1. Влияние одновременного приема препаратов на экспозицию розувастатина (AUC, в порядке снижения значимости)

Режим дозирования взаимодействующего препарата	Режим дозирования розувастатина	Изменение значения AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза/сут, 6 месяцев	10 мг 1 раз/сут, 10 дней	Увеличение в 7.1 раза
Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз/сут, 8 дней	10 мг, разовый прием	Увеличение в 3.1 раза
Лопинавир 400 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 17 дней	20 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 2.1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг, разовый прием	Увеличение в 1.9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз/сут, 10 дней	10 мг, разовый прием	Увеличение в 1.6 раза
Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 7 дней	10 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 1.5 раза
Типранавир 500 мг/ ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 11 дней	10 мг, разовый прием	Увеличение в 1.4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза/сут	Не применимо	Увеличение в 1.4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 5 дней	10 мг, разовый прием	Увеличение в 1.4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут, 14 дней	Увеличение в 1.2 раза
Фосампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 8 дней	10 мг, разовый прием	Без изменений
Алеглитазар 0.3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза/сут, 5 дней	10 мг, разовый прием	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза/сут, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз/сут, 7 дней	20 мг, разовый прием	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг, разовый прием	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз/сут, 11 дней	80 мг, разовый прием	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 дней	80 мг, разовый прием	Уменьшение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза/сут, 14 дней	20 мг, разовый прием	Уменьшение на 47%

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

☆РОЗИСТАРК® (ROZISTARK)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано и произведено BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "10" на одной стороне и "15" на другой стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	10.4 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 89.64 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 42.685 мг, кросповидон – 6 мг, магния стеарат – 1.275 мг.

Состав оболочки: лактозы моногидрат – 1.8 мг, гипромеллоза – 1.26 мг, титана диоксид – 1.0778 мг, триацетин – 0.36 мг, хинолин желтый – 0.0022 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "20" на одной стороне и "15" на другой стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	20.8 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 179.28 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 85.37 мг, кросповидон – 12 мг, магния стеарат – 2.55 мг.

Состав оболочки: лактозы моногидрат – 3.6 мг, гипромеллоза – 2.52 мг, титана диоксид – 2.1555 мг, триацетин – 0.72 мг, хинолин желтый – 0.0045 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "40" на одной стороне и "15" на другой стороне.

	1 таб.
розувастатин кальция	41.6 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 229.645 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 109.355 мг, кросповидон – 16 мг, магния стеарат – 3.4 мг.

Состав оболочки: лактозы моногидрат – 4.8 мг, гипромеллоза – 3.36 мг, титана диоксид – 2.874 мг, триацетин – 0.96 мг, хинолин желтый – 0.006 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

28
ТАБЛЕТОК
РОЗИСТАРК®
10 мг
ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ
розувастатин
Для приема внутрь.
BELUPO

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалоновую кислоту, которая является предшественником холестерина. Основной мишенью действия

28
ТАБЛЕТОК
РОЗИСТАРК
20
мг
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Для приема внутрь
BELUPO

розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (Хс) и катаболизм ЛПНП.

Розувастатин увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенное содержание Хс-ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию Хс-ЛПВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП, Хс-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I), снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект развивается в течение 1 недели после начала терапии препаратом, через 2 недели лечения достигает 90% от максимального возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается через 4 недели лечения и поддерживается при дальнейшем регулярном применении препарата.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии, вне зависимости от их расовой принадлежности, пола или возраста, а также при лечении пациентов с сахарным диабетом и наследственной формой семейной гиперхолестеринемии.

Препарат эффективен у пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация Хс-ЛПНП около 4.8 ммоль/л). У 80% таких пациентов, получавших 10 мг розувастатина, концентрация достигает целевых значений уровня Хс-ЛПНП, установленных Европейским сообществом по исследованию атеросклероза – менее 3 ммоль/л. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах от 20 до 80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля.

В результате титрования доз до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии) отмечается снижение концентрации Хс-ЛПНП на 53%. У 33% пациентов достигается концентрация Хс-ЛПНП менее 3 ммоль/л, соответствующее целевым нормам руководства Европейского сообщества по исследованию атеросклероза.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозах 20 и 40 мг, среднее снижение концентрации Хс-ЛПНП составляет 22%. У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, принимавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг 1 раз/сут в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой (более 1 г/сут) в отношении содержания Хс-ЛПВП. У пациентов с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10%), со средней концентрацией Хс-ЛПНП 4 ммоль/л (154.5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом, который оценивался по толщине комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ), розувастатин в дозе 40 мг/сут значительно замедлял скорость прогрессирования максимальной ТКИМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием – 0.0145 мм/год (95% доверительный интервал (CI): от -0.0196 до -0.0093; $p < 0.001$). Исследование проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза 40 мг не является рекомендованной. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования по применению статинов для первичной профилактики показали, что розувастатин существенно уменьшал риск развития сердечно-сосудистых осложнений со снижением относительного риска на 44%. Эффективность терапии была отмечена через 6 месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое снижение на 48% комбинированного критерия, включающего смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инсульт и инфаркт миокарда, уменьшение на 54% возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда и на 48% – фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20% в группе розувастатина. Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был схож с профилем безопасности в группе плацебо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

V_d розувастатина составляет примерно 134 л. Около 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза Хс и метаболизма Хс-ЛПНП.

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Изменений фармакокинетических параметров при приеме препарата несколько раз в сутки не отмечается.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (примерно 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 является основным изоферментом, участвующем в метаболизме розувастатина, в то время как изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил-розувастатин, который на 50% менее активен, чем розувастатин, и лактоновые метаболиты, которые являются фармакологически неактивными. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Примерно 90% от принимаемой дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин), оставшаяся часть выводится почками. $T_{1/2}$ составляет примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21.7%). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розуватастина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени плазменная концентрация розувастатина или N-дисметил-розувастатина существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметил-розувастатина в 9 раз выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности (7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью) не выявлено увеличение $T_{1/2}$ розувастатина. Однако у 2 пациентов (8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) было отмечено увеличение $T_{1/2}$ примерно в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с оценкой более чем 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетические параметры розувастатина.

Сравнительные исследования фармакокинетики показали приблизительно двукратное увеличение среднего значения AUC и T_{max} у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с показателями у представителей европеоидной расы. У индусов было отмечено повышение среднего значения AUC и T_{max} примерно в 1.3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной расы.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по Фредриксону) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего Хс и Хс-ЛПНП;
- снижение риска основных сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии и артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов с наличием факторов повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза (таких как, повышенная концентрация С-реактивного белка, возраст, артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение и семейный анамнез раннего начала ИБС);
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (>2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего развития ИБС).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. Препарат можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи.

Перед началом лечения пациенту следует начать соблюдать диету с применением продуктов с низким содержанием холестерина, которая должна быть продолжена и во время всего периода лечения.

Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от целей терапии и ответа на лечение, учитывая современные общепринятые рекомендации по целевым концентрациям липидов.

При необходимости применения препарата в дозе 5 мг рекомендуется использовать розувастатин в другой лекарственной форме или дозировке, например таблетки по 5 мг или таблетки по 10 мг с риской (таблетку в дозе 10 мг следует разделить на две части по риске).

Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг или 10 мг 1 раз/сут как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на применение данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует учитывать уровень холестерина у каждого конкретного пациента и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели доза может быть увеличена.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при применении препарата в дозе 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата, титрование до максимальной дозы 40 мг в течение 4 недель терапии может проводиться только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при применении препарата в дозе 20 мг не был достигнут желаемый эффект терапии, и которые будут находиться под наблюдением врача.

При назначении препарата в дозе 40 мг рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом. Не рекомендуется назначение препарата в дозе 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу.

После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости дозу следует скорректировать.

Дозу препарата следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза препарата должна составлять 5 мг 1 раз/сут. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами" Таблицу 1).

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы.

У **пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести** коррекция дозы не требуется. У **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин)** применение препарата противопоказано. **Пациентам с умеренным нарушением функции почек** рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Препарат в дозе 40 мг противопоказан пациентам с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин).

Препарат противопоказан **пациентам с заболеваниями печени в активной фазе**.

У **пациентов монголоидной расы** возможно повышение системной концентрации розувастатина. Следует учитывать данный факт при назначении препарата данным группам пациентов. При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для **пациентов с предрасположенностью к миопатии** составляет 5 мг. Применение препарата в дозе 40 мг таким пациентам противопоказано.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, связанные с приемом препарата Розистарк®, обычно умеренно выраженные и проходят самостоятельно. Частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Для обозначения частоты побочных эффектов используется следующая классификация: часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: редко – повышенная чувствительность, включая ангионевротический отек.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение; очень редко – полиневропатия, потеря памяти.

Со стороны системы кроветворения: неуточненной частоты – тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в животе; редко – панкреатит.

Со стороны печени: при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев это повышение незначительно, бессимптомно и временно.

Со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет 2 типа, нарушения функции щитовидной железы.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз; неуточненной частоты – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Действие на скелетные мышцы, вызывающие миалгию, миопатию (включая миозит) и в редких случаях – рабдомиолиз с развитием или без развития острой почечной недостаточности, наблюдалось у пациентов, принимавших любую дозу розувастатина, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг. Дозозависимое повышение активности КФК выявлено у пациентов, принимавших розувастатин, но в большинстве случаев эти проявления были незначительными, бессимптомными и временными. В случае повышение активности КФК более чем в 5 раз по сравнению с ВГН терапия должна быть приостановлена.

Со стороны мочевыделительной системы: при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия или наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3% пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг. Незначительное изменение количества белка в моче, выраженное в изменении от нулевого уровня или наличия следов до уровня +, наблюдалось при приеме препарата в дозе 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась и самостоятельно проходила в процессе лечения. При анализе данных клинических исследований не выявлена причинная связь между протеинурией и острыми или прогрессирующими заболеваниями почек.

Со стороны кожных покровов: нечасто – кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: неуточненной частоты – гинекомастия.

Лабораторные показатели: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ.

Прочие: часто – астенический синдром; неуточненной частоты – периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция.

При длительном применении розувастатина сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для таблеток 10 и 20 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- женщины репродуктивного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу);
- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата.

Для таблеток 40 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН;
- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК <60 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез мышечных заболеваний;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- одновременный прием фибратов;
- женщины детородного возраста, не применяющие надежные средства контрацепции;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- пациенты монголоидной расы;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (поскольку препарат содержит лактозу);
- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата;

С осторожностью:

Для таблеток 10 и 20 мг

Наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз; указание в личном или семейном анамнезе на наследственные мышечные заболевания, указание в анамнезе на мышечную токсичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия; расовая принадлежность (монголоидная раса); одновременный прием фибратов.

Для таблеток 40 мг

Почечная недостаточность средней степени тяжести (КК >60 мл/мин); возраст старше 70 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения; неконтролируемая эпилепсия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Розистарк® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Женщинам репродуктивного возраста следует применять надежные и адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина имеют большое значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата у беременных.

В случае диагностирования беременности в процессе терапии применение препарата следует немедленно прекратить.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому в период грудного вскармливания прием препарата следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Почки

Протеинурия, преимущественно канальцевого происхождения, отмечалась у пациентов при приеме розувастатина в высоких дозах, в особенности 40 мг, которая в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не означает возникновения острого или прогрессирующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек повышается при приеме 40 мг розувастатина. У таких пациентов во время лечения препаратом Розистарк® рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Опорно-двигательный аппарат

При применении препарата Розистарк® во всех дозировках, и, в особенности при приеме препарата в дозе, превышающей 20 мг, выявилась миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз. В очень редких случаях возникал рабдомиолиз при одновременном приеме эзетимиба и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. В этом случае нельзя исключить фармакологического воздействия препаратов, поэтому одновременно эти препараты следует применять с осторожностью. При приеме препарата Розистарк® в дозе 40 мг частота случаев возникновения рабдомиолиза увеличивается.

Определение активности КФК

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации результатов. Если исходный уровень КФК существенно повышен (более чем в 5 раз выше ВГН), то через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторное измерение подтверждает исходный уровень КФК (в 5 раз выше по сравнению с ВГН).

До начала терапии

Розистарк®, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз (для дозы 40 мг);
- указание в личном или семейном анамнезе на наличие мышечных заболеваний (для дозы 40 мг);
- указание в анамнезе на миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов (для дозы 40 мг);
- злоупотребление алкоголем (для дозы 40 мг);
- возраст старше 70 лет;
- состояния, сопровождающиеся увеличением концентрации препарата в плазме крови (для дозы 40 мг);
- одновременный прием фибратов (для дозы 40 мг).

У таких пациентов следует оценить соотношение риска и возможной пользы терапии и осуществлять клиническое наблюдение на протяжении всего курса лечения.

Во время терапии

Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. У таких пациентов следует обязательно осуществлять контроль активности КФК. Лечение следует прекратить, если активность КФК более чем в 5 раз превысила ВГН или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, даже, если активность КФК в 5 раз меньше ВГН. Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розистарк® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Регулярный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время лечения или при прекращении приема статинов, в т.ч. розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной систем, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при применении розувастатина и сопутствующей терапии. Однако, сообщалось об увеличении случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы совместно с производными фиброевой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорин, никотиновую кислоту, противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и антибиотики из группы макролидов. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Поэтому, одновременный прием розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Следует тщательно оценить соотношение риска и возможной пользы при совместном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут). Противопоказан одновременный прием розувастатина в дозе 40 мг и фибратов. Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розистарк® необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

Не следует назначать препарат пациентам с острыми, тяжелыми заболеваниями, позволяющими предположить миопатию, или с возможным развитием вторичной почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипертензия, хирургическое вмешательство, травма, метаболический синдром, судороги, эндокринные нарушения, водно-электролитные нарушения).

Печень

Как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, Розистарк® следует с особой осторожностью назначать пациентам, злоупотребляющим алкоголем или имеющим указание на заболевания печени в анамнезе. Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Если активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН, следует прекратить прием препарата Розистарк® или уменьшить дозу препарата. Частота выраженности нарушений функции печени, связанных, в основном, с повышением активности печеночных трансаминаз, повышается при приеме 40 мг препарата.

У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапию основного заболевания следует проводить до начала лечения розувастатином.

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований выявлено увеличение системной концентрации розувастатина среди пациентов китайского и японского происхождения по сравнению с показателями, полученными среди пациентов – представителей европеоидной расы.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется.

Лактоза

Не следует применять препарат у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, сухой кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет

Для пациентов с концентрацией глюкозы от 5.6 до 6.9 ммоль/л применение розувастатина приводит к повышенному риску развития сахарного диабета 2 типа.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния розувастатина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводились. На основании фармакодинамических свойств препарата можно предположить, что розувастатин не должен оказывать такого воздействия, однако, необходимо учитывать, что во время лечения может возникнуть головокружение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: специфической терапии при передозировке розувастатином не существует. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое лечение и поддерживающие функции жизненно важных органов и систем мероприятия. Следует контролировать функцию печени и активность КФК. Гемодиализ в данном случае, вероятно, малоэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме и повышенным риском развития миопатии (см. Таблицу 1 и разделы "Способ применения и дозы" и "Особые указания").

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина увеличилось в 7 раз по сравнению со значениями, полученными у здоровых добровольцев. Совместное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз. Одновременное применение препаратов не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Антагонисты витамина К: как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно непрямые антикоагулянты (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты) может привести к увеличению протромбинового времени и МНО. Отмена розувастатина или снижение дозы может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг МНО.

Эзетимиб: при одновременном применении розувастатина и эзетимиба не наблюдается изменения AUC или C_{max} обоих препаратов.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина. На основании данных исследования специфического взаимодействия не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих дозах (1 г или более в сутки) при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы увеличивали риск возникновения миопатии, возможно, в связи с тем, что они могут вызвать миопатию и при применении в качестве монотерапии. Одновременный прием 40 мг розувастатина и фибратов противопоказан. При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом и другими липидснижающими средствами в дозе более 1 г/сут начальная доза препарата Розистарк® не должна превышать 5 мг.

Ингибиторы протеазы ВИЧ: несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. В фармакокинетическом исследовании при одновременном приеме 20 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев выявлено повышение в 2 раза $AUC_{(0-24)}$ и в 5 раз C_{max} розувастатина. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ при лечении пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Антациды: одновременный прием розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия или магния гидроксид, может привести к снижению концентрации розувастатина в плазме крови примерно на 50%. Это действие выражено слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническая значимость данного взаимодействия не изучалась.

Эритромицин: одновременный прием розувастатина и эритромицина может привести к уменьшению $AUC_{(0-t)}$ розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина – на 30%. Подобное взаимодействие может быть вызвано усилением моторики кишечника, обусловленной приемом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия: одновременный прием розувастатина и пероральных контрацептивов может привести к увеличению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при выборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, поэтому, нельзя исключать аналогичное действие при применении данного сочетания. Однако такая комбинация препаратов широко использовалась в ходе проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Изоферменты цитохрома P450: результаты проведенных исследований in vitro и in vivo показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является достаточно слабым субстратом для этих изоферментов. Не было выявлено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Современное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически значимо). Поэтому какое-либо взаимодействие лекарственных средств, связанное с метаболизмом цитохрома P450, не ожидается.

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия при одновременном применении розувастатина и дигоксина.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина

Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза/сут, 6 мес	10 мг 1 раз/сут, 10 дней	Увеличение в 7.1 раза
Атазанавир 300 мг/ ритонавир 100 мг 1 раз/сут, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3.1 раза
Лопинавир 400 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 17 дней	20 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 2.1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1.9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз/сут, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1.6 раза
Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 7 дней	10 мг 1 раз/сут, 7 дней	Увеличение в 1.5 раза
Типранавир 500 мг/ ритонавир 200 мг 2 раза/сут, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1.4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза/сут	Нет данных	Увеличение в 1.4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз/сут, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1.4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз/сут, 14 дней	10 мг 1 раз/сут, 14 дней	Увеличение в 1.2 раза
Фосампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза/сут, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0.3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза/сут, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза/сут, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз/сут, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза/сут, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз/сут, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений

Эритромицин 500 мг 4 раза/сут, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза/сут, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.
Представительство в России
119330 Москва, Ломоносовский пр-т 38
под. 5, эт. 7, оф. 71-72, 124
Тел.: (495) 933-72-12; Факс: (495) 933-72-15

☆РОЗУКАРД® (ROSUCARD®)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской.

1 таб.

розувастатин кальция .... 10.4 мг,
что соответствует содержанию
розувастатина .... 10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 60 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 45.4 мг, кроскармеллоза натрия – 1.2 мг, кремния диоксид коллоидный – 600 мкг, магния стеарат – 2.4 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 2.5 мг, макрогол 6000 – 400 мкг, титана диоксид – 325 мкг, тальк – 475 мкг, краситель железа оксид красный – 13 мкг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

1 таб.

розувастатин кальция .... 20.8 мг,
что соответствует содержанию
розувастатина .... 20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 120 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 90.8 мг, кроскармеллоза натрия – 2.4 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.2 мг, магния стеарат – 4.8 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 5 мг, макрогол 6000 – 800 мкг, титана диоксид – 650 мкг, тальк – 950 мкг, краситель железа оксид красный – 65 мкг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые.

1 таб.

розувастатин кальция .... 41.6 мг,
что соответствует содержанию
розувастатина .... 40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 240 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 181.6 мг, кроскармеллоза натрия – 4.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.4 мг, магния стеарат – 9.6 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 10 мг, макрогол 6000 – 1.6 мг, титана диоксид – 1.3 мг, тальк – 1.9 мг, краситель железа оксид красный – 200 мкг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Розукард® 20 мг
розувастатин
30 таблеток
ZENTIVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалонат, предшественник холестерина (Хс).

Увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП, ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая общую концентрацию ЛПНП и ЛПОНП. Снижает концентрации Хс-ЛПНП, холестерина-нелипопротеинов высокой плотности (Хс-неЛПВП), Хс-ЛПОНП, общего Хс, ТГ, ТГ-ЛПОНП, аполипопротеина В (АпоВ), снижает соотношения Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП, Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеина А-1 (АпоА-1), повышает концентрации Хс-ЛПВП и АпоА-1.

Гиполипидемическое действие прямо пропорционально величине назначенной дозы. Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии, через 2 недели достигает 90% от максимального, к 4 неделе достигает максимума и после этого остается постоянным. Препарат эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии (вне зависимости от расы, пола или возраста), в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией. У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа (классификация по Фредриксону) со средней исходной концентрацией Хс-ЛПНП около 4.8 ммоль/л на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация Хс-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих препарат в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации Хс-ЛПНП составляет 22%.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом (в отношении снижения концентрации ТГ и с никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах (не менее 1 г/сут) (в отношении снижения концентрации Хс-ЛПВП).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарат внутрь C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч. Абсолютная биодоступность – примерно 20%.

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе.

Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Распределение

Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%. V_d – 134 л.

Розувастатин поглощается преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза Хс и метаболизма Хс-ЛПНП.

Проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм

Биотрансформируется в печени в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома Р450. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата препарата вовлечен специфический мембранный переносчик – полипептид, транспортирующий органический анион (OATP) 1B1, выполняющий важную роль в его печеночной элиминации. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин; лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

$T_{1/2}$ – примерно 19 ч, не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21.7%). Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник, оставшаяся часть – почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью плазменная концентрация розувастатина или N-дисметила существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови выше в 3 раза, а N-дисметила – в 9 раз, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с нарушением функции печени 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина; у пациентов с нарушением функции печени 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено удлинение $T_{1/2}$ в 2 раза. Опыт применения препарата у пациентов с более выраженными нарушениями функции печени отсутствует.

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Фармакокинетические параметры розувастатина зависят от расовой принадлежности. AUC у представителей монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) в 2 раза выше, чем у представителей европеоидной расы. У индийцев среднее значение AUC и C_{max} увеличено в 1.3 раза.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону), включая гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемию или смешанная (комбинированная) гиперхолестеринемия (типа IIb по Фредриксону), в качестве дополнения к диете и другим немедикаментозным мероприятиям (физическая нагрузка и снижение массы тела) при неэффективности диетотерапии и немедикаментозных мероприятий;
- гомозиготная форма наследственной гиперхолестеринемии при недостаточной эффективности диетотерапии и других видов лечения, направленных на снижение уровня липидов (например, аферез ЛПНП), или если такие виды лечения не подходят пациенту;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) – в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза – в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего Хс и Хс-ЛПНП;
- профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая водой, в любое время суток, независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Розукард® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения.

Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие общепринятые рекомендации по целевым уровням липидов.

Рекомендуемая начальная доза препарата Розукард® для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг на две части по риске.

При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели доза препарата может быть увеличена.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме препарата в дозе 40 мг, по сравнению с более низкими дозами препарата, окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме препарата в дозе 20 мг не был достигнут целевой уровень холестерина, и которые будут находиться под врачебным наблюдением.

У **пациентов с печеночной недостаточностью** со значениями **ниже 7 баллов по шкале Чайлд-Пью** коррекции дозы Розукарда не требуется.

У **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести** коррекция дозы препарата Розукард® не требуется; рекомендуется начальная доза 5 мг/сут. У **пациентов с почечной недостаточностью**

средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) применение препарата Розукард® в дозе 40 мг/сут противопоказано. У **пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) тяжелой степени** применение препарата Розукард® противопоказано.

У **пациентов пожилого возраста старше 65 лет** коррекция дозы не требуется.

У **пациентов с предрасположенностью к миопатии** применение препарата Розукард® в дозе 40 мг/сут противопоказано. При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг/сут рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг/сут.

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина было отмечено увеличение системной концентрации препарата у представителей монголоидной расы. Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розукард® пациентам монголоидной расы. При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг/сут. Применение препарата Розукард® в дозе 40 мг/сут у представителей монголоидной расы противопоказано.

При назначении препарата Розукард® с гемфиброзилом доза не должна превышать 10 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже представлен профиль нежелательных реакций для розувастатина, составленный на основании данных клинических исследований и обширного пострегистрационного опыта.

Определение частоты побочных реакций (классификация ВОЗ): очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (>1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения), частота неизвестна (не представляется возможным установить частоту по имеющимся данным).

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; очень редко – периферическая невропатия, снижение памяти; частота неизвестна – нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения.

Психические нарушения: частота неизвестна – депрессия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, запор, боль в животе; нечасто – рвота; редко – панкреатит; частота неизвестна – диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит, желтуха.

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна – кашель, диспноэ.

Со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет 2 типа.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз (у пациентов, получавших лечение в дозах >20 мг/сут); очень редко – артралгия, тендопатии, возможно с разрывом сухожилий; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Аллергические реакции: нечасто – кожный зуд, крапивница, сыпь; редко – реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – протеинурия (с частотой более 3% у пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг), уменьшающаяся в процессе терапии и не связанная с возникновением заболевания почек, инфекции мочевыводящих путей; очень редко – гематурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – гинекомастия.

Лабораторные показатели: нечасто – преходящее дозозависимое повышение активности сывороточной КФК, при повышении более чем в 5 раз по сравнению с ВГН терапия должна быть временно приостановлена, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина в плазме крови; редко – транзиторное повышение активности АСТ и АЛТ.

Прочие: часто – астения; частота неизвестна – периферические отеки.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных реакций носит дозозависимый характер, побочные эффекты обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно.

При применении Розукард® отмечались изменения следующих лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ЩФ, ГГТ.

О развитии следующих нежелательных явлений сообщалось во время применения некоторых статинов: эректильная дисфункция, единичные случаи интерстициального заболевания легких (особенно при длительном применении), сахарный диабет 2 типа, частота развития которого зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5.6-6.9 ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м^2, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для таблеток 10 и 20 мг

- заболевания печени в активной фазе или устойчивое повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) неясного генеза;
- печеночная недостаточность (степень тяжести от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- повышение концентрации КФК в крови более чем в 5 раз по сравнению с ВГН;
- наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);
- выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- одновременный прием циклоспорина;
- совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеаз;
- женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методам контрацепции;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Для таблеток 40 мг (дополнение к противопоказаниям для таблеток 10 и 20 мг)

Наличие следующих факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза:

- миотоксичность на фоне применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- гипотиреоз;
- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин);
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный прием фибратов.

Пациенты монголоидной расы.

Указания на мышечные заболевания в семейном анамнезе.

С осторожностью:

Для таблеток 10 и 20 мг

при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах; при легкой и средней степени почечной недостаточности; гипотиреозе; при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; указаниях в анамнезе на мышечную токсичность; наследственных мышечных заболеваниях в анамнезе; при одновременном назначении с фибратами; состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; у пациентов в возрасте старше 65 лет; у пациентов монголоидной расы; при чрезмерном употреблении алкоголя.

Для таблеток 40 мг

при почечной недостаточности легкой степени (КК более 60 мл/мин); заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах; у пациентов в возрасте старше 65 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Розукард® противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Применение препарата Розукард® у **женщин репродуктивного возраста** возможно только в случае применения надежных методов контрацепции и если пациентка информирована о возможном риске лечения для плода.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата во время беременности. В случае диагностирования беременности в процессе терапии препаратом прием препарата Розукард® следует немедленно прекратить, а пациентка должна быть предупреждена о потенциальном риске для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации, учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения, особенно в период коррекции дозы препарата Розукард®, каждые 2-4 недели следует осуществлять мониторинг липидного профиля и при необходимости изменять дозу препарата.

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 мес после начала терапии. Применение препарата Розукард® следует прекратить или уменьшить дозу, если уровень активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

При применении препарата Розукард® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапию основных заболеваний следует проводить до начала лечения препаратом Розукард®.

У пациентов с имеющимися факторами риска развития рабдомиолиза необходимо рассмотреть соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска и проводить клиническое наблюдение на протяжении всего курса лечения.

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт. Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, то следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата Розукард® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена, то через 5-7 дней следует провести повторное измерение; не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (в 5 раз выше нормы).

Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с фибратами (включая гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой, противогрибковыми препаратами из группы азолов, ингибиторами протеаз и антибиотиками из группы макролидов. Следует тщательно взвесить соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска при одновременном применении препарата Розукард® и фибратов или никотиновой кислоты (не менее 1 г/сут); не рекомендуется одновременное назначение гемфиброзила.

В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновение острого или обострения существующего заболевания почек. Оценку функции почек следует проводить при рутинном обследовании пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг.

Препараты класса статинов способны вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения гипогликемической терапии. Однако снижение риска сосудистых заболеваний на фоне применения статинов превышает риск развития сахарного диабета, поэтому данный фактор не должен служить основанием для отмены лечения статинами. За пациентами группы риска (концентрация глюкозы натощак 5.6-6.9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м^2, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических параметров.

Не рекомендуется одновременное назначение розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ.

При длительном применении розувастатина сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. При подозрении на интерстициальное заболевание легких необходимо прекратить терапию препаратом Розукард®.

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина было отмечено увеличение системной концентрации препарата у представителей монголоидной расы. Следует учитывать данный факт при назначении препарата Розукард® пациентам монголоидной расы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (во время терапии может возникать головокружение).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не меняются.

Лечение: специфического лечения нет, проводится симптоматическая терапия для поддержания функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль показателей функции печени и активности КФК. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина плазменная концентрация циклоспорина не меняется, однако усиливается эффект розувастатина (замедляется его выведение, увеличивается AUC в 7 раз, C_{max} – в 11 раз).

Эритромицин усиливает моторику кишечника, что приводит к снижению эффекта розувастатина (AUC уменьшается на 20% и C_{max} на 30%).

У пациентов, получающих антагонисты витамина K (например, варфарин), рекомендуется мониторинг МНО, поскольку начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата может приводить к увеличению МНО, а отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к его уменьшению.

Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина.

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно, что следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и гормонозаместительной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данной комбинации.

Результаты исследований показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором действия изоферментов цитохрома P450. Розувастатин является непрофильным субстратом для этих изоферментов. Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия с такими препаратами, как флуконазол, кетоконазол и итраконазол, которые метаболизируются при участии изоферментов системы цитохрома P450.

Не отмечается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Не отмечается клинически значимого взаимодействия розувастатина с фенофибратом. Гемфиброзил усиливает эффект розувастатина (увеличивает C_{max} и AUC в 2 раза). Гемфиброзил, другие фибраты и никотиновая кислота в гиполипидемических дозах (не менее 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Возможно, это связано с тем, что они способны вызывать миопатию и при применении в качестве монотерапии.

Совместное применение розувастатина и эзетимиба не привело к изменениям AUC или C_{max} обоих лекарственных препаратов.

Применение ингибиторов протеазы ВИЧ с розувастатином может привести к значительному усилению эффекта розувастатина. Фармакокинетическое исследование показало, что при совместном применении у здоровых добровольцев розувастатина в дозе 20 мг и комбинации двух ингибиторов протеазы ВИЧ (лопинавира 400 мг/ритонавира 100 мг) происходит приблизительно 2- и 5-кратное увеличение AUC_{0-24} и C_{max} соответственно. Таким образом, у пациентов, инфицированных ВИЧ, совместное назначение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

☆РОЗУЛИП® (ROSULIP)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "E" на одной стороне и номера "591" – на другой, без или почти без запаха.

	1 таб.
розувастатин цинка	5.34 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	5 мг

Вспомогательные вещества: лудипресс – 65.16 мг (лактозы моногидрат (93%), повидон (3.5%), кросповидон (3.5%)), кросповидон – 3.75 мг, магния стеарат – 0.75 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый 85F18422 – 1.9 мг (поливиниловый спирт (40%), титана диоксид (25%), макрогол 3350 (20.2%), тальк (14.8%)).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "E" на одной стороне и номера "592" – на другой, без или почти без запаха.

	1 таб.
розувастатин цинка	10.68 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: лудипресс – 130.32 мг (лактозы моногидрат (93%), повидон (3.5%), кросповидон (3.5%)), кросповидон – 7.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый 85F18422 – 3.8 мг (поливиниловый спирт (40%), титана диоксид (25%), макрогол 3350 (20.2%), тальк (14.8%)).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "E" и номера "593" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
розувастатин цинка	21.36 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: лудипресс – 260.64 мг (лактозы моногидрат (93%), повидон (3.5%), кросповидон (3.5%)), кросповидон – 15 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый 85F18422 – 7.5 мг (поливиниловый спирт (40%), титана диоксид (25%), макрогол 3350 (20.2%), тальк (14.8%)).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "E" и номера "594" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
розувастатин цинка	42.72 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: лудипресс – 521.28 мг (лактозы моногидрат (93%), повидон (3.5%), кросповидон (3.5%)), кросповидон – 30 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав оболочки: опадрай II белый 85F18422 – 15 мг (поливиниловый спирт (40%), титана диоксид (25%), макрогол 3350 (20.2%), тальк (14.8%)).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Розулип®
10 мг
Розувастатин
10
28 таблеток покрытых пленочной оболочкой
EGIS

Розувастатин – это селективный и конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, катализирующего преобразование 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима A в мевалонат, который является предшественником холестерина (Хс). Розувастатин увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, за счет чего усиливается поглощение и катаболизм ЛПНП, а также подавляется синтез ЛПОНП в печени. В результате снижается общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Снижает повышенную концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов, а также повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП). Кроме того, розувастатин снижает концентрацию аполипопротеина B (АпоB), холестерина неЛПВП (Хс-неЛПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (Хс-ЛПОНП), триглицеридов липопротеинов очень низкой плотности (ТГ-ЛПОНП) и увеличивает содержание аполипопротеина A-I (АпоA-I).

Розувастатин также снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий холестерин/Хс-ЛПВП, Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП и АпоB/АпоA-I.

Терапевтический эффект препарата проявляется в течение одной недели после начала лечения. За 2 недели терапии эффективность достигает уровня, который составляет 90% от максимально возможного. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме.

Безопасность и эффективность розувастатина в детской популяции не доказаны. Для этой категории пациентов опыт применения препарата ограничивается небольшим количеством пациентов (в возрасте от 8 лет и старше) с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность препарата составляет около 20%.

Распределение

Розувастатин интенсивно поглощается печенью, где происходит основной синтез холестерина и выведение Хс-ЛПНП. V_d розувастатина достигает 134 л.

Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10%) в печени. Является непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Приблизительно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник.

Приблизительно 5% дозы препарата выводится почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ препарата из плазмы крови составляет приблизительно 19 ч и не меняется при увеличении дозы препарата. Плазменный клиренс розувастатина достигает в среднем 50 л/ч (коэффициент вариации – 21.7%).

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Системная биодоступность розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При применении препарата несколько раз в сутки фармакокинетические параметры не изменяются.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина в плазме крови у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с представителями европеоидной расы; у индийских пациентов показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1.3 раза. Анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной расы и представителей негроидной расы.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметила существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина (пациенты с баллом 7 и ниже по шкале Чайльд-Пью). У 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайльд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайльд-Пью отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по Фредриксону) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другим методам лечения, направленным на снижение концентрации липидов в крови (например, аферез ЛПНП), а также в случаях, когда эти методы недостаточно эффективны;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, в т.ч. тех, которым показана терапия для снижения уровня общего Хс и Хс-ЛПНП;
- профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляции) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение, указание в семейном анамнезе на раннее начало ИБС).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. Препарат Розулип® можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи.

Перед тем как начинать лечение препаратом Розулип®, пациенту необходимо назначить стандартную диету с низким содержанием холестерина. Пациент должен соблюдать диету в течение всего курса терапии. Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов.

Рекомендуемая начальная доза препарата Розулип® для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена.

После применения в течение 4 недель дозы, превышающей рекомендуемую начальную, последующее ее повышение до 40 мг можно проводить только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при применении в дозе 20 мг, и которые будут находиться под наблюдением специалиста. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг.

Для **лечения пациентов старше 65 лет** рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Необходимость в других изменениях дозы препарата, связанных с возрастом пациентов, отсутствует.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. **Пациентам с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин)** рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Доза 40 мг противопоказана пациентам с **умеренными нарушениями функции почек**. При **почечной недостаточности тяжелой степени** препарат Розулип® противопоказан в любых дозах.

При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы.

При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов, предрасположенных к миопатии, составляет 5 мг. Противопоказано назначение препарата в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии.

После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата Розулип® необходим контроль показателей липидного обмена, при необходимости требуется коррекция дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

На фоне терапии розувастатином регистрировались преимущественно легкие и преходящие нежелательные реакции. Как и при лечении другим ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы частота нежелательных реакций, связанных с терапией розувастатином, характеризуется зависимостью от дозы.

Классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты возникновения: часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), неуточненная частота (невозможно определить исходя из доступных данных).

Со стороны иммунной системы: редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; очень редко – полиневропатия, потеря памяти.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в животе; нечасто – незначительное, бессимптомное, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз; редко – панкреатит; очень редко – желтуха, гепатит; неуточненная частота – диарея.

Со стороны кожи и подкожных структур: нечасто – кожный зуд, сыпь и крапивница; неуточненная частота – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение концентрации КФК наблюдалось у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения концентрации КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить. Очень редко – артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия (менее 1% пациентов, получающих дозу 10-20 мг и около 3% пациентов, получающих дозу 40 мг). В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. Очень редко – гематурия.

Со стороны дыхательной системы: частота неизвестна – кашель, одышка.

Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ.

Прочие: часто – астенический синдром; возможны нарушения функции щитовидной железы.

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы на фоне терапии некоторыми статинами: нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения; нарушения половой функции; депрессия; очень редкие случаи интерстициального заболевания легких, которые в основном регистрировались при долговременной терапии статинами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для таблеток 10 мг и 20 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность;
- период лактации;
- отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией;
- предрасположенность к развитию миотоксических осложнений;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата.

Для таблеток 40 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН), опыт применения препарата у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует;
- одновременный прием циклоспорина;
- наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, указание в личном или семейном анамнезе на наличие мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациенты монголоидной расы;
- беременность;
- период лактации;
- отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- повышенная чувствительность к розувастатину и другим компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат в форме таблеток 10 мг и 20 мг при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, указание в личном или семейном анамнезе на наличие наследственных мышечных заболеваний, указание в анамнезе на мышечную токсичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; при чрезмерном употреблении алкоголя; у пациентов в возрасте старше 65 лет; состояниях, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; у пациентов монголоидной расы; одновременно с фибратами; при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах, травмах; при тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях или неконтролируемых судорожных припадках.

С *осторожностью* следует применять препарат в форме таблеток 40 мг у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); в возрасте старше 65 лет; при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах, травмах, тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях или неконтролируемых судорожных припадках.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Розулип® противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания). При диагностировании беременности в процессе терапии применение препарата следует прекратить немедленно.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку Хс и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата.

Данные о выделении розувастатина с грудным молоком отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата Розулип® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек.

При применении препарата Розулип® во всех дозах, особенно более 20 мг, сообщалось о развитии миалгии, миопатии и в редких случаях – рабдомиолиза. Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает повышенную активность КФК (в 5 раз выше ВГН).

При назначении препарата Розулип® (также как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) у пациентов с имеющимися факторами риска рабдомиолиза необходимо рассмотреть соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска и проводить клиническое наблюдение.

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапию следует прекратить, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК в 5 раз меньше по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении Розулипа или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен. Не отмечено признаков увеличения токсического воздействия на скелетную мускулатуру при применении препарата Розулип® в составе комбинированной терапии. Сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорин, никотиновую кислоту в липидоснижающих дозах (более 1 г/сут), азольные противогрибковые препараты, ингибиторы протеаз и антибиотики из группы макролидов. Гемфиброзил повышает риск возникновения миопатии при одновременном назначении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное назначение препарата Розулип® и гемфиброзила. Следует тщательно взвесить соотношение ожидаемой пользы и потенциального риска при совместном применении препарата Розулип® и фибратов или никотиновой кислоты в липидоснижающих дозах (более 1 г/сут).

Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата Розулип® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Рекомендуется проводить определение активности трансаминаз до начала терапии и через 3 мес после начала терапии. Прием препарата Розулип® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапию основных заболеваний следует проводить до начала лечения препаратом Розулип®.

Клинический опыт и данные по применению препарата у пациентов с нарушениями функции печени, соответствующими более 9 баллам по шкале Чайлд-Пью, отсутствуют.

Очень редкие случаи интерстициального заболевания легких регистрировались у пациентов, получавших некоторые препараты из группы статинов. Как правило, эти случаи наблюдались при долговременной терапии статинами. Интерстициальное заболевание легких проявляется одышкой, непродуктивным кашлем и ухудшением общего состояния (повышенная утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов монголоидной расы биодоступность розувастатина выше, чем у представителей европеоидной расы.

Розулип® не следует принимать пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, т.к. препарат содержит лактозу.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения препарата у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлена. Опыт применения препарата в педиатрической практике ограничен небольшим количеством детей (от 8 лет и старше) с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. В настоящее время не рекомендуется применять Розулип® у детей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторной реакции, т.к. во время терапии может возникать головокружение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: специфического антидота нет. Рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и уровня КФК в сыворотке крови. Эффективность гемодиализа маловероятна.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Одновременное применение приводит к повышению концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз, плазменная концентрация циклоспорина при этом не меняется.

Антагонисты витамина K: начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина K (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени и МНО. Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Гемфиброзил и гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина. Возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, другие фибраты и никотиновая кислота в липидоснижающих дозах (более 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при использовании в качестве монотерапии. При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах (более 1 г/сут) пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. Терапия розувастатином в дозе 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибратов.

Эзетимиб: одновременное применение препарата Розулип® и эзетимиба не сопровождалось изменением AUC и C_{max} обоих лекарственных препаратов. Тем не менее, между розувастатином и эзетимибом нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие с развитием побочных эффектов.

Ингибиторы ВИЧ протеазы: несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов ВИЧ протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеаз (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} розувастатина соответственно. Поэтому не рекомендуется одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеаз при лечении пациентов с ВИЧ.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если суспензия антацидов применяется через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ЗГТ): одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов на фоне применения Розулипа. Фармакокинетические данные по одновременному применению Розулипа и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при использовании этого сочетания. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные препараты: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Изоферменты цитохрома P450: результаты исследований in vivo и in vitro показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома P450.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

РОКСЕРА® (ROXERA)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, с маркировкой "5", нанесенной методом тиснения, на одной стороне; на поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	5.21 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 95.08 мг, лактоза – 40 мг, кросповидон – 7.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.33 мг, магния стеарат – 1.88 мг.

Состав пленочной оболочки: бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер (1:2:1) – 1.1 мг, макрогол 6000 – 0.9 мг, титана диоксид – 0.5 мг, лактозы моногидрат – 2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, с маркировкой "10", нанесенной методом тиснения, на одной стороне; на поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	10.42 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 89.87 мг, лактоза – 40 мг, кросповидон – 7.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.33 мг, магния стеарат – 1.88 мг.

Состав пленочной оболочки: бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер (1:2:1) – 1.1 мг, макрогол 6000 – 0.9 мг, титана диоксид – 0.5 мг, лактозы моногидрат – 2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, с маркировкой "15", нанесенной методом тиснения, на одной стороне; на поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	15.62 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	15 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 134.81 мг, лактоза – 60 мг, кросповидон – 11.25 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.5 мг, магния стеарат – 2.82 мг.

Состав пленочной оболочки: бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер (1:2:1) – 1.65 мг, макрогол 6000 – 1.35 мг, титана диоксид – 0.75 мг, лактозы моногидрат – 3 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской; на поперечном разрезе видны два слоя, ядро – белого цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	20.83 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 179.75 мг, лактоза – 80 мг, кросповидон – 15 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.66 мг, магния стеарат – 3.76 мг.

Состав пленочной оболочки: бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер (1:2:1) – 2.2 мг, макрогол 6000 – 1.8 мг, титана диоксид – 1 мг, лактозы моногидрат – 4 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Роксера® 15 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Розувастатин
90 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат. Действующее вещество препарата – розувастатин, является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А в мевалоновую кислоту – предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где происходит синтез холестерина (Хс) и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Увеличивает число печеночных рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенные плазменные концентрации холестерина ЛПНП (Хс-ЛПНП), общего Хс, триглицеридов (ТГ), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП). Он также снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП, Хс-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I в плазме крови. Розувастатин снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-неЛПВП/ Хс-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1.

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4 неделе терапии и поддерживается при дальнейшем регулярном приеме препарата.

Клиническая эффективность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с сопутствующей гипертриглицеридемией или без нее, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в т.ч. у пациентов с сахарным диабетом или семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация Хс-ЛПНП примерно 4.8 ммоль/л) на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг концентрация Хс-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией розувастатин применялся в дозах 20-40 мг, среднее снижение составило 22%.

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении содержания ТГ и с никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах в отношении концентрации Хс-ЛПВП.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция и распределение

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%. Метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным органом, синтезирующим холестерин и метаболизирующим ХС-ЛПНП. V_d розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Метаболизм

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является неспецифическим субстратом цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты.

N-десметилрозувастатин примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию плазменной ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет примерно 19 ч (не изменяется при увеличении дозы препарата). Средний геометрический плазменный клиренс – 50 л/ч. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс "печеночного" захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в "печеночной" элиминации розувастатина.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина у монголоидов (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с европеоидами; у индийцев показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1.3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди европеоидов и негроидов.

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с хронической алкогольной болезнью печени плазменная концентрация розувастатина умеренно повышается. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени у пациентов с печеночной недостаточностью (класс А по шкале Чайлд-Пью) C_{max} и AUC розувастатина повышается на 60 и 5%, соответственно; у пациентов с печеночной недостаточностью (класс В по шкале Чайлд-Пью), данные показатели повышаются на 100 и 21%, соответственно. Опыт применения розувастатина у пациентов печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью (более 9 баллов)) отсутствует.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по Фредриксону) или смешанная дислипидемия (тип IIb по Фредриксону) в качестве дополнения к диете при неэффективности диеты и других немедикаментозных методов лечения (например, физических нагрузок, снижения массы тела);
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия как дополнение к диете и другой гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферез) или если такая терапия не эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) как дополнение к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения плазменной концентрации Хс и Хс-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная плазменная концентрация С-реактивного белка (≥2 г/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая плазменная концентрация Хс-ЛПВП, курение, раннее начало ИБС в семейном анамнезе).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Таблетку не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой, возможен прием в любое время суток независимо от приема пищи.

До начала терапии препаратом Роксера® пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения. Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и терапевтического ответа на лечение, принимая во внимание национальные рекомендации по целевым концентрациям липидов в плазме крови.

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг 1 раз/сут.

При одновременном применении препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в дозе более 1 г/сут пациентам рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При выборе начальной дозы следует руководствоваться индивидуальной концентрацией холестерина в плазме крови и принимать во внимание возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений; необходимо также учитывать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена через 4 недели.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при применении дозы 40 мг/сут, по сравнению с более низкими дозами препарата, повышение дозы до 40 мг/сут после дополнительного применения дозы выше рекомендуемой начальной дозы в течение 4-х недель терапии, может проводиться только у пациентов с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при применении дозы 20 мг/сут, и которые будут находиться под наблюдением врача. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг/сут.

Не рекомендуется применение дозы 40 мг/сут у пациентов, ранее не обращавшихся к врачу. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы препарата Роксера® необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

У **пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести** коррекции дозы не требуется. У **пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин)** применение препарата Роксера® противопоказано. Применение препарата в дозе более 30 мг/сут **пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (КК менее 60 мл/мин)** противопоказано. **Пациентам с почечной недостаточностью средней степени** рекомендуемая начальная доза препарата составляет 5 мг/сут.

Препарат Роксера® противопоказан **пациентам с заболеваниями печени в активной фазе.** Опыт применения препарата у **пациентов с печеночной недо-**

статочностью выше 9 баллов (класс С) по шкале Чайльд-Пью, отсутствует.

Пациентам в возрасте старше 65 лет рекомендуется начинать применение препарата с дозы 5 мг/сут.

Особые популяции

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при применении препарата Роксера® данным группам пациентов. При применении доз 10 и 20 мг/сут рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг/сут. Пациентам монголоидной расы применение препарата в дозе 40 мг противопоказано.

Применение препарата в дозе 40 мг пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений противопоказано. При необходимости применения доз 10 и 20 мг/сут рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг.

При применении с гемфибразилом доза препарата Роксера® не должна превышать 10 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов: очень часто (>1/10), часто (>1/100, но <1/10), нечасто (>1/1000, но <1/100), редко (>1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Частота возникновения побочных эффектов зависит от принимаемой дозы.

Со стороны иммунной системы: редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение; очень редко – полиневропатия, потеря памяти.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в животе; редко – панкреатит, повышение активности печеночных трансаминаз; очень редко – желтуха, гепатит, диарея.

Со стороны кожных покровов: нечасто – кожный зуд, сыпь, крапивница; очень редко – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит) и рабдомиолиз; очень редко – артралгия. Дозозависимое повышение активности КФК наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно является незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК более чем в 5 раз выше ВГН терапию следует приостановить.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – протеинурия (менее 1% пациентов, получающих дозу 10-20 мг/сут, и около 3% пациентов, получающих дозу 40 мг/сут). В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирующего сопутствующего заболевания почек. Очень редко – гематурия.

Общие нарушения: часто – астения.

Лабораторные показатели: повышение активности КФК, концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ, изменение плазменной концентрации гормонов щитовидной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

При суточной дозе до 30 мг

- заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- применение у женщин детородного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата.

При суточной дозе 30 мг и более

- заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- почечная недостаточность средней и тяжелой степени (КК менее 60 мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение циклоспорина;
- пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- применение у женщин детородного возраста не пользующихся адекватными методами контрацепции;
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в т.ч. в семейном);
- миотоксичность при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- состояния, которые могут приводить к повышению концентрации розувастатина в плазме крови;
- одновременное применение фибратов;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- пациенты монголоидной расы;
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата.

С *осторожностью*

При суточной дозе до 30 мг

- наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в т.ч. в семейном) и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- возраст старше 65 лет;
- состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина;
- расовая принадлежность (монголоидная раса – японцы и китайцы);
- одновременное применение с фибратами;
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги;
- одновременное применение с эзетимибом.

При суточной дозе 30 мг и более

- почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин);
- возраст старше 65 лет;
- заболевания печени в анамнезе;
- сепсис;
- артериальная гипотензия;
- обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги;
- одновременное применение с эзетимибом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Роксера® противопоказан при беременности и в период лактации.

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу от применения препарата при беременности.

В случае наступления беременности в процессе терапии применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Данные в отношении выделения розувастатина с грудным молоком отсутствуют (известно, что другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы способны выделяться с грудным молоком), поэтому в период кормления грудью применение препарата необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушение функции почек

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг/сут), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром или прогрессировании сопутствующего заболевания почек. Частота серьезных нарушений функции почек, отмеченная при постмаркетинговом изучении розувастатина, выше при приеме дозы 40 мг/сут. У пациентов, принимающих препарат Роксера® в дозе 30 или 40 мг/сут, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения (не реже чем 1 раз в 3 месяца).

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг/сут, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба. Такая комбинация должна применяться с осторожностью, т.к. нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота рабдомиолиза при постмаркетинговом применении препарата Роксера® выше при применении дозы 40 мг/сут.

Определение активности КФК

Активность КФК нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности; это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторный анализ. Нельзя начинать терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую активность КФК (более чем 5-кратное превышение ВГН).

Перед началом терапии

В зависимости от суточной дозы препарат Роксера® должен назначаться с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза или применение препарата противопоказано. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в т.ч. в семейном);
- миотоксические явления при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- возраст старше 65 лет;
- состояния, при которых может повышаться концентрация розувастатина в плазме крови;
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов необходимо оценить риск и возможную пользу терапии. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если исходная активность КФК выше более чем в 5 раз по сравнению с ВГН, терапию препаратом Роксера® начинать нельзя.

В период терапии препаратом

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу в случае неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК не более чем в 5 раз превышает ВГН). Если симптомы исчезают и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Роксера® или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении. Контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (например, гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах (более 1 г/сут), противогрибковыми средства – производными азола, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Роксера® и гемфиброзила не рекомендуется (в дозах менее 30 мг/сут). Преимущества дальнейшего изменения плазменной концентрации липидов при комбинированном применении препарата Роксера® с фибратами или никотиновой кислотой в липидоснижающих дозах должны быть тщательно взвешены с учетом возможного риска. Розувастатин в дозе 30 мг/сут и более противопоказан для комбинированной терапии с фибратами.

В связи с увеличением риска рабдомиолиза препарат Роксера® не следует применять пациентам с острыми состояниями, которым могут привести к миопатии или состояниям, предрасполагающим к развитию почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

Печень

В зависимости от суточной дозы препарат Роксера® должен с осторожностью применяться у пациентов с чрезмерным употреблением алкоголя и/или имеющих в анамнезе заболевания печени или его применение противопоказано.

Рекомендуется проводить определение функциональных проб печени до начала терапии и через 3 месяца после ее начала. Применение препарата Роксера® следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность печеночных трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома до начала лечения препаратом Роксера® должна проводиться терапия основных заболеваний.

Этнические особенности

В ходе фармакокинетических исследований у монголоидов по сравнению с европеоидами отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина.

Препарат Роксера® содержит лактозу, в связи с чем его не следует применять пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата Роксера® на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводились. Тем не менее, учитывая возможность развития головокружения и других побочных эффектов, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клиническая картина передозировки не описана.

При единовременном приеме нескольких суточных доз препарата фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение: симптоматическое, необходим контроль функции печени и активности КФК; специфического антидота не существует, гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина, AUC розувастатина в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечается у здоровых добровольцев. Плазменная концентрация розувастатина повышается в 11 раз.

Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Непрямые антикоагулянты

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, принимающих одновременно непрямые антикоагулянты (например, варфарин), может приводить к увеличению МНО. Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина и эзетимиба не сопровождается изменением AUC или C_{max} обоих препаратов. Однако нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития нежелательных реакций со стороны мышц.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в 2 раза. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (дозы большие или эквивалентные 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении в монотерапии).

Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 30 мг противопоказано. У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг/сут.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ может значительно повышать плазменную концентрацию розувастатина. Одновременное применение 20 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) сопровождается повышением равновесных $AUC_{(0-24\ ч)}$ и C_{max} розувастатина в 2 и 5 раз, соответственно.

Антациды

Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению $AUC_{(0-t)}$ розувастатина на 20% и его C_{max} на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

Гормональные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Одновременное применение розувастатина и гормональных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34%, соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться при подборе дозы гормональных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и заместительной гормональной терапии отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Дигоксин

Клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином не ожидается.

Изоферменты цитохрома Р450

Розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этой системы изоферментов. Клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не отмечено. Одновременное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28%, что клинически незначимо. Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с цитохромом Р450.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С, в оригинальной упаковке. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

☆РОНКОЛЕЙКИН® (RONCOLEUKIN)

зарегистрировано
СТРАТЕГИЯ ООО (Россия)
произведено
НПК БИОТЕХ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный или светло-желтого цвета.

1 мл

интерлейкин-2 человеческий рекомбинантный..................... 250 мкг (250 000 МЕ)

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 2.5 мг, маннитол – 12.5 мг, дитиотреитол – 0.08 мг, аммония гидрокарбонат – 0.79 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы (3) – пачки картонные.
1 мл – ампулы (5) – пачки картонные.

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный или светло-желтого цвета.

1 мл

интерлейкин-2 человеческий рекомбинантный...................... 500 мкг (500 000 МЕ)

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 5 мг, маннитол – 25 мг, дитиотреитол – 0.08 мг, аммония гидрокарбонат – 0.79 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы (3) – пачки картонные.
1 мл – ампулы (5) – пачки картонные.

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный или светло-желтого цвета.

1 мл

интерлейкин-2 человеческий рекомбинантный...................... 1 мг (1 000 000 МЕ)

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 10 мг, маннитол – 50 мг, дитиотреитол – 0.08 мг, аммония гидрокарбонат – 0.79 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы (3) – пачки картонные.
1 мл – ампулы (5) – пачки картонные.

BIO TECH
Произведено ООО «НПК «БИОТЕХ».
Россия, 198516, г. Санкт-Петербург,
г. Петергоф, Санкт-Петербургский пр., д. 60,
литер А. Тел./факс +7 (812) 331-43-91
РОНКОЛЕЙКИН®
ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА РЕКОМБИНАНТНЫЙ
РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ И ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ
СТЕРИЛЬНО
3 АМПУЛЫ ПО 1 МЛ
0,5 МГ (500 000 МЕ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рекомбинантный интерлейкин-2 (рИЛ-2), структурный и функциональный аналог эндогенного интерлейкина-2 (ИЛ-2).

ИЛ-2 продуцируется субпопуляцией Т-лимфоцитов (Т-хелперы I) в ответ на антигенную стимуляцию. Синтезированный ИЛ-2 воздействует-наТ-лимфоциты, усиливая их пролиферацию и последующий синтез ИЛ-2.

Биологические эффекты ИЛ-2 опосредуются его связыванием со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях .

ИЛ-2 направленно влияет на рост, дифференцировку и активацию Т- и В- лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганса. От его присутствия зависит развитие цитолитической активности натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ-2 вызывает образование лимфокинактивированных киллеров и активирует опухоль-инфильтрирующие клетки.

Расширение спектра лизирующего действия эффекторных клеток обусловливает элиминацию разнообразных патогенных микроорганизмов, инфицированных и малигнизированных клеток, что обеспечивает иммунную защиту, направленную против опухолевых клеток, а также возбудителей вирусной, бактериальной и грибковой инфекции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике препарата Ронколейкин® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии у **взрослых**:

- обычный вариабельный иммунодефицит;
- комбинированный иммунодефицит;
- острый перитонит;
- острый панкреатит;
- остеомиелит;
- эндометрит;
- тяжелая пневмония;
- сепсис;
- послеродовый сепсис;
- туберкулез легких;
- другие генерализованные и тяжелые локализованные инфекции;
- инфицированные термические и химические ожоги;
- диссеминированные и местнораспространенные формы почечноклеточного рака.

В составе комплексной терапии у **детей от 0 лет**:

- обычный вариабельный иммунодефицит;
- комбинированный иммунодефицит;
- острый перитонит;
- острый панкреатит;
- остеомиелит;
- тяжелая пневмония;
- бактериальный сепсис новорожденных;
- сепсис;
- другие генерализованные и тяжелые локализованные инфекции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Ронколейкин® вводят 1 раз/сут п/к или в/в капельно по 0.5-1.0 мг с интервалами 1-3 дня, на курс – 1-3 введения. Для в/в введения препарат из ампулы переносят в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида для инъекций. Инфузия всего объема раствора осуществляется капельно в течение 4-6 ч.

Раствор препарата должен быть прозрачным, бесцветным и не содержать посторонних включений.

Иммунотерапию препаратом Ронколейкин® проводят после завершения неотложных и срочных оперативных вмешательств, направленных на устранение жизнеугрожающих последствий основного заболевания/травмы, санации и адекватного дренирования инфекционного очага.

При *лечении тяжелого сепсиса* проводят от 1 до 3 курсов лечения препаратом Ронколейкин®. Курс включает 2 в/в инфузии в дозе 0.5 мг через день. Критерием для назначения второго и третьего курсов лечения препаратом Ронколейкин® является сохраняющаяся в ходе лечения лимфопения (абсолютная и/или относительная).

При *впервые выявленном инфильтративном деструктивном туберкулезе легких* – 3 в/в инфузии препарата Ронколейкин® в дозе 0.5 мг с интервалом 48 ч на фоне специфической полихимиотерапии.

Для *предоперационной подготовки при прогрессирующем фиброзно-кавернозном туберкулезе (ФКТ) легких* на фоне специфической полихимиотерапии: при одностороннем ФКТ – 3 в/в введения препарата Ронколейкин® по 1 мг с интервалом 48 ч; при распространенном ФКТ легких с двусторонней очаговой диссеминацией – 7 в/в введений препарата Ронколейкин®: 3 введения в течение первой недели по 1 мг с интервалом 48 ч, далее по 1 мг 2 раза в неделю в течение 2-х недель. Рекомендуемый курс иммунотерапии должен быть завершен за 7-10 дней до оперативного вмешательства.

Назначение препарата Ронколейкин® при туберкулезе легких нецелесообразно при дефиците массы тела более 30%.

Курс лечения препаратом Ронколейкин® *диссеминированных и местнораспространенных форм почечно-клеточного рака* включает:

- однократное п/к или в/в введение препарата в дозе 0.5 мг за 24 ч до операции;
- в составе 8-недельного курса иммунохимиотерапии по 2.0 мг в/в через день в течение первых 4-х недель лечения. Повторные курсы проводят через 1-2 мес.

У **детей** Ронколейкин® применяют в/в капельно. Схемы применения соответствуют таковым у взрослых. Препарат разводят в изотоническом (0.9%) растворе натрия хлорида. Разовая доза препарата и объем изотонического раствора у детей зависит от возраста:

- от 0 до 1 мес – 0.1 мг в 30-50 мл раствора;
- от 1 мес до 1 года – 0.125 мг в 100 мл раствора;
- от 1 года до 7 лет – 0.25 мг в 200 мл раствора;
- старше 7 лет – 0.5 мг в 200 мл раствора;
- старше 14 лет – 0.5 мг в 400 мл раствора.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Системные реакции: в отдельных случаях возможно появление кратковременного озноба и повышение температуры тела в процессе введения препарата Ронколейкин®, что купируется обычными терапевтическими средствами и не является основанием для прерывания введения препарата, а также отмены курса терапии.

Местные реакции: при подкожном введении препарата отмечались болезненность, уплотнение, покраснение в месте инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аутоиммунные заболевания;
- сердечная недостаточность III ст.;
- легочно-сердечная недостаточность III ст.;
- метастатическое поражение головного мозга;
- терминальная стадия почечно-клеточного рака;
- беременность;
- повышенная чувствительность к дрожжам;
- повышенная чувствительность к интерлейкину-2 или любому компоненту препарата в анамнезе.

С осторожностью: при хронической почечной недостаточности, декомпенсированной печеночной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и использовать сложное оборудование не проводилось. В случае развития нежелательных реакций со стороны органа зрения и/или снижения способности к концентрации внимания и быстроты реакции пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или работы со сложным оборудованием до разрешения указанных нежелательных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки наблюдались при приеме препарата Ронколейкин® разовой дозе выше 7 мг в виде лихорадки, нарушения ритма сердца, гипотонии, дерматологических аллергических реакций.

Лечение: данные симптомы купируются после отмены введения препарата, при необходимости проводится симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лечение препаратом Ронколейкин® можно сочетать со всеми другими лекарственными средствами.

Лечение препаратом Ронколейкин® можно сочетать с лечением всеми другими лекарственными средствами.

При применении препарата Ронколейкин® на фоне длительной терапии ГКС активность действия препарата может снижаться.

Ронколейкин® нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами в одном шприце или флаконе.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности – 2 года.

Транспортировка допускается при температуре от 9° до 25°C в течение 10 суток.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

"НПК "Биотех" ООО
197198 Санкт-Петербург
Большая Пушкарская ул. 20
Тел./Факс: (812) 603-27-97

РОТАТЕК® (ROTATEQ)

ROTAVIRUS VACCINE (LIVE, ORAL)

зарегистрировано и произведено
MERCK SHARP & DOHME Corp. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для приема внутрь в виде прозрачной жидкости бледно-желтого цвета, допустимо наличие розового оттенка.

	1 доза (2 мл)
живые реассортанты человеческого и бычьего ротавирусов:	
реассортант G1	не менее 2.2×10^6 ИЕ*
реассортант G2	не менее 2.8×10^6 ИЕ*
реассортант G3	не менее 2.2×10^6 ИЕ*
реассортант G4	не менее 2×10^6 ИЕ*
реассортант P1A[8]	не менее 2.3×10^6 ИЕ*

* ИЕ инфекционная единица

Вспомогательные вещества: сахароза – 1080 мг, натрия гидроксид – 2.75 мг, натрия цитрата дигидрат – 127 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 29.8 мг, полисорбат 80 – от 0.17 до 0.86 мг, культуральная среда – 15% (в объемном отношении).

2 мл – тубы из полиэтилена низкой плотности объемом 4 мл (1) – пачки картонные

2 мл – тубы из полиэтилена низкой плотности объемом 4 мл (10) – пачки картонные.

2 мл – тубы из полиэтилена низкой плотности объемом 4 мл (1) – упаковки индивидуальные из фольги алюминиевой (1) – пачки картонные.

2 мл – тубы из полиэтилена низкой плотности объемом 4 мл (1) – упаковки индивидуальные из фольги алюминиевой (10) – пачки картонные.

MSD
РотаТек®
(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая)
1 туба: 1 доза/2 мл
В пачке: 10 туб/10 доз
Раствор для приема внутрь

РУЛИД® (RULID®)

ROXITHROMYCIN

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "164" на одной стороне; вид на поперечном разрезе: белого цвета.

	1 таб.
рокситромицин	150 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза – 19.65 мг, полоксамер – 150 мкг, повидон К30 – 4.2 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.875 мг, магния стеарат – 1.875 мг, тальк – 2.25 мг, крахмал кукурузный – до 210 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 2.78 мг, декстроза – 1.12 мг, титана диоксид – 270 мкг, пропиленгликоль – 830 мкг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

РУПАФИН® (RUPAFIN)

RUPATADINE

зарегистрировано и произведено
J.URIACH & CIA S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** светлого оранжево-розового цвета, круглые.

	1 таб.
рупатадина фумарат	12.8 мг,
что соответствует содержанию рупатадина	10 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный – 10 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 25 мкг, краситель железа оксид желтый (E172) – 75 мкг, лактозы моногидрат – 61.1 мг, магния стеарат – 1 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Рупафин®
Rupafin®
рупатадин
7 таблеток по 10 мг
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рупатадин относится ко второму поколению антигистаминных препаратов и представляет собой длительно и избирательно действующий блокатор периферических H_1-гистаминовых рецепторов. Некоторые из его метаболитов (дезлоратадин и 3-гидроксидезлоратадин) сохраняют антигистаминную активность и могут вносить свой вклад в общую эффективность препарата.

Рупатадин демонстрирует высокое сродство к H_1-гистаминовым рецепторам. Исследования рупатадина in vitro в высокой концентрации показали подавление дегрануляции тучных клеток, вызванной иммунологическими и не иммунологическими раздражителями, подавление хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, а также высвобождения цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора)), в частности ФНО-α (фактора некроза опухоли альфа) из тучных клеток и моноцитов человека. Кроме того рупатадин вызывал дозозависимое подавление экспрессии молекул адгезии нейтрофилов.

Вследствие селективности рупатадина в отношении периферических H_1-гистаминовых рецепторов он не оказывает значительного влияния на активность ЦНС в дозах 10 или 20 мг/сут.

Поскольку выброс гистамина является ключевым звеном патогенеза всех видов крапивницы, ожидается, что при назначении рупатадина в соответствии с клиническими рекомендациями он сможет эффективно уменьшать выраженность симптомов не только хронической идиопатической, но и других вариантов крапивницы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Рупатадин быстро всасывается после приема внутрь, время достижения C_{max} составляет приблизительно 0.75 ч. Средняя C_{max} составляет 2.6 нг/мл после однократного приема внутрь 10 мг рупатадина и 4.6 нг/мл после однократного приема внутрь 20 мг рупатадина. Фармакокинетика рупатадина является линейной для доз от 10 до 40 мг.

После приема 10 мг 1 раз/сут в течение 7 дней средняя C_{max} составляет 3.8 нг/мл. Концентрация в плазме снижается по биэкспоненциальной кривой со средним $T_{1/2}$ 5.9 ч. Коэффициент связывания рупатадина с белками плазмы составляет 98.5-99%. Так как рупатадин никогда не применялся в/в у людей, данных о его абсолютной биологической доступности нет.

Прием пищи усиливает общее действие рупатадина на организм (AUC увеличивается примерно на 23%). Воздействие на один из его активных метаболитов и на основной неактивный метаболит является практически одинаковым (снижение примерно на 5% и на 3%, соответственно). Время, необходимое для достижения C_{max} рупатадина удлинялось на 1 ч. C_{max} в плазме не изменялась в результате одновременного приема с пищей. Эти различия не имели клинического значения.

Метаболизм и выведение

Рупатадин подвергается значительному пресистемному метаболизму при приеме внутрь. Неизмененная активная субстанция обнаруживается в моче и в кале лишь в незначительных количествах. Это означает, что рупатадин почти полностью метаболизируется. Исследования метаболизма in vitro в микросомах печени человека указывают на то, что рупатадин метаболизируется преимущественно цитохромом P450 (изофермент CYP 3A4).

При исследовании экскреции у человека (40 мг ^{14}C-рупатадина) установлено, что 34.6% препарата выводится почками, а 60.9% – через кишечник в течение 7 дней. Средний $T_{1/2}$ составляет 5.9 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

В исследовании у здоровых добровольцев при сравнении результатов, полученных у лиц молодого и пожилого возраста, величины AUC и C_{max} для рупатадина были выше у пожилых участников исследования. Вероятно, это обусловлено снижением печеночного метаболизма при "первом прохождении" через печень у пожилых людей. Эти различия отмечались только для рупатадина, а не для его метаболитов. Среднее значение $T_{1/2}$ рупатадина у пожилых и у молодых добровольцев составляло 8.7 ч и 5.9 ч соответственно. Поскольку результаты для рупатадина и для его метаболитов не были клинически значимыми, был сделан вывод, что при назначении препарата пожилым пациентам в дозе 10 мг коррекции дозы препарата не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическое лечение у взрослых и подростков старше 12 лет:
- аллергического ринита;
- крапивницы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, независимо от приема пищи.

У взрослых и детей старше 12 лет рекомендуемая доза составляет 10 мг (1 таб.) 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Чаще всего у пациентов, получавших рупатадин, сообщалось о таких побочных реакциях на препарат, как сонливость, головная боль и усталость, проявившиеся у 9.5%, 6.9% и 3.2% пациентов соответственно. В большинстве случаев отмены препарата не требовалось.

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто – более 1/10 случаев, часто – от 1/10 до 1/100 случаев, нечасто – от 1/100 до 1/1000 случаев.

Со стороны нервной системы: часто – сонливость, головная боль, головокружение, усталость, астения; нечасто – снижение концентрации внимания, раздражительность.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки носа, фарингит, кашель, сухость в горле, боли в глотке и в гортани, ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость во рту; нечасто – тошнота, диарея, диспепсия, рвота, боли в животе, запор.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто – повышение аппетита.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – боль в спине, артралгия, миалгия.

Со стороны организма в целом: нечасто – жажда, недомогание, лихорадка, увеличение массы тела.

Изменение лабораторных показателей: нечасто – повышение КФК, АЛТ, АСТ, изменение показателей функциональных печеночных проб.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность;
- печеночная недостаточность;
- беременность;
- период лактации;
- детский возраст до 12 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром недостаточности всасывания глюкозы-галактозы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать пациентам с удлиненным интервалом QT, нескорректированной гипокалиемией, стойкими проаритмическими состояниями, такими как клинически значимая брадикардия, острая ишемия миокарда; пожилым пациентам (65 лет и старше); одновременно со статинами, одновременно с грейпфрутовым соком.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Рупафин® противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата в дозе 10 мг не было отмечено влияния на способность к управлению автомобилем и другими механизмами. В то же время имеются сообщения о сонливости, отмечавшейся во время лечения Рупафином. В связи с этим рекомендуется проявлять осторожность при вождении автомобиля или занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, пока не будет установлена индивидуальная реакция пациента на рупатадин.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В литературе не описано случаев передозировки препарата. В исследовании по изучению клинической безопасности рупатадин хорошо переносился в суточной дозе 100 мг в течение 6 дней.

Симптомы: самой распространенной побочной реакцией является сонливость.

Лечение: при случайном приеме внутрь препарата в очень высоких дозах показано вызвать рвоту у пациента с последующим приемом активированного угля. Если данная манипуляция оказывается невозможной или неэффективной, необходимо промыть желудок изотоническим раствором натрия хлорида.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие с кетоконазолом и эритромицином

Совместное применение рупатадина в дозе 20 мг и кетоконазола или эритромицина усиливает системное воздействие рупатадина в 10 раз и последних – в 2-3 раза. Эти комбинации не сопровождаются изменениями интервала QT или увеличением частоты побочных реакций по сравнению с раздельным применением указанных препаратов. Однако рупатадин необходимо применять с осторожностью совместно с этими лекарственными веществами и с другими ингибиторами изофермента CYP3A4.

Взаимодействие с грейпфрутовым соком

Одновременный прием рупатадина и грейпфрутового сока в 3.5 раза усиливает общее действие рупатадина. Не следует употреблять грейпфрутовый сок одновременно с приемом препарата.

Взаимодействие с этанолом

При одновременном применении с этанолом рупатадин в дозе 10 мг не вызывает более выраженного изменения когнитивной, психомоторной деятельности по сравнению с приемом только этанола. Рупатадин, принятый в дозе 20 мг, усиливает изменения, вызванные приемом этанола.

Взаимодействие с лекарственными средствами, угнетающими ЦНС

Нельзя исключить возможность взаимодействия рупатадина с другими антигистаминными препаратами и средствами, угнетающими ЦНС.

Взаимодействие со статинами

В связи с тем, что некоторые из статинов, также как рупатадин, метаболизируются изоферментом CYP3A4 цитохрома P450, нельзя исключить возможность повышения уровня КФК при их совместном применении. По указанным причинам рупатадин следует с осторожностью применять одновременно со статинами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

C

☆САБ® СИМПЛЕКС (SAB® SIMPLEX)

SIMETICONE

зарегистрировано
PFIZER Inc. (США)
произведено
FAMAR ORLEANS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суспензия для приема внутрь*** от белого до серо-белого цвета, слегка вязкая, с характерным фруктовым (ванильно-малиновым) запахом.

	100 мл
симетикон	6.919 г

(диметикон 350: кремния диоксид, в соотношении 92.5% : 7.5%)

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 1.5 г, карбомер – 0.6 г, натрия цитрата дигидрат – 1 г, лимонной кислоты моногидрат – 0.5468 г, ароматизатор ванильный – 0.315 г, ароматизатор малиновый – 0.108 г, натрия цикламат – 0.2 г, натрия сахаринат – 0.02 г, натрия бензоат – 0.1 г, эфиры полигликостеариловой кислоты – 1.0378 г, сорбиновая кислота – 0.0347 г, вода – 89.6189 г.

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (25 капель в 1 мл) (1) – пачки картонные.

30 мл
саб® симплекс
Симетикон
Pfizer

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, уменьшающий метеоризм. Симетикон уменьшает поверхностное натяжение пузырьков газа, образующихся в содержимом желудка и слизи кишечника, и вызывает их разрушение. Высвобождающиеся при этом газы всасываются стенкой кишечника или удаляются при перистальтике кишечника.

При УЗИ и рентгенографии предупреждает помехи и перекрытия изображений; способствует лучшему орошению слизистой оболочки толстой кишки контрастным средством, препятствуя разрыву контрастной пленки.

Симетикон удаляет пену физическим путем, не вступает в химические реакции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Вследствие физической и химической инертности не всасывается в организме. После прохождения через ЖКТ выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- в качестве симптоматической терапии при повышенном газообразовании, метеоризме (в т.ч. в послеоперационном периоде);
- подготовка к диагностическим исследованиям ЖКТ (рентгенография, УЗИ, эзофагогастродуоденоскопия);
- острые отравления моющими средствами при их попадании в желудок.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь.

Повышенное газообразование

Новорожденным и детям грудного возраста (до 1 года), находящимся на искусственном вскармливании, добавляют по 15 капель (0.6 мл) суспензии в каждую бутылочку с детским питанием. Препарат хорошо смешивается с другими жидкостями (в т.ч. с молоком). Саб® Симплекс можно давать новорожденным перед кормлением с чайной ложки.

Детям в возрасте от 1 года до 6 лет назначают по 15 капель (0.6 мл) во время или после еды, и при необходимости дополнительно по 15 капель на ночь.

Детям в возрасте от 6 до 15 лет назначают 20-30 капель (0.8-0.12 мл), **взрослым** – 30-45 капель (1.2-1.8 мл). Разовую дозу принимают каждые 4-6 ч. При необходимости возможно повышение разовой дозы.

Саб® Симплекс лучше всего принимать во время или после еды и, при необходимости, перед сном.

Длительность применения зависит от динамики жалоб. При необходимости возможна длительная терапия.

Перед применением следует активно встряхнуть флакон. Чтобы суспензия начала поступать из пипетки флакон следует перевернуть вверх дном и постучать по дну.

Подготовка к диагностическим исследованиям ЖКТ

Применение при подготовке к диагностическим исследованиям ЖКТ облегчается, если с флакона удалить пипетку.

Для *подготовки к рентгенографии* за день до исследования вечером следует принять 3-6 чайных ложек (15-30 мл) препарата Саб® Симплекс.

Для *подготовки к УЗИ* рекомендуют принять 3 чайные ложки (15 мл) вечером за день до исследования и 3 чайные ложки за 3 ч до исследования.

Перед *эндоскопией* следует принять 0.5-1 чайную ложку (2.5-5 мл) и во время исследования через эндоскоп ввести дополнительно несколько миллилитров суспензии препарата.

Отравление моющими средствами

Доза препарата Саб® Симплекс зависит от тяжести отравления. Минимальная рекомендованная доза составляет 1 чайную ложку (5 мл).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- обструктивные заболевания ЖКТ;
- кишечная непроходимость;
- повышенная чувствительность к симетикону или любому из вспомогательных компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение препарата при беременности и в период лактации по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Саб® Симплекс можно применять у больных сахарным диабетом, т.к. препарат не содержит углеводов.

Новые и/или повторяющиеся жалобы, связанные с усиленным газообразованием должны быть клинически подтверждены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки препарата Саб® Симплекс не известны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Саб® Симплекс не установлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

Указатель клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

САБАЛЬ-ГОМАККОРД (SABAL-HOMACCORD)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** светлого коричневато-желтого цвета, прозрачные, со слабо-ароматическим запахом с преобладанием запаха этанола.

	100 г
Serenoa repens (Sabal serrulatum) (сереноа репенс (сабаль серрулатум)) ∅	900 мг
Serenoa repens (Sabal serrulatum) (сереноа репенс (сабаль серрулатум)) D10	300 мг
Serenoa repens (Sabal serrulatum) (сереноа репенс (сабаль серрулатум)) D30	300 мг
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D10	700 мг
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D15	700 мг
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D30	700 мг
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D200	700 мг

Вспомогательные вещества: этанол (около 45 об.%).

30 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) – пачки картонные.

САНОКСАЛ (SANOXAL)

ALBENDAZOLE

зарегистрировано и произведено
PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки жевательные светло-оранжевого цвета, с вкраплениями более темного и более светлого цвета, круглые, плоские, с риской на одной стороне.

	1 таб.
албендазол	400 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 382 мг, лактоза – 200 мг, натрия бензоат – 1 мг, краситель солнечный закат желтый (краситель закатно-желтый) – 0.2 мг, вода очищенная – 0.1 мг, магния стеарат – 6 мг, тальк – 10.6 мг, ароматизатор мяты перечной (эссенция мяты перечной) – 0.008 мг, ментол (левоментол) – 0.2 мг.

1 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

3 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

САНОКСАЛ
альбендазол 400 мг
Для приема внутрь
1
противогельминтное средство

САНОКСАЛ
альбендазол 400 мг
Для приема внутрь
2
противогельминтное средство

САНОКСАЛ
альбендазол 400 мг
Для приема внутрь
3
противогельминтное средство

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогельминтное и противопротозойное средство. Избирательно подавляет полимеризацию бета-тубулина, что приводит к деструкции цитоплазматических микроканальцев клеток кишечного тракта гельминтов; изменяет течение биохимических процессов (подавляет утилизацию глюкозы), блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, обусловливая их гибель. Наиболее эффективен в отношении личиночных форм цестод – Echinococcus granulosus и Taenia solium; нематод – Strongyloides stercolatis.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь плохо абсорбируется из ЖКТ вследствие плохой растворимости в воде. Препарат быстро метаболизируется при "первом прохождении" через печень, поэтому плазменные концентрации албендазола в неизмененном виде ничтожно малы и не определяются. Биодоступность при приеме внутрь низкая. Однако одновременный прием жирной пищи значительно повышает всасывание и концентрацию албендазола в плазме крови (в 5 раз). C_{max} албендазола сульфоксида достигается через 2-5 ч.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 70%. Албендазол хорошо распределяется в организме, достигая высоких концентраций в моче и желчи, печени, стенке и жидкости паразитарных кист, цереброспинальной жидкости.

Метаболизм

Албендазол быстро метаболизируется в печени с образованием первичного метаболита – албендазола сульфоксида, также обладающего противогельминтной активностью. Албендазола сульфоксид в свою очередь превращается в албендазола сульфон (вторичный метаболит) и другие окисленные продукты, лишенные фармакологической активности.

Албендазол является индуктором микросомальных ферментов CYP1A2 в клетках печени человека.

Выведение

$T_{1/2}$ албендазола сульфоксида составляет 8-12 ч. Препарат выводится в виде различных метаболитов с мочой и с желчью, при этом почечное выведение незначительно (менее 1%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

На фоне поражения печени биодоступность албендазола повышается. C_{max} албендазола сульфоксида увеличивается в 2 раза, а $T_{1/2}$ удлиняется.

У пациентов с нарушение функции почек клиренс албендазола и его метаболитов не меняется.

ПОКАЗАНИЯ

- нейроцистицеркоз, вызванный личиночной формой свиного цепня (Taenia solium);
- эхинококкоз печени, легких, брюшины, вызванной личиночной формой собачьего ленточного червя (Echinococcus granulosus);
- нематодозы: аскаридоз, трихоцефалез, анкилостомидоз, энтеробиоз, стронгилоидоз;
- трематодозы: описторхоз;
- некоторые протозойные инфекции: лямблиоз, микроспоридиоз;
- смешанные гельминтозы;
- в качестве вспомогательного средства при хирургическом лечении эхинококкозных кист.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от вида гельминта и массы тела пациента.

При *нейроцистицеркозе и эхинококкозе* **пациентам с массой тела 60 кг и более** назначают по 400 мг 2 раза/сут, **с массой тела менее 60 кг** – в дозе 15 мг/кг/сут в 2 приема. Максимальная суточная доза- 800 мг. Курс лечения при *нейроцистицеркозе* – 8-30 дней, при *эхинококкозе* - 3 цикла по 28 дней с 14 дневным перерывом между циклами. При оперативном лечении длительность медикаментозного лечения составляет 3 курса.

При *аскаридозе, трихоцефалезе, энтеробиозе, анкилостомидозе* **взрослым и детям старше 3 лет** – по 400 мг однократно, при необходимости прием повторяют через 3 недели.

При *лямблиозе* **взрослым и детям старше 3 лет** – по 400 мг 1 раз/сут в течение 3 дней.

При *стронгилоидозе и цестодозе* **взрослым и детям старше 3 лет** – по 400 мг 1 раз/сут в течение 3 дней, при необходимости повторяют через 3 недели.

Таблетки можно разжевывать или проглатывать целиком.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: нарушение функции печени с изменением функциональных печеночных тестов (слабое или умеренное повышение активности трансаминаз), боли в области живота, тошнота, рвота.

Со стороны системы кроветворения: угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, менингеальные симптомы.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Прочие: повышение температуры тела, повышение АД, острая почечная недостаточность, обратимая алопеция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным бензимидазола.

С *осторожностью:* угнетение костномозгового кроветворения, печеночная недостаточность, цирроз печени, цистицеркоз с вовлечением сетчатой оболочки глаза.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение при беременности, за исключением случаев, когда альтернативное лечение невозможно. Перед началом лечения у женщин детородного возраста проводят тест на отсутствие беременности. Во время и в течение месяца после окончания лечения обязательна надежная контрацепция.

С особой осторожностью препарат назначают в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Больные нейроцистицеркозом должны получать соответствующую терапию ГКС и противосудорожными препаратами. ГКС для приема внутрь и в/в введения применяются для предотвращения резкого повышения АД на первой неделе антицистовой терапии.

Рекомендуется контроль клеточного состава крови; анализы крови необходимо проводить в начале каждого 28 дневного цикла и каждые 2 недели в период терапии альбендазолом. При возникновении лейкопении лечение приостанавливают. Продолжение лечения албендазолом возможно, если понижение общего содержания лейкоцитов и нейтрофильных лейкоцитов умеренное и не прогрессирует.

При нарушении функции печени, до и во время лечения необходим регулярный лабораторный контроль (каждые 2 недели). В случае значительного увеличения уровня, печеночных трансаминаз лечение следует прекратить. Однако если уровень ферментов печени вернулся к исходному, то албендазол может быть вновь назначен, при условии постоянного контроля лабораторных показателей.

При нейроцистицеркозе с поражением глаз перед началом лечения необходимо исследование сетчатки в связи с риском усугубления ее патологии.

Использование в педиатрии

С осторожностью следует назначать препарат **детям в возрасте от 3 до 6 лет**.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При совместном применении дексаметазон, циметидин, празиквантел увеличивают концентрацию албендазола сульфоксида в крови.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОКСФОРД ЛАБОРАТОРИЗ Пвт. Лтд.
Представительство в России
119571 Москва
26 Бакинских Комиссаров ул. 9, оф. 117
Тел./Факс: (495) 935-81-52

САФОЦИД (SAFOCID)

FLUCONAZOLE, AZITHROMYCIN, SECNIDAZOLE

зарегистрировано и произведено
LYKA LABS Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Набор таблеток трех видов:

Таблетки розового цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской; на изломе – розового цвета (1 шт. в блистере).

	1 таб.
флуконазол	150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 153 мг, кальция гидрофосфат – 14.5 мг, кроскармеллоза натрия – 5 мг, магния стеарат – 4 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) (Е124) – 2.5 мг.

Таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с риской; на изломе – ядро белого или почти белого цвета (1 шт. в блистере).

	1 таб.
азитромицина дигидрат	1048 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	1000 мг

Вспомогательные вещества: натрия лаурилсульфат – 12 мг, кроскармеллоза натрия – 37.24 мг, повидон К30 – 40 мг, магния стеарат – 16 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 24.5 мг, диэтилфталат – 3.8 мг, тальк – 5.2 мг, титана диоксид – 6 мг, макрогол 4000 – 4.2 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) (Е124) – 1.06 мг.

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с риской; на изломе – белого или почти белого цвета (2 шт. в блистере).

	1 таб.
секнидазол	1000 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 95 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 130 мг, кремния диоксид коллоидный – 6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 20 мг, повидон (PVPK-30) – 2.5 мг, тальк – 11.5 мг, магния стеарат – 10 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 27.1 мг, диэтилфталат – 4 мг, тальк – 5.7 мг, титана диоксид – 11.2 мг, макрогол 4000 – 4.6 мг.

4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС (SEDALGIN PLUS)

METAMIZOLE SODIUM, CAFFEINE, THIAMINE

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-DUPNITSA AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** от белого до почти белого цвета, круглые, плоские, с двусторонней фаской и риской на одной стороне.

	1 таб.
метамизол натрия	500 мг
кофеин	50 мг
тиамина гидрохлорид	38.75 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 45.75 мг, крахмал пшеничный – 11 мг, желатин – 4 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.5 мг, тальк – 12 мг, магния стеарат – 6 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, оказывает обезболивающее, жаропонижающее и противовоспалительное действие.

Метамизол натрия является производным пиразолона и обладает анальгезирующим, жаропонижающим и слабым противовоспалительным действием, механизм которого связан с угнетением синтеза простагландинов за счет ингибирования ЦОГ.

СЕДАЛЬГИН ПЛЮС
СЕДАЛЬГИН ПЛЮС
10 таблеток
actavis

Кофеин оказывает стимулирующее действие на ЦНС, главным образом на кору головного мозга, дыхательный и сосудодвигательный центры. Повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает сонливость, чувство усталости. Кофеин увеличивает проницаемость гистогематических барьеров и повышает биодоступность ненаркотических анальгетиков, способствуя тем самым усилению терапевтического эффекта.

Тиамин (витамин B_1) участвует в обмене веществ, способствует улучшению нервно-рефлекторной проводимости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические свойства препарата Седальгин® Плюс зависят от фармакокинетики компонентов, входящих в его состав.

Метамизол натрия

После приема внутрь метамизол натрия быстро и полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается в среднем через 60-90 мин после приема. Связывается с белками плазмы и подвергается метаболизму в печени. По пути неферментного гидролиза расщепляется до 4-метиламиноантипирина с дальнейшим метаболизмом через активный 4-аминоантипирин до 4-ацетиламиноантипирина – основного метаболита, 90% которого выводится почками и 10% – с желчью. $T_{1/2}$ составляет около 10 ч.

Кофеин

Кофеин, входящий в состав препарата, почти полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме определяется через 30-40 мин. Быстро проходит через ГЭБ и плацентарный барьер. Проникает в грудное молоко. Выводится в основном почками в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Тиамин

После приема внутрь абсорбция тиамина высокая и происходит на всем протяжении тонкой кишки. Перед всасыванием тиамина гидрохлорид высвобождается из связанного состояния пищеварительными ферментами. В крови концентрация тиамина гидрохлорида сравнительно низкая. В плазме обнаруживается преимущественно свободный тиамин, в эритроцитах и лейкоцитах – его фосфорные эфиры. Половина общего количества содержится в поперечно-полосатых мышцах (включая миокард) и около 40% – во внутренних органах. Фосфорилирование происходит в печени. Наиболее активным фосфорным эфиром является тиаминдифосфат, обладающий коферментной активностью. Накапливается в основном в печени, сердце, мозге, почках, селезенке. Выводится через кишечник и почками.

ПОКАЗАНИЯ

Умеренно или слабо выраженный болевой синдром различного генеза:

- головная боль (в т.ч. мигрень);
- зубная боль;
- невралгия;
- боли в мышцах (миалгия);
- боли в суставах (артралгия);
- корешковый синдром;
- менструальные боли (альгодисменорея).

Лихорадочный синдром при "простудных" и других инфекционно-воспалительных заболеваниях (при установленном диагнозе).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь после еды по 1 таб. 2-3 раза в первой половине дня.

Взрослым и подросткам в возрасте 16 лет и старше: максимальная разовая доза – 2 таб., максимальная суточная доза – 6 таб. в течение не более 1-2 дней.

Детям в возрасте от 12 до 16 лет: по 1/2 таб. или по 1 таб. 2-3 раза/сут. Максимальная суточная доза – 4 таб.

Продолжительность приема – не более 5 дней при назначении в качестве обезболивающего средства и 3 дней в качестве жаропонижающего средства.

Если симптомы заболевания продолжаются или усугубляются, следует обратиться к врачу.

Увеличение суточной дозы препарата или продолжительности лечения возможно только под наблюдением врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: потеря аппетита, тошнота, рвота, холестаз, желтуха.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, пурпура.

Со стороны нервной системы: бессонница, головокружение, повышенная возбудимость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, аритмия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, покраснение, отек Квинке, анафилактический шок; бронхоспазм.

Пациент должен сообщать лечащему врачу о любых побочных эффектах, которые возникают при применении препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность тяжелой степени;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- бронхоспазм;
- заболевания системы крови;
- бессонница;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- выраженный атеросклероз;
- повышение внутриглазного давления;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (синдром врожденной недостаточности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным пиразолона (в т.ч. к фенилбутазону).

С *осторожностью:* нарушения функции печени и/или почек.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата Седальгин® Плюс при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Чрезмерное употребление кофеинсодержащих продуктов (чай, кофе) на фоне лечения может вызвать симптомы передозировки.

С осторожностью и под врачебным контролем применяют у пациентов с нарушением функции печени или почек.

У пациентов с атопической бронхиальной астмой, поллинозами, имеется повышенный риск развития реакций гиперчувствительности.

Одновременное применение препарата с алкогольсодержащими напитками не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами и других видах деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поскольку при приеме препарата возможно развитие головокружения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота и рвота иногда с кровью, боли в области желудка, психическое и двигательное возбуждение, тахикардия, нарушения ритма сердца, возможно уменьшение или увеличение диуреза, судороги, тревожность, спутанность сознания, делирий, обезвоживание, гипертермия, головная боль, повышенная тактильная или болевая чувствительность, тремор или мышечные подергивания; звон в ушах, эпилептические припадки (при острой передозировке – тонико-клонические).

Лечение: промывание желудка, назначить адсорбенты (например, активированный уголь), слабительные лекарственные средства. При необходимости проводят симптоматическую терапию. При геморрагическом гастрите – введение антацидных препаратов и промывание желудка ледяным 0.9% раствором натрия хлорида; поддержание вентиляции легких и оксигенации; при эпилептических припадках – в/в диазепам, фенобарбитал или фенитоин; поддержание баланса жидкости и солей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении метамизола натрия с другими ненаркотическими анальгетиками, НПВС может привести к взаимному усилению токсических эффектов.

Трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивные средства, аллопуринол нарушают метаболизм метамизола натрия в печени и повышают его токсичность.

Барбитураты, фенилбутазон (бутадион) и другие индукторы микросомальных ферментов печени ослабляют действие метамизола натрия.

Одновременное применение метамизола натрия с циклоспорином снижает концентрацию последнего в крови.

Седативные средства и транквилизаторы усиливают обезболивающее действие метамизола натрия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

СЕНАДЕ® (SENADE)

SENNOSIDES

зарегистрировано и произведено
CIPLA Ltd. (Индия)
продвижение в РФ
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** от коричневого до темно-коричневого цвета с вкраплениями, плоские, круглые, со скошенными краями, с выдавленным словом "CIPLA" на одной стороне и линией разлома – на другой.

	1 таб.
экстракт листьев сенны	93.33 мг
с содержанием суммы кальциевых солей сеннозидов А и В в пересчете на сеннозид В	13.5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 23.07 мг, крахмал – 43.56 мг, метилпарагидроксибензоат – 0.04 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, тальк – 11.13 мг, магния стеарат – 0.93 мг, натрия лаурилсульфат – 0.93 мг, кармеллоза натрия – 2 мг.

20 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (25) – коробки картонные.

☆СЕПТОЛЕТЕ® НЕО (SEPTOLETE® NEO)

CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Пастилки яблочные*** круглые, двояковыпуклые, зеленого цвета; допускается наличие незначительных вкраплений более светлого цвета.

	1 пастилка
цетилпиридиния хлорид моногидрат	1.26 мг,
соответствует цетилпиридиния хлориду	1.2 мг

Вспомогательные вещества: мальтитол жидкий (сухое вещество) – 476.64 мг, маннитол – 163.88 мг, левоментол – 2 мг, масло лимона – 3 мг, ароматизатор яблочный – 10 мг, краситель желтый (E100) (краситель куркумин (E100), лимонная кислота, натрия бензоат, сахароза, вода, камедь акации) – 0.65 мг, краситель зеленый (E141) (краситель хлорофилл медный (E141), лимонная кислота, желатин, сахароза, вода) – 1.95 мг, глицерол – 3.5 мг, масло касторовое – 1.1 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1 мг, магния стеарат – 3 мг, титана диоксид (E171) – 3 мг, повидон – 2.5 мг, капол 600 фарма (воск пчелиный, воск карнаубский, шеллак) – 2.5 мг, мальтитол – до 1200 мг.

9 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

✧ ***Пастилки лимонные*** круглые, двояковыпуклые, желтого цвета; допускается наличие незначительных вкраплений более светлого цвета.

	1 пастилка
цетилпиридиния хлорид моногидрат	1.26 мг,
соответствует цетилпиридиния хлориду	1.2 мг

Вспомогательные вещества: мальтитол жидкий (сухое вещество) – 476.64 мг, маннитол – 163.88 мг, левоментол – 2 мг, масло лимона – 3 мг, ароматизатор лимонный – 3 мг, ароматизатор цитрусовый – 3 мг, масло апельсина – 4 мг, краситель желтый (E100) (краситель куркумин (E100), лимонная кислота, натрия бензоат, сахароза, вода, камедь акации) – 2.6 мг, глицерол – 3.5 мг, масло касторовое – 1.1 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1 мг, магния стеарат – 3 мг, титана диоксид (E171) – 3 мг, повидон – 2.5 мг, капол 600 фарма (воск пчелиный, воск карнаубский, шеллак) – 2.5 мг, мальтитол – до 1200 мг.

9 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

✧ ***Пастилки черешневые*** круглые, двояковыпуклые, от розового до розового с сиреневым оттенком цвета, допускается наличие незначительных вкраплений более светлого цвета.

	1 пастилка
цетилпиридиния хлорид моногидрат	1.26 мг,
соответствует цетилпиридиния хлориду	1.2 мг

Вспомогательные вещества: мальтитол жидкий (сухое вещество) – 476.64 мг, маннитол – 163.88 мг, левоментол – 2 мг, масло лимона – 3 мг, ароматизатор черешневый – 10 мг, краситель фиолетовый (E120) (карминовая кислота (E120), раствор натрия гидроксида, лимонная кислота) – 2.6 мг, глицерол – 3.5 мг, масло касторовое – 1.1 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 1 мг, магния стеарат – 3 мг, титана диоксид (E171) – 3 мг, повидон – 2.5 мг, капол 600 фарма (воск пчелиный, воск карнаубский, шеллак) – 2.5 мг, мальтитол – до 1200 мг.

9 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Септолете Нео
Септолете® Нео
Septolete® Neo
Лимон
пастилки лимонные
Цетилпиридиния хлорид 1,2 мг
антисептик для полости рта и горла
18 пастилок
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цетилпиридиния хлорид – антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений, обладает противомикробным, противогрибковым и вирулицидным действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Четвертичные аммониевые соединения, к которым относится цетилпиридиния хлорид, всасываются только на 10-20%. Не всосавшаяся часть выводится через кишечник в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и горла:

- фарингит, ларингит, начальная стадия ангины;
- воспаление десен и слизистой оболочки полости рта (гингивит, стоматит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Пастилку следует рассасывать в полости рта до полного растворения. Пастилки не следует принимать непосредственно перед или во время приема пищи.

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет рекомендуется принимать пастилки каждые 2-3 ч, но не более 8 пастилок/сут.

Детям в возрасте старше 4 лет рекомендуется принимать пастилки каждые 3-4 ч, но не более 4 пастилок/сут.

Детям в возрасте от 10 до 12 лет рекомендуется принимать пастилки каждые 3-4 ч, но не более 6 пастилок/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты наблюдаются редко, если принимать пастилки Септолете® Нео в рекомендованных дозах.

Возможно: аллергические реакции, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, диарея), при проявлении которых применение препарата следует прекратить.

Препарат содержит полиолы (мальтитол, маннитол), которые могут в больших дозах вызвать диарею, особенно у детей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 4 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Септолете® Нео следует с осторожностью применять при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пастилки не следует принимать при наличии открытых ран в полости рта, поскольку цетилпиридиния хлорид замедляет заживление ран.

При тяжелых инфекциях, сопровождающихся высокой температурой, головной болью и рвотой, следует проконсультироваться у врача, особенно если состояние не улучшается в течение 3 дней.

Пациентов с сахарным диабетом следует информировать о том, что в 1 пастилке содержится около 1 г мальтитола. Для метаболизма мальтитола необходим инсулин, но из-за медленного гидролиза и всасывания в ЖКТ гликемический индекс низкий. Энергетическая ценность мальтитола (10 кДж/г или 2.4 ккал/г) также значительно ниже, чем у сахарозы.

Не следует принимать более высокие дозы, чем рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пастилки не оказывают воздействия на способность управлять автомобилем или работать с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Учитывая количество активного вещества, содержащегося в 1 пастилке, возможность передозировки минимальная.

Симптомы: при превышении рекомендуемых доз – нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и диарея).

Лечение: следует прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пастилки не следует принимать с молоком, поскольку возможно снижение противомикробной активности цетилпиридиния хлорида.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

☆СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС (SEPTOLETE PLUS)

BENZOCAINE, CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Пастилки***, покрытые оболочкой голубого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гладкой поверхностью.

	1 пастилка
бензокаин	5 мг
цетилпиридиния хлорид (в форме моногидрата)	1 мг

Вспомогательные вещества: левоментол, масло листьев мяты перечной, мальтитол жидкий (сухое вещество), маннитол, глицерол, масло касторовое, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, краситель синий патентованный V (E131), титана диоксид (E171), воск эмульсионный (Капол 600 Фарма), повидон, мальтитол.

9 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

✧ ***Пастилки медово-лаймовые***, покрытые оболочкой темно-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гладкой поверхностью.

	1 пастилка
бензокаин	5 мг
цетилпиридиния хлорид (в форме моногидрата)	1 мг

Вспомогательные вещества: левоментол – 3 мг, масло листьев мяты перечной – 1 мг, ароматизатор лаймовый – 25 мг, ароматизатор медовый – 15 мг, мальтитол жидкий (сухое вещество) – 478 мг, маннитол – 167.5 мг, глицерол – 3.5 мг, масло касторовое – 1.1 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, магния стеарат – 10 мг, капол 600 Фарма – 2.5 мг, повидон – 2.5 мг, титана диоксид (E171) – 4 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.75 мг, краситель карамель (E150a) – 0.06 мг, краситель красный очаровательный (E129) – 0.01 мг, мальтитол – до 1250 мг.

9 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для местного применения в ЛОР-практике и стоматологии.

Препарат Септолете® плюс обладает местноанестезирующим и противомикробным действием. Препарат содержит антисептическое средство цетилпиридиния хлорид, который обладает противомикробным, противогрибковым и вирулицидным действием.

Бензокаин является местным анестезирующим средством, уменьшает боль при глотании, которая часто сопровождает инфекционно-воспалительные процессы полости рта и горла.

Септолете®
Septolete® plus
плюс
пастилки
антисептическое комбинированное средство
18 пастилок
KRKA

Септолете® плюс содержит полиолы (в т.ч. мальтитол, маннитол), не содержит сахара, что позволяет принимать препарат пациентам с сахарным диабетом. Бессахарная среда увеличивает активность антисептического средства.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Четвертичные аммониевые соединения, к которым относится цетилпиридиния хлорид, всасываются только на 10-20%. Не всосавшаяся часть выводится через кишечник в неизмененном виде.

Бензокаин плохо растворим в воде, что определяет его минимальную абсорбцию. Абсорбированный бензокаин гидролизуется преимущественно плазменной холинэстеразой, небольшая часть метаболизируется в печени. Метаболиты выводятся почками.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и горла:

- фарингит, ларингит, начальная стадия ангины;
- воспаление десен и слизистой оболочки полости рта (гингивит, стоматит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет рекомендуется рассасывать по 1 пастилке каждые 2-3 ч, но не более 8 пастилок/сут.

Детям в возрасте от 6 до 12 лет рекомендуется рассасывать по 1 пастилке каждые 4 ч, но не более 4 пастилок/сут.

Септолете® плюс не следует принимать непосредственно перед приемом пищи и одновременно с молоком.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – тошнота, диарея, при проявлении которых прием препарата должен быть прекращен.

Препарат содержит полиолы (мальтитол, маннитол), которые в высоких дозах могут вызвать диарею, особенно у детей.

Прочие: очень редко – аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 6 лет;
- наследственная непереносимость фруктозы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при сахарном диабете, открытых ранах ротовой полости (т.к. цетилпиридиния хлорид замедляет заживление ран).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные по применению Септолете® плюс при беременности и в период грудного вскармливания ограничены, поэтому беременным и кормящим женщинам принимать препарат не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует превышать рекомендуемые дозы препарата.

Пациенты с сахарным диабетом должны знать о том, что в 1 пастилке содержится приблизительно 1 г мальтитола, для метаболизма которого необходим инсулин. Из-за медленного гидролиза и плохого всасывания из ЖКТ мальтитол влияет на концентрацию глюкозы в плазме незначительно. Поэтому коррекция дозы гипогликемических препаратов не требуется. Энергетическая ценность мальтитола (10 кДж/г или 2.4 ккал/г) существенно ниже, чем у сахарозы.

При более выраженных инфекционных процессах, сопровождающихся повышением температуры, головной болью и рвотой, необходимо обратиться к врачу, особенно если состояние не улучшается в течение 3 дней от начала терапии.

Септолете® плюс содержит мальтитол, поэтому препарат не следует принимать пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью фруктозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных о том, что препарат Септолете® плюс оказывает воздействие на способность управлять автомобилем и сложными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Учитывая количество активных веществ, содержащихся в 1 пастилке, возможность передозировки минимальная.

Симптомы: при превышении рекомендуемых доз возможны нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и диарея). Бензокаин в высоких дозах может вызвать метгемоглобинемию, а цетилпиридиния хлорид – рвоту и тошноту.

Лечение: пациент должен прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не описано случаев взаимодействия Септолете® плюс с другими лекарственными препаратами.

Одновременный прием Септолете® плюс с пищей и молоком может снизить местный антисептический и анестезирующий эффекты препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года. Не принимать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

☆СЕРМИОН® (SERMION®)

NICERGOLINE

зарегистрировано
PFIZER Inc. (США)
произведено
ACTAVIS ITALY S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций в виде порошка или пористой массы белого цвета; приложенный растворитель – прозрачная бесцветная жидкость.

	1 фл.
ницерголин	4 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 40 мг, винная кислота – 1.04 мг.

Растворитель: натрия хлорид – 34 мг, бензалкония хлорид – 0.2 мг, вода д/и – q.s. до 4 мл.

Флаконы бесцветного стекла (4) в комплекте с растворителем (амп. 4 шт.) – пачки картонные.

Pfizer
СЕРМИОН®
Ницерголин
4мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, улучшающий мозговое и периферическое кровообращение, альфа-адреноблокатор.

Ницерголин – производное эрголина, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге. Снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает реологические свойства крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях, оказывает альфа$_1$-адреноблокирующее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение и метаболизм

Ницерголин активно (>90%) связывается с белками плазмы, причем степень его сродства к α-кислоте гликопротеина больше, чем к сывороточному альбумину. Показано, что ницерголин и его метаболиты могут распределяться в клетках крови.

Основные продукты метаболизма ницерголина: 1,6-диметил-8β-гидроксиметил-10α-метоксиэрголин (MMDL, продукт гидролиза) и 6-метил-8β-гидроксиметил-10α-метоксиэрголин (MDL, продукт деметилирования под действием изофермента CYP2D6). Соотношение значений AUC для MMDL и MDL при преме внутрь и в/в введении ницерголина указывает на выраженный метаболизм при "первом прохождении".

Выведение

Ницерголин выводится в форме метаболитов, в основном, с мочой (примерно 80% от общей дозы), и в небольшом количестве (10-20%) – с калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика ницерголина при применении в дозах до 60 мг носит линейный характер и не меняется в зависимости от возраста пациента.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени наблюдалось значительное снижение степени выведения продуктов метаболизма с мочой по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

ПОКАЗАНИЯ

- острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза или эмболии сосудов головного мозга, в т.ч. острое транзиторное нарушение мозгового кровообращения, сосудистая деменция и головная боль, вызванная вазоспазмом);
- острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, болезнь Рейно, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока);
- в качестве дополнительного средства при лечении гипертонического криза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/м: по 2-4 мг (2-4 мл) 2 раза/сут.

В/в: медленная инфузия в дозе 4-8 мг в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида или 5-10% раствора декстрозы. Препарат в этой дозе можно вводить несколько раз в день.

В/а: 4 мг в 10 мл 0.9% раствора натрия хлорида; препарат вводят в течение 2 мин.

Восстановленный раствор рекомендуется использовать сразу после приготовления.

Доза, длительность терапии и способ введения зависят от характера заболевания. В некоторых случаях предпочтительно начать терапию с парентерального введения, а затем перейти на прием препарата внутрь для поддерживающего лечения.

У **пациентов с нарушением функции почек (содержание сывороточного креатинина ≥2 мг/дл)** Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – выраженное снижение АД, головокружение, ощущение жара.

Со стороны нервной системы: редко – сонливость или бессонница.

Со стороны обмена веществ: возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови, причем этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии.

Прочие: редко – диспептические явления, кожные высыпания.

Побочные эффекты обычно легко или умеренно выражены.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- недавно перенесенный острый инфаркт миокарда;
- острое кровотечение;
- выраженная брадикардия;
- нарушение ортостатической регуляции;
- повышенная чувствительность к ницерголину или вспомогательным компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять при гиперурикемии или подагре в анамнезе и/или в сочетании с лекарственными препаратами, которые нарушают метаболизм и/или выведение мочевой кислоты.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В связи с отсутствием специальных исследований при беременности Сермион® следует применять только по строгим показаниям и под непосредственным контролем врача.

На время приема препарата необходимо отказаться от грудного вскармливания, т.к. ницерголин и продукты его метаболизма выделяются с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В терапевтических дозах Сермион®, как правило, не влияет на АД, однако у пациентов с артериальной гипертензией он может вызвать постепенное снижение АД.

После парентерального введения препарата Сермион® пациентам рекомендуется находиться в горизонтальном положении в течение нескольких минут после инъекции, особенно в начале лечения, из-за возможного появления артериальной гипотензии.

Препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, при этом врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 месяцев) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Сермион® способствует улучшению концентрации внимания. Влияние препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами никогда не изучалось. Учитывая характер основного заболевания, пациентам следует проявлять осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: преходящее выраженное снижение АД.

Лечение: специального лечения обычно не требуется, пациенту достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение. В исключительных случаях при резком нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем АД.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Сермион® может усиливать действие антигипертензивных средств.

Ницерголин метаболизируется под действием изофермента CYP2D6, поэтому нельзя исключить возможность взаимодействия Сермиона с препаратами, которые метаболизируются при участии этого же фермента.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности лиофилизированного порошка для инъекций – 4 года, растворителя – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

⭑СЕРМИОН® (SERMION®) таблетки

NICERGOLINE

зарегистрировано и произведено
PFIZER ITALIA S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой оранжевого цвета, круглые, выпуклые.

	1 таб.
ницерголин	5 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 100 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 22.4 мг, магния стеарат – 1.3 мг, натрия карбоксиметилцеллюлоза – 1.3 мг.

Состав сахарной оболочки: сахароза – 33.35 мг, тальк – 10.9 мг, смола акации – 2.7 мг, смола сандарака – 1 мг, магния карбонат – 0.7 мг, титана диоксид (E171) – 0.7 мг, канифоль – 0.6 мг, воск карнаубский – 0.06 мг, сансет желтый (E110) – 0.05 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, выпуклые.

	1 таб.
ницерголин	10 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 94.3 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 22.4 мг, магния стеарат – 2 мг, натрия карбоксиметилцеллюлоза – 1.3 мг.

Состав сахарной оболочки: сахароза – 33.4 мг, тальк – 10.9 мг, смола акации – 2.7 мг, смола сандарака – 1 мг, магния карбонат – 0.7 мг, титана диоксид (E171) – 0.7 мг, канифоль – 0.6 мг, воск карнаубский – 0.06 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
ницерголин	30 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 72.69 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 22.4 мг, магния стеарат – 3.61 мг, натрия карбоксиметилцеллюлоза – 1.3 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 2.8985 мг, титана диоксид (E171) – 0.7246 мг, полиэтиленгликоль 6000 – 0.2899 мг, железа оксид желтый (E172) – 0.0725 мг, силикон – 0.0145 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Pfizer
СЕРМИОН®
ницерголин 10 мг
таблетки, покрытые оболочкой
50 таблеток
для приема внутрь

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, улучшающий мозговое и периферическое кровообращение, альфа-адреноблокатор.

Ницерголин – производное эрголина, улучшает метаболические и гемодинамические процессы в головном мозге. Снижает агрегацию тромбоцитов и улучшает реологические свойства крови, повышает скорость кровотока в верхних и нижних конечностях. Оказывает альфа$_1$-адреноблокирующее действие, что обуславливает улучшение кровотока. Оказывает прямое воздействие на церебральные нейротрансмиттерные системы (норадренергическую, допаминергическую и ацетилхолинергическую), увеличивая их активность, что способствует оптимизации когнитивных процессов.

В результате длительной терапии ницерголином наблюдалось стойкое улучшение когнитивной функции и уменьшение выраженности поведенческих нарушений, связанных с деменцией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь, ницерголин быстро и практически полностью абсорбируется.

Прием пищи или лекарственная форма не оказывают существенного влияния на степень и скорость всасывания ницерголина. Фармакокинетика ницерголина при применении в дозах до 60 мг носит линейный характер и не меняется в зависимости от возраста пациента.

Распределение и метаболизм

Ницерголин активно (>90%) связывается с белками плазмы, причем степень его сродства к α-кислоте гликопротеина больше, чем к сывороточному альбумину. Показано, что ницерголин и его метаболиты могут распределяться в клетках крови.

Основные продукты метаболизма ницерголина: 1,6-диметил-8β-гидроксиметил-10α-метоксиэрголин (MMDL, продукт гидролиза) и 6-метил-8β-гидроксиметил-10α-метоксиэрголин (MDL, продукт деметилирования под действием изофермента CYP2D6).

Соотношение значений AUC для MMDL и MDL при приеме ницерголина внутрь указывает на выраженный метаболизм при "первом прохождении" через печень. После приема 30 мг ницерголина внутрь C_{max} MMDL (21±14 нг/мл) и MDL (41±14 нг/мл) достигались примерно через 1 и 4 ч, соответственно, затем концентрация MDL снижалась с $T_{1/2}$ 13-20 ч. Исследования подтверждают отсутствие накопления других метаболитов (включая MMDL) в крови.

Выведение

Ницерголин выводится в форме метаболитов, в основном, с мочой (примерно 80% от общей дозы), и в небольшом количестве (10-20%) – с калом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени наблюдалось значительное снижение степени выведения продуктов метаболизма с мочой по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

ПОКАЗАНИЯ

- острые и хронические церебральные метаболические и сосудистые нарушения (вследствие атеросклероза, артериальной гипертензии, тромбоза или эмболии сосудов головного мозга, в т.ч. острое транзиторное нарушение мозгового кровообращения, сосудистая деменция (следует применять таблетки по 30 мг) и головная боль, вызванная вазоспазмом);
- острые и хронические периферические метаболические и сосудистые нарушения (органические и функциональные артериопатии конечностей, болезнь Рейно, синдромы, обусловленные нарушением периферического кровотока).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь по 5-10 мг 3 раза/сут или по 30 мг 2 раза/сут, через равные интервалы времени, длительно.

При *хронических нарушениях мозгового кровообращения, сосудистых когнитивных нарушениях, постинсультных состояниях* Сермион® назначают по 10 мг 3 раза/сут. Терапевтический эффект препарата развивается постепенно, и курс лечения должен составлять не менее 3 месяцев.

При *сосудистой деменции* назначают по 30 мг 2 раза/сут. При этом пациенту рекомендуется каждые 6 месяцев консультироваться с врачом о целесообразности продолжения терапии.

При *острых нарушениях мозгового кровообращения, ишемическом инсульте вследствие атеросклероза, тромбоза и эмболии церебральных сосудов, преходящих нарушениях мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки, гипертонические церебральные кризы)* предпочтительно начинать курс лечения с парентерального введения ницерголина, затем продолжить прием препарата внутрь.

При *нарушениях периферического кровообращения* Сермион® назначают по 10 мг 3 раза/сут в течение длительного времени (до нескольких месяцев).

У пациентов с нарушением функции почек (содержание сывороточного креатинина ≥2 мг/дл) Сермион® рекомендуется применять в более низких терапевтических дозах.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД (в основном после парентерального введения), головокружение, ощущение жара.

Со стороны нервной системы: спутанность сознания, головная боль, сонливость или бессонница.

Со стороны пищеварительной системы: диспептические явления, ощущение дискомфорта в животе, диарея, запор, тошнота.

Со стороны обмена веществ: возможно повышение концентрации мочевой кислоты в крови, причем этот эффект не зависит от дозы и длительности терапии.

Прочие: кожные высыпания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- недавно перенесенный острый инфаркт миокарда;
- острое кровотечение;
- выраженная брадикардия;
- нарушение ортостатической регуляции;
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к ницерголину, другим производным эрготамина, вспомогательным компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять при гиперурикемии или подагре в анамнезе и/или в сочетании с лекарственными средствами, которые нарушают метаболизм и/или выведение мочевой кислоты.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В связи с отсутствием специальных исследований применение препарата при беременности противопоказано.

На время приема препарата необходимо отказаться от грудного вскармливания, т.к. ницерголин и продукты его метаболизма выделяются с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В терапевтических дозах Сермион®, как правило, не влияет на АД, однако у пациентов с артериальной гипертензией он может вызвать постепенное снижение АД.

Препарат действует постепенно, поэтому его следует принимать в течение длительного времени, при этом врач должен периодически (по крайней мере каждые 6 месяцев) оценивать эффект лечения и целесообразность его продолжения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Несмотря на то, что Сермион® способствует улучшению концентрации внимания, влияние препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами специально не изучалось. Учитывая характер основного заболевания, пациентам следует проявлять осторожность при потенциально опасных видах деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: преходящее выраженное снижение АД.

Лечение: специального лечения обычно не требуется, пациенту достаточно на несколько минут принять горизонтальное положение. В исключительных случаях при резком нарушении кровоснабжения головного мозга и сердца рекомендуется введение симпатомиметических средств под постоянным контролем АД.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Сермион® может усиливать действие антигипертензивных средств.

Ницерголин метаболизируется под действием изофермента CYP2D6, поэтому нельзя исключить возможность взаимодействия Сермиона с препаратами, которые метаболизируются при участии этого же фермента.

При одновременном применении ницерголина с ацетилсалициловой кислотой возможно увеличение времени кровотечения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

СЕРОКВЕЛЬ® ПРОЛОНГ (SEROQUEL® PROLONG)

QUETIAPINE

зарегистрировано и произведено
ASTRAZENECA UK Ltd. (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 50" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	57.56 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 125.72 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 125.72 мг, натрия цитрата дигидрат – 36 мг, гипромеллоза (2208) – 150 мг, магния стеарат – 5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) – 7.35 мг, макрогол 400 – 2.21 мг, титана диоксид (Е171) – 2.72 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.11 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.11 мг.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 150" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	172.69 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	150 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 74.65 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 74.65 мг, натрия цитрата дигидрат – 71.88 мг, гипромеллоза (2208) – 172.5 мг, магния стеарат – 8.63 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) – 9.01 мг, макрогол 400 – 1.8 мг, титана диоксид (Е171) – 3.6 мг.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 200" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	230.26 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 52.87 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52.87 мг, натрия цитрата дигидрат – 75 мг, гипромеллоза (2208) – 180 мг, магния стеарат – 9 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) – 8.82 мг, макрогол 400 – 2.65 мг, титана диоксид (Е171) – 3.27 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.26 мг.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 300" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	345.38 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 49.31 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 49.31 мг, натрия цитрата дигидрат – 100 мг, гипромеллоза (2208) – 240 мг, магния стеарат – 16 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) – 11.77 мг, макрогол 400 – 3.53 мг, титана диоксид (Е171) – 4.66 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) – 0.04 мг.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "XR 400" на одной стороне.

	1 таб.
кветиапина фумарат	460.5 мг,
что соответствует содержанию кветиапина	400 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 15.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15.6 мг, натрия цитрата дигидрат – 100 мг, гипромеллоза (2208) – 261 мг, магния стеарат – 17.4 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (2910) – 13.63 мг, макрогол 400 – 2.73 мг, титана диоксид (Е171) – 5.45 мг.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

СЕТЕГИС® (SETEGIS®)

TERAZOSIN

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки круглые, плоские, белого цвета, с фаской, с гравировкой "E451" на одной стороне, без запаха.

	1 таб.
теразозина гидрохлорида дигидрат	1.187 мг,
что соответствует содержанию теразозина	1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 55 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 20 мг, повидон K-30 – 2.5 мг, магния стеарат – 1 мг, тальк – 1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки круглые, плоские, желтого цвета (возможна неоднородность окраски), с фаской, с гравировкой "E452" на одной стороне, без запаха.

	1 таб.
теразозина гидрохлорида дигидрат	2.374 мг,
что соответствует содержанию теразозина	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 110 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 40 мг, повидон K-30 – 5 мг, магния стеарат – 2 мг, тальк – 2 мг, краситель хинолиновый желтый – 0.05 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки круглые, плоские, светло-розового цвета (возможна неоднородность окраски), с фаской, с гравировкой "E453" на одной стороне, без запаха.

	1 таб.
теразозина гидрохлорида дигидрат	5.935 мг,
что соответствует содержанию теразозина	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 110 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 40 мг, повидон K-30 – 5 мг, магния стеарат – 2 мг, тальк – 2 мг, краситель солнечный закат желтый – 0.01 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки круглые, плоские, светло-оранжевого цвета (возможна неоднородность окраски), с фаской, с гравировкой "E454" на одной стороне, без запаха.

	1 таб.
теразозина гидрохлорида дигидрат	11.87 мг,
что соответствует содержанию теразозина	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 110 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 40 мг, повидон K-30 – 5 мг, магния стеарат – 2 мг, тальк – 2 мг, краситель солнечный закат желтый – 0.1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

СИАЛИС® (CIALIS®)

TADALAFIL

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
LILLY DEL CARIBE Inc. (Пуэрто-Рико)
упаковано
LILLY S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, миндалевидные, на одной стороне нанесена гравировка "C 5".

	1 таб.
тадалафил	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 109.65 мг, лактозы моногидрат (высушенный распылением) – 17.50 мг, гипролоза – 1.22 мг, гипролоза (экстра тонкая) – 2.80 мг, натрия лаурилсульфат – 0.49 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 26.25 мг, кроскармеллоза натрия – 11.20 мг, магния стеарат (растительный) – 0.88 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай желтый (Y-30-12863-A) – 8.75 мг (лактозы моногидрат – 3.72 мг, гипромеллоза – 2.59 мг, титана диоксид – 1.54 мг, триацетин – 0.74 мг, краситель железа оксид желтый – 0.16 мг).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, миндалевидной формы, с обозначением "C 20" на одной стороне.

	1 таб.
тадалафил	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 245.195 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 8.05 мг, кроскармеллоза натрия – 22.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52.5 мг, магния стеарат – 0.875 мг, натрия лаурилсульфат – 0.98 мг.

Состав пленочной оболочки: смесь красителя Опадри II желтый (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, триацетин, краситель железа оксид желтый) – 14 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

☆СИБРИ® БРИЗХАЛЕР® (SIBRY BREATHHALER)

GLYCOPYRRONIUM BROMIDE

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы с порошком для ингаляций твердые, размер №3, с прозрачными крышечкой и корпусом оранжевого цвета, со специальной маркировкой "логотип Новартис" под черной полосой на крышечке и надписью "GPL50" черными чернилами над черной полосой на корпусе; содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

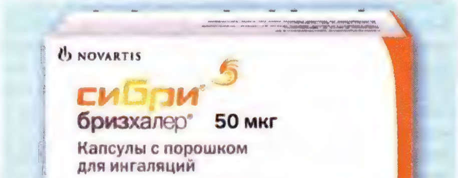
	1 капс.
гликопиррония бромид	63 мкг,
что соответствует содержанию гликопиррония основания	50 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 24.9 мг, магния стеарат – 0.037 мг.

Состав капсулы: гипромеллоза – 45.59 мг, вода – 2.7 мг, каррагинан – 0.42 мг, натрия хлорид – 0.18 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.12 мг.

Состав чернил: шеллак, краситель железа оксид черный, пропиленгликоль, натрия гидроксид.

6 шт. – блистеры (1) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалер) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (2) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалер) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (4) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалер) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (5) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалер) – пачки картонные.
Мультиупаковка.
6 шт. – блистеры (5) – пачки картонные (3) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалер).
6 шт. – блистеры (4) – пачки картонные (4) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалер).
6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные (25) в комплекте с устройством для ингаляций (бризхалер).



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронходилатирующий препарат, м-холиноблокатор. Сибри® Бризхалер® – ингаляционный длительно действующий препарат. Гликопиррония бромид – м-холиноблокатор, механизм действия которого основан на блокировании бронхоконстрикторного действия ацетилхолина на гладкомышечные клетки дыхательных путей, что приводит к бронходилатирующему эффекту. В организме человека выявлено 5 подтипов мускариновых рецепторов (M1-5). Известно, что только подтипы M1-3 задействованы в физиологической функции дыхательной системы. Гликопиррония бромид, являясь антагонистом мускариновых рецепторов, обладает высоким сродством именно к рецепторам подтипа M1-3. При этом гликопиррония бромид обладает в 4-5 раз большей селективностью в отношении M1 и M3 подтипа рецепторов, по сравнению с M2 подтипом рецепторов. Это приводит к быстрому возникновению терапевтического эффекта после ингаляции препарата, что подтверждено клиническими исследованиями. Продолжительность действия препарата после ингаляции обусловлена длительным поддержанием терапевтической концентрации препарата в легких, что подтверждается более длительным периодом полувыведения препарата после ингаляционного применения, по сравнению с внутривенным введением. В многочисленных клинических исследованиях было показано, что на фоне применения гликопиррония бромида у пациентов с ХОБЛ существенно улучшается легочная функция (оценка проводилось с помощью изменения ОФВ1): терапевтический эффект возникает в течение первых 5 мин после ингаляции, со значимым повышением ОФВ1 от исходных показателей в пределах 0.091 л до 0.094 л, бронходилатирующий эффект гликопиррония бромида после ингаляции сохраняется более 24 ч. По данным клинических исследований отсутствуют свидетельства развития тахифилаксии к бронходилатирующему эффекту препарата на фоне регулярного применения вплоть до 52 недель.

Не наблюдалось изменений ЧСС и продолжительности интервала QTc на фоне применения препарата Сибри® Бризхалер® в дозе 200 мкг у пациентов с ХОБЛ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После ингаляции гликопиррония бромид быстро абсорбируется в системный кровоток и достигает C_{max} через 5 мин.

Абсолютная биодоступность гликопиррония бромида после ингаляционного применения составляет примерно 40%. Около 90% системной экспозиции гликопиррония бромида приходится на абсорбцию в легких, и 10% на абсорбцию из ЖКТ. Абсолютная биодоступность после перорального применения глиропиррония бромида оценивается в 5%. На фоне регулярных ингаляций (1 раз/сут) равновесное состояние гликопиррония бромида достигается в течение 1 недели. C_{max} гликопиррония бромида в равновесном состоянии (ингаляция 50 мкг 1 раз/сут) и концентрация гликопиррония бромида в плазме крови непосредственно перед приемом следующей дозы равны 166 пг/мл и 8 пг/мл соответственно. Экскреция с мочой в равновесном состоянии по сравнению с первым введением позволяет предположить, что системная кумуляция не зависит от дозы в диапазоне доз 25-200 мкг.

Распределение

После в/в введения V_{ss} гликопиррония бромида составил 83 л и объем распределения в терминальной фазе (Vz) – 376 л. Кажущийся Vz после ингаляции (Vz/F) составил 7310 л, что отражает более медленное выведение препарата после ингаляции.

Связывание гликопиррония бромида с белками плазмы крови человека in vitro составила 38-41% при концентрации 1-10 нг/мл. Эти концентрации как минимум в 6 раз выше, чем C_{ss}, достигаемые в плазме на фоне применения препарата в дозе 50 мкг 1 раз/сут.

Метаболизм

Было отмечено, что гидроксилирование гликопиррония бромида приводит к образованию различных моно- и бис-гидроксилированных метаболитов, а прямой гидролиз приводит к образованию производных карбоновой кислоты (M9). Исследования in vitro показали, что изоферменты CYP вносят свой вклад в окислительную биотрансформацию гликопиррония бромида. Гидролиз до M9, по-видимому, катализируется ферментами семейства холинэстераз. Т.к. в исследованиях in vitro не выявлен метаболизм действующего вещества в легких, и M9 вносит незначительный вклад в циркуляцию (4% от C_{max} и AUC гликопиррония бромида) после в/в введения, предполагается, что M9 образуется из абсорбируемой из ЖКТ (после ингаляции) фракции действующего вещества путем пресистемного гидролиза и/или при "первом прохождении" через печень. После ингаляции или в/в введения только минимальное количество M9 было обнаружено в моче (<0.5% введенной дозы). Глюкуроновые конъюгаты и/или сульфаты гликопиррония бромида были обнаружены в моче человека после повторных ингаляций в количестве приблизительно 3% от дозы. Исследования ингибирования in vitro продемонстрировали, что гликопиррония бромид не принимал значимого участия в ингибировании изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A4/5, транспортеров MDR1, MRP2 или MXR, и транспортеров OCT1 или OCT2. В исследованиях индукции ферментов in vitro не выявлено значимой индукции гликопиррония бромидом какого-либо из протестированных изоферментов цитохрома P450, а также в отношении UGT1A1 и транспортеров MDR1 и MRP2.

Выведение

Выведение гликопиррония бромида почками достигает 60-70% от общего плазменного клиренса, 30-40% выводится другими путями – с желчью или за счет метаболизма. После однократной и повторных ингаляций гликопиррония бромида в диапазоне от 50 до 200 мкг 1 раз/сут здоровым добровольцам и пациентам с ХОБЛ, средний почечный клиренс находился в пределах 17.4-24.4 л/ч. Активная тубулярная секреция вносит свой вклад в выведение почками гликопиррония бромида. До 20% от принятой дозы обнаруживается в моче в неизмененном виде. Плазменная концентрация гликопиррония бромида снижается многофазно. Средний конечный $T_{1/2}$ более продолжителен после ингаляционного пути введения (33-57 ч) чем после в/в введения (6.2 ч) и перорального применения (2.8 ч). Характер элиминации позволяет предположить длительную абсорбцию в легких и/или проникновение гликопиррония бромида в системный кровоток во время и после 24 ч после ингаляции.

У пациентов с ХОБЛ системная экспозиция, а также общая экскреция с мочой гликопиррония бромида в равновесном состоянии повышалась пропорционально дозе в диапазоне от 50 мкг до 200 мкг.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Популяционный фармакокинетический анализ данных у пациентов с ХОБЛ выявил, что масса тела и возраст являются факторами, влияющими на межиндивидуальные различия в системной экспозиции препарата. Препарат Сибри® Бризхалер® в дозе 50 мкг 1 раз/сут можно безопасно применять в любой возрастной группе и при любой массе тела.

Пол, курение и исходные показатели ОФВ1 не оказывают видимого влияния на системную экспозицию гликопиррония бромида.

Клинические исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. Выведение гликопиррония бромида происходит главным образом за счет экскреции почками. Предполагается, что ухудшение печеночного метаболизма гликопиррония бромида не приведет к клинически значимому повышению системной экспозиции.

Почечная недостаточность влияет на системную экспозицию гликопиррония бромида. Умеренное повышение общей системной экспозиции (AUC) до 1.4 раз наблюдалось у пациентов с легкой и умеренно выраженной степенью почечной недостаточностью и до 2.2 раз у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и терминальной почечной недостаточностью. Использование популяционного фармакокинетического анализа позволило сделать вывод, что у пациентов с ХОБЛ с сопутствующей легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью (оцениваемой по скорости клубочковой фильтрации СКФ ≥30 мл/мин/1.73 м²) препарат Сибри® Бризхалер® может применяться в рекомендуемых дозах.

ПОКАЗАНИЯ

– поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проводимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Только для ингаляционного применения!

Препарат представляет собой капсулы с порошком для ингаляций, который следует применять только для ингаляций через рот с помощью специального устройства для ингаляций Бризхалер®, который входит в комплект упаковки. Препарат нельзя принимать внутрь. Капсулы с порошком для ингаляций должны храниться в блистере и извлекаться из него непосредственно перед применением.

Рекомендуемая доза препарата Сибри® Бризхалер® составляет 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз/сут. Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз/сут в одно и то же время. В случае пропуска ингаляции, следующую дозу необходимо принять как можно быстрее. Пациенты должны быть проинструктированы не принимать более 1 дозы препарата (50 мкг) в сутки.

В случае назначения препарата Сибри® Бризхалер® пациенты должны быть проинструктированы о правильном использовании ингалятора.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести Сибри® Бризхалер® можно применять в рекомендуемой дозе . У **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией заболевания почек**, требующей проведения **гемодиализа**, Сибри® Бризхалер® можно применять в рекомендуемой дозе только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск.

Специальных клинических исследований у **пациентов с печеночной недостаточностью** не проводилось. Гликопиррония бромид выводится преимущественно путем почечной экскреции, поэтому значимого увеличения экспозиции у пациентов с печеночной недостаточностью не предполагается. **У пациентов с нарушением функции печени** Сибри® Бризхалер® можно применять в рекомендуемой дозе.

У пациентов в возрасте 75 лет и старше Сибри® Бризхалер® можно применять в рекомендуемой дозе.

Указания по применению

Каждая упаковка препарата Сибри® Бризхалер® содержит:

- одно ингаляционное устройство – Бризхалер®

- блистеры с капсулами с порошком для ингаляций

Капсулы с порошком для ингаляций нельзя принимать внутрь!

Ингаляционное устройство Бризхалер®, находящееся в упаковке, предназначено для использования только вместе с капсулами препарата.

Для ингаляции капсул, находящихся в упаковке, используется только ингаляционное устройство Бризхалер®.

Не использовать капсулы препарата с каким-либо другим ингаляционным устройством и, в свою очередь, не использовать Бризхалер® для ингаляции других препаратов.

Через 30 дней использования Бризхалер® следует выбросить.

Как использовать ингалятор

1. Снять крышку.

2. Открыть Бризхалер®. Чтобы открыть ингалятор, следует крепко взять его за основание и наклонить мундштук.

3. Приготовить капсулу: отделить один блистер от блистер-упаковки, оторвав ее по перфорации; взять один блистер и снять с него защитную пленку, чтобы высвободить капсулу; не выдавливать капсулу через защитную пленку.

4. Вынуть капсулу: капсулы следует хранить в блистере и вынимать только непосредственно перед применением; вытереть руки насухо и вынуть капсулу из блистера. Не глотать капсулу.

5. Вставить капсулу в Бризхалер®: положить капсулу в камеру для капсул; никогда не класть капсулу непосредственно в мундштук.

6. Закрыть Бризхалер®: плотно закрыть ингалятор; когда он закроется до конца, раздается "щелчок".

7. Проткнуть капсулу: следует удерживать Бризхалер® в вертикальном положении так, чтобы мундштук был направлен вверх; одновременно нажать до конца на обе кнопки; при прокалывании капсулы раздается "щелчок"; не нажимать на кнопки для прокалывания капсулы более 1 раза.

8. Полностью отпустить кнопки ингалятора Бризхалер® с обеих сторон.

9. Сделать выдох: перед тем как вставить мундштук в рот, следует сделать полный выдох; никогда не дуть в мундштук.

10. Вдохнуть лекарственный препарат: удерживать Бризхалер® в руке так, чтобы кнопки оказались слева и справа (а не сверху и снизу); вложить мундштук ингалятора Бризхалер® в рот и плотно сжать губы вокруг него; сделать быстрый, равномерный, максимально глубокий вдох. Не нажимать на кнопки прокалывающего устройства.

11. При вдыхании через ингалятор, пациент должен услышать характерный дребезжащий звук, создаваемый вращением капсулы в камере и распылением порошка. При этом может появиться сладковатый привкус препарата во рту.

Если дребезжащий звук отсутствует, это может означать, что капсула застряла в камере ингалятора. В этом случае следует открыть ингалятор и аккуратно освободить капсулу, постучав по основанию устройства. Чтобы освободить капсулу, не нажимать на кнопки для прокалывания капсулы. При необходимости следует повторить этапы 9 и 10.

12. Задержать дыхание: если при вдыхании появится характерный звук, то следует задержать дыхание как можно дольше (чтобы не испытывать неприятных ощущений), и в это же время вынуть мундштук изо рта. После этого сделать выдох. Открыть Бризхалер® и посмотреть, не остался ли в капсуле порошок. Если в капсуле остался порошок, закрыть Бризхалер® и повторить этапы 9-12. В большинстве случаев капсула опорожняется за 1 или 2 ингаляции. У некоторых пациентов в течение небольшого времени после ингаляции отмечается кашель. Если кашля нет, то пациент не должен волноваться. Если порошка в капсуле не осталось, значит пациент получил полную дозу препарата.

13. Вынуть пустую капсулу: после того как суточная доза препарата Сибри® Бризхалер® принята, следует, отклонив мундштук, вынуть пустую капсулу, постучав по ингалятору, и выбросить ее. Закрыть мундштук ингалятора Бризхалер® и закрыть Бризхалер® крышкой. Не хранить капсулы в ингаляторе Бризхалер®.

Не глотать капсулы с порошком для ингаляций.

Использовать только Бризхалер®, находящийся в упаковке.

Капсулы следует хранить в блистере и извлекать непосредственно перед использованием.

Никогда не вкладывать капсулу в мундштук ингалятора Бризхалер®. Не нажимать на прокалывающее устройство более 1 раза.

Никогда не дуть в мундштук ингалятора Бризхалер®.

Всегда прокалывать капсулу до ингаляции.

Не мыть Бризхалер®. Храните его сухим. Не разбирать Бризхалер®.

Начиная новую упаковку препарата, для ингаляции капсул всегда следует использовать новый Бризхалер®, находящийся в упаковке.

Не хранить капсулы в ингаляторе Бризхалер®.

Всегда хранить блистеры с капсулами и Бризхалер® в сухом месте.

В очень редких случаях небольшое количество содержимого капсул может попасть в рот при вдохе или проглатывании; это не имеет значения.

Если капсула была проколота более одного раза, возрастает риск ее разламывания.

Как чистить Бризхалер®

Бризхалер® следует чистить 1 раз в неделю. Протереть мундштук снаружи и внутри чистой сухой тканью. Никогда не использовать воду для чистки ингалятора Бризхалер®. Сохранять его сухим.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности препарата Сибри® Бризхалер® характеризуется симптомами, связанными с м-холиноблокирующим действием, включающим сухость во рту (2.2%), в то время как другие эффекты со стороны ЖКТ и признаки задержки мочеиспускания были нечастыми.

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с местной переносимостью препарата включали раздражение глотки, назофарингит, ринит и синусит. В рекомендованных дозах препарат Сибри® Бризхалер® не оказывает влияния на АД и ЧСС.

Безопасность и переносимость препарата Сибри® Бризхалер® была исследована при применении у 1353 пациентов с ХОБЛ в рекомендованной дозе 50 мкг 1 раз/сут. Из них 842 пациента лечились в течение не менее 26 недель и 351 – не менее 52 недель.

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, 1/1000); очень редко (<1/10 000).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – назофарингит; нечасто – ринит, цистит.

Со стороны обмена веществ: нечасто – гипергликемия.

Со стороны психики: часто – бессонница.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – гипестезия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – застойные явления в пазухах, продуктивный кашель, раздражение глотки, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость во рту, гастроэнтерит; нечасто – диспепсия, зубной кариес.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – боль в конечностях, боль скелетной мускулатуры грудной клетки.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – инфекция мочевыводящих путей; нечасто – дизурия, задержка мочи.

Общие нарушения: нечасто – усталость, астения.

В клиническом исследовании длительностью 12 месяцев были выявлены следующие дополнительные нежелательные явления, которые встречались более часто при применении препарата Сибри® Бризхалер® по сравнению с плацебо: назофарингит (9.0% против 5.6%), рвота (1.3% против 0.7%), мышечная боль (1.1% против 0.7%), боль в области шеи (1.3% против 0.7%), сахарный диабет (0.8% против 0%).

У пациентов пожилого возраста старше 75 лет частота развития инфекций мочевыводящих путей и головной боли при применении препарата Сибри® Бризхалер® была выше, чем в группе плацебо (3.0% против 1.5% и 2.3% против 0% соответственно).

Если любые из указанных выше побочных эффектов усугубляются или возникают любые другие побочные эффекты, пациент должен сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду или любым другим компонентам, входящим в состав препарата;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- одновременный прием с ингаляционными лекарственными средствами, содержащими другие м-холиноблокаторы;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

Закрытоугольная глаукома, заболевания, сопровождающиеся задержкой мочи, почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ ниже 30 мл/мин/1.73 м^2), включая терминальную стадию почечной недостаточности, требующую проведения гемодиализа (препарат Сибри® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск); нестабильная ИБС, инфаркт миокарда в анамнезе, нарушения сердечного ритма, удлинение интервала QTc (QT скорректированный > 0.44 с).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В доклинических исследованиях было показано отсутствие у препарата тератогенного эффекта после ингаляционного применения. В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Сибри® Бризхалер® у беременных женщин, препарат можно применять при беременности только, если предполагаемая польза применения для пациентки превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно проникает ли гликопиррония бромид в грудное молоко у человека. Применение препарата Сибри® Бризхалер® при грудном вскармливании должно рассматриваться только, если польза для матери превышает любой потенциальный риск для младенца.

Ни исследования репродуктивной токсичности, ни другие исследования на животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Сибри® Бризхалер® не рекомендован для купирования острых эпизодов бронхоспазма.

Парадоксальный бронхоспазм

Как и в случаях другой ингаляционной терапии, применение препарата Сибри® Бризхалер® может приводить к парадоксальному бронхоспазму, что может представлять угрозу для жизни. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма, применение препарата Сибри® Бризхалер® должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия.

М-холиноблокирующий эффект

Как и другие м-холиноблокирующие лекарственные средства препарат Сибри® Бризхалер® следует с осторожностью применять у пациентов с закрытоугольной глаукомой или задержкой мочи.

Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах острого приступа закрытоугольной глаукомы и о необходимости прекратить применение препарата Сибри® Бризхалер®, а также незамедлительно сообщать своему врачу, в случае развития любого из этих признаков или симптомов.

Почечная недостаточность тяжелой степени

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (СКФ менее 30 мл/мин/1.73 м^2), включая пациентов с терминальной стадией заболевания, нуждающихся в гемодиализе, требуется тщательное наблюдение на предмет развития возможных нежелательных лекарственных реакций.

Препарат Сибри® Бризхалер® предназначен для поддерживающего лечения больных ХОБЛ.

В связи с тем обстоятельством, что в общей популяции ХОБЛ существенно преобладают больные в возрасте старше 40 лет, при назначении препарата пациентам до 40 лет требуется спирометрическое подтверждение диагноза ХОБЛ.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Сибри® Бризхалер® не оказывает отрицательного влияния па способность управлять транспортными средствами и выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Нет данных по передозировке препарата Сибри® Бризхалер®.

У пациентов с ХОБЛ регулярное ингаляционное введение препарата Сибри® Бризхалер® в общей дозе 100 и 200 мкг 1 раз в день в течение 28 дней хорошо переносилось. Острая интоксикация при случайном проглатывании капсулы препарата Сибри® Бризхалер® маловероятна вследствие низкой биодоступности гликопиррония бромида при пероральном применении (около 5%).

C_{max} в плазме крови и общая системная экспозиция после в/в введения 150 мкг гликопиррония бромида (эквивалентно 120 мкг гликопиррония) у здоровых добровольцев были приблизительно в 50 и в 6 раз выше соответственно, чем C_{max} в плазме крови и общая системная экспозиция в равновесном состоянии, достигаемые при применении препарата Сибри® Бризхалер® ингаляционно в рекомендуемых дозах (50 мкг 1 раз/сут). Признаков передозировки при этом не выявлялось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение гликопиррония бромида и ингаляционного индакатерола, агониста бета$_2$-адренорецепторов, не влияет на фармакокинетику обоих препаратов.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев, циметидин, ингибитор транспортеров органических катионов, влияющих на почечный клиренс гликопиррония бромида, повышал общую экспозицию (AUC) гликопиррония бромида на 22% и снижал почечный клиренс на 23%. Основываясь на данных показателях, не предполагается клинически значимого взаимодействия при одновременном применении препарата Сибри® Бризхалер® с циметидином или другими ингибиторами транспортеров катионов. Исследования in vitro показали, что препарат Сибри® Бризхалер® вероятно не влияет на метаболизм других лекарственных средств.

Ингибирование или индукция метаболизма гликопиррония бромида не приводит к значимым изменениям системной экспозиции препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

НОВАРТИС ФАРМА ООО
125315 Москва, Ленинградский пр-т 72/3
Тел.: (495) 967-12-70; Факс: (495) 967-12-68

СИЛКАРЕН® (SILKAREN)

MOMETASONE

зарегистрировано
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)
произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)
или АЛТАЙВИТАМИНЫ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем для наружного применения 0.1% белого или почти белого цвета, однородный.

	100 г
мометазона фуроат	100 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 12 г, пропиленгликоля моностеарат (пропиленгликоля монопальмитостеарат) – 8 г, вода очищенная – 3 г, макрогола цетостеарат (макрогола-20 цетостеариловый эфир) – 4 г, стеариловый спирт – 3 г, воск пчелиный белый (белый воск) – 5 г, титана диоксид – 1 г, метилпарагидроксибензоат (метилпарабен) – 0.02 г, пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен) – 0.18 г, тальк – 10 г, фосфорная кислота – до pH 4, вазелин (парафин мягкий, петролатум) – до 100 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический ГКС. Оказывает противовоспалительное, противозудное и антиэкссудативное действие.

ГКС индуцируют выделение белков, ингибирующих фосфолипазу A_2 и известных под общим названием липокортины, которые контролируют биосинтез таких медиаторов воспаления, как простагландины и лейкотриены, путем торможения высвобождения их общего предшественника – арахидоновой кислоты.

СИЛКАРЕН®
15 г
СИЛКАРЕН®

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция мометазона низкая. Через 8 ч после нанесения на неповрежденную кожу (без окклюзионной повязки) в системном кровотоке обнаруживается около 0.4% дозы. При воспалении и повреждении кожи абсорбция увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

- воспаление и зуд кожи при дерматозах (в т.ч. псориазе, атопическом дерматите, себорейном дерматите), при которых показана терапия ГКС.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно. Тонкий слой крема Силкарен® наносят на пораженные участки кожи 1 раз/сут.

Продолжительность курса лечения составляет 7-28 дней и определяется эффективностью терапии, а также переносимостью препарата пациентом, наличием и выраженностью побочных эффектов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: жжение, зуд, парестезии, фолликулит, угревая сыпь, атрофия кожи, гипертрихоз, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, мацерация кожи, присоединение вторичной инфекции, стрии, потница. Вероятность возникновения перечисленных нежелательных явлений увеличивается при применении окклюзионных повязок.

Системные реакции: при применении наружных форм ГКС в течение длительного времени и/или для лечения больших участков кожи (общая площадь нанесения больше площади ладони пациента), или с использованием окклюзионных повязок, особенно у детей и подростков, могут возникнуть побочные эффекты, характерные для ГКС системного действия, включая надпочечниковую недостаточность и синдром Иценко-Кушинга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- розовые угри;
- периоральный дерматит;
- бактериальная, вирусная (вызванная Herpes simplex, Herpes zoster, в т.ч. ветряная оспа) или грибковая инфекция кожи;
- туберкулез;
- сифилис;
- поствакцинальные реакции;
- беременность (лечение обширных участков кожи, длительное лечение);
- период лактации (применение в больших дозах и/или в течение длительного времени);
- детский возраст до 2 лет;
- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата или к другим ГКС.

С *осторожностью* следует наносить препарат на кожу лица и интертригинозную поверхность кожи, применять с окклюзионными повязками, а также наносить на большие участки кожи и/или применять длительно (особенно у детей).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения мометазона при беременности и в период лактации не изучена.

ГКС проникают через плацентарный барьер. Следует избегать длительного лечения и применения в высоких дозах при беременности в связи с угрозой негативного действия на развитие плода.

ГКС выделяются с грудным молоком. В случае, когда предполагается применение ГКС в больших дозах и/или в течение длительного времени, следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При отсутствии эффекта в течение 2 недель терапии препаратом следует уточнить диагноз.

При нанесении на большие участки кожи в течение длительного времени, особенно при применении окклюзионных повязок, возможно развитие системного действия ГКС.

Учитывая это, необходимо контролировать функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Следует избегать попадания препарата в глаза.

Пропиленгликоль, входящий в состав препарата Силкарен®, может вызывать раздражение в месте нанесения. В таких случаях следует прекратить применение препарата и назначить соответствующее лечение.

Следует учитывать, что ГКС способны изменять проявления некоторых заболеваний кожи, что может затруднить постановку диагноза. Кроме того, применение ГКС может быть причиной задержки заживления ран.

При длительной терапии ГКС внезапное прекращение терапии может привести к развитию синдрома рикошета, проявляющегося в форме дерматита с интенсивным покраснением кожи и ощущением жжения. Поэтому после длительного курса лечения отмену препарата следует производить постепенно, например, переходя на интермиттирующую схему лечения перед тем, как его полностью прекратить.

Использование в педиатрии

В связи с тем, что у детей величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых, дети подвержены большему риску подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Иценко-Кушинга при применении любых ГКС местного действия. Длительное лечение детей ГКС может привести к нарушению их роста и развития. Применение препарата у детей в течение более 3 недель не изучалось.

Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных о влиянии крема Силкарен® на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (в т.ч. вторичная надпочечниковая недостаточность).

Лечение: симптоматическое. При необходимости – коррекция электролитного дисбаланса, отмена препарата (при длительной терапии – постепенная отмена).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ВЕРТЕКС ЗАО
199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А
Тел./Факс: (812) 322-76-38

СИЛУЕТ® (SILUET®)

ETHINYLESTRADIOL, DIENOGEST

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "G53" на одной стороне.

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
диеногест	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 47.66 мг, крахмал кукурузный – 10.46 мг, гипромеллоза 2910 – 0.65 мг, тальк – 1.6 мг, полиакрилат калия – 1.3 мг, магния стеарат – 1.3 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F18422 белый – 3 мг (поливиниловый спирт – 1.2 мг, титана диоксид – 0.75 мг, макрогол 3350 – 0.606 мг, тальк – 0.444 мг).

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Силует® – пероральный комбинированный препарат с антиандрогенным эффектом, содержит этинилэстрадиол в качестве эстрогена и диеногест в качестве прогестагена. Контрацептивный эффект препарата Силует® обусловлен различными факторами, наиболее важными среди них являются – ингибирование овуляции, повышение вязкости цервикальной слизи, изменение перистальтики

Силует
2 мг +
0,03 мг
таблетки покрытые
пленочной оболочкой
диеногест +
этинилэстрадиол
21 таблетка покрытая
пленочной оболочкой

маточных труб и структуры эндометрия. Антиандрогенный эффект комбинации этинилэстрадиола и диеногеста основывается на снижении концентрации андрогенов в плазме.

В многочисленных исследованиях было показано, что прием комбинации этинилэстрадиола и диеногеста приводил к нивелированию симптомов акне легкой и средней тяжести и имел положительный результат у пациенток с себореей.

Диеногест является производным норэтистерона, который имеет в 10-30 раз более низкое сродство к прогестероновым рецепторам in vitro в сравнении с другими синтетическими прогестеронами. Диеногест не имеет существенных андрогенных, минералокортикоидных или глюкокортикоидных эффектов in vivo.

При изолированном назначении в дозе 1 мг/сут диеногест ингибирует овуляцию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Этинилэстрадиол

Всасывание

Этинилэстрадиол после приема внутрь быстро и полностью всасывается в тонком кишечнике. C_{max} в плазме (67 пг/мл) достигается через 1.5-4 ч. При первичном прохождении через печень значительная часть этинилэстрадиола метаболизируется. Абсолютная биодоступность составляет примерно 44%.

Распределение

Этинилэстрадиол практически полностью (около 98%), хотя неспецифично, связывается с альбуминами. Этинилэстрадиол повышает концентрацию в плазме глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Кажущийся V_d составляет 2.8-8.6 л/кг.

C_{ss} достигается на протяжении второй половины лечебного цикла, и концентрация этинилэстрадиола в сыворотке увеличивается в 2 раза.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается конъюгации в слизистой оболочке кишечника и в печени. Основной путь метаболизма этинилэстрадиола – ароматическое гидроксилирование, но его метаболизм также приводит к образованию большого числа гидроксилированных и метилированных производных в свободной, глюкуронированной и сульфатированной форме. Клиренс составляет примерно 2.3-7 мл/мин/кг.

Выведение

Уменьшение концентрации этинилэстрадиола в плазме происходит в два этапа: первый этап полувыведения – 1 ч, второй – 10-20 ч. Этинилэстрадиол не выводится в неизмененной форме. Метаболиты этинилэстрадиола выводятся почками и печенью в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов составляет около 24 ч.

Диеногест

Всасывание

После приема внутрь быстро и полностью всасывается в кишечнике. C_{max} в плазме (51 пг/мл) достигается через 2.5 ч. Абсолютная биодоступность при одновременном приеме с этинилэстрадиолом составляет 96%.

Распределение

Диеногест связывается с альбуминами плазмы крови и не связывается с ГСПГ и глобулином, связывающим кортикостероидные гормоны. Фракция свободного диеногеста в плазме составляет 10%, в то время как 90% неспецифически связано с альбумином. Кажущийся V_d составляет 37-45 л.

Концентрация ГСПГ в плазме не влияет на фармакокинетику диеногеста. Концентрация диеногеста в плазме увеличивается в 1.5 раза, а C_{ss} достигается в течение 4 дней.

Метаболизм

Диеногест в основном метаболизируется путем гидроксилирования, альтернативным путем является глюкуронизация. Его метаболиты неактивны и быстро элиминируются из плазмы, поэтому в значимых количествах обнаружить метаболиты в плазме крови не удается, это не касается неизмененного диеногеста. Общий клиренс после однократного приема составляет 3.6 л/ч.

Выведение

$T_{1/2}$ диеногеста составляет около 9 ч. Незначительное количество в неизмененном виде выводится почками. После приема внутрь 0.1 мг/кг выведение кишечником и почками имеет соотношение около 3.2. При приеме внутрь 86% выводится в течение 6 дней, из них 42% выводится в течение первых 24 ч, преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

- пероральная контрацепция;
- лечение легкой и умеренной угревой сыпи (акне) при неэффективности местного лечения у женщин, нуждающихся в контрацепции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки необходимо принимать ежедневно примерно в одно и то же время, при необходимости запивая небольшим количеством жидкости, в порядке, обозначенном на блистерной упаковке. По одной таблетке внутрь, 1 раз/сут, принимают ежедневно в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки начинают через 7 дней после приема последней таблетки из предыдущей упаковки, в течение которых обычно возникает кровотечение "отмены". Оно, как правило, начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не заканчиваться к началу приема таблеток из следующей упаковки. В случае если гормональная контрацепция ранее (за месяц) не применялась, прием препарата Силует® необходимо начать в 1 день менструального цикла (т.е. в первый день менструации).

В случае перехода с комбинированного перорального контрацептива

Предпочтительно начать прием препарата Силует® на следующий день после обычного перерыва в приеме или на следующий день после последнего приема последней таблетки из текущей упаковки перорального контрацептива.

Инъекционная форма, имплантаты

Переход с приема таблеток, содержащих только прогестерон, можно провести в любой день; переход с использования имплантатов проводят в день удаления имплантата; при переходе с инъекционной формы – со дня, когда должна была бы быть сделана следующая инъекция.

После аборта в I триместре беременности

Можно начать прием незамедлительно; в этом случае необходимости использования дополнительных средств контрацепции нет.

После родов или аборта во II триместре беременности

Рекомендуется начать прием препарата на 21-28 день после родов или аборта во II триместре беременности. Если прием препарата начат позже, следует предупредить женщину о необходимости использования дополнительных барьерных методов (презерватив) в течение первых 7 дней. Однако если половой контакт уже произошел, до начала приема комбинированных пероральных контрацептивов необходимо исключить беременность или дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило *менее 12 ч*, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять препарат как можно скорее, прием следующей таблетки – в обычное время.

Если опоздание в приеме таблетки составило *более 12 ч*, контрацептивная защита может быть снижена. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- прием препарата никогда не должен быть прерван более чем на 7 дней;
- требуются 7 дней непрерывного приема таблетки для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции.

Соответственно могут быть даны следующие советы, если опоздание в приеме таблеток составило более 12 ч:

Первая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если был половой акт в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе этот пропуск к 7-дневному перерыву в приеме таблетки, тем выше риск наступления беременности.

Вторая неделя

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. В том случае, если в течение 7 дней до пропуска женщина корректно принимала таблетки, необходимости в дополнительных средствах контрацепции нет. Однако если она пропустила прием более одной таблетки, ей следует использовать дополнительные методы контрацепции (презерватив) в течение 7 дней.

Третья неделя

Риск снижения надежности неизбежен из-за предстоящего 7-дневного перерыва в приеме. Однако при корректировке расписания приема таблеток можно предотвратить ослабление контрацептивной защиты.

При соблюдении одного из двух предложенных способов нет необходимости в использовании дополнительных методов контрацепции, в случае, если в течение 7 дней до пропуска женщина корректно принимала таблетки. В ином случае она должна следовать первому из этих двух способов, а также использовать дополнительные методы контрацепции в течение последующих 7 дней.

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, даже если это означает прием двух таблеток одновременно. Следующую таблетку принимают в обычное время. Прием таблеток из следующей блистерной упаковки должен быть начат сразу после того, как завершен прием предыдущей, т.е. обычного перерыва между приемами быть не должно. Вероятнее всего, что у женщины не будет кровотечения "отмены" до конца второй упаковки, но у нее могут наблюдаться мажущие кровянистые выделения или прорывное маточное кровотечение в дни приема таблеток.

Кроме этого, возможно прекратить прием таблеток из текущей блистерной упаковки. Затем должен быть 7-дневный перерыв в приеме таблеток, включая дни пропущенных таблеток, а затем необходимо начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблетки, и затем в первый нормальный интервал между приемами препарата у нее нет кровотечения "отмены", необходимо исключить беременность. Если у женщины была рвота в течение 4 ч после приема таблетки, всасывание может быть неполным, и должны быть приняты дополнительные меры контрацепции. В этих случаях следует как можно скорее принять новую (заменяющую) таблетку. Новая таблетка должна быть по возможности принята в течение 12 ч после обычного времени приема. Если прошло более 12 ч, следует руководствоваться рекомендациями при пропуске таблеток в разделе Прием пропущенных таблеток. Если женщина не хочет изменять нормальный режим приема таблеток, она должна использовать дополнительную таблетку из другой блистерной упаковки.

Как отсрочить кровотечение "отмены"

Для того чтобы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения, женщина должна продолжить прием препарата Силует® из новой упаковки сразу после того, как приняты все таблетки из предыдущей, без перерыва в приеме. На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения. Возобновить прием препарата из новой пачки следует после обычного 7-дневного перерыва. Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, женщине можно рекомендовать укоротить ближайший перерыв в приеме таблетки на столько дней, на сколько она хочет. Чем короче интервал, тем выше риск, что не будет кровотечения "отмены" и в дальнейшем, во время приема следующей упаковки, появятся мажущие выделения и прорывные кровотечения (так же, как и в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструальноподобного кровотечения).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Применение любых комбинированных пероральных контрацептивов связано с повышенным риском возникновения артериальных и венозных тромбозов и тромбоэмболии (например, венозный тромбоз, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, инфаркт миокарда). Риск повышается при курении, наличии артериальной гипертензии, нарушении свертываемости, ожирении, варикозном расширении вен, тромбофлебите и тромбозе.

Побочные эффекты, перечисленные ниже, представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и со следующей частотой: очень частые (≥1/10); частые (от≥1/100 до <1/10); нечастые (от≥1/1 000 до <1/100); редкие (от≥1/10 000 до <1/1000); очень редкие (<1/10 000).

Частые (≥1/100, <1/10)	Нечастые (≥1/1000, <1/100)	Редкие (≥1/10 000, <1/1000)	Очень редкие (<1/10 000)
Со стороны крови и лимфатической системы			
		анемия	
Со стороны сердечно-сосудистой системы			
	артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, варикозное расширение вен, тромбофлебит поверхностных вен	тахикардия, тромбофлебит глубоких вен, тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии, гематома, нарушение мозгового кровообращения, приливы, боль по ходу вен	инфаркт миокарда
Со стороны нервной системы			
головная боль	мигрень, повышенная возбудимость, головокружение	нарушение мозгового кровообращения	
Со стороны органа зрения			
		нарушение зрения, конъюнктивит, сухость слизистой оболочки, непереносимость контактных линз	
Со стороны органа слуха			
		гипоакузия, шум в ушах, внезапная потеря слуха, нарушение слуха	
Со стороны дыхательной системы			
		синусит, бронхиальная астма, бронхит	
Со стороны пищеварительной системы			
тошнота рвота	боль в животе	диарея, диспепсия, гастрит, энтерит	холецистит, желчнокаменная болезнь
Со стороны почек и мочевыводящих путей			
	инфекция мочевыделительной системы		
Со стороны кожи и подкожных тканей			
	акне, акнеиформный дерматит, экзантема, кожные аллергические реакции, хлоазма, алопеция, многоформная эритема, кожный зуд, включая генерализованный зуд узловатая эритема, сосудистая пурпура	гипертрихоз, вирилизм, гипергидроз, себорея, гиперпигментация, экзема, перхоть, ангионевротический отек, телеангиэктазии (сосудистые звездочки)	
Со стороны обмена веществ и питания			
повышение массы тела	повышение аппетита, снижение массы тела	снижение аппетита	
Инфекционные и паразитарныезаболевания			
	вагинит, вагинальный кандидоз	грибковые инфекции, герпетическое поражение полости рта	
Общие расстройства			
	чувство утомления/недомогания, отеки	гриппоподобные симптомы	
Со стороны иммунной системы			
		аллергические реакции	
Со стороны половых органов и молочной железы			
боль и болезненность молочных желез увеличение молочных желез	ациклические кровянистые выделения или кровотечения, болезненные менструальноподобные кровотечения, кисты яичников, диспареуния, усиление выделений из влагалища, гиперплазия эндометрия, вагинит/вульвовагинит, сальпингит, эндометрит	скудные менструальноподобные кровотечения, мастит, фиброзно-кистозная дисплазия молочных желез, появление секрета молочных желез, лейомиома, эндометрит, сальпингит, цервицит, вульвовагинальный зуд, липома молочной железы	рак эндометрия
Со стороны психики			
снижение настроения		бессонница, нарушения сна, депрессии, анорексия, изменения либидо, агрессивность, апатия	
Со стороны костно-мышечной системы:			
боль в спине судороги в икроножных мышцах		артралгии, миалгии	

У женщин, применяющих препарат Силует®, были отмечены следующие серьезные нежелательные явления:

- венозные тромбоэмболические нарушения;
- артериальные тромбоэмболические нарушения;
- артериальная гипертензия;
- опухоли печени;
- появление или усугубление состояний, для которых связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) не доказана: болезнь Крона, язвенный колит, порфирия, системная красная волчанка, герпес беременных, хорея Сиденхема, гемолитикоуремический синдром, холестатическая желтуха;
- хлоазма.

Частота возникновения рака молочной железы у женщин, принимающих КПК, повышается очень незначительно. Поскольку рак молочной железы редко возникает у женщин моложе 40 лет, это превышение очень мало по отношению к общему риску развития рака молочной железы.

Рак молочной железы является гормонозависимой опухолью. Известные факторы риска рака молочной железы, такие как раннее менархе, поздняя менопауза (позже 52 лет), отсутствие родов, наличие ановуляторных циклов и т.д., указывают на роль гормонов в развитии этого заболевания. Рецепторы к гормонам играют ключевую роль в клеточной биологии рака молочной железы, эстрогены способны усиливать эффекты факторов роста (например, ФНОα).

Эпидемиологические исследования показали наличие возможной причинной связи между длительным приемом КПК, начатом в молодом возрасте, и развитием рака молочной железы в среднем возрасте. Однако применение КПК является лишь одним из многих факторов риска.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

КПК не следует применять, если какие-либо из состояний/заболеваний, указанных ниже, имеются у женщины в настоящее время. При первом появлении любого из этих состояний во время приема КПК прием препарата должен быть немедленно прекращен:

- артериальные и венозные тромбоэмболические заболевания в настоящее время или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии);
- тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз, тромбофлебит глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения);
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, подострый бактериальный эндокардит, расширенное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией, обширная травма);
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- порфирия;
- желтуха, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора);
- серповидно-клеточная анемия;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч. в анамнезе факторов риска артериального тромбоза: сахарный диабет с сосудистыми осложнениями (ангиопатия, ретинопатия); неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелая дислипопротеинемия;
- врожденная или приобретенная предрасположенность к артериальным тромбозам, например, резистентность к активированному протеину C, недостаточность антитромбина III, недостаточность протеина C, недостаточность протеина S, гипергомоцистеинемия и наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- курение в возрасте старше 35 лет;
- тяжелые формы заболевания печени (в т.ч. в анамнезе) до нормализации функциональных проб печени;
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные), в т.ч. в анамнезе;
- гормонозависимые злокачественные заболевания половых органов или молочных желез, в т.ч. в анамнезе, или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- мигрень с локальной неврологической симптоматикой, в т.ч. в анамнезе;
- эпилепсия;
- беременность;
- лактация;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью

Присутствие факторов риска (таких как варикозное расширение вен, заболевания сердца, избыточная масса тела, нарушение свертываемости крови) требует более тщательного исследования перед началом приема КПК.

Курение в возрасте младше 35 лет: если женщина не может бросить курить, следует использовать другой метод контрацепции, в особенности при наличии других факторов риска.

Следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае при существовании следующих заболеваний или состояний, или факторов риска: дислипопротеинемий, сахарного диабета без сосудистых осложнений, контролируемой артериальной гипертензии, фиброзно-кистозной мастопатии, миомы матки, эндометриоза, рассеянного склероза, тяжелой депрессии в анамнезе, нарушении функции почек, при непереносимости контактных линз, болезни Крона, язвенного колита, флебита поверхностных вен, тромбоэмболии, острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда в молодом возрасте, хронической сердечной недостаточности, рака молочной железы у родственников 1-й степени родства; нарушении зрения (риск тромбоза сетчатки глаза), тетании, гиперкальциемии, гипокалиемии, бронхиальной астмы, наследственного ангионевротического отека, заболеваний печени, идиопатической желтухи во время предшествующей беременности, герпеса во время беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Силует® противопоказан при беременности.

Если в период приема препарата Силует® наступает беременность, то применение препарата должно быть незамедлительно прекращено. Имеющаяся информация относительно применения препарата Силует® во время беременности слишком ограничена, чтобы делать выводы об отрицательных эффектах препарата Силует® на беременность, здоровье плода и новорожденного. Проведенные обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, принимавшими половые гормоны с целью контрацепции до беременности или по неосторожности в ранние сроки беременности.

Препарат Силует® противопоказан к применению у кормящих грудью женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом или возобновлением приема препарата Силует® необходимо собрать анамнез (включая семейный анамнез), а также необходимо исключить беременность. Нужно измерить АД и провести общий осмотр с учетом противопоказаний и предостережений. Нужно объяснить женщине необходимость внимательно прочесть инструкцию по применению препарата Силует® и следовать изложенным в ней рекомендациям. Характер медицинских осмотров, включающих себя общемедицинское и гинекологическое исследование, определяется лечащим врачом-гинекологом в индивидуальном порядке для каждой женщины и проводится с различной частотой, но не реже 1 раза в 6 месяцев. Следует предупредить женщину, что пероральные контрацептивы не предохраняют от заражения ВИЧ-инфекцией (СПИД) или любым другим заболеванием, передаваемым половым путем.

Сниженная эффективность

Снижение эффективности комбинации этинилэстрадиола и диеногеста происходит в случае, например, пропущенного приема, при желудочно-кишечных расстройствах или при приеме сопутствующей терапии.

Изменение характера кровотечений

Применение препарата Силует®, особенно в первые три цикла, может сопровождаться появлением ациклических кровянистых выделений/кровотечений из влагалища, что может рассматриваться как период адаптации.

Если нерегулярные кровотечения присутствуют постоянно или появляются после предшествующих нормальных регулярных циклов, следует рассматривать негормональные причины этих явлений и исключать злокачественные новообразования и беременность. В этом случае необходимо обратиться к врачу-гинекологу.

У некоторых женщин кровотечения "отмены" могут не возникать в перерыве между приемами препарата. Если женщина принимала Силует® в соответствии с указаниями, наличие беременности маловероятно. Однако если женщиной были допущены нарушения приема препарата до первого пропуска кровотечения "отмены", или если имели место два пропуска, следует исключить беременность перед продолжением приема препарата Силует®. Медицинские препараты на основе трав, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), не должны применяться параллельно с препаратом Силует® из-за их способности уменьшать уровень препарата в плазме и снижать эффективность комбинации этинилэстрадиола и диеногеста.

Применение КПК ведет к повышению риска возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Риск ВТЭ является самым высоким на первом году применения КПК. Риск ВТЭ, связанный с приемом комбинации этинилэстрадиола и диеногеста, меньше, чем риск, связанный с беременностью, он составляет 60 случаев на 100 000 беременностей. ВТЭ заканчивается летальным исходом в 1-2% случаев.

Симптомы артериальных или венозных тромботических или тромбоэмболических осложнений могут включать:

- необычная односторонняя боль в ноге и/или отек;
- внезапная сильная боль в груди с возможной иррадиацией в левую руку;
- внезапная одышка;
- внезапный приступ кашля;
- любая необычная сильная длительная головная боль;
- внезапная частичная или полная потеря зрения;
- диплопия;
- невнятная речь или афазия;
- головокружение;
- обморочное состояние, сопровождающееся парциальным эпилептическим припадком или без него;
- внезапная слабость или значительное онемение с одной стороны или в одной части тела;
- двигательные нарушения;
- "острый живот".

Риск венозных тромбоэмболических осложнений повышается:

- с возрастом;
- при наличии семейного анамнеза (венозная тромбоэмболия, когда-либо возникшая у близких родственников и родителей в относительно молодом возрасте); если возможна врожденная предрасположенность, женщину необходимо направить к профильному специалисту для принятия решения о назначении препарата Силует®;
- при длительной иммобилизации, после серьезного хирургического вмешательства, любого хирургического вмешательства на нижних конечностях или после серьезной травмы. В этих случаях предпочтительно прекратить прием таблеток (при плановых операциях как минимум за четыре недели) и не возобновлять до истечения двух полных недель после ремобилизации. В случае если препарат не был отменен заблаговременно, следует назначить антитромботическую терапию;
- при ожирении (индекс массы тела более 30 кг/м^2).

Не существует единого мнения по поводу роли варикозного расширения вен или тромбофлебита поверхностных вен в возникновении и развитии венозного тромбоза.

Риск артериальных тромбоэмболических осложнений или риск инсульта у женщин, применяющих комбинацию этинилэстрадиола и диеногеста, повышается:

- с возрастом;
- при наличии дислипопротеинемии;
- при наличии артериальной гипертензии;
- при заболеваниях клапанов сердца;
- при фибрилляции предсердий;
- при курении: у курящих повышается риск возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (таких как инфаркт миокарда, инсульт); риск повышается с возрастом и количеством выкуриваемых сигарет.

Наличие одного тяжелого или нескольких факторов риска развития венозных или артериальных заболеваний, соответственно, также может являться противопоказанием. К рассмотрению также надо принять возможность использования антикоагулянтной терапии. Следует обратить внимание женщин, получающих препарат Силует®, на необходимость связаться с врачом в случае подозрения на наличие симптомов тромбоза. В случае предполагаемого или доказанного тромбоза прием препарата должен быть прекращен. При этом женщинам необходимо воспользоваться другими подходящими методами контрацепции ввиду тератогенного действия антикоагулянтных препаратов (кумаринов).

Необходимо принять во внимание повышенный риск возникновения тромбоэмболии в послеродовой период.

Другие состояния, связанные с неблагоприятными побочными сосудистыми реакциями, включают сахарный диабет, системную красную волчанку, гемолитико-уремический синдром и хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит).

Повышение частоты и тяжести мигрени при приеме комбинации этинилэстрадиола и диеногеста (что может быть предвестником нарушения мозгового кровообращения) может быть показанием для немедленной отмены приема препарата.

Опухоли

В некоторых эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития рака шейки матки при длительном применении комбинации этинилэстрадиола и диеногеста (более 5 лет). Однако сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти случаи связаны с особенностями полового поведения и другими факторами, например, вирусом папилломы человека (ВПЧ).

В исследованиях показано некоторое повышение относительного риска (RR = 1.24) развития рака молочной железы у женщин, применявших КПК. Повышенный риск постепенно снижается в течение 10 лет после отмены этих препаратов.

В редких случаях на фоне применения комбинации этинилэстрадиола и диеногеста наблюдалось развитие доброкачественных опухолей печени, в еще более редких случаях – злокачественных. В отдельных случаях эти опухоли приводили к опасным для жизни внутрибрюшным кровотечениям. При появлении сильных болей в верхней абдоминальной области, увеличении печени и при признаках внутрибрюшинного кровотечения у женщин, принимающих комбинации этинилэстрадиола и диеногеста, следует исключать опухоли печени.

Другие состояния

Женщины с гипертриглицеридемией в настоящий момент или в анамнезе имеют повышенный риск развития панкреатита при применении комбинации этинилэстрадиола и диеногеста. Хотя небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих комбинации этинилэстрадиола и диеногеста, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема КПК женщинами с артериальной гипертензией отмечается стабильное повышение АД, или резкие подъемы АД не отвечают на гипотензивную терапию, следует отменить прием препарата. По возможности прием может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Острые или хронические заболевания печени могут требовать прекращения приема препарата Силует® до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся в норму. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема комбинации этинилэстрадиола и диеногеста.

Хотя комбинация этинилэстрадиола и диеногеста может оказывать влияние на резистентность тканей к инсулину и толерантность к глюкозе, обычно нет необходимости корректировать схему лечения у больных диабетом. Тем не менее, женщины с диабетом должны находиться под тщательным наблюдением врача во время приема препарата Силует®.

На фоне применения комбинации этинилэстрадиола и диеногеста возможно усугубление течения болезни Крона и язвенного колита.

Периодически может появляться хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщины со склонностью к хлоазме должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения во время приема препарата Силует®.

Лабораторные исследования

Применение контрацептивных стероидов может повлиять на результаты некоторых лабораторных исследований, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, а также на уровень в плазме транспортных белков, например, кортикостероид-связывающего глобулина и фракций липидов/липопротеинов, на параметры углеводного обмена, а также коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно остаются в пределах нормальных значений.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат Силует® не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и использовать сложную технику. При применении препарата следует учитывать возможность возникновения нарушения зрения или головокружения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Острая токсичность при пероральном приеме комбинированного препарата этинилэстрадиола и диеногеста при передозировке низкая. В этих случаях возможно возникновение тошноты, рвоты и кровянистых выделений/кровотечений из влагалища. Необходимости в специальной терапии нет. Если потребуется, лечение должно быть симптоматическим.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействия, связанные с активацией микросомальных ферментов, между пероральными контрацептивами и другими лекарственными препаратами могут привести к прорывным кровотечениям и/или к снижению эффективности контрацепции. Эти эффекты были показаны для гидантоина, фенобарбитала, примидона, карбамазепина и рифампицина. Такие эффекты возможны также для рифабутина, эфавиренза, невирапина, оксикарбазепина, топирамата, фелбамата, ритонавира, гризеофульвина и растительного лекарственного средства зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum). Механизм этих взаимодействий основан на способности перечисленных препаратов активировать микросомальные ферменты печени.

По данным клинических наблюдений одновременное назначение с некоторыми антибиотиками (такими как ампициллин и тетрациклин) может привести к снижению эффективности контрацепции, причина этого явления неизвестна.

Женщины, принимающие вышеперечисленные препараты в течение непродолжительного периода времени (до недели), должны в дополнение к КПК временно использовать барьерные методы контрацепции, например, в течение периода приема одного из перечисленных препаратов и 7 дней после.

Женщины, принимающие рифампицин, должны использовать барьерные методы в течение времени приема рифампицина и 28 дней после окончания. Если прием сопутствующего препарата приходится на конец приема таблеток из упаковки, прием следующей упаковки следует начать сразу, без обычного промежутка.

При длительном назначении сопутствующего препарата, обладающего способностью активировать ферменты печени, врач может рассмотреть необходимость повышения доз гормональных контрацептивов. Если этот подход приводит к возникновению нежелательных явлений (например, нерегулярных кровотечений) или снижению эффективности, необходимо использовать другой метод контрацепции.

На основе исследований in vitro было показано, что диеногест при использовании обычных концентраций не ингибирует цитохром P450, поэтому не ожидается обнаружения взаимодействия такого характера.

Взаимодействие препаратов, усиливающее клиренс половых гормонов, может приводить к прорывному маточному кровотечению и снижению эффективности контрацепции препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

СИМБАЛТА® (CYMBALTA®)

DULOXETINE

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
ELI LILLY & Company (США)
или LILLY DEL CARIBE Inc. (Пуэрто-Рико)
упаковано
LILLY S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы кишечнорастворимые твердые желатиновые, размер №3, непрозрачные, с крышечкой синего цвета с нанесенным зелеными чернилами идентификационным кодом "9543" и корпусом белого цвета с нанесенной зелеными чернилами дозировкой "30 mg"; содержимое капсул – пеллеты от белого до серовато-белого цвета.

	1 капс.
дулоксетин (в форме гидрохлорида)	30 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 11.2 мг, сахароза – 18.1 мг, сахар гранулированный – 40.6 мг, тальк – 23.6 мг, гипромеллозы ацетата сукцинат – 22.4 мг, триэтилцитрат – 4.5 мг, краситель белый (титана диоксид, гипромеллоза) – 14.9 мг.

Состав оболочки капсулы: индигокармин – 0.11625 мг, титана диоксид – 1.77255 мг, натрия лаурилсульфат – 0.06875 мг, желатин – q.s. до 50 мг.

Надпечатка: зеленые чернила TekPrint™ SB-4028 – следовые количества.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Капсулы кишечнорастворимые твердые желатиновые, размер №1, непрозрачные, с крышечкой синего цвета с нанесенным белыми чернилами идентификационным кодом "9542" и корпусом зеленого цвета с нанесенной белыми чернилами дозировкой "60 mg"; содержимое капсул – пеллеты от белого до серовато-белого цвета.

	1 капс.
дулоксетин (в форме гидрохлорида)	60 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 22.3 мг, сахароза – 36.2 мг, сахар гранулированный – 80.9 мг, тальк – 47.1 мг, гипромеллозы ацетата сукцинат – 44.6 мг, триэтилцитрат – 8.9 мг, краситель белый (титана диоксид, гипромеллоза) – 29.6 мг.

Состав оболочки капсулы: индигокармин – 0.18006 мг, титана диоксид – 0.69848 мг, натрия лаурилсульфат – 0.10763 мг, желатин – q.s. 76 мг, краситель железа оксид желтый – 0.13449 мг.

Надпечатка: белые чернила TekPrint™ SB-0007P – следовые количества.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

СИМВАСТАТИН ЗЕНТИВА (SIMVASTATIN ZENTIVA)

SIMVASTATIN

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской с двух сторон и с гравировкой "SVT" и "10" на одной из сторон.

	1 таб.
симвастатин	10 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 74.5 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 10 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 5 мг, тальк – 1 мг, магния стеарат – 0.5 мг, бутилгидроксианизол – 0.02 мг.

Состав пленочной оболочки: гипролоза – 0.76 мг, гипромеллоза – 0.76 мг, титана диоксид – 0.69 мг, тальк – 0.28 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской с двух сторон и с гравировкой "SVT" и "20" на одной из сторон.

	1 таб.
симвастатин	20 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 149 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 20 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10 мг, тальк – 2 мг, магния стеарат – 1 мг, бутилгидроксианизол – 0.04 мг.

Состав пленочной оболочки: гипролоза – 1.65 мг, гипромеллоза – 1.65 мг, титана диоксид – 1.5 мг, тальк – 0.6 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской с двух сторон и с гравировкой "SVT" и "40" на одной из сторон.

	1 таб.
симвастатин	40 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 298 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 40 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, тальк – 4 мг, магния стеарат – 2 мг, бутилгидроксианизол – 0.08 мг.

Состав пленочной оболочки: гипролоза – 3.06 мг, гипромеллоза – 3.06 мг, титана диоксид – 2.78 мг, тальк – 1.11 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

СИМВАСТОЛ® (SIMVASTOL®)

SIMVASTATIN

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые; на разрезе видны два слоя: ядро однородно белое, с тонким розовым покрытием на крае ядра.

	1 таб.
симвастатин	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, бутилгидроксианизол, аскорбиновая кислота, лимонной кислоты моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая PH101, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат.

Состав оболочки: Opadry II 33G24737 (гипромеллоза, лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол, глицерол триацетат, краситель железа оксид красный, алюминиевый лак на основе красителя индигокармин, краситель железа оксид черный).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; на разрезе видны два слоя – ядро однородно белое с тонким желтым покрытием на крае ядра.

	1 таб.
симвастатин	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, бутилгидроксианизол, аскорбиновая кислота, лимонной кислоты моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая PH101, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат.

Состав оболочки: Opadry II 39G22514 (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол, триацетин, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид черный).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; на разрезе видны два слоя: ядро однородно белое, с тонким коричневым покрытием на крае ядра.

	1 таб.
симвастатин	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, бутилгидроксианизол, аскорбиновая кислота, лимонной кислоты моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая PH101, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат.

Состав оболочки: Opadry II 33G26729 (гипромеллоза, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол, глицерол триацетат, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид черный).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

СИМПОНИ® (SIMPONI)

GOLIMUMAB

зарегистрировано
МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО (Россия)
произведено
BAXTER Pharmaceutical Solutions (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения бесцветный или светло-желтого цвета, прозрачный или опалесцирующий.

	0.5 мл
голимумаб	50 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 20.5 мг, гистидин – 0.44 мг, полисорбат 80 – 0.075 мг, вода д/и – 0.5 мл.

0.5 мл – шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе устройств для доставки UltraSafe Passive® – пачки картонные.

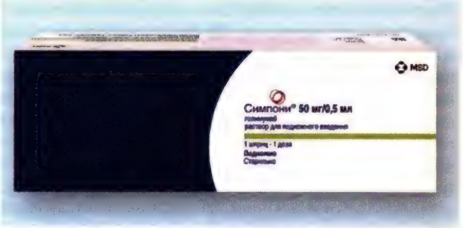
0.5 мл – шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе устройств для доставки UltraSafe Passive® – пачки картонные (3) – пачки картонные.

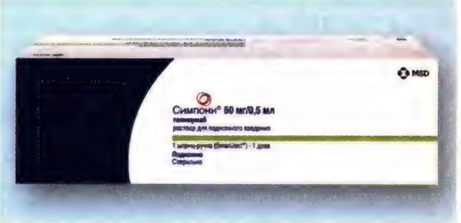
0.5 мл – шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе шприц-ручек SmartJect® – пачки картонные.

0.5 мл – шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе шприц-ручек SmartJect® – пачки картонные (3) – пачки картонные.

0.5 мл – шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе шприц-ручек SmartJect® – лотки блистерные (1) – пачки картонные.

0.5 мл – шприцы одноразовые объемом 1 мл (1) из стекла типа I с фиксированной иглой, в составе шприц-ручек SmartJect® – лотки блистерные (3) – пачки картонные (1) – пачки картонные.





ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор ФНОα. Голимумаб – это человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, которые вырабатываются линией клеток мышиной гибридомы с применением технологии рекомбинантной ДНК.

Механизм действия

Человеческие моноклональные антитела образуют высокоаффинные, стабильные комплексы "антиген-антитело" как с растворимыми, так и с трансмембранными биоактивными формами ФНОα человека, предотвращая связывание ФНОα с его рецепторами. Повышенная экспрессия ФНОα наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, а также при спондилоартропатиях, в т.ч. псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите. ФНОα играет важную роль в развитии воспаления и деструкции суставов, которые характерны для этих заболеваний.

Фармакодинамика

Связывание ФНОα человека голимумабом приводит к ингибированию (или подавлению) экспрессии молекул адгезии, в т.ч. Е-селектина, молекулы адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), на поверхности эндотелиальных клеток. Кроме того, голимумаб ингибирует индуцированную ФНОα секрецию интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) человеческими эндотелиальными клетками.

In vivo лечение голимумабом значительно задерживало появление клинических симптомов у мышей с индуцированным артритом, а также значительно подавляло активность патологических процессов в суставах.

Препарат Симпони® оказывал эффективное модулирующее действие на уровни маркеров воспаления и показатели костного метаболизма у пациентов с различными заболеваниями. В частности отмечалось снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) по сравнению с группой плацебо. Препарат Симпони® вызывал значительное снижение сывороточных уровней ИЛ-6, ICAM-1, матриксной металлопротеиназы-3 (ММП-3) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) по сравнению с контролем. Кроме того, отмечалось снижение уровня ФНОα у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом и концентрации ИЛ-8 у пациентов с псориатическим артритом. Эти изменения наблюдались при первом обследовании (4-я неделя) после введения первой дозы препарата Симпони® и сохранялись до 24 недели. Применение препарата Симпони® с метотрексатом или без него приводило к значительным изменениям сывороточных уровней некоторых маркеров костного метаболизма (увеличение уровней остеокальцина и N-терминального пропептида проколлагена I типа и снижение уровня дезоксипиридинолина) на 4-й неделе. Указанные изменения биомаркеров согласуются с улучшением клинического течения заболевания в виде уменьшения воспаления, увеличения роста костной ткани и подавления ее резорбции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После однократного п/к введения голимумаба здоровым добровольцам или пациентам с ревматоидным артритом среднее T_{max} в сыворотке составляло от 2 до 6 дней. После п/к введения 50 мг голимумаба здоровым добровольцам C_{max} составила 3.1±1.4 мкг/мл (среднее ± стандартное отклонение). Всасывание голимумаба было сходным после однократного введения в дозе 100 мг п/к в область плеча, живота и бедра, а средняя абсолютная биодоступность равнялась 51%. Учитывая практически пропорциональную дозе фармакокинетику голимумаба после п/к введения, абсолютная биодоступность голимумаба в дозе дозы 50 мг должна соответствовать таковой для дозы 100 мг.

В исследованиях 3 фазы проводилась оценка безопасности и эффективности препарата Симпони® в режиме дозирования каждые 4 недели с допустимым отклонением от графика введения в интервале от 3 до 7 сут. При введении препарата Симпони® каждые 4 недели общее число доз за год составит 13, а при его применении каждый месяц – 12. Соответственно, расчетная разница экспозиции голимумаба при ежемесячном применении составляет около 8%, что соответствует рекомендациям.

У пациентов с ревматоидным артритом фармакокинетика голимумаба была пропорциональной дозе в диапазоне от 0.1 до 10.0 мг/кг после однократного в/в введения.

Распределение

После однократного в/в введения препарата средний V_d составил 115±19 мл/кг.

У пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом или анкилозирующим спондилитом, получавших п/к введение голимумаба в дозе 50 мг каждые 4 недели, C_{ss} в сыворотке достигались на 12 неделе. При сочетанном применении метотрексата и п/к введением голимумаба в дозе 50 мг каждые 4 недели медиана (±стандартное отклонение) минимальная C_{ss} составила 0.6±0.4 мкг/мл у пациентов с активным ревматоидным артритом, несмотря на терапию метотрексатом, и примерно 0.5±0.4 мкг/мл у пациентов с активным псориатическим артритом и около 0.8± 0.4 мкг/мл у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом. У пациентов с реаматоидным артритом, псориатическим артритом или анкилозирующим спондилитом, не получавших сопутствующую терапию метотрексатом, минимальная C_{ss} голимумаба была примерно на 30% ниже, чем у пациентов, получавших голимумаб с метотрексатом.

Появление антител к голимумабу обычно сопровождается снижением минимальной C_{ss} голимумаба в сыворотке.

Выведение

Системный клиренс голимумаба составил 6.9±2.0 мл/сут/кг. $T_{1/2}$ у здоровых добровольцев и пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом или анкилозирующим спондилитом составил 12±3 сут.

При популяционном фармакокинетическом анализе у пациентов с ревматоидным артритом также было показано, что сочетанное применение метотрексата может привести к снижению кажущегося клиренса голимумаба на 36%. Тем не менее, сочетанное применение НПВС, пероральных кортикостероидов или сульфасалазина не оказывали влияние на кажущийся клиренс голимумаба.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При популяционном фармакокинетическом анализе выявлена тенденция к увеличению кажущегося клиренса голимумаба при повышении массы тела. Тем не менее, анализ подгрупп пациентов, выделенных по квартилям массы тела, не показал значимого различия клинической эффективности голимумаба между группами различных доз. В связи с этим коррекция дозы препарата Симпони® с учетом массы тела не требуется.

После введения двух индукционных доз (200 мг на неделе 0, 100 мг на неделе 2) и далее поддерживающих доз (100 мг каждые 4 недели) у пациентов с язвенным колитом, сывороточные C_{ss} голимумаба достигались примерно на 14 неделе после начала терапии. При использовании 100 мг голимумаба п/к каждые 4 недели во время поддерживающей терапии минимальная сывороточная C_{ss} составляла около 1.8±1.1 мкг/мл.

У пациентов с язвенным колитом, получавших п/к 100 мг каждые 4 недели, совместное использование с иммуносупрессантами не оказывало видимого эффекта на минимальную C_{ss} голимумаба.

ПОКАЗАНИЯ

Ревматоидный артрит (в комбинации с метотрексатом):

- лечение активного ревматоидного артрита у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию базисными противовоспалительными препаратами, включая метотрексат, оказался неадекватным;
- лечение тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых пациентов, не получавших ранее метотрексат.

Применение препарата Симпони® в комбинации с метотрексатом задерживает рентгенологическое прогрессирование структурных повреждений и улучшает физическую функцию. Препарат Симпони® может применяться у пациентов, которые ранее получали один или несколько ингибиторов ФНО.

Псориатический артрит (в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом):

- для лечения активного и прогрессирующего псориатического артрита у взрослых пациентов, у которых ответ на терапию базисными противовоспалительными препаратами оказался неадекватным.

Применение препарата Симпони® задерживает рентгенологическое прогрессирование структурных повреждений, что было показано у пациентов с симметричным периферическим полиартритом, а также улучшает физическую функцию.

Анкилозирующий спондилит

- для лечения тяжелого, активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов, у которых ответ на стандартную терапию оказался неадекватным.

Язвенный колит

- препарат Симпони® применяют для лечения среднетяжелого и тяжелого активного язвенного колита у взрослых пациентов, у которых ответ на стандартную терапию (с применением кортикостероидов и 6-меркаптопурина или азатиоприна) оказался неадекватным, или при наличии непереносимости или противопоказаний к стандартной терапии. Применение препарата Симпони® способствует заживлению слизистой оболочки кишечника, уменьшению симптомов заболевания, снижению дозы или отмене ГКС, достижению и поддержанию ремиссии улучшению качества жизни больных.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят п/к.

Лечение препаратом Симпони® следует начинать и проводить под контролем квалифицированных врачей, имеющих опыт диагностики и лечения ревматоидного артрита, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита.

После обучения технике п/к инъекций пациенты могут сами вводить себе препарат Симпони®, если врач считает это возможным, при этом врачу следует продолжать наблюдение за пациентом.

Взрослые (≥18 лет)

Ревматоидный артрит

Препарат Симпони® 50 мг вводят п/к ежемесячно в один и тот же день месяца. Препарат Симпони® применяют в комбинации с метотрексатом.

Псориатический артрит

Препарат Симпони® 50 мг вводят п/к ежемесячно в один и тот же день месяца.

Анкилозирующий спондилит

Препарат Симпони® 50 мг вводят п/к ежемесячно в один и тот же день месяца.

Данные на текущий момент свидетельствуют о развитии клинического ответа между 12-14 неделями терапии (3-4 инъекции). При отсутствии эффекта в течение указанного срока необходимо оценить целесообразность дальнейшего применения препарата.

У **пациентов с массой тела более 100 кг** при отсутствии адекватного ответа на 3-4 инъекции можно рассмотреть увеличение дозы голимумаба до 100 мг ежемесячно, принимая во внимание возможное увеличение риска серьезных неблагоприятных реакций, связанный с повышением дозы. При отсутствии эффекта терапии голимумабом в дозе 100 мг в течение 12-14 недель необходимо оценить повторно целесообразность дальнейшего применения.

Язвенный колит

Первоначальная доза препарата Симпони® составляет 200 мг п/к, затем 100 мг через 2 недели, и далее 100 мг каждые 4 недели. Во время поддерживающего лечения возможно постепенное снижение дозы кортикостероидов в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Коррекция дозы у **пациентов пожилого возраста** (≥65 лет) не требуется.

Действие препарата Симпони® не изучалось у **пациентов с нарушением функции почек и/или печени**. Дать какие-либо рекомендации по дозированию нельзя.

Пропуск инъекции

Если инъекция не была проведена в запланированную дату, следующее введение препарата должно быть произведено так скоро, как это возможно. В случае самостоятельного введения препарата Симпони® пациентом, не следует увеличивать дозу в целях компенсации пропущенной инъекции.

Если со времени плановой даты инъекции прошло менее 2 недель, очередная инъекция должна быть выполнена в той же дозе, что и обычно, и далее терапия продолжена в соответствии с прежним режимом.

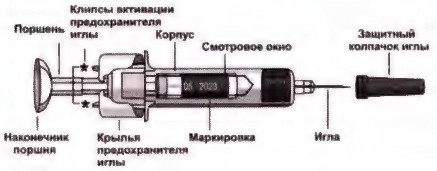
Если со времени плановой даты инъекции прошло более 2 недель, очередная инъекция должна быть выполнена в той же дозе, что и обычно, и далее терапия продолжена в новом режиме (следующая инъекция вновь через месяц после данного введения).

Инструкции по введению препарата Симпони® с использованием предварительно заполненного шприца

Если пациент хочет вводить препарат Симпони® самостоятельно, то он должен пройти обучение по подготовке к инъекции и ее самостоятельному выполнению у компетентного специалиста.

Этап 1: Подготовка к использованию предварительно заполненного шприца

На рисунке ниже представлен внешний вид предварительно заполненного шприца:



Следует держать предварительно заполненный шприц за корпус. Не нужно держать предварительно заполненный шприц за наконечник поршня, поршень, крылья предохранителя иглы или защитный колпачок иглы.

Никогда не следует оттягивать поршень и встряхивать предварительно заполненный шприц.

Не снимать защитный колпачок иглы с предварительно заполненного шприца до момента, когда пациент будет готов ввести препарат – см. этап 3.

Не следует прикасаться к клипсам активации предохранителя иглы (отмеченные символом "*" на первом рисунке) для предотвращения преждевременного закрытия иглы предохранителем.

Необходимо проверить дату истечения срока годности:

- проверить дату истечения срока годности (отмеченную как "годен до") на этикетке посмотрев через смотровое окно, расположенное в корпусе предварительно заполненного шприца;
- если невозможно увидеть дату истечения срока годности через смотровое окно, следует взять предварительно заполненный шприц за его корпус и повернуть защитный колпачок иглы так, чтобы выровнять положение даты истечения срока годности в смотровом окне;
- также можно проверить дату истечения срока годности, напечатанную на картонной пачке;
- нельзя использовать предварительно заполненный шприц, если его срок годности истек.

Необходимо подождать 30 минут

Для того чтобы выполнить инъекцию надлежащим образом, следует вынуть шприц из картонной пачки и оставить на 30 минут при комнатной температуре в недоступном для детей месте.

Нельзя нагревать шприц другим путем (например, в микроволновой печи или горячей воде).

Во время выдерживания шприца при комнатной температуре не снимать с него колпачок.

Следует подготовить дополнительные материалы

Следует подготовить дополнительные материалы, которые потребуются для выполнения инъекции (спиртовую салфетку, шарик ваты или марли и контейнер для острых предметов).

Следует проверить раствор в предварительно заполненном шприце

- следует взять предварительно заполненный шприц за корпус, направляя колпачок иглы вниз;
- посмотреть на раствор через смотровое окно предварительно заполненного шприца, чтобы убедиться в том, что раствор прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый;
- если невозможно рассмотреть раствор через смотровое окно, нужно взять предварительно

заполненный шприц за его корпус и повернуть защитный колпачок иглы так, чтобы выровнять положение раствора в смотровом окне;
- можно также заметить пузырек воздуха; это нормально.

Не следует использовать шприц, если раствор имеет другой цвет, мутный или содержит частицы. В этом случае нужно обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Этап 2: Выбор и подготовка места инъекции

Следует выбрать место для инъекции

Рекомендуемым местом инъекции является срединная часть передней поверхности бедер.

Можно также ввести препарат в нижнюю часть живота под пупком, за исключением области 5 см непосредственно под пупком.

Если инъекция выполняется другим человеком, то препарат можно ввести в верхнюю часть наружной поверхности плеча.

Не следует вводить препарат в те участки кожи, где имеются болезненность, синяки, покраснение, шелушение или уплотнение. Лучше избегать области, где имеются рубцы или растяжки.

Подготовка места для инъекции
- следует тщательно вымыть руки теплой водой с мылом;
- протереть место для инъекции спиртовой салфеткой.

До выполнения инъекции больше не следует дотрагиваться до этой области. Перед инъекцией необходимо подождать, пока кожа высохнет.

Не нужно дуть на подготовленный чистый участок кожи.

Этап 3: Введение препарата

Не снимать колпачок до тех пор, пока вы не будете готовы ввести препарат. Препарат должен быть введен в течение 5 мин после снятия колпачка.

Снять защитный колпачок иглы

При снятии защитного колпачка иглы не следует дотрагиваться до поршня.
- когда пациент будет готов выполнить инъекцию, ему нужно взять предварительно заполненный шприц за корпус одной рукой и сразу снять защитный колпачок иглы другой рукой;
- выбросить защитный колпачок иглы;
- можно заметить пузырек воздуха в предварительно заполненном шприце; не нужно удалять пузырек воздуха;
- также можно увидеть капельку жидкости на кончике иглы (это нормально).

Нельзя дотрагиваться до иглы и прикасаться иглой к каким-либо поверхностям.

Нельзя использовать предварительно заполненный шприц, если уронили его со снятым защитным колпачком иглы. Если пациент уронил предварительно заполненный шприц со снятым защитным колпачком иглы, ему следует обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Нужно расположить шприц и выполнить введение препарата

Следует взять корпус предварительно заполненного шприца одной рукой между средним и указательным пальцами и положите большой палец сверху наконечника поршня.

Не оттягивать назад поршень в течение всей процедуры.

Следует использовать другую руку, чтобы осторожно собрать предварительно очищенную кожу в складку. Затем крепко ее сжать.

Следует поместить иглу под углом около 45° к сжатой коже. Одним быстрым движением ввести иглу через кожу настолько глубоко, насколько она сможет войти.

Следует ввести препарат полностью, надавливая на поршень до тех пор, пока наконечник поршня не будет полностью расположен между крыльями предохранителя иглы.

Когда поршень переместится до упора, нужно продолжать надавливать на наконечник поршня, удалить иглу из кожи и прекратить сжимать кожу.

Медленно отнять большой палец от наконечника поршня, чтобы пустой шприц поднялся вверх до полного закрытия иглы предохранителем.

Этап 4: После инъекции

Утилизация пустого шприца

Следует незамедлительно поместить пустой шприц в контейнер для острых предметов. Для безопасности и здоровья пациента и для безопасности окружающих иглы и пустые шприцы не должны использоваться повторно.

Следует утилизировать контейнер для острых предметов в соответствии с местными правилами.

Использование шарика ваты или марли

В месте инъекции может быть небольшое количество крови или жидкости. Это нормально.

Можно прижать к месту инъекции шарик ваты или марлю на 10 секунд.

Не следует тереть место инъекции.

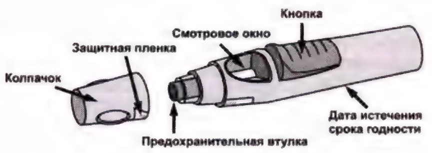
При необходимости место инъекции можно заклеить небольшим кусочком пластыря.

Инструкции по введению препарата Симпони® с использованием автоинжектора/предварительно заполненной шприц-ручки

Если пациент хочет вводить препарат Симпони® самостоятельно, то он должен пройти обучение по подготовке к инъекции и ее самостоятельному выполнению у компетентного специалиста.

Этап 1: Подготовка к использованию предварительно заполненной шприц-ручки

На рисунке ниже представлен внешний вид предварительно заполненной шприц-ручки:



Не следует когда-либо встряхивать шприц-ручку.

Не следует снимать колпачок со шприц-ручки до момента, когда пациент будет готов ввести препарат – см. этап 3.

Необходимо проверить дату истечения срока годности:
- нужно проверить дату истечения срока годности (отмеченную как "годен до") на шприц-ручке;
- также можно проверить дату истечения срока годности, напечатанную на картонной пачке;
- нельзя использовать предварительно заполненный шприц, если его срок годности истек.

Нужно проверить защитную пленку

Необходимо проверить защитную пленку вокруг колпачка шприц-ручки. Если защитная пленка повреждена, нельзя использовать шприц-ручку. Нужно обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Необходимо подождать 30 минут

Для того чтобы выполнить инъекцию надлежащим образом, нужно вынуть шприц-ручку из картонной пачки и оставить на 30 минут при комнатной температуре в недоступном для детей месте.

Нельзя нагревать шприц-ручку другим путем (например, в микроволновой печи или горячей воде).

Во время выдерживания шприц-ручки при комнатной температуре не нужно снимать с нее колпачок.

Подготовить дополнительные материалы

Следует подготовить дополнительные материалы, которые потребуются для выполнения инъекции (спиртовую салфетку, шарик ваты или марли и контейнер для острых предметов).

Проверить раствор в шприц-ручке
- следует посмотреть на раствор через смотровое окно шприц-ручки, чтобы убедиться в том, что раствор прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или светло-желтый;
- можно также заметить пузырек воздуха (это нормально).

Не следует использовать шприц-ручку, если раствор имеет другой цвет, мутный или содержит частицы. В этом случае нужно обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Этап 2: Выбор и подготовка места инъекции

Выбрать место для инъекции

Рекомендуемым местом инъекции является срединная часть передней поверхности бедер.

Можно также ввести препарат в нижнюю часть живота под пупком, за исключением области 5 см непосредственно под пупком.

Если инъекция выполняется другим человеком, то препарат можно ввести в верхнюю часть наружной поверхности плеча.

Не следует вводить препарат в те участки кожи, где имеются болезненность, синяки, покраснение, шелушение или уплотнение. Лучше избегать области, где имеются рубцы или растяжки.

Подготовка места для инъекции
- следует тщательно вымыть руки теплой водой с мылом;
- протереть место для инъекции спиртовой салфеткой.

До выполнения инъекции больше не нужно дотрагиваться до этой области. Перед инъекцией нужно подождать, пока кожа высохнет.

Не дуть на подготовленный чистый участок кожи.

Этап 3: Введение препарата

Снять защитный колпачок иглы

Не снимайте колпачок до тех пор, пока вы не будете готовы ввести препарат. Препарат должен быть введен в течение 5 минут после снятия колпачка.

Когда пациент будет готов ввести препарат, ему нужно немного повернуть колпачок, чтобы вскрыть защитную пленку.

Снять колпачок и сразу выбросить его.

Не нужно надевать обратно колпачок, т.к. это может повредить иглу внутри шприц-ручки.

Нельзя использовать шприц-ручку, если ее уронили со снятым колпачком. В этом случае нужно обратиться за консультацией к врачу или фармацевту.

Следует прижать шприц-ручку к коже

Взять шприц-ручку так, чтобы ее было удобно держать в руке.

Не нажимая на кнопку, следует плотно прижать открытый конец шприц-ручки к коже под углом 90°.

Некоторые пациенты считают, что использование свободной руки для сжатия и удерживания кожи в месте инъекции во время введения облегчает выполнение инъекции, что делает место для инъекции зафиксированным и более удобным для введения.

Следует нажать на кнопку, чтобы ввести препарат

Продолжая плотно прижимать шприц-ручку к коже, нужно нажать на переднюю приподнятую часть кнопки. После нажатия кнопки она останется в нажатом положении, поэтому не нужно продолжать давить на нее.

Первый громкий "щелчок" означает, что игла была введена и инъекция началась. При этом можно почувствовать или не почувствовать укол иглы.

Не следует отнимать шприц-ручку от кожи. Если пациент отнимет шприц-ручку от кожи, то может не получить всю дозу препарата.

Пациент сможет нажать кнопку только в том случае, если шприц-ручка плотно прижата к коже.

Следует дождаться второго "щелчка"

Следует продолжать прижимать шприц-ручку к коже, пока не станет слышен второй "щелчок" (это может занять до 15 сек).

Второй "щелчок" означает, что инъекция завершена, и игла втянулась обратно в шприц-ручку.

Можно отнять шприц-ручку от места инъекции.

Если у пациента ослабленный слух, то можно отсчитать 15 сек с момента нажатия на кнопку, а затем отнять шприц-ручку от места инъекции.

Этап 4: После инъекции

Проверить смотровое окно

После завершения инъекции необходимо проверить смотровое окно, чтобы убедиться, что виден желтый индикатор в смотровом окне.

Это означает, что шприц-ручка сработала правильно.

Если есть сомнения в том, что введение дозы произошло, еще раз нужно проверить желтый индикатор, чтобы удостовериться, что доза была введена.

Если же желтый индикатор в смотровом окне не виден, следует обратиться за помощью к врачу или фармацевту. Нельзя вводить вторую дозу без согласования с врачом.

Утилизация шприц-ручки

Нужно незамедлительно поместить шприц-ручку в контейнер для острых предметов.

Следует утилизировать контейнер для острых предметов в соответствии с местными правилами.

Использование шарика ваты или марли

В месте инъекции может быть небольшое количество крови или жидкости (это нормально).

Можно прижать к месту инъекции шарик ваты или марлю на 10 секунд.

Не следует тереть место инъекции.

При необходимости место инъекции можно заклеить небольшим кусочком пластыря.

Исследования совместимости не проводились, поэтому данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Неиспользованный препарат или отходы следует уничтожить в соответствии с действующими требованиями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекции верхних дыхательных путей – наиболее часто регистрируемые в ходе контролируемых исследований 3 фазы побочные эффекты (в срок до 16 недели частота в группах терапии голимумабом составляла 7.2% по сравнению с 5.8% групп контроля).

Наиболее часто сообщаемым побочным эффектом в клинических исследованиях 2/3 фазы у пациентов с язвенным колитом был назофарингит (в срок до 6 недель частота в группах терапии голимумабом составляла 2.5% по сравнению с 2.9% в группах контроля). В контролируемых клинических исследованиях 2/3 фазы в течение 6 недель у пациентов с язвенным колитом инфекции наблюдались у 11.9% пациентов, получивших индукционные дозы препарата Симпони®, по сравнению с 11.3% у пациентов контрольной группы. При наблюдении пациентов с язвенным колитом в ходе контролируемых и неконтролируемых 28 этапов исследований 2/3 фазы (в среднем на протяжении 1 года) частота инфекций у пациентов, получивших индукционные дозы и поддерживающую (по 100 мг) терапию препаратом Симпони®, составила 85.8 случаев на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 78.3; 93.7).

Среди серьезных неблагоприятных побочных реакций наблюдались случаи тяжелых инфекций (включая сепсис, пневмонию, туберкулез, инвазивные грибковые и оппортунистические инфекции), демиелинизирующие заболевания, лимфома, реактивация вирусного гепатита В, хроническая сердечная недостаточность, аутоиммунные заболевания (волчаночноподобный синдром) и гематологические нарушения.

Данные по безопасности препарата Симпони® были получены в клинических исследованиях 2 и 3 фазы у 2578 пациентов, в т.ч. у 1600 пациентов с ревматоидным артритом, 394 пациентов с псориатическим артритом, 353 пациентов с анкилозирующим спондилитом и 231 пациента с тяжелой персистирующей астмой, а также в ходе пострегистрационного применения.

Побочные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях препарата Симпони®, перечислены в таблице. Они распределены по системно-органным классам и частоте встречаемости на основе следующих критериев: очень часто (>10%), часто (>1% и <10%); нечасто (>0.1% и <1%); редко (>0.01% и <0.1%); очень редко (менее 0.01%, включая отдельные случаи), неизвестно (не может быть оценено, исходя из доступных данных).

Таблица. Побочные реакции

Частота встречаемости	Побочные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто	Инфекции верхних дыхательных путей (ринит, назофарингит, фарингит, ларингит)
Часто	Бактериальные инфекции (флегмона), вирусные инфекции (грипп и герпес), бронхит, синусит, поверхностные грибковые инфекции
Нечасто	Септический шок, сепсис, туберкулез, инфекции нижних дыхательных путей (пневмония), оппортунистические инфекции (инвазивные грибковые инфекции (гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, пневмоцистоз), бактериальные, атипичные микобактериальные и протозойные), абсцесс, бактериальный артрит
Редко	Реактивация гепатита В, пиелонефрит, инфекционный бурсит
Доброкачественные, злокачественные опухоли и неуточненные новообразования	
Нечасто	Опухоли (рак кожи, плоскоклеточный рак и миелоцитарный невус)
Редко	Лимфома, лейкоз
Со стороны системы кроветворения	
Часто	Анемия
Нечасто	Лейкопения, тромбоцитопения
Редко	Панцитопения
Неизвестно	Апластическая анемия*
Со стороны иммунной системы	
Часто	Аллергические реакции (бронхоспазм, гиперчувствительность, крапивница), положительная реакция на аутоантитела
Редко	Системные аллергические реакции (анафилактические реакции), системный васкулит, саркоидоз
Со стороны эндокринной системы	
Нечасто	Нарушения щитовидной железы (гипотиреоидит, гипертиреоидит и зоб)
Со стороны обмена веществ	
Нечасто	Повышение глюкозы в крови и повышение липидов
Нарушения психики	
Часто	Депрессия, бессонница
Со стороны нервной системы	
Часто	Головокружение, парестезия, головная боль
Нечасто	Демиелинизирующие заболевания (центральная и периферическая формы), нарушения равновесия, расстройства личности
Со стороны органов зрения	
Нечасто	Нарушение зрения (помутнение), конъюнктивиты, аллергические реакции (покраснение, раздражение)
Со стороны сердечно-сосудистой системы	
Часто	Артериальная гипертензия
Нечасто	Застойная сердечная недостаточность (впервые выявленная или ухудшение имеющейся), аритмия, стенокардия, тромбоз (включая тромбоз глубоких вен и артерий), болезнь Рейно, гиперемия
Со стороны дыхательной системы	
Нечасто	Бронхиальная астма и сопутствующие симптомы (одышка, гиперактивность бронхов)
Редко	Интерстициальная болезнь легких
Со стороны пищеварительной системы	
Часто	Запор, диспепсия, боль в области ЖКТ, тошнота
Нечасто	Воспалительные заболевания ЖКТ (гастрит, колит), рефлюкс, стоматит
Со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение активности АЛТ, АСТ
Нечасто	Холелитиаз, нарушения функции печени
Со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Зуд, сыпь
Нечасто	Псориаз (выявленный впервые или ухудшение имеющегося заболевания, ладонно-подошвенный, пустулезный), крапивница, системный васкулит, алопеция, дерматит
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Редко	Волчаноподобный синдром
Со стороны мочевыделительной системы	
Нечасто	Заболевания мочевого пузыря
Редко	Заболевания почек
Со стороны половых органов и молочных желез	
Нечасто	Заболевания молочных желез, нарушения менструации
Общие нарушения	
Часто	Гипертермия, астения, дискомфорт в области груди
Местные реакции	
Часто	Эритема, крапивница, уплотнение, боль, кровоподтек, зуд, раздражение, парестезия в месте инъекции, медленное заживления в месте инъекции
Повреждения, отравления, осложнения, связанные с введением	
Нечасто	Переломы костей

*Наблюдались на фоне других ингибиторов ФНО, но не наблюдались в клинических исследованиях голимумаба

Инфекции

Наиболее распространенной побочной реакций, отмечавшейся в комбинированных исследованиях 3 фазы в течение 16 недель у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом была инфекция верхних дыхательных путей. Она возникала у 7.2% пациентов, принимавших препарат Симпони® (в пересчете на 100 пациенто-лет: 26.3; 95% ДИ: 22.1, 31.2) и 5.8% пациентов контрольной группы (в пересчете на 100 пациенто-лет: 22.9; 95% ДИ: 0.17, 0.31). При последующем врачебном наблюдении в течение 3 лет (медиана) частота событий на 100 пациенто-лет для инфекций верхних дыхательных путей составила 17.4 (95% ДИ: 16.4, 18.6 в группе препарата Симпони®).

В контролируемых исследованиях 3 фазы в течение 16 недель у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом инфекции наблюдались у 28.3% пациентов, получавших препарат Симпони® (частота на 100 пациенто-лет: 128; 95% ДИ: 118.3, 138.2), и 24.7% больных контрольной группы (частота на 100 пациенто-лет: 116.6; 95% ДИ: 101.8, 132.9). При последующем врачебном наблюдении в течение 3 лет (медиана) частота событий на 100 пациенто-лет (95% ДИ) инфекций составила 96.0 (93.5, 98.6) в группе препарата Симпони®.

В контролируемых исследованиях 3 фазы в течение 16 недель у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом серьезные инфекции наблюдались у 1.4% пациентов, получавших препарат Симпони® (частота 100 пациенто-лет: 7.4 в группе голимумаба 100 мг; 95% ДИ: 4.6, 11.1; 3.3 в группе голимумаба 50 мг; 95% ДИ: 1.3, 6.9), и 1.3% больных контрольной группы (частота на 100 пациенто-лет: 4.2; 95% ДИ: 1.8, 8.2). Серьезные инфекции, наблюдаемые при лечении препаратом Симпони®, включали: туберкулез, бактериальные инфекции, в т.ч. сепсис, пневмонию, инвазивные грибковые и иные оппортунистические инфекции. Часть случаев закончилась летальным исходом. При последующем врачебном наблюдении в течение 3 лет (медиана) пациентов 2 и 3 фазу клинических исследований частота тяжелых инфекций была выше в группе голимумаба 100 мг по сравнению с группой голимумаба 50 мг и в пересчете на 100 пациенто-лет (95% ДИ) серьезных инфекций составила 5.1 (4.4, 5.9) и 3.0 (2.4, 3.8) соответственно.

Злокачественные опухоли

Лимфома. Частота лимфомы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом, получавших препарат Симпони® в контролируемых клинических исследованиях 2 и 3 фазы и на протяжении 3 лет последующего наблюдения, была выше ожидаемой частоты в общей популяции. В контролируемых и неконтролируемых клинических исследованиях при медиане наблюдения 3 года частота лимфомы была выше в группе голимумаба 100 мг (6 пациентов) по сравнению с группой голимумаба 50 мг (1 пациент) и плацебо группой и в пересчете на 100 пациенто-лет (95% ДИ) составила: 0.04 (0.00, 0.24), 0.18 (0.06, 0.38) и 0.00 (0.00, 0.84), соответственно. Большинство случаев зарегистрированы в исследовании с участием пациентов, переведенных с иных ингибиторов ФНО, кто имел большую продолжительность заболевания и рефрактерность предшествующей проводимой терапии.

Другие злокачественные опухоли. В контролируемых клинических исследованиях 2 и 3 фазы у больных ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом и при последующем наблюдении приблизительно в течение 3 лет частота других злокачественных опухолей (за исключением немеланомного рака кожи) была сопоставимой в группе препарата Симпони® и контрольной группе. При наблюдении приблизительно в течение 1 года пациентов с язвенным колитом частота нелимфоцитарных злокачественных опухолей (исключая немеланомный рак кожи) была сопоставимой с частотой в общей популяции.

Немеланомный рак кожи был диагностирован у 33 пациентов в течение 3 лет наблюдения (5 в плацебо группе, 10 в группе голимумаба 50 мг и 18 в группе голимумаба 100 мг) с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.49 (95% ДИ: 0.33, 0.71) в группах голимумаба (объединенные данные) и 1.40 (95% ДИ: 0.46, 3.28) в группе плацебо.

Иные опухоли (за исключением лимфомы и немеланомного рака кожи) был диагностированы у 34 пациентов в течение 3 лет наблюдения (2 в плацебо группе, 18 в группе голимумаба 50 мг и 14 в группе голимумаба 100 мг) с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.56 (95% ДИ: 0.38, 0.79) в группах голимумаба (объединенные данные) и 0.56 (95% ДИ: 0.07, 2.02) в группе плацебо.

При наблюдении приблизительно в течение 1 года в ходе клинических исследований 2/3 фазы пациентов с язвенным колитом немеланомный рак кожи был диагностирован у 1 пациента с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.09 (95% ДИ: 0.00; 0.52) для пациентов, принимавших препарат Симпони®.

При наблюдении приблизительно в течение 1 года в ходе клинических исследований 2/3 фазы пациентов с язвенным колитом другие злокачественные опухоли (исключая лимфому и немеланомный рак кожи) были диагностированы у 4 пациентов, принимавших голимумаб, с частотой событий в пересчете на 100 пациенто-лет 0.37 (95% ДИ: 0.10; 0.95) для пациентов, принимавших препарат Симпони®.

Случаи, сообщавшиеся у клинических исследованиях у пациентов с астмой

Введение голимумаба производилось п/к в более высокой, чем рекомендованная при ревматических показаниях дозе (150%) на неделе 0, с последующим инъекциями голимумаба 200 мг, 100 мг и 50 мг каждые 4 недели вплоть до недели 52. Были диагностированы 8 случаев опухолей в группе голимумаба (n=230) и ни одного случая в группе плацебо (n=79): 1 пациент с лимфомой, 2 пациента с немеланомным раком кожи, 5 иные опухоли.

На протяжении плацебо контролируемой части исследования частота развития всех опухолей на 100 пациенто-лет составила 3.19 (95% ДИ: 1.38, 6.28) в группе голимумаба, в т.ч.: лимфом 0.40 (0.01, 2.20), немеланомного рака кожи 0.79 (0.10, 2.86) и 1.99 (0.64, 4.63) для иных опухолей. В группе плацебо частота событий была 0.00 (0.00, 2.94) соответственно.

Значение данного факта в популяции больных астмой не установлено.

Потенциальная роль антагонистов ФНО в развитии злокачественных опухолей не известна.

Неврологические нарушения

В контролируемых клинических исследованиях 2 и 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом и медианой последующего наблюдения в течение 3 лет наблюдалась большая частота демиелинизирующих болезней в группе голимумаба 100 мг по сравнению с группой голимумаба 50 мг. В течение приблизительно 1 года наблюдения в ходе проведения контролируемых и неконтролируемых этапов исследований 2/3 фазы у пациентов с язвенным колитом зарегистрирован 1 случай демиелинизирующего заболевания у пациента, принимавшего препарат Симпони®.

Повышение активности печеночных ферментов

В контролируемых исследованиях 3 фазы в течение 16 недель наблюдалось легкое повышение активности АЛТ (>1 и <3 раз от ВГН) у сопоставимого процента пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом в группе препарата Симпони® и контрольной группе (22.1-27.4% пациентов); в исследовании у пациентов с анкилозирующим спондилитом частота умеренного повышения АЛТ в группе препарата Симпони® была выше (25.6%), чем в контрольной группе (3.9%). При последующем врачебном наблюдении в течение 3 лет частота легкого повышения активности АЛТ у пациентов с ревматоидным артритом и псориатическим артритом была сопоставимой в группе препарата Симпони® и контрольной группе. В исследовании у пациентов с анкилозирующим спондилитом частота легкого повышения активности АЛТ в группе препарата Симпони® была выше, чем в контрольной группе. В контролируемых исследованиях язвенного колита 2/3 фазы при сроке наблюдения 6 недель легкое повышение активности АЛТ (>1 и <3 раз от ВГН) отмечалось у сопоставимого процента пациентов, получивших индукционные дозы препарата Симпони®, и контрольной группы (8% и 6.9% соответственно).

При наблюдении в течение приблизительно 1 года в ходе проведения контролируемых и неконтролируемых этапов исследований 2/3 фазы у пациентов с язвенным колитом легкое повышение активности АЛТ отмечалось у 17.4% пациентов, принимавших препарат Симпони® во время исследования поддерживающей стадии терапии.

В исследовании в течение 16 недель у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом повышение активности АЛТ ≥5 раз от верхнего предела нормы отмечалось нечасто. Частота повышения активности АЛТ в группе препарата Симпони® была выше (0.4-0.9%), чем в контрольной группе (0.0%). Эта тенденция не наблюдалась у пациентов с псориатическим артритом. При последующем врачебном наблюдении в течение 3 лет частота повышения активности АЛТ ≥5 раз от ВГН была сопоставимой в группе препарата Симпони® и контрольной группе в исследованиях 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. В большинстве случаев это повышение было бессимптомным и снижалось/разрешалось после прекращения терапии голимумабом или коррекции сопутствующего лечения. В контролируемых исследованиях язвенного колита 2/3 фазы при сроке 6 недель повышение активности АЛТ ≥5 раз от ВГН наблюдалось у сопоставимого процента пациентов, получивших индукционные дозы препарата Симпони® и получивших плацебо (0.3% и 1% соответственно). При наблюдении в среднем в течение 1 года в ходе проведения контролируемых и неконтролируемых этапов исследований поддерживающей терапии 2/3 фазы у пациентов с язвенным колитом повышение активности АЛТ ≥5 раз от ВГН отмечалось у 0.7% пациентов, принимавших препарат Симпони®.

В ходе клинических исследований 2 и 3 фазы пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом у 1 пациента с предшествующими нарушениями функции печени развился неинфекционный гепатит с желтухой, закончившийся летальным исходом. Нельзя полностью исключить роль голимумаба, как фактора потенциально спровоцировавшего или усилившего проявления заболевания.

Реакции в месте инъекции

В контролируемых исследованиях 3 фазы в течение 16 недель у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом реакции в месте инъекции наблюдались у 5.8% пациентов, получавших препарат Симпони®, и 2.2% пациентов контрольной группы. Присутствие антител к голимумабу может увеличить риск развития реакций в месте инъекции. Большинство реакций в месте инъекции были легкими или умеренно выраженными. Чаще всего отмечалась эритема в месте инъекции. Реакции в месте инъекции обычно не приводили к прекращению приема лекарственного препарата.

В контролируемых исследованиях пациентов с язвенным колитом 2/3 фазы в срок до 6 недель при п/к введении препарата Симпони® реакции в месте инъекции наблюдалось у 3.4% пациентов и у 1.5% пациентов контрольной группы. Большинство реакций в месте инъекции были легкими или умеренно выраженными. Чаще всего отмечалась эритема в месте инъекции.

В контролируемых исследованиях 2 и 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, тяжелой персистирующей астмой и исследованиях 2/3 фазы анафилактические реакции при лечении препаратом Симпони® зарегистрированы не были.

Антинуклеарные антитела (АНА)/антитела к двухспиральной ДНК (дсДНК)

Применение блокаторов ФНО ассоциировалось с образованием аутоантител и редко развитием волчаночноподобного синдрома.

В исследованиях 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом при последующем врачебном наблюдении в течение 1 года 4.0% пациентов, получавших препарат Симпони®, и 2.6% пациентов контрольной группы вновь были положительными к АНА (титры 1:160 и выше) по сравнению с исходными данными, полученными перед включением в исследование. При последующем врачебном наблюдении в течение 1 года образование антител к дсДНК у пациентов, имеющих исходные отрицательные тесты на антитела к дсДНК, было нечастым.

В исследованиях 2/3 фазы пациентов с язвенным колитом при наблюдении в течение приблизительно 1 года 3.5% пациентов, получивших индукционные дозы и поддерживающую (по 100 мг) терапию препаратом Симпони®, были впервые АНА-положительными (титры 1:160 и выше). Образование антител к дсДНК у пациентов, имеющих исходные отрицательные тесты на антитела к дсДНК, при наблюдении в течение 1 года было нечастым.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- активный туберкулез или иные тяжелые инфекционные процессы, такие как сепсис и оппортунистические инфекции;
- умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (III-IV класс по NYHA);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Адекватные исследования препарата Симпони® у беременных женщин не проводились. В связи с блокадой ФНО, голимумаб может приводить к нарушению иммунного ответа у новорожденного. В исследованиях на обезьянах препарат не оказывал прямое или непрямое нежелательное действие на течение беременности, развитие эмбриона/плода, родовую деятельность или постнатальное развитие. Применение препарата Симпони® у беременных женщин не рекомендовано.

Голимумаб проникает через плацентарный барьер. Антитела к моноклональным ингибиторам ФНО определялись в течение 6 месяцев у детей, рожденных женщинами, находившимися на терапии ингибиторами ФНО во время беременности. Как следствие, такие дети могут иметь повышенный риск развития инфекций, и введение им живых вакцин не рекомендовано в течение 6 месяцев от последнего введения голимумаба матери.

Женщинам репродуктивного возраста следует предохраняться от беременности во время лечения препаратом Симпони® в течение, как минимум, 6 месяцев после последней инъекции.

Период грудного вскармливания

Иммуноглобулины выводятся с грудным молоком у женщин, поэтому применение препарата Симпони® при грудном вскармливании в течение, как минимум, 6 месяцев после последней инъекции противопоказано.

Влияние на фертильность

Исследований по влиянию голимумаба на фертильность не проводилось. Исследование у мышей с применением аналогичного антитела, ингибирующего мышиный ФНОα, не выявило влияния подобной терапии на фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Инфекции

Перед назначением препарата Симпони®, в ходе терапии и в течение 5 месяцев после ее окончания пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития инфекций. В случае развития тяжелых инфекций или сепсиса терапия должна быть прекращена.

Препарат Симпони® не следует назначать пациентам с клинически выраженной активной инфекцией. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Симпони® у пациентов с хронической инфекцией или рецидивирующей инфекцией в анамнезе. Пациентам рекомендуется по возможности избегать воздействия потенциальных факторов риска инфекции.

Пациенты, получающие терапию ингибиторами ФНО подвержены большему риску развития инфекционного процесса. Имеются сообщения о развитии бактериальных (включая сепсис и пневмонию), микобактериальных (туберкулез), инвазивных грибковых и оппортунистических инфекций, в т.ч. с летальным исходом, у пациентов, получавших ингибиторы ФНО, включая препарат Симпони®. В некоторых случаях серьезные инфекции развивались у пациентов, получавших сопутствующую терапию иммунодепрессантами, которая, как и само заболевание, предрасполагает к развитию инфекций. Пациенты с новыми случаями инфекционных заболеваний должны быть тщательно обследованы. Применение препарата Симпони® следует прекратить в случаях тяжелых инфекций или сепсиса и назначить соответствующую антибактериальную или противогрибковую терапию вплоть до контроля инфекционного процесса.

Перед началом лечения препаратом Симпони® у пациентов, проживавших или посещавших регионы, эндемичные по инвазивным микозам, таким как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, необходимо тщательно взвешивать возможную пользу и риск лечения препаратом Симпони®.

Туберкулез

Зарегистрированы случаи развития туберкулеза у пациентов, получающих терапию препаратом Симпони®. В большинстве случаев это были внелегочные или диссеминированные формы туберкулеза.

Перед началом лечения препаратом Симпони® необходимо оценить факторы риска туберкулеза (включая близкий контакт с больными активным туберкулезом) и исключить наличие латентного или активного туберкулеза. Лечение латентного туберкулеза следует провести перед применением препарата Симпони®. В случае активного туберкулеза терапия препаратом Симпони® противопоказана.

У пациентов с наличием латентного туберкулеза или активного туберкулеза в анамнезе, адекватное лечение которых не может быть подтверждено, необходимо провести противотуберкулезную терапию до назначения препарата Симпони®.

Тесты на латентный туберкулез могут оказаться ложноотрицательными, особенно у пациентов с иммунодефицитом или тяжелым заболеванием.

Перед назначением препарата Симпони® необходимо рассмотреть возможность лечения латентного туберкулеза при наличии у пациентов соответствующих факторов риска, несмотря на отрицательные результаты теста на латентный туберкулез.

Решение о назначении противотуберкулезной терапии у таких пациентов следует принимать только после консультации фтизиатра, сопоставив риск наличия латентного туберкулеза и риск применения противотуберкулезной терапии.

У пациентов, получающих препарат Симпони®, необходимо контролировать признаки и симптомы активного туберкулеза во время и после лечения, в том числе у пациентов, у которых результаты тестов на латентный туберкулез были отрицательными.

Все пациенты должны быть проинформированы о симптомах, подозрительных на туберкулез (длительный кашель, потеря массы тела, субфебрильная лихорадка) и необходимости обращения за медицинской помощью в случае их появления. При развитии туберкулезной инфекции на фоне терапии препаратом Симпони® применение препарата должно быть прекращено и назначена противотуберкулезная терапия.

Реактивация вируса гепатита В

Как и при лечении другими иммунодепрессантами, терапия ингибиторами ФНОα сопровождалась реактивацией вируса гепатита В у хронических носителей вируса (при положительном тесте на поверхностный антиген), в том числе с развитием летального исхода. Все пациенты перед началом терапии должны быть обследованы для исключения вирусного гепатита В. Хронические носители вируса гепатита В должны находиться под тщательным наблюдением перед началом лечения, во время лечения и в течение нескольких месяцев после прекращения лечения препаратом Симпони®.

Данные об эффективности сочетанного применения противовирусной терапии и ингибиторов ФНОα у пациентов – хронических вирусоносителей не доступны.

При реактивации вирусной инфекции лечение препаратом Симпони® должно быть прекращено и назначена соответствующая противовирусная терапия.

Злокачественные опухоли

Возможная роль терапии ингибиторами ФНОα в развитии злокачественных опухолей не установлена, однако, основываясь на текущих данных, нельзя исключить риск развития лимфом, лейкозов и иных злокачественных опухолей на фоне анти ФНОα терапии. Необходимо соблюдать осторожность при назначении ингибиторов ФНО пациентам со злокачественными опухолями в анамнезе или при продолжении терапии в случае развития злокачественной опухоли.

Злокачественные опухоли у детей

В ходе постмаркетинговых исследований сообщались случаи образования злокачественных опухолей, некоторые со смертельным исходом, среди детей, подростков и совершеннолетних молодых людей (в возрасте до 22 лет), которые получали ингибиторы ФНО (начало терапии в возрасте ≤18 лет). Приблизительно в половине случаев сообщалось о лимфомах. Другие случаи представлены рядом различных злокачественных опухолей, включающим злокачественные опухоли, которые обычно не отмечаются у детей и подростков. Большинство пациентов получали сопутствующую терапию иммунодепрессантами, такими как метотрексат, азатиоприн или 6-меркаптопурин. Роль ингибиторов ФНО в развитии злокачественных опухолей у детей и подростков остается неясной.

Лимфома

В контролируемых клинических исследованиях при лечении всеми ингибиторами ФНО, включая препарат Симпони®, случаи лимфомы регистрировали чаще у пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО, чем в контрольной группе. В клинических исследованиях препарата Симпони® 2 и 3 фазы частота лимфомы у пациентов, получавших Симпони®, была выше ожидаемой частоты в общей популяции. У пациентов с ревматоидным артритом и другими хроническими воспалительными заболеваниями, особенно у пациентов с высокой активностью болезни и/или пациентов, подвергаемых длительной терапии иммунодепрессантами, риск развития лимфомы выше (в несколько раз), чем в общей популяции, даже без лечения ингибиторами ФНО.

Лейкозы

В ходе постмаркетингового применения ингибиторов ФНО для лечения ревматоидного артрита и других заболеваний сообщалось о случаях острого и хронического лейкозов. Даже в отсутствии терапии ингибиторами ФНО, пациенты с ревматоидным артритом могут быть подвержены повышенному риску (приблизительно в 2 раза) развития лейкозов по сравнению с общей популяцией.

Другие злокачественные опухоли

В контролируемых клинических исследованиях препарата Симпони® 2 и 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом частота других злокачественных опухолей (за исключением немеланомного рака кожи) была сходной в группе препарата Симпони® и контрольной группе.

В клиническом исследовании, оценивающем применение препарата Симпони® у пациентов с тяжелой персистирующей астмой, злокачественные опухоли у пациентов, получавших препарат Симпони®, встречались чаще, чем в контрольной группе. Значимость данного факта не установлена.

В клиническом исследовании с применением другого ингибитора ФНОα инфликсимаба у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ зарегистрирована большая частота опухолей легких, головы и шеи в группе ингибитора ФНО по сравнению с контролем. Поэтому предосторожность должна быть соблюдена при назначении ингибиторов ФНО пациентам с ХОБЛ, а также пациентам с высоким риском, например хроническим курильщикам.

Застойная сердечная недостаточность

При лечении ингибиторами ФНО наблюдались случаи нарастания или развития застойной сердечной недостаточности, в т.ч. при терапии препаратом Симпони®. В клинических исследованиях с применением других ингибиторов ФНО наблюдалось прогрессирование сердечной недостаточности и повышение смертности по причине ХСН. Действие препарата Симпони® не изучалось у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Препарат Симпони® следует применять с осторожностью у пациентов с легкой сердечной недостаточностью (I-II класс по NYHA). Пациенты должны находиться под наблюдением и в случае возникновения новых или ухудшения имеющихся признаков сердечной недостаточности терапия препаратом Симпони® должна быть прекращена.

Неврологические нарушения

Применение ингибиторов ФНО, включая препарат Симпони®, в редких случаях сопровождалось появлением или нарастанием клинических и/или рентгенологических признаков демиелинизирующих заболеваний ЦНС (включая рассеянный склероз) и периферической нервной системы. У пациентов с существующими или недавно появившимися демиелинизирующими заболеваниями необходимо тщательно взвешивать пользу и риск лечения ингибиторами ФНО перед назначением препарата Симпони®. В случае развития таких заболеваний терапия препаратом Симпони® должна быть прекращена.

Хирургическое лечение

Данные по безопасности применения препарата Симпони® у пациентов, получающих хирургическое лечение, в т.ч. артропластику, ограничены. При планировании операций необходимо учитывать длительный $T_{1/2}$. При выполнении операций пациентам, получающим терапию препаратом Симпони®, необходим тщательный мониторинг инфекций и своевременная их терапия в случае возникновения.

Иммуносупрессия

Существует потенциальная вероятность воздействия ингибиторов ФНО, включая препарат Симпони®, на иммунитет против инфекций и опухолей, связанная блокадой воспаления и модуляцией клеточного ответа, опосредуемых через ФНОα.

Аутоиммунные процессы

Относительный дефицит ФНОα на фоне терапии ингибиторами ФНО может приводить к развитию аутоиммунных процессов. При появлении клинических симптомов волчаночноподобного синдрома и положительных тестах на антитела к двуспиральной ДНК терапия препаратом Симпони® должна быть прекращена.

Сочетанное применение препарата Симпони® и препарата анакинра

Сочетанное применение анакинры и другого ингибитора ФНО, этанерцепта в клинических исследованиях сопровождалось развитием серьезных инфекций и нейтропении и не привело к дополнительному клиническому эффекту. Вследствие характера побочных реакций, наблюдаемых при этой комбинированной терапии, аналогичные виды токсичности могут возникать при комбинированной терапии препаратом анакинра и другими ингибиторами ФНО. В связи с этим сочетанное применение препарата Симпони® и анакинры не рекомендуется.

Сочетанное применение препарата Симпони® и препарата абатацепт

В клинических исследованиях сочетанное применение ингибиторов ФНО и абатацепта было связано с повышенным риском инфекций, включая серьезные инфекции, по сравнению с применением только одних ингибиторов ФНО, без усиления клинического эффекта. Ввиду характера побочных реакций, наблюдаемых при комбинированной терапии ингибиторами ФНО и абатацептом, комбинация Симпони® и абатацепта не рекомендуется.

Смена биологических базисных противовоспалительных препаратов

При переводе с одного биологического препарата на другой следует продолжить наблюдение пациентов на наличие признаков инфекции.

Гематологические реакции

В ходе постмаркетингового исследования имеются сообщения о панцитопении, лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении у пациентов, получающих ингибиторы ФНО, включая Симпони®. Необходимо соблюдать осторожность при лечении препаратом Симпони® пациентов с цитопенией или наличием серьезных случаев цитопении в анамнезе.

Пациенты с развитием признаков гематологических нарушений (персистирующая лихорадка, кровоподтеки, кровотечения, бледность) должны быть немедленно обследованы. В случае выраженных гематологических нарушений терапия Симпони® должна быть прекращена.

Аллергические реакции

В постмаркетинговом исследовании препарата Симпони® описаны серьезные системные реакции гиперчувствительности, включая анафилактические. Часть случаев описаны после первого введения препарата. В случаях развития анафилактических реакций или иных серьезных аллергических реакций применение препарата Симпони® должно быть прекращено и назначена соответствующая терапия.

Вакцинация

Пациентам, получающим препарат Симпони®, может проводиться сопутствующая вакцинация, но не живыми вакцинами. Данные об ответе на вакцинацию, риске инфекции или возможности передачи инфекции при применении живых вакцин у пациентов, получающих препарат Симпони®, отсутствуют. У пациентов с псориатическим артритом, получавших препарат Симпони® в одном исследовании 3 фазы, отмечен эффективный В-клеточный иммунный ответ на пневмококковую полисахаридную вакцину. У сопоставимого числа пациентов с псориатическим артритом, получавших и не получавших препарат Симпони®, наблюдалось по крайней мере двукратное увеличение титров антител. Доля пациентов, ответивших на пневмококковую вакцину, в группе препарата Симпони® и контрольной группе пациентов, получавших метотрексат, была ниже, чем у пациентов, не получавших метотрексат. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что препарат Симпони® не подавлял гуморальный иммунный ответ на эту вакцину.

Чувствительность к латексу

Защитный колпачок иглы на предварительно заполненном шприце изготовлен из сухого натурального каучука, содержащего латекс, который может вызвать аллергические реакции у пациентов, чувствительных к латексу.

Пациенты пожилого возраста

В исследованиях 3 фазы у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом частота нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений и серьезных инфекций при лечении препаратом Симпони® не отличалась у пациентов в возрасте 65 лет и старше и пациентов более молодого возраста. Количество пациентов старше 65 лет с язвенным колитом было недостаточно для установления отличий их ответа на терапию по сравнению с ответом пациентов с язвенным колитом в возрасте от 18 до 65 лет. В целом у пожилых пациентов была отмечена более высокая частота инфекций, поэтому при лечении пожилых пациентов следует соблюдать осторожность.

Почечная и печеночная недостаточность

Специальные исследования препарата Симпони® у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводились. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с нарушениями функции печени.

Клиническая эффективность при лечении ревматоидного артрита

Эффективность и безопасность препарата Симпони® изучали в трех многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях у более 1500 пациентов в возрасте ≥18 лет со средне-тяжелым или тяжелым активным ревматоидным артритом, диагностированным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) по крайней мере за 3 месяца до скрининга. Препарат Симпони® вводили подкожно в дозах 50 мг или 100 мг (с МТ или без него) каждые 4 недели. Длительность плацебо-контролируемой фазы составляла 24 недели.

В целом клиническая эффективность препарата Симпони® в дозах 50 мг и 100 мг существенно не отличалась.

Во всех исследованиях 3 фазы доля пациентов, адекватно ответивших на лечение через 14 и 24 недели, в группах препарата Симпони® была выше, чем в контрольных группах. Ответ наблюдался через 4 недели после начала лечения препаратом Симпони® (когда в первый раз оценивали результаты) и сохранялся в течение 24 недель. При лечении препаратом Симпони® по сравнению с плацебо было выявлено клинически и статистически значимое улучшение качества жизни. Отмечено статистически значимое улучшение трудоспособности и снижение утомляемости.

Клиническая эффективность при лечении псориатического артрита

Безопасность и эффективность препарата Симпони® изучали в многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 405 взрослых пациентов с активным псориатическим артритом, не ответивших на терапию НПВП или базовыми противовоспалительными препаратами. В этом исследовании время с момента постановки диагноза псориатического артрита составляло, по крайней мере, 6 месяцев до включения в исследование, диаметр бляшечного поражения кожи – не менее 2 см. В исследование включали пациентов с различными подтипами псориатического артрита, в т.ч. полиартритом без ревматоидных узелков (43%), асимметричным периферическим артритом (30%), артритом дистальных межфаланговых суставов (15%), спондилитом с периферическим артритом (11%) и мутилирующим артритом (1%). Предыдущая терапия антагонистом ФНО была критерием исключения. Препарат Симпони® вводили п/к в дозах 50 мг или 100 мг каждые 4 недели с метотрексатом или без него. Рандомизированным пациентам назначали плацебо (n=113), препарат Симпони® 50 мг (n=146) и препарат Симпони® 100 мг (n=146). Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших 20% улучшения по критериям ACR (ACR 20) через 14 недель.

Результаты лечения сравнивали с плацебо в течение 24 недель.

В целом клиническая эффективность препарата Симпони® в дозах 50 мг и 100 мг существенно не отличалась.

Улучшение по основным параметрам, характеризующим активность заболевания, было отмечено уже при первом обследовании (через 4 недели) после начала лечения и сохранялось в течение 24 недель. Частота ответа через 14 недель была сходной у пациентов с различных подтипами псориатического артрита, в т.ч. полиартритом без ревматоидных узелков, асимметричным периферическим артритом, артритом дистальных межфаланговых суставов и спондилитом с периферическим артритом. Число пациентов с мутилирующим артритом было недостаточным для оценки эффективности. Частота ответа на лечение препаратом Симпони® была сопоставимой у пациентов, получавших и не получавших метотрексат.

При лечении препаратом Симпони® наблюдалось улучшение показателей активности псориатического артрита, в т.ч. числа опухших суставов, числа болезненных суставов, дактилита и энтезита. Кроме того, у пациентов, получавших препарат Симпони®, выявлено значительное улучшение псориаза кожи и ногтей.

Лечение препаратом Симпони® привело к значительному улучшению физической функции, а также качества жизни. Трудоспособность значительно увеличилась, а время пребывания с пациентом лиц, осуществляющих уход или лечение, сократилось.

Клиническая эффективность при лечении анкилозирующего спондилита

Безопасность и эффективность препарата Симпони® изучали в многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролиируемом исследовании у 356 взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. В исследование включали пациентов, у которых сохранялись признаки активности анкилозирующего спондилита, несмотря на лечение НПВП или базисными противовоспалительными препаратами. Они ранее не получали антагонисты ФНО. Из исследования исключали пациентов с полным анкилозом позвоночника. Препарат Симпони® вводили п/к каждые 4 недели. Рандомизированным пациентам назначали плацебо (n=78), препарат Симпони® 50 мг (n=138) и препарат Симпони® 100 мг (n=140). Первичной конечной точкой была доля пациентов, достигших улучшения в виде ASAS 20 через 14 недель. Эффективность сравнивали с плацебо в течение 24 недель.

В целом клиническая эффективность препарата Симпони® в дозах 50 мг и 100 мг существенно не отличалась.

По сравнению с плацебо лечение препаратом Симпони® привело к значительному уменьшению симптомов через 14 и 24 недели. Улучшение основных показателей активности анкилозирующего спондилита отмечалось при первой оценке результатов лечения (4 недели) и сохранялось в течение 24 недель.

Лечение препаратом Симпони® вызывало значительное увеличение физической функции, которую оценивали через 14 и 24 недели. У пациентов, получавших препарат Симпони®, улучшение физической функции сохранялось в течение 24 недель. Качество жизни также значительно улучшилось через 14 и 24 недели. Кроме того, выявлено значительное улучшение сна и трудоспособности.

Клиническая эффективность при лечении язвенного колита

Эффективность препарата Симпони® изучали в двух рандомизированных, плацебо контролируемых, двойных слепых исследованиях у взрослых пациентов.

В исследовании индукции ремиссии (PURSUIT-Induction) оценивали пациентов со среднетяжелым или тяжелым активным язвенным колитом (от 6 до 12 баллов по шкале Мейо, не менее 2 по подшкале эндоскопии), у которых ответ на стандартную терапию был недостаточным или отсутствовал или у которых была зависимость от кортикостероидов. В части исследования по подбору дозы пациенты были рандомизированы в 4 группы: 400 мг препарата Симпони® п/к на неделе 0 и 200 мг на неделе 2 (400/200 мг), 200 мг препарата Симпони® п/к на неделе 0 и 100 мг на неделе 2 (200/100 мг), 100 мг препарата Симпони® п/к на неделе 0 и 50 мг на неделе 2 (100/50 мг), плацебо п/к на неделе 0 и на неделе 2 (плацебо). В части исследования по подтверждению дозы 771 пациентов было рандомизировано в 3 группы: 400 мг препарата Симпони® п/к на неделе 0 и 200 мг на неделе 2, 200 мг препарата Симпони® п/к на неделе 0 и 100 мг на неделе 2, плацебо п/к на неделе 0 и на неделе 2. Допускался одновременный прием постоянных доз аминосалицилатов, кортикостероидов, и/или иммуносупрессантов перорально. В данном исследовании оценивалась эффективность препарата Симпони® в течение 6 недель.

Результаты исследования поддерживающий терапии (PURSUIT-Maintenance) основаны на оценке данных 463 пациентов, у которых был достигнут клинический ответ на предыдущую терапию препаратом Симпони® в стадии индукции. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: 50 мг препарата Симпони®, 100 мг препарата Симпони® или плацебо; препарат вводили п/к каждые 4 недели. Допускался одновременный прием постоянных доз аминосалицилатов, кортикостероидов, и/или иммуносупрессантов перорально. В данном исследовании оценивалась эффективность препарата Симпони® в течение 54 недель.

Таблица. Основные результаты исследований PURSUIT-Induction и PURSUIT-Maintenance

PURSUIT-Induction		
	Плацебо n=256	**Симпони® 200/100 мг** n=257
Процент пациентов		
Пациенты с клиническим ответом на 6 неделе[a]	30%	52%[b]
Пациенты с клинической ремиссией[c] на 6 неделе	6%	19%[b]
Пациенты с заживлением слизистой[d] на 6 неделе	29%	43%[b]
Изменение исходного результата IBDQ на 6 неделе	15±31	27±34[b]
PURSUIT-Maintenance		
	Плацебо n=156	**Симпони® 100 мг** n=154
Процент пациентов		
Поддержание ответа (пациенты с клиническим ответом на 54 неделе)[e]	31%	51%[b]
Стойкая ремиссия (пациенты с клинической ремиссией на 30 и 54 неделях)[f]	15%	29%[g]
Стойкой заживление слизистой (пациенты с заживлением слизистой на 30 и 54 неделях)	27%	44%[b]

n – количество пациентов;

[a] определяется как уменьшение исходного результата по шкале Мейо на ≥30% и на ≥3 баллов, сопровождающееся уменьшением количества баллов по шкале ректального кровотечения на ≥1, или если количество баллов по этой шкале от 0 до 1;

[b] $p \leq 0.001$, для группы голимумаба по сравнению с плацебо;

[c] определялся как результат по шкале Мейо ≤2 баллов, при отсутствии результатов по индивидуальным подшкалам >1;

[d] определяется как результат по подшкале эндоскопии от 0 до 1 балла;

[e] активность язвенного колита у пациентов оценивали по частичному результату шкалы Мейо каждые 4 недели (потеря ответа подтверждалась эндоскопией). Следовательно, пациенты, сохранившие ответ, были в стадии продолжительного клинического ответа при каждой оценке в течение 54 недель;

[f] пациент в стадии ремиссии и на неделе 30, и на неделе 54 (без признаков потери ответа в любую точку времени в течение 54 недель) для достижения стойкой ремиссии;

[g] $p = 0.003$, для группы голимумаба по сравнению с плацебо.

Иммуногенность

Антитела к голимумабу были выявлены у 5% (105/2115) пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом, получавших препарат Симпони® в течение 52 недель в исследованиях 3 фазы. Частота антителообразования была сопоставимой у пациентов с различными ревматическими заболеваниями. У пациентов, получавших сопутствующую терапию метотрексатом, частота антител была ниже, чем у пациентов, которые принимали препарат Симпони® без метотрексата (3% (41/1262) и 8% (64/853) соответственно).

Антитела к голимумабу были выявлены у 3% (26/946) пациентов с язвенным колитом, получавших препарат Симпони® в течение 54 недель в исследованиях 2 и 3 фазы. У 68% (21/31) антитело-положительных пациентов нейтрализующие антитела были обнаружены in vitro.

При лечении с использованием сопутствующей терапии иммуносупрессантами (азатиоприном, 6-меркаптопурином и метотрексатом) число пациентов с антителами к голимумабу (2%; 6/389) было меньше, чем при лечении без сопутствующей терапии (4%; 28/809).

Присутствие антител к голимумабу может увеличивать риск развития реакций в месте инъекции. Низкая частота образования антител к голимумабу не позволяет определенно судить о связи между иммуногенностью и клинической эффективностью или безопасностью.

Поскольку анализ иммуногенности является продукт-специфичным и специфичным для каждого отдельного набора реактивов, сравнение уровня антител к различным продуктам не является корректным.

Использование в педиатрии

Специальные исследования препарата Симпони® у детей не проводились. Препарат противопоказан у детей и подростков до 18 лет, т.к. безопасность и эффективность у этой категории пациентов не изучены.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Препарат Симпони® может оказывать незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами в связи возможным развитием побочных реакций со стороны нервной системы и органа зрения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Однократное в/в введение в дозе до 10 мг/кг в клиническом исследовании не сопровождалось дозолимитирующей токсичностью.

Лечение: в случае передозировки у пациента рекомендуется контролировать симптомы побочных эффектов и немедленно назначить симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования взаимодействия не проводились.

Комбинированная терапия препаратом Симпони® и анакинрой или абатацептом не рекомендуется.

Живые вакцины не следует вводить на фоне лечения препаратом Симпони®.

Хотя совместное применение метотрексата приводит к увеличению минимальной C_{ss} препарата Симпони® у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии необходимости коррекции дозы препарата Симпони® или метотрексата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С. Не замораживать. Не встряхивать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

СИНГЛОН® (SINGLON®)

MONTELUKAST

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки жевательные бледно-желтого цвета, чечевицеобразной формы, двояковыпуклые, с ярко выраженным вишневым запахом, допускаются вкрапления более темного цвета; на одной стороне гравировка "R13".

	1 таб.
монтелукаст натрия	4.16 мг,
что соответствует содержанию монтелукаста	4 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 161.34 мг, целлюлоза микрокристаллическая 101 – 52.8 мг, гипролоза – 7.2 мг, кроскармеллоза натрия – 7.2 мг, ароматизатор вишневый (порошок) – 3.6 мг, аспартам – 1.2 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.1 мг, магния стеарат – 2.4 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки жевательные бледно-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с ярко выраженным вишневым запахом, допускаются вкрапления более темного цвета; на одной стороне гравировка "R14" (цифра "14" расположена под буквой "R").

	1 таб.
монтелукаст натрия	5.2 мг,
что соответствует содержанию монтелукаста	5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 201.675 мг, целлюлоза микрокристаллическая 101 – 66 мг, гипролоза – 9 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, ароматизатор вишневый (порошок) – 4.5 мг, аспартам – 1.5 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.125 мг, магния стеарат – 3 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

СИНГЛОН® 4 мг
монтелукаст
28 таблеток жевательных
28

СИНГЛОН® 5 мг
монтелукаст
28 таблеток жевательных
28

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Монтелукаст обладает высокой степенью сродства и избирательностью связывания с рецепторами цистеиниловых лейкотриенов. Применение монтелукаста ингибирует раннюю и позднюю фазы бронхоспазма. Монтелукаст уменьшает бронхоспазм даже в весьма низких дозах (5 мг). Бронходилатация продолжается в течение 2-х часов после приема препарата внутрь. Эффект бронходилатации, вызванный бета-адреномиметиком, усиливает действие, вызванное монтелукастом. Монтелукаст снижает количество эозинофилов в периферической крови и в дыхательных путях (в мокроте) детей и взрослых и улучшает контроль над клиническим течением бронхиальной астмы.

У взрослых пациентов монтелукаст существенно улучшает утренний объем форсированного выдоха (ОФВ$_1$) за 1 секунду. Монтелукаст усиливает клиническое воздействие ингаляционных ГКС. Монтелукаст уменьшает выраженность дневных (включая кашель, хрипы, затруднение дыхания и ограничение деятельности) и ночных симптомов бронхиальной астмы. Монтелукаст снижает потребность в бета-адреномиметиках и ГКС, применяемых при необходимости (при ухудшении состояния). У пациентов, получающих монтелукаст, отмечается более длительная ремиссия, чем у пациентов, его не принимавших. Терапевтический эффект отмечается уже после приема первой дозы. У детей в возрасте от 2 лет с бронхиальной астмой легкой степени тяжести и эпизодическими обострениями монтелукаст существенно снижает частоту эпизодов обострений бронхиальной астмы и улучшает дыхательную функцию. Ослабляется бронхоспазм, возникающий на фоне физической нагрузки. У пациентов с бронхиальной астмой, чувствительных к ацетилсалициловой кислоте и принимающих сопутствующую терапию ингаляционными и/или пероральными глюкокортикостероидами, лечение монтелукастом приводит к существенному улучшению контроля симптомов бронхиальной астмы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

C_{max} в плазме крови достигалась у детей в возрасте от 2 до 5 лет через 2 ч после приема натощак в дозе 4 мг. Средняя C_{max} была на 66% выше, в то время как средняя C_{min} была ниже, чем у взрослых после приема в дозе 10 мг.

У взрослых пациентов при приеме натощак в дозе 5 мг C_{max} достигается через 2 ч после приема. В среднем биодоступность составляет 73%; она снижается до 63% при приеме препарата после обычного приема пищи.

Распределение

Монтелукаст более чем на 99% связывается с белками плазмы. V_d монтелукаста в равновесном состоянии составляет в среднем 8-11 л. Плохо проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Монтелукаст подвергается активному метаболизму в печени. В равновесном состоянии после приема в терапевтических дозах концентрации метаболитов монтелукаста в плазме у детей и взрослых не определяются.

Изоферменты цитохрома 3А4, 2А6 и 2С9 вовлечены в метаболизм монтелукаста, но в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома 3А4, 2С9, 1А2, 2А6, 2С19 и 2D6. Метаболиты монтелукаста обладают незначительной фармакологической активностью.

Выведение

Клиренс монтелукаста из плазмы у здоровых взрослых людей составляет в среднем 45 мл/мин. После приема внутрь меченого монтелукаста 86% препарата выводилось в течение 5 дней через кишечник и менее 0.2% – почками. Это свидетельствует о том, что препарат и его метаболиты выводятся преимущественно с желчью. $T_{1/2}$ монтелукаста у пациентов молодого возраста составляет от 2.7 до 5.5 ч. Фармакокинетика монтелукаста сохраняет практически линейный характер при приеме внутрь доз свыше 50 мг.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. Поскольку монтелукаст и его метаболиты выводятся с желчью, коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Данные о фармакокинетике монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (оценка > 9 по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ

Детям 2-5 лет (таблетки жевательные 4 мг) и детям 6-14 лет (таблетки жевательные 5 мг) для:

- длительного лечения и профилактики бронхиальной астмы (в т.ч. предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания);
- лечения бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте и профилактики бронхоспазма физического усилия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Детям в возрасте 2-5 лет препарат Синглон® назначают по 1 таб. жевательной 4 мг ежедневно вечером.

Детям в возрасте 6-14 лет препарат Синглон® назначают по 1 таб. жевательной 5 мг ежедневно вечером.

Препарат Синглон® следует принимать за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи. Коррекции дозы в пределах данных возрастных групп не требуется.

Безопасность и эффективность таблеток жевательных 4 мг для **детей в возрасте до 2 лет** не установлена.

Общие рекомендации

Терапевтический эффект препарата Синглон® развивается в течение одних суток после приема. Пациенту следует продолжать прием препарата Синглон® как в периоды контролируемого течения бронхиальной астмы, так и в периоды ухудшения течения заболевания.

У пациентов с **почечной недостаточностью, легкой или умеренной степенью печеночной недостаточности** коррекции дозы не требуется. Данные для пациентов с **тяжелой степенью печеночной недостаточности** отсутствуют.

Доза препарата не зависит от пола пациента.

Терапия препаратом Синглон® в комбинации с другими препаратами для лечения бронхиальной астмы

Если препарат Синглон® назначен на фоне приема ингаляционных ГКС, то не следует резко заменять ингаляционные ГКС препаратом Синглон®.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ниже приведены неблагоприятные реакции по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA, которые часто (>1/100, <1/10) наблюдались у пациентов, получавших монтелукаст.

Для таблеток жевательных 5 мг:

Со стороны нервной системы: головная боль.

Для таблеток жевательных 4 мг:

Со стороны ЖКТ: боль в области живота.

Общие расстройства: жажда.

В ходе постмаркетингового исследования были выявлены следующие неблагоприятные проявления:

Со стороны крови и лимфатической системы: повышенная склонность к кровотечениям.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию; эозинофильные инфильтраты печени.

Со стороны психики: нарушения сна, включая ночные кошмары, галлюцинации, психомоторная гиперактивность (включая раздражительность, беспокойство, возбуждение, включая агрессивное поведение, и тремор), депрессия и бессонница, суицидальные мысли и суицидальное поведение.

Со стороны нервной системы: сонливость, головокружение, парестезия/гиперестезия, судорожные припадки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: учащенное сердцебиение.

Со стороны ЖКТ: диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота и рвота.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови (АСТ, АЛТ), холестатический гепатит, панкреатит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: ангионевротический отек, появление экхимозов, крапивница, зуд, сыпь, узловатая эритема, склонность к формированию кровоподтеков.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, включая мышечные судороги.

Общие расстройства: астения/усталость, дискомфорт, отек.

В очень редких случаях на фоне приема монтелуката у пациентов с бронхиальной астмой развивается синдром Чарга-Стросса.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые нарушения функции печени;
- фенилкетонурия (препарат содержит аспартам);
- детский возраст до 2 лет (для таблеток жевательных 4 мг);
- детский возраст до 6 лет (для таблеток жевательных 5 мг);
- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

С *осторожностью* следует применять препарат одновременно с индукторами CYP 3A4.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат применяется у детей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует принимать таблетки жевательные препарата Синглон® для купирования острых приступов бронхиальной астмы. При возникновении приступа рекомендуется применять ингаляционные бета-адреномиметики. При увеличении потребности в бета-адреномиметиках кратковременного действия пациентам следует как можно быстрее обратиться к врачу.

Нельзя резко заменять ингаляционные или пероральные ГКС препаратом Синглон®.

Отсутствуют данные, свидетельствующие о возможности снижения дозы пероральных ГКС при сопутствующем применении препарата Синглон®.

В редких случаях у пациентов, принимающих препараты для лечения бронхиальной астмы, включая монтелукаст, может возникнуть системная эозинофилия, иногда сопровождающаяся клиническими проявлениями васкулита и синдрома Чарга-Стросса; это является показанием для применения системных ГКС. Такие случаи обычно, но не всегда, связаны с уменьшением дозы или отменой пероральных ГКС. Нельзя ни исключить, ни подтвердить вероятность того, что прием антагонистов лейкотриеновых рецепторов может быть связан с возникновением синдрома Чарга-Стросса. Врачи должны быть информированы о возможности возникновения у их пациентов эозинофилии, васкулитной сыпи, нарастания легочных симптомов, осложнений со стороны сердца и/или невропатии. Пациенты, у которых возникли вышеперечисленные симптомы, должны быть обследованы повторно, а режимы их лечения пересмотрены.

Таблетки жевательные препарата Синглон® содержат аспартам – источник фенилаланина. Пациентам с фенилкетонурией следует иметь в виду, что каждая таблетка жевательная 4 мг содержит 1.2 мг аспартама, а каждая таблетка жевательная 5 мг содержит 1.5 мг аспартама.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При приеме таблеток жевательных 5 мг препарата Синглон® могут развиваться головокружение и сонливость, что следует учитывать при необходимости управления автотранспортными средствами или работе с механизмами.

Таблетки жевательные 4 мг назначают детям 2-5 лет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Отсутствует специфическая информация по лечению передозировки препаратом Синглон®. В клинических исследованиях взрослые пациенты с бронхиальной астмой принимали препарат в дозах до 200 мг/сут в течение 22 недель, а в кратковременных исследованиях – в дозах до 900 мг/сут примерно в течение недели, без клинически значимых неблагоприятных проявлений.

Наблюдались случаи острой передозировки монтелукаста у взрослых и детей при приеме в дозе выше 1000 мг (примерно 61 мг/кг для ребенка в возрасте 42 месяцев). Полученные клинические и лабораторные результаты согласовывались с профилем безопасности для взрослых и пациентов детского возраста. В большинстве отчетов по передозировке отсутствовали указания на неблагоприятные проявления. Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные проявления соответствовали профилю безопасности монтелукаста и включали боль в животе, сонливость, жажду, головную боль, рвоту, психомоторную гиперактивность, мидриаз.

Отсутствуют данные о возможности выведения монтелукаста при перитонеальном диализе или гемодиализе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат Синглон® может назначаться совместно с другими препаратами, традиционно назначаемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы. В рекомендованных дозах препарат не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтистерон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

AUC монтелукаста в плазме крови снижалась примерно на 40% у пациентов, которые принимали монтелукаст и фенобарбитал. Поскольку в метаболизме монтелукаста принимает участие изофермент CYP3A4, следует проявлять осторожность, особенно у детей, при применении монтелукаста с такими индукторами CYP3A4 как фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

В исследованиях in vitro было установлено, что монтелукаст является мощным ингибитором изофермента CYP2C8. Однако результаты исследования клинического взаимодействия монтелукаста и росиглитазона (пример маркерных субстратов для препаратов, основной метаболизм которых осуществляется изоферментом CYP2C8) не выявили ингибирующего действия монтелукаста на изофермент CYP2C8 in vivo. Поэтому ожидается, что монтелукаст не будет существенно изменять превращения препаратов, которые метаболизируются с участием данного фермента (например, паклитаксел, росиглитазон и репаглинид). При приеме высоких доз монтелукаста (при 20- и 60-кратном превышении рекомендованной дозы для взрослых) наблюдается снижение концентрации теофиллина в плазме. Этот эффект не отмечается при приеме препарата в рекомендованных дозах.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

VIDAL
VIDAL

СИНГЛОН® (SINGLON®)

MONTELUKAST

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне гравировка "R" и цифра "15" под буквой "R"; на поперечном разрезе – ядро белого цвета.

	1 таб.
монтелукаст натрия	10.4 мг,
что соответствует содержанию монтелукаста	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 89.3 мг, целлюлоза микрокристаллическая 101 – 89.3 мг, гипролоза – 4 мг, кроскармеллоза натрия – 6 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: опадрай желтый 20В32427 – 5 мг (гипромеллоза 3сР – 1.75 мг, гипролоза – 1.5 мг, титана диоксид – 0.925 мг, макрогол 400 – 0.5 мг, гипромеллоза 50сР – 0.25 мг, краситель железа оксид желтый – 0.075 мг).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

SINGLON 10 mg
СИНГЛОН®
10 мг
монтелукаст
28 таблеток покрытых пленочной оболочкой
RG
28

СИНГУЛЯР® (SINGULAIR®)

MONTELUKAST

зарегистрировано
MERCK SHARP & DOHME B.V. (Нидерланды)
произведено
MERCK SHARP & DOHME Ltd. (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки жевательные розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с выдавленной надписью "MSD 275" на одной стороне и "SINGULAIR" – на другой.

	1 таб.
монтелукаст натрия	5.2 мг,
что соответствует содержанию монтелукаста	5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 201.35 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 66 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 9 мг, железа оксид красный – 450 мкг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, ароматизатор вишневый – 4.5 мг, аспартам – 1.5 мг, магния стеарат – 3 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой светло-кремового цвета, квадратные, с закругленными краями, с гравировкой "MSD 117" на одной стороне и "SINGULAIR" – на другой.

	1 таб.
монтелукаст натрия	10.4 мг,
что соответствует содержанию монтелукаста	10 мг

Вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 89.3 мг, лактозы моногидрат – 89.3 мг, кроскармеллоза натрия – 6 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 1.73 мг, гипромеллоза (метилгидроксипропилцеллюлоза) – 1.73 мг, титана диоксид (Е171) – 1.5 мг, железа оксид красный (Е172) – 4 мкг, железа оксид желтый (Е172) – 36 мкг, воск карнаубский – 6 мкг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

MSD
СИНГУЛЯР®
5 мг
монтелукаст
14 таблеток жевательных

MSD
СИНГУЛЯР®
10 мг
монтелукаст
14 таблеток покрытых оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антагонист лейкотриеновых рецепторов. Монтелукаст селективно ингибирует CysLT1-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (LTC4, LTD4, LTE4) эпителия дыхательных путей, а также предотвращает у больных бронхиальной астмой бронхоспазм, обусловленный вдыханием цистеинилового лейкотриена LTD$_4$. Дозы 5 мг достаточно для купирования бронхоспазма, индуцированного LTD$_4$. Применение монтелукаста в дозах, превышающих 10 мг 1 раз/сут, не повышает эффективность препарата.

Монтелукаст вызывает бронходилатацию в течение 2 ч после приема внутрь и может дополнять бронходилатацию, вызванную бета$_2$-адреномиметиками.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь монтелукаст быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Прием обычной пищи не влияет на C_{max} в плазме крови и биодоступность таблеток, покрытых оболочкой, и жевательных таблеток. У взрослых при приеме натощак таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 10 мг C_{max} в плазме крови достигается через 3 ч. Биодоступность при приеме внутрь составляет 64%. После приема внутрь натощак препарата в форме жевательных таблеток в дозе 5 мг C_{max} у взрослых достигается через 2 ч. Биодоступность составляет 73%.

Распределение

Связывание монтелукаста с белками плазмы крови составляет более 99%. V_d в среднем составляет 8-11 л.

При однократном приеме препарата в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 10 мг 1 раз/сут наблюдается умеренная (около 14%) кумуляция активного вещества в плазме.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется в печени. При применении в терапевтических дозах концентрация метаболитов монтелукаста в плазме в равновесном состоянии у взрослых и детей не определяется.

Предполагается, что в процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450 (3А4 и 2С9), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450: 3А4, 2С9, 1А2, 2А6, 2С19 и 2D6.

Выведение

$T_{1/2}$ монтелукаста у молодых здоровых взрослых составляет от 2.7 до 5.5 ч. Клиренс монтелукаста составляет у здоровых взрослых в среднем 45 мл/мин. После перорального приема монтелукаста 86% выводится с калом в течение 5 дней и менее 0.2% – с мочой, что подтверждает то, что монтелукаст и его метаболиты выводятся почти исключительно с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика монтелукаста сохраняет практически линейный характер при приеме внутрь в дозах более 50 мг.

При приеме монтелукаста в утренние и вечерние часы различий фармакокинетики не наблюдается.

Фармакокинетика монтелукаста у женщин и мужчин имеет сходный характер.

При приеме внутрь таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 10 мг 1 раз/сут фармакокинетический профиль и биодоступность имеют сходный характер у пациентов пожилого и молодого возраста.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и клиническими проявлениями цирроза печени отмечено замедление метаболизма монтелукаста, сопровождающееся увеличением AUC приблизительно на 41% после однократного приема препарата в дозе 10 мг. Выведение монтелукаста у этих пациентов несколько увеличивается по сравнению со здоровыми субъектами ($T_{1/2}$ в среднем составляет 7.4 ч). Изменение дозы монтелукаста для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

Поскольку монтелукаст и его метаболиты не выводятся с мочой, фармакокинетика монтелукаста у пациентов с почечной недостаточностью не оценивалась. Коррекция дозы у этой категории пациентов не требуется.

Не выявлено различий клинически значимых фармакокинетических эффектов у пациентов в зависимости от расовой принадлежности.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше, включая:

- предупреждение дневных и ночных симптомов заболевания;
- лечение бронхиальной астмы у пациентов с повышенной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте;
- предупреждение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Купирование дневных и ночных симптомов сезонных аллергических ринитов (у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше) и постоянных аллергических ринитов (у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи. Для *лечения бронхиальной астмы* Сингуляр® следует принимать вечером. При *лечении аллергических ринитов* препарат можно принимать в любое время суток. При сочетанной патологии (*бронхиальная астма и аллергический ринит*) препарат следует принимать вечером.

Взрослым и подросткам в возрасте 15 лет и старше препарат назначают в дозе 10 мг (1 таб., покрытая оболочкой)/сут.

Детям в возрасте от 6 до 14 лет назначают в дозе 5 мг (1 таб. жевательная)/сут. Подбора дозы для этой возрастной группы не требуется.

Терапевтическое действие препарата Сингуляр® на показатели, отражающие течение бронхиальной астмы, развивается в течение первого дня. Пациенту следует продолжать принимать Сингуляр® как в период достижения контроля симптомов бронхиальной астмы, так и в период обострения заболевания.

Для **пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с легкими или среднетяжелыми нарушениями функции печени**, а также в зависимости от пола специального подбора дозы не требуется.

Сингуляр® можно добавлять к лечению бронходилататорами и ингаляционными ГКС.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с бронхиальной астмой

В двух 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях с аналогичным дизайном единственными побочными эффектами, оцененными как связанные с приемом препарата, наблюдавшиеся у ≥1% пациентов, принимавших Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо, были боль в животе и головная боль. Различия по частоте данных побочных эффектов между двумя группами лечения были статистически незначимыми.

При более длительном лечении (в течение 2 лет) профиль побочных эффектов не изменился.

Дети в возрасте от 6 до 14 лет с бронхиальной астмой

Профиль безопасности препарата у детей был целом, схожим с профилем безопасности у взрослых и сопоставим с профилем безопасности плацебо.

В 8-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании единственным побочным эффектом, оцененным как связанный с приемом препарата, наблюдавшимся у >1% пациентов, получавшим Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, получавших плацебо, была головная боль. Различие по частоте между двумя группами лечения было статистически незначимым.

В исследованиях по оценке темпа роста профиль безопасности у пациентов данной возрастной группы соответствовал ранее описанному профилю безопасности препарата Сингуляр®.

При более длительном лечении (более 6 мес) профиль побочных эффектов не изменился.

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с сезонным аллергическим ринитом

Пациенты принимали Сингуляр® 1 раз/сут утром или вечером, в целом препарат хорошо переносился. Профиль безопасности препарата был схожим с профилем безопасности плацебо. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях не были зарегистрированы побочные реакции, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у ≥1% пациентов, получавших Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо. В 4-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании профиль безопасности препарата был схожим с таковым в 2-недельных исследованиях. Частота возникновения сонливости при приеме препарата во всех исследованиях была такой же, как при приеме плацебо.

Дети в возрасте от 2 до 14 лет с сезонным аллергическим ринитом

Пациенты принимали Сингуляр® 1 раз/сут вечером, в целом препарат хорошо переносился. Профиль безопасности препарата был схожим с профилем безопасности плацебо. В данном клиническом исследовании не были зарегистрированы побочные реакции, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у ≥1% пациентов, получавших Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, получавших плацебо.

Взрослые и дети в возрасте 15 лет и старше с круглогодичным аллергическим ринитом

Пациенты принимали Сингуляр® 1 раз/сут вечером, в целом препарат хорошо переносился. Профиль безопасности препарата был схожим с профилем безопасности, наблюдавшимся при лечении пациентов с сезонным аллергическим ринитом и при приеме плацебо. В данных клинических исследованиях не были зарегистрированы побочные эффекты, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у ≥1% пациентов, получавших Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, получавших плацебо. Частота возникновения сонливости при приеме препарата была такой же, как при приеме плацебо.

Обобщенный анализ результатов клинических исследований

Был проведен обобщенный анализ 41 плацебо-контролируемого клинического исследования (35 исследований с участием пациентов в возрасте 15 лет и старше, 6 исследований с участием пациентов в возрасте от 6 до 14 лет) с использованием утвержденных методов оценки суицидальности. Среди 9929 пациентов, получавших Сингуляр®, и 7780 пациентов, получавших в данных исследованиях плацебо, был выявлен 1 пациент с суицидальной настроенностью в группе пациентов, получавших Сингуляр®. Ни в одной из групп лечения не было совершено ни одного самоубийства, суицидальной попытки или других подготовительных действий, указывавших на суицидальное поведение.

Отдельно был проведен обобщенный анализ 46 плацебо-контролируемых клинических исследований (35 исследований с участием пациентов в возрасте 15 лет и старше; 11 исследований с участием пациентов в возрасте от 3 месяцев до 14 лет) для оценки неблагоприятных поведенческих эффектов. Среди 11673 пациентов, принимавших в этих исследованиях препарат Сингуляр®, и 8827 пациентов, принимавших плацебо, процент больных, имеющих как минимум один неблагоприятный поведенческий эффект, составил 2.73% среди пациентов, получавших Сингуляр®, и 2.27% среди пациентов, получавших плацебо; отношение шансов составило 1.12 (95%-доверительный интервал [0.93; 1.36]).

Побочные эффекты, зарегистрированные во время постмаркетингового применения препарата

Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны свертывающей системы крови: повышение склонности к кровотечениям.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилаксия; очень редко (<1/10 000) – эозинофильная инфильтрация печени.

Со стороны психики: ажитация (в т.ч. агрессивное поведение или враждебность), тревожность, депрессия, дезориентация, нарушение внимания, патологические сновидения, галлюцинации, бессонница, нарушения памяти, психомоторная активность (включая раздражительность, беспокойство и тремор), сомнамбулизм, суицидальные мысли и поведение (суицидальность).

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия; очень редко (<1/10 000) – судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: учащенное сердцебиение.

Со стороны дыхательной системы: носовые кровотечения.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, диспепсия, тошнота, рвота, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: увеличение активности АЛТ и АСТ в крови; очень редко (<1/10 000) – гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени).

Со стороны кожи и подкожных тканей: склонность к формированию гематом, узловатая эритема, многоформная эритема, зуд, сыпь.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, включая мышечные судороги.

Общие реакции: астения (слабость)/усталость, отеки, пирексия.

В целом, препарат Сингуляр® хорошо переносится больными. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота побочных эффектов при лечении препаратом Сингуляр® сопоставима с их частотой при приеме плацебо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинических исследований препарата Сингуляр® с участием беременных женщин не проводилось. Сингуляр® следует применять при беременности и в период грудного вскармливания только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

В ходе пострегистрационного применения препарата Сингуляр® сообщалось о развитии врожденных дефектов конечностей у новорожденных, матери которых принимали Сингуляр® при беременности. Большинство этих женщин также принимали другие препараты для лечения бронхиальной астмы при беременности. Причинно-следственная связь между приемом препарата Сингуляр® и развитием врожденных дефектов конечностей не установлена.

Неизвестно, выделяется ли монтелукаст с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, необходимо учитывать это при назначении препарата Сингуляр® кормящим грудью матерям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эффективность препарата Сингуляр® для перорального приема в отношении лечения острых приступов бронхиальной астмы не установлена. Поэтому Сингуляр® в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. Пациентам должны быть даны инструкции всегда иметь при себе препараты экстренной помощи для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционные бета$_2$-агонисты короткого действия).

Не следует прекращать прием препарата Сингуляр® в период обострения астмы и необходимости применения для купирования приступов препаратов экстренной помощи (ингаляционных бета$_2$-агонистов короткого действия).

Пациенты с подтвержденной аллергией к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВС не должны принимать эти препараты в период лечения препаратом Сингуляр®, поскольку Сингуляр®, улучшая дыхательную функцию у больных аллергической бронхиальной астмой, тем не менее, не может полностью предотвратить вызванную у них НПВС бронхоконстрикцию.

Дозу ингаляционных ГКС, применяемых одновременно с препаратом Сингуляр®, можно постепенно снижать под наблюдением врача, однако резкой замены ингаляционных или пероральных ГКС препаратом Сингуляр® проводить нельзя.

У пациентов, принимавших Сингуляр®, были описаны психоневрологические нарушения. Учитывая, что эти симптомы могли быть вызваны другими факторами, неизвестно, связаны ли они с приемом препарата Сингуляр®. Врачу необходимо обсудить данные побочные эффекты с пациентами и/или их родителями/опекунами. Пациентам и/или их опекунам необходимо объяснить, что в случае появления подобных симптомов необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

Уменьшение дозы системных ГКС у больных, получающих противоастматические средства, включая блокаторы лейкотриеновых рецепторов, сопровождалось в редких случаях появлением одной или нескольких следующих реакций: эозинофилия, сыпи, ухудшение легочных симптомов, кардиологические осложнения и/или невропатия, иногда диагностируемая как синдром Чарджа-Стросс, системный эозинофильный васкулит. Хотя причинно-следственной связи этих побочных реакций с терапией антагонистами лейкотриеновых рецепторов не было установлено, при снижении дозы системных ГКС у больных, получающих Сингуляр®, необходимо соблюдать осторожность и проводить соответствующее клиническое наблюдение.

Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг содержат лактозы моногидрат. Пациентам с редкой формой наследственной непереносимости галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует назначать Сингуляр® в данной лекарственной форме.

Сингуляр® таблетки жевательные 5 мг содержит аспартам – источник фенилаланина. Пациенты с фенилкетонурией должны быть проинформированы, что каждая жевательная таблетка 5 мг содержит аспартам в количестве, эквивалентном 0.842 мг фенилаланина. Сингуляр® таблетки жевательные 5 мг не рекомендуется назначать пациентам с фенилкетонурией.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами

Данных, свидетельствующих о том, что прием препарата Сингуляр® влияет на способность управлять автомобилем или движущимися механизмами не выявлено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки не выявлены в ходе клинических исследований длительного (22 недели) лечения препаратом Сингуляр® взрослых пациентов с бронхиальной астмой в дозах до 200 мг/сут, либо в ходе коротких (около 1 недели) клинических исследований при приеме препарата в дозах до 900 мг/сут.

Имели место случаи острой передозировки препарата Сингуляр® (прием не менее 1000 мг/сут) в пострегистрационном периоде и во время клинических исследований у взрослых и детей. Клинические и лабораторные данные свидетельствовали о сопоставимости профилей безопасности препарата Сингуляр® у детей, взрослых и пациентов пожилого возраста. Наиболее частыми симптомами были чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе. Данные побочные эффекты согласуются с профилем безопасности препарата Сингуляр®.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Специальной информации о лечении передозировки препарата Сингуляр® нет. Данных об эффективности перитонеального диализа или гемодиализа монтелукаста не имеется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Сингуляр® можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы и/или лечения аллергического ринита. Монтелукаст в рекомендуемой терапевтической дозе не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

При одновременном приеме фенобарбитала значение AUC монтелукаста снижается примерно на 40, но это не требует изменений режима дозирования препарата Сингуляр®.

В исследованиях in vitro установлено, что монтелукаст ингибирует изофермент CYP2C8. Однако при исследовании лекарственного взаимодействия in vivo монтелукаста и росиглитазона (метаболизируется при участии изофермента CYP2C8) не получено подтверждения ингибирования монтелукастом изофермента CYP2C8. Поэтому в клинической практике не предполагается влияние монтелукаста на CYP2C8-опосредованный метаболизм ряда лекарственных препаратов, в т.ч. паклитаксела, росиглитазона, репаглинида.

Исследования in vitro показали, что монтелукаст является субстратом CYP2C8, 2C9 и 3A4. Данные клинического исследования лекарственного взаимодействия в отношении монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора как CYP2C8, так и 2C9) демонстрируют, что гемфиброзил повышает эффект системного воздействия монтелукаста в 4.4 раза. Совместный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP3A4, вместе с гемфиброзилом и монтелукастом не приводил к дополнительному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста. Влияние гемфиброзила на системное воздействие монтелукаста не может считаться клинически значимым на основании данных по безопасности при применении в дозах, превышающих одобренную дозу 10 мг для взрослых пациентов (например, 200 мг/сут для взрослых пациентов в течение 22 недель и до 900 мг/сут для пациентов, принимающих препарат в течение примерно одной недели, не наблюдалось клинически значимых отрицательных эффектов). Таким образом, при совместном приеме вместе с гемфиброзилом коррекция дозы монтелукаста не требуется. По результатам исследований in vitro, не предполагается клинически значимого лекарственного взаимодействия с другими известными ингибиторами CYP2C8 (например, с триметопримом). Кроме того, совместный прием монтелукаста с одним только итраконазолом не приводил к существенному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста.

Комбинированное лечение с бронходилататорами

Сингуляр® является обоснованным дополнением к монотерапии бронходилататорами, если последние не обеспечивают адекватного контроля бронхиальной астмы. По достижении терапевтического эффекта от лечения препаратом Сингуляр®, можно начать постепенное снижение дозы бронходилататоров.

Комбинированное лечение с ингаляционными ГКС

Лечение препаратом Сингуляр® обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у пациентов, применяющих ингаляционные ГКС. По достижении стабилизации состояния, можно начать постепенное снижение дозы ГКС под наблюдением врача. В некоторых случаях допустима полная отмена ингаляционных ГКС, однако резкая замена ингаляционных кортикостероидов на Сингуляр® не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности таблеток жевательных 5 мг – 2 года; таблеток, покрытых оболочкой, 10 мг – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

СИНГУЛЯР® (SINGULAIR®) таблетки жевательные 4 мг

MONTELUKAST

зарегистрировано
MERCK SHARP & DOHME B.V. (Нидерланды)
произведено
MERCK SHARP & DOHME Ltd. (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки жевательные розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с выдавленной надписью "SINGULAIR" на одной стороне и "MSD 711" – на другой.

	1 таб.
монтелукаст натрия	4.16 мг,
что соответствует содержанию монтелукаста	4 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 161.08 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 52.8 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 7.2 мг, железа оксид красный – 360 мкг, кроскармеллоза натрия – 7.2 мг, ароматизатор вишневый – 3.6 мг, аспартам – 1.2 мг, магния стеарат – 2.4 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

MSD
СИНГУЛЯР®
4 мг
монтелукаст
14 таблеток жевательных

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антагонист лейкотриеновых рецепторов. Монтелукаст селективно ингибирует CysLT1-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов (LTC4, LTD4, LTE4) эпителия дыхательных путей, а также предотвращает у больных бронхиальной астмой бронхоспазм, обусловленный вдыханием цистеинилового лейкотриена LTD$_4$.

Монтелукаст подавляет бронхоспазм ранней и поздней фазы на 75% и 57% соответственно и снижает число эозинофилов в периферической крови в среднем на 9-15%.

Терапевтическое действие препарата Сингуляр® с изменением показателей течения бронхиальной астмы развивается в течение суток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь монтелукаст быстро и практически полностью всасывается. Прием обычной пищи не влияет на C$_{max}$ в плазме крови и биодоступность жевательных таблеток. У детей в возрасте от 2 до 5 лет после приема натощак жевательных таблеток 4 мг C$_{max}$ достигается через 2 ч.

Распределение

Связывание монтелукаста с белками плазмы крови составляет более 99%. V_d в среднем составляет 8-11 л.

Метаболизм

Монтелукаст активно метаболизируется в печени. При применении в терапевтических дозах концентрация метаболитов монтелукаста в плазме в равновесном состоянии у взрослых и детей не определяется.

Предполагается, что в процесс метаболизма монтелукаста вовлечены изоферменты цитохрома P450 (3A4 и 2C9), при этом в терапевтических концентрациях монтелукаст не ингибирует изоферменты цитохрома P450: 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 и 2D6.

Выведение

$T_{1/2}$ монтелукаста у молодых здоровых взрослых составляет от 2.7 до 5.5 ч. Клиренс монтелукаста составляет у здоровых взрослых в среднем 45 мл/мин. После перорального приема монтелукаста 86% выводится с калом в течение 5 дней и менее 0.2% – с мочой, что подтверждает то, что монтелукаст и его метаболиты выводятся почти исключительно с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При приеме монтелукаста в утренние и вечерние часы различий фармакокинетики не наблюдается.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и клиническими проявлениями цирроза печени отмечено замедление метаболизма монтелукаста. Выведение монтелукаста у этих пациентов несколько увеличивается по сравнению со здоровыми субъектами ($T_{1/2}$ в среднем составляет 7.4 ч). Изменение дозы монтелукаста для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Данных о характере фармакокинетики монтелукаста у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нет.

Поскольку монтелукаст и его метаболиты не выводятся с мочой, фармакокинетика монтелукаста у пациентов с почечной недостаточностью не оценивалась. Коррекция дозы у этой категории пациентов не требуется.

Не выявлено различий клинически значимых фармакокинетических эффектов у пациентов в зависимости от расовой принадлежности.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и длительное лечение бронхиальной астмы у детей в возрасте 2 лет и старше: с целью контроля дневных и ночных симптомов заболевания;
- облегчение симптомов аллергического ринита у детей в возрасте 2 лет и старше.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи.

При *бронхиальной астме* назначают по 4 мг (1 таб.) на ночь.

При *бронхиальной астме и аллергическом рините* назначают по 4 мг (1 таб.) на ночь.

При *аллергическом рините* назначают по 4 мг (1 таб.)/сут в индивидуальном режиме, в зависимости от времени наибольшего обострения симптомов.

Для **детей в возрасте от 2 до 5 лет** с *бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом* доза составляет 4 мг (1 таб.)/сут.

Для детей, пациентов пожилого возраста, пациентам с почечной недостаточностью и пациентов с легким/умеренным нарушением функции печени специального подбора дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дети в возрасте от 2 до 5 лет с бронхиальной астмой

Клинические исследования препарата Сингуляр® приняли участие 573 пациента в возрасте от 2 до 5 лет. По данным 12-недельного плацебо-контролируемого исследования в группе лечения препаратом Сингуляр® единственным наблюдаемым побочным эффектом, оцененным как связанный с приемом препарата, наблюдавшимся у >1% пациентов, по сравнению с плацебо, была жажда. Различия по частоте данного побочного эффекта были статистически незначимыми.

В общей сложности, в исследованиях 426 пациентов в возрасте от 2 до 5 лет получали лечение препаратом Сингуляр® в течение как минимум 3 месяцев, 230 – в течение 6 месяцев или более длительно, и 63 пациента – в течение 12 месяцев или более длительно. При более длительном лечении профиль побочных эффектов не изменился.

Дети в возрасте от 2 до 14 лет с сезонным аллергическим ринитом

В 2-недельном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с применением препарата Сингуляр® для лечения сезонного аллергического ринита приняли участие 280 пациентов в возрасте от 2 до 14 лет. Пациенты принимали Сингуляр® 1 раз/сут вечером и в целом хорошо переносился. Профиль безопасности препарата у детей был схожим с профилем безопасности плацебо. В данном клиническом исследовании не были зарегистрированы побочные реакции, которые бы расценивались как связанные с приемом препарата, наблюдались бы у ≥1% пациентов, принимавших Сингуляр®, и чаще, чем в группе пациентов, принимавших плацебо.

Побочные эффекты, зарегистрированные во время постмаркетингового применения препарата

Инфекционные и паразитарные заболевания: инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны свертывающей системы крови: повышение склонности к кровотечениям.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в т.ч. анафилаксия; очень редко (<1/10 000) – эозинофильная инфильтрация печени.

Со стороны психики: ажитация (в т.ч. агрессивное поведение или враждебность), тревожность, депрессия, дезориентация, нарушение внимания, патологические сновидения, галлюцинации, бессонница, нарушения памяти, психомоторная активность (включая раздражительность, беспокойство и тремор), сомнамбулизм, суицидальные мысли и поведение (суицидальность).

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, парестезия/гипестезия; очень редко (<1/10 000) – судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: учащенное сердцебиение.

Со стороны дыхательной системы: носовые кровотечения.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, диспепсия, тошнота, рвота, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: увеличение активности АЛТ и АСТ в крови; очень редко (<1/10 000) – гепатит (включая холестатические, гепатоцеллюлярные и смешанные поражения печени).

Со стороны кожи и подкожных тканей: склонность к формированию гематом, узловатая эритема, многоформная эритема, зуд, сыпь.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, включая мышечные судороги.

Общие реакции: астения (слабость)/усталость, отеки, пирексия.

В целом, препарат Сингуляр® хорошо переносится больными. Побочные эффекты обычно бывают легкими и, как правило, не требуют отмены препарата. Общая частота побочных эффектов при лечении препаратом Сингуляр® сопоставима с их частотой при приеме плацебо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 2 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинических исследований препарата Сингуляр® с участием беременных женщин не проводилось. Сингуляр® следует применять при беременности и в период грудного вскармливания только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

В ходе пострегистрационного применения препарата Сингуляр® сообщалось о развитии врожденных дефектов конечностей у новорожденных, матери которых принимали Сингуляр® при беременности. Большинство этих женщин также принимали другие препараты для лечения бронхиальной астмы при беременности. Причинно-следственная связь между приемом препарата Сингуляр® и развитием врожденных дефектов конечностей не установлена.

Неизвестно, выделяется ли монтелукаст с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, необходимо учитывать это при назначении препарата Сингуляр® кормящим грудью матерям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эффективность препарата Сингуляр® для перорального приема в отношении лечения острых приступов бронхиальной астмы не установлена. Поэтому Сингуляр® в таблетках не рекомендуется назначать для лечения острых приступов бронхиальной астмы. Пациентам должны быть даны инструкции всегда иметь при себе препараты экстренной помощи для купирования приступов бронхиальной астмы (ингаляционные бета$_2$-агонисты короткого действия).

Не следует прекращать прием препарата Сингуляр® в период обострения астмы и необходимости применения для купирования приступов препаратов экстренной помощи (ингаляционных бета$_2$-агонистов короткого действия).

Пациенты с подтвержденной аллергией к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВС не должны принимать эти препараты в период лечения препаратом Сингуляр®, поскольку Сингуляр®, улучшая дыхательную функцию у больных аллергической бронхиальной астмой, тем не менее, не может полностью предотвратить вызванную у них НПВС бронхоконстрикцию.

Дозу ингаляционных ГКС, применяемых одновременно с препаратом Сингуляр®, можно постепенно снижать под наблюдением врача, однако резкой замены ингаляционных или пероральных ГКС препаратом Сингуляр® проводить нельзя.

У пациентов, принимавших Сингуляр®, были описаны психоневрологические нарушения. Учитывая, что эти симптомы могли быть вызваны другими факторами, неизвестно, связаны ли они с приемом препарата Сингуляр®. Врачу необходимо обсудить данные побочные эффекты с пациентами и/или их родителями/опекунами. Пациентам и/или их опекунам необходимо объяснить, что в случае появления подобных симптомов необходимо сообщить об этом лечащему врачу.

Уменьшение дозы системных ГКС у больных, получающих противоастматические средства, включая блокаторы лейкотриеновых рецепторов, сопровождалось в редких случаях появлением одной или нескольких следующих реакций: эозинофилия, сыпи, ухудшение легочных симптомов, кардиологические осложнения и/или невропатия, иногда диагностируемая как синдром Чарджа-Стросс, системный эозинофильный васкулит. Хотя причинно-следственной связи этих побочных реакций с терапией антагонистами лейкотриеновых рецепторов не было установлено, при снижении дозы системных ГКС у больных, получающих Сингуляр®, необходимо соблюдать осторожность и проводить соответствующее клиническое наблюдение.

Таблетки жевательные 4 мг содержат аспартам – источник фенилаланина. Пациенты с фенилкетонурией должны быть проинформированы, что каждая жевательная таблетка 4 мг содержит аспартам в количестве, эквивалентном 0.674 мг фенилаланина. Сингуляр® в форме таблеток жевательных 4 мг не рекомендуется назначать пациентам с фенилкетонурией.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки не выявлены в ходе клинических исследований длительного (22 недели) лечения препаратом Сингуляр® взрослых пациентов с бронхиальной астмой в дозах до 200 мг/сут, либо в ходе коротких (около 1 недели) клинических исследований при приеме препарата в дозах до 900 мг/сут.

Имели место случаи острой передозировки препарата Сингуляр® (прием не менее 1000 мг/сут) в пострегистрационном периоде и во время клинических исследований у взрослых и детей. Клинические и лабораторные данные свидетельствовали о сопоставимости профилей безопасности препарата Сингуляр® у детей, взрослых и пациентов пожилого возраста. Наиболее частыми симптомами были чувство жажды, сонливость, рвота, психомоторное возбуждение, головная боль и боль в животе. Данные побочные эффекты согласуются с профилем безопасности препарата Сингуляр®.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Специальной информации о лечении передозировки препарата Сингуляр® нет. Данных об эффективности перитонеального диализа или гемодиализа монтелукаста не имеется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Сингуляр® можно назначать вместе с другими лекарственными средствами, традиционно применяемыми для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы и/или лечения аллергического ринита. Монтелукаст в рекомендуемой терапевтической дозе не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллин, преднизон, преднизолон, пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол/норэтиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

При одновременном приеме фенобарбитала значение AUC монтелукаста снижается примерно на 40%, но это не требует изменений режима дозирования препарата Сингуляр®.

В исследованиях in vitro установлено, что монтелукаст ингибирует изофермент CYP2C8. Однако при исследовании лекарственного взаимодействия in vivo монтелукаста и росиглитазона (метаболизируется при участии изофермента CYP2C8) не получено подтверждения ингибирования монтелукастом изофермента CYP2C8. Поэтому в клинической практике не предполагается влияние монтелукаста на CYP2C8-опосредованный метаболизм ряда лекарственных препаратов, в т.ч. паклитаксела, росиглитазона, репаглинида.

Исследования in vitro показали, что монтелукаст является субстратом CYP2C8, 2C9 и 3A4. Данные клинического исследования лекарственного взаимодействия в отношении монтелукаста и гемфиброзила (ингибитора как CYP2C8, так и 2C9) демонстрируют, что гемфиброзил повышает эффект системного воздействия монтелукаста в 4.4 раза. Совместный прием итраконазола, мощного ингибитора CYP3A4, вместе с гемфиброзилом и монтелукастом не приводил к дополнительному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста. Влияние гемфиброзила на системное воздействие монтелукаста не может считаться клинически значимым на основании данных по безопасности при применении в дозах, превышающих одобренную дозу 10 мг для взрослых пациентов (например, 200 мг/сут для взрослых пациентов в течение 22 недель и до 900 мг/сут для пациентов, принимающих препарат в течение примерно одной недели, не наблюдалось клинически значимых отрицательных эффектов). Таким образом, при совместном приеме вместе с гемфиброзилом коррекция дозы монтелукаста не требуется. По результатам исследований in vitro, не предполагается клинически значимого лекарственного взаимодействия с другими известными ингибиторами CYP2C8 (например, с триметопримом). Кроме того, совместный прием монтелукаста с одним только итраконазолом не приводил к существенному повышению эффекта системного воздействия монтелукаста.

Комбинированное лечение с бронходилататорами

Сингуляр® является обоснованным дополнением к монотерапии бронходилататорами, если последние не обеспечивают адекватного контроля бронхиальной астмы. По достижении терапевтического эффекта от лечения препаратом Сингуляр®, можно начать постепенное снижение дозы бронходилататоров.

Комбинированное лечение с ингаляционными ГКС

Лечение препаратом Сингуляр® обеспечивает дополнительный терапевтический эффект у пациентов, применяющих ингаляционные ГКС. По достижении стабилизации состояния, можно начать постепенное снижение дозы ГКС под наблюдением врача. В некоторых случаях допустима полная отмена ингаляционных ГКС, однако резкая замена ингаляционных кортикостероидов на Сингуляр® не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД

Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

Указатель фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

СИНДАКСЕЛ (SINDAXEL)

PACLITAXEL

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS ITALY S.p.A. (Италия)
или S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий слегка вязкий, прозрачный, от бесцветного до бледно-желтого цвета.

1 мл

паклитаксел .... 6 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 2 мг, макроголглицерол рицинолеат (Cremophor® EL) – 527 мг, этанол абсолютный – до 920 мг (экв. 1 мл).

5 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.
16.67 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.
43.33 мл – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

СИНДРОКСОЦИН (SINDROXOCIN)

DOXORUBICIN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)
или THYMOORGAN GmbH Pharmazie & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения в виде пористой массы красного цвета.

1 фл.

доксорубицина гидрохлорид .... 10 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат – 1 мг, лактоза безводная – 50 мг (в виде лактозы моногидрата – 52.63 мг).

Флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для внутрисосудистого и внутрипузырного введения в виде пористой массы красного цвета.

1 фл.

доксорубицина гидрохлорид .... 50 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат – 5 мг, лактоза безводная – 250 мг (в виде лактозы моногидрата – 263.15 мг).

Флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

СИРДАЛУД® (SIRDALUD®)

TIZANIDINE

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS Saglik Gida ve Tarim Urunlery Sanayi ve Ticaret A.S. (Турция)
продвижение в РФ
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от белого до почти белого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, на одной стороне выдавлена риска и код "OZ".

1 таб.

тизанидина гидрохлорид .... 2.288 мг,
что соответствует содержанию тизанидина .... 2 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 0.3 мг, стеариновая кислота – 3 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 74.412 мг, лактозы моногидрат – 80 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки от белого до почти белого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, на одной стороне перекрещивающиеся риски, на другой – код "RL".

1 таб.

тизанидина гидрохлорид .... 4.576 мг,
что соответствует содержанию тизанидина...... 4 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 0.4 мг, стеариновая кислота – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 101.024 мг, лактозы моногидрат – 110 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

СИРДАЛУД® МР (SIRDALUD® MR)

TIZANIDINE

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS FARMACEUTICA S.A. (Испания)
продвижение в РФ
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы с модифицированным высвобождением твердые желатиновые, размер №2, с белой непрозрачной крышечкой и белым непрозрачным корпусом, на крышечке надпись серого цвета "Sirdalud", на корпусе надпись серого цвета "6 mg"; содержимое капсул – круглые пеллеты белого или почти белого цвета.

1 капс.

тизанидина гидрохлорид .... 6.864 мг,
что соответствует содержанию тизанидина .... 6 мг

Вспомогательные вещества: этилцеллюлоза – 1 мг, шеллак – 4 мг, тальк – 18.736 мг, крахмал кукурузный – 38.8 мг, сахароза – 116.6 мг, титана диоксид – 1.26 мг, желатин – 61.74 мг.

Состав чернил: краситель железа оксид черный, титана диоксид, шеллак.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

СКИНОРЕН (SKINOREN)

AZELAIC ACID

зарегистрировано
INTENDIS GmbH (Германия)
произведено
INTENDIS MANUFACTURING S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 15%*** от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, непрозрачный.

1 г

азелаиновая кислота (микронизированная) .. 150 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль, полисорбат 80, лецитин, полиакриловая кислота, триглицериды, натрия гидроксид, динатрия эдетат, бензойная кислота, вода очищенная.

5 г – тубы алюминиевые ламинированные (1) – пачки картонные.
15 г – тубы алюминиевые ламинированные (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые ламинированные (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые ламинированные (1) – пачки картонные.

✧ ***Крем для наружного применения 20%*** белого цвета, однородный, матовый.

1 г

азелаиновая кислота .... 200 мг

Вспомогательные вещества: бензойная кислота, макрогола глицерилстеарат, смесь глицерилстеарата, цетостеарилового спирта, цетилпальмитата и глицеридов жирных кислот кокосового масла, цетостеарил этилкапронат, пропиленгликоль, глицерол 85%, вода очищенная.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Скинорен Гель
Для лечения угревой болезни и розацеа
Гель для наружного применения 15%
BAYER
– 15%
– 30 г
– для наружного применения

Скинорен
Крем для лечения угревой болезни и гиперпигментации типа мелазмы
BAYER
– 20%
– 30 г
– для наружного применения

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения угрей. Азелаиновая кислота нормализует нарушенные процессы кератинизации в фолликулах сальных желез, уменьшает содержание свободных жирных кислот в липидах кожи и снижает ее жирность. Проявляет противомикробную активность в отношении Propionibacterium acnes и Staphylococcus epidermidis. Противовоспалительный эффект также обусловлен уменьшением метаболизма нейтрофилов и снижением выработки свободно-радикальных форм кислорода. Азелаиновая кислота оказывает зависящее от дозы и времени подавляющее воздействие на рост и жизнеспособность аномальных меланоцитов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После нанесения на кожу азелаиновая кислота практически не всасывается в системный кровоток (не более 3.6% при однократном нанесении 5 г геля или крема).

Выведение

Часть всосавшейся азелаиновой кислоты выводится почками в неизмененном виде, а часть в виде дикарбоновых кислот (C7, C5), образующихся из азелаиновой кислоты в результате бета-окисления.

ПОКАЗАНИЯ

- угревая болезнь (acne vulgaris);
- гиперпигментация, в т.ч. мелазма, хлоазма (для крема);
- розацеа (для геля).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования и продолжительность терапии устанавливают индивидуально. Препарат назначают **взрослым и детям старше 12 лет**.

Перед применением препарата кожу следует очистить водой или мягким очищающим косметическим средством, затем высушить.

Крем или гель наносят на пораженные участки кожи равномерно тонким слоем 2 раза/сут (утром и вечером) и слегка втирают. Препарат следует использовать в достаточном количестве, но не чрезмерно (приблизительно 2.5 см достаточно для всей поверхности лица). Препарат следует регулярно применять в течение всего курса лечения, длительность которого зависит от клинической картины заболевания и степени выраженности симптомов. При *угрях (acne vulgaris)* улучшение обычно наблюдается через 4 недели. Для получения наилучших результатов применение препарата следует продолжить в течение нескольких месяцев. Дополнительной защиты кожи от УФ-излучения во время лечения угревой болезни не требуется.

При *мелазме* препарат применяют в виде крема. Минимальная продолжительность терапии составляет 3 мес, для достижения лучших результатов следует регулярно пользоваться кремом Скинорен. Во время всего периода терапии мелазмы следует обязательно применять солнцезащитные кремы (UVB и UVA), чтобы предотвратить вызываемое воздействием солнца обострение заболевания и/или повторную пигментацию осветленных участков.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В начале лечения у небольшого числа пациентов может возникать местное раздражение, проявляющееся в виде гиперемии, шелушения, эритемы, жжения, зуда. В большинстве случаев эти симптомы не сильно выражены и проходят самостоятельно в течение нескольких дней в процессе лечения.

В очень редких случаях возможны кожные аллергические реакции (сыпь).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации возможно после консультации врача, однако следует избегать нанесения его на область молочных желез перед кормлением.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случаях раздражения кожи следует уменьшить количество однократного нанесения геля или крема или сократить частоту применения препарата до 1 раз/сут; при необходимости возможна кратковременная отмена препарата (на несколько дней).

Следует избегать попадания препарата в глаза и на раневые поверхности; при случайном контакте – немедленно промыть водой.

Дополнительной защиты кожи от УФ-излучения во время лечения Скиноремом не требуется.

Эпидермальные и смешанные эпидермально-дермальные типы мелазмы хорошо поддаются терапии кремом Скинорен. При дермальной мелазме крем Скинорен не эффективен. Для дифференциальной диагностики рекомендуют использовать лампу Вуда.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени сведений о передозировке не имеется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие препарата Скинорен с другими лекарственными препаратами до настоящего времени не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат в форме геля следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

Препарат в форме крема следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

СЛЕЗИН (SLEZIN)

HYPROMELLOSE, DEXTRAN 70

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли глазные*** в виде прозрачного, бесцветного раствора.

	1 мл
гипромеллоза	3 мг
декстран 70	1 мг

Вспомогательные вещества: глицерол – 2 мг, борная кислота – 3 мг, натрия тетрабората декагидрат – 350 мкг, калия хлорид – 1.2 мг, натрия хлорид – 6.2 мг, динатрия эдетата дигидрат – 500 мкг, бензалкония хлорид – 75 мкг, натрия гидроксида 1М раствор или хлористоводородной кислоты 1М раствор – до pH 7.4±0.1, вода очищенная – до 1 мл = 1.00645 г.

15 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – пачки картонные.

☆СМЕКТА® (SMECTA®)

DIOSMECTITE

зарегистрировано
IPSEN PHARMA (Франция)
произведено
BEAUFOUR IPSEN INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (апельсиновый)*** от серовато-белого до светлого серовато-желтого цвета, от слабого неспецифического до слабого ванильного запаха.

	1 пак.
смектит диоктаэдрический	3 г

Вспомогательные вещества: ароматизатор апельсиновый – 10 мг, ароматизатор ванильный – 50 мг, декстрозы моногидрат – 679 мг, натрия сахаринат – 21 мг.

3.76 г – пакетики бумажные ламинированные (10) – пачки картонные.

3.76 г – пакетики бумажные ламинированные (30) – пачки картонные.

✧ ***Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь (ванильный)*** от серовато-белого до светлого серовато-желтого цвета, от слабого неспецифического до слабого ванильного запаха.

	1 пак.
смектит диоктаэдрический	3 г

Вспомогательные вещества: ванилин – 4 мг, декстрозы моногидрат – 749 мг, натрия сахаринат – 7 мг.

3.76 г – пакетики бумажные ламинированные (10) – пачки картонные.

3.76 г – пакетики бумажные ламинированные (30) – пачки картонные.

смекта
смекта
IPSEN

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противодиарейный препарат, представляет собой алюмосиликат природного происхождения. Оказывает адсорбирующее действие.

смекта®
Смектит диоктаэдрический 3 г
30 пакетиков
смекта
IPSEN

смекта®
смектит диоктаэдрический 3 г
10 пакетиков
смекта
IPSEN

смекта®
смектит диоктаэдрический 3 г
30 пакетиков
при:
– острой
и хронической диареи
– изжоге
– вздутии
смекта
IPSEN

Стабилизирует слизистый барьер ЖКТ, образует поливалентные связи с гликопротеидами слизи, увеличивает количество слизи и улучшает ее цитопротекторные свойства (в отношении отрицательного действия ионов водорода соляной кислоты, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов).

Обладает селективными сорбционными свойствами, которые объясняются его дискоидно-кристаллической структурой; адсорбирует находящиеся в просвете ЖКТ бактерии, вирусы.

Смекта® в терапевтических дозах не влияет на моторику кишечника.

Диосмектит является рентгенопрозрачным и не окрашивает стул.

Алюминий в составе диосмектита не всасывается из ЖКТ, в т.ч. при заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся симптоматикой колита и колонопатии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Смекта® не абсорбируется. Выводится из организма в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- острая и хроническая диарея (аллергического, лекарственного генеза; при нарушении режима питания и качественного состава пищи);
- диарея инфекционного генеза (в составе комплексной терапии);
- симптоматическое лечение изжоги, вздутия и дискомфорта в животе и других симптомов диспепсии, сопровождающих заболевания органов ЖКТ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Острая диарея

Взрослым рекомендуется применять 6 пакетиков в сутки.

Детям в возрасте до 1 года – по 2 пакетика/сут в течение 3 дней, затем 1 пакетик/сут; **детям старше 1 года** – 4 пакетика/сут в течение 3 дней, затем – 2 пакетика/сут.

Другие показания

Взрослым назначают по 3 пакетика/сут.

Детям в возрасте до 1 года – 1 пакетик/сут, **в возрасте 1-2 лет** – 1-2 пакетика/сут; **старше 2 лет** – 2-3 пакетика/сут.

Рекомендуется курс лечения 3-7 дней.

При *эзофагите* препарат Смекта® следует принимать внутрь после еды, при других показаниях – между приемами пищи.

Правила приема препарата

Для **взрослых** содержимое пакетиков растворяют в 1/2 стакана воды, постепенно высыпая порошок и равномерно его размешивая. Назначенную дозу распределяют на 3 приема в течение дня.

Для **детей** содержимое пакетиков растворяют в детской бутылочке (50 мл) и распределяют на несколько приемов в течение дня или перемешивают с каким-либо полужидким продуктом (каша, пюре, компот, детское питание).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: в клинических исследованиях редко – запор (слабо выражен, проходил после коррекции дозы препарата).

Аллергические реакции: в рутинной практике очень редко – крапивница, сыпь, зуд, отек Квинке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кишечная непроходимость;
- непереносимость фруктозы, синдром нарушенного всасывания глюкозы-галактозы;
- недостаточность сахаразы-изомальтазы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Смекта® разрешен к применению при беременности и в период лактации по показаниям. Коррекция режима дозирования не требуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми хроническими запорами в анамнезе.

Взрослым терапию препаратом Смекта® в комплексе с мерами по регидратации назначают в случае необходимости.

Комплекс мер по регидратации назначается в зависимости от течения заболевания, возраста и особенностей пациента.

Интервал между приемом Смекты и других лекарственных средств должен составлять 1-2 ч.

Использование в педиатрии

У детей с острой диареей препарат следует применять в комплексе с мерами по регидратации.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Сведения отсутствуют.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Возможен выраженный запор или безоар.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Смекта® может уменьшать скорость и степень абсорбции других лекарственных средств. Не рекомендуется принимать препарат одновременно с другими лекарственными средствами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ИПСЕН ФАРМА
Московское представительство
109147 Москва, Таганская ул. 19
Тел.: (495) 258-54-00; Факс: (495) 258-54-01

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

СНУП® (SNUP)

XYLOMETAZOLINE

зарегистрировано
STADA Arzneimittel AG (Германия)
произведено
Ursapharm Arzneimittel GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный 0.05%*** в виде бесцветного прозрачного раствора.

	1 мл
ксилометазолина гидрохлорид	500 мкг

Вспомогательные вещества: вода морская – 250 мг, калия дигидрофосфат – 450 мкг, вода очищенная – 754.35 мг.

15 мл (150 доз) – флаконы полиэтиленовые (1) с распылительным клапаном (3К система) – пачки картонные.

✧ ***Спрей назальный 0.1%*** в виде бесцветного прозрачного раствора.

	1 мл
ксилометазолина гидрохлорид	1 мг

Вспомогательные вещества: вода морская – 250 мг, калия дигидрофосфат – 450 мкг, вода очищенная – 753.85 мг.

15 мл (150 доз) – флаконы полиэтиленовые (1) с распылительным клапаном (3К система) – пачки картонные.

☆СОЛИАН® (SOLIAN®) таблетки

AMISULPRIDE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с делительной риской на одной стороне и гравировкой "AMI 100" – на другой.

	1 таб.
амисульприд	100 мг

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия (натрия амилопектина гликолат) (тип А) – 24 мг, лактозы моногидрат – 69.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 36 мг, гипромеллоза – 6.8 мг, магния стеарат – 3.6 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с делительной риской на одной стороне и гравировкой "AMI 200" – на другой.

	1 таб.
амисульприд	200 мг

Вспомогательные вещества: карбоксиметилцеллюлоза натрия (натрия амилопектина гликолат) (тип А) – 48 мг, лактозы моногидрат – 139.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 72 мг, гипромеллоза – 13.6 мг, магния стеарат – 7.2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

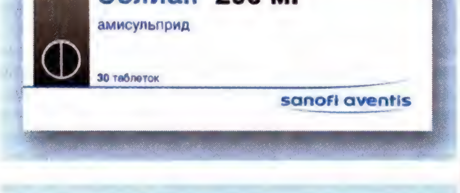
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "AMI 400" и линией разлома между "AMI" и "400" на одной стороне.

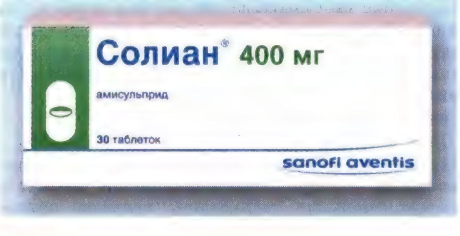
	1 таб.
амисульприд	400 мг

Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия (натрия амилопектина гликолат) (тип А) – 70 мг, лактозы моногидрат – 130.25 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 70 мг, гипромеллоза – 19.25 мг, магния стеарат – 10.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 3.2 мг, макрогола стеарат – 0.8 мг, титана диоксид (E171) – 2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.





ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотический препарат (нейролептик).

Амисульприд является антипсихотическим препаратом из группы замещенных бензамидов. Фармакодинамический профиль амисульприда обусловлен селективной и преимущественной аффинностью к допаминергическим рецепторам лимбической системы подтипов D_2 и D_3. Амисульприд не имеет аффинности к серотониновым и другим нейрорецепторам, таким как гистаминовые, холинергические и адренергические рецепторы.

В исследованиях на животных было показано, что при использовании в высоких дозах амисульприд в большей степени блокирует допаминергические нейроны мезолимбической системы, чем аналогичные нейроны в системе стриатума. Этой специфической аффинностью объясняется, по-видимому, преобладание антипсихотических эффектов амисульприда над его экстрапирамидными эффектами.

При использовании в низких дозах амисульприд преимущественно блокирует пресинаптические D_2 и D_3 допаминергические рецепторы, чем может объясняться его положительное влияние на негативные симптомы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь отмечаются два пика абсорбции амисульприда: один достигается через 1 ч, а второй – между 3 и 4 ч после приема. После приема препарата в дозе 50 мг C_{max} амисульприда в плазме, соответствующие этим пикам, составляют 39±3 нг/мл и 54±4 нг/мл. Абсолютная биодоступность 48%.

Богатая углеводами пища достоверно снижает AUC, T_{max} и C_{max} амисульприда, в то время как богатая жирами пища изменений вышеуказанных фармакокинетических показателей не вызывает. Однако значение этих наблюдений в повседневной клинической практике неизвестно.

Распределение

V_d равен 5.8 л/кг. В связи с низкой степенью связывания с белками плазмы (16%) не ожидается взаимодействия амисульприда с другими препаратами на уровне связывания с белком. При курсовом применении кумуляции амисульприда не происходит, и его фармакокинетика не изменяется.

Метаболизм и выведение

Амисульприд незначительно метаболизируется в печени (около 4%). Идентифицированы два неактивных метаболита. При приеме внутрь $T_{1/2}$ амисульприда составляет приблизительно 12 ч. Выводится с мочой в неизмененном виде. Почечный клиренс составляет примерно 330 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$ у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется, но системный клиренс уменьшается с коэффициентом от 2.5 до 3. AUC амисульприда при почечной недостаточности легкой степени увеличивается вдвое, а при почечной недостаточности средней степени тяжести – почти десятикратно. Опыт применения препарата при почечной недостаточности является ограниченным, отсутствуют данные по применению амисульприда в дозе, превышающей 50 мг. Амисульприд практически не выводится с помощью гемодиализа.

В связи с тем, что амисульприд незначительно метаболизируется в печени, при печеночной недостаточности накопления препарата не ожидается, поэтому снижения его доз не требуется.

При сравнении фармакокинетических показателей пациентов в возрасте старше 65 лет с таковыми у пациентов более молодого возраста установлено, что после однократного приема внутрь амисульприда в дозе 50 мг значения C_{max}, $T_{1/2}$ и AUC выше на 10-30%. Данные по показателям фармакокинетики у пациентов пожилого возраста при курсовом приеме амисульприда отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ

- острая и хроническая шизофрения, сопровождающаяся продуктивной (в т.ч. бред, галлюцинации, расстройства мышления) и/или негативной симптоматикой (в т.ч. аффективная уплощенность, потеря эмоциональных и социальных связей), в т.ч. у пациентов с преобладанием негативной симптоматики.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Обычно, если суточная доза не превышает 400 мг, препарат можно принимать 1 раз/сут, если суточная доза превышает 400 мг, то ее следует делить на 2 приема.

При *преобладании негативной симптоматики* рекомендуемая суточная доза варьирует от 50 до 300 мг (в среднем – 100 мг/сут). Подбор доз следует проводить индивидуально. Если доза составляет менее 200 мг, следует принимать таблетки Солиан® 100 мг или 200 мг.

При *смешанных эпизодах с негативной и продуктивной симптоматикой* дозы следует подбирать так, чтобы обеспечить оптимальный контроль над продуктивными симптомами: в среднем от 400 мг до 800 мг/сут. Поддерживающее лечение следует устанавливать индивидуально на уровне минимальных эффективных доз (в зависимости от реакции пациента).

При *острых психотических эпизодах* в начале лечения рекомендуемая доза составляет от 400 до 800 мг/сут. Максимальная суточная доза не должна превышать 1200 мг. Для поддерживающей терапии подобранная доза сохраняется или корректируется в зависимости от реакции пациента. Во всех случаях поддерживающие дозы следует устанавливать индивидуально на уровне минимально эффективных доз.

При **почечной недостаточности** дозу для пациентов с **КК от 30 до 60 мл/мин** следует снизить наполовину, при **КК от 10 до 30 мл/мин** – в три раза. В связи с отсутствием данных по применению препарата у **пациентов с КК <10 мл/мин** применение амисульприда у этой группы пациентов противопоказано.

В связи с тем, что препарат слабо метаболизируется в печени, снижения его дозы при **печеночной недостаточности** не требуется.

Пациентам пожилого возраста Солиан® следует назначать с особой осторожностью.

Эффективность и безопасность применения амисульприда у детей и подростков в возрасте до 15 лет не установлены. Имеются ограниченные данные по применению амисульприда у подростков при шизофрении, поэтому применение препарата у **пациентов от 15 до 18 лет** не рекомендуется, применение препарата у **детей и подростков в возрасте до 15 лет** противопоказано.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты представлены в соответствии со следующей градацией частоты их возникновения: очень часто (≥10%), часто (≥1%, <10%), нечасто (≥0.1%, <1%), редко (≥0.01%, <0.1%), очень редко, включая отдельные сообщения (<0.01%), неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным).

Ниже перечислены побочные эффекты, наблюдавшиеся в контролируемых клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата. Следует отметить, что в некоторых случаях весьма затруднительно отдифференцировать побочные эффекты от симптомов основного заболевания.

Со стороны нервной системы

Очень часто – экстрапирамидные симптомы (тремор, ригидность, гипокинезия, гиперсаливация, акатизия, дискинезия), которые обычно бывают умеренно выраженными при применении в оптимальных дозах и частично обратимыми при добавлении антихолинергических противопаркинсонических препаратов без прекращения лечения амисульпридом. Частота возникновения экстрапирамидных симптомов зависит от дозы. Поэтому у пациентов с преимущественно негативными симптомами, принимающих амисульприд в дозе 50-300 мг, частота возникновения экстрапирамидных расстройств является очень низкой.

Часто – бессонница, чувство тревоги, ажитация, нарушение оргазма, дневная сонливость; острые дистонии (спастическая кривошея, окулоригидные кризы, тризм), обратимые при добавлении антихолинергических противопаркинсонических препаратов без прекращения лечения амисульпридом.

Нечасто – приступы судорог; поздние дискинезии, характеризующиеся ритмичными, непроизвольными движениями языка и/или мимических мышц, возникающие обычно после длительного применения препарата. Антихолинергические противопаркинсонические препараты в этих случаях неэффективны или могут усиливать симптоматику.

Неизвестная частота – злокачественный нейролептический синдром.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, рвота, сухость во рту; нечасто – увеличение активности печеночных ферментов, главным образом трансаминаз.

Со стороны эндокринной системы: часто – повышение концентрации пролактина в плазме крови (обратимое после отмены препарата), которое может вызвать галакторею, аменорею, гинекомастию, боли в молочных железах, эректильную дисфункцию; увеличение массы тела; нечасто – гипергликемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – снижение АД; нечасто – брадикардия; неизвестная частота – удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, такие как полиморфная желудочковая тахикардия типа "пируэт", которая может переходить в фибрилляцию желудочков и приводить к остановке сердца и внезапной смерти, венозные тромбоэмболические осложнения, включая тромбоэмболию легочной артерии, иногда фатальную, и тромбоз глубоких вен.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции; неизвестная частота – ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны системы кроветворения: неизвестная частота – лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сопутствующие пролактинзависимые опухоли (в т.ч. пролактинома гипофиза, рак молочных желез);
- феохромоцитома;
- почечная недостаточность тяжелой степени с КК<10 мл/мин (отсутствие клинического опыта);
- комбинированное применение с агонистами допаминовых рецепторов (в т.ч. каберголин, хинаголид), за исключением пациентов с болезнью Паркинсона;
- комбинированное применение с леводопой, амантадином, апоморфином, бромокриптином, энтакапоном, лизуридом, перголидом, пирибедилом, прамипексолом, ропинеролом, селегилином;
- комбинированное применение с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие нарушений ритма, включая потенциально опасную для жизни полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт", такими как антиаритмические средства IA класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), другие лекарственные препараты (бепридил, цизаприд, метадон, сультоприд, тиоридазин, дифеманила метилсульфат, эритромицин для в/в введения, спирамицин для в/в введения, мизоластин, винкамин для в/в введения, галофантрин, лумефантрин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, пентамидин);
- детский возраст до 18 лет;
- период лактации (грудное вскармливание);
- врожденная галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы или галактозы, дефицит лактазы;
- повышенная чувствительность к амисульприду и другим компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов*:*

- с предрасполагающими факторами развития тяжелых желудочковых аритмий, включая потенциально угрожающую жизни желудочковую тахикардию типа "пируэт" (torsade des pointes) (амисульприд способен дозозависимо удлинять интервал QT и увеличивать риск развития тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт" (torsade des pointes);
- с врожденным удлиненным интервалом QT;
- с приобретенным удлинением интервала QT (при комбинировании с препаратами, увеличивающими продолжительность интервала QT_c, за исключением указанных в разделе "Противопоказания";
- с брадикардией менее 55 уд./мин;
- с электролитными расстройствами, включая гипокалиемию;
- получающих сопутствующую терапию препаратами, способными вызывать гипокалиемию, выраженную брадикардию менее 55 уд./мин, замедлять внутрисердечную проводимость;
- с почечной недостаточностью, т.к. имеется риск кумуляции препарата, а опыт его применения при почечной недостаточности является ограниченным;
- у пациентов пожилого возраста, т.к. имеется повышенная предрасположенность к снижению АД и развитию чрезмерного седативного эффекта;
- у пациентов пожилого возраста с деменцией;
- с факторами риска развития инсульта;
- с эпилепсией, т.к. амисульприд может снижать порог судорожной готовности;
- с факторами риска развития тромбоэмболии;
- с болезнью Паркинсона, т.к. амисульприд, как и другие антидопаминергические препараты, может усиливать проявления болезни Паркинсона;
- с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета (т.к. некоторые атипичные нейролептики, включая амисульприд, могут вызывать повышение концентрации глюкозы в крови).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения амисульприда при беременности не установлена. Следовательно, применение препарата при беременности не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

У новорожденных, которые подвергались внутриутробному воздействию антипсихотических препаратов, включая Солиан®, во время III триместра беременности, существует риск развития после рождения нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы или синдром отмены, которые могут варьировать по тяжести и продолжительности. Сообщалось о развитии возбуждения, мышечного гипертонуса, мышечной гипотонии, тремора, сонливости, дыхательных расстройств или затруднений при грудном вскармливании. Поэтому такие новорожденные должны находиться под постоянным медицинским наблюдением.

Неизвестно, выделяется ли амисульприд с грудным молоком, поэтому применение препарата в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

По данным контролируемого двойного слепого исследования по сравнению амисульприда и галоперидола у пациентов с острой шизофренией (191 пациент) при применении амисульприда наблюдалось достоверно большее уменьшение вторичных негативных симптомов. По данным клинических исследований при применении амисульприда наблюдалась достоверно меньшая частота возникновения экстрапирамидных симптомов, чем при применении галоперидола. Как и при применении других нейролептиков, при применении амисульприда (особенно в высоких дозах) может развиться злокачественный нейролептический синдром, потенциально фатальное осложнение, характеризующееся гипертермией, ригидностью мышц, вегетативными расстройствами, повышенной концентрацией КФК. При развитии гипертермии, особенно на фоне применения нейролептиков в высоких дозах, все антипсихотические препараты, включая амисульприд, следует отменить.

Следует соблюдать осторожность при назначении антидопаминергических средств и, в частности, амисульприда при болезни Паркинсона, т.к. при его назначении возможно ухудшение течения этого заболевания. У пациентов с болезнью Паркинсона амисульприд следует применять только в случае, если невозможно избежать его применения. Если пациенту, с болезнью Паркинсона, получающему агонисты допаминовых рецепторов, необходимо лечение амисульпридом, то агонисты допаминовых рецепторов следует отменять постепенно (путем постепенного снижения дозы до полной их отмены), т.к. резкая отмена может привести к развитию злокачественного нейролептического синдрома.

Для коррекции экстрапирамидных симптомов, возникших на фоне лечения амисульпридом, следует применять м-холиноблокаторы центрального действия (а не агонисты допаминовых рецепторов).

В связи с тем, что амисульприд вызывает дозозависимое увеличение продолжительности интервала QT, при его применении увеличивается риск развития пароксизмальных тахикардий, включая потенциально опасную для жизни полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт". Поэтому, если позволяет состояние пациента, перед началом применения амисульприда рекомендуется провести ЭКГ и исследовать электролитный состав крови, выявить и по возможности скорректировать факторы, которые могут способствовать возникновению таких опасных нарушений

ритма (брадикардия <55 уд./мин, гипокалиемия, гипомагниемия, врожденный или приобретенный удлиненный интервал QT, одновременный прием препаратов, способных вызывать выраженную брадикардию (<55 уд./мин), гипокалиемию, замедление внутрисердечной проводимости, увеличивать продолжительность интервала QT).

Во время лечения амисульпридом не следует принимать алкоголь и содержащие этанол препараты.

Вследствие способности препарата понижать порог судорожной готовности, при применении амисульприда пациентами с эпилепсией следует проводить тщательное клиническое и, по возможности, электроэнцефалографическое наблюдение.

Некоторые атипичные нейролептики, включая амисульприд, могут вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета при применении амисульприда следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

У пациентов пожилого возраста амисульприд, как и другие нейролептики, следует применять с особой осторожностью из-за возможного риска артериальной гипотензии или чрезмерного седативного эффекта.

В рандомизированных клинических исследованиях в сравнении с плацебо, проведенных у группы пациентов пожилого возраста с деменцией, получавших лечение некоторыми атипичными антипсихотическими препаратами наблюдалось троекратное увеличение риска развития цереброваскулярных событий (острых нарушений мозгового кровообращения). Механизм такого увеличения риска не известен. Нельзя исключить увеличение такого риска при применении других антипсихотических препаратов или у других групп пациентов.

Амисульприд следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития инсульта.

У пациентов пожилого возраста с психозами, связанными с деменцией, при лечении антипсихотическими препаратами наблюдалось повышение риска наступления смерти. Анализ 17-ти плацебо-контролируемых исследований (средней продолжительностью более 10 недель) показал, что большинство пациентов, принимавших атипичные антипсихотические препараты, имели в 1.6-1.7 раз больший риск смерти, чем пациенты, принимавшие плацебо. Хотя причины смерти в клинических исследованиях с атипичными антипсихотическими препаратами варьировали, большинство причин смертей было или сердечно-сосудистыми (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть), или инфекционным (например, пневмония) по природе. Наблюдательные исследования подтвердили, что подобно лечению атипичными антипсихотическими средствами, лечение обычными антипсихотическими средствами также может увеличивать смертность. Степень, до которой увеличение смертности может быть обусловлена антипсихотическими препаратами, а не некоторыми особенностями пациентов, не ясна.

При резком прекращении приема нейролептиков в высоких терапевтических дозах были описаны случаи развития синдрома отмены. При применении амисульприда сообщалось о возникновении непроизвольных двигательных расстройств, таких как акатизия, нарушение мышечного тонуса и дискинезия. Поэтому рекомендуется постепенное снижение дозы при отмене амисульприда.

При применении антипсихотических препаратов наблюдались случаи венозных тромбоэмболических осложнений, иногда фатальных. Поэтому амисульприд следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Выведение амисульприда осуществляется почками. При нарушении функции почек дозы препарата следует снижать.

При применении антипсихотических препаратов, включая Солиан®, наблюдались лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз. Необъяснимые инфекции или лихорадка могут быть проявлением нарушений со стороны крови и потребовать немедленного обследования.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует информировать пациентов, особенно являющихся водителями транспортных средств или занимающихся другими потенциально опасными видами деятельности, о возможности появления у них сонливости и снижения скорости психомоторных реакций во время применения амисульприда, особенно в начале лечения, т.к. это может быть опасным при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление известных фармакологических эффектов препарата (в т.ч. сонливость, седативный эффект, артериальная гипотензия, экстрапирамидные симптомы, кома). Имелись сообщения о смертельных исходах при передозировке, главным образом, при комбинации с другими психотропными средствами. Следует иметь в виду, что явления передозировки могут возникать в случаях ошибочного приема дополнительных доз препарата или одновременного приема других препаратов.

Лечение: следует контролировать и поддерживать основные жизненные функции организма вплоть до полного выхода пациента из состояния передозировки. Обязательным является проведение ЭКГ-мониторирования, т.к. существует риск удлинения интервала QT и развития опасных для жизни нарушений ритма. В случае появления серьезных экстрапирамидных симптомов следует применять м-холиноблокаторы центрального действия. Т.к. выведение амисульприда при помощи гемодиализа является незначительным, то для его выведения при передозировке применение гемодиализа является нецелесообразным. Специфического антидота для амисульприда не существует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

Одновременное применение с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать пароксизмальные тахикардии, включая потен-

циально летальную полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт":
- антиаритмические препараты IA класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- бепридил, цизаприд, метадон, сультоприд, тиоридазин, дифеманила метилсульфат, эритромицин (в/в), спирамицин (в/в), мизоластин, винкамин (в/в), галофантрин, лумефантрин, спарфлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин, пентамидин.

Повышается риск развития пароксизмальных тахикардий, включая потенциально летальную полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт" при одновременном применении:
- с агонистами допаминовых рецепторов (каберголин, хинаголид) при их использовании не для лечения болезни Паркинсона (взаимный антагонизм эффектов агонистов допаминовых рецепторов и нейролептиков; допаминергические агонисты могут вызывать или усиливать психотическую симптоматику, амисульприд может усиливать симптомы болезни Паркинсона);
- с леводопой (реципрокный антагонизм эффектов леводопа и нейролептиков).

Нерекомендуемые комбинации

Не рекомендуется одновременное применение с препаратами, увеличивающими риск возникновения потенциально летальной полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт":
- препараты, вызывающие брадикардию (бета-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, клонидин, гуанфацин, препараты дигиталиса, донепезил, ривастигмин, такрин, амбенония хлорид, галантамин, пиридостигмина бромид, неостигмина бромид);
- препараты, вызывающие гипокалиемию (вызывающие гипокалиемию диуретики, симулирующие перистальтику кишечника слабительные, амфотерицин B для в/в введения, ГКС, тетракозактидами) – следует обязательно восстанавливать потери калия и поддерживать нормальный уровень калия в крови;
- некоторые нейролептики (галоперидол, пимозид, пипотиазин, сертиндол, хлорпромазин, левомепромазин, циамемазин, сультоприд, сульпирид, тиаприд, вералиприд, дроперидол), имипраминовые антидепрессанты, препараты лития, противогрибковые препараты из группы азолов.

Не рекомендуется одновременное применение с этанолом, т.к. амисульприд усиливает центральные эффекты этанола, а этанол усиливает седативное действие нейролептиков.

При одновременном применении с агонистами допаминовых рецепторов (амантадин, апоморфин, бромокриптин, энтакапон, лизурид, перголид, пирибедил, прамипексол, ропинирол, селегилин) в результате взаимного антагонизма возможно развитие или усиление психотической симптоматики. Амисульприд может усиливать симптомы болезни Паркинсона.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При одновременном применении со средствами, угнетающими ЦНС (производные морфина (анальгетики, противокашлевые препараты), барбитураты, бензодиазепины, небензодиазепиновые анксиолитики, снотворные препараты, антидепрессанты с седативным эффектом (амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тримипрамин), блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов с седативным эффектом, антигипертензивные средства центрального действия (клонидин), нейролептики, баклофен, талидомид, пизотифен) отмечается выраженное усиление угнетающего действия на ЦНС, дополнительное снижение концентрации внимания, что создает большую опасность для водителей транспорта и лиц, работающих с механизмами.

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами, включая бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол) возрастает риск развития артериальной гипотензии, в частности ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре ниже 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

☆СОЛИАН® (SOLIAN®)

AMISULPRIDE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
UNITHER LIQUID MANUFACTURING (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для приема внутрь в виде прозрачной жидкости от желтого до коричневато-желтого цвета с запахом карамели.

	100 мл
амисульприд	10 г

Вспомогательные вещества: Гесвит® – 4 г (содержит натрия сахаринат (75-85%), глюкуролактон (15-20%), натрия глюконат (<5%)), 3 М раствор хлористоводородной кислоты – до pH 4.5-6.5 (около 8.4 мл), метилпарагидроксибензоат – 0.1 г, пропилпарагидроксибензоат – 0.05 г, калия сорбат – 0.2 г, ароматизатор карамельный – 1 г, вода – до 100 мл.

60 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Солиан®
100 мг/мл
амисульприд
Раствор для приёма внутрь
60 мл
SANOFI

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Амисульприд является антипсихотическим препаратом из группы замещенных бензамидов. Фармакодинамический профиль амисульприда обусловлен селективной и преимущественной аффинностью к подтипам D_2 и D_3-допаминовых рецепторов лимбической системы. Амисульприд не имеет аффинности к серотониновым и другим нейрорецепторам, таким как гистаминовые, холинергические и адренергические рецепторы.

В исследованиях на животных было показано, что при применении в высоких дозах амисульприд в большей степени блокирует допаминергические нейроны мезолимбической системы, чем аналогичные нейроны в системе стриатума. Этой специфической аффинностью объясняется, по-видимому, преобладание антипсихотических эффектов амисульприда над его экстрапирамидными эффектами.

При применении в низких дозах амисульприд преимущественно блокирует пресинаптические D_2 и D_3-допаминовые рецепторы, чем может объясняться его положительное влияние на негативные симптомы.

По данным контролируемого двойного-слепого исследования по сравнению амисульприда и галоперидола у пациентов с острой шизофренией (191 пациент) при применении амисульприда наблюдалось достоверно большее уменьшение вторичных негативных симптомов. По данным клинических исследований при применении амисульприда наблюдалась достоверно меньшая частота возникновения экстрапирамидных симптомов, чем при применении галоперидола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

У амисульприда отмечаются два абсорбционных пика: один достигается быстро, через час, а второй – между 3 и 4 часом после приема препарата. Соответствующие концентрации в плазме после приема препарата в дозе 50 мг составляют 39±3 нг/мл и 54±4 нг/мл, соответственно.

Богатая углеводами пища достоверно снижает AUC, T_{max} в плазме крови саму C_{max} амисульприда в плазме крови, в то время как богатая жирами пища изменений вышеуказанных фармакокинетических показателей не вызывает. Однако значение этих наблюдений в повседневной клинической практике неизвестно.

Распределение

V_d равен 5.8 л/кг. В связи с низкой степенью связывания с белками плазмы (16%) не ожидается взаимодействия амисульприда с другими препаратами на уровне связи с белком. Абсолютная биодоступность составляет 48%.

Метаболизм

Амисульприд незначительно метаболизируется в печени (около 4%), идентифицированы два неактивных метаболита. При курсовом приеме накопления амисульприда не происходит, и его фармакокинетика не изменяется.

Выведение

При приеме внутрь $T_{1/2}$ амисульприда составляет приблизительно 12 ч. Амисульприд выводится с мочой в неизмененном виде. Почечный клиренс составляет примерно 330 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$ у пациентов с почечной недостаточностью не изменяется, но системный клиренс уменьшается в 2.5-3 раза. AUC амисульприда при почечной недостаточности легкой степени увеличивается вдвое, а при почечной недостаточности средней степени тяжести – почти десятикратно. Опыт применения препарата при почечной недостаточности является ограниченным, отсутствуют данные по применению амисульприда в дозе, превышающей 50 мг. Амисульприд практически не выводится с помощью гемодиализа.

В связи с тем, что амисульприд незначительно метаболизируется в печени, при печеночной недостаточности накопления препарата не ожидается, поэтому снижения его доз не требуется.

При сравнении фармакокинетических показателей пациентов старше 65 лет с таковыми у пациентов более молодого возраста установлено, что у пациентов пожилого возраста после однократного приема внутрь амисульприда в дозе 50 мг значения C_{max}, $T_{1/2}$ и AUC выше на 10-30%. Данные по показателям фармакокинетики у пациентов пожилого возраста при курсовом приеме амисульприда отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ

- шизофрения: острые или хронические шизофренические расстройства с продуктивной симптоматикой (бред, галлюцинации, расстройства мышления) и/или негативной симптоматикой (уплощение аффекта, потеря эмоциональных и социальных связей), включая пациентов с преобладанием негативной симптоматики.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для приема внутрь.

Для того чтобы открыть флакон с устройством "защита от детей" необходимо надавить на крышку флакона и провернуть ее. Назначенная доза набирается с помощью шприца (1 мл содержит 100 мг амисульприда).

Обычно, если суточная доза не превышает 400 мг, препарат можно принимать 1 раз/сут, если же суточная доза превышает 400 мг, то следует разделить ее на 2 приема.

При преобладании негативной симптоматики рекомендуется назначение амисульприда в дозе от 50 мг/сут до 300 мг/сут (в среднем в дозе 100 мг/сут). Подбор дозы должен проводиться индивидуально.

При смешанных эпизодах с продуктивной и негативной симптоматикой дозы следует подбирать так, чтобы обеспечить оптимальный контроль над продуктивными симптомами, в среднем они составляют от 400 мг до 800 мг. Поддерживающее лечение следует устанавливать индивидуально на уровне минимальных эффективных доз (в зависимости от реакции пациента).

При острых психотических эпизодах возможно начинать лечение путем в/м введения препарата в течение нескольких дней в максимальной дозе 400 мг/сут с последующим переходом на прием препарата внутрь. Для приема внутрь применяются дозы от 400 до 800 мг. Максимальная доза не должна превышать 1200 мг/сут. Для поддерживающей терапии подобранная доза сохраняется или корректируется в зависимости от реакции пациента. Во всех случаях поддерживающие дозы следует устанавливать индивидуально на уровне минимально эффективных доз.

Особые группы пациентов

Клинический опыт применения препарата у пациентов с нарушениями функции почек является ограниченным. Выведение амисульприда осуществляется через почки. При **почечной недостаточности с КК 30-60 мл/мин** дозу следует снижать наполовину, а для пациентов с **КК от 10 до 30 мл/мин** – в 3 раза.

В связи с отсутствием данных по применению препарата у **пациентов с КК <10 мл/мин**, применение амисульприда у этой группы пациентов противопоказано.

В связи с тем, что препарат слабо метаболизируется в печени, снижения его дозы при **печеночной недостаточности** не требуется.

Эффективность и безопасность применения амисульприда у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлены. Имеются ограниченные данные по применению амисульприда у подростков при шизофрении. У детей и подростков в возрасте до 18 лет применение амисульприда противопоказано.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень частые (≥10%), частые (≥1%, <10%); нечастые (≥0.1%, <1%); редкие (≥0.01%, <0.1%) и очень редкие, включая отдельные сообщения (<0.01%), неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости нежелательных эффектов не представляется возможным).

Ниже перечислены побочные эффекты, наблюдавшиеся в контролируемых клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении препарата. Следует отметить, что в некоторых случаях весьма затруднительно отдифференцировать побочные эффекты от симптомов основного заболевания.

Со стороны ЦНС

Очень частые – экстрапирамидные симптомы (тремор, ригидность, гипокинезия, гиперсаливация, акатизия, дискинезия). Эти симптомы обычно бывают умеренно выраженными при применении препарата в оптимальных дозах и частично обратимыми при добавлении антихолинергических противопаркинсонических препаратов без прекращения лечения амисульпридом. Частота возникновения экстрапирамидных симптомов зависит от дозы. Поэтому у пациентов с преимущественно негативными симптомами, принимающих амисульприд в дозе 50-300 мг, частота возникновения экстрапирамидных расстройств является очень низкой. По данным клинических исследований при применении амисульприда наблюдалась достоверно меньшая частота возникновения экстрапирамидных симптомов, чем при применении галоперидола.

Частые – бессонница, чувство тревоги, ажитация, нарушения оргазма; острые дистонии (спастическая кривошея, окулогирные кризы, тризм), обратимые при добавлении антихолинергических противопаркинсонических препаратов без прекращения лечения амисульпридом, дневная сонливость.

Нечастые – поздние дискинезии характеризующиеся ритмичными, непроизвольными движениями преимущественно языка, и/или мышц лица, возникающие обычно после длительного приема препарата, приступы судорог. Антихолинергические противопаркинсонические препараты в этих случаях не эффективны или могут усиливать симптоматику.

Неизвестная частота – злокачественный нейролептический синдром, который является потенциально летальным осложнением.

Со стороны пищеварительной системы: частые – запор, тошнота, рвота, сухость во рту; нечастые – увеличение активности печеночных ферментов, главным образом, трансаминаз в крови.

Со стороны эндокринной системы: частые – амисульприд вызывает увеличение плазменных концентраций пролактина, обратимое после отмены препарата. Это может приводить к возникновению галактореи, аменореи, гинекомастии, болей в молочных железах и эректильной дисфункции.

Метаболические нарушения: частые – увеличение массы тела; нечастые – гипергликемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: частые – снижение АД; нечастые – брадикардия; неизвестная частота – удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма (такие как полиморфная желудочковая тахикардия типа "пируэт", которая может переходить в фибрилляцию желудочков и приводить к остановке сердца и внезапной смерти), тромбоэмболии (включая тромбоэмболию легочной артерии, иногда с летальным исходом), тромбоз глубоких вен.

Со стороны иммунной системы: нечастые – аллергические реакции; неизвестная частота – ангионевротический отек и крапивница.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: неизвестная частота – лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сопутствующие пролактинзависимые опухоли, например, пролактинома гипофиза и рак молочной железы;
- диагностированная феохромоцитома, подозрение на феохромоцитому;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (отсутствие клинического опыта применения);
- период лактации (грудного вскармливания);
- почечная недостаточность тяжелой степени с КК <10 мл/мин (отсутствие клинического опыта);
- сопутствующая терапия каберголином, хинаголидом;
- сопутствующая терапия леводопой;
- сопутствующая терапия препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать развитие нарушений ритма, включая потенциально опасную для жизни желудочковую тахикардию типа "пируэт": антиаритмические препараты IA класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид); другие лекарственные препараты (бепридил, цизаприд, метадон, сультоприд, тиоридазин, дифеманила метилсульфат, вводимый в/в эритромицин, вводимый в/в спирамицин, мизоластин, вводимый в/в винкамин, галофантрин, лумефантрин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, пентамидин и др.);
- повышенная чувствительность к амисульприду или к другим компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат у пациентов*:*

- с предрасполагающими факторами развития тяжелых желудочковых аритмий, включая потенциально угрожающую жизни желудочковую тахикардию типа "пируэт" (амисульприд способен дозозависимо удлинять интервал QT и увеличивать риск развития тяжелых желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа "пируэт";
- с врожденным удлиненным интервалом QT;
- с приобретенным удлинением интервала QT (при комбинировании с препаратами, увеличивающими продолжительность интервала QT_c, за исключением указанных в разделе "Противопоказания";
- с брадикардией менее 55 уд./мин;
- с электролитными расстройствами, включая гипокалиемию;
- получающих сопутствующую терапию препаратами, способными вызывать гипокалиемию, выраженную брадикардию менее 55 уд./мин, замедлять внутрисердечную проводимость;
- с почечной недостаточностью, т.к. имеется риск кумуляции препарата, а опыт его применения при почечной недостаточности является ограниченным;
- у пациентов пожилого возраста, т.к. имеется повышенная предрасположенность к снижению АД и развитию чрезмерного седативного эффекта;
- у пациентов пожилого возраста с деменцией;
- с факторами риска развития инсульта;
- с эпилепсией, т.к. амисульприд может снижать порог судорожной готовности;
- с факторами риска развития тромбоэмболии;
- с болезнью Паркинсона, т.к. амисульприд, как и другие антидопаминергические препараты, может усиливать проявления болезни Паркинсона;
- с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета (т.к. некоторые атипичные нейролептики, включая амисульприд, могут вызывать повышение концентрации глюкозы в крови).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения амисульприда при беременности не установлена. Поэтому не рекомендуется применять препарат при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

У новорожденных, подвергавшихся внутриутробному воздействию нейролептиков, включая Солиан®, в III триместре беременности, существует риск развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидный синдром или синдром отмены, которые могут варьировать по тяжести и продолжительности после родов. Сообщалось о развитии возбуждения, мышечного гипертонуса, тремора, сонливости, дыхательных расстройств или нарушений при вскармливании. Поэтому такие новорожденные нуждаются в тщательном наблюдении за их состоянием.

Неизвестно, выделяется ли амисульприд с грудным молоком, поэтому применение препарата в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и при применении других нейролептиков, при применении амисульприда (особенно в высоких дозах) может развиться злокачественный нейролептический синдром, потенциально летальное осложнение, характеризующийся гипертермией, ригидностью мышц, вегетативными расстройствами, повышенной концентрацией КФК в крови. При развитии гипертермии, особенно на фоне применения нейролептиков в высоких дозах, все антипсихотические препараты, включая амисульприд, должны быть отменены.

Следует соблюдать осторожность при назначении блокаторов допаминовых рецепторов, в частности амисульприда, при болезни Паркинсона, т.к. при его назначении возможно ухудшение течения этого заболевания. У пациентов с болезнью Паркинсона амисульприд следует применять только в случае, если невозможно избежать его применения. Если пациенту с болезнью Паркинсона, получающему агонисты допаминовых рецепторов, необходимо лечение амисульпридом, то агонисты допаминовых рецепторов следует отменять постепенно (путем постепенного снижения дозы до полной их отмены), т.к. резкая отмена может привести к развитию злокачественного нейролептического синдрома.

Для коррекции экстрапирамидных симптомов, возникших на фоне лечения амисульпридом, следует применять антихолинергические противопаркинсонические препараты (а не агонисты допаминовых рецепторов).

В связи с тем, что амисульприд вызывает дозозависимое увеличение продолжительности интервала QT, при его применении увеличивается риск развития пароксизмальных тахикардий, включая потенциально опасную для жизни желудочковую тахикардию типа "пируэт". Поэтому, если позволяет состояние пациента, перед назначением амисульприда рекомендуется провести ЭКГ и исследовать электролитный состав крови, выявить и, по возможности, скорректировать факторы, которые могут способствовать возникновению таких опасных нарушений ритма (брадикардия <55 уд./мин; гипокалиемия; гипомагниемия; врожденное или приобретенное удлинение интервала QT; одновременный прием препаратов, способных вызывать выраженную брадикардию (<55 уд./мин), гипокалиемию, замедление внутрисердечной проводимости, увеличивать продолжительность интервала QT).

Во время лечения амисульпридом нельзя принимать алкоголь и содержащие этанол препараты.

Вследствие способности препарата понижать порог судорожной готовности, при применении амисульприда пациентами с эпилепсией, за ними следует проводить тщательное клиническое и, по возможности, электроэнцефалографическое наблюдение.

Некоторые атипичные нейролептики, включая амисульприд, могут вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета при назначении амисульприда следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

У пациентов пожилого возраста амисульприд, как и другие нейролептики, следует применять с особой осторожностью из-за возможного риска снижения АД или развития чрезмерного седативного эффекта.

В рандомизированных клинических исследованиях, проведенных у группы пациентов пожилого возраста с деменцией, получавших лечение некоторыми атипическими антипсихотическими препаратами, наблюдалось троекратное увеличение риска развития цереброваскулярных осложнений по сравнению с приемом плацебо. Механизм такого увеличения риска неизвестен. Нельзя исключить увеличение такого риска при применении других антипсихотических препаратов или у других групп пациентов. Амисульприд следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития инсульта.

У пациентов пожилого возраста с психозами, связанными с деменцией, при лечении антипсихотическими препаратами наблюдалось повышение риска наступления смерти. Анализ 17 плацебо-контролируемых исследований (средней продолжительностью более 10 недель), проведенных, главном образом, у пациентов, получавших атипические антипсихотические препараты, показал, что у них имелся 1.6-1.7 раз больший риск смерти, чем у пациентов, получавших плацебо. Хотя причины смерти в клинических исследованиях с атипическими антипсихотическими препаратами варьировали, большинство причин смертей имели сердечно-сосудистую (например, сердечная недостаточность, внезапная смерть), или инфекционную (например, пневмония) природу. Наблюдательные исследования подтвердили, что подобно лечению атипическими антипсихотическими препаратами, лечение обычными антипсихотическими препаратами также может увеличивать смертность. Степень, до которой увеличение смертности может быть обусловлено антипсихотическим препаратом, а не некоторыми особенностями пациентов, не ясна.

При резком прекращении применения нейролептиков в высоких терапевтических дозах были описаны случаи развития синдрома отмены. При применении амисульприда сообщалось о возникновении непроизвольных двигательных расстройств, таких как акатизия, нарушение мышечного тонуса и дискинезия. Поэтому рекомендуется постепенное снижение доз при отмене амисульприда.

При применении нейролептиков, включая Солиан®, сообщалось о развитии лейкопении, нейтропении, агранулоцитоза. Не имеющие объяснения инфекции или лихорадка могут быть связаны с гематологическими нарушениями и требуют немедленного гематологического обследования.

При применении антипсихотических препаратов наблюдались случаи венозной тромбоэмболии, иногда с летальным исходом. Поэтому амисульприд следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития тромбоэмболии.

Выведение амисульприда осуществляется почками. При нарушении функции почек дозы препарата следует снижать.

Влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами

Следует информировать пациентов, особенно являющихся водителями транспортных средств или работающих с механизмами, о возможности появления у них сонливости и снижения психомоторных реакций во время применения амисульприда, особенно в начале лечения, что может быть опасным при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Опыт, связанный с передозировкой амисульприда, является весьма ограниченным. Сообщалось о значительном усилении известных фармакологических эффектов препарата, а именно о развитии сонливости, седации, снижения АД, экстрапирамидных симптомов и комы. Имелись сообщения о смертельных исходах при передозировке, главным образом, при комбинации с другими психотропными препаратами. Следует иметь в виду, что явления передозировки могут возникать в случаях ошибочного приема дополнительных доз препарата или одновременного приема других препаратов.

Лечение

Специфического антидота для амисульприда нет. В случае передозировки следует контролировать и поддерживать основные жизненно важные функции организма вплоть до полного выхода пациента из состояния передозировки. При передозировке проведение ЭКГ-мониторирования является обязательным, т.к. имеется риск удлинения интервала QT и развития опасных для жизни нарушений ритма; следует применять м-холиноблокаторы центрального действия, например, тригексифенидил. Проведение гемодиализа является нецелесообразным, т.к. выведение амисульприда при помощи гемодиализа является незначительным.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказанные комбинации

Одновременное применение с препаратами, способными удлинять интервал QT и вызывать пароксизмальные тахикардии, включая потенциально летальную полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт":

- с антиаритмическими препаратами 1А класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- с бепридилом, цизапридом, метадоном, сультопридом, тиоридазином, дифеманила метилсульфатом, эритромицином (в/в), спирамицином (в/в), мизоластином, винкамином (в/в), галофантрином, лумефантрином, спарфлоксацином, гатифлоксацином, моксифлоксацином, пентамидином и т.п.

Повышается риск развития пароксизмальных тахикардий, включая потенциально летальную полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт" при одновременном применении:

- с агонистами допаминовых рецепторов (каберголин, хинаголид) при их использовании не для лечения болезни Паркинсона (взаимный антагонизм эффектов агонистов допаминовых рецепторов и нейролептиков; допаминергические агонисты могут вызывать или усиливать психотическую симптоматику, амисульприд может усиливать симптомы болезни Паркинсона);
- с леводопой (реципрокный антагонизм эффектов леводопа и нейролептиков).

Нерекомендуемые комбинации

Не рекомендуется одновременное применение с препаратами, увеличивающими риск возникновения потенциально летальной полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт":

- препараты, вызывающие брадикардию (бета-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, клонидин, гуанфацин, препараты дигиталиса, донепезил, ривастигмин, такрин, амбенония хлорид, галантамин, пиридостигмина бромид, неостигмина бромид);
- препараты, вызывающие гипокалиемию (вызывающие гипокалиемию диуретики, симулирующие перистальтику кишечника слабительные, амфотерицин В для в/в введения, ГКС, тетракозактидами) – следует обязательно восстанавливать потери калия и поддерживать нормальный уровень калия в крови;
- некоторые нейролептики (галоперидол, пимозид, пипотиазин, сертиндол, хлорпромазин, левомепромазин, циамемазин, сультоприд, сульпирид, тиаприд, вералиприд, дроперидол), имипраминовые антидепрессанты, препараты лития, противогрибковые препараты из группы азолов.

Не рекомендуется одновременное применение с этанолом, т.к. амисульприд усиливает центральные эффекты этанола, а этанол усиливает седативное действие нейролептиков.

При одновременном применении с агонистами допаминовых рецепторов (амантадин, апоморфин, бромокриптин, энтакапон, лизурид, перголид, пирибедил, прамипексол, ропинирол, селегилин) в результате взаимного антагонизма возможно развитие или усиление психотической симптоматики. Амисульприд может усиливать симптомы болезни Паркинсона.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

При одновременном применении со средствами, угнетающими ЦНС (производные морфина (анальгетики, противокашлевые препараты), барбитураты, бензодиазепины, небензодиазепиновые анксиолитики, снотворные препараты, антидепрессанты с седативным эффектом (амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тримипрамин), блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов с седативным эффектом, антигипертензивные средства центрального действия (клонидин), нейролептики, баклофен, талидомид, пизотифен) отмечается выраженное усиление угнетающего действия на ЦНС, дополнительное снижение концентрации внимания, что создает большую опасность для водителей транспорта и лиц, работающих с механизмами.

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами, включая бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол, метопролол) возрастает риск развития артериальной гипотензии, в частности ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

СОЛИДАГО КОМПОЗИТУМ С (SOLIDAGO COMPOSITUM S)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Solidago virgaurea (солидаго виргаурея) D3	22 мкл
Berberis vulgaris (Berberis) (берберис вульгарис (берберис)) D4	22 мкл
Vesica urinaria suis (везика урианария суис) D8	22 мкл
Pyelon suis (пиелон суис) D10	22 мкл
Ureter suis (уретер суис) D10	22 мкл
Urethra suis (уретра суис) D10	22 мкл
Terebinthina laricina (Resina Laricis) (теребинтина ларицина (ресина ларицис)) D6	22 мкл
Mercurius sublimatus corrosivus (Hydrargyrum bichloratum) (меркуриус сублиматус коррозивус (гидраргирум бихлоратум)) D8	22 мкл
Arsenicum album (Acidum arsenicosum) (арсеникум альбум (ацидум арсеникозум)) D28	22 мкл
Cuprum sulfuricum (купрум сульфурикум) D6	22 мкл
Bucco (Barosma) (букко (баросма)) D8	22 мкл
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D10	22 мкл
Capsicum annuum (Capsicum) (капсикум аннуум (капсикум)) D6	22 мкл
Orthosiphon aristatus (Orthosiphon stamineus) (ортосифон аристатус (ортосифон стаминеус)) D6	22 мкл
Equisetum hyemale (Equisetum hiemale) (эквизетум хиемале (эквизетум хиемале)) D4	22 мкл
Chondodendron tomentosum (Pareira brava) (хондодендрон томентозум (пареира брава)) D6	22 мкл
Cantharis (Lytta vesicatoria) (кантарис (литта весикаториа)) D6	22 мкл
Apisinum (announce) (announce)	

Вспомогательные вещества: вода д/и – 1650 мг, натрия хлорид (для установления изотонии).

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

СОНИЗИН® (SONIZIN®)

TAMSULOSIN

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы с модифицированным высвобождением твердые желатиновые, размер №2, непрозрачные, с коричневой крышечкой и коричнево-желтым корпусом; содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

	1 капс.
тамсулозина гидрохлорид	400 мкг

Вспомогательные вещества: кальция стеарат, триэтилцитрат, тальк, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) (содержащий также полисорбат 80, натрия лаурилсульфат), целлюлоза микрокристаллическая.

Состав корпуса и крышечки капсулы: железа оксид желтый (C.I. 77492, E172), железа оксид черный (C.I. 77499, E172), железа оксид красный (C.I. 77491 E172), титана диоксид (C.I. 77891, E171), желатин.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

СОНИРИД ДУО (SONIRID DUO)

TAMSULOSIN, FINASTERIDE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено (таблетки)
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено (капсулы)
GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблеток и капсул набор

Капсулы с модифицированным высвобождением твердые желатиновые, размер №2, с непрозрачным корпусом коричнево-желтого цвета и непрозрачной крышечкой коричневого цвета; содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

	1 капс.
тамсулозина гидрохлорид	400 мкг

Вспомогательные вещества: кальция стеарат – 0.8 мг, триэтилцитрат – 1.1 мг, тальк – 2.5 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) – 43.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 281.4 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид (C.I.77891, E171) 3%, краситель железа оксид черный (C.I.77499, E172) 0.01%, краситель железа оксид красный (C.I.77491, E172) 0.01%, краситель железа оксид желтый (C.I.77492, E172) 0.1714%, желатин до 100%.

Состав крышечки капсулы: краситель железа оксид желтый (C.I.77492, E172) 0.2%, титана диоксид (C.I.77891, E171) 0.3333%, краситель железа оксид черный (C.I.77499, E172) 0.53%, краситель железа оксид красный (C.I.77491, E172) 0.93%, желатин до 100%.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, формы треугольника с закругленными концами, слегка двояковыпуклые, с гравировкой "RG" на одной стороне, почти без запаха.

	1 таб.
финастерид	5 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 0.75 мг, тальк – 4.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 7.5 мг, крахмал прежелатинизированный – 15 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, лактозы моногидрат – 102.25 мг.

Состав оболочки: титана диоксид (C.I.77891, E171) – 0.1881 мг, лактозы моногидрат – 0.3809 мг, макрогол 6000 – 0.6214 мг, гипролоза – 1.9048 мг, гипромеллоза – 1.9048 мг.

10 шт. (5 капс.+ 5 таб.) – блистеры (6) – пачки картонные.

СОРБИФЕР ДУРУЛЕС (SORBIFER® DURULES®)

FERROUS SULFATE, ASCORBIC ACID

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
по лицензии
ASTRAZENECA AB (Швеция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "Z" на одной стороне; на изломе – ядро серого цвета, с характерным запахом.

	1 таб.
железа сульфат (II)	320 мг,
что эквивалентно содержанию Fe^{2+}	100 мг
аскорбиновая кислота (вит. С)	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, повидон K-25, полиэтилен порошок, карбомер 934Р.

Состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид, железа оксид желтый, парафин твердый.

30 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

30 таблеток покрытых оболочкой
Сорбифер Дурулес
Железа сульфат + аскорбиновая кислота
Одна таблетка покрытая оболочкой содержит 320 мг железа сульфата (соответствует 100 мг Fe(II)) и 60 мг аскорбиновой кислоты.
AstraZeneca

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антианемический препарат. Железо – незаменимый компонент организма, необходимый для образования гемоглобина и протекания окислительных процессов в живых тканях.

Технология Дурулес обеспечивает поэтапное высвобождение активного ингредиента (ионов железа) в течение длительного времени. Пластиковый матрикс таблеток Сорбифер Дурулес полностью инертен в пищеварительном соке, но полностью распадается под действием кишечной перистальтики, когда активный ингредиент полностью высвобождается.

Аскорбиновая кислота способствует улучшению всасывания железа.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Дурулес – это технология, которая обеспечивает постепенное высвобождение активного вещества (ионов железа), равномерное поступление лекарственного препарата. Прием по 100 мг 2 раза/сут обеспечивает на 30% большее всасывание железа из препарата Сорбифер Дурулес по сравнению с обычными препаратами железа.

Абсорбция и биодоступность железа – высокие. Железо всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тощей кишки.

Распределение

Связывание с белками плазмы – 90% и более. Депонируется в виде ферритина или гемосидерина в гепатоцитах и клетках системы фагоцитирующих макрофагов, незначительное количество – в виде миоглобина в мышцах.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- железодефицитная анемия;
- дефицит железа;
- профилактика железодефицитной анемии при беременности, лактации, у доноров крови.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимаю внутрь. Таблетки, покрытые оболочкой, нельзя делить или разжевывать. Таблетку следует проглотить целиком и запить не менее чем половиной стакана жидкости.

Взрослым и подросткам назначают по 1 таб. 1-2 раза/сут. При необходимости, больным железодефицитной анемией, дозу можно повысить до 3-4 таб./сут в 2 приема (утром и вечером) в течение 3-4 месяцев (до восполнения депо железа в организме).

При **беременности и в период лактации** *с целью профилактики* назначают по 1 таб./сут; *для лечения* назначают по 1 таб. 2 раза/сут (утром и вечером).

Лечение следует продолжать до достижения оптимального уровня гемоглобина. Для дальнейшего пополнения депо может потребоваться продолжение приема препарата еще на 2 месяца.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, запор (частота данных побочных эффектов может нарастать с повышением дозы от 100 мг до 400 мг); редко (<1/100) – язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода.

Аллергические реакции: редко (<1/100) – зуд, сыпь.

Со стороны ЦНС: редко (<1/100) – головная боль, головокружение.

Прочие: редко (<1/100) – гипертермия кожи, слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- стеноз пищевода и/или другие обструктивные изменения пищеварительного тракта;
- повышенное содержание железа в организме (гемосидероз, гемохроматоз);
- нарушение утилизации железа (свинцовая анемия, сидеробластная анемия, гемолитическая анемия);
- детский возраст до 12 лет (из-за отсутствия клинических данных);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника (энтерит, дивертикулит, язвенный колит, болезнь Крона).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение препарата Сорбифер Дурулес при беременности и в период лактации по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата возможно потемнение кала, что не имеет клинического значения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: боль в животе, рвота и диарея с примесью крови, утомляемость или слабость, гипертермия, парестезии, бледность кожных покровов, холодный липкий пот, ацидоз, слабый пульс, снижение АД, сердцебиение. При тяжелой передозировке – признаки периферического циркуляторного коллапса, коагулопатия, гипертермия, гипогликемия, поражение печени, почечная недостаточность, мышечные судороги и кома могут проявиться через 6-12 ч.

Лечение: в случае передозировки немедленно обратиться к врачу. Необходимо промыть желудок, внутрь сырое яйцо, молоко (для связывания ионов железа в ЖКТ); вводят дефероксамин. Симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Сорбифер Дурулес может снизить всасывание одновременно применяемых эноксацина, клодроната, грепафлоксацина, леводопы, левофлоксацина, метилдопы, пеницилламина, тетрациклинов и гормонов щитовидной железы.

Одновременное применение препарата Сорбифер Дурулес и антацидных препаратов, содержащих гидроксид алюминия и карбонат магния, может снизить всасывание железа. Между приемом препарата Сорбифер Дурулес и любого из этих препаратов следует выдержать максимально возможный интервал времени. Рекомендуемый минимальный интервал времени между приемами составляет 2 ч, кроме случаев приема тетрациклинов, когда минимальный интервал должен составлять 3 ч.

Сорбифер Дурулес не следует сочетать со следующими препаратами: ципрофлоксацин, доксициклин, норфлоксацин и офлоксацин.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

СОФРАДЕКС® (SOFRADEX®)

FRAMYCETIN, GRAMICIDIN, DEXAMETHASONE

зарегистрировано и произведено
AVENTIS PHARMA Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные и ушные в виде прозрачного, почти бесцветного раствора, с запахом фенилэтилового спирта.

	1 мл
фрамицетина сульфат	5 мг
грамицидин	50 мкг
дексаметазон (в форме натрия метасульфобензоата)	500 мкг

Вспомогательные вещества: лития хлорид, натрия цитрат, лимонной кислоты моногидрат, фенилэтанол, этанол 99.5%, полисорбат 80, вода д/и.

5 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с капельницей – пачки картонные.

СПАЗМАЛГОН® (SPASMALGON®)

METAMIZOLE SODIUM, PITOFENONE, FENPIVERINIUM BROMIDE

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-DUPNITSA AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской и риской с одной стороны.

	1 таб.
метамизол натрия	500 мг
питофенон (в форме гидрохлорида)	5 мг
фенпивериния бромид	100 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 10 мг, крахмал пшеничный – 85.9 мг, тальк – 6 мг, магния стеарат – 4 мг, желатин – 4 мг, натрия гидрокарбонат – 5 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

actavis
Спазмалгон®

СПАРФЛО® (SPARFLO)

SPARFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой почти белого или светло-желтого цвета, овальные, с риской на одной стороне и тиснением "200" – на другой.

	1 таб.
спарфлоксацин	200 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 15 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 65 мг, кросповидон – 5 мг, кремния диоксид коллоидный – 6 мг, тальк – 3 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 5.36 мг, пропиленгликоль – 1.32 мг, титана диоксид (E171) – 2.19 мг, тальк – 1.11 мг, краситель хинолин желтый (E104) – 0.03 мг.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

СПАСКУПРЕЛЬ® (SPASCUPREEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки подъязычные гомеопатические*** круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, от белого до желтовато-белого цвета, иногда с желтыми, желтовато-коричневыми или черными вкраплениями; запах практически отсутствует.

	1 таб.
Citrullus colocynthis (цитруллюс колоцинтис) D4	30 мг
Ammonium bromatum (аммониум броматум) D4	30 мг
Atropinum sulfuricum (атропинум сульфурикум) D6	30 мг
Veratrum album (вератрум альбум) D6	30 мг
Magnesium phosphoricum (магнезиум фосфорикум) D6	30 мг
Gelsemium sempervirens (гельземиум семпервиренс) D6	30 мг
Passiflora incarnata (пассифлора инкарната) D2	15 мг
Agaricus muscarius (агарикус мускариус) D4	15 мг
Chamomilla recutita (хамомилла рекутита) D3	15 мг
Cuprum sulfuricum (купрум сульфурикум) D6	15 мг
Aconitum napellus (аконитум напеллюс) D6	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

СПИГЕЛОН® (SPIGELON)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки подъязычные гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, иногда с желтоватыми, коричневатыми или сероватыми вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; без запаха.

	1 таб.
Spigelia anthelmia (спигелия антгельмия) D3	30 мг
Atropa bella-donna (атропа белладонна) D3	30 мг
Bryonia (бриония) D3	30 мг
Gelsemium sempervirens (гельземиум семпервиренс) D3	30 мг
Melilotus officinalis (мелилотус оффициналис) D3	30 мг
Natrium carbonicum (натриум карбоникум) D3	30 мг
Acidum silicicum (ацидум силицикум) D12	60 мг
Thuja occidentalis (туя окциденталис) D12	60 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

СПИРИВА® (SPIRIVA®)

TIOTROPIUM BROMIDE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH (Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы с порошком для ингаляций твердые желатиновые, размер №3, светло-зеленовато-голубого цвета, непрозрачные; с символом компании и "Т101", напечатанными черными чернилами; содержимое капсул – белый порошок.

	1 капс.
тиотропия	18 мкг
равное тиотропия бромида моногидрата (=тиотропия бромид)	22.5 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, 200 М; лактозы моногидрат микронизированный.

Состав капсулы: макрогол 3350 (PEG 3350), индигокармин (Е132), титана диоксид (Е171), железа оксид желтый (Е172).

10 шт. – блистеры (1) в комплекте с ингалятором ХандиХалер® или без него – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) в комплекте с ингалятором ХандиХалер® или без него – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) в комплекте с ингалятором ХандиХалер® или без него – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхолитический препарат – блокатор м-холинорецепторов продолжительного действия.

Обладает одинаковым сродством к различным подтипам мускариновых рецепторов от M_1 до M_5. В результате ингибирования M_3-рецепторов в дыхательных путях происходит расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 ч. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленным высвобождением из связи с M_3-рецепторами, по сравнению с ипратропия бромидом. При ингаляционном введении тиотропия бромид, как антихолинергическое средство N-четвертичной структуры, оказывает местное избирательное действие, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных антихолинергических побочных эффектов. Высвобождение тиотропия бромида из связи с M_2-рецепторами происходит быстрее, чем из связи с M_3-рецепторами. Высокое сродство к рецепторам и медленное высвобождение из связи с ними обусловливают интенсивный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ.

Спирива®
тиотропия бромид
18 мкг
Капсулы с порошком для ингаляций
30 капсул
Для ингаляций
Boehringer Ingelheim

Бронходилатация после ингаляции тиотропия бромида является следствием местного, а не системного действия.

В клинических исследованиях было показано, что через 30 мин после однократной дозы Спирива® на протяжении 24 ч значительно улучшает функцию легких (увеличение $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ). Фармакодинамическое равновесие достигалось в течение 1-й недели, а выраженный бронходилатирующий эффект наблюдался на 3-й день. Спирива® значительно увеличивает утреннюю и вечернюю пиковую потоковую скорость выдоха, измеряемую больными. Бронходилатирующий эффект Спиривы, оцениваемый на протяжении года, не выявил проявлений толерантности.

Спирива® значительно снижает частоту обострений ХОБЛ и увеличивает период до момента первого обострения по сравнению с плацебо. Значительно улучшает качество жизни, что наблюдается в течение всего периода лечения. Спирива® существенно снижает количество случаев госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ, и увеличивает время до момента первой госпитализации.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тиотропия бромид – четвертичное аммониевое соединение, умеренно растворим в воде.

Тиотропия бромид имеет линейную фармакокинетику в терапевтических пределах после в/в введения и ингаляции сухого порошка.

Всасывание

При ингаляционном введении абсолютная биодоступность тиотропия бромида составляет 19.5%, что свидетельствует о высокой биодоступности фракции препарата, достигающей легких. C_{max} в плазме крови достигается через 5 мин после ингаляции. Тиотропия бромид плохо всасывается из ЖКТ. По этой же причине прием пищи не влияет на абсорбцию тиотропия. При приеме внутрь тиотропия бромида в форме раствора абсолютная биодоступность составила 2-3%.

Распределение

Связывание с белками плазмы – 72%. V_d – 32 л/кг. В равновесном состоянии C_{max} в плазме крови у пациентов с ХОБЛ составляет 17-19 пг/мл через 5 мин после ингаляции порошка в дозе 18 мкг и быстро снижается. C_{ss} в плазме крови составляли 3-4 пг/мл.

Не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Степень биотрансформации незначительна. Тиотропия бромид расщепляется неферментным путем до алкоголя N-метилскопина и дитиенилгликолевой кислоты, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Нарушение метаболизма возможно при применении ингибиторов изоферментов CYP2D6 и 3А4 (хинидина, кетоконазола, гестодена). Таким образом, изоферменты CYP2D6 и 3А4 включаются в метаболизм препарата. Тиотропия бромид даже в сверхтерапевтических концентрациях не ингибирует изоферменты цитохрома Р450 1А1, 1А2, 2В6, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 или 3А4 в микросомах печени человека.

Выведение

После ингаляционного введения терминальный $T_{1/2}$ составляет 5-6 дней. Общий клиренс при в/в введении здоровым молодым добровольцам составляет 880 мл/мин, при индивидуальной вариабельности 22%. Тиотропия бромид после в/в введения выводится, в основном, с мочой в неизмененном виде – 74%. После ингаляции порошка почечная экскреция составляет 14%, остальная часть, не всосавшаяся в кишечнике, выводится с калом. Почечный клиренс тиотропия бромида превышает КК, что свидетельствует о канальцевой секреции препарата. После длительного приема препарата 1 раз/сут у пациентов с ХОБЛ равновесное состояние фармакокинетических параметров достигается через 2-3 недели, при этом в дальнейшем не наблюдается кумуляции.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста наблюдается снижение почечного клиренса тиотропия бромида (326 мл/мин у пациентов с ХОБЛ до 58 лет, до 163 мл/мин у пациентов с ХОБЛ старше 70 лет), что обусловлено, по-видимому, снижением функции почек с возрастом. После ингаляции экскреция тиотропия бромида с мочой снижается с 14% (молодые здоровые добровольцы) до 7% (пациенты с ХОБЛ), однако у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ не наблюдалось значительных изменений концентрации в плазме крови, если учитывать меж- и внутрииндивидуальную вариабельность (после ингаляции порошка увеличение AUC_{0-4} на 43%).

При нарушении функции почек после ингаляционного и в/в введения повышается концентрация препарата в плазме крови и снижается почечный клиренс. При легком нарушении функции почек (КК 50-80 мл/мин), часто наблюдаемом у пациентов пожилого возраста, повышение концентрации тиотропия бромида в плазме крови незначительно (после в/в введения увеличение AUC_{0-4} на 39%). У пациентов с ХОБЛ со средней или выраженной степенью снижения почечной функции (КК <50 мл/мин) после в/в введения ипратропия бромида наблюдалось двойное увеличение его концентрации в плазме крови (82% повышение AUC_{0-4}), по сравнению с концентрациями в плазме крови, определяемыми после ингаляционного введения сухого порошка.

Предполагается, что печеночная недостаточность не будет оказывать значительного влияния на фармакокинетику тиотропия бромида, т.к. препарат в основном выводится с мочой и образование фармакологически активных метаболитов не связано с участием ферментов.

ПОКАЗАНИЯ

- в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему (поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают по 1 капс./сут в одно и то же время в виде ингаляций с помощью ингалятора HandiHaler®.

Препарат не следует глотать. Спириву не следует применять чаще, чем 1 раз/сут. Капсулы Спиривы должны применяться только с ингалятором HandiHaler®.

Пациентам пожилого возраста следует принимать препарат в рекомендуемых дозах.

При **нарушениях функции почек** пациенты могут применять Спириву в рекомендуемых дозах. Однако при назначении Спиривы в комбинации с другими препаратами, которые выводятся преимущественно почками, необходим контроль состояния больных.

Пациентам с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (КК≤50 мл/мин) необходимо тщательное наблюдение.

Пациенты с печеночной недостаточностью могут принимать препарат в рекомендуемых дозах.

Способ применения ингалятора HandiHaler®

Ингалятор HandiHaler® разработан специально для применения Спиривы и не предназначен для приема других препаратов.

Ингалятор включает: пылезащитный колпачок, мундштук, основание, прокалывающую кнопку, центральную камеру.

Использование ингалятора HandiHaler®:

1. Открыть пылезащитный колпачок, нажав на прокалывающую кнопку полностью и затем отпустив.
2. Полностью открыть пылезащитный колпачок, подняв его вверх; затем открыть мундштук, подняв его вверх.
3. Непосредственно перед использованием достать капсулу Спиривы из блистера и положить ее в центральную камеру (не имеет значения, какой стороной капсула помещается в камеру).

4. Плотно закрыть мундштук до момента щелчка, пылезащитный колпачок оставить открытым.
5. Держа HandiHaler® мундштуком вверх, нажать прокалывающую кнопку один раз до конца и затем отпустить; таким образом, образуется отверстие, через которое препарат высвобождается из капсулы во время вдоха.
6. Полностью выдохнуть; никогда не выдыхать в мундштук.
7. Взять HandiHaler® в рот и плотно сжать губы вокруг мундштука; держа голову прямо, следует вдыхать медленно и глубоко, но в то же время с достаточной силой, чтобы услышать вибрацию капсулы; делать вдох до полного заполнения легких; затем задержать дыхание как можно дольше и вынуть HandiHaler® изо рта; продолжать дышать спокойно; повторить процедуры 6 и 7 для полного опустошения капсулы.
8. Далее следует снова открыть мундштук, достать и выбросить использованную капсулу. Закрыть мундштук и пылезащитный колпачок.

Чистка ингалятора HandiHaler®

Чистку HandiHaler® следует проводить 1 раз в месяц. Для этого необходимо открыть мундштук и пылезащитный колпачок, затем открыть основание прибора, подняв прокалывающую кнопку. Тщательно промыть ингалятор в теплой воде до полного удаления порошка. HandiHaler® следует протереть бумажным полотенцем и с открытым мундштуком, основанием и пылезащитным колпачком оставить сохнуть на воздухе в течение 24 ч. После чистки указанным образом прибор готов к последующему использованию. В случае необходимости наружная поверхность мундштука может быть очищена с помощью влажной, но не мокрой ткани.

Вскрытие блистера

Отделить полоску блистера вдоль перфорированной линии. Вскрыть полоску блистера непосредственно перед использованием так, чтобы одна капсула была полностью видна. В капсуле содержится небольшое количество порошка, поэтому она заполнена не полностью.

В случае, если капсула случайно была вскрыта и подверглась воздействию воздуха, использовать ее не следует. Ни в приборе, ни в блистере капсулы не должны подвергаться воздействию высоких температур, воздействию солнечных лучей.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: небольшая сухость во рту, часто исчезающая при продолжении лечения (≥ 1% и < 10%); кандидоз полости рта (≥0.1% и < 1%); запор, гастроэзофагеальный рефлюкс (≥ 0.01% и < 1%); в единичных случаях – кишечная непроходимость (включая паралитический илеус), дисфагия.

Со стороны дыхательной системы: дисфония, бронхоспазм, кашель и местное раздражение глотки (≥0.1% и <1%); носовое кровотечение (≥0.01% и <1%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердцебиение (≥0.01% и <1%); в единичных случаях – суправентрикулярная тахикардия, мерцательная аритмия.

Со стороны ЦНС: головокружение (≥0.1% и <1%).

Со стороны мочевыделительной системы: затрудненное мочеиспускание и задержка мочеиспускания у мужчин с предрасполагающими факторами, инфекции мочевого тракта (≥0.01% и <1%).

Аллергические реакции: сыпь, крапивница, зуд, реакции повышенной чувствительности, включая реакции немедленного типа (≥0.01% и <1%); в единичных случаях – ангионевротический отек.

Прочие: в единичных случаях – нечеткость зрения, повышение внутриглазного давления (≥0.01% и <1%); глаукома.

Большинство приведенных выше побочных реакций могут быть связаны с антихолинергическим действием Спиривы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- I триместр беременности;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к атропину или его производным (в т.ч. к ипратропию и окситропию);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при закрытоугольной глаукоме, гиперплазии предстательной железы, обструкции шейки мочевого пузыря.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению в I триместре беременности.

Во II и III триместрах беременности и в период лактации препарат следует назначать только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Спирива® не предназначен для купирования острых приступов бронхоспазма.

После ингаляции порошка Спиривы возможно развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа.

Процесс ингаляции Спиривы (как и других ингаляционных препаратов) может вызвать бронхоспазм.

Пациентов с почечной недостаточностью (КК ≤50 мл/мин) при назначении Спиривы следует тщательно наблюдать.

Пациентов следует ознакомить с правилами использования ингалятора. Не следует допускать попадания порошка в глаза. Боль в глазах или дискомфорт, нечеткость зрения, зрительные ореолы в сочетании с покраснением глаз, конъюнктивальным застоем и отеком роговицы могут свидетельствовать об остром приступе закрытоугольной глаукомы. При развитии любой комбинации этих симптомов пациент должен немедленно обратиться к врачу. Применение только препаратов, вызывающих миоз, не является эффективным способом лечения в данном случае.

В одной капсуле содержится 5.5 мг лактозы моногидрата.

Использование в педиатрии

Противопоказано применение препарата у **детей и подростков до 18 лет**.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. Случаи головокружения и нечеткости зрения при применении препарата могут оказать негативное влияние на вышеупомянутую способность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при применении высоких доз возможны проявления антихолинергического действия – сухость во рту, нарушения аккомодации, увеличение ЧСС.

После ингаляции однократной дозы до 282 мкг у здоровых добровольцев не выявлено системных антихолинергических эффектов. После повторного приема однократной суточной дозы 141 мкг у здоровых добровольцев наблюдались билатеральный конъюнктивит в сочетании с сухостью во рту, которые исчезали при продолжении лечения. При исследовании, в котором изучались эффекты тиотропия при многократном применении у пациентов с ХОБЛ, получавших максимально 36 мкг препарата более 4 недель, сухость во рту была единственным побочным эффектом.

Острая интоксикация, связанная со случайным приемом капсул внутрь, маловероятна в связи с низкой биодоступностью препарата.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно назначение Спиривы в комбинации с другими препаратами, обычно применяющимися для лечения ХОБЛ: симпатомиметиками, производными метилксантина, пероральными и ингаляционными ГКС.

Ограниченная информация о совместном применении с антихолинергическими препаратами получена из двух клинических исследований: разовое назначение 1 дозы ипратропия бромида на фоне постоянного приема Спиривы у пациентов с ХОБЛ (64 человека) и у здоровых добровольцев (20 человек) не приводила к уменьшению побочных реакций, изменению жизненных параметров и ЭКГ. Однако постоянное сочетанное применение антихолинергических препаратов и Спиривы не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С; не замораживать. Срок годности – 2 года.

После вскрытия блистер использовать в течение 9 дней.

Ингалятор HandiHaler® можно использовать в течение 1 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

СПИРИВА® РЕСПИМАТ® (SPIRIVA® RESPIMAT®)

TIOTROPIUM BROMIDE

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для ингаляций прозрачный бесцветный или почти бесцветный.

	1 доза
тиотропия бромида моногидрат	3.1235 мкг,
что соответствует содержанию тиотропия	2.5 мкг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 1.105 мкг, динатрия эдетат – 1.105 мкг, хлористоводородная кислота 1М – до pH 2.8-3.0, вода – до 11.05 мг.

60 доз (4 мл) – картриджи (1) вместимостью 4.5 мл – цилиндры алюминиевые (1) в комлекте с ингалятором Респимат® – пачки картонные.

Спирива® Респимат®
тиотропия бромид
раствор для ингаляций
2.5 мкг/доза
1 картридж содержит
4 мл раствора для ингаляций,
что соответствует 60 ингаляционным
дозам (30 терапевтических доз)
1 ингалятор Респимат® +
1 картридж
Boehringer
Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхолитический препарат.

Тиотропия бромид – м-холиноблокатор длительного действия. Препарат обладает одинаковым сродством к M_1-M_5 подтипам мускариновых рецепторов. Результатом ингибирования M_3-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 ч. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленной диссоциацией препарата от M_3-рецепторов; период полудиссоциации существенно более длительный, чем у ипратропия бромида.

При ингаляционном способе введения тиотропия бромид, как N-четвертичное производное аммония, оказывает местный избирательный эффект (на бронхи), при этом в терапевтических дозах не вызывает системных м-холиноблокирующих побочных эффектов. Диссоциация от M_2-рецепторов происходит быстрее, чем от M_3-рецепторов, что свидетельствует о преобладании селективности в отношении M_3 подтипа рецепторов над M_2-рецепторами. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация препарата из связи с рецепторами обусловливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ.

Бронходилатация, развивающаяся после ингаляции тиотропия бромида, обусловлена, в первую очередь, местным (на дыхательные пути), а не системным действием.

В клинических исследованиях было показано, что применение препарата Спирива® Респимат® 1 раз/сут приводит к значительному улучшению (по сравнению с плацебо) функции легких (объем форсированного выдоха за 1 секунду ОФВ$_1$ и форсированная жизненная емкость легких ФЖЕЛ) в течение 30 мин после использования первой дозы. Улучшение функции легких сохраняется в течение 24 ч при равновесной концентрации.

Фармакодинамическое равновесие достигалось в течение одной недели. Спирива® Респимат® значительно улучшал утреннюю и вечернюю пиковую объемную скорость выдоха (ПОСВ), измеренную больными. Применение препарата Спирива® Респимат® приводило к уменьшению (по сравнению с плацебо) использования бронходилататора в качестве средства скорой помощи. Бронходилатирующий эффект препарата сохраняется на протяжении 48 недель применения препарата; признаков привыкания не отмечается.

Анализ комбинированных данных двух рандомизированных, плацебо-контролируемых, перекрестных клинических исследований показал, что бронходилатирующий эффект препарата Спирива® Респимат® (5 мкг) после 4-недельного периода лечения был в количественном отношении выше, чем эффект препарата Спирива® (18 мкг).

В долгосрочных (12-месячных) исследованиях было установлено, что Спирива® Респимат® значительно уменьшает одышку; улучшает качество жизни; снижает психосоциальное воздействие ХОБЛ и увеличивает активность.

Препарат Спирива® Респимат® достоверно улучшал общее состояние здоровья (общий балл) по сравнению с плацебо к концу двух 12-месячных исследований, это различие сохранялось на протяжении всего периода лечения; препарат Спирива® Респимат® значительно уменьшал число обострений ХОБЛ, и увеличивал период до момента первого обострения по сравнению с плацебо.

Доказано, что Спирива® Респимат® уменьшает риск обострения ХОБЛ и значительно снижает количество случаев госпитализации.

При ретроспективном анализе отдельных клинических исследований было замечено статистически недостоверное увеличение, по сравнению с плацебо, количества случаев смерти у пациентов с нарушениями ритма сердца. Однако эти данные статистически не подтверждены и могут быть связаны с заболеванием сердца.

В клинических исследованиях у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и продолжающих испытывать симптомы заболевания, несмотря на поддерживающую терапию ингаляционным ГКС, в т.ч. в комбинации с длительно действующим агонистом бета$_2$-адренорецепторов, было установлено, что добавление препарата Спирива® Респимат® к поддерживающей терапии приводило к достоверному улучшению функции легких по сравнению с плацебо, значительно уменьшало число серьезных обострений и периодов ухудшения симптомов бронхиальной астмы, увеличивало период до первого их наступления, приводило к достоверному улучшению качества жизни и увеличению числа пациентов с положительным ответом на поддерживающую терапию.

Бронходилатирующий эффект препарата сохранялся на протяжении 1 года применения, признаков привыкания не отмечалось.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тиотропия бромид – четвертичное производное аммония, умеренно растворимое в воде. Тиотропия бромид выпускается в виде раствора для ингаляций, который применяется с помощью ингалятора Респимат®. Приблизительно 40% от величины ингаляционной дозы осаждается в легких, остальное количество поступает в ЖКТ. Некоторые фармакокинетические данные, описанные ниже, были получены при использовании доз, превышающих рекомендуемые для лечения.

Всасывание

После ингаляции раствора молодыми здоровыми добровольцами установлено, что в системную циркуляцию поступает около 33% от величины ингаляционной дозы. Прием пищи не влияет на всасывание тиотропия бромида, в связи с тем, что он плохо всасывается из ЖКТ. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 2-3%. C_{max} в плазме наблюдается через 5 мин после ингаляции.

Распределение

Связывание препарата с белками плазмы составляет 72%; V_d – 32 л/кг. На стадии динамического равновесия пиковая концентрация тиотропия бромида в плазме у пациентов с ХОБЛ составляет 10.5-11.7 пг/мл через 10 мин после применения препарата в дозе 5 мкг с помощью ингалятора Респимат®. На стадии динамического равновесия C_{max} тиотропия бромида в плазме у пациентов с бронхиальной астмой составляет 5.15 пг/мл через 5 мин после приема в той же дозе с помощью ингалятора Респимат®. На стадии динамического равновесия наименьшая концентрация в плазме составила 1.49-1.68 пг/мл. Исследования показали, что тиотропия бромид не проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Степень биотрансформации незначительна. Это подтверждается тем, что после в/в введения препарата молодым здоровым добровольцам в моче обнаруживается 74% субстанции тиотропия бромида в неизмененном виде. Тиотропия бромид является эфиром, который расщепляется на этанол-N-метилскопин, и дитиенилгликолиевую кислоту; эти соединения не связываются с мускариновыми рецепторами.

В исследованиях in vitro показано, что некоторая часть препарата (< 20% от дозы после в/в введения) метаболизируется путем окисления цитохромом P450 с последующей конъюгацией с глютатионом и образованием различных метаболитов. Данный механизм может тормозиться ингибиторами изоферментов CYP 2D6 и 3A4 (хинидин, кетоконазол и гестоден). Таким образом, CYP2D6 и 3A4 участвуют в метаболизме препарата. Тиотропия бромид даже в сверхтерапевтических концентрациях не ингибирует цитохромом P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в микросомах печени человека.

Выведение

Терминальный $T_{1/2}$ тиотропия бромида после ингаляции составляет 5-6 дней у здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ. У пациентов с бронхиальной астмой эффективный $T_{1/2}$ после ингаляции составляет 34 ч.

Общий клиренс после в/в введения препарата молодым здоровым добровольцам составлял 880 мл/мин, при индивидуальной вариабельности 22%. Тиотропия бромид после в/в введения в основном выводится почками в неизмененном виде (74%). После ингаляции раствора у здоровых добровольцев почечная экскреция составляет 20.1-29.4%, оставшаяся неабсорбировавшаяся часть выводится через кишечник. В стадии фармакокинетического равновесия у пациентов с астмой 11.9% (0.595 мкг) дозы выводится в неизменном виде с мочой через 24 ч после приема препарата. Почечный клиренс тиотропия бромида превышает КК, что свидетельствует о его канальцевой секреции. После длительного ингаляционного приема препарата 1 раз/сут пациентами с ХОБЛ фармакокинетические равновесие достигается на 7 день; при этом в дальнейшем не наблюдаемся кумуляции.

Тиотропия бромид имеет линейную фармакокинетику в терапевтических пределах после в/в применения, ингаляции сухого порошка и ингаляции раствора.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

В пожилом возрасте отмечается снижение почечного клиренса тиотропия бромида (326 мл/мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте до 58 лет и 163 мл/мин у пациентов с ХОБЛ старше 70 лет), что, возможно, объясняется снижением функции почек. Экскреция тиотропия бромида с мочой после ингаляционного применения снижается с 14% у молодых здоровых добровольцев примерно до 7% у пациентов с ХОБЛ, однако концентрация в плазме у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ существенно не изменялась, если учитывать меж- и внутрииндивидуальную вариабельность (после ингаляции сухого порошка AUC увеличивалась на 43%). Установлено, что у пациентов с бронхиальной астмой воздействие тиотропия бромида не зависит от возраста пациентов.

Небольшие нарушения функции почек (КК 50-80 мл/мин), которые могут наблюдаться у пациентов пожилого возраста, сопровождаются незначительным увеличением концентрации тиотропия бромида в плазме (после в/в инфузии AUC увеличивалась на 39%). У пациентов с ХОБЛ и умеренными или значительными нарушениями функции почек (КК<50 мл/мин) в/в применение тиотропия бромида приводило к двукратному увеличению концентрации в плазме (AUC увеличивалась на 82%), аналогичное повышение концентрации в плазме отмечалось и после ингаляции сухого порошка.

У пациентов с бронхиальной астмой и небольшими нарушениями функции почек (КК 50-80 мл/мин) ингаляционное применение тиотропия бромида не приводило к значительному увеличению воздействия в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек.

Предполагается, что *печеночная недостаточность* не оказывает значительного влияния на фармакокинетику тиотропия бромида, т.к. тиотропия бромид преимущественно выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

- для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке, для улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, для снижения частоты обострений;
- для дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема ингаляционных ГКС, для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 2 ингаляционные дозы спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/доза) 1 раз/сут, в одно и то же время дня.

При лечении бронхиальной астмы полный терапевтический эффект наступает через несколько дней.

У **пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушениями функции печени и пациентов с незначительными нарушениями функции почек (КК 50-80 мл/мин)** можно использовать препарат Спирива® Респимат® в рекомендуемой дозе.

Однако, использование препарата у **пациентов с умеренными или значительными нарушениями функции почек (КК <50 мл/мин)** должно тщательно мониторироваться.

ХОБЛ обычно не встречается у детей. Безопасность и эффективность применения препарата Спирива® Респимат® у **детей** не изучены.

Правила применения ингалятора Спирива® Респимат®

Вставка картриджа и подготовка к использованию

Перед первым использованием ингалятора необходимо осуществить действия, приведенные ниже под номерами 1-6.

1. При закрытом зеленом колпачке следует нажать стопорную кнопку и одновременно снять прозрачную гильзу, потянув ее вниз.
2. Вынуть картридж из упаковки. Вставить его узким концом в ингалятор до фиксации. Чтобы убедиться в том, что картридж полностью вставлен, следует сильно надавить картриджем на твердую поверхность. При этом дно картриджа не должно быть на одном уровне с нижним краем ингалятора, нижняя часть картриджа серебряного цвета должна быть видна. После того, как картридж вставлен в ингалятор, не следует его вынимать.
3. Одеть снова прозрачную гильзу. После этого гильза не должна больше сниматься.

Подготовка к первому использованию ингалятора Спирива® Респимат®

4. Следует держать ингалятор Спирива® Респимат® вертикально с одетым зеленым колпачком. Нужно повернуть прозрачную гильзу в направлении красных стрелок, указанных на этикетке, до щелчка (пол-оборота).
5. Снять зеленый колпачок.
6. Направить ингалятор Спирива® Респимат® вниз. Нажать кнопку подачи дозы. Закрыть зеленый колпачок.

Следует повторить этапы 4, 5 и 6 до появления аэрозольного облачка.

Затем повторить этапы 4, 5 и 6 еще три раза, чтобы обеспечить подготовку ингалятора для применения.

Теперь ингалятор Спирива® Респимат® готов к применению.

Осуществление этих этапов не уменьшает число доз препарата. После подготовки ингалятор Спирива® Респимат® позволяет высвободить 30 доз (60 ингаляций).

Использование ингалятора Спирива® Респимат®

Следует использовать этот ингалятор **только 1 раз/сут**. Каждый раз необходимо делать **2 ингаляции**.

I. Держать ингалятор Спирива® Респимат® вертикально с одетым зеленым колпачком, чтобы предотвратить случайное высвобождение лекарства. Повернуть прозрачную гильзу по направлению красных стрелок, указанных на этикетке, до щелчка (пол оборота).

II. Снять зеленый колпачок. Выдохнуть медленно и глубоко. Охватить плотно губами конец мундштука. Воздушное отверстие ингалятора должно быть при этом свободно. Направить ингалятор к задней части глотки.

Во время медленного и глубокого вдоха через рот следует нажать кнопку подачи дозы и продолжать вдох как можно дольше. Задержать дыхание на 10 секунд или так долго, как удобно.

III. Повторить этапы I-II, чтобы получить полную дозу. Следует использовать этот ингалятор только 1 раз/сут. Каждый раз необходимо делать 2 ингаляции.

Закрыть зеленый колпачок ингалятора до его следующего применения.

Если ингалятор Спирива® Респимат® не использовался более 7 дней, следует направить его перед применением вниз и нажать 1 раз на кнопку подачи дозы. Если ингалятор не использовался более чем 21 день, повторить этапы 4-6 до получения аэрозольного облачка. Затем повторить этапы 4-6 еще три раза.

Определение момента, когда нужно начать пользоваться новым ингалятором

Ингалятор Спирива® Респимат® содержит 30 доз (60 ингаляций). Указатель доз показывает, сколько примерно препарата еще осталось. Когда указатель ингалятора покажет на красную область шкалы, это означает, что лекарства осталось примерно на 7 дней (14 ингаляций). В этот промежуток времени необходимо получить рецепт на новый ингалятор Спирива® Респимат®.

Когда указатель ингалятора достигнет конца красной области шкалы (т.е. когда использовано 30 доз), это означает, что ингалятор Спирива® Респимат® пуст. Произойдет автоматическое блокирование ингалятора. С этого момента времени поворот прозрачной гильзы будет невозможен.

После первого использования ингалятор Спирива® Респимат® следует утилизировать не позднее, чем через 3 месяца, даже если не все количество лекарства было применено.

Уход за ингалятором

Мундштук и металлическую часть распылителя необходимо чистить влажной мягкой тканевой салфеткой, как минимум, 1 раз в неделю.

Небольшое обесцвечивание мундштука не влияет на функционирование ингалятора. При необходимости вытирать ингалятор также и снаружи влажной тканевой салфеткой.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Многие из перечисленных ниже нежелательных реакций могут быть обусловлены м-холиноблокирующим свойствами препарата.

Побочные реакции были выявлены на основании данных, полученных при проведении клинических исследований и отдельных сообщений в течение пострегистрационного использования препарата.

Со стороны обмена веществ: дегидратация*.

Со стороны нервной системы: нечасто (≥0.1% и <1%) – головокружение; бессонница*.

Со стороны органа зрения: редко (≥0.01% и <0.1%) – повышение внутриглазного давления, глаукома, нечеткое зрение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто (>0.1% и <1%) – мерцательная аритмия, тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию), ощущение сердцебиения.

Со стороны органов дыхания: нечасто (≥0.1% и <1%) – кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония; редко (≥0.01% и < 0.1%) – парадоксальный бронхоспазм, ларингит; синусит*.

Со стороны пищеварительной системы: часто (≥1% и <10%) – незначительная преходящая сухость слизистой оболочки глотки; нечасто (>0.1% и <1%) – запор, кандидоз полости рта, дисфагия; редко (≥0.01% и <0.1%) – гастроэзофагеальный рефлюкс, гингивит, глоссит, стоматит; кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость*.

Со стороны кожных покровов: редко (≥0.01% и <0.1%) – кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи.

Аллергические реакции: нечасто (>0.1% и <1%) – сыпь, зуд; редко (≥0.01% и <0.1%) – ангионевротический отек, крапивница; гиперчувствительность, включая реакции немедленного типа*.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: припухлость суставов*.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто (>0.1% и <1%) – дизурия, задержка мочи (чаще у мужчин с наличием предрасполагающих факторов); редко (≥0.01% и <0.1%) – инфекция мочевыводящих путей.

* в объединенной базе клинических исследований данные побочные реакции не были выявлены; отмечены лишь единичные сообщения о данных побочных реакциях при широком применении препарата, однако связь с м-холиноблокирующим действием препарата не доказана; частоту этих редких явлений трудно оценить.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности);
- гиперчувствительность к атропину или его производным, например, ипратропия бромиду, окситропия бромиду или к любому компоненту препарата.

С осторожностью препарат следует применять при закрытоугольной глаукоме, гиперплазии предстательной железы, обструкции шейки мочевого пузыря.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о влиянии препарата Спирива® Респимат® на беременность ограничены. При изучении репродуктивной токсичности на животных не получено указаний на прямые или опосредованные неблагоприятные влияния препарата. В качестве меры предосторожности предпочтительнее воздержаться от применения препарата Спирива® Респимат® при беременности.

Клинических данных о влиянии тиотропия бромида в период грудного вскармливания нет.

Препарат не следует применять у беременных или кормящих грудью женщин, если только ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Спирива® Респимат®, как бронходилататор, применяемый 1 раз/сут для поддерживающего лечения, не следует применять в качестве начальной терапии при острых приступах бронхоспазма или для устранения остро возникающих симптомов. В случае развития острого приступа используются быстродействующие β_2-агонисты.

Препарат Спирива® Респимат® не следует применять для лечения бронхиальной астмы в качестве терапии первой линии. Пациентам следует рекомендовать на фоне приема препарата Спирива® Респимат® продолжать противовоспалительную терапию (например, ингаляционными ГКС), даже если симптомы уменьшатся.

После применения препарата могут развиваться немедленные реакции повышенной чувствительности.

Ингаляция препарата может вызывать бронхоспазм.

При умеренной или выраженной почечной недостаточности (КК ≤50 мл/мин) прием препарата следует вести под тщательным наблюдением, как и при приеме всех лекарственных препаратов, экскретируемых преимущественно почками.

Перед началом применения пациенты должны быть ознакомлены с инструкцией по применению.

Не следует допускать попадания раствора или аэрозоля в глаза. Боль или дискомфорт в глазах, нечеткое зрение, зрительные ореолы в сочетании с покраснением глаз, отек конъюнктивы и роговицы могут быть симптомами острой закрытоугольной глаукомы. При развитии любой комбинации этих симптомов следует немедленно обратиться к специалисту. Глазные капли, обладающие миотическим действием, не считаются эффективным лечением.

Спирива® Респимат® не следует использовать чаще, чем 1 раз/сут.

Картриджи Спирива® следует использовать только с ингалятором Респимат®.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Следует соблюдать осторожность при выполнении данных видов деятельности, так как возможно развитие головокружения или нечеткости зрения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При применении препарата в высоких дозах возможны проявления м-холиноблокирующего действия. После 14-дневного ингаляционного применения тиотропия бромида в дозах, достигавших 40 мкг, у здоровых лиц не наблюдалось значимых неблагоприятных явлений, кроме чувства сухости слизистых оболочек носа и ротоглотки, частота которых зависела от величины дозы (10-40 мкг/сут). Исключение составляло отчетливое снижение саливации, начиная с 7 дня применения препарата. В шести долгосрочных исследованиях у пациентов с ХОБЛ при ингаляционном применении раствора тиотропия бромида в суточной дозе 10 мкг в течение 4-48 недель не наблюдалось существенных нежелательных явлений.

Вследствие низкой пероральной биодоступности возникновение острой интоксикации в случае непреднамеренного проглатывания раствора тиотропия бромида для ингаляций из картриджа маловероятно.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Хотя специальных исследований лекарственного взаимодействия не проводилось, тиотропия бромид применялся совместно с другими препаратами, применяющимися для лечении ХОБЛ, включая симпатомиметические бронходилататоры, метилксантины, ГКС для приема внутрь и ингаляционного применения, антигистаминные препараты, муколитики, модификаторы лейкотриенов, кромоны, анти-IgE препараты; при этом клинических признаков лекарственного взаимодействия не отмечалось.

Длительное совместное применение тиотропия бромида с другими м-холиноблокирующими препаратами не изучалось. Поэтому долгосрочное совместное применение препарата Спирива® Респимат® с другими м-холиноблокирующими препаратами не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Препарат необходимо использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

☆СПИТОМИН® (SPITOMIN)

BUSPIRONE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой "E151" на одной стороне и с риской – на другой; без запаха или со слабым характерным запахом.

	1 таб.
буспирона гидрохлорид	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 55.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилкрахмал, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

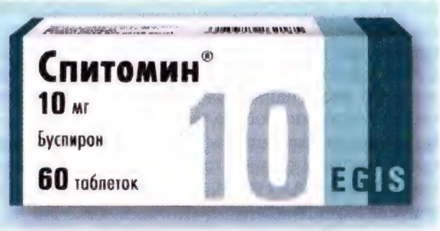
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с гравировкой "E152" на одной стороне и с риской – на другой; без запаха или со слабым характерным запахом.

	1 таб.
буспирона гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 111.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилкрахмал, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анксиолитический препарат (транквилизатор) небензодиазепинового ряда, оказывает также антидепрессивное действие. В отличие от классических анксиолитиков, не обладает противоэпилептическим, седативным, снотворным и миорелаксирующим эффектами.

Механизм действия связан с влиянием буспирона на серотонинергическую и допаминергическую системы. Селективно блокирует пресинаптические допаминовые рецепторы и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга. Кроме того, буспирон является селективным частичным агонистом 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов. Буспирон не оказывает существенного эффекта на бензодиазепиновые рецепторы и не влияет на связывание GABA, не обладает отрицательным влиянием на психомоторные функции, не вызывает толерантности, лекарственной зависимости и синдрома "отмены". Не потенцирует действие алкоголя. По анксиолитической активности буспирон примерно равен бензодиазепинам.

Терапевтический эффект развивается постепенно и отмечается через 7-14 дней от начала лечения, максимальный эффект регистрируется через 4 нед.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь буспирон быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Буспирон подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень. Поэтому неизмененное вещество обнаруживается в системном кровотоке в небольшой концентрации, которая имеет значительные индивидуальные различия. Биодоступность составляет 4%. C_{max} в плазме крови достигается через 60-90 мин после приема препарата. У здоровых добровольцев буспирон имел линейную (пропорциональную дозе) фармакокинетику после приема 10-40 мг. Аналогичные фармакокинетические параметры обнаружены у пациентов пожилого возраста. После однократного приема внутрь препарата в дозе 20 мг его концентрация в плазме крови составляла от 1 до 6 нг/мл.

Одновременный прием пищи замедляет всасывание буспирона, но благодаря снижению досистемного клиренса (эффект "первого прохождения") при этом значительно повышается биодоступность буспирона. После приема с пищей значение AUC буспирона повышается на 84%, а его C_{max} повышается на 16%.

Распределение

Связывание буспирона с белками плазмы крови составляет примерно 95% (86% с альбумином плазмы, остальная часть – с кислым α_1-гликопротеином).

C_{ss} в плазме крови может быть достигнута примерно через 2 дня после начала регулярного приема. Кажущийся V_d составляет 5.3 л/кг.

Буспирон выделяется с грудным молоком. Данные о проникновении препарата через плацентарный барьер отсутствуют.

Метаболизм

Буспирон подвергается окислительному метаболизму в основном с участием изоферментов CYP3A4. Образуются различные гидроксилированные метаболиты. Основной метаболит (5-OH-буспирон) не активен. Деалкилированный метаболит (1-(2-пиримидинил)-пиперазин, 1-PP) активен. Его анксиолитическая активность в 4-5 раз ниже, чем у исходного вещества, но его уровень в плазме крови выше и $T_{1/2}$ приблизительно в 2 раза продолжительнее, чем у буспирона.

Выведение

После однократного введения ^{14}C-меченого буспирона 29-63% радиоактивности выделяется с мочой в течение 24 ч, в основном в форме метаболитов. Примерно 18-38% введенной дозы выводится с калом. После однократного приема в дозе 10-40 мг $T_{1/2}$ исходного вещества составляет примерно 2-3 ч, а $T_{1/2}$ активного метаболита равен 4.8 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушении функции печени возможны повышение концентрации буспирона в плазме и значения AUC, а также удлинение $T_{1/2}$. В связи с выделением неизмененного вещества в желчь, возможен второй пик концентрации буспирона в плазме крови. Пациентам с циррозом печени следует назначать препарат в более низких дозах или в тех же дозах с удлиненными интервалами.

При почечной недостаточности клиренс буспирона может снижаться на 50%. При почечной недостаточности буспирон следует назначать с осторожностью и в сниженных дозах.

Фармакокинетика буспирона у пациентов пожилого возраста не изменена.

ПОКАЗАНИЯ

- генерализованное тревожное расстройство (ГТР);
- паническое расстройство;
- синдром вегетативной дисфункции;
- алкогольный абстинентный синдром (в качестве вспомогательной терапии);
- вспомогательная терапия депрессивных расстройств (препарат не назначается для монотерапии депрессии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать всегда в одно и то же время дня, до или после еды, чтобы избежать значительных колебаний концентрации активного вещества в плазме крови на протяжении суток.

Препарат нельзя принимать эпизодически для лечения тревоги, поскольку терапевтический эффект препарата Спитомин® развивается только после многократного приема и проявляется не ранее чем через 7-14 дней лечения.

Дозу следует подбирать индивидуально.

Рекомендуемая доза – 15 мг, ее можно повышать по 5 мг/сут каждые 2-3 дня. Суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Обычная суточная доза составляет 20-30 мг. Максимальная разовая доза составляет 30 мг. Максимальная суточная доза – 60 мг.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требует, т.к. фармакокинетика буспирона не зависит от возраста.

При **нарушении функции почек** препарат следует применять с осторожностью и в сниженных дозах.

При **нарушении функции печени** препарат следует применять с осторожностью и в сниженных дозах, с этой целью уменьшают разовые дозы или увеличивают интервал между приемами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Буспирон обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и затем исчезают, несмотря на продолжение приема препарата. В некоторых случаях необходимо снижение дозы.

Определение частоты побочных эффектов: часто (1/100), нечасто (от 1/100 до 1/1000), редко (< 1/1000). Во многих случаях при отсутствии препарата сравнения связь нежелательных эффектов с приемом препарата не могла быть доказана.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – боль в груди; нечасто – обморок, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия; редко – нарушения мозгового кровообращения, декомпенсация сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, миокардиопатия, брадикардия.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, повышенная нервная возбудимость, нарушения сна; нечасто – дисфорические реакции, деперсонализация, дисфория, повышенная чувствительность к шуму, эйфория, гиперкинезы, страх, апатия, галлюцинации, спутанность сознания, удлинение времени реакции, суицидальные мысли, эпилептические припадки, парестезии, нарушение координации движений, тремор; редко – клаустрофобия, непереносимость холода, ступор, заикание, экстрапирамидные расстройства, психотические расстройства.

Со стороны органов чувств: часто – шум в ушах; нечасто – нечеткость зрения, зуд в глазах, покраснение глаз, конъюнктивит, нарушение вкусовых и обонятельных ощущений; редко – нарушения внутреннего уха, боль в глазах, фотофобия, повышение внутриглазного давления.

Со стороны дыхательной системы: часто – ларингит, отек слизистой носа; нечасто – гипервентиляция, нехватка воздуха, ощущение тяжести в груди; редко – носовое кровотечение.

Со стороны эндокринной системы: редко – галакторея, поражение щитовидной железы.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота, метеоризм, анорексия, повышение аппетита, слюнотечение, кишечное кровотечение; редко – диарея, жжение в языке.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – дизурия (в т.ч. учащенное мочеиспускание, задержка мочеиспускания); редко – ночное недержание мочи.

Со стороны половой системы: нечасто – нарушения менструального цикла, снижение полового влечения; редко – аменорея, воспаление тазовых органов, задержка эякуляции, импотенция.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечные спазмы, ригидность мышц, артралгия; редко – мышечная слабость, боль в мышцах и костях.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – отек, зуд, приливы, выпадение волос, сухость кожи, отек лица, ранимость кожи, сыпь.

Изменения лабораторных показателей: нечасто – повышение активности АЛТ и АСТ в сыворотке; редко – эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения.

Прочие: увеличение массы тела, лихорадка, снижение массы тела; редко – злоупотребление алкоголем, потеря голоса, шум в ушах, икота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ < 10 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность (протромбиновое время > более 18 сек);
- глаукома;
- миастения;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность буспирона для этой возрастной группы не доказаны);
- одновременное применение ингибиторов МАО или 14-дневный период после отмены необратимого ингибитора МАО или 1 день после отмены обратимого ингибитора МАО;
- период лактации (грудного вскармливания);
- беременность или подозрение на беременность.

С осторожностью: цирроз печени, почечная недостаточность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ввиду отсутствия надлежащим образом контролируемых данных клинических исследований, применение буспирона при беременности возможно только в том случае, когда ожидаемая польза терапии для матери оправдывает возможный риск для плода.

Женщинам детородного возраста во время курса лечения буспироном следует применять адекватные методы контрацепции, поскольку безопасность буспирона при беременности не доказана.

Буспирон выделяется с грудным молоком. Данных клинических исследований применения буспирона в период грудного вскармливания недостаточно, поэтому не следует назначать препарат кормящим матерям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Буспирон подвергается интенсивному метаболизму в печени. При однократном приеме в дозе 30 мг у пациентов с циррозом печени повышается концентрация буспирона в плазме крови и увеличивается AUC с удлинением $T_{1/2}$ препарата. В связи с выделением неизмененного вещества в желчь, возможен второй пик концентрации буспирона в плазме крови. Препарат противопоказан больным с тяжелой печеночной недостаточностью. Пациентам с циррозом печени следует назначать препарат в более низких дозах или в тех же дозах с удлиненными интервалами.

При почечной недостаточности средней или тяжелой степени клиренс буспирона может снижаться на 50%. Препарат противопоказан пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени при СКФ менее 10 мл/мин. При легкой (СКФ более 30 мл/мин) и умеренной (СКФ 10-30 мл/мин) почечной недостаточности буспирон давать можно, однако при этом следует соблюдать осторожность и препарат в уменьшенных дозах.

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется, однако препарат следует применять с осторожностью, например, в связи с возможным снижением функции почек и/или печени и повышенной вероятности возникновения побочных эффектов. Данным пациентам препарат следует назначать в минимальных эффективных дозах, а в случае повышения дозы следует устанавливать тщательное наблюдение за пациентом.

С особой осторожностью следует применять препарат у пациентов с закрытоугольной глаукомой и миастенией.

Пациентам следует рекомендовать не употреблять в пищу грейпфруты и не пить грейпфрутовый сок в значительных количествах, т.к. эти продукты могут повысить концентрацию буспирона в плазме крови и привести к увеличению частоты или тяжести побочных эффектов.

Перевод пациентов с бензодиазепинов на буспирон: буспирон не может устранить симптомы отмены бензодиазепинов. Если пациента переводят на буспирон после длительной бензодиазепиновой терапии, буспирон следует давать только после завершения периода постепенного снижения дозы бензодиазепинов.

Буспирон не вызывает пристрастия к препарату, однако его введение пациентам с установленной или подозреваемой предрасположенностью к лекарственной зависимости требует тщательного медицинского контроля.

Поскольку анксиолитический эффект проявляется после 7-14 дней приема препарата, а полный терапевтический эффект развивается примерно за 4 недели, пациенты с сильной тревогой нуждаются в тщательном медицинском наблюдении в начальном периоде терапии.

На протяжении всего курса лечения буспироном пациентам следует избегать употребления алкоголя.

В случае непереносимости лактозы при составлении диеты следует учитывать содержание лактозы в таблетках (55.7 мг в таблетках по 5 мг и 111.4 мг в таблетках по 10 мг).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Результаты клинических исследований показали, что монотерапия буспироном не влияет на показатели психомоторной деятельности пациентов. Несмотря на это, в начале курса лечения возможны преходящие нежелательные эффекты, в связи с чем пациентов следует предупреждать о том, что вождение транспортных средств и управление механизмами возможно только при полной уверенности пациента в своих психомоторных функциях. Способность пациента управлять транспортными средствами и механизмами следует определять индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение и применения сопутствующей терапии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: желудочно-кишечные нарушения, тошнота, рвота, головокружение и сонливость (также при тяжелых формах), угнетение сознания различной степени тяжести.

Лечение: промывание желудка и симптоматическая терапия. Специфический антидот не известен, диализ неэффективен. Имеющийся к настоящему времени опыт свидетельствует о том, что даже крайне высокие дозы (однократный прием внутрь 375 мг) не обязательно вызывают тяжелые симптомы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Учитывая фармакокинетические свойства препарата (низкая биодоступность, интенсивный метаболизм в печени, высокое связывание с белками), имеется высокая вероятность взаимодействия буспирона с лекарственными средствами при одновременном применении. Однако поскольку буспирон имеет значительную терапевтическую широту, фармакокинетические взаимодействия не приводят к клинически существенным фармакодинамическим изменениям.

Ингибиторы МАО: описано повышение АД и возникновение гипертонических кризов после одновременного введения буспирона и препаратов, действующих на МАО (моклобемид, селегилин); в связи с этим буспирон нельзя сочетать с ингибиторами МАО. После отмены необратимого ингибитора МАО (например, селегилина) до начала введения препарата Спитомин® (и наоборот) должно пройти не менее 14 недель. Аналогичным образом, должно пройти не менее 14 дней после отмены препарата Спитомин® до начала введения моклобемида (обратимый ингибитор МАО). Однако Спитомин® можно принимать через 1 день после отмены моклобемида.

Ингибиторы и индукторы CYP3A4: исследования in vitro показали, что буспирон в основном метаболизируется изоферментами CYP3A4. Одновременное введение буспирона и ингибиторов CYP3A4 (эритромицина, итраконазола, нефазодона, дилтиазема, верапамила и грейпфрутового сока) может привести к лекарственному взаимодействию, а при введении сильного ингибитора также повысить концентрацию буспирона в плазме крови; поэтому необходимо снижение дозы буспирона (например, до 2.5 мг 2 раза/сут). Сильные индукторы CYP3A4 (например, рифампицин) могут значительно уменьшить концентрацию буспирона в плазме крови и ослабить его фармакодинамические эффекты.

Препараты с высокой степенью связывания с белками: поскольку буспирон в высокой степени связывается с белками плазмы (95%), постоянно существует вероятность взаимодействия с другими активными веществами, характеризующимися высоким связыванием с белками плазмы. Исследования in vitro показали, что буспирон не способен вытеснять из мест связывания с белками препараты, характеризующиеся сильным связыванием (варфарин, фенитоин, пропранолол), но может замещать препараты с низким связыванием, например, дигоксин.

При совместном применении *циметидина* и буспирона C_{max} буспирона возрастает на 40%, а его AUC не изменяется. Совместное введение этих препаратов требует тщательного медицинского наблюдения.

При совместном применении *диазепама* и буспирона концентрация нордиазепама несколько повышается, и могут возникать побочные эффекты: системное головокружение, головная боль, тошнота.

Вещества, угнетающие ЦНС, и алкоголь: при совместном применении буспирона с триазоламом или флуразепамом не увеличивается длительность или силу эффекта этих бензодиазепинов. После однократной дозы 20 мг буспирона его эффекты на ЦНС не усиливаются. Опыт совместного применения буспирона и других анксиолитиков или других средств, действующих на ЦНС (например, нейролептиков и антидепрессантов), недостаточен. Поэтому в таких случаях необходимо тщательное медицинское наблюдение.

Другие лекарственные средства: из-за недостаточности соответствующих клинических данных совместное применение буспирона с антигипертензивными препаратами, сердечными гликозидами, пероральными контрацептивами и гипогликемическими средствами возможно лишь в условиях тщательного медицинского наблюдения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

⋆СТЕМОКИН® (STEMOKINE®)

зарегистрировано
ПЕПТОС ФАРМА ООО (Россия)
произведено
МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД ФГУП
(Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения бесцветный, прозрачный; допускается наличие характерного запаха.

1 мл

L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натрия .... 100 мкг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9 мг, натрия гидроксида раствор 1М – до pH 6.0-7.5, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные пластиковые (1) – пачки картонные.
1 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки контурные пластиковые (2) – пачки картонные.

СТЕМОКИН®
раствор для внутримышечного введения 0,1 мг/мл
Фарма Био
5 ампул по 1 мл
Стерильно
СТЕМОКИН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стемокин® является натриевой солью синтетического пептида, состоящего из L-аминокислотных остатков изолейцина, глутаминовой кислоты и триптофана.

Стемокин® обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций, вызывает нормализацию измененных иммунологических показателей (относительного и абсолютного количества лимфоцитов, $CD3^+$, $CD8^+$ $CD19^+$, $CD16^+$ лимфоцитов, поглотительной способности моноцитов по отношению к Staphyloccocus aureus) и увеличение показателей спонтанной хемилюминесценции и аффинности к общей антигенной детерминанте антител, количества $HLA\text{-}DR^+$лимфоцитов. Максимальная тропность препарата выявлена к костному мозгу.

В основе механизма действия Стемокина лежит прямое воздействие препарата на процесс пролиферации и дифференцировки ранних клеток – предшественников гемопоэза, регуляторное воздействие на реакции клеточного и гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма.

Препарат влияет на процессы дифференцировки лимфоидных клеток, индуцируя экспрессию дифференцировочных антигенов на лейкоцитах. После воздействия облучения, приема цитостатических препаратов Стемокин® ускоряет восстановление популяции коммитивированных и полипотентных клеток – предшественников гемопоэза.

Наряду с иммуномодулирующим действием, Стемокин® обладает выраженной детоксикационной активностью, которая определяется структурой и молекулярной природой препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При парентеральном введении препарата C_{max} в крови достигается через 5 мин; в костном мозге, печени, почках, лимфатических узлах C_{max} наблюдается через 30-40 мин после введения.

Метаболизм и выведение

$T_{1/2}$ препарата составляет 24 ч, полностью выводится из организма в течение 72 ч с момента введения.

Метаболиты препарата выводятся преимущественно с мочой – до 60%, до 20% – с калом.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика хронического рецидивирующего фурункулеза у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Стемокин® назначают **взрослым** в/м по 1-2 мл раствора ежедневно в течение 10 дней. При необходимости дозы и длительность применения препарата могут быть увеличены.

В *стадии ремиссии* препарат назначают в/м ежедневно по 1 мл раствора в течение 5-7 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата противопоказано при беременности.

В период лактации (кормления грудью) Стемокин® следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

Не рекомендуется применение Стемокина детьми и взрослыми с хроническими заболеваниями печени и почек в связи с отсутствием данных о безопасности применения препарата у этих групп пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на координацию движения, однако в период применения препарата следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автотранспортом, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Данные о взаимодействии с другими препаратами отсутствуют.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Фарма Био ООО
117997 Москва, Миклухо-Маклая ул. 16/10
Тел.: (495) 330-72-29; (499) 793-50-88

СТИМУЛОТОН® (STIMULOTON®)

SERTRALINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, двояковыпуклые, с гравировкой "E271" на одной стороне и риской – на другой, без запаха.

1 таб.

сертралина гидрохлорид .... 55.95 мг,
что соответствует содержанию
сертралина .... 50 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), натрия карбоксиметилкрахмал (тип А), кальция гидрофосфата дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: макрогол 6000, титана диоксид, гипромеллоза.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, двояковыпуклые, с гравировкой "E272" на одной стороне и риской – на другой, без запаха.

1 таб.

сертралина гидрохлорид .... 111.9 мг,
что соответствует содержанию
сертралина .... 100 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), натрия карбоксиметилкрахмал (тип А), кальция гидрофосфата дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: макрогол 6000, титана диоксид, гипромеллоза.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

СТОПДИАР (STOPDIAR)

NIFUROXAZIDE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER ROMANIA S.A. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для приема внутрь светло-желтого цвета, с банановым запахом; при хранении возможно образование осадка, после взбалтывания возвращается в состояние однородной суспензии.

	5 мл
нифуроксазид	220 мг

Вспомогательные вещества: карбомер – 11 мг, сахароза – 1100 мг, натрия гидроксид – 2.2 мг, лимонной кислоты моногидрат – 0.83 мг, эмульсия симетикона 30% (противопенная эмульсия) – 11 мг, метилпарагидроксибензоат – 5.5 мг, ароматизатор банановый – 4.57 мг, вода – до 5 мл.

90 мл – флаконы оранжевого стекла объемом 125 мл (1) в комплекте с двойной дозирующей ложкой (2.5 мл и 5 мл) – пачки картонные.

ГЕДЕОН РИХТЕР
Стопдиар
STOP
90
Стопдиар
ГЕДЕОН РИХТЕР

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кишечный антисептик, производное нитрофурана. *Активен в отношении большинства возбудителей кишечных инфекций (в т.ч. штаммов-мутантов, устойчивых к другим противомикробным средствам):* грамположительных (семейство Staphylococcus) и грамотрицательных (семейство Enterobacteriaceae: Escherichia, Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Proteus, Yersinia), а также Vibrio cholerae. Не активен в отношении бактерий рода Pseudomonas и рода Proteus (вид Proteus inconstans), а также штаммов подгруппы А вида Providentia alcafifaciens. Допускается, что препарат угнетает активность дегидрогеназ и нарушает синтез белков в патогенных бактериях. В среднетерапевтических дозах обладает бактериостатической активностью, а в более высоких – действует бактерицидно. Эффект проявляется с первых часов лечения.

В терапевтических дозах практически не нарушает равновесия симбионтной бактериальной флоры кишечника; не вызывает развития резистентных штаммов патогенных микроорганизмов и перекрестной устойчивости бактерий к другим противомикробным средствам, что позволяет, при необходимости, при генерализованных инфекциях назначать его в комплексной терапии с системными препаратами. При кишечных инфекциях вирусного генеза предупреждает развитие бактериальной суперинфекции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После перорального приема практически не всасывается из пищеварительного тракта, создавая высокую концентрацию действующего вещества в кишечнике. Благодаря таким фармакокинетическим особенностям препарат оказывает исключительно энтеральное противомикробное действие, не обладает системной антибактериальной активностью, не вызывает общетоксических эффектов; выводится из организма с калом. Препарат не оказывает влияния на клинические и биохимические показатели анализа крови.

ПОКАЗАНИЯ

- острая и хроническая диарея, вызванная кишечными грамположительными бактериями (Staphylococcus spp., Streptococcus spp.), а также некоторыми грамотрицательными бактериями (Haemophilus influenzae, Salmonella spp., Shigella spp., Klebsiella spp., Escherichia coli, Proteus spp., Enterobacter spp.).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют внутрь. Перед применением флакон тщательно взбалтывать до получения однородной суспензии.

Возраст	Доза	Кратность
от 2 мес до 6 мес	1-2 мерн. ложки на 2.5 мл	2 раза/сут
от 6 мес до 6 лет	1 мерн. ложка на 5 мл	3 раза/сут
от 6 лет до 18 лет	1 мерн. ложка на 5 мл	4 раза/сут
взрослые	1 мерн. ложка на 5 мл	4 раза/сут

1 мерная ложка на 2.5 мл содержит 110 мг нифуроксазида. 1 мерная ложка на 5 мл содержит 220 мг нифуроксазида.

Препарат рекомендуется принимать через равные промежутки времени, независимо от приема пищи. Курс лечения 5-7 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нифуроксазид переносится хорошо, побочные эффекты практически не наблюдались.

Со стороны пищеварительной системы: редко – кратковременная боль в животе, тошнота, усиление диареи. Эти симптомы не требуют отмены препарата.

Прочие: в единичных случаях – одышка, кожные высыпания, зуд, которые не требуют отмены препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аллергия на производные 5-нитрофурана;
- детский возраст до 2 месяцев;
- недоношенность;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Отсутствуют данные относительно неблагоприятного влияния на плод при применении препарата у беременных женщин.

При необходимости, с осторожностью можно назначать препарат при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения Стопдиаром противопоказано употребление алкогольных напитков, т.к. алкоголь повышает чувствительность организма к препарату и может спровоцировать дисульфирамоподобную реакцию, выраженную обострением диареи, рвотой, болью в животе, гиперемией кожи, ощущением жара на лице и верхней части туловища, шумом в голове, затрудненным дыханием, тахикардией, ощущением страха.

Препарат не назначают в качестве монотерапии для лечения кишечных инфекций, осложненных септицемией.

При наличии симптомов обезвоживания комплексно с лечением необходимо проводить регидратационную терапию (взрослым – около 2 л жидкости в сутки).

Во время лечения следует придерживаться определенной диеты: не употреблять сырых фруктов и овощей, соков, острых и жирных блюд.

До назначения суспензии грудным детям необходимо исключить у них врожденный дефицит ферментов, расщепляющих сахарозу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки не описаны.

В случае передозировки рекомендуется промывание желудка и симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Во время лечения Стопдиаром следует избегать одновременного приема пероральных средств из-за сильных адсорбционных свойств препарата.

Поскольку нифуроксазид не поступает в систему кровообращения, взаимодействие с системными препаратами маловероятно и пока еще неизвестно.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 3 года.

После вскрытия флакона срок годности суспензии – 14 дней.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

☆СТОПДИАР (STOPDIAR) таблетки

NIFUROXAZIDE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER POLAND Co. Ltd. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
нифуроксазид	100 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный (аэросил гидрофильный 200) – 3 мг, крахмал картофельный – 179 мг, желатин – 11 мг, тальк – 6 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3 мг, титана диоксид – 0.252 мг, тальк – 0.062 мг, полиэтиленгликоль 20 000 – 0.201 мг, краситель хинолиновый желтый – 0.112 мг.

24 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Stopdiar
Стопдиар
100 мг
нифуроксазид
STOP
24
таблетки покрытые пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противодиарейный препарат. Нифуроксазид – производное нитрофурана, оказывает антибактериальное действие в отношении желудочно-кишечных *грамположительных бактерий* Staphylococcus spp. и некоторых *грамотрицательных бактерий* – Yersinia spp., Escherichia spp., Citobacter spp., Enterobacter spp., Salmonella spp.

Нифуроксазид не оказывает антибактериального действия на бактерии Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Klebsiella spp. и Pseudomonas aeruginosa.

Не влияет на состав нормальной бактериальной флоры пищеварительного тракта.

Подробный механизм действия препарата неизвестен.

Нифуроксазид предположительно тормозит активность дегидрогеназ и синтез белков в клетках бактерий. Не вызывает возникновения лекарственно-устойчивых штаммов, не наблюдалась также перекрестная устойчивость к другим противобактериальным препаратам.

Эффективность действия нифуроксазида не зависит ни от pH, существующего в просвете кишечника, ни от чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Препарат практически не всасывается из пищеварительного тракта, действует исключительно в просвете кишечника.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Нифуроксазид труднорастворим. После приема внутрь практически не всасывается из ЖКТ и не обладает системным эффектом. Выводится через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

- острая и хроническая диарея бактериального происхождения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

Взрослым и детям старше 7 лет назначают по 2 таб. (200 мг) 4 раза/сут через 6 ч. Курс лечения – 3 дня. Если после этого срока симптомы не исчезнут, пациент должен обратиться к врачу.

Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, не измельчая, запивая соответствующим количеством воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нифуроксазид хорошо переносится, побочные эффекты практически не наблюдались.

При наличии повышенной индивидуальной чувствительности к нифуроксазиду в единичных случаях возможны следующие побочные реакции.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, тошнота, усиление диареи.

Со стороны системы кроветворения: гранулоцитопения.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: кожная сыпь (в т.ч. пустулезная), узелковая почесуха.

Аллергические реакции: одышка, отек лица, губ, языка, кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 7 лет;
- повышенная чувствительность к нифуроксазиду, производным нитрофурана или любому вспомогательному веществу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) препарат применяют только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения необходимо перорально или парентерально (в зависимости от состояния больного) восполнять потерю жидкости.

В случае появления реакции гиперчувствительности (одышка, отек лица, губ, языка, кожная сыпь, зуд) следует немедленно прекратить прием препарата.

Употребление алкоголя во время лечения нифуроксазидом может вызвать дисульфирамоподобную реакцию.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к управлению автомобилем и работе с другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени данные о передозировке препарата не поступали.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Во время лечения нифуроксазидом следует избегать одновременного приема других лекарственных препаратов для приема внутрь из-за выраженных адсорбционных свойств нифуроксазида.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

☆СТРИВЕРДИ® РЕСПИМАТ® (STRIVERDI® RESPIMAT®)

OLODATEROL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co. KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для ингаляций дозированный прозрачный, бесцветный или почти бесцветный.

	1 доза
олодатерола гидрохлорид	2.7 мкг,
что соответствует содержанию олодатерола	2.5 мкг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.0011 мг, динатрия эдетат – 0.0011 мг, лимонная кислота безводная – 0.0003 мг, вода очищенная – до 11.05 мг.

60 доз (4 мл) – картриджи (1) вместимостью 4.5 мл, помещенные в алюминиевый цилиндр (1) в комплекте с ингалятором Респимат® – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бронхолитический препарат, бета$_2$-адреномиметик. Олодатерол обладает высоким сродством и селективностью к β_2-адренорецепторам. Активация β_2-адренорецепторов в дыхательных путях приводит к стимуляции внутриклеточной аденилатциклазы, которая участвует в синтезе циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ). Повышение уровня цАМФ вызывает бронходилатацию, расслабляя гладкомышечные клетки в дыхательных путях. Олодатерол является селективным агонистом β_2-адренорецепторов длительного действия, характеризуется быстрым началом действия и длительным сохранением эффекта в течение не менее 24 ч. β_2-адренорецепторы присутствуют не только в гладких мышцах дыхательных путей, но и на поверхности многих других клеток, в т.ч. в эпителии и эндотелии легких и сердца. Точная функция β_2-рецепторов в сердце не известна, но их присутствие указывает на возможность влияний на сердце даже высокоселективных бета$_2$-адренергических агонистов. Установлено, что однократное применение олодатерола в дозах 10, 20, 30 и 50 мкг приводило через 20 мин-2 ч к увеличению (по сравнению с плацебо) интервала QT (по сравнению с исходным значением), который по мере повышения дозы в среднем возрастал с 1.6 мс (олодатерол в дозе 10 мкг) до 6.5 мс (олодатерол в дозе 50 мкг). Не было обнаружено каких-либо тенденций к изменению средних величин ЧСС или частоты экстрасистол и их типа в зависимости от дозы препарата или от времени.

Стриверди®
Респимат®
2,5 мкг/доза
раствор для ингаляций дозированный
Олодатерол
1 картридж содержит 4 мл
раствора для ингаляций,
что соответствует 60 ингаляционным
дозам (30 терапевтических доз)
1 ингалятор Респимат® + 1 картридж
Boehringer
Ingelheim

Исследования показали, что применение препарата Стриверди® Респимат® в дозе 5 мкг 1 раз/сут (утром) приводило к значительному улучшению ($p<0.0001$) функции легких в течение 5 мин после первой дозы (среднее увеличение ОФВ$_1$ составляло 0.130 л по сравнению с исходным значением до лечения 1.18 л). Существенное улучшение функции легких сохранялось в течение 24 ч, среднее увеличение AUC$_{0-3}$ ОФВ$_1$ составляло 0.162 л по сравнению с плацебо, $p<0.0001$; среднее увеличение базального (через 24 ч) ОФВ$_1$ составляло 0.071 л по сравнению с плацебо, $p<0.0001$.

В двух исследованиях переносимости физической нагрузки было установлено, что Стриверди® Респимат® по сравнению с плацебо увеличивает время до наступления усталости (соответственно на 14% $p=0.0002$ и на 11.8% $p=0.0018$). Стриверди® Респимат® по сравнению с плацебо так же уменьшает гиперинфляцию легких (функциональную остаточную емкость легких), что приводит к увеличению емкости вдоха в покое и во время осуществления физической нагрузки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Олодатеролу свойственна линейная фармакокинетика. При однократном ингаляционном применении доз, составлявших от 5 до 70 мкг, а также после многократного применения препарата 1 раз/сут в дозах, составлявших от 2 до 20 мкг, системное воздействие увеличивалось пропорционально повышению дозы.

После повторного применения препарата 1 раз/сут устойчивое состояние фармакокинетики олодатерола достигалось через 8 дней, а степень воздействия увеличивалась по сравнению с применением однократной дозы в 1.8 раза.

Всасывание

Олодатерол быстро всасывается, после ингаляции препарата C_{max} в плазме обычно достигаются в течение 10-20 мин. У здоровых добровольцев после ингаляции препарата абсолютная биодоступность олодатерола составляла около 30%, тогда как абсолютная биодоступность олодатерола после приема препарата внутрь в виде раствора была ниже 1%.

Таким образом, системное воздействие олодатерола после ингаляционного применения в основном реализуется путем всасывания в легких, а вклад проглатываемой части дозы в системное воздействие незначителен.

Распределение

Олодатеролу после ингаляционного применения и в/в введения свойственна мультикомпартментная кинетика распределения. V_d был высоким – 1110 л, что указывает на обширное распределение препарата в тканях. Связывание олодатерола с белками плазмы человека in vitro не зависит от концентрации и составляет примерно 60%.

Метаболизм

Олодатерол в значительной степени метаболизируется путем непосредственной глюкуронизации и О-деметилирования метоксилированной части молекулы с последующей конъюгацией. Из шести идентифицированных метаболитов с β_2-рецепторами связывается только одно неконъюгированное деметилированное производное (SOM 1522), однако этот метаболит не обнаруживался в плазме после длительного ингаляционного применения препарата в рекомендуемой терапевтической дозе или в дозах, превышавших терапевтическую в 4 раза. В связи с этим считается, что фармакологическое действие обусловлено исключительно самим олодатеролом.

В О-деметилировании олодатерола участвуют изоферменты цитохрома P450 – CYP2C9 и CYP2C8, и (в незначительной степени) CYP3A4. В образовании глюкуронидов олодатерола участвуют изоформы уридиндифосфатглюкоза-глюкуронилтрансферазы, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 и 1A9.

Выведение

Общий клиренс олодатерола у здоровых добровольцев составляет 872 мл/мин, а почечный клиренс 173 мл/мин. Конечный $T_{1/2}$ после в/в применения препарата составляет 22 ч, тогда как конечный $T_{1/2}$ после ингаляционного применения препарата составляет примерно 45 ч. Из этого следует, что в последнем случае выведение в большей степени зависит от всасывания.

Общая меченная изотопом доза, выделявшаяся через почки (включая исходное соединение и все метаболиты) составляла после в/в введения 38%, после приема внутрь – 9%. Общая меченная изотопом доза, выделявшаяся через почки неизменного олодатерола составляла после в/в введения 19%. Общая меченная изотопом доза, выделявшаяся через кишечник, составляла после в/в введения 53% и 84% – после приема внутрь.

Более 90% дозы препарата выводилось после в/в введения в течение 5 дней и после приема внутрь – в течение 6 дней. После ингаляционного применения препарата экскреция неизмененного олодатерола с мочой на протяжении интервала дозирования составляла у здоровых добровольцев в период устойчивого состояния фармакокинетики 5-7% от величины дозы.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Изменение дозы препарата Стриверди® Респимат® в зависимости от массы тела, пола и возраста не требуется.

У пациентов с выраженным нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) системное воздействие олодатерола увеличивалось в среднем в 1.4 раза. Такое повышение воздействия не вызывает опасений в отношении безопасности, учитывая опыт, полученный в ходе применения препарата Стриверди® Респимат® в клинических исследованиях.

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени системное воздействие олодатерола не изменялось. Системное воздействие олодатерола у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучалось.

Сравнение фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях, выявило тенденцию к более высокому системному воздействию олодатерола у пациентов из Японии и других пациентов азиатской расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. В клинических исследованиях препарата Стриверди® Респимат®, применявшегося в дозах, которые превышали рекомендуемую терапевтическую дозу в 2 раза, у пациентов европеоидной и азиатской расы каких-либо опасений в отношении безопасности установлено не было.

ПОКАЗАНИЯ

- для длительной поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей, улучшения качества жизни и переносимости физических нагрузок.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 2 ингаляции спрея из ингалятора Респимат® (5 мкг/терапевтическая доза) 1 раз/сут, в одно и то же время дня.

У **пациентов пожилого возраста**, **пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести и пациентов с нарушениями функции почек** можно использовать препарат Стриверди® Респимат® в рекомендуемой дозе. Данных о применении препарата Стриверди® Респимат® у **пациентов со значительными нарушениями функции печени** не имеется.

ХОБЛ обычно не развивается у **детей**. Безопасность и эффективность олодатерола у детей не изучены.

Инструкция по применению

Вставка картриджа и подготовка к использованию

Перед первым использованием ингалятора необходимо осуществить действия, приведенные ниже под номерами 1-6.

1. При закрытом защитном желтом колпачке следует нажать стопорную кнопку и снять прозрачную гильзу.

2. Вынуть картридж из упаковки и вставить его тонким концом в ингалятор до щелчка.

Чтобы убедиться в том, что картридж находится на месте, следует сильно надавить картриджем на твердую поверхность. Картридж не должен быть полностью погружен в ингалятор, серебристое кольцо на его нижнем конце должно выступать из ингалятора.

После того, как картридж вставлен в ингалятор, не следует вынимать его.

3. Надеть прозрачную гильзу.

После этого гильзу не следует больше снимать.

Подготовка к первому использованию ингалятора Стриверди® Респимат®

4. Ингалятор Стриверди® Респимат® следует держать вертикально с надетым защитным желтым колпачком.

Повернуть прозрачную гильзу по направлению черной стрелки, указанной на этикетке, до щелчка (пол-оборота).

5. Полностью откинуть желтый защитный колпачок.

6. Направить ингалятор Стриверди® Респимат® вниз, нажать кнопку подачи дозы, затем следует закрыть желтый защитный колпачок.

Следует повторить этапы 4, 5 и 6 до появления аэрозольного облачка.

Затем необходимо повторить этапы 4, 5 и 6 еще три раза, чтобы обеспечить подготовку ингалятора для применения.

Теперь ингалятор Стриверди® Респимат® готов к применению.

Осуществление этих этапов не уменьшает число доз препарата.

После подготовки ингалятор Стриверди® Респимат® позволяет высвободить 60 ингаляций препарата (30 терапевтических доз).

Ежедневное использование ингалятора Стриверди® Респимат®

Следует использовать ингалятор Стриверди® Респимат® **только 1 раз/сут**. Каждый раз необходимо осуществлять **2 вдоха.**

I. Ингалятор Стриверди® Респимат® следует держать вертикально с одетым желтым защитным колпачком, чтобы предотвратить случайное высвобождение лекарства. Следует повернуть прозрачную гильзу по направлению черной стрелки, указанной на этикетке, до щелчка (пол-оборота).

II. Желтый защитный колпачок следует полностью откинуть. Необходимо выдохнуть медленно и глубоко, затем охватить плотно губами конец мундштука. При этом отверстие для воздуха в ингаляторе должно быть свободно. Следует направить ингалятор Стриверди® Респимат® к задней части горла.

Вдыхая ртом медленно и глубоко, следует нажать кнопку подачи дозы и продолжать вдох как можно дольше. Необходимо задержать дыхание на 10 секунд или так долго, как пациенту удобно.

III. Необходимо повторить этапы I и II, чтобы получить полную дозу.

Желтый защитный колпачок ингалятора Стриверди® Респимат® следует закрыть до следующего применения.

Если ингалятор Стриверди® Респимат® не использовался более 7 дней, необходимо высвободить из него 1 дозу по направлению к полу. Если ингалятор Стриверди® Респимат® не использовался более 21 дня, следует повторить этапы 4-6 до появления видимого аэрозольного облачка, затем повторить этапы 4-6 еще 3 раза.

Как определить, когда нужно воспользоваться новым ингалятором Стриверди® Респимат ®

Ингалятор Стриверди® Респимат® содержит 60 ингаляций (30 терапевтических доз). Указатель доз показывает, сколько примерно препарата еще осталось. Когда указатель ингалятора покажет на красную область шкалы, это означает, что лекарства осталось примерно на 7 дней (14 ингаляций). В этот промежуток времени необходимо получить рецепт на новый ингалятор Стриверди® Респимат®.

Когда индикатор доз достигнет конца красной шкалы, это означает, что ингалятор Стриверди® Респимат® пуст (т.е. все 30 доз использованы). Произойдет автоматическое блокирование ингалятора. С этого момента времени поворот прозрачной гильзы будет невозможен.

Ингалятор Стриверди® Респимат® следует утилизировать не позднее чем через 3 мес после использования, даже если не весь препарат был израсходован.

Как ухаживать за ингалятором

Необходимо протирать мундштук, включая его внутреннюю металлическую часть, используя только влажную мягкую ткань, как минимум, 1 раз в неделю. Небольшое изменение цвета мундштука не влияет на функционирование ингалятора Стриверди® Респимат®. При необходимости можно протирать ингалятор Стриверди® Респимат® влажной тканью также и снаружи.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции были выявлены на основании данных, полученных при проведении клинических исследований препарата Стриверди® Респимат®.

Олодатерол относится к группе β_2-адреномиметиков длительного действия. Поэтому следует принимать во внимание возможность возникновения нежелательных эффектов, характерных для всего класса β-адреномиметиков, таких как тахикардия, аритмия, сердцебиение, ишемия миокарда, стенокардия, гипертензия или гипотензия, тремор, головная боль, нервозность, бессонница, головокружение, сухость во рту, тошнота, мышечный спазм, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз.

Со стороны дыхательной системы: назофарингит.

Со стороны нервной системы: головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия.

Со стороны кожных покровов: сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия.

Возникновение сыпи может рассматриваться как реакция гиперчувствительности на препарат Стриверди® Респимат®. Возможны и другие реакции гиперчувствительности (как и в случае местного применения любых всасывающихся препаратов).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к олодатеролу или к любому компоненту препарата;

– детский и подростковый возраст до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности).

С осторожностью следует назначать препарат при сердечно-сосудистых заболеваниях, в т.ч. нестабильной ИБС, нарушении сердечного ритма, удлинении интервала QT, гипертрофической обструктивной миокардиопатии, артериальной гипертензии, тиреотоксикозе, судорогах, а также у пациентов, в анамнезе которых имеются указания на такие заболевания как инфаркт миокарда или госпитализация по поводу сердечной недостаточности (в течение предшествующего года), жизнеугрожающая аритмия, пароксизмальная тахикардия с ЧСС >100.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинических данных о влиянии препарата Стриверди® Респимат® на течение беременности нет. В доклинических исследованиях при использовании олодатерола в высоких дозах, в несколько раз превышавших терапевтические дозы, установлены влияния, типичные для β_2-адреномиметиков.

Препарат следует применять при беременности только в том случае, если вероятная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Следует учитывать ингибирующее влияние олодатерола на сократительную способность матки.

Клинических данных о применении олодатерола в период лактации нет. Препарат следует применять в период грудного вскармливания только в том случае, если вероятная польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Стриверди® Респимат® предназначен для поддерживающего лечения больных ХОБЛ. В связи с тем, что в общей популяции ХОБЛ существенно преобладают пациенты в возрасте старше 40 лет, при назначении препарата пациентам в возрасте до 40 лет требуется спирометрическое подтверждение диагноза ХОБЛ.

Стриверди® Респимат® не следует использовать при бронхиальной астме. Долговременная эффективность и безопасность олодатерола при бронхиальной астме не изучались.

Препарат Стриверди® Респимат® не предназначен для лечения острых эпизодов бронхоспазма, т.е. в качестве средства скорой помощи.

После применения препарата Стриверди® Респимат® возможно развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (как и при использовании любых лекарственных средств).

Применение препарата Стриверди® Респимат®, как и других ингаляционных лекарственных средств, может привести к парадоксальному бронхоспазму, иногда угрожающему жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма применение препарата следует немедленно прекратить и назначить альтернативную терапию.

β_2-адреномиметики длительного действия следует применять с осторожностью у пациентов с необычными реакциями на симпатомиметические амины.

Олодатерол, как и другие β_2-адреномиметики, может оказывать клинически существенные влияния на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов (учащение пульса, повышение АД и/или появление соответствующих жалоб). В случае возникновения таких влияний может потребоваться прекращение лечения. Кроме того, сообщалось, что β_2-адреномиметики приводили к таким изменениям на ЭКГ, как уплощение зубца T и депрессия сегмента ST, хотя клиническое значение этих изменений неизвестно.

β_2-адреномиметики у некоторых пациентов могут вызывать существенную гипокалиемию, создающую предпосылки для возникновения нежелательных влияний на сердечно-сосудистую систему. Снижение содержания калия в сыворотке обычно кратковременно и не требует его восполнения. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может прогрессировать вследствие гипоксии и сопутствующей терапии и увеличивать риск развития аритмий.

Ингаляционное применение больших доз β_2-адреномиметиков может привести к увеличению уровня глюкозы в плазме.

Стриверди® Респимат® не следует применять в комбинации с каким-либо другим лекарственным препаратом, содержащим β_2-адреномиметики длительного действия. Пациентов, часто применяющих ингаляционные β_2-адреномиметики короткого действия (например, 4 раза/сут), необходимо информировать о том, что такие препараты используются только для облегчения острых симптомов бронхоспазма.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Следует соблюдать осторожность при выполнении данных видов деятельности, т.к. возможно развитие головокружения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: передозировка олодатерола может привести к выраженным эффектам, типичным для β_2-адреномиметиков, например, к ишемии миокарда, артериальной гипертензии или гипотензии, тахикардии, аритмии, ощущению сердцебиения, головокружению, нервозности, бессоннице, беспокойству, головной боли, тремору, сухости во рту, спазму мышц, тошноте, усталости, недомоганию, гипокалиемии, гипергликемии и метаболическому ацидозу.

Лечение: прекращение применения препарата, проведение поддерживающей и симптоматической терапии. В тяжелых случаях необходима госпитализация. Рекомендовано применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов, но только при соблюдении особой осторожности, т.к. использование этих препаратов может вызвать бронхоспазм.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение других адренергических препаратов может усиливать нежелательные эффекты препарата Стриверди® Респимат®.

Одновременное применение ксантиновых производных, стероидов или диуретиков (не относящихся к группе калийсберегающих) может усиливать гипокалиемический эффект β-адреномиметиков.

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять эффект препарата Стриверди® Респимат® или противодействовать этому эффекту. Поэтому Стриверди® Респимат® следует применять вместе с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) только в вынужденных ситуациях. В этом случае предпочтительно применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов, хотя и они должны применяться с осторожностью.

Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QT_c, могут усиливать действие препарата Стриверди® Респимат® на сердечно-сосудистую систему.

Одновременное применение препарата Стриверди® Респимат® с кетоконазолом приводило к увеличению системного воздействия олодатерола в 1.7 раза, однако это не влияло на безопасность; коррекции дозы не требуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Необходимо использовать препарат в течение 3 мес после первой ингаляции. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

СТРУМЕЛЬ® T (STRUMEEL® T)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

◆ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** от белого до желтовато-белого цвета, иногда с отдельными желтоватыми или сероватыми вкраплениями, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, без запаха или со слабым запахом йода.

	1 таб.
Euspongia officinalis (Spongia) (эуспонгия оффициналис (спонгия)) D3	150 мг
Calcium iodatum (кальциум иодатум) D4	90 мг
Fucus vesiculosus (фукус везикулозус) D4	30 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

СУЛЬПИРИД (SULPIRID)

SULPIRIDE

зарегистрировано и произведено ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd. (Великобритания)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для приема внутрь бесцветный или слегка желтоватый, прозрачный, с характерным запахом лимона или аниса.

	5 мл
сульпирид	200 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат – 6 мг, пропилгидроксибензоат – 1.5 мг, пропиленгликоль – 103.6 мг, лимонной кислоты моногидрат – 50 мг, мальтитол жидкий – 3073.5 мг, ароматизатор лимонный (L573) – 4.555 мг, ароматизатор анисовый (L559) – 4.18 мг, вода очищенная – до 5 мл.

150 мл – флаконы оранжевого стекла (1) – пачки картонные.

☆СУМАМЕД® (SUMAMED®)

AZITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
PLIVA HRVATSKA d.o.o. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "PLIVA" на одной стороне и "125" – на другой; на изломе – от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
азитромицина дигидрат	131.027 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	125 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный – 29.873 мг, гипромеллоза – 1.5 мг, крахмал кукурузный – 12 мг, крахмал прежелатинизированный – 12 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10 мг, натрия лаурилсульфат – 0.6 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3.4 мг, краситель индигокармин (E132) – 0.1 мг, титана диоксид (E171) – 0.56 мг, полисорбат 80 – 0.14 мг, тальк – 2.8 мг.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "PLIVA" на одной стороне и "500" – на другой; на изломе – от белого до почти белого цвета.

	1 таб.
азитромицина дигидрат	524.109 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	500 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный – 93.891 мг, гипромеллоза – 6 мг, крахмал кукурузный – 48 мг, крахмал прежелатинизированный – 40 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 33.6 мг, натрия лаурилсульфат – 2.4 мг, магния стеарат – 12 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 13.6 мг, краситель индигокармин (E132) – 0.4 мг, титана диоксид (E171) – 2.24 мг, полисорбат 80 – 0.56 мг, тальк – 11.2 мг.

3 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №1, с голубым корпусом и синей крышечкой; содержимое капсул – порошок или уплотненная масса от белого до светло-желтого цвета, распадающаяся при нажатии.

	1 капс.
азитромицина дигидрат	262.05 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 43.95 мг, натрия лаурилсульфат – 1.4 мг, магния стеарат – 12.6 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы №1:* (желатин – q.s., титана диоксид (E171) – q.s., индигокармин – q.s.) – 75 мг.

* капсулы содержат серы диоксид 200 ppm в качестве консерванта.

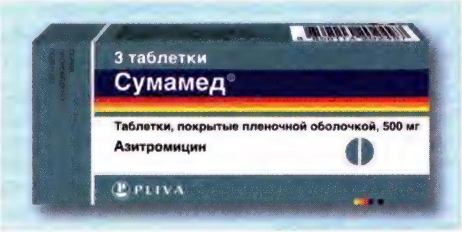
6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

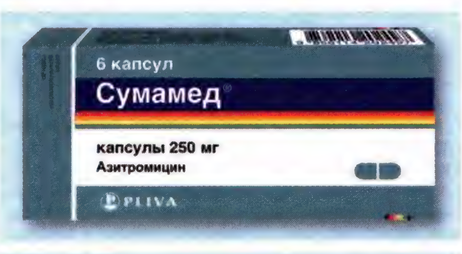
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь гранулированный, от белого до светло-желтого цвета, с характерным запахом вишни и банана; приготовленная водная суспензия от белого до светло-желтого цвета, однородная, с характерным запахом вишни и банана.

	1 г
азитромицина дигидрат	25.047 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	23.895 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 922.253 мг, натрия фосфат – 20 мг, гипролоза – 1.6 мг, камедь ксантановая – 1.6 мг, ароматизатор вишневый – 4.5 мг, ароматизатор банановый – 7.5 мг, ароматизатор ванильный – 10.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 7 мг.

20.925 г – флаконы из полиэтилена высокой плотности объемом 50 мл (1) в комплекте с двусторонней мерной ложкой и/или дозировочным шприцем – пачки картонные.





Сумамед®
Азитромицин
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
100 мг/5 мл
20 мл
Сумамед

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бактериостатический антибиотик группы макролидов-азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных, анаэробов, внутриклеточных и других микроорганизмов.

Микроорганизмы могут изначально быть устойчивыми к действию антибиотика или могут приобретать устойчивость к нему.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (МИК, мг/л)

Микроорганизмы	МИК (мг/л)	
	Чувствительные	Устойчивые
Staphylococcus	≤1	>2
Streptococcus A, B, C, G	≤0.25	>0.5
Streptococcus pneumonia	≤0.25	>0.5
Haemophilus influenzae	≤0.12	>4
Moraxella catarrhalis	≤0.5	>0.5
Neisseria gonorrhoeae	≤0.25	>0.5

В большинстве случаев препарат Сумамед® *активен в отношении аэробных грамположительных бактерий:* Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные штаммы), Streptococcus pneumoniae (пенициллин-чувствительные штаммы), Streptococcus pyogenes; *аэробных грамотрицательных бактерий:* Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Neisseria gonorrhoeae; *анаэробных бактерий:* Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyromonas spp.; *других микроорганизмов*: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Borrelia burgdorferi.

Микроорганизмы, *способные развить устойчивость к азитромицину: грамположительные аэробы* – Streptococcus pneumoniae (пенициллин-устойчивые штаммы).

Изначально устойчивые микроорганизмы: *грамположительные аэробы* – Enterococcus faecalis, Staphylococcus spp. (метициллин-устойчивые штаммы стафилококка проявляют очень высокую степень устойчивости к макролидам); грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину; *анаэробы* – Bacteroides fragilis.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь азитромицин хорошо всасывается и быстро распределяется в организме. После однократного приема в дозе 500 мг биодоступность составляет 37% за счет эффекта "первого прохождения" через печень. C_{max} в плазме крови достигается через 2-3 ч и составляет 0.4 мг/л.

Распределение

Связывание с белками обратно пропорционально концентрации в плазме крови и составляет 7-50%. Кажущийся V_d составляет 31.1 л/кг. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Транспортируется фагоцитами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Легко проникает через гистогематические барьеры и поступает в ткани. Концентрация в тканях и клетках в 10-50 раз выше, чем в плазме, а в очаге инфекции – на 24-34% больше, чем в здоровых тканях.

Метаболизм

В печени деметилируется, теряя активность.

Выведение

$T_{1/2}$ продолжительный – 35-50 ч. $T_{1/2}$ из тканей значительно больше. Терапевтическая концентрация азитромицина сохраняется до 5-7 дней после приема последней дозы. Азитромицин выводится, в основном, в неизмененном виде – 50% через кишечник, 6% почками.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (фарингит/тонзиллит, синусит, средний отит);
- инфекции нижних дыхательных путей (острый бронхит, обострение хронического бронхита, пневмония, в т.ч. вызванные атипичными возбудителями);
- инфекции кожи и мягких тканей (рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы);
- акне вульгарис средней степени тяжести (для таблеток);
- начальная стадия болезни Лайма (боррелиоз) – мигрирующая эритема (erythema migrans);
- инфекции мочеполовых путей (уретрит, цервицит), вызванные Chlamydia trachomatis (для таблеток и капсул).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь 1 раз/сут, по крайней мере, за 1 ч до или через 2 ч после еды.

Таблетки и капсулы

Взрослые (в т.ч. пациенты пожилого возраста) и дети старше 12 лет с массой тела > 45 кг

При *инфекциях ЛОР-органов, верхних и нижних отделов дыхательных путей, кожи и мягких тканей* препарат назначают в дозе 500 мг 1 раз/сут в течение 3 дней, курсовая доза – 1.5 г.

При *мигрирующей эритеме* препарат назначают 1 раз/сут в течение 5 дней: в 1-й день – 1 г, затем со 2 по 5-й дни – по 500 мг; курсовая доза – 3 г.

Инфекции мочеполовых путей, вызванные Chlamydia trachomatis (уретрит, цервицит): при *неосложненном уретрите/цервиците* препарат назначают в дозе 1 г однократно.

При *акне вульгарис средней степени тяжести* препарат назначают в ***таблетках*** в дозе 500 мг 1 раз/сут в течение 3 дней, затем 500 мг 1 раз в неделю в течение 9 недель. Курсовая доза – 6 г. Первую еженедельную дозу следует принять через 7 дней после приема первой ежедневной дозы (8-й день от начала лечения), последующие 8 еженедельных доз следует принимать с интервалом в 7 дней.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет с массой тела < 45 кг

При *инфекциях ЛОР-органов, верхних и нижних отделов дыхательных путей, кожи и мягких тканей* препарат назначают из расчета 10 мг/кг массы тела 1 раз/сут в течение 3 дней, курсовая доза – 30 мг/кг. Препарат в форме таблеток 125 мг дозируют с учетом массы тела ребенка, как представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Масса тела	Доза азитромицина (в таблетках 125 мг)
18-30 кг	2 таблетки (250 мг)
31-44 кг	3 таблетки (375 мг)
≥45кг	дозы, рекомендованные для взрослых

При *фарингите/тонзиллите, вызванных Streptococcus pyogenes* Сумамед® назначают в дозе 20 мг/кг/сут в течение 3 дней. Курсовая доза – 60 мг/кг. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

При *начальной стадии болезни Лайма (боррелиоз) – мигрирующей эритеме (erythema migrans)* назначают в 1-й день в дозе 20 мг/кг 1 раз/сут, затем со 2 по 5-й дни – из расчета 10 мг/кг 1 раз/сут. Курсовая доза – 60 мг/кг.

Таблетки следует принимать не разжевывая.

Для удобства применения у детей курсовой дозы 60 мг/кг рекомендуется использовать Сумамед® в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь 100 мг/5 мл и Сумамед® форте в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь 200 мг/5 мл.

Суспензия для приема внутрь

Назначают **детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет**.

Необходимую дозу отмеряют с помощью шприца или мерной ложки, вложенных в упаковку с препаратом: для детей с массой тела до 15 кг используется шприц, с массой тела более 15 кг – мерная ложка.

При *инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, ЛОР-органов, кожи и мягких тканей* препарат назначают из расчета 10 мг/кг 1 раз/сут в течение 3 дней (курсовая доза 30 мг/кг). Схема расчета представлена в таблице 2.

Таблица 2. Расчет необходимого количества препарата при назначении в дозе 10 мг/кг

Масса тела	Объем суспензии Сумамед® 100 мг/5 мл на 1 прием (мл)
5 кг	2.5 мл (50 мг)
6 кг	3 мл (60 мг)
7 кг	3.5 мл (70 мг)
8 кг	4 мл (80 мг)
9 кг	4.5 мл (90 мг)
10 кг	5 мл (100 мг)

При *фарингите/тонзиллите, вызванных Streptococcus pyogenes* Сумамед® назначают в дозе 20 мг/кг/сут в течение 3 дней. Курсовая доза – 60 мг/кг. Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

При *начальной стадия болезни Лайма (боррелиоз) – мигрирующей эритеме* препарат назначают в 1-й день в дозе 20 мг/кг/сут, затем со 2 по 5-й день – ежедневно в дозе 10 мг/кг/сут. Курсовая доза – 60 мг/кг.

Правила приготовления и дозирования суспензии для приема внутрь

К содержимому флакона, предназначенного для приготовления 20 мл суспензии (номинальный объем), с помощью шприца для дозирования добавляют 12 мл воды и взбалтывают до получения гомогенной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 25 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 25°C не более 5 дней.

Перед каждым приемом препарата содержимое флакона тщательно взбалтывают до получения однородной суспензии. Если необходимый объем суспензии не был отобран из флакона в течение 20 мин после взбалтывания, суспензию следует взболтать снова, отобрать необходимый объем и дать ребенку. Необходимый объем суспензии отбирают из флакона при помощи шприца или мерной ложки. Непосредственно после приема суспензии ребенку дают выпить несколько глотков воды для того, чтобы он смог проглотить оставшееся количество суспензии в полости рта.

После использования шприц (предварительно разобрав его) и мерную ложку промывают проточной водой, сушат и хранят в сухом месте до следующего приема препарата.

Для **взрослых и детей с легкими умеренными нарушениями функции почек (КК >40 мл/мин)** коррекция дозы препарата Сумамед® не требуется.

Для **взрослых и детей с легкими умеренными нарушениями функции печени** коррекция дозы препарата Сумамед® не требуется.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы препарата Сумамед® не требуется. Поскольку у данной категории пациентов возможно наличие проаритмогенных состояний, следует с осторожностью применять Сумамед® в связи с высоким риском развития аритмий, в т.ч. желудочковой аритмии типа "пируэт".

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Таблетки и капсулы

Определение частоты побочных реакций (согласно рекомендациям ВОЗ): очень часто (≥10%), часто (≥1%-<10%), нечасто (≥0.1%-<1%), редко (≥0.01%-<0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Инфекционные заболевания: нечасто – кандидоз (в т.ч. слизистой оболочки полости рта и гениталий), пневмония, фарингит, гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит; частота неизвестна – псевдомембранозный колит.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия; очень редко – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны обмена веществ: нечасто – анорексия.

Аллергические реакции: нечасто – крапивница, ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности; частота неизвестна – анафилактическая реакция.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезия, сонливость, бессонница, нервозность; редко – ажитация; частота неизвестна – гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – расстройство слуха, вертиго; частота неизвестна – нарушение слуха вплоть до глухоты и/или шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, приливы крови к лицу; частота неизвестна – снижение АД, увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия типа "пируэт", желудочковая тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея; часто – тошнота, рвота, боль в животе; нечасто – метеоризм, диспепсия, запор, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, язвы слизистой оболочки полости рта, повышение секреции слюнных желез; очень редко – изменение цвета языка, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – гепатит; редко – нарушение функции печени, холестатическая желтуха; частота неизвестна – печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени), некроз печени, фульминантный гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, дерматит, сухость кожи, потливость; редко – реакция фотосенсибилизации; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее; частота неизвестна – артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – дизурия, боль в области почек; частота неизвестна – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны половой системы: нечасто – метроррагии, нарушение функции яичек.

Прочие: нечасто – астения, недомогание, ощущение усталости, отек лица, боль в груди, лихорадка, периферические отеки.

Лабораторные данные: часто – лимфопения, эозинофилия, базофилия, моноцитофилия, нейтрофилия, снижение или повышение концентрации бикарбонатов в плазме крови; повышение активности АСТ, АЛТ, повышение концентрации билирубина, мочевины и креатинина в плазме крови, изменение содержания калия в плазме крови, повышение активности ЩФ, повышение содержания хлора в плазме крови, повышение концентрации глюкозы в плазме крови, увеличение количества тромбоцитов, повышение гематокрита, изменение содержания натрия в крови.

Порошок для приготовления суспензии

Классификация побочных реакций по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, нейтропения, эозинофилия.

Со стороны ЦНС: нечасто – головокружение/вертиго, головная боль, судороги, сонливость; редко – парестезия, астения, бессонница, повышенная возбудимость, агрессивность, беспокойство, нервозность.

Со стороны органов чувств: редко – шум в ушах, обратимое нарушение слуха вплоть до глухоты (при приеме высоких доз в течение длительного времени), нарушение восприятия вкуса и запаха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – ощущение сердцебиения, аритмия, желудочковая тахикардия, увеличение интервала QT, двунаправленная желудочковая тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли/спазмы; нечасто – жидкий стул, метеоризм, расстройство пищеварения, анорексия; редко – запор, изменение цвета языка, псевдомембранозный колит, холестатическая желтуха, гепатит, изменение лабораторных показателей функций печени; очень редко – дисфункция печени, некроз печени (возможно со смертельным исходом).

Аллергические реакции: нечасто – зуд, кожные высыпания; редко – крапивница, фотосенсибилизация, ангионевротический отек, анафилактическая реакция (в редких случаях со смертельным исходом), многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Прочие: редко – вагинит, кандидоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к эритромицину, другим антибиотикам группы макролидов или к кетолидам;
- тяжелые нарушения функции печени (класс C по шкале Чайлд-Пью);
- тяжелые нарушения функции почек (КК <40 мл/мин);
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином;
- дети в возрасте до 12 лет с массой тела < 45 кг (для капсул и таблеток 500 мг);
- дети в возрасте до 3 лет (для таблеток 125 мг);
- дети в возрасте до 6 мес (для порошка для приготовления суспензии);

С осторожностью:

Миастения; нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести (КК >40 мл/мин); у пациентов с наличием проаритмогенных факторов (особенно в пожилом возрасте) – с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT, у пациентов, получающих терапию антиаритмическими средствами классов IA (хинидин, прокаинамид) и III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно при гипокалиемии или гипомагниемии, с клинически значимой брадикардией, аритмией или с тяжелой сердечной недостаточностью; при одновременном применении дигоксина, варфарина, циклоспорина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение препарата возможно только в том случае, если потенциальная польза терапии для матери превосходит возможный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует приостановить.

ВОЗ рекомендует азитромицин в качестве препарата выбора при лечении хламидийной инфекции у беременных.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае пропуска приема одной дозы препарата – пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с перерывами в 24 ч.

Сумамед® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени из-за возможности развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности. При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия терапию препаратом Сумамед® следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

При умеренных нарушениях функции почек (КК >40 мл/мин) терапию препаратом Сумамед® следует проводить с осторожностью под контролем состояния функции почек.

Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии препаратом Сумамед® следует регулярно обследовать пациентов на наличие невосприимчивых микроорганизмов и признаки развития суперинфекций, в т.ч. грибковых.

Препарат Сумамед® не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции, т.к. фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий и простой режим дозирования.

Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина и дигидроэрготамина, но из-за развития эрготизма при одновременном использовании макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данная комбинация противопоказана.

При длительном приеме препарата Сумамед® возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного Clostridium difficile, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита. При развитии антибиотик-ассоциированной диареи на фоне приема препарата Сумамед®, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить псевдомембранозный колит, вызванного Clostridium difficile.

При лечении макролидами, в т.ч. азитромицином, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающих риск развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа "пируэт", которые могут привести к остановке сердца.

Применение препарата Сумамед® может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

При применении у пациентов с сахарным диабетом, а также у пациентов, соблюдающих низкокалорийную диету, необходимо учитывать, что в состав порошка для приготовления суспензии Сумамед® в качестве вспомогательного вещества входит сахароза (3.88 г в каждых 5 мл).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При развитии нежелательных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения пациенты должны соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

Лечение: симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антацидные средства не влияют на биодоступность азитромицина, но уменьшают C_{max} в крови на 30%, поэтому Сумамед® следует принимать, по крайней мере, за 1 ч до или через 2 ч после приема этих препаратов и еды.

Одновременное применение в течение 5 дней у здоровых добровольцев азитромицина с цетиризином (20 мг) не привело к фармакокинетическому взаимодействию и существенному изменению интервала QT.

Одновременное применение азитромицина (1200 мг/сут) и диданозина (400 мг/сут) у 6 ВИЧ-инфицированных пациентов не выявило изменений фармакокинетических показателей диданозина по сравнению с группой плацебо.

Одновременное применение макролидных антибиотиков, в т.ч. азитромицина, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин, приводит к повышению концентрации субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и дигоксина необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Одновременное применение азитромицина (однократный прием 1000 мг и многократный прием 1200 мг или 600 мг) оказывает незначительное влияние на фармакокинетику, в т.ч. выведение почками зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение этого факта неясно.

Азитромицин слабо взаимодействует с изоферментами системы цитохрома P450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетическом взаимодействии аналогичном эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не является ингибитором и индуктором изоферментов системы цитохрома P450.

Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными алкалоидов спорыньи не рекомендуется.

Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов системы цитохрома P450.

Одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМК-КоА-редуктазы). Однако в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, получающих одновременно азитромицин и статины.

В фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев не выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин.

В фармакокинетических исследованиях влияния циметидина при приеме в однократной дозе на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 ч до азитромицина.

В фармакокинетических исследованиях азитромицин не влиял на антикоагулянтный эффект варфарина при его приеме в однократной дозе 15 мг у здоровых добровольцев. Сообщалось о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина). Несмотря на то, что причинная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, которые получают пероральные антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина).

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем циклоспорин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение C_{max} в плазме крови и AUC_{0-5} циклоспорина. При данной комбинации требуется осторожность. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов, следует проводить мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови и соответственно корректировать дозу.

Одновременное применение азитромицина (600 мг/сут однократно) и эфавиренза (400 мг/сут) ежедневно в течение 7 дней не вызывало какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не меняло фармакокинетику флуконазола (800 мг однократно). Общая экспозиция и $T_{1/2}$ азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом наблюдали снижение C_{max} азитромицина (на 18%), что не имело клинического значения.

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира (по 800 мг 3 раза/сут в течение 5 дней).

Азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (по 750 мг 3 раза/сут) вызывает повышение C_{ss} азитромицина в плазме крови. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не требуется.

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию каждого из препаратов в плазме крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина иногда наблюдалась нейтропения. Несмотря на то, что нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинно-следственная связь между применением комбинации азитромицина и рифабутина и нейтропенией не установлена.

При применении у здоровых добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3 дней) на AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

В фармакокинетических исследованиях не было получено доказательств взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось о единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место. Было установлено, что одновременное применение терфенадина и макролидов может вызвать аритмию и удлинение интервала QT.

Не выявлено взаимодействие между азитромицином и теофиллином.

Значительных изменений фармакокинетических показателей при одновременном применении азитромицина с триазоламом или мидазоламом в терапевтических дозах не выявлено.

При одновременном применении триметоприма/сульфаметоксазола с азитромицином не выявлено существенного влияния на C_{max}, общую экспозицию или экскрецию почками триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали выявляемым в других исследованиях.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности препарата в форме капсул и таблеток, покрытых оболочкой – 3 года, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь – 2 года, приготовленной суспензии – 5 дней.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

⭐СУМАМЕД® (SUMAMED®) для инфузий

AZITHROMYCIN

зарегистрировано
PLIVA HRVATSKA d.o.o. (Хорватия)
произведено
PLIVA HRVATSKA d.o.o. (Хорватия)
или CADILA HEALTHCARE Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде порошка белого или почти белого цвета.

	1 фл.
азитромицина дигидрат	524.1 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	500 мг

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат – 420.56 мг, натрия гидроксид – 188 мг, натрия гидроксид – q.s.

Флаконы бесцветного стекла (5) – пачки картонные.

5 флаконов
Сумамед
Азитромицин
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 500 мг
Для внутривенного введения в виде инфузий
PLIVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бактериостатический антибиотик группы макролидов-азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных, анаэробов, внутриклеточных и других микроорганизмов.

Микроорганизмы могут изначально быть устойчивыми к действию антибиотика или могут приобретать устойчивость к нему.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (МИК, мг/л)

Микроорганизмы	МИК (мг/л)	
	Чувствительные	Устойчивые
Staphylococcus	≤1	>2
Streptococcus A, B, C, G	≤0.25	>0.5
Streptococcus pneumonia	≤0.25	>0.5
Haemophilus influenzae	≤0.12	>4
Moraxella catarrhalis	≤0.5	>0.5
Neisseria gonorrhoeae	≤0.25	>0.5

В большинстве случаев препарат Сумамед® *активен в отношении аэробных грамположительных бактерий:* Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные штаммы), Streptococcus pneumoniae (пенициллин-чувствительные штаммы), Streptococcus pyogenes; *аэробных грамотрицательных бактерий:* Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Neisseria gonorrhoeae; *анаэробных бактерий:* Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyromonas spp.; *других микроорганизмов*: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Borrelia burgdorferi.

Микроорганизмы, *способные развить устойчивость к азитромицину: грамположительные аэробы* – Streptococcus pneumoniae (пенициллин-устойчивые штаммы).

Изначально устойчивые микроорганизмы: *грамположительные аэробы* – Enterococcus faecalis, Staphylococcus spp. (метициллин-устойчивые штаммы стафилококка проявляют очень высокую степень устойчивости к макролидам); грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину; *анаэробы* – Bacteroides fragilis.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

Азитромицин быстро проникает из сыворотки крови в ткани. Концентрируясь в фагоцитах и не нарушая их функции, азитромицин мигрирует к очагу воспаления, накапливаясь непосредственно в инфицированных тканях.

Фармакокинетика азитромицина у здоровых добровольцев после однократной в/в инфузии продолжительностью более 2 ч в дозе 1-4 г (концентрация раствора 1 мг/мл) имеет линейную зависимость и пропорциональна вводимой дозе.

У здоровых добровольцев при в/в инфузии азитромицина в дозе 500 мг (концентрация раствора 1 мг/мл) в течение 3 ч C_{max} в сыворотке крови составляла 1.14 мкг/мл. C_{min} в сыворотке крови (0.18 мкг/мл) отмечалась на протяжении 24 ч и AUC составила 8.03 мкг/мл/ч. Схожие фармакокинетические значения были получены и у пациентов с внебольничной пневмонией, которым назначались в/в 3-часовые инфузии на протяжении от 2 до 5 дней. V_d составляет 33.3 л/кг.

Метаболизм и выведение

Препарат метаболизируется в печени. Метаболиты не обладают противомикробной активностью.

После введения азитромицина ежедневно в дозе 500 мг (продолжительность инфузии 1 ч) в течение 5 дней в среднем 14% от дозы выводится почками на протяжении 24-часового интервала дозирования.

$T_{1/2}$ составляет 65-72 ч. Большой V_d (33.3 л/кг) и высокий клиренс плазмы (10.2 мл/мин/кг) позволяют предположить, что длительный $T_{1/2}$ является следствием накопления антибиотика в тканях с последующим медленным его высвобождением.

ПОКАЗАНИЯ

- внебольничная пневмония тяжелого течения, вызванная Chlamydia pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Staphylococcus aureus или Streptococcus pneumoniae;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза тяжелого течения (эндометрит и сальпингит), вызванные Chlamydia trachomatis или Neisseria gonorrhoeae и Mycoplasma hominі.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят в/в капельно, в течение 3 ч – при концентрации 1 мг/мл, в течение 1 ч – при концентрации 2 мг/мл. Необходимо избегать введения в более высоких концентрациях из-за опасности возникновения реакций в месте введения препарата.

Препарат Сумамед® нельзя вводить в/в струйно или в/м!

При *внебольничной пневмонии* назначают в дозе 500 мг 1 раз/сут в течение не менее 2 дней. В случае необходимости, по решению лечащего врача, курс лечения может быть продлен, но должен составлять не более 5 дней. После окончания в/в введения рекомендуется назначение азитромицина внутрь в суточной дозе 500 мг 1 раз/сут до полного завершения 7-10-дневного общего курса лечения.

При *инфекционно-воспалительных заболеваниях органов малого таза* назначают в дозе 500 мг 1 раз/сут в течение 2 дней. Максимальный курс лечения препаратом при в/в введении составляет 5 дней. После окончания в/в введения, рекомендуется назначение азитромицина внутрь в дозе 250 мг/сут до полного завершения 7-дневного общего курса лечения.

Сроки перехода от в/в введения препарата Сумамед® к приему внутрь определяются врачом в соответствии с данными клинического обследования.

Пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек (КК > 40 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Пациентам с легким и умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы препарата Сумамед® не требуется. Поскольку у данной категории пациентов возможно наличие проаритмогенных состояний, следует с осторожностью применять Сумамед® в связи с высоким риском развития аритмий, в т.ч. желудочковой аритмии типа "пируэт".

Эффективность и безопасность применения лекарственной формы препарата Сумамед®, предназначенной для в/в инфузий, у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлена.

Правила приготовления раствора

Раствор для инфузии готовится в 2 этапа.

1 этап – приготовление восстановленного раствора

Во флакон, содержащий 500 мг порошка, добавляют 4.8 мл стерильной воды для инъекций и тщательно встряхивают до полного растворения порошка. В 1 мл восстановленного раствора содержится 100 мг азитромицина. Восстановленный раствор следует немедленно использовать для дальнейшего разведения. Восстановленный раствор проверяют на отсутствие видимых нерастворенных частиц, в противном случае раствор не должен использоваться.

2 этап – разведение восстановленного раствора (100 мг/мл) проводится непосредственно перед введением в соответствии с представленной ниже таблицей.

Концентрация азитромицина в инфузионном растворе	Количество раствора для разведения
1 мг/мл	500 мл
2 мг/мл	250 мл

Во флакон с растворителем (0.9% раствор натрия хлорида, 5% раствор декстрозы, раствор Рингера) добавляют восстановленный раствор до получения конечной концентрации азитромицина 1.0-2.0 мг/мл.

Приготовленный раствор проверяют на отсутствие видимых нерастворенных частиц, в противном случае раствор не должен использоваться. Приготовленный разведенный раствор следует использовать немедленно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций (согласно рекомендациям ВОЗ): очень часто (≥10%), часто (≥1%-<10%), нечасто (≥0.1%-<1%), редко (≥0.01%-<0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Инфекционные заболевания: нечасто – кандидоз (в т.ч. слизистой оболочки полости рта и гениталий), пневмония; фарингит: гастроэнтерит, респираторные заболевания, ринит; частота неизвестна – псевдомембранозный колит.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия; очень редко – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны обмена веществ: нечасто – анорексия.

Аллергические реакции: нечасто – ангионевротический отек, реакция гиперчувствительности; частота неизвестна – анафилактическая реакция.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение, нарушение вкусовых ощущений, парестезия, сонливость, бессонница, нервозность; редко – ажитация; частота неизвестна – гипестезия, тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния, извращение обоняния, потеря вкусовых ощущений, миастения, бред, галлюцинации.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушение зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – расстройство слуха, вертиго; частота неизвестна – нарушение слуха, в т.ч. глухота и/или шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, приливы крови к лицу; частота неизвестна – снижение АД, увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмия типа "пируэт", желудочковая тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея; часто – тошнота, рвота, боль в животе; нечасто – метеоризм, диспепсия, запор, гастрит, дисфагия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, язвы слизистой оболочки полости рта, повышение секреции слюнных желез; очень редко – изменение цвета языка, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – гепатит; редко – нарушение функции печени, холестатическая желтуха; частота неизвестна – печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени); некроз печени, фульминантный гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, зуд, крапивница, дерматит, сухость кожи, потливость; редко – реакция фотосенсибилизации; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее; частота неизвестна – артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – дизурия, боль в области почек; частота неизвестна – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны половой системы: нечасто – метроррагии, нарушение функции яичек.

Местные реакции: часто – боль и воспаление в месте инъекции.

Прочие: нечасто – астения, недомогание, ощущение усталости, отек лица, боль в груди, лихорадка, периферические отеки.

Лабораторные данные: часто – лимфопения, эозинофилия, базофилия, моноцитофилия, нейтрофилия, снижение концентрации бикарбонатов в плазме крови; повышение активности АСТ, АЛТ, повышение концентрации билирубина, мочевины и креатинина в плазме крови, изменение содержания калия в плазме крови, повышение активности ЩФ, повышение содержания хлора в плазме крови, повышение концентрации глюкозы в плазме крови, увеличение количества тромбоцитов, повышение гематокрита, изменение содержания натрия в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к эритромицину, другим антибиотикам группы макролидов или к кетолидам;
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек (КК < 40 мл/мин);
- детский возраст до 18 лет;
- одновременный прием с эрготамином и дигидроэрготамином.

С осторожностью: миастения; легкое и умеренное нарушение функции печени; легкое и умеренное нарушение функции почек (КК > 40 мл/мин); пациенты с наличием проаритмогенных факторов (особенно в пожилом возрасте) – с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT, пациенты, получающие терапию антиаритмическими средствами классов IA (хинидин, прокаинамид) и III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизапридом, терфенадином, антипсихотическими препаратами (пимозид), антидепрессантами (циталопрам), фторхинолонами (моксифлоксацин и левофлоксацин), с нарушениями водно-электролитного баланса, особенно при гипокалиемии или гипомагниемии, с клинически значимой брадикардией, аритмией или с тяжелой сердечной недостаточностью; одновременное применение дигоксина, варфарина, циклоспорина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период грудного вскармливания препарат следует применять только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации рекомендуется приостановить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае пропуска приема одной дозы препарата – пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с перерывами в 24 ч.

Сумамед® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени из-за возможности развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности. При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия терапию препаратом Сумамед® следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

При умеренных нарушениях функции почек (КК > 40 мл/мин) терапию препаратом Сумамед® следует проводить с осторожностью под контролем состояния функции почек.

Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии препаратом Сумамед® следует регулярно обследовать пациентов на наличие невосприимчивых микроорганизмов и признаки развития суперинфекций, в т.ч. грибковых.

Препарат Сумамед® не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции, т.к. фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий и простой режим дозирования.

Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина и дигидроэрготамина, но из-за развития эрготизма при одновременном использовании макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данная комбинация противопоказана.

При длительном приеме препарата Сумамед® возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного Clostridium difficile, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита. При развитии антибиотик-ассоциированной диареи на фоне приема препарата Сумамед®, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить псевдомембранозный колит, вызванного Clostridium difficile.

При лечении макролидами, в т.ч. азитромицином, наблюдалось удлинение сердечной реполяризации и интервала QT, повышающих риск развития сердечных аритмий, в том числе аритмии типа "пируэт", которые могут привести к остановке сердца.

Применение препарата Сумамед® может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

При применении у пациентов, находящихся на диете с ограниченным потреблением натрия, необходимо учитывать, что в 1 флаконе препарата Сумамед® содержится 198.3 мг натрия (натрия гидроксид – вспомогательное вещество).

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** препарата Сумамед® для в/в инфузий не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При развитии нежелательных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения пациенты должны соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея, абдоминальная боль, нарушение функции печени.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение в течение 5 дней у здоровых добровольцев азитромицина с цетиризином (20 мг) не привело к фармакокинетическому взаимодействию и существенному изменению интервала QT.

Одновременное применение азитромицина (1200 мг/сут) и диданозина (400 мг/сут) у 6 ВИЧ-инфицированных пациентов не выявило изменений фармакокинетических показателей диданозина по сравнению с группой плацебо.

Одновременное применение макролидных антибиотиков, в т.ч. азитромицина, с субстратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин, приводит к повышению концентрации субстрата Р-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и дигоксина необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

Одновременное применение азитромицина (однократный прием 1000 мг и многократный прием 1200 мг или 600 мг оказывает незначительное влияние на фармакокинетику, в т.ч. выведение почками зидовудина или его глюкуронидного метаболита. Однако применение азитромицина вызывало увеличение концентрации фосфорилированного зидовудина, клинически активного метаболита в мононуклеарах периферической крови. Клиническое значение этого факта неясно.

Азитромицин слабо взаимодействует с изоферментами системы цитохрома Р450. Не выявлено, что азитромицин участвует в фармакокинетическом взаимодействии аналогичном эритромицину и другим макролидам. Азитромицин не является ингибитором и индуктором изоферментов системы цитохрома Р450.

Учитывая теоретическую возможность возникновения эрготизма, одновременное применение азитромицина с производными алкалоидов спорыньи не рекомендуется.

Были проведены фармакокинетические исследования одновременного применения азитромицина и препаратов, метаболизм которых происходит с участием изоферментов системы цитохрома Р450.

Одновременное применение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не вызывало изменения концентраций аторвастатина в плазме крови (на основе анализа ингибирования ГМК-КоА-редуктазы). Однако в пострегистрационном периоде были получены отдельные сообщения о случаях рабдомиолиза у пациентов, получающих одновременно азитромицин и статины.

В фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев не выявлено существенного влияния на концентрацию карбамазепина и его активного метаболита в плазме крови у пациентов, получавших одновременно азитромицин.

В фармакокинетических исследованиях влияния циметидина при приеме в однократной дозе на фармакокинетику азитромицина не выявлено изменений фармакокинетики азитромицина, при условии применения циметидина за 2 ч до азитромицина.

В фармакокинетических исследованиях азитромицин не влиял на антикоагулянтный эффект варфарина при его приеме в однократной дозе 15 мг у здоровых добровольцев. Сообщалось о потенцировании антикоагулянтного эффекта после одновременного применения азитромицина и антикоагулянтов непрямого действия (производные кумарина). Несмотря на то, что причинная связь не установлена, следует учитывать необходимость проведения частого мониторинга протромбинового времени при применении азитромицина у пациентов, которые получают пероральные антикоагулянты непрямого действия (производные кумарина).

В фармакокинетическом исследовании с участием здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней принимали внутрь азитромицин (500 мг/сут однократно), а затем циклоспорин (10 мг/кг/сут однократно), было выявлено достоверное повышение C_{max} в плазме крови и AUC_{0-5} циклоспорина. При данной комбинации требуется осторожность. В случае необходимости одновременного применения этих препаратов, следует проводить мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови и соответственно корректировать дозу.

Одновременное применение азитромицина (600 мг/сут однократно) и эфавиренза (400 мг/сут) ежедневно в течение 7 дней не вызывало какого-либо клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не меняло фармакокинетику флуконазола (800 мг однократно). Общая экспозиция и $T_{1/2}$ азитромицина не изменялись при одновременном применении флуконазола, однако при этом наблюдали снижение C_{max} азитромицина (на 18%), что не имело клинического значения.

Одновременное применение азитромицина (1200 мг однократно) не вызывало статистически достоверного влияния на фармакокинетику индинавира (по 800 мг 3 раза/сут в течение 5 дней).

Азитромицин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

Одновременное применение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира (по 750 мг 3 раза/сут) вызывает повышение C_{ss} азитромицина в плазме крови. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы азитромицина при его одновременном применении с нелфинавиром не требуется.

Одновременное применение азитромицина и рифабутина не влияет на концентрацию каждого из препаратов в плазме крови. При одновременном применении азитромицина и рифабутина иногда наблюдалась нейтропения. Несмотря на то, что нейтропения ассоциировалась с применением рифабутина, причинно-следственная связь между применением комбинации азитромицина и рифабутина и нейтропенией не установлена.

При применении у здоровых добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг/сут ежедневно в течение 3 дней) на AUC и C_{max} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

В фармакокинетических исследованиях не было получено доказательств взаимодействия между азитромицином и терфенадином. Сообщалось о единичных случаях, когда возможность такого взаимодействия нельзя было исключить полностью, однако не было ни одного конкретного доказательства, что такое взаимодействие имело место. Было установлено, что одновременное применение терфенадина и макролидов может вызвать аритмию и удлинение интервала QT.

Не выявлено взаимодействие между азитромицином и теофиллином.

Значительных изменений фармакокинетических показателей при одновременном применении азитромицина с триазоламом или мидазоламом в терапевтических дозах не выявлено.

При одновременном применении триметоприма/сульфаметоксазола с азитромицином не выявлено существенного влияния на C_{max}, общую экспозицию или экскрецию почками триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке крови соответствовали выявляемым в других исследованиях.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

Приготовленный раствор следует использовать немедленно.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

☆СУМАМЕД® ФОРТЕ (SUMAMED® FORTE)

AZITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
PLIVA HRVATSKA d.o.o. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь гранулированный, от белого до светло-желтого цвета, с характерным запахом вишни и банана; после растворения в воде – однородная суспензия от белого до светло-желтого цвета, с характерным запахом вишни и банана.

	1 г
азитромицина дигидрат	50.094 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	47.79 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 897.206 мг, натрия фосфат – 20 мг, гипролоза – 1.6 мг, камедь ксантановая – 1.6 мг, ароматизатор вишневый – 4.5 мг, ароматизатор банановый – 7.5 мг, ароматизатор ванильный – 10.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 7 мг.

16.74 г (15 мл) – флаконы из полиэтилена высокой плотности объемом 50 мл (1) в комплекте с двусторонней мерной ложкой и дозировочным шприцем – пачки картонные.

29.295 г (30 мл) – флаконы из полиэтилена высокой плотности объемом 100 мл (1) в комплекте с двусторонней мерной ложкой и дозировочным шприцем – пачки картонные.

35.573 г (37.5 мл) – флаконы из полиэтилена высокой плотности объемом 100 мл (1) в комплекте с двусторонней мерной ложкой и дозировочным шприцем – пачки картонные.

Сумамед® форте
Азитромицин
Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
200 мг/5 мл
15 мл
Сумамед® форте

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бактериостатический антибиотик группы макролидов-азалидов. Обладает широким спектром антимикробного действия. Механизм действия азитромицина связан с подавлением синтеза белка микробной клетки. Связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий. В высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие.

Обладает активностью в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных, анаэробов, внутриклеточных и других микроорганизмов.

Сумамед® форте *активен в отношении аэробных грамположительных микроорганизмов:* Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные штаммы), Streptococcus pneumoniae (метициллин-чувствительные штаммы), Streptococcus pyogenes; *аэробных грамотрицательных бактерий:* Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Neisseria gonorrhoeae; *анаэробных бактерий:* Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyromonas spp.; *других микроорганизмов*: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Borrelia burgdorferi.

Микроорганизмы, *способные развить устойчивость к азитромицину: грамположительные аэробы* – Streptococcus pneumoniae (пенициллин-резистентные штаммы и штаммы со средней чувствительностью к пенициллину).

Микроорганизмы с природной резистентностью: грамположительные аэробы - Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus. (метициллин-резистентные штаммы), Staphylococcus epidermidis (метициллин-резистентные штаммы); *анаэробы* – Bacteroides fragilis.

Описаны случаи перекрестной резистентности между Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes (бета-гемолитический стрептококк группы А), Enterococcus faecalis и Staphylococcus aureus, включая Staphylococcus aureus (метициллин-резистентные штаммы) к эритромицину, азитромицину, другим макролидам и линкозамидам.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (МИК, мг/л)*

Микроорганизмы	МИК (мг/л)	
	Чувствительные	Устойчивые
Staphylococcus	≤1	>2
Streptococcus A, B, C, G	≤0.25	>0.5
Streptococcus pneumonia	≤0.25	>0.5
Haemophilus influenzae	≤0.12	>4
Moraxella catarrhalis	≤0.5	>0.5
Neisseria gonorrhoeae	≤0.25	>0.5

* – Азитромицин применялся для лечения инфекционных заболеваний, вызванных Salmonella typhi (МИК не более 16 мг/л) и Shigella spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь азитромицин всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 2-3 ч. Биодоступность составляет 37%.

Распределение

Связывание с белками обратно пропорционально концентрации в плазме крови и составляет 12-52%. V_d составляет 31.1 л/кг. Проникает через мембраны клеток (эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями). Транспортируется фагоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами к месту инфекции, где высвобождается в присутствии бактерий. Легко проникает через гистогематические барьеры и поступает в ткани. Концентрация в тканях и клетках в 50 раз выше, чем в плазме, а в очаге инфекции – на 24-34% больше, чем в здоровых тканях.

Метаболизм

В печени деметилируется, теряя активность.

Выведение

Медленно выводится из тканей и обладает длительным $T_{1/2}$ – 2-4 сут. Терапевтическая концентрация азитромицина сохраняется до 5-7 дней после приема последней дозы. Азитромицин выводится, в основном, в неизмененном виде – 50% через кишечник, 12% – почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин) $T_{1/2}$ увеличивается на 33%.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних отделов дыхательных путей и уха, в т.ч. фарингит, тонзиллит, синусит, средний отит;
- инфекции нижних отделов дыхательных путей, в т.ч. острый бронхит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония;
- инфекции кожи и мягких тканей, в т.ч. рожа, импетиго, вторичные инфицированные дерматозы;
- болезнь Лайма (начальная стадия боррелиоза) – мигрирующая эритема (erythema migrans).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь 1 раз/сут, за 1 ч до или через 2 ч после еды. После приема препарат Сумамед® форте ребенку необходимо обязательно предложить выпить несколько глотков воды, чтобы он смог проглотить остатки суспензии.

Перед каждым применением препарата содержимое флакона тщательно взбалтывают до получения однородной суспензии, если необходимый объем суспензии не был отобран из флакона в течение 20 мин после взбалтывания, суспензию следует взболтать снова, отобрать необходимый объем и дать ребенку.

Необходимую дозу отмеряют с помощью шприца для дозирования с ценой деления 1 мл и номинально вместимостью суспензии 5 мл (200 мг азитромицина) или мерной ложки с номинальной вместимостью суспензии 2.5 мл (100 мг азитромицина) или 5 мл (200 мг азитромицина), вложенных в картонную упаковку вместе с флаконом.

После использования шприц (предварительно разобрав его) и мерную ложку промывают проточной водой, сушат и хранят в сухом месте до следующего приема препарата Сумамед® форте.

При *инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних отделов дыхательных путей, кожи и мягких тканей* препарат назначают из расчета 10 мг/кг массы тела 1 раз/сут в течение 3 дней, курсовая доза – 30 мг/кг.

Для точного дозирования препарата Сумамед® форте в соответствии с массой тела ребенка следует использовать приведенную ниже таблицу.

Масса тела	Необходимый объем суспензии (мл) на 1 прием
10-14 кг	2.5 мл суспензии (100 мг азитромицина)
15-24 кг	5 мл суспензии (200 мг азитромицина)
25-34 кг	7.5 мл суспензии (300 мг азитромицина)
35-44 кг	10 мл суспензии (400 мг азитромицина)
не менее 45 кг	12.5 мл суспензии (500 мг азитромицина) (соответствует дозе для взрослых пациентов)

При *фарингите/тонзиллите, вызванных Streptococcus pyogenes*, Сумамед® форте применяют в дозе 20 мг/кг/сут в течение 3 дней (курсовая доза 60 мг/кг). Максимальная суточная доза составляет 500 мг.

Детям с массой тела до 10 кг следует назначать Сумамед® в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь с концентрацией 100 мг/5 мл.

При *болезни Лайма (начальная стадия боррелиоза) – мигрирующей эритеме (erythema migrans)* препарат назначают в 1-й день в дозе 20 мг/кг/сут, затем со 2 по 5 дни – в дозе 10 мг/кг/сут (курсовая доза – 60 мг/кг).

Пациентам с нарушениями функции почек (КК >40 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

Пациентам с умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Правила приготовления и хранения суспензии

К содержимому флакона, предназначенного *для приготовления 15 мл суспензии (номинальный объем)*, с помощью шприца для дозирования добавляют 9.5 мл воды. Взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 20 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 25°С не более 5 дней.

К содержимому флакона, предназначенного *для приготовления 30 мл суспензии (номинальный объем)*, с помощью шприца для дозирования добавляют 16.5 мл воды. Взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 35 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 25°С не более 10 дней.

К содержимому флакона, предназначенного *для приготовления 37.5 мл суспензии (номинальный объем)*, с помощью шприца для дозирования добавляют 20 мл воды. Взбалтывают до получения однородной суспензии. Объем полученной суспензии составит около 42.5 мл, что превышает номинальный объем приблизительно на 5 мл. Это предусмотрено для компенсации неизбежных потерь суспензии при дозировании препарата. Приготовленную суспензию можно хранить при температуре не выше 25°С не более 10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций (согласно рекомендациям ВОЗ): очень часто (≥10%), часто (≥1% – <10%), нечасто (≥ 0.1% – <1%), редко (≥0.01% – < 0.1%), очень редко, включая единичные случаи (< 0.01%).

Инфекционные заболевания: нечасто – кандидоз, в т.ч. слизистой оболочки полости рта и гениталий; очень редко – псевдомембранозный колит.

Со стороны обмена веществ: часто – анорексия.

Аллергические реакции: часто – кожный зуд, кожная сыпь; нечасто – реакция гиперчувствительности, реакция фотосенсибилизации, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, ангионевротический отек; очень редко – анафилактическая реакция, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны системы кроветворения: часто – эозинофилия, лимфопения; нечасто – лейкопения, нейтропения; очень редко – тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений; нечасто – гипестезия, сонливость, бессонница; очень редко – тревога, агрессия, обморок, судороги, психомоторная гиперактивность, потеря обоняния (или аносмия) и вкусовых ощущений, миастения, беспокойство.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение четкости зрительного восприятия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – глухота, нечасто – шум в ушах; редко – вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения; очень редко – снижение АД, увеличение интервала QT, аритмия типа "пируэт", желудочковая тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, метеоризм, боль в животе, диарея; часто – диспепсия, рвота; нечасто – запор, гастрит; очень редко – изменение цвета слизистой оболочки языка, панкреатит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности печеночных трансаминаз, повышение концентрации билирубина, гепатит; редко – нарушение функции печени; очень редко – холестатическая желтуха, печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом в основном на фоне тяжелого нарушения функции печени); некроз печени, фульминантный гепатит.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – артралгия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови;

очень редко – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Прочие: часто – слабость; нечасто – боль в груди, периферические отеки, астения, недомогание, изменение концентрации калия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушения функции печени тяжелой степени (нет данных по эффективности и безопасности);
- нарушения функции почек (КК < 40 мл/мин) (нет данных по эффективности и безопасности);
- детский возраст до 6 месяцев;

- период лактации (грудного вскармливания);
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим антибиотикам группы макролидов.

С *осторожностью* следует назначать препарат при умеренных нарушениях функции печени, нарушениях функции почек (КК > 40 мл/мин), пациентам с удлинением интервала QT, получающим терапию антиаритмическими средствами классов I А и III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардии, аритмии или тяжелой сердечной недостаточности; одновременно с терфенадином, варфарином, дигоксином; пациентам с сахарным диабетом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение препарата возможно только в том случае, если потенциальная польза терапии для матери превосходит возможный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует приостановить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае пропуска приема одной дозы препарата – пропущенную дозу следует принять как можно раньше, а последующие – с перерывами в 24 ч.

Сумамед® форте следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени, из-за возможности развития фульминантного гепатита и тяжелой печеночной недостаточности. При наличии симптомов нарушения функции печени, таких как быстро нарастающая астения, желтуха, потемнение мочи, склонность к кровотечениям, печеночная энцефалопатия терапию препаратом Сумамед® форте следует прекратить и провести исследование функционального состояния печени.

При умеренных нарушениях функции почек (КК > 40 мл/мин) терапию препаратом Сумамед® форте следует проводить с осторожностью под контролем состояния функции почек.

При терминальной стадии почечной недостаточности (КК < 10 мл/мин) отмечается увеличение концентрации азитромицина в плазме крови на 33%.

Необходимо помнить, что для профилактики фарингита/тонзиллита, вызванного Streptococcus pyogenes, а также для профилактики острой ревматической лихорадки, препаратом выбора обычно является пенициллин.

Как и при применении других антибактериальных препаратов, при терапии препаратом Сумамед® форте следует регулярно обследовать пациентов на наличие невосприимчивых микроорганизмов и признаки развития суперинфекций, в т.ч. грибковых.

Препарат Сумамед® форте не следует применять более длительными курсами, чем указано в инструкции, т.к. фармакокинетические свойства азитромицина позволяют рекомендовать короткий и удобный режим дозирования.

Нет данных о возможном взаимодействии между азитромицином и производными эрготамина и дигидроэрготамина, но из-за развития эрготизма при одновременном использовании макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина данная комбинация противопоказана.

При длительном приеме препарата Сумамед® форте возможно развитие псевдомембранозного колита, вызванного Clostridium difficile, как в виде легкой диареи, так и тяжелого колита. При развитии диареи на фоне приема азитромицина, а также через 2 месяца после окончания терапии следует исключить псевдомембранозный колит, вызванного Clostridium difficile.

Синдром замедленной реполяризации желудочков – синдром удлинения интервала QT – повышает риск развития аритмий, в т.ч. аритмии типа "пируэт" на фоне приема макролидов, а также препарата Сумамед® форте. Необходима осторожность при применении азитромицина у пациентов, с удлинением интервала QT, получающих терапию антиаритмическими средствами классов I А, III, цизапридом, при гипокалиемии или гипомагниемии, клинически значимой брадикардии, аритмии, или тяжелой сердечной недостаточности.

Применение препарата Сумамед® форте может спровоцировать развитие миастенического синдрома или вызвать обострение миастении.

При применении Сумамед® форте у пациентов с сахарным диабетом, а также при соблюдении низкокалорийной диеты необходимо учитывать, что в состав суспензии входит сахароза (0.32 ХЕ/5 мл).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При развитии нежелательных эффектов со стороны нервной системы и органа зрения пациенты должны соблюдать осторожность при выполнении действий, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы (сходны с побочными эффектами, возникающими при приеме препарата в рекомендуемых дозах): тяжелая тошнота, временная потеря слуха, рвота, диарея.

Лечение: прием активированного угля, проведение симптоматической терапии, контроль жизненно важных функций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антацидные средства не влияют на биодоступность азитромицина, но уменьшают C_{max} в крови на 30%, поэтому Сумамед® форте следует принимать, по крайней мере, за 1 ч до или через 2 ч после приема этих препаратов и еды.

При одновременном применении азитромицин не влияет на концентрацию в крови карбамазепина, циметидина, диданозина, эфавиренза, флуконазола, индинавира, мидазолама, теофиллина, триазолама, триметоприма/сульфаметоксазола, цетиризина, силденафила, аторвастатина, рифабутина, метилпреднизолона.

При необходимости одновременного применения с циклоспорином рекомендуется контролировать концентрацию циклоспорина в крови.

При одновременном применении дигоксина и азитромицина необходимо контролировать концентрацию дигоксина в крови, т.к. многие макролиды повышают всасывание дигоксина в кишечнике.

При необходимости одновременного применения с антикоагулянтами непрямого действия (антикоагулянты кумаринового типа, включая варфарин) рекомендуется проводить тщательный контроль протромбинового времени.

Было установлено, что одновременное применение терфенадина и антибиотиков класса макролидов вызывает аритмию и удлинение интервала QT. Исходя из этого, нельзя исключить развитие таких осложнений при одновременном применении терфенадина и азитромицина.

При одновременном применении с нелфинавиром возможно увеличение концентрации азитромицина в плазме крови, не сопровождающееся значимым увеличением побочных реакций и не требующее коррекции дозы препаратов.

Следует учитывать возможность ингибирования изофермента CYP3A4 азитромицином при одновременном применении с циклоспорином, терфенадином, алкалоидами спорыньи, цизапридом, пимозидом, хинидином, астемизолом и другими препаратами, метаболизм которых происходит с участием этого изофермента.

При одновременном применении с зидовудином азитромицин не влияет на фармакокинетические параметры зидовудина в плазме крови или на выведение почками его и его метаболита глюкуронида. Тем не менее, увеличивается концентрация активного метаболита – фосфорилированного зидовудина в моноядерных клетках периферических сосудов. Клиническое значение данного факта не ясно.

При одновременном применении макролидов с производными эрготамина и дигидроэрготамина возможно проявление их токсического действия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

СУМАМИГРЕН® (SUMAMIGREN)

SUMATRIPTAN

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с делительной риской с одной стороны; на изломе – белого цвета.

	1 таб.
суматриптана сукцинат	70 мг,
что соответствует содержанию суматриптана	50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 100 мг, лактозы моногидрат – 123.5 мг, кроскармеллоза натрия – 1.5 мг, магния стеарат – 3 мг, тальк – 1.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 500 мкг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3.07 мг, макрогол 6000 – 1.2 мг, тальк – 1.31 мг, титана диоксид – 900 мкг, триэтилцитрат – 980 мкг, краситель пунцовый [Понсо 4R] – 40 мкг.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые; на изломе – белого цвета.

	1 таб.
суматриптана сукцинат	140 мг,
что соответствует содержанию суматриптана	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 200 мг, лактозы моногидрат – 247 мг, кроскармеллоза натрия – 3 мг, магния стеарат – 6 мг, тальк – 3 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 4.1 мг, макрогол 6000 – 1.6 мг, тальк – 1.8 мг, титана диоксид – 1.2 мг, триэтилцитрат – 1.3 мг.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

polpharma
2 таблетки
Для купирования приступов мигрени
Сумамигрен®
50 мг
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Суматриптан

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомигренозный препарат. Специфический селективный агонист серотониновых $5HT_{1D}$-рецепторов, не влияет на другие подтипы 5HT-серотониновых рецепторов ($5HT_2$-$5HT_7$). Серотониновые $5HT_{1D}$-рецепторы расположены преимущественно в кровеносных сосудах головного мозга, их стимуляция приводит к сужению этих сосудов. Суматриптан снижает чувствительность тройничного нерва. Оба указанных эффекта лежат в основе противомигренозного действия препарата.

Клинический эффект отмечается через 30 мин после приема препарата внутрь.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь суматриптан быстро всасывается, при этом через 45 мин в плазме достигается 70% от C_{max}. При приеме препарата в дозе 100 мг C_{max} составляет в среднем 54 нг/мл. Биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем 14% за счет пресистемного метаболизма и неполного всасывания.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 14-21%.

Метаболизм

Биотрансформируется под действием МАО типа А. Главным метаболитом является индолуксусный аналог суматриптана, не обладающий активностью в отношении серотониновых $5HT_1$- и $5HT_2$-рецепторов.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 2 ч. Основной метаболит суматриптана выводится преимущественно с мочой в виде свободной кислоты или глюкуронидного конъюгата. Приступы мигрени не оказывают существенного влияния на фармакокинетику суматриптана, принимаемого внутрь.

ПОКАЗАНИЯ

- купирование приступов мигрени с аурой или без нее.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки принимают внутрь целиком, запивая водой.

Рекомендуемая разовая доза составляет 50 мг (1 таб.), в некоторых случаях может потребоваться применение препарата в более высокой дозе 100 мг.

Если симптомы мигрени не исчезают и не уменьшаются после приема первой дозы, то препарат не следует назначать повторно для купирования продолжающегося приступа. Препарат можно применять для купирования последующих приступов мигрени.

Если симптомы уменьшились или прошли, а затем возобновились, можно принять вторую дозу в течение следующих 24 ч. Максимальная доза препарата составляет 300 мг в течение 24 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи).

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, сонливость, нарушения чувствительности, включая парестезии и гипестезии; очень редко – судорожные приступы (в ряде случаев они наблюдались у пациентов с судорогами в анамнезе или при состояниях, предрасполагающих к возникновению судорог; у части пациентов предрасполагающих факторов выявлено не было), тремор, дистония, нистагм, скотома.

Со стороны органа зрения: очень редко – диплопия, мелькание перед глазами, снижение остроты зрения, частичная преходящая потеря зрения. Однако следует иметь в виду, что нарушения зрения могут быть связаны с самим приступом мигрени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – преходящее повышение артериального давления (наблюдающееся вскоре после приема суматриптана), приливы; очень редко – брадикардия, тахикардия, снижение артериального давления, нарушения сердечного ритма, преходящие изменения ЭКГ по ишемическому типу, инфаркт миокарда, спазм коронарных артерий, стенокардия, синдром Рейно.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота; очень редко – ишемический колит, дисфагия, ощущение дискомфорта в области живота.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – чувство тяжести (обычно преходящее, может быть интенсивным и возникать в любой части тела, включая грудную клетку и горло); очень редко – ригидность затылочных мышц.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка; легкое, преходящее раздражение слизистой или чувство жжения в носовой полости или горле, носовое кровотечение.

Лабораторные показатели: очень редко – незначительные изменения активности печеночных трансаминаз.

Аллергические реакции: очень редко – реакции гиперчувствительности варьируют от кожных проявлений (сыпь, крапивница, зуд, эритема) до случаев анафилаксии.

Прочие: часто – ощущение жара или холода, боль, чувство сдавления или тяжести (являются преходящими и способны возникать в любой части тела, включая грудную клетку и горло), ощущение слабости, чувство усталости, обычно выражены слабо или умеренно и также носят преходящий характер. Могут возникать преходящие интенсивные боли и стеснение в груди, распространяющееся на область шеи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гемиплегическая, базилярная и офтальмоплегическая формы мигрени;
- ИБС (в т.ч. стенокардия Принцметала, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз), а также наличие симптомов, позволяющих предположить ИБС;
- окклюзионные заболевания периферических артерий;
- инсульт или транзиторная ишемическая атака (в т.ч. в анамнезе);
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- выраженные нарушения функции печени;
- выраженные нарушения функции почек;
- одновременный прием с эрготамином или его производными (в т.ч. метизергид);
- одновременный прием ингибиторов МАО и период до 14 дней после их отмены;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст пациентов до 18 лет и старше 65 лет (безопасность и эффективность не установлены);
- повышенная чувствительность к препарату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение суматриптана противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание. В случае приема препарата грудное вскармливание возможно не ранее чем через 24 ч.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Суматриптан следует назначать только в том случае, если диагноз мигрени не вызывает сомнения, при этом применять его следует как можно раньше после начала приступа мигрени, хотя он одинаково эффективен при использовании на любой стадии приступа.

Препарат нельзя использовать в профилактических целях.

Суматриптан следует принимать с осторожностью при контролируемой артериальной гипертензии; заболеваниях, при которых могут изменяться всасывание, метаболизм или выведение препарата (например, нарушение функции почек или печени).

Имеются очень редкие сообщения, полученные в результате постмаркетингового наблюдения, о развитии серотонинового синдрома (включая расстройства психики, вегетативную лабильность и нервно-мышечные нарушения) в результате сопутствующего применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и суматриптана. Также сообщалось о развитии серотонинового синдрома на фоне одновременного назначения триптанов с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). В случае одновременного назначения с препаратами из группы СИОЗС/СИОЗСН следует тщательно контролировать состояние пациента.

Суматриптан следует принимать с осторожностью при эпилепсии и любых состояниях со снижением порога судорожной готовности.

Сопутствующее применение других триптанов/5-HT1-агонистов с суматриптаном не рекомендуется.

У пациентов с гиперчувствительностью к сульфаниламидам применение суматриптана может вызвать аллергические реакции, выраженность которых варьирует от кожных проявлений до анафилаксии. Данные о перекрестной чувствительности ограничены, однако следует соблюдать осторожность при назначении суматриптана таким пациентам.

Как и при применении других противомигренозных средств, при назначении суматриптана у пациентов с ранее недиагностированной мигренью или у пациентов с атипичной мигренью необходимо исключить другие потенциально серьезные неврологические состояния. Следует отметить, что у пациентов с мигренью повышен риск развития определенных цереброваскулярных осложнений (инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения).

Суматриптан не следует назначать пациентам с предполагаемым заболеванием сердца без предварительного обследования с целью исключения сердечно-сосудистой патологии. К таким пациентам относятся женщины в постменопаузном периоде, мужчины в возрасте старше 40 лет и пациенты с факторами риска развития ИБС. Хотя проведенное обследование не всегда позволяет выявить заболевание сердца у некоторых пациентов, в очень редких случаях у них развиваются побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. После приема суматриптана могут возникать преходящие интенсивные боли и стеснение в груди, распространяющиеся на область шеи. Если есть основания полагать, что эти симптомы являются проявлением ИБС, необходимо провести соответствующее диагностическое обследование.

Злоупотребление лекарственными препаратами, предназначенными для купирования приступов мигрени, ассоциировано с усилением головных болей у чувствительных пациентов (головная боль, связанная со злоупотреблением лекарственными препаратами). При этом следует рассмотреть возможность отмены препарата.

Нельзя превышать рекомендуемую дозу суматриптана.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

У пациентов с мигренью может возникать сонливость, связанная, как с самим заболеванием, так и с приемом суматриптана, поэтому они должны быть особенно осторожными при управлении автомобилем и работе с движущимися механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Прием суматриптана внутрь в дозе выше 400 мг не вызывал каких-либо дополнительных побочных эффектов.

Лечение: в случае передозировки следует наблюдать больного в течение 10 ч, проводя симптоматическую терапию по мере необходимости. Нет данных о влиянии гемодиализа или перитонеального диализа на концентрацию суматриптана в плазме.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не отмечено лекарственного взаимодействия суматриптана с пропранололом, флунаризином, пизотифеном и этанолом.

При одновременном приеме с эрготамином отмечался длительный спазм сосудов. Суматриптан можно назначать не ранее чем через 24 ч после приема препаратов, содержащих эрготамин, а препараты, содержащие эрготамин, можно назначать не ранее чем через 6 ч после приема суматриптана.

Возможно взаимодействие между суматриптаном и ингибиторами МАО, их одновременное применение противопоказано.

Имеются очень редкие сообщения, полученные в результате постмаркетингового наблюдения, о развитии серотонинового синдрома (включая расстройства психики, вегетативную лабильность и нервно-мышечные нарушения) в результате сопутствующего применения СИОЗС и суматриптана. Также сообщалось о развитии серотонинового синдрома на фоне одновременного назначения триптанов с СИОЗСН.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКРИХИН ОАО

142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

СУМАМОКС (SUMAMOX)

AZITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
OXFORD Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, с синей крышечкой и голубым корпусом, с гладкой поверхностью, без повреждений и видимых воздушных и механических включений; содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
азитромицина дигидрат	262 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	250 мг

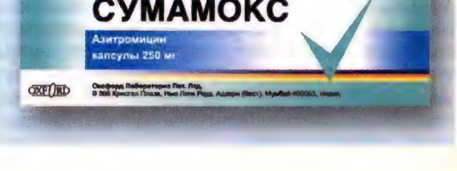
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 180 мг, натрия лаурилсульфат – 10 мг, крахмал кукурузный – 30 мг, магния стеарат – 10 мг, краситель пунцовый (Понсо 4R) (E124) – 0.0015 мг.

Состав оболочки капсулы: натрия лаурилсульфат – 0.086 мг, метилпарагидроксибензоат – 0.87 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.315 мг, желатин – 101.54 мг.

Красители крышечки капсул: краситель бриллиантовый голубой (E133) – 0.44 мг, краситель азорубин (E122) – 0.012 мг, титана диоксид (E171) – 2.3 мг.

Красители корпуса капсул: краситель бриллиантовый голубой (E133) – 0.008 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.0001 мг, титана диоксид (E171) – 2.43 мг.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.



Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, в форме капсулы (каплеты), с риской на обеих сторонах; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
азитромицина дигидрат	524 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	500 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 250 мг, крахмал кукурузный для пасты – 40 мг, кальция фосфат – 150 мг, тальк – 3 мг, магния стеарат – 2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 3 мг, кроскармеллоза натрия – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: таблеточное покрытие "Табкоат белый" – 46 мг (гипромеллоза – 14.4 мг, макрогол – 5.4 мг, титана диоксид (E171) – 16.2 мг, тальк – 10 мг).

3 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

3 таблетки
СУМАМОКС
Азитромицин
таблетки покрытые
пленочной оболочкой
500 мг
OXFORD
Оксфорд Лаборатория Пвт. Лтд.

СУПРАДИН® (SUPRADYN®)

зарегистрировано
BAYER CONSUMER CARE AG (Швейцария)
произведено
BAYER SANTE FAMILIALE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки шипучие*** цилиндрические, плоские, от бледно-желтого до светло-желтого цвета, с вкраплениями более темного и более светлого цвета, растворяются в воде с выделением пузырьков, образуя зеленовато-желтый, непрозрачный, с небольшим осадком раствор с запахом лимона.

	1 таб.
ретинола пальмитат (вит. A)	3333 МЕ
α-токоферола ацетат (вит. E)	10 мг
колекальциферол (вит. D_3)	500 МЕ
аскорбиновая кислота (вит. C)	150 мг
тиамина гидрохлорид (вит. B_1)	20 мг
рибофлавин (вит. B_2)	5 мг
кальция пантотенат (вит. B_5)	11.6 мг
пиридоксина гидрохлорид (вит. B_6)	10 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	1 мг
цианокобаламин (вит. B_{12})	5 мкг
никотинамид (вит. PP)	50 мг
биотин (вит. H)	250 мкг
кальций (в форме фосфата и пантотената)	51.3 мг
магний (в форме фосфата)	5 мг
фосфор (в форме фосфата)	47 мг
железо (в форме карбоната и сахарата)	1.25 мг
медь (в форме сульфата)	100 мкг
цинк (в форме сульфата)	500 мкг
марганец (в форме сульфата)	500 мкг
молибден (в форме молибдата)	100 мкг

Вспомогательные вещества: лимонный ароматизатор Permaseal 60/827-71, лимонный ароматизатор Permastable 3206, маннитол, сахароза, натрия сахарин, натрия гидрокарбонат, тартаровая кислота.

10 шт. – цилиндры алюминиевые (1) – коробки картонные.

10 шт. – цилиндры алюминиевые (2) – коробки картонные.

10 шт. – цилиндры полипропиленовые (1) – коробки картонные.

10 шт. – цилиндры полипропиленовые (2) – коробки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Поливитамины с макро- и микроэлементами.

Витамин A (ретинол) необходим для нормального роста, участвует в формировании и поддержании структуры и функции костей, зубов, кожи; участвует в синтезе зрительного пигмента.

Витамин B_1 (тиамин) нормализует деятельность сердца и способствует нормальному функционированию нервной системы.

Супрадин
поливитаминный препарат
12 витаминов +
8 минеральных веществ
и микроэлементов
10 шипучих таблеток
BAYER

Супрадин
поливитаминный препарат
12 витаминов +
8 минеральных веществ и микроэлементов
10 шипучих таблеток
Супрадин

Витамин B_2 (рибофлавин) способствует процессам регенерации тканей, в т.ч. клеток кожи.

Витамин B_5 (пантотеновая кислота) участвует в процессах метаболизма жиров, белков и углеводов.

Витамин B_6 (пиридоксин) способствует поддержанию структуры и функции костей, зубов, десен, оказывает влияние на эритропоэз, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин B_{12} (цианокобаламин) участвует в эритропоэзе, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин C (аскорбиновая кислота) участвует в формировании и поддержании структуры и функции костей, зубов и десен; укрепляет стенки капилляров.

Витамин D_3 (колекальциферол) регулирует обмен фосфора и кальция в организме, содействуя всасыванию этих веществ в кишечнике, своевременному отложению их костях.

Витамин E (токоферол) обеспечивает нормальное функционирование эритроцитов, предохраняет от повреждения клеточные мембраны.

Витамин H (биотин) принимает участие в обменных процессах, способствует усвоению белка.

Витамин B_c (фолиевая кислота) участвует в эритропоэзе.

Витамин PP (никотинамид) принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, обеспечивает перенос водорода и фосфата.

Кальций участвует в формировании костей и зубов, способствует нормальной свертываемости крови.

Магний участвует в формировании мышечной и костной тканей, а также принимает участие в синтезе белка.

Железо участвует в эритропоэзе; является важной составной частью гемоглобина, который обеспечивает транспорт кислорода в ткани.

Фосфор, наряду с кальцием, участвует в формировании костей и зубов, а также участвует в процессах энергетического обмена.

Марганец содействует правильной минерализации костей.

Медь необходима для нормальной функции эритроцитов и обмена железа.

Цинк входит в состав около 70 ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме гормонов (в основном, ГКС), а также делении и взаимодействии иммунокомпетентных клеток.

Молибден входит в состав ферментов и коферментов, участвующих во многих окислительно-восстановительных реакциях в организме.

Супрадин® содержит 12 витаминов в сочетании с минералами и редкими элементами, являющихся важными факторами метаболических процессов.

Витамины необходимы для метаболизма углеводов, образования запасов энергии, метаболизма липидов, нуклеиновых кислот и белков, а также для синтеза коллагена, нейромедиаторов. Помимо участия в основных метаболических реакциях, витамины принимают участие в регуляции и координации метаболических процессов. Витамины необходимы для роста костей, заживления ран, для поддержания нормального состояния сосудов, микросомального метаболизма лекарств и детоксикации, иммунного статуса, для развития и дифференциации тканей.

За исключением известных последствий острой недостаточности витаминов, растущий организм проявляет определенную потребность в витаминах, что позволяет предупреждать заболевания и поддерживать умственное и физическое состояние на высоком уровне. Недостаток витаминов наблюдается в следующих случаях:

- при увеличенной потребности (период роста, беременности, период грудного вскармливания, в пожилом возрасте, при выздоровлении, лечении антибиотиками и при химиотерапии);
- при сниженном потреблении (снижение массы тела и другие несбалансированные диеты, в пожилом возрасте, желудочно-кишечные заболевания).

При указанных состояниях редко наблюдается недостаток только одного из витаминов. Кроме того, нарушается поступление наиболее распространенных минералов и редких элементов. Препарат Супрадин® создан как полный поливитаминный комплекс, способствующий предупреждению общих авитаминозов и позволяющий проводить их лечение.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется при профилактике и лечении гипо- и авитаминозов и недостатке минеральных веществ, в т.ч.:

- при неполноценном и несбалансированном питании (диеты);
- при повышенных физических и умственных нагрузках;
- в период выздоровления после продолжительных и/или тяжело протекающих заболеваний, в т.ч. инфекционных;
- в комплексной терапии хронического алкоголизма, при назначении антибиотикотерапии, химиотерапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и подросткам старше 12 лет назначают по 1 таб. шипучей 1 раз/сут во время еды.

Таблетку шипучую следует растворить в стакане воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гипервитаминоз A;
- гипервитаминоз D;
- гиперкальциемия;
- почечная недостаточность;
- период лечения ретиноидами;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат можно принимать при беременности и в период грудного вскармливания при условии соблюдения рекомендуемой ежедневной дозы. Нет данных, указывающих на риск для плода, в случае приема препарата в рекомендованных дозах при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Возможно окрашивание мочи в желтый цвет, что совершенно безвредно, и объясняется наличием в препарате рибофлавина.

В случае повышенной чувствительности к лактозе следует принимать Супрадин® в форме таблеток шипучих.

Таблетка шипучая содержит около 300 мг натрия (эквивалентно 700 мг поваренной соли). Пациентам, соблюдающим низкосолевую диету, рекомендуется принимать препарат в форме таблеток, покрытых оболочкой.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не принимать одновременно другие поливитаминные препараты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от нагревания и влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

☆СУПРАСТИН® (SUPRASTIN®)

CHLOROPYRAMINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого или серовато-белого цвета, в виде диска с фаской, с гравировкой "SUPRASTIN" на одной стороне и риской – на другой, без или почти без запаха.

	1 таб.
хлоропирамина гидрохлорид	25 мг

Вспомогательные вещества: стеариновая кислота, желатин, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А), тальк, крахмал картофельный, лактозы моногидрат – 116 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
20 шт. – флаконы коричневого стекла с ПЭ крышками (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный, водный, со слабым характерным запахом.

	1 амп.
хлоропирамина гидрохлорид	20 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы с точкой излома и темно-красным кодовым кольцом (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
1 мл – ампулы с точкой излома и темно-красным кодовым кольцом (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Супрастин®
Хлоропирамин
20 таблеток
EGIS

Супрастин®
Хлоропирамин
раствор для внутривенного
и внутримышечного введения
20 мг/мл
5 x 1 мл
Для внутривенного введения применять
с осторожностью только по показаниям!
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоаллергический препарат. Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов.

Хлоропирамина гидрохлорид – хлорированный аналог трипеленамина (пирибензамина) – это классический антигистаминный препарат, принадлежащий к группе этилендиаминовых антигистаминных препаратов.

Оказывает антигистаминное и м-холиноблокирующее действие, обладает противорвотным эффектом, умеренной спазмолитической и периферической холиноблокирующей активностью.

Терапевтический эффект хлорпирамина развивается в течение 15-30 мин после приема внутрь, достигает максимума в течение первого часа после приема и продолжается минимум 3-6 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь хлоропирамина гидрохлорид практически полностью абсорбируется из ЖКТ.

Распределение и метаболизм

Хорошо распределяется в организме, включая ЦНС. Интенсивно метаболизируется в печени.

Выведение

Выводится в основном почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У детей выведение препарата происходит быстрее, чем у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ

- крапивница;
- ангионевротический отек (отек Квинке);
- сывороточная болезнь;
- сезонный и круглогодичный аллергический ринит;
- конъюнктивит;
- контактный дерматит;
- кожный зуд;
- острая и хроническая экзема;
- атопический дерматит;
- пищевая и лекарственная аллергия;
- аллергические реакции на укусы насекомых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки

Таблетки следует принимать внутрь во время еды, не разжевывая и запивая достаточным количеством воды.

Взрослым назначают по 25 мг (1 таб.) 3-4 раза/сут (75-100 мг/сут).

Детям препарат назначают в следующих дозах:

Возраст	Разовая доза	Частота приема
от 1 до 12 мес	1/4 таб. (6.25 мг)	2-3 раза/сут (в растертом до порошка виде вместе с детским питанием)
от 1 года до 6 лет	1/4 таб. (6.25 мг) 1/2 таб. (12.5 мг)	3 раза/сут 2 раза/сут
от 6 до 14 лет	1/2 таб. (12.5 мг)	2-3 раза/сут

Дозу можно постепенно повышать при отсутствии побочных эффектов у пациента, но максимальная доза не должна превышать 2 мг/кг массы тела.

Раствор для в/м и в/в введения

В/в введение используют только в острых тяжелых случаях под контролем врача.

Взрослым рекомендуемая суточная доза – 1-2 мл (1-2 ампулы) в/м.

Детям рекомендуются следующие начальные дозы:

Возраст	Доза
от 1 до 12 мес	0.25 мл (1/4 ампулы) в/м
от 1 года до 6 лет	0.5 мл (1/2 ампулы) в/м
от 6 до 14 лет	0.5-1 мл (1/2-1 ампула) в/м

Дозу можно осторожно повышать в зависимости от реакции пациента и наблюдаемых побочных эффектов. Однако доза никогда не должна превышать 2 мг/кг массы тела.

При *тяжелом течении аллергии* лечение следует начинать с осторожной медленной в/в инъекции, после чего продолжать в/м инъекции или прием препарата внутрь.

Особые группы пациентов

Пожилые, истощенные больные: применение препарата Супрастин® требует особой осторожности, т.к. у этих больных антигистаминные препараты чаще вызывают побочные эффекты (головокружение, сонливость).

Пациенты с нарушением функции печени: может потребоваться снижение дозы в связи со снижением метаболизма активного компонента препарата при заболеваниях печени.

Пациенты с нарушением функции почек: может потребоваться изменение режима приема препарата и снижение дозы в связи с тем, что активный компонент в основном выводится почками.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты возникают, как правило, крайне редко, носят временный характер и проходят после отмены препарата.

Со стороны ЦНС: сонливость, утомляемость, головокружение, нервное возбуждение, тремор, головная боль, эйфория.

Со стороны пищеварительной системы: дискомфорт в животе, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, запор, потеря или повышение аппетита, боль в эпигастрии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, тахикардия, аритмия (не всегда была установлена прямая связь этих побочных эффектов с приемом препарата).

Со стороны системы кроветворения: очень редко – лейкопения, агранулоцитоз.

Прочие: затрудненное мочеиспускание, мышечная слабость, повышение внутриглазного давления, фотосенсибилизация.

При возникновении любого из перечисленных выше эффектов, следует прекратить прием препарата и немедленно обратится к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острый приступ бронхиальной астмы;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- новорожденные дети (доношенные и недоношенные);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при закрытоугольной глаукоме, у пациентов с задержкой мочи и гиперплазией предстательной железы, при нарушениях функции печени и/или почек, сердечно-сосудистых заболеваниях, у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не было проведено адекватных и хорошо контролируемых исследований применения антигистаминных препаратов при беременности. Поэтому применение препарата у беременных женщин (особенно в I триместре и на последнем месяце беременности) возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации следует приостановить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При сочетании с ототоксическими препаратами Супрастин® может маскировать ранние признаки ототоксичности.

Заболевания печени и почек могут потребовать изменения (снижения) дозы препарата, в связи с чем пациент должен информировать врача о наличии у него заболевания печени или почек.

Прием препарата на ночь может усиливать симптомы рефлюкс-эзофагита.

Супрастин® может усилить действие этанола на ЦНС, в связи с чем во время приема препарата Супрастин® следует избегать употребления алкогольных напитков.

Каждая таблетка содержит 116 мг лактозы моногидрата. Это количество может вызвать нежелательные реакции у пациентов с дефицитом лактазы или редкими нарушениями обмена веществ – галактоземией или синдромом нарушения всасывания глюкозы/галактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат, особенно в начальном периоде лечения, может вызывать сонливость, утомляемость и головокружение. Поэтому в начальном периоде, длительность которого определяется индивидуально, запрещается вождение транспортных средств или выполнение работ, связанных с повышенным риском несчастных случаев. После этого степень ограничения на вождение транспорта и работу с механизмами врач должен определять для каждого пациента индивидуально.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: галлюцинации, беспокойство, атаксия, нарушение координации движений, атетоз, судороги; у детей раннего возраста – возбуждение, тревожность, сухость во рту, фиксированные расширенные зрачки, покраснение лица, синусовая тахикардия, задержка мочи, лихорадка, кома; у взрослых – лихорадка и покраснение лица наблюдаются непостоянно, после периода возбуждения следуют судороги и послесудорожная депрессия, кома.

Лечение: в период до 12 ч после приема препарата – промывание желудка (следует учитывать, что опорожнению желудка препятствует антихолинергический эффект препарата), назначение активированного угля, контроль параметров АД и дыхания, проведение симптоматической терапии, при необходимости – реанимационные мероприятия. Специфический антидот неизвестен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат с осторожностью следует применять с седативными препаратами, транквилизаторами, анальгетиками, ингибиторами МАО, трициклическими антидепрессантами, атропином и/или симпатолитиками, т.к. при одновременном применении эффекты этих средств могут усилиться.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат в форме раствора для в/в и в/м введения отпускается по рецепту.

Препарат в форме таблеток разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

СУПРАСТИНЕКС®
(SUPRASTINEX®)

LEVOCETIRIZINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; с гравировкой "E" на одной стороне и "281" – на другой, без или почти без запаха.

	1 таб.
левоцетиризина дигидрохлорид	5 мг,
что соответствует содержанию левоцетиризина	4.21 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза кремниевая микрокристаллическая (Prosolv® HD90) – 40.4 мг (целлюлоза микрокристаллическая (98%), кремния диоксид коллоидный безводный (2%)), лактозы моногидрат – 37.9 мг, гипролоза низкозамещенная (L-HPC11) – 10 мг, магния стеарат – 1.7 мг.

Состав оболочки: опадрай II 33G28523 белый – 5 мг (гипромеллоза 2910 (40%), титана диоксид (25%), лактозы моногидрат (21%) – 1.05 мг, макрогол 3350 (8%), триацетин (6%)).

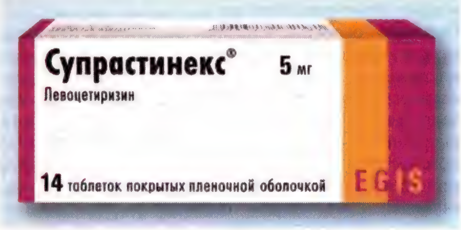
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

✧ ***Капли для приема внутрь*** бесцветные или почти бесцветные, без осадка, со слабым запахом уксусной кислоты.

	1 мл	**1 фл.**
левоцетиризина дигидрохлорид	5 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: глицерол (85%) – 5 г, пропиленгликоль – 7 г, натрия сахаринат – 0.2 г, натрия ацетата тригидрат – 0.12 г, метилпарагидроксибензоат – 0.027 г, пропилпарагидроксибензоат – 0.003 г, уксусная кислота ледяная – 0.01 г, вода очищенная – до 20 мл.

20 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) – пачки картонные.



Супрастинекс®
Левоцетиризин
5 мг/мл
Капли для приёма внутрь.
20 мл
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоаллергическое средство. Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Левоцетиризин – энантиомер цетиризина, конкурентный антагонист гистамина. Блокирует гистаминовые H_1-рецепторы, сродство к которым в 2 раза выше, чем у цетиризина. Оказывает влияние на гистаминзависимую стадию аллергических реакций, уменьшает миграцию эозинофилов, уменьшает сосудистую проницаемость, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, оказывает антиэкссудативное, противозудное действие.

Практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинергического действия. В терапевтических дозах практически не оказывает седативного действия.

Действие препарата начинается через 12 мин после приема однократной дозы у 50% пациентов, через 1 ч – у 95% и продолжается в течение 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Фармакокинетика носит линейный характер. Быстро всасывается при приеме внутрь. Прием пищи не оказывает влияния на полноту всасывания, но снижает его скорость. Биодоступность – 100%. T_{max} в плазме крови – около 0.9 ч, C_{max} в плазме крови – 207 нг/мл.

Распределение и метаболизм

V_d - около 0.4 л/кг. Связывание с белками – 90%. Менее 14% препарата метаболизируется в печени путем O-дезалкилирования с образованием фармакологически неактивного метаболита.

Выведение

$T_{1/2}$ – 7-10 ч. Общий клиренс – около 0.63 мл/мин/кг. Полностью выводится из организма в течение 96 ч. Выводится почками (примерно 85.4%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности (КК менее 40 мл/мин) клиренс снижается (у пациентов, находящихся на гемодиализе, – на 80%), $T_{1/2}$ удлиняется.

Менее 10% удаляется при гемодиализе.

Проникает в грудное молоко.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическое лечение:

- круглогодичного (персистирующего) и сезонного аллергического ринита и конъюнктивита (зуд, чиханье, ринорея, слезотечение, гиперемия конъюнктивы);
- сенной лихорадки (поллиноз);
- крапивницы, в т.ч. хронической идиопатической крапивницы;
- отека Квинке;
- аллергических дерматозов, сопровождающихся зудом и высыпаниями.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь во время еды или натощак.

Таблетки принимают не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Капли следует принимать внутрь немедленно после разведения. Необходимое число капель следует отмерять с помощью капельницы в столовую ложку или стакан воды.

Суточную дозу рекомендуется принимать за 1 прием.

Рекомендуемая доза **взрослым и детям старше 6 лет, пожилым пациентам (при условии нормальной функции почек)** составляет 5 мг (1 таб. или 1 мл капель или 20 капель из капельницы)/сут. Максимальная суточная доза – 5 мг.

Детям в возрасте от 2 до 6 лет препарат назначают в форме капель для приема внутрь. Ежедневная рекомендуемая доза составляет 2.5 мг в 2 приема в равных дозах по 1.25 мг (2 раза по 0.25 мл капель = 2 × 5 капель из капельницы). Максимальная суточная доза – 2.5 мг.

Длительность приема зависит от заболевания.

При лечении *круглогодичного (персистирующего) аллергического ринита* (симптомы <4 дней/1 недели или продолжительностью менее 4 недель) лечение продолжают до исчезновения симптомов; при возникновении симптомов лечение может быть возобновлено.

При лечении *сезонного аллергического ринита* (симптомы >4 дней/1 недели или продолжительностью более 4 недель) лечение продолжают весь период воздействия аллергенов.

Курс лечения *поллиноза* в среднем составляет 1-6 недель.

При *хронических заболеваниях (в т.ч. хроническая идиопатическая крапивница)* курс лечения может быть более длительным по согласованию с врачом.

Существует клинический опыт применения препарата до 6 месяцев.

Пациенты с нарушением функции почек

Периодичность приема устанавливается врачом индивидуально в соответствии с нарушением функции почек. У **больных хронической почечной недостаточностью при КК от 30 до 49 мл/мин** дозу необходимо снизить в 2 раза – по 5 мг (1 таб. или 1 мл капель или 20 капель из капельницы) через день; при **КК от 10 до 29 мл/мин** дозу необходимо снизить в 3 раза – по 5 мг (1 таб. или 1 мл капель или 20 капель из капельницы) каждые 3 дня. При **почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин)** прием препарата противопоказан.

Пациенты с нарушением функции печени

При назначении препарата **больным с изолированным нарушением функции печени**, каких-либо изменений дозы не требуется. **Пациентам с сочетанным нарушением функции печени и почек** рекомендуется коррекция дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1 /10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000).

Со стороны обмена веществ: очень редко – увеличение массы тела.

Со стороны ЦНС: часто – сонливость, головная боль, повышенная утомляемость; нечасто – астения; редко – мигрень, головокружение.

Со стороны дыхательной системы: очень редко – диспноэ.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость во рту; нечасто – боль в животе; очень редко – тошнота, диспепсия, изменение функциональных печеночных проб.

Со стороны иммунной системы: очень редко – аллергические реакции, в т.ч. анафилаксия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень редко – ангионевротический отек, кожный зуд, сыпь, крапивница.

При появлении любых побочных эффектов пациенту следует обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин);
- детский возраст до 6 лет (для таблеток);
- детский возраст до 2 лет (для капель для приема внутрь – из-за отсутствия клинических данных);
- беременность;
- период лактации;
- непереносимость лактозы, наследственный дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы;
- повышенная чувствительность к активному веществу (в т.ч. производным пиперазина) или любому вспомогательному компоненту препарата.

С *осторожностью* следует назначать при хронической почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести, пациентам пожилого возраста (возможно снижение клубочковой фильтрации).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности противопоказано, т.к. контролируемых клинических исследований по безопасности применения препарата у беременных женщин не проводилось.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание на время приема препарата следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения рекомендуется воздерживаться от употребления этанола.

Капли Супрастинекс® могут вызывать аллергические реакции (иногда поздние), т.к. содержат метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат.

Таблетки Супрастинекс® содержат лактозу, поэтому не следует назначать данную лекарственную форму пациентам с непереносимостью лактозы, наследственным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения рекомендуется воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: у взрослых – сонливость, у детей – возбуждение, беспокойство, которые сменяются сонливостью.

Лечение: специфического антидота нет. Рекомендуется промывание желудка, симптоматическая и поддерживающая терапия. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования взаимодействия левоцетиризина показали отсутствие клинически значимого взаимодействия с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, глипизидом и диазепамом. Совместное применение с макролидами или кетоконазолом не вызывало достоверных изменений на ЭКГ.

Теофиллин (400 мг/сут) снижает общий клиренс левоцетиризина на 16%. При этом фармакокинетика теофиллина не изменяется.

Левоцетиризин не усиливает эффекты этанола, однако у чувствительных пациентов одновременный прием левоцетиризина с этанолом или другими средствами, угнетающими ЦНС, может оказать воздействие на ЦНС.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Таблетки следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

Капли для приема внутрь следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Не замораживать. Срок годности – 4 года. Открытый флакон хранить не более 6 недель.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

Т

⭐ТАВАНИК® (TAVANIC®)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтовато-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с разделительной бороздкой с обеих сторон.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат что соответствует содержанию левофлоксацина	256.23 мг, 250 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 5.4 мг, кросповидон – 7 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 33.87 мг, натрия стеарилфумарат – 5 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 5.433 мг, макрогол 8000 – 0.288 мг, титана диоксид (Е171) – 1.358 мг, тальк – 0.407 мг, железа оксид красный (Е172) – 0.007 мг, железа оксид желтый (Е172) – 0.007 мг.

3 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

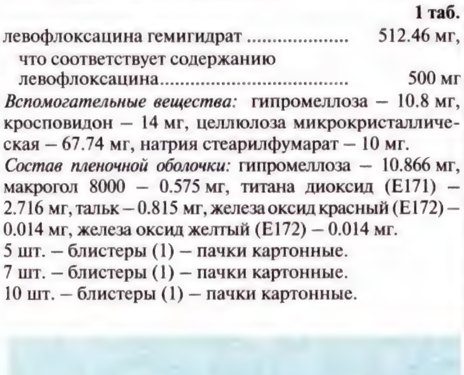
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтовато-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с разделительной бороздкой с обеих сторон.

	1 таб.
левофлоксацина гемигидрат что соответствует содержанию левофлоксацина	512.46 мг, 500 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 10.8 мг, кросповидон – 14 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 67.74 мг, натрия стеарилфумарат – 10 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 10.866 мг, макрогол 8000 – 0.575 мг, титана диоксид (Е171) – 2.716 мг, тальк – 0.815 мг, железа оксид красный (Е172) – 0.014 мг, железа оксид желтый (Е172) – 0.014 мг.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический противомикробный препарат из группы фторхинолонов, левовращающий изомер офлоксацина. Обладает широким спектром противомикробного действия.

Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, ингибирует синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах микробных клеток.

Левофлоксацин активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов как в условиях in vitro, так и in vivo.

In vitro *чувствительны (МПК ≤ 2 мг/мл; зона ингибирования ≤ 17 мм) аэробные грамположительные микроорганизмы:* Bacillus anthratis, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium jeikeium, Enterococcus spp. (в т.ч. Enterococcus faecalis), Listeria monocytogenes, Staphylococcus spp. (коагулаза-негативные, метициллин-чувствительные/метициллин-умеренно чувствительные штаммы), Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные штаммы), Staphylococcus epidermidis (метициллин-чувствительные штаммы), Staphylococcus spp. (коагулаза-негативные), Streptococcus spp. группы С и G (в т.ч. Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae (пенициллин-чувствительные/умеренно чувствительные/резистентные штаммы), Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans (пенициллин-чувствительные/резистентные штаммы); *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Acinetobacter baumannii, Acinetobacter spp., Actinobacillus actinimycetemcomitans, Citrobacter freundii, Eikenella corrodens, Enterobacter spp. (в т.ч. Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes), Escherichia coli, Gardnerella vaginalis, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae (ампициллин-чувствительные/резистентные штаммы), Haemophilus parainfluenzae, Helicobacter pylori, Klebsiella spp. (в т.ч. Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae), Moraxella catarrhalis (штаммы, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазу), Morganella morganii, Neisseria gonnorrhoeae (штаммы, продуцирующие и непродуцирующие пенициллиназу), Neisseria meningitidis, Pasteurella spp. (в т.ч. Pasteurella canis, Pasteurella dagmatis, Pasteurella multocida), Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp. (в т.ч. Providencia rettgeri, Providencia stuartii), Pseudomonas spp. (госпитальные инфекции, вызванные Pseudomonas aeruginosa, могут потребовать комбинированного лечения), Salmonella spp., Serratia spp. (Serratia marcescens); *анаэробные микроорганизмы:* Bacteroides fragilis, Bifidobacterium spp., Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp., Propionibacterum spp., Veilonella spp.; *другие микроорганизмы:* Bartonella spp., Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Legionella pneumophila, Legionella spp., Mycobacterium spp. (в т.ч. Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis), Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Rickettsia spp., Ureaplasma urealyticum.

Левофлоксацин *умеренно активен (МПК =4 мг/л; зона ингибирования 16-14 мм) в отношении аэробных грамположительных микроорганизмов:* Corynebacterium urealiticum, Corynebacterium xerosis, Enterococcus faecium, Staphylococcus epidermidis (метициллин-резистентные штаммы), Staphylococcus haemolyticus (метициллин-резистентные штаммы); *аэробных грамотрицательных микроорганизмов:* Campilobacter jejuni, Campilobacter coli; *анаэробных микроорганизмов:* Prevotella spp., Porphyromonas spp.

К левофолоксацину *устойчивы (МПК ≥ 8 мг/л; зона ингибирования ≤ 13 мм) аэробные грамположительные микроорганизмы:* Staphylococcus aureus (метициллин-резистентные штаммы), Staphylococcus spp. (коагулаза-негативные метициллин-резистентные штаммы); *аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* Alcaligenes xylosoxidans; *анаэробные микроорганизмы:* Bacteroides thetaiotaomicron; *другие микроорганизмы:* Mycobacterium avium.

Клиническая эффективность

В клинических исследованиях препарат был эффективен при лечении инфекций, вызываемых перечисленными ниже микроорганизмами.

Аэробные грамположительные микроорганизмы: Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxela (Branhamella) catarrhalis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens.

Другие: Chlamydia pneumoniae; Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae.

Резистентность

Резистентность к левофлоксацину развивается в результате поэтапного процесса мутаций генов, кодирующих обе топоизомеразы типа II: ДНК-гиразу и топоизомеразу IV. Другие механизмы резистентности, такие как механизм влияния на пенетрационные барьеры микробной клетки (механизм, характерный для Pseudomonas aeruginosa) и механизм эффлюкса (активного выведения противомикробного средства из микробной клетки), могут также уменьшать чувствительность микроорганизмов к левофлоксацину.

В связи с особенностями механизма действия левофлоксацина обычно не наблюдается перекрестной резистентности между левофлоксацином и другими противомикробными средствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. Прием пищи мало влияет на его абсорбцию. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 99-100%.

После однократного приема левофлоксацина в дозе 500 мг C_{max} в плазме крови достигается в течение 1-2 ч и составляет 5.2±1.2 мкг/мл.

Фармакокинетика левофлоксацина является линейной в диапазоне доз от 50 до 1000 мг.

C_{ss} левофлоксацина в плазме при приеме 500 мг левофлоксацина 1 или 2 раза/сут достигается в течение 48 ч.

На 10-й день приема внутрь препарата Таваник® в дозе 500 мг 1 раз/сут C_{max} левофлоксацина в плазме составляла 5.7±1.4 мкг/мл, а C_{min} левофлоксацина (концентрация перед приемом очередной дозы) в плазме составляла 0.5±0.2 мкг/мл.

На 10-й день приема внутрь препарата Таваник® в дозе 500 мг 2 раза/сут C_{max} левофлоксацина в плазме составляла 7.8±1.1 мкг/мл, а C_{min} левофлоксацина (концентрация перед приемом очередной дозы) в плазме составляла 3.0+0.9 мкг/мл.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 30-40%.

После однократного и повторного приема левофлоксацина в дозе 500 мг V_d левофлоксацина составляет в среднем 100 л, что указывает на хорошее проникновение левофлоксацина в органы и ткани организма человека.

После однократного приема внутрь левофлоксацина в дозе 500 мг C_{max} левофлоксацина в слизистой оболочке бронхов и жидкости эпителиальной выстилки достигались в течение 1-4 ч и составляли 8.3 мкг/г и 10.8 мкг/мл, соответственно, с коэффициентами пенетрации в слизистую оболочку бронхов и жидкость эпителиальной выстилки по сравнению с концентрацией в плазме, составляющими 1.1-1.8 и 0.8-3.0 соответственно.

После 5 дней приема левофлоксацина внутрь в дозе 500 мг средние концентрации левофлоксацина через 4 ч после последнего приема препарата в жидкости эпителиальной выстилки составляли 9.94 мкг/мл и в альвеолярных макрофагах – 97.9 мкг/мл.

C_{max} в легочной ткани после приема левофлоксацина внутрь в дозе 500 мг составляли приблизительно 11.3 мкг/г и достигались через 4-6 ч после приема препарата с коэффициентами пенетрации 2-5 по сравнению с концентрацией в плазме.

После 3 дней приема левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз или 2 раза/сут C_{max} левофлоксацина в альвеолярной жидкости достигались через 2-4 ч после приема препарата и составляли 4.0 и 6.7 мкг/мл, соответственно с коэффициентом пенетрации по сравнению с концентрациями в плазме составляющим 1.

Левофлоксацин хорошо проникает в кортикальную и губчатую костную ткань, как в проксимальных, так и в дистальных отделах бедренной кости с коэффициентом пенетрации (костная ткань/плазма) 0.1-3. C_{max} левофлоксацина в губчатой костной ткани проксимального отдела бедренной кости после приема препарата внутрь в дозе 500 мг составляли приблизительно 15.1 мкг/г (через 2 ч после приема препарата).

Левофлоксацин плохо проникает в спинномозговую жидкость.

После приема внутрь левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз/сут в течение 3 дней, средняя концентрация левофлоксацина в ткани предстательной железы составляла 8.7 мкг/г, среднее соотношение концентраций предстательная железа/плазма составляло 1.84.

Средние концентрации в моче через 8-12 ч после приема внутрь в дозе 150, 300 и 600 мг левофлоксацина составляли 44 мкг/мл, 91 мкг/мл и 162 мкг/мл соответственно.

Метаболизм

Левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени (5% принятой дозы). Его метаболитами являются деметиллевофлоксацин и N-оксид левофлоксацин, которые выводятся почками. Левофлоксацин является стереохимически стабильным и не подвергается хиральным превращениям.

Выведение

После приема внутрь левофлоксацин относительно медленно выводится из плазмы ($T_{1/2}$ – 6-8 ч). Выводится преимущественно с мочой (более 85% принятой дозы). Общий клиренс левофлоксацина после однократного приема в дозе 500 мг составлял 175±29.2 мл/мин.

Отсутствуют существенные различия в фармакокинетике левофлоксацина при его в/в введении и приеме внутрь, что подтверждает, что прием внутрь и в/в введение являются взаимозаменяемыми.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетика левофлоксацина у мужчин и женщин не различается.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста не отличается от таковой у молодых пациентов, за исключением различий фармакокинетики, связанных с различиями в КК.

При почечной недостаточности фармакокинетика левофлоксацина изменяется. По мере снижения функции почек выведение через почки и почечный клиренс снижаются, а $T_{1/2}$ увеличивается.

Фармакокинетика при почечной недостаточности после однократного приема внутрь препарата Таваник® в дозе 500 мг

КК (мл/мин)	<20	20-49	50-80
Почечный клиренс (мл/мин)	13	26	57
$T_{1/2}$ (ч)	35	27	9

ПОКАЗАНИЯ

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами, у взрослых:

- острый синусит;
- обострение хронического бронхита;
- внебольничная пневмония;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит);
- хронический бактериальный простатит;
- инфекции кожных покровов и мягких тканей;
- для комплексного лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза;
- профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения.

При применении препарата Таваник® следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов, а также чувствительность микроорганизмов в конкретной стране.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь по 250 или 500 мг 1 или 2 раза/сут. Таблетки следует принимать, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0.5 до 1 стакана). При необходимости таблетки можно разламывать по разделительной бороздке.

Препарат можно принимать перед едой или в любое время между приемами пищи, т.к. прием пищи не влияет на абсорбцию препарата.

Препарат следует принимать не менее чем через 2 ч до или через 2 ч после приема антацидных препаратов, содержащих магний и/или алюминий, цинк, солей железа или приема сукральфата.

Учитывая, что биодоступность левофлоксацина при применении препарата Таваник в таблетках равно 99-100%, в случае перевода пациента с в/в введения препарата на прием таблеток следует продолжать лечение в той же дозе, которая применялась при в/в инфузии.

Режим дозирования определяется характером и тяжестью инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Продолжительность лечения варьирует в зависимости от течения заболевания.

Пациентам с нормальной функцией почек (КК >50 мл/мин) рекомендуется следующий режим дозирования и продолжительность лечения.

Острый синусит: по 2 таб. 250 мг или 1 таб. 500 мг 1 раз/сут (соответственно 500 мг левофлоксацина) – 10-14 дней.

Обострение хронического бронхита: по 2 таб. 250 мг или по 1 таб. 500 мг 1 раз/сут (соответственно 500 мг левофлоксацина) – 7-10 дней.

Внебольничная пневмония: по 2 таб. 250 мг или по 1 таб. 500 мг 1-2 раза/сут (соответственно 500-1000 мг левофлоксацина) – 7-14 дней.

Неосложненные инфекции мочевыводящих путей: по 1 таб. 250 мг 1 раз/сут (соответственно 250 мг левофлоксацина) – 3 дня.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей: по 2 таб. 250 мг 1 раз/сут (соответственно 250 мг левофлоксацина) или по 1 таб. 500 мг 1 раз/сут (соответственно по 500 мг левофлоксацина) – 7-14 дней.

Пиелонефрит: по 2 таб. 250 мг 1 раз/сут или по 1 таб. 500 мг 1 раз/сут (соответственно по 500 мг левофлоксацина) – 7-10 дней.

Хронический бактериальный простатит: по 2 таб. 250 мг или 1 таб. 500 мг 1 раз/сут (соответственно 500 мг левофлоксацина) – 28 дней.

Инфекции кожных покровов и мягких тканей: по 2 таб. 250 мг или по 1 таб. 500 мг 1-2 раза/сут (соответственно 500-1000 мг левофлоксацина) – 7-14 дней.

В составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм туберкулеза: по 1 таб. 500 мг 1-2 раза/сут (соответственно 500-1000 мг левофлоксацина) – до 3 мес.

Профилактика и лечение сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения: по 2 таб. 250 мг или по 1 таб. 500 мг (соответственно по 500 мг левофлоксацина) 1 раз/сут – до 8 нед.

Пациентам с нарушением функции почек (КК≤50 мл/мин) требуется коррекция режима дозирования в зависимости от величины КК, т.к. левофлоксацин преимущественно выводится почками.

КК	**Рекомендуемая доза**		
> 50 мл/мин	**250 мг/24 ч**	**500 мг/24 ч**	**500 мг/12 ч**
50-20 мл/мин	первая доза 250 мг затем 125 мг/24 ч	первая доза 500 мг затем 250 мг/24 ч	первая доза 500 мг затем 250 мг/12 ч
19-10 мл/мин	первая доза 250 мг затем 125 мг/48 ч	первая доза 500 мг затем 125 мг/24 ч	первая доза 500 мг затем 125 мг/12 ч
<10 мл/мин (включая гемодиализ и ПАПД*)	первая доза 250 мг затем 125 мг/48 ч	первая доза 500 мг затем 125 мг/24 ч	первая доза 500 мг затем 125 мг/24 ч

* После гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) не требуется введения дополнительных доз.

При **нарушении функции печени** не требуется коррекции режима дозирования, поскольку левофлоксацин лишь незначительно метаболизируется в печени.

Для **пациентов пожилого возраста** не требуется коррекции режима дозирования, за исключением случаев снижения КК до 50 мл/мин и ниже.

Пропуск приема препарата

Если случайно пропущен прием препарата, то необходимо как можно скорее принять таблетку и далее продолжать принимать Таваник® согласно рекомендованному режиму дозирования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Указанные ниже побочные эффекты представлены в соответствии со следующей градацией частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения), неизвестная частота (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Данные из клинических исследований и постмаркетингового применения препарата

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение АД; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – удлинение интервала QT, желудочковые нарушения ритма, желудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия типа "пируэт", которые могут приводить к остановке сердца.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – лейкопения, эозинофилия; редко – нейтропения, тромбоцитопения; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – панцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – сонливость, тремор, дисгевзия (извращение вкуса); редко – парестезия, судороги; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – периферическая сенсорная невропатия, периферическая сенсорно-моторная невропатия, дискинезия, экстрапирамидные расстройства, потеря вкусовых ощущений, паросмия (расстройство ощущения запаха, особенно субъективное ощущение запаха, объективно отсутствующего), включая потерю обоняния, обморок, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Психические нарушения: часто – бессонница; нечасто – чувство беспокойства, спутанность сознания; редко – психические нарушения (галлюцинации, паранойя), депрессия, ажитация (возбуждение), нарушения сна, кошмарные сновидения; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – нарушения психики с нарушениями поведения с причинением себе вреда, включая суицидальные мысли и суицидальные попытки.

Со стороны органа зрения: очень редко – нарушения зрения, такие как расплывчатость видимого изображения; неизвестная частота – преходящая потеря зрения.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго (чувство отклонения или кружения или собственного тела или окружающих предметов); редко – звон в ушах; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – снижение слуха, потеря слуха.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – бронхоспазм, аллергический пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, рвота, тошнота; нечасто – боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – геморрагическая диарея, которая в очень редких случаях может быть признаком энтероколита, включая псевдомембранозный колит, стоматит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ; нечасто – повышение концентрации билирубина в крови; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – тяжелая печеночная недостаточность, включая случаи развития острой печеночной недостаточности (иногда с летальным исходом), особенно у пациентов с тяжелым основным заболеванием (например, при сепсисе); гепатит желтуха.

Со стороны мочевыводящих путей: нечасто – повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; редко – острая почечная недостаточность (например, вследствие развития интерстициального нефрита).

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная многоформная эритема, реакции фотосенсибилизации (повышенной чувствительности к солнечному и ультрафиолетовому излучению), лейкоцитокластический васкулит. Реакции со стороны кожи и слизистых оболочек могут иногда развиваться даже после введения первой дозы препарата.

Аллергические реакции: нечасто – крапивница; редко – ангионевротический отек; неизвестная частота (постмаркетинговые данные) – анафилактический шок, анафилактоидный шок. Анафилактические и анафилактоидные реакции могут иногда развиваться даже после приема первой дозы препарата.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, миалгия; редко – поражение сухожилий, включая тендинит (например, ахиллова сухожилия), мышечная слабость, которая может быть особенно опасна у пациентов с псевдопаралитической миастенией (myasthenia gravis); неизвестная частота (постмаркетинговые исследования) – рабдомиолиз, разрыв сухожилия (например, ахиллова сухожилия; этот побочный эффект может наблюдаться в течение 48 ч после начала лечения и может носит двусторонний характер), разрыв связок, разрыв мышц, артрит.

Со стороны обмена веществ: нечасто – анорексия; редко – гипогликемия, особенно у пациентов с сахарным диабетом (возможные симптомы гипогликемии: "волчий" аппетит, нервозность, испарина, дрожь); неизвестная частота – гипергликемия, гипогликемическая кома.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – грибковые инфекции, развитие резистентности патогенных микроорганизмов.

Общие реакции: нечасто – астения; редко – пирексия (повышение температуры тела); неизвестная частота – боль (включая боль в спине, груди, конечностях).

Местные реакции: часто – реакция в месте введения (болезненность, гиперемия кожи).

Другие возможные нежелательные эффекты, относящиеся ко всем фторхинолонам

Очень редко – приступы порфирии у пациентов, уже страдающих этим заболеванием.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эпилепсия;
- псевдопаралитическая миастения(myastenia gravis);
- поражения сухожилий, связанные с приемом фторхинолонов в анамнезе;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с незавершенностью роста скелета, т.к. нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста);
- беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода);
- период лактации (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста костей у ребенка);
- повышенная чувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата.

С *осторожностью:*

- у пациентов, предрасположенных к развитию судорог (у пациентов с предшествующими поражениями ЦНС, у пациентов, одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен, теофиллин);
- у пациентов с латентным или манифестированным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (повышенный риск гемолитических реакций при лечении хинолонами);
- у пациентов с нарушением функции почек (требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования);
- у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов пожилого возраста; у пациентов женского пола; у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT; с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); при одновременном приеме лекарственных средств, способных удлинять интервал QT (антиаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические препараты, например, глибенкламид или инсулин (возрастает риск развития гипогликемии);
- у пациентов с тяжелыми нежелательными реакциями на другие фторхинолоны, такими как тяжелые неврологические реакции (повышенный риск возникновения аналогичных нежелательных реакций при применении левофлоксацина);
- у пациентов с психозами или у пациентов, имеющих в анамнезе психические заболевания.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Госпитальные инфекции, вызванные синегнойной палочкой (Pseudomonas aeruginosa), могут потребовать комбинированного лечения.

Распространенность приобретенной резистентности высеваемых штаммов микроорганизмов может изменяться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим требуется информация о резистентности к препарату в конкретной стране. Для терапии тяжелых инфекций или при неэффективности лечения должен быть установлен микробиологический диагноз с выделением возбудителя и определением его чувствительности к левофлоксацину.

Имеется высокая вероятность того, что метициллин-резистентные штаммы Staphylococcus aureus будут резистентными к фторхинолонам, включая левофлоксацин. Поэтому левофлоксацин не рекомендуется для лечения установленных или предполагаемых инфекций, вызываемых метициллин-резистентными штаммами Staphylococcus aureus, в случае, если лабораторные исследования не подтвердили чувствительности этого микроорганизма к левофлоксацину.

Как и другие хинолоны, левофлоксацин следует с большой осторожностью применять у пациентов с предрасположенностью к судорогам: у пациентов с предшествующими поражениями ЦНС, такими как инсульт, тяжелая черепно-мозговая травма; у пациентов одновременно получающих препараты, снижающие порог судорожной готовности головного мозга, такие как фенбуфен и другие подобные ему НПВС, а также другие препараты, понижающие порог судорожной готовности, такие как теофиллин.

Развившаяся во время или после лечения левофлоксацином диарея, особенно тяжелая, упорная и/или с кровью может быть симптомом псевдомембранозного колита, вызываемого Clostridium difficile. В случае подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение левофлоксацином следует немедленно прекратить и сразу же начать специфическую антибиотикотерапию (ванкомицин, тейкопланин или метронидазол внутрь). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

Редко наблюдаемый тендинит при применении хинолонов, включая левофлоксацин, может приводить к разрыву сухожилий, включая ахиллово сухожилие. Этот побочный эффект может развиться в течение 48 ч после начала лечения и может быть двусторонним. Пациенты пожилого возраста более предрасположены к развитию тендинита. Риск разрыва сухожилий может повышаться при одновременном применении ГКС. При подозрении на тендинит следует немедленно прекратить лечение препаратом Таваник® и начать соответствующее лечение пораженного сухожилия, например, обеспечив ему достаточную иммобилизацию.

Левофлоксацин может вызвать серьезные, потенциально фатальные реакции гиперчувствительности (ангионевротический отек, анафилактический шок), даже при применении препарата в начальных дозах. Пациентам следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

При применении левофлоксацина наблюдались случаи тяжелых буллезных кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. В случае развития каких-либо реакций со стороны кожи или слизистых оболочек пациенту следует немедленно обратиться к врачу и не продолжать лечение до консультации со специалистом.

Сообщалось о случаях некроза печени, включая развитие фатальной печеночной недостаточности, при применении левофлоксацина, главным образом у пациентов с тяжелыми основными заболеваниями (например, с сепсисом). Пациента следует предупредить о необходимости прекращения лечения и срочного обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов поражения печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, боли в животе.

Т.к. левофлоксацин экскретируется главным образом почками, у пациентов с нарушением функции почек требуется обязательный контроль функции почек, а также коррекция режима дозирования. При лечении больных пожилого возраста следует иметь в виду, что пациенты этой группы часто страдают нарушениями функции почек.

Хотя фотосенсибилизация при применении левофлоксацина встречается очень редко, для предотвращения ее развития пациентам не рекомендуется во время лечения и в течение 48 ч после окончания лечения левофлоксацином подвергаться без особой необходимости сильному солнечному или искусственному ультрафиолетовому облучению (например, посещать солярий).

Как и при применении других антибиотиков, применение левофлоксацина, особенно в течение длительного времени, может приводить к усиленному размножению нечувствительных к нему микроорганизмов (бактерий и грибов), что может вызывать изменения микрофлоры, которая в норме присутствует у человека, в результате чего может развиться суперинфекция. Поэтому в ходе лечения следует обязательно проводить повторную оценку состояния пациента и в случае развития во время лечения суперинфекции следует принимать соответствующие меры.

Сообщалось об очень редких случаях удлинения интервала QT у пациентов, получавших фторхинолоны, включая левофлоксацин. При применении фторхинолонов, включая левофлоксацин, следует соблюдать осторожность у пациентов с известными факторами риска удлинения интервала QT: у пациентов с нескорректированными электролитными нарушениями (с гипокалиемией, гипомагниемией); с синдромом врожденного удлинения интервала QT, с заболеваниями сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), при одновременном приеме лекарственных средств, способных удлинять интервал QT, таких как антиаритмические средства IA и III класса, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики. Пациенты пожилого возраста и пациенты женского пола могут быть более чувствительными к препаратам, удлиняющим интервал QT. Поэтому следует с осторожностью применять у них фторхинолоны, включая левофлоксацин.

У пациентов с латентной или манифестированной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы имеется предрасположенность к гемолитическим реакциям при лечении хинолонами, что следует принимать во внимание при лечении левофлоксацином.

Как и при применении других хинолонов, при применении левофлоксацина наблюдались случаи развития гипергликемии и гипогликемии, обычно у пациентов с сахарным диабетом, получающих одновременно лечение пероральными гипогликемическими препаратами (например, глибенкламидом) или инсулином. Сообщалось о случаях развития гипогликемической комы. У пациентов с сахарным диабетом требуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

У пациентов, получающих фторхинолоны, включая левофлоксацин, отмечалась сенсорная и сенсорно-моторная периферическая невропатия, начало которой может быть быстрым. Если у пациента появляются симптомы невропатии, применение левофлоксацина следует прекратить. Это минимизирует возможный риск развития необратимых изменений.

Фторхинолоны, включая левофлоксацин, характеризуются блокирующей нервно-мышечное проведение активностью и могут усугублять мышечную слабость у пациентов с псевдопаралитической миастенией. В постмаркетинговом периоде наблюдались неблагоприятные реакции, включая легочную недостаточность, потребовавшую проведение искусственной вентиляции легких, и смертельный исход, которые ассоциировались с применением фторхинолонов у пациентов с псевдопаралитической миастенией. Применение левофлоксацина у пациентов с установленным диагнозом псевдопаралитической миастении не рекомендуется.

Применение левофлоксацина для профилактики и лечения сибирской язвы при воздушно-капельном пути заражения основано на данных по чувствительности к нему Bacillus anthracis, полученных в исследованиях in vitro и в экспериментальных исследованиях, проведенных на животных, а также на ограниченных данных применения левофлоксацина у человека. Лечащему врачу следует обращаться к национальным и/или международным документам, которые отражают выработанную общими усилиями точку зрения по лечению сибирской язвы.

При применении хинолонов, включая левофлоксацин, сообщалось о развитии психотических реакций, которые в очень редких случаях прогрессировали до развития суицидальных мыслей и нарушений поведения с причинением себе вреда (иногда после приема разовой дозы левофлоксацина). При развитии таких реакций лечение левофлоксацином следует прекратить и назначить соответствующую терапию. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с психозами или пациентам с психическими заболеваниями в анамнезе.

При развитии любых нарушений зрения необходима немедленная консультация офтальмолога.

У пациентов, принимающих левофлоксацин, определение опиатов в моче может приводить к ложноположительным результатам, которые следует подтверждать более специфическими методами.

Левофлоксацин может ингибировать рост Mycobacterium tuberculosis и приводить в дальнейшем к ложноотрицательным результатам бактериологического диагноза туберкулеза.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Такие побочные эффекты препарата Таваник®, как головокружение или вертиго, сонливость и расстройства зрения, могут снижать психомоторные реакции и способность к концентрации внимания. Это может представлять собой определенный риск в ситуациях, когда эти способности имеют особое значение (например, при управлении автомобилем, при обслуживании машин и механизмов, при выполнении работ в неустойчивом положении).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: на основании данных, полученных в исследованиях на животных, важнейшими ожидаемыми симптомами острой передозировки препарата Таваник® являются симптомы со стороны ЦНС (нарушения сознания, включая спутанность сознания, головокружение и судороги). При постмаркетинговом применении препарата при передозировке наблюдались эффекты со стороны ЦНС, включая спутанность сознания, судороги, галлюцинации и тремор. Возможны тошнота и эрозий слизистой оболочки ЖКТ. В клинико-фармакологических исследованиях, проведенных с дозами левофлоксацина, превышающими терапевтические, было показано удлинение интервала QT.

Лечение: проведение симптоматической терапии, тщательное наблюдение за пациентом, включая ЭКГ-мониторирование. В случае острой передозировки таблеток препарата Таваник® показано промывание желудка и введение антацидов для защиты слизистой оболочки желудка. Левофлоксацин не выводится посредством диализа (гемодиализа, перитонеального диализа и постоянного перитонеального диализа). Специфического антидота не существует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

Препараты, содержащие двухвалентные или трехвалентные катионы, такие как соли цинка и железа, антацидные средства, содержащие магний и/или алюминий, диданозин (только лекарственные формы, содержащие в качестве буфера алюминий или магний) рекомендуется принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема таблеток Таваник®.

Соли кальция оказывают минимальный эффект на абсорбцию левофлоксацина при его приеме внутрь.

Действие препарата Таваник® значительно ослабляется при одновременном применении сукральфата. Пациентам, получающим левофлоксацин и сукральфат, рекомендуется принимать сукральфат через 2 ч после приема левофлоксацина.

Фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с теофиллином не выявлено. Концентрация левофлоксацина при одновременном применении фенбуфена повышается только на 13%. Однако при одновременном назначении хинолонов и теофиллина, НПВС и других препаратов, снижающих порог судорожной готовности головного мозга, возможно выраженное снижение порога судорожной готовности головного мозга.

У пациентов, получавших левофлоксацин в комбинации с непрямыми антикоагулянтами (например, варфарином), наблюдалось повышение протромбинового времени/МНО и/или развитие кровотечения, в т.ч. и тяжелого. Поэтому при одновременном применении непрямых антикоагулянтов и левофлоксацина необходим регулярный контроль показателей свертывания крови.

При одновременном применении левофлоксацина и лекарственных средств, нарушающих почечную канальцевую секрецию левофлоксацина, таких как пробенецид и циметидин, следует соблюдать осторожность особенно у пациентов с почечной недостаточностью. Выведение (почечный клиренс) левофлоксацина замедляется под действием циметидина на 24% и пробенецида – на 34%. Маловероятно, что это может иметь клиническое значение при нормальной функции почек.

Левофлоксацин увеличивал $T_{1/2}$ циклоспорина на 33%. Т.к. это увеличение является клинически незначимым, коррекции дозы циклоспорина при его одновременном применении с левофлоксацином не требуется.

Одновременное применение ГКС повышает риск разрыва сухожилий.

Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует применять с осторожностью у пациентов, получающих препараты, удлиняющие интервал QT (например, противоаритмические препараты класс IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики).

Прочие комбинации

Проведенные клинико-фармакологические исследования для изучения возможного фармакокинетического взаимодействия левофлоксацина с дигоксином, глибенкламидом, ранитидином и варфарином показали, что фармакокинетика левофлоксацина при одновременном применении с этими препаратами не изменяется в достаточной степени, чтобы это имело клиническое значение.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

ТАВАНИК® (TAVANIC®)

LEVOFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий прозрачный, зеленовато-желтого цвета.

	1 мл
левофлоксацина гемигидрат	5.1246 мг,
что соответствует содержанию левофлоксацина	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9 мг, хлористоводородная кислота – 1.2-1.6 мг, натрия гидроксид – 0-0.3 мг, вода д/и – до 1 мл.

100 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Таваник®
левофлоксацин
Раствор для инфузий
5 мг/мл
1 флакон 100 мл
sanofi aventis

ТАГИСТА® (TAGISTA)

BETAHISTINE

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки почти белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

	1 таб.
бетагистина дигидрохлорид	8 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 54.75 мг, повидон (коллидон 25) – 9 мг, крахмал картофельный – 20 мг, лимонная кислота – 2 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 3 мг, тальк – 2.8 мг, магния стеарат – 0.45 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3, 5) – пачки картонные.
30 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Таблетки почти белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

	1 таб.
бетагистина дигидрохлорид	16 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 109.5 мг, повидон (коллидон 25) – 18 мг, крахмал картофельный – 40 мг, лимонная кислота – 4 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 6 мг, тальк – 5.6 мг, магния стеарат – 0.9 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3, 5) – пачки картонные.
30 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Таблетки почти белого или белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

	1 таб.
бетагистина дигидрохлорид	24 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 164.25 мг, повидон (коллидон 25) – 27 мг, крахмал картофельный – 60 мг, лимонная кислота – 6 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) – 9 мг, тальк – 8.4 мг, магния стеарат – 1.35 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3, 5) – пачки картонные.
30 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3) – пачки картонные.
30 шт. – банки полимерные (1) – пачки картонные.

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ТАЙЛЕД® МИНТ (TILADE® MINT)

NEDOCROMIL

зарегистрировано
AVENTIS PHARMA Ltd. (Великобритания)
произведено
AVENTIS PHARMA HOLMES CHAPEL (Великобритания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Аэрозоль для ингаляций дозированный	**1 доза**
недокромил натрия	2 мг

Вспомогательные вещества: повидон К30, левоментол, макрогол (полиэтиленгликоль) 600, пропеллент HFA-227.

112 доз – баллоны аэрозольные алюминиевые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные (в комплекте с синхронером).
112 доз – баллоны аэрозольные алюминиевые с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

☆ТАКСИЕР® (TAXIER®)

SILDENAFIL

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA a.s. (Словацкая Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "50" на одной стороне.

	1 таб.
силденафила цитрат	70.24 мг,
что соответствует содержанию силденафила	50 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат – 125.76 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 70 мг, кроскармеллоза натрия – 8.4 мг, магния стеарат – 5.6 мг.

Состав пленочной оболочки: сепифилм 3048 желтый (гипромеллоза 40-45%, целлюлоза микрокристаллическая – 30-40%, макрогола 40 стеарат – 4-12%, титана диоксид – 10-15%, краситель хинолиновый желтый – 0.15-0.5%) – 12 мг, макрогол 6000 – 120 мкг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с маркировкой "100" на одной стороне.

	1 таб.
силденафила цитрат	140.48 мг,
что соответствует содержанию силденафила	100 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат – 251.52 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 140 мг, кроскармеллоза натрия – 16.8 мг, магния стеарат – 11.2 мг.

Состав пленочной оболочки: сепифилм 3048 желтый (гипромеллоза – 40-45%, целлюлоза микрокристаллическая – 30-40%, макрогола 40 стеарат – 4-12%, титана диоксид – 10-15%, краситель хинолиновый желтый – 0.15-0.5%) – 20 мг, макрогол 6000 – 240 мкг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таксиер® 100 мг
Силденафил
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения эректильной дисфункции, ингибитор ФДЭ5.

Силденафил является мощным селективным ингибитором циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) – специфической ФДЭ5. Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело у человека, но усиливает эффект NO посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ. Применение силденафила в рекомендованных дозах неэффективно при отсутствии сексуальной стимуляции.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 in vitro, его активность в отношении ФДЭ5 значительно превосходит активность в отношении других известных изоферментов ФДЭ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Всасывание

После приема препарата внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет 40% (25-63%). In vitro силденафил в концентрации около 1.7 нг/мл (3.5 нМ) подавляет ФДЭ5 человека на 50%. После однократного применения силденафила внутрь в дозе 100 мг средняя C_{max} свободного силденафила в плазме крови составляет 18 нг/мл (38 нМ) и достигается при приеме натощак в среднем в течение 60 мин (30-120 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается: C_{max} снижается в среднем на 29%, а T_{max} увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (AUC уменьшается на 11%).

Распределение

V_d силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. Силденафил и его основной циркулирующий N-дезметильный метаболит примерно на 96% связываются с белками плазмы. Связывание с белками не зависит от общей концентрации силденафила. Менее 0.0002% дозы (в среднем 188 нг) обнаруживается в сперме через 90 мин после приема силденафила.

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Основной циркулирующий метаболит, который образуется в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. По селективности действия на ФДЭ метаболит сопоставим с силденафилом, а его активность в отношении ФДЭ5 in vitro составляет примерно 50% активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови составляет примерно 40% от концентрации силденафила. N-дезметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму. $T_{1/2}$ составляет около 4 ч.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, а конечный $T_{1/2}$ - 3-5 ч. После приема внутрь, также как после в/в введения, силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80% пероральной дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13% пероральной дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У здоровых пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно на 40% выше, чем у молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

При легкой (КК 50-80 мл/мин) и умеренной (КК 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного применения внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой степени почечной недостаточности (КК ≤30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит примерно к двукратному увеличению значения AUC (100%) и C_{max} (88%) по сравнению с соответствующими показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

У пациентов с циррозом печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению значения AUC (84%) и C_{max} (47%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у больных с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Препарат эффективен только при сексуальной стимуляции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь за 1 ч до сексуальной активности. При приеме препарата Таксиер® во время еды начало действия препарата может быть отсрочено по сравнению с приемом натощак.

Рекомендованная доза составляет 50 мг. С учетом эффективности и переносимости эта доза может быть увеличена до 100 мг. Максимальная рекомендованная доза и частота применения составляет 100 мг 1 раз/сут.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требуется.

У **пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени (КК 30-80 мл/мин)** коррекция дозы не требуется.

У **пациентов с нарушением функции печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью)** назначение препарата следует обязательно согласовать с лечащим врачом.

Пациентам, получающим сопутствующее лечение другими ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол), перед началом применения препарата следует проконсультироваться с врачом.

Для уменьшения риска развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, применение силденафила следует начинать только после стабилизации состояния на фоне терапии альфа-адреноблокаторами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, гипестезия; редко – инсульт, обморок; частота неизвестна – транзиторная ишемическая атака, судороги, в т.ч. рецидивирующие.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – приливы; нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; редко – повышение или снижение АД, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий; частота неизвестна – желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная смерть.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, нарушение цветовосприятия; нечасто – поражение конъюнктивы, нарушение слезотечения; частота неизвестна – передняя ишемическая оптическая невропатия, окклюзия сосудов сетчатки, дефекты поля зрения.

Со стороны органа слуха: нечасто – вертиго, шум в ушах; редко – глухота.

Со стороны дыхательной системы: часто – заложенность носа; редко – носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия; нечасто – рвота, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны половых органов: частота неизвестна – приапизм, пролонгированная эрекция.

Прочие: редко – боль в груди, усталость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременное применение донаторов оксида азота или органических нитратов или нитритов в любых лекарственных формах;
- одновременное применение других лекарственных средств, стимулирующих эрекцию, ритонавира;
- пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна (в т.ч. с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность);
- артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.);
- недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения;
- недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в т.ч. пигментный ретинит (меньшая часть таких пациентов имеет генетическое нарушение ФДЭ сетчатки);
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- женский пол;
- повышенная чувствительность к силденафилу или к любому компоненту препарата;

С осторожностью следует применять препарат при анатомической деформации полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони); заболеваниях, предрасполагающих к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитопения); заболеваниях, сопровождающихся кровотечением; обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы (опасность развития ортостатической гипотензии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

По зарегистрированному показанию Таксиер® не предназначен для применения у женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед назначением препарата для диагностики нарушения эрекции необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести физикальное обследование.

Перед началом любого лечения нарушения эрекции следует определить сердечно-сосудистый статус пациента, поскольку существует определенная степень риска, связанная с сексуальной активностью. Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна.

Таксиер® обладает сосудорасширяющими свойствами, приводящими к незначительным транзиторным снижениям АД. Однако повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), или у пациентов с редким синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

В пострегистрационный период сообщалось о серьезных нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы, включавших инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, внезапную сердечную смерть, желудочковые аритмии, цереброваскулярные кровотечения, транзиторную ишемическую атаку, повышение или снижение АД, которые находились во временной связи с применением силденафила. У большинства из этих пациентов существовали сердечно-сосудистые факторы риска. Сообщалось, что многие явления возникали во время или вскоре после полового акта, и только небольшое количество возникало вскоре после приема силденафила без сексуальной активности, поэтому невозможно определить, связаны ли эти явления непосредственно с этими или с другими факторами.

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать прием силденафила следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила. Кроме того, следует проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект натрия нитропруссида (донатора оксида азота) на тромбоциты человека in vitro. Сведения о безопасности применения препарата Таксиер® у пациентов с внутренними кровотечениями или активной пептической язвой желудка отсутствуют, поэтому в таких случаях препарат следует применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска терапии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На фоне применения препарата Таксиер® какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось. Однако поскольку возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования, и соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при однократном применении препарата в дозе до 800 мг нежелательные реакции были такими же, как и в случае применения препарата в более низких дозах, но встречались чаще. При применении препарата в дозе 200 мг не происходило повышения эффективности, но частота нежелательных реакций (головная боль, приливы, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) возрастала.

Лечение: проведение стандартных мероприятий по поддержанию жизненно важных функций организма; проведение симптоматической терапии. Диализ не ускоряет клиренс, поскольку силденафил в значительной степени связывается с белками плазмы и не выводится с мочой.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Метаболизм силденафила происходит, в основном, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшать клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс силденафила. При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила. Циметидин (800 мг), являющийся неспецифическим ингибитором изофермента CYP3A4, при одновременном применении с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%. Однократный прием силденафила в дозе 100 мг одновременно с эритромицином, специфическим ингибитором изофермента CYP3A4 (при применении эритромицина по 500 мг 2 раза/сут в течение 5 дней), на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови приводит к увеличению AUC силденафила на 182%.

При одновременном применении силденафила (в дозе 100 мг однократно) и саквинавира, являющегося как ингибитором ВИЧ-протеазы, так и ингибитором изофермента CYP3A4 (при применении саквинавира в дозе 1200 мг 3 раза/сут), на фоне достижения C_{ss} саквинавира в крови, C_{max} силденафила в крови повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетические параметры саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол или итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ритонавира, являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и сильным ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 (при применении ритонавира по 500 мг 2 раза/сут), на фоне достижения постоянного уровня ритонавира в крови, C_{max} силденафила увеличивалась на 300% (в 4 раза), а AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови составляла приблизительно 200 нг/мл (при однократном применении одного силденафила – 5 нг/мл).

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, C_{max} свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

Однократное применение антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.

Ингибиторы изофермента CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), изофермента CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила.

Одновременное применение азитромицина (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($ИК_{50}$ >150 мкмоль). Маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении, так и при применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном применении альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 9/5 мм рт.ст. и 8/4 мм рт.ст. соответственно, а в положении стоя – 11/4 мм рт.ст. и 4/5 мм рт.ст. соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

Признаков значимого взаимодействия силденафила с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоферментом CYP2C9, не выявлено.

Силденафил в дозе 100 мг не оказывает влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы на фоне их C_{ss} в крови, таких как саквинавир и ритонавир, одновременно являющихся субстратами изофермента CYP3A4.

Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при применении ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при C_{max} этанола в крови в среднем 80 мг/дл.

У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

☆ТАНАКАН® (TANAKAN®)

GINKGO BILOBA

зарегистрировано
IPSEN PHARMA (Франция)
произведено
BEAUFOUR IPSEN INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** кирпично-красного цвета, круглые, двояковыпуклые; на изломе светло-коричневого цвета, со специфическим запахом.

	1 таб.
гинкго двулопастного листьев экстракт (EGb 761®)	40 мг,
в т.ч. флавонолгликозидов	22-26.4%
гинкголидов-билобалидов	5.4-6.6%

Вспомогательные вещества:

Состав ядра: лактозы моногидрат – 82.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 50 мг, крахмал кукурузный – 37 мг, кремния диоксид коллоидный – 28 мг, тальк – 11.25 мг, магния стеарат – 1.25 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (Е464) – 6 мг, макрогол 400 – 1.5 мг, макрогол 6000 – 1.5 мг, титана диоксид (Е171) – 1 мг, железа оксид красный (Е172) – 0.7 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

✧ ***Раствор для приема внутрь*** коричневато-оранжевого цвета, с характерным запахом.

	100 мл
гинкго двулопастного листьев экстракт (EGb 761®)	4 г,
в т.ч. флавонолгликозидов	24%
гинкголидов-билобалидов	6%

Вспомогательные вещества: натрия сахаринат – 500 мг, ароматизатор апельсиновый – 0.75 мл, ароматизатор лимонный – 0.75 мг, этанол 96% – 59 мл, вода очищенная – до 100 мл.

30 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с пипеткой-дозатором (вместимостью 1 мл) – пачки картонные.

танакан
EGb 761
Таблетки покрытые пленочной оболочкой 40 мг
IPSEN
30 таблеток

танакан
EGb 761
раствор для приема внутрь 40 мг/мл
30 мл
IPSEN
танакан

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ангиопротекторное средство растительного происхождения. Стандартизованный и титрованный препарат растительного происхождения, действие которого обусловлено влиянием на процессы обмена веществ в клетках, реологические свойства крови, а также на вазомоторные реакции кровеносных сосудов.

Препарат улучшает снабжение мозга кислородом и глюкозой. Нормализует тонус артерий и вен, улучшает микроциркуляцию. Способствует улучшению кровотока, препятствует агрегации эритроцитов. Оказывает тормозящее влияние на фактор активации тромбоцитов.

Улучшает метаболические процессы, оказывает антигипоксическое действие на ткани. Препятствует образованию свободных радикалов и перекисному окислению липидов клеточных мембран. Воздействует на высвобождение, обратный захват и катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, ацетилхолина, допамина, серотонина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гинкголиды А и В и билобалиды имеют биодоступность от 80% до 90% при пероральном приеме. C_{max} достигается через 1-2 ч; $T_{1/2}$ составляет от 4 ч (гинкголид А и билобалид) до 10 ч (гинкголид В). Основной путь выведения – почки.

ПОКАЗАНИЯ

- когнитивный и нейросенсорный дефицит различного генеза (за исключением болезни Альцгеймера и деменции различной этиологии);
- перемежающаяся хромота при хронических облитерирующих артериопатиях нижних конечностей (2 степени по Фонтейну);
- нарушения зрения сосудистого генеза, снижение его остроты;
- нарушения слуха, шум в ушах, головокружение и расстройства координации преимущественно сосудистого генеза;
- болезнь и синдром Рейно.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают **взрослым** внутрь по 40 мг (1 таб. или 1 мл раствора для приема внутрь) 3 раза/сут во время еды.

Таблетку следует запивать половиной стакана воды.

Раствор для приема внутрь следует растворить в половине стакана воды. При приеме препарата в форме раствора для приема внутрь следует использовать прилагаемую пипетку-дозатор (1 доза = 1 мл раствора).

Минимальный курс лечения – не менее 3 месяцев. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: покраснение, кожная сыпь, отечность, зуд, крапивница.

Со стороны свертывающей системы крови: снижение свертываемости крови и возможность возникновения кровотечения (при длительном применении).

Дерматологические реакции: экзема.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диспепсия, диарея.

В случае развития побочных реакций пациент должен прекратить прием препарата и обратиться к врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эрозивный гастрит в стадии обострения;

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда;
- пониженная свертываемость крови;
- врожденная галактоземия, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы (для таблеток);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует назначать раствор пациентам с алкоголизмом, заболеваниями печени, черепно-мозговыми травмами и заболеваниями головного мозга, поскольку препарат в форме раствора содержит 450 мг этилового спирта на 1 дозу (1 прием).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Танакан® противопоказано при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) в связи с отсутствием клинических данных по применению препарата в данной группе пациентов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед применением препарата необходима консультация врача.

Улучшение состояния проявляется через 1 месяц после начала лечения.

В одной разовой дозе раствора для приема внутрь содержится 450 мг этилового спирта (57% v/v), в максимальной суточной дозе – 1.35 г этилового спирта.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период приема препарата не рекомендуется выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами), т.к. препарат может вызывать головокружение и раствор содержит этиловый спирт.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаи передозировки не зарегистрированы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях с EGb 761 было выявлено как ингибирование, так и индуцирование изоферментов цитохрома P450. При совместном приеме EGb 761 с мидазоламом уровень последнего изменялся предположительно из-за воздействия на CYP3A4. Таким образом, необходимо соблюдать осторожность при совместном приеме EGb 761 и препаратов, метаболизируемых при помощи изофермента CYP3A4 и имеющих низкий терапевтический индекс.

Не следует применять препарат пациентам, систематически применяющим ацетилсалициловую кислоту (в качестве антиагрегантного средства), антикоагулянты (прямого и непрямого действия) и другие препараты, понижающие свертываемость крови.

При одновременном применении Танакана в форме раствора для приема внутрь с антибиотиками группы цефалоспоринов (цефамандол, цефоперазон, латамоксеф), гентамицином, хлорамфениколом, дисульфирамом, тиазидными диуретиками, противосудорожными препаратами, пероральными гипогликемическими препаратами (хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, толбутамид, метформин (возможно развитие лактацидоза)), противогрибковыми препаратами (гризеофульвин), производными 5-нитроимидазола (метронидазол, орнидазол, секнидазол, тинидазол), кетоконазолом, цитостатиками (прокарбазин), трициклическими антидепрессантами, транквилизаторами возможно возникновение таких реакций как гипертермия, гиперемия кожных покровов, рвота, учащение сердцебиения, поскольку 1 доза Танакана в форме раствора для приема внутрь содержит 450 мг этилового спирта.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ИПСЕН ФАРМА
Московское представительство
109147 Москва, Таганская ул. 19
Тел.: (495) 258-54-00; Факс: (495) 258-54-01

ТАНИЗ®-К (TANYZ®-K)

TAMSULOSIN

зарегистрировано
KRKA d.d. (Словения)
произведено
SYNTHON B.V. (Нидерланды)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы пролонгированного действия твердые желатиновые, размер №2, с корпусом оранжевого цвета и оливково-зеленой крышечкой с надписью "TSL 0.4", корпус и крышечка на вершине маркированы полосой черного цвета; содержимое капсул – пеллеты белого или почти белого цвета.

	1 капс.
тамсулозина гидрохлорид	400 мкг

Вспомогательные вещества: ядро пеллет: целлюлоза микрокристаллическая – 276.9 мг, сополимер метакриловой и этакриловой кислоты (1:1) (дисперсия 30% с эмульгаторами: полисорбат-80, натрия лаурилсульфат) – 16.5 мг, триэтилцитрат – 1.65 мг, тальк – 16.5 мг, вода очищенная – 12.48 мг; оболочка пеллет: сополимер метакриловой и этакриловый кислоты (1:1) (дисперсия 30% с эмульгаторами: полисорбат-80, натрия лаурилсульфат) – 21.63 мг, тальк – 8.65 мг, триэтилцитрат – 2.16 мг.

Состав корпуса капсулы: краситель железа оксид красный (E172) – 0.0239 мг, титана диоксид (E171) – 0.53 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.258 мг, желатин – 38.938 мг.

Состав крышечки капсулы: индигокармин FD&C синий 2 (E132) – 0.00152 мг, краситель железа оксид черный (E172) – 0.0107 мг, титана диоксид (E171) – 0.356 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.114 мг, желатин – 23.268 мг.

Состав чернил: шеллак глазурь 45% (22% этерифицированно в этаноле) – 59.42%, краситель железа оксид черный (E172) – 24.65%, бутанол – 9.75%, вода очищенная – 3.249%, пропиленгликоль – 1.3%, этанол безводный – 1.08%, изопропиловый спирт – 0.55%, аммония гидроксид 28% – 0.001%.

10 шт. – блистеры (1, 2, 3, 6, 9, 20) – пачки картонные.

ТАРИВИД® (TARIVID®)

OFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
AVENTIS PHARMA Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белые с желтоватым оттенком продолговатые, двояковыпуклые, с разделительной бороздкой и гравировкой "М" с левой стороны и "XI" с правой стороны от бороздки с обеих сторон таблетки.

	1 таб.
офлоксацин	200 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), кармеллоза (карбоксиметилцеллюлоза), магния стеарат, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), макрогол (полиэтиленгликоль) 8000, титана диоксид (E171), тальк.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

ТАРТЕФЕДРЕЛЬ Н (TARTEPHEDREEL N)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачные, с запахом этанола или сладким ароматным запахом бадьяна.

	100 г
Kalium stibyltartaricum (Tartarus stibiatus) (калиум стибилтартарикум (тартарус стибиатус)) D4	10 г
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D4	10 г
Natrium sulfuricum (натриум сульфурикум) D4	10 г
Arsenum iodatum (Arsenum jodatum) (арсенум иодатум (арсенум йодатум)) D6	10 г
Blatta orientalis (блатта ориенталис) D6	5 г
Lobelia inflata (лобелия инфлата) D4	5 г
Cephaelis ipecacuanha (Ipecacuanha) (цефалис ипекакуана (ипекакуана)) D4	5 г
Naphthalinum (нафталинум) D6	5 г
Illicium verum (Anisum stellatum) (иллициум верум (анизум стеллятум)) D3	5 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ТАСИГНА® (TASIGNA®)

NILOTINIB

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)
выпускающий контроль качества
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)
или ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, непрозрачные, красно-коричневого цвета, с осевой маркировкой "NVR" и "BCR" черными чернилами; содержимое капсул – порошок от белого до желтовато-белого цвета.

	1 капс.
нилотиниб гидрохлорида моногидрат	165.45 мг,
что соответствует содержанию нилотиниба	150 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 117.08 мг, кросповидон – 11.93 мг, полоксамер 188 – 2.39 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.58 мг, магния стеарат – 1.58 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 74.54 мг, титана диоксид (E171) – 0.76 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.34 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.36 мг.

Состав чернил: шеллак (E904), краситель железа оксид черный (E172), вода, пропиленгликоль.

4 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (7) – пачки картонные (4) – коробки картонные.
8 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры (5) – пачки картонные (3) – коробки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, непрозрачные, светло-желтого цвета, с осевой маркировкой "NVR" и "TKI" красного цвета; содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

	1 капс.
нилотиниб гидрохлорида моногидрат	220.6 мг,
что соответствует содержанию нилотиниба	200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 156.11 мг, кросповидон – 15.91 мг, полоксамер 188 – 3.18 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.1 мг, магния стеарат – 2.1 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 98.82%, титана диоксид (E171) – 1%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.18%.

Состав чернил: шеллак (E904), пропиленгликоль, краситель железа оксид красный (E172), калия гидроксид, вода.

4 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (7) – пачки картонные (4) – коробки картонные.
8 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
8 шт. – блистеры (5) – пачки картонные (3) – коробки картонные.

☆ТАФЛОТАН® (TAFLOTAN)

TAFLUPROST

зарегистрировано и произведено
SANTEN OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачного, бесцветного раствора.

	1 мл
тафлупрост	15 мкг

Вспомогательные вещества: глицерол – 22.5 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 2 мг, динатрия эдетат – 0.5 мг, полисорбат 80 – 0.75 мг, хлористоводородная кислота и/или натрия гидроксид (для коррекции pH), вода д/и – до 1 мл.

0.3 мл – тюбик-капельницы (10), спаянные в виде пластмассовой ленты – пакеты из ламинированной алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоглаукомный препарат, фторированный аналог простагландина $F_{2\alpha}$.

Механизм действия. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простаноидного рецептора человека. Сродство кислоты тафлупроста к FP-рецептору в 12 раз выше, чем сродство латанопроста. Фармакодинамические исследования на обезьянах показали, что тафлупрост снижает внутриглазное давление (ВГД), усиливая увеосклеральный отток водянистой влаги.

Фармакодинамический эффект. Эксперименты на обезьянах с нормальным и повышенным ВГД продемонстрировали, что тафлупрост является эффективным лекарственным препаратом для снижения ВГД. В исследовании по изучению ВГД-понижающего эффекта метаболитов тафлуп-

тафлотан® 0,0015 %
Тафлупрост
капли глазные
30 тюбик - капельниц для однократного применения по 0,3 мл
АО САНТЭН, Финляндия
БЕЗ КОНСЕРВАНТОВ
Santen

роста, было выявлено, что только кислота тафлупроста значительно снижает ВГД.

Исследования, на кроликах, пролеченных в течение 4 недель офтальмологическим раствором тафлупроста 0.0015% 1 раз/сут, показали, что кровоток в диске зрительного нерва значительно (на 15%) усилился по сравнению с исходным уровнем, при измерении на 14 и 28 день с использованием лазерной спекл-флоуграфии.

Клинический эффект. Снижение ВГД начинается в течение 2-4 часов после первой инсталляции препарата, а максимальный эффект достигается примерно через 12 ч. Продолжительность эффекта сохраняется, по меньшей мере, в течение 24 ч. Ведущие исследования по применению тафлупроста, содержащего консервант бензалкония хлорид, показали, что тафлупрост эффективен в качестве монотерапии, а также обладает аддитивным эффектом при применении его в качестве дополнительной терапии к тимололу. В 6-месячном исследовании показан существенный ВГД-понижающий эффект тафлупроста в различных временных точках в течение дня: от 6 до 8 мм рт. ст., по сравнению с латанопростом, снижающим ВГД на 7-9 мм рт. ст. В другом 6-месячном клиническом исследовании тафлупрост снижал ВГД на 5-7 мм рт. ст., а тимолол на 4-6 мм рт. ст. ВГД-понижающий эффект тафлупроста сохранялся также и при увеличении продолжительности этих исследований до 12 месяцев. В 6-недельном исследовании ВГД-понижающий эффект тафлупроста сравнили с эффектом его индифферентного наполнителя при применении в совокупности с тимололом. По сравнению с исходными показателями (измерение проводилось после 4 недельного курса лечения с тимололом) дополнительный ВГД-понижающий эффект составлял 5-6 мм рт. ст. в тимолол-тафлупрост группе и 3-4 мм рт. ст. – в группе тимолол-индифферентный наполнитель.

В небольшом перекрестном исследовании, с 4-недельным периодом лечения, был продемонстрирован сходный ВГД-понижающий эффект лекарственных форм с консервантом и без консерванта – более 5 мм рт. ст.

Кроме того, в 3-месячном исследовании в США при сравнении, состава тафлупроста без консерванта с тимололом, также без консерванта, было установлено, что тафлупрост снижал ВГД на 6.2-7.4 мм рт.ст. в разных временных точках, тогда как значения для тимолола варьировали между 5.3 и 7.5 мм рт.ст.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После инстилляции глазных капель тафлупрост 0.0015% в тюбик-капельнице, без консерванта, 1 раз/сут по 1 капле в оба глаза в течение 8 дней, концентрации тафлупроста в плазме были низкими и имели сходный профиль на 1 и 8 день. C_{max} в плазме достигалась через 10 мин после инстилляции, и снижалась до уровня, более низкого, чем нижний предел обнаружения (10 пг/мл) менее чем за 1 ч после введения препарата. Средние величины C_{max} (26.2 и 26.6 пг/мл) и AUC_{0-last} (394.3 и 431.9 пг/мин/мл) были почти одинаковыми на 1 и 8 день, что свидетельствует о том, что уже в течение первой недели лечения, была достигнута стабильная концентрация препарата. Между лекарственными формами с консервантом и без консерванта не было выявлено никаких статистически значимых различий в системной биодоступности.

В исследовании на кроликах, абсорбция тафлупроста в водянистую влагу, после однократной инстилляции офтальмологического раствора тафлупроста 0.0015% с консервантом и без консерванта, была сопоставима.

Распределение

Связывание кислоты тафлупроста с сывороточным альбумином человека in vitro составляет 99% при концентрации кислоты тафлупроста 500 нг/мл.

В исследовании на обезьянах, не было отмечено специфического распределения меченного радиоактивностью тафлупроста в радужке, цилиарном теле или в сосудистой оболочке глаза, включая ретинальный пигментный эпителий, что свидетельствует о низком сродстве препарата к меланиновому пигменту.

Ауторадиографическое исследование на крысах, показало, что самая высокая концентрация радиоактивности наблюдалась в роговице, а затем в веках, склере и радужной оболочке. Системно радиоактивность распространялась на слезный аппарат, небо, пищевод, ЖКТ, почки, печень, желчный и мочевой пузырь.

Метаболизм

Основной путь метаболизма тафлупроста в организме человека, протестированный гидролиз in vitro с образованием фармакологически активного метаболита, кислоты тафлупроста, которая затем метаболизируется посредством глюкуронизации или бета-окисления с образованием фармакологически неактивных 1,2-динор и 1,2,3,4-тетранор кислот тафлупроста, которые могут подвергаться глюкуронизации или гидроксилированию. Ферментная система цитохрома P450 не участвует в метаболизме кислоты тафлупроста. В исследовании, проведенном на тканях роговицы кролика с рафинированными ферментами было выявлено, что основной эстеразой отвечающей за эфирный гидролиз кислоты тафлупроста является карбоксилэстераза. Бутирилхолинэстераза, но не ацетилхолинэстераза, также может способствовать гидролизу.

Выведение

В исследовании на крысах, после однократной инстилляции ^{3}H-тафлупроста (0.005% офтальмологического раствора, 5 мкл/глаз) в оба глаза в течение 21 дня, около 87% от общей радиоактивной дозы было выявлено в экскрементах. С мочой выводилось примерно 27-38% от общей дозы, с калом – около 44-58%.

ПОКАЗАНИЯ

Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией в качестве монотерапии у пациентов:

- которым показаны глазные капли, не содержащие консервант;
- с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии;
- не переносящих препараты первой линии или имеющих противопоказания к этим препаратам.

В качестве дополнительной терапии к бета-адреноблокаторам.

Тафлупрост предназначен для пациентов старше 18 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая доза – 1 капля глазных капель Тафлотан® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) 1 раз/сут, вечером.

Препарат в указанной дозе следует закапывать строго 1 раз/сут, т.к. более частое применение может уменьшить эффект снижения ВГД.

Только для однократного применения. Содержимого одной тюбик-капельницы достаточно для закапывания в оба глаза. Оставшийся препарат должен быть выброшен немедленно после использования.

У **пациентов пожилого возраста** коррекция дозы не требуется.

Безопасность и эффективность тафлупроста у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** не установлена, данных о применении не имеется.

Эффективность и безопасность тафлупроста у **пациентов с нарушениями функций печени и/или почек** не изучены, поэтому при необходимости применения препарата у данной категории пациентов требуется осторожность.

Способ применения

Чтобы уменьшить риск потемнения кожи век, пациентам следует удалять избыток раствора с кожи.

Как и при применении других глазных капель рекомендуется носослезная окклюзия – мягкое закрытие век после инстилляции препарата. Это может снизить системную абсорбцию лекарственных препаратов, вводимых через глаза.

При применении нескольких офтальмологических препаратов местного действия, интервалы между их применением должны составлять не менее 5 мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях свыше 1400 пациентов были пролечены тафлупростом с консервантом – или в качестве монотерапии, или в качестве дополнительного препарата к лечению тимололом 0.5%. Наиболее часто выявляемым побочным эффектом, связанным с лечением, была гиперемия глаз. Она отмечалась примерно у 13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях тафлупроста в Европе и США. В большинстве случаев гиперемия была умеренной и привела к прекращению лечения в среднем у 0.4% пациентов. В 3-месячном исследовании III фазы, в США при сравнении состава тафлупроста 0.0015% без консерванта, с тимололом, также без консерванта, гиперемия глаз отмечалась у 4.1% (13/320) пациентов, получавших тафлупрост.

Следующие побочные эффекты, связанные с лечением были зарегистрированы в ходе клинических исследований тафлупроста в Европе и США после их максимального расширения до 24 месяцев.

Со стороны органа зрения: часто (от > 1/100 до < 1/10) – зуд глаз, раздражение глаз, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы/глаз, изменения ресниц (увеличение длины, толщины и числа ресниц), синдром сухого глаза, ощущение инородного тела в глазах, изменение цвета ресниц, эритема век, поверхностный точечный кератит, фотофобия, повышенное слезоотделение, затуманивание зрения, снижение остроты зрения, и повышенная пигментация радужной оболочки; нечасто (от > 1/1000 до < 1/100) – пигментация век, отек век, астенопия, отек конъюнктивы, появление отделяемого из глаз, блефарит, воспаление передней камеры, ощущение дискомфорта в глазах, флер передней камеры глаза, пигментация конъюнктивы, конъюнктивальные фолликулы, аллергический конъюнктивит, и атипичное ощущение в глазу.

Со стороны нервной системы: часто (от > 1/100 до < 1/10) – головная боль.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто (от > 1/1000 до < 1/100) – гипертрихоз век.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных о применении тафлупроста у беременных женщин недостаточно. Тафлупрост может оказывать неблагоприятное фармакологическое воздействие на течение беременности и/или на плод/новорожденного ребенка. В связи с этим Тафлотан® не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда нет других вариантов лечения.

Женщинам детородного возраста не следует назначать Тафлотан®, если они не применяют адекватные средства контрацепции.

Неизвестно, выделяются ли тафлупрост или его метаболиты с грудным молоком у человека. Тафлотан® не следует применять в период грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* на животных продемонстрировано токсическое воздействие тафлупроста на репродуктивную систему. В исследовании на крысах было установлено, что после местного применения тафлупрост выделяется с грудным молоком. Фертильность женских и мужских особей крыс, способность к спариванию и рождаемость оставались неизменными при введении тафлупроста до 100 мкг/кг/сут в/в.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала лечения пациентов следует предупредить о возможности чрезмерного роста ресниц, потемнения кожи век и усиления пигментации радужной оболочки глаза. Некоторые из указанных изменений могут быть перманентными, и это может привести к различиям во внешнем виде глаз, если лечению подвергался только один глаз.

Изменение пигментации радужной оболочки происходит медленно, и в течение нескольких месяцев может оставаться незаметным. Изменение цвета глаз наблюдается преимущественно у пациентов с радужными оболочками смешанных цветов, например, если глаза коричнево-голубые, серо-коричневые, желто-коричневые или зелено-коричневые. Лечение только одного глаза может привести к стойкой гетерохромии.

Нет опыта применения тафлупроста в случаях неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной или врожденной глаукомы. Имеется лишь ограниченный опыт лечения тафлупростом пациентов с афакией, пигментной или псевдоэксфолиативной глаукомой.

Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении тафлупростом пациентов с афакией, артифакией, поврежденной задней капсулой хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, а также пациентов с установленными факторами риска развития кистоидного макулярного отека или ирита/увеита.

Нет никакого опыта применения препарата у пациентов с тяжелой астмой. В связи с этим пациентов этой группы следует лечить с осторожностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Тафлупрост не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Как и при применении любых других офтальмологических средств, после инсталляции препарата может возникнуть кратковременное затуманивание зрения. В этом случае пациент должен подождать пока зрение полностью восстановится и только после этого управлять автомобилем или работать с механическим оборудованием.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщений о случаях передозировки не было. После инстилляции препарата в глаз передозировка маловероятна.

Лечение: в случае передозировки проводится симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не ожидается никакого перекрестного взаимодействия с другими препаратами при лечении людей, поскольку концентрация тафлупроста в системном кровотоке, после инстилляции препарата в глаза, чрезвычайно низкая, поэтому специальных исследований по изучению специфического взаимодействия тафлупроста с другими лекарственными средствами не проводилось.

В клинических исследованиях тафлупрост применялся одновременно с тимололом, при этом не отмечалось никаких симптомов перекрестного взаимодействия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности – 3 года.

После вскрытия пакета с тюбик-капельницами хранить при температуре не выше 25°C. Хранить тюбик-капельницы в пакете. Срок годности – 4 недели.

После однократного использования тюбик-капельницу следует выбросить вместе с имеющимся остатком.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНТЭН АО
119049 Москва, Мытная ул. 1, под. 1, эт. 6
Тел.: (499) 230-02-88; Факс: (499) 230-10-75

☆ТВИНСТА® (TWYNSTA®)

AMLODIPINE, TELMISARTAN

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки овальные, двояковыпуклые, без оболочки, двухслойные, один слой от белого до почти белого цвета, другой слой серо-голубого цвета; на белой поверхности – логотип фирмы и гравировка "A1", другая сторона таблетки гладкая.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.935 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
телмисартан	40 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 3.36 мг, повидон K25 – 12 мг, меглюмин – 12 мг, сорбитол – 168.64 мг, магния стеарат – 6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 125.765 мг, крахмал прежелатинизированный – 53 мг, крахмал кукурузный – 10 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, смесь красителей* – 0.3 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, без оболочки, двухслойные, один слой от белого до почти белого цвета, другой слой серо-голубого цвета; на белой поверхности – логотип фирмы и гравировка "A2", другая сторона таблетки гладкая.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
телмисартан	40 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 3.36 мг, повидон K25 – 12 мг, меглюмин – 12 мг, сорбитол – 168.64 мг, магния стеарат – 6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 118.83 мг, крахмал прежелатинизированный – 53 мг, крахмал кукурузный – 10 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, смесь красителей* – 0.3 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, без оболочки, двухслойные, один слой от белого до почти белого цвета, другой слой серо-голубого цвета; на белой поверхности – логотип фирмы и гравировка "A3", другая сторона таблетки гладкая.

	1 таб.
амлодипина безилат	6.935 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
телмисартан	80 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 6.72 мг, повидон K25 – 24 мг, меглюмин – 24 мг, сорбитол – 337.28 мг, магния стеарат – 10 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 125.765 мг, крахмал прежелатинизированный – 53 мг, крахмал кукурузный – 10 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, смесь красителей* – 0.3 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки овальные, двояковыпуклые, без оболочки, двухслойные, один слой от белого до почти белого цвета, другой слой серо-голубого цвета; на белой поверхности – логотип фирмы и гравировка "A4", другая сторона таблетки гладкая.

	1 таб.
амлодипина безилат	13.87 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
телмисартан	80 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 6.72 мг, повидон K25 – 24 мг, меглюмин – 24 мг, сорбитол – 337.28 мг, магния стеарат – 10 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 118.83 мг, крахмал прежелатинизированный – 53 мг, крахмал кукурузный – 10 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, смесь красителей* – 0.3 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

* *Состав смеси красителей:* железа оксид черный (E172) – 76%, железа оксид желтый (E172) – 4%, FD&C синий №1 (бриллиантовый голубой FCF алюминиевый лак), алюминиевый пигмент (E133) – 20%.

Твинста®
5 мг + 80 мг
таблетки
амлодипин +
телмисартан
для приема внутрь
28 таблеток
Boehringer Ingelheim

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий два активных компонента с взаимодополняющим действием, позволяющих контролировать АД у пациентов с артериальной (эссенциальной) гипертензией: антагонист рецепторов ангиотензина II (телмисартан) и блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина (амлодипин). Комбинация этих веществ обладает аддитивным антигипертензивным действием, снижая АД в большей степени, чем каждый компонент по отдельности. Препарат Твинста®, принимаемый 1 раз/сут, приводит к эффективному и устойчивому снижению АД в течение 24 ч.

Телмисартан

Телмисартан – специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT_1), эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу AT_1-рецепторов ангиотензина II, через которые реализуется действие ангиотензина II. Вытесняет ангиотензин II из связи с рецептором, не обладая действием агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан связывается только с подтипом AT_1-рецепторов ангиотензина II. Связывание носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в т.ч. к AT_2-рецептору. Снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует АПФ (киназу II) – фермент, который также разрушает брадикинин, поэтому усиление вызываемых брадикинином побочных эффектов не ожидается.

У пациентов телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало антигипертензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный антигипертензивный эффект обычно развивается через 4-8 недель регулярного применения.

У пациентов с артериальной гипертензией, телмисартан снижает систолическое и диастолическое АД, не оказывая влияния на ЧСС.

В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному уровню без развития синдрома отмены.

Амлодипин

Амлодипин – производное дигидропиридина, относится к классу блокаторов медленных кальциевых каналов. Ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым релаксирующим эффектом на гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и снижению АД.

У пациентов с артериальной гипертензией применение амлодипина 1 раз/сут обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч.

Ортостатическая артериальная гипотензия не характерна при применении амлодипина вследствие медленного начала действия препарата.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводил к уменьшению сопротивления сосудов почек, повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективному кровотоку плазмы в почках, без изменения фильтрации или протеинурии.

Амлодипин не приводит к каким-либо метаболическим неблагоприятным эффектам или изменению содержания липидов плазмы крови, поэтому подходит для применения у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Применение амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью не сопровождается отрицательным инотропным действием (не снижается толерантность к физической нагрузке, не снижается фракция выброса левого желудочка).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Скорость и степень всасывания препарата Твинста® эквивалентны биодоступности телмисартана и амлодипина при раздельном применении.

Телмисартан

Всасывание

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность – 50%. При приеме одновременно с пищей снижение AUC колеблется от 6% (при применении в дозе 40 мг) до 19% (при применении в дозе 160 мг). Через 3 ч после приема внутрь концентрация в плазме крови выравнивается, независимо от приема пищи.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – 99.5%, в основном, с альбумином и альфа$_1$-гликопротеином. Среднее значение видимого V_d в равновесной концентрации 500 л.

Метаболизм

Метаболизируется телмисартан путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет более 20 ч. C_{max} в плазме крови и, в меньшей степени, AUC увеличиваются непропорционально величине дозы. Данных о клинически существенном накоплении телмисартана не имеется.

Выводится в неизмененном виде с калом, выведение с мочой – менее 2%. Общий плазменный клиренс высокий (900 мл/мин) по сравнению с печеночным кровотоком (около 1500 мл/мин).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Наблюдается разница в плазменных концентрациях телмисартана у мужчин и женщин. C_{max} и AUC были приблизительно в 3 и 2 раза, соответственно, выше у женщин по сравнению с мужчинами без значимого влияния на эффективность.

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста не отличается от фармакокинетики у молодых пациентов.

Телмисартан связывается с белками плазмы крови и не удаляется при гемодиализе у пациентов с почечной недостаточностью. Также отмечаются более низкие концентрации телмисартана в плазме крови, $T_{1/2}$ не изменяется.

Исследования фармакокинетики, проводившиеся у пациентов с нарушениями функции печени, показали, что абсолютная биодоступность телмисартана увеличивается почти до 100%. $T_{1/2}$ у пациентов с нарушениями функции печени не изменяется.

Амлодипин

Всасывание

После приема амлодипина внутрь в терапевтических дозах C_{max} в плазме крови достигается через 6-12 ч. Величина абсолютной биодоступности составляет от 64% до 80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

V_d амлодипина составляет примерно 21 л/кг. В исследованиях in vitro показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 97.5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. Устойчивые концентрации в плазме крови достигаются после постоянного применения препарата в течение 7-8 дней.

Метаболизм

Амлодипин в значительной степени (примерно на 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Выведение амлодипина из плазмы крови происходит двухфазно. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 30-50 ч. Амлодипин выводится с мочой как в неизмененном виде (10%), так и в виде метаболитов (60%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.

Фармакокинетика амлодипина у пациентов с нарушениями функции почек существенно не изменяется.

У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижался, что приводило к увеличению значения AUC примерно на 40-60%.

ПОКАЗАНИЯ

Для лечения артериальной гипертензии:

- у пациентов, АД которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином, применяемых в качестве монотерапии;
- у пациентов, которым показана комбинированная терапия;
- у пациентов, получающих телмисартан и амлодипин в виде отдельных лекарственных форм, в качестве замены данной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Твинста® принимают внутрь 1 раз/сут, вне зависимости от приема пищи.

Препарат Твинста® можно назначать пациентам, получающим те же дозы телмисартана и амлодипина в виде отдельных лекарственных форм, для удобства терапии и повышения приверженности к лечению.

Препарат Твинста® можно назначать пациентам, у которых применение амлодипина или телмисартана в качестве монотерапии не приводит к адекватному контролю АД. Пациентов, принимающих амлодипин в дозе 10 мг, у которых отмечаются побочные реакции, ограничивающие применение препарата (например, периферические отеки), можно перевести на применение препарата Твинста® в дозе 40 мг/5 мг 1 раз/сут, что позволит уменьшить дозу амлодипина, но не снизит общий ожидаемый антигипертензивный эффект.

Лечение артериальной гипертензии у пациента можно начинать с применения препарата Твинста® в том случае, когда предполагается, что достижение контроля АД с помощью какого-либо одного препарата маловероятно. Рекомендуемая начальная доза препарата Твинста® – 40 мг/5 мг 1 раз/сут. У пациентов, которым необходимо более значительное снижение АД, начальная доза препарата Твинста® может быть увеличена до 80 мг/5 мг 1 раз/сут.

Если, по крайней мере, через 2 недели лечения потребуется дополнительное снижение АД, дозу препарата можно постепенно увеличить до максимальной – 80 мг/10 мг 1 раз/сут.

Препарат Твинста® можно применять вместе с другими антигипертензивными препаратами.

У **пациентов с нарушениями функции почек, в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе**, коррекция дозы препарата не требуется. Амлодипин и телмисартан не удаляются из организма при проведении гемодиализа.

У **пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени** препарат Твинста® следует применять с осторожностью. Доза телмисартана не должна превышать 40 мг 1 раз/сут.

У **пациентов пожилого возраста** режим дозирования не требует изменений.

Особенности действия лекарственного препарата при первом приеме или при его отмене

После приема первой дозы телмисартана антигипертензивное действие развивается постепенно в течение первых 3 ч, сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч.

В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному уровню без развития синдрома отмены.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота возникновения побочных эффектов классифицируется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Побочный эффект	Частота возникновения
Инфекции и инвазии:	
Инфекции мочевыводящих путей[1], инфекции верхних дыхательных путей[1]	Нечасто
Сепсис, в т.ч. с летальным исходом[1]	Редко
Психические нарушения:	
Депрессия[3], беспокойство[3], бессонница[3]	Редко
Лабильность настроения[2], спутанность сознания[2]	Частота неизвестна
Со стороны нервной системы:	
Головокружение[3]	Часто
Сонливость[3], мигрень[3], головная боль[3], парестезии[3]	Нечасто
Понижение чувствительности или резистентность к внешним факторам[3], нарушение вкуса[3], обморок[3], тремор[3], периферическая невропатия[3]	Редко
Аллергические реакции:	
Анафилактическая реакция[1]	Редко
Повышенная чувствительность[1,2], ангионевротический отек[1,2], крапивница[1,2]	Редко[1], Частота неизвестна[2]
Синдром Стивенса-Джонсона[2]	Частота неизвестна
Со стороны органа зрения:	
Зрительные расстройства[1]	Редко
Снижение зрения[2]	Частота неизвестна
Со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата:	
Вертиго[3]	Нечасто
Шум в ушах[2]	Частота неизвестна
Со стороны сердечно-сосудистой системы:	
Брадикардия[3], ощущение сердцебиения[3], выраженное снижение АД[3], ортостастическая гипотензия[3]	Нечасто
Тахикардия[1]	Редко
Инфаркт миокарда[2], аритмия[2], желудочковая тахикардия[2], фибрилляция предсердий[2]	Частота неизвестна
Со стороны дыхательной системы:	
Кашель[3]	Нечасто
Одышка[1,2]	Нечасто[1], частота неизвестна[2]
Ринит[2]	Частота неизвестна
Со стороны пищеварительной системы:	
Боль в животе[3], диарея[3], тошнота[3], метеоризм[1], повышение активности печеночных ферментов[3]	Нечасто
Рвота[3], диспепсия[3], дискомфорт в области желудка[1], нарушения функции печени[1]	Редко
Гепатит[2], желтуха[2], изменение ритма дефекации[2], панкреатит[2], гастрит[2], повышение активности печеночных трансаминаз (главным образом отражающих холестаз)[2]	Частота неизвестна
Со стороны кожи и подкожной клетчатки:	
Кожный зуд[3]	Нечасто
Экзема[3], эритема[3], сыпь[3], лекарственная сыпь[1], токсическая сыпь[1]	Редко
Гипергидроз[1,2]	Нечасто[1], частота неизвестна[2]
Алопеция[2], пурпура[2], изменение цвета кожи[2], многоформная эритема[2], эксфолиативный дерматит[2], реакция фотосенсибилизации[2], васкулит[2]	Частота неизвестна
Со стороны костно-мышечной системы:	
Артралгии[3], спазмы мышц (судороги икроножных мышц)[3], миалгии[3]	Нечасто
Боль в нижних конечностях[3], боль в сухожилиях (симптомы, напоминающие тендинит)[1], боль в спине[3]	Редко
Со стороны мочевыделительной системы:	
Никтурия[3], цистит[3]	Редко
Нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность[1], нарушения мочеиспускания[2], учащенное мочеиспускание[2]	Частота неизвестна
Со стороны репродуктивной системы и молочной железы:	
Эректильная дисфункция[3]	Нечасто
Гинекомастия[2]	Частота неизвестна
Общие нарушения:	
Периферические отеки[3]	Часто
Астения (слабость)[3], боль в грудной клетке[3], повышенная утомляемость[3], отеки[3], ощущение прилива крови к лицу[3]	Нечасто
Недомогание[3], гриппоподобный синдром[1], гипертрофия десен[3], сухость слизистой оболочки полости рта[3]	Редко
Боль[2], увеличение массы тела[2], уменьшение массы тела[2]	Частота неизвестна
Со стороны лабораторных показателей:	
Гиперкалиемия[1], анемия[1], повышение концентрации креатинина в крови[1]	Нечасто
Повышение концентрации мочевой кислоты в крови[3], повышение активности КФК[1], снижение гемоглобина[1], гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)[1], эозинофилия[1]	Редко
Тромбоцитопения[1,2]	Редко[1], частота неизвестна [2]
Лейкопения[2], гипергликемия[2]	Частота неизвестна

[1] ожидающиеся на основании опыта применения телмисартана

[2] ожидающиеся на основании опыта применения амлодипина

[3] ожидающиеся при одновременном применении телмисартана и амлодипина

Дополнительная информация в отношении отдельных компонентов

Побочные эффекты, о которых ранее сообщалось при применении одного из компонентов препарата (амлодипина или телмисартана), могут усиливаться при применении препарата Твинста®, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях или во время постмаркетингового периода.

Дополнительная информация в отношении комбинации компонентов

Периферические отеки (дозозависимый побочный эффект амлодипина) наблюдались реже у пациентов, которые получали комбинацию телмисартана и амлодипина, чем у пациентов, получавших только амлодипин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- выраженная артериальная гипотензия;
- обструкция выходного тракта левого желудочка (в т.ч. высокая степень аортального стеноза);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- шок;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1.73 м^2);
- непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам;
- повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина.

С осторожностью следует назначать препарат при нарушении функции печени, реноваскулярной артериальной гипертензии, первичном альдостеронизме, стенозе аортального и митрального клапанов, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, сердечной недостаточности, сахарном диабете, нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда, нарушении функции почек, состоянии после трансплантации почки, сниженном ОЦК и/или гипонатриемии, гиперкалиемии, других состояниях, характеризующихся активацией РААС.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Специальных исследований по применению препарата Твинста® при беременности и в период лактации не проводилось. Влияния, связанные с отдельными компонентами препарата, описаны ниже.

Беременность

Телмисартан

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано при беременности. При наступлении беременности применение препарата следует немедленно прекратить. При необходимости следует назначить альтернативную терапию.

Доклинические исследования телмисартана не выявили тератогенных свойств, но установили наличие фетотоксичности.

Известно, что применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности оказывает фетотоксическое действие (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации черепа плода), а также наблюдается неонатальная токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия и гиперкалиемия).

У пациенток, планирующих беременность, следует заменить антагонисты рецепторов ангиотензина II на другие антигипертензивные препараты, которые имеют установленный профиль безопасности при применении у беременных женщин (если только продолжение лечения антагонистами рецепторов ангиотензина II не считается необходимым).

Если антагонисты рецепторов ангиотензина II применяются при беременности, то, начиная со II триместра беременности, рекомендуется проводить УЗИ почек и костей черепа плода. Новорожденных, матери которых получали антагонисты рецепторов ангиотензина II, следует тщательно наблюдать в отношении развития артериальной гипотензии.

Амлодипин

Имеющиеся ограниченные данные в отношении воздействия амлодипина или других блокаторов кальциевых каналов, не указывают на наличие отрицательного влияния на плод. Однако возможен риск замедления процесса родов.

Период кормления грудью

Специальных исследований о выделении **телмисартана и/или амлодипина** с грудным молоком у женщин не проводилось. В *экспериментальных исследованиях* на животных выявлено, что телмисартан выделяется с молоком лактирующих животных. Учитывая возможные неблагоприятные реакции, решение о продолжении кормления грудью или об отмене терапии должно приниматься с учетом ее значимости для матери.

Исследований влияния препарата на фертильность человека не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения лекарственными препаратами, которые влияют на РААС, особенно при наличии нарушений функции почек и/или сердечной недостаточности, может возникать гиперкалиемия. У таких пациентов рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Пациентам с нарушениями функции почек также рекомендуется периодический контроль концентрации креатинина в сыворотке крови. У некоторых пациентов, вследствие подавления РААС, особенно при применении комбинации средств, действующих на эту систему (например, добавление ингибитора АПФ или алискирена, прямого ингибитора ренина, к антагонистам рецепторов ангиотензина II), нарушается функция почек (включая острую почечную недостаточность). Терапия, сопровождающаяся подобной двойной блокадой РААС, не рекомендована и поэтому должна быть ограничена и проводиться строго индивидуально при тщательном контроле функции почек.

В случаях зависимости сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью или заболеваниями почек, в т.ч. при стенозе почечных артерий) назначение препаратов, влияющих на эту систему, может сопровождаться развитием острой артериальной гипотензии, гиперазотемии, олигурии, и, в редких случаях, острой почечной недостаточностью.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки, принимающих лекарственные препараты, влияющие на РААС, существует повышенный риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

У пациентов с первичным альдостеронизмом антигипертензивные лекарственные препараты, механизм действия которых состоит в ингибировании РААС, как правило, не эффективны. Таким образом, применение телмисартана в таких случаях не рекомендуется.

У пациентов с аортальным или митральным стенозом, или при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии применение препарата Твинста®, также как и других вазодилататоров, требует особой осторожности.

В клиническом исследовании установлено, что применение амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью неишемической этиологии III и IV функционального класса (по классификации NYHA) сопровождалось более частым развитием отека легких (несмотря на отсутствие существенных различий в частоте ухудшения сердечной недостаточности по сравнению с плацебо).

У пациентов с сахарным диабетом ИБС может протекать бессимптомно, вследствие чего может быть недиагностированной. Пациентам с сахарным диабетом необходимо пройти соответствующее обследование для диагностики и лечения ИБС (например, пробу с физической нагрузкой) перед началом лечения препаратом Твинста®. У пациентов с сахарным диабетом с сопутствующей ИБС вероятность фатального инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти может быть увеличена при лечении такими антигипертензивными средствами как антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ.

Нет данных о применении препарата Твинста® у пациентов с нестабильной стенокардией, в остром периоде и в течение одного месяца после инфаркта миокарда.

Ограничение потребления поваренной соли, интенсивная терапия диуретиками, диарея или рвота может привести к снижению ОЦК и/или гипонатриемии, вследствие чего возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии, особенно после приема первой дозы препарата. Перед применением препарата Твинста® такие состояния требуют коррекции.

Опыт применения препарата Твинста® у пациентов, которым была недавно проведена трансплантация почки, отсутствует. Амлодипин и телмисартан не удаляются при гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции почек рекомендуется периодический контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови.

Рекомендации в отношении дозирования препарата у пациентов с нарушениями функции печени не разработаны, поэтому следует соблюдать осторожность.

Препарат Твинста® эффективен при лечении пациентов негроидной расы (в этой популяции обычно снижена активность ренина в крови).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились. Однако следует принимать во внимание, что во время лечения могут отмечаться такие нежелательные эффекты, как обморок, сонливость или головокружение. Поэтому следует соблюдать осторожность или избегать выполнения таких потенциально опасных действий, как вождение автотранспорта или управление механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не выявлены. Возможные симптомы складываются из симптомов передозировки отдельных компонентов препарата.

Симптомы передозировки **телмисартана**: тахикардия, возможно брадикардия, головокружение, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, острая почечная недостаточность.

Симптомы передозировки **амлодипина**: чрезмерное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и симптомами чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии, контроль состояния пациента. Могут применяться такие методы лечения как индукция рвоты, промывание желудка, применение активированного угля. В случае выраженного снижения АД пациента следует перевести в горизонтальное положение с низким изголовьем; рекомендовано введение плазмозамещающих растворов. С целью противодействия блокаде кальциевых каналов показано в/в введение глюконата кальция. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие между двумя активными компонентами, входящими в фиксированных дозах в состав данного препарата, в клинических исследованиях не наблюдалось.

Специальных исследований лекарственного взаимодействия препарата Твинста® с другими препаратами не проводилось.

Комбинация активных компонентов

При одновременном применении с другими антигипертензивными препаратами гипотензивное действие препарата Твинста® может усиливаться.

Можно ожидать, что некоторые препараты (например, баклофен и амифостин), благодаря своим фармакологическим свойствам, будут усиливать гипотензивное действие всех антигипертензивных средств, включая препарат Твинста®. Кроме того, ортостатическая гипотензия может усиливаться этанолом, барбитуратами, наркотическими средствами или антидепрессантами.

При одновременном применении с кортикостероидами (для системного применения) возможно снижение антигипертензивного эффекта.

Основываясь на опыте применения других препаратов, влияющих на РААС, одновременное применение препарата Твинста® и калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих добавок, калийсодержащей пищевой соли, других средств, повышающих содержание калия в крови (например, гепарина), может приводить к гиперкалиемии. Поэтому применение подобных комбинаций требует соблюдения осторожности и контроля содержания калия в крови.

Телмисартан

При одновременном применении с другими антигипертензивными препаратами возможно усиление гипотензивного эффекта. В одном исследовании при комбинированном применении телмисартана и рамиприла наблюдалось повышение AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2.5 раза. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

Двойная блокада РААС (например, одновременное применение ингибитора АПФ или алискирена, прямого ингибитора ренина с антагонистами рецепторов ангиотензина II) не рекомендуется из-за возможного нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в крови, сопровождающееся токсическими явлениями при применении одновременно с ингибиторами АПФ. В редких случаях подобные изменения зарегистрированы при назначении антагонистов рецептора ангиотензина II, в частности, телмисартана. При одновременном применении препаратов лития и антагонистов рецептора ангиотензина II рекомендуется проводить определение содержания лития в крови.

НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту (в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства), ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС могут вызывать развитие острой почечной недостаточности у пациентов со сниженным ОЦК. Препараты, влияющие на активность системы РААС, в т.ч. телмисартан, могут обладать синергическим эффектом. У пациентов, получающих НПВС и телмисартан, в начале лечения следует компенсировать ОЦК и провести исследование функции почек.

При одновременном применении НПВС и антигипертензивных препаратов, подобных телмисартану, сообщалось об уменьшении антигипертензивного эффекта посредством ингибирования сосудорасширяющего эффекта простагландинов.

Не выявлено клинически значимого взаимодействия с дигоксином, варфарином, гидрохлоротиазидом, глибенкламидом, симвастатином, ибупрофеном, парацетамолом и амлодипином. Отмечено увеличение средней концентрации дигоксина в плазме крови в среднем на 20% (в одном случае на 39%). При одновременном применении телмисартана и дигоксина целесообразно проводить периодическое определение концентрации дигоксина в крови.

Амлодипин

Одновременное применение препарата Твинста® с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, т.к. у некоторых пациентов в результате повышения биодоступности амлодипина может усиливаться его антигипертензивное действие.

В исследовании у пациентов пожилого возраста было показано, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, вероятно оказывая влияние на CYP3A4 (концентрации амлодипина в плазме крови увеличиваются примерно на 50% и усиливается эффект амлодипина). Нельзя исключить, что более активные ингибиторы CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут увеличивать концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем.

Одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)) может привести к снижению концентраций амлодипина в плазме крови. Показано регулярное медицинское наблюдение. Во время применения индукторов CYP3A4, а также после их отмены рекомендуется (по возможности) изменение дозы амлодипина.

Одновременное применение симвастатина в дозе 80 мг с амлодипином, вне зависимости от дозы, способствует увеличению экспозиции симвастатина до 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 40 мг/сут.

Установлена безопасность одновременного применения амлодипина с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином (применяемым сублингвально), НПВС, антибиотиками и гипогликемическими препаратами для приема внутрь.

При одновременном применении амлодипина и силденафила показано, что каждый препарат оказывал независимое антигипертензивное действие.

Дополнительная информация

Одновременное применение у 20 здоровых добровольцев 240 мл сока грейпфрута с однократной дозой амлодипина 10 мг, принимавшейся внутрь, не приводило к существенному влиянию на фармакокинетические свойства амлодипина.

Одновременное применение амлодипина с циметидином не оказывало существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Одновременное применение амлодипина с аторвастатином, дигоксином, варфарином или циклоспорином существенно не влияло на фармакокинетику или фармакодинамику этих препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

ТЕБАНТИН® (TEBANTIN®)

GABAPENTIN

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №3, Coni-Snap, с розовато-коричневой крышечкой и белым корпусом; содержимое капсул – белый или почти белый кристаллический порошок.

	1 капс.
габапентин	100 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, тальк, лактозы моногидрат.

Состав желатиновой капсулы: желатин, краситель железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е172), титана диоксид (Е171).

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, Coni-Snap, с розовато-коричневой крышечкой и светло-желтым корпусом; содержимое капсул – белый или почти белый кристаллический порошок.

	1 капс.
габапентин	300 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, тальк, лактозы моногидрат.

Состав желатиновой капсулы: желатин, краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид желтый (Е172), титана диоксид (Е172).

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, Coni-Snap, с розовато-коричневой крышечкой и желтовато-оранжевым корпусом; содержимое капсул – белый или почти белый кристаллический порошок.

	1 капс.
габапентин	400 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, тальк, лактозы моногидрат.

Состав желатиновой капсулы: желатин, краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид желтый (Е172), титана диоксид (Е171).

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

ТЕВАКОМБ (TEVACOMB)

SALMETEROL, FLUTICASONE PROPIONATE

зарегистрировано и произведено
CIPLA Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде однородной суспензии белого цвета.

	1 доза
салметерол (в форме ксинафоата)	25 мкг
флутиказона пропионат	50 мкг

Вспомогательные вещества: этанол – 1.56 мг, лецитин – 0.00001725 мг, тетрафторэтан – 76.354 мг.

120 доз – баллоны аэрозольные алюминиевые с клапаном дозирующего действия, снабженный ингаляционным устройством с защитным колпачком (1) – пачки картонные.

120 доз – баллоны аэрозольные алюминиевые с клапаном дозирующего действия, снабженный ингаляционным устройством со счетчиком доз и защитным колпачком (1) – пачки картонные.

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде однородной суспензии белого цвета.

	1 доза
салметерол (в форме ксинафоата)	25 мкг
флутиказона пропионат	125 мкг

Вспомогательные вещества: этанол – 1.56 мг, лецитин – 0.000032 мг, тетрафторэтан – 76.279 мг.

120 доз – баллоны аэрозольные алюминиевые с клапаном дозирующего действия, снабженный ингаляционным устройством с защитным колпачком (1) – пачки картонные.

120 доз – баллоны аэрозольные алюминиевые с клапаном дозирующего действия, снабженный ингаляционным устройством со счетчиком доз и защитным колпачком (1) – пачки картонные.

Аэрозоль для ингаляций дозированный в виде однородной суспензии белого цвета.

	1 доза
салметерол (в форме ксинафоата)	25 мкг
флутиказона пропионат	250 мкг

Вспомогательные вещества: этанол – 1.56 мг, лецитин – 0.00005726 мг, тетрафторэтан – 76.154 мг.

120 доз – баллоны аэрозольные алюминиевые с клапаном дозирующего действия, снабженный ингаляционным устройством с защитным колпачком (1) – пачки картонные.

120 доз – баллоны аэрозольные алюминиевые с клапаном дозирующего действия, снабженный ингаляционным устройством со счетчиком доз и защитным колпачком (1) – пачки картонные.

Cipla
Тевакомб
Салметерол + Флутиказон
Аэрозоль для ингаляций дозированный
25/250 мкг/доза
по рецепту
120 доз
TEVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный бронходилатирующий препарат, в состав которого входят два активных компонента: флутиказон (синтетический фторированный ГКС) и салметерол (селективный агонист бета$_2$-адренорецепторов длительного действия), обладающие различными механизмами действия.

Флутиказон обладает выраженной противовоспалительной и противоаллергической активностью. Фармакологическое действие флутиказона обусловлено способностью связываться с глюкокортикоидными рецепторами клеток-мишеней, в т.ч. эпителиальных клеток дыхательных путей. По степени сродства к рецепторам флутиказон превосходит в 18 раз дексаметазон, почти в 2 раза беклометазона-17-монопропионат, активный метаболит беклометазона дипропионата, и почти в 3 раза будесонид. Флутиказон ингибирует приток тучных клеток, эозинофилов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов, снижает продукцию и высвобождение медиаторов воспаления и других биологически активных веществ (в т.ч. гистамина, простагландинов, лейкотриенов и цитокинов), вовлеченных в формирование аллерген-специфической сенсибилизации. В результате снижается проницаемость капилляров, исчезает экссудация, уменьшается секреция слизи слизистыми железами, восстанавливается проходимость бронхиального дерева.

Салметерол повышает внутриклеточное содержание циклического 3.5-аденозин-монофосфата (цАМФ), что приводит к релаксации гладкой мускулатуры стенки бронхов.

Молекула салметерола имеет длинную боковую цепь, которая связывается с наружным доменом рецептора, благодаря чему салметерол обеспечивает защиту от индуцируемой гистамином бронхоконстрикции и более длительную бронходилатацию (продолжительностью не менее 12 ч) в сравнении с агонистами бета$_2$-адренорецепторов короткого действия. Салметерол минимум в 50 раз более селективен к бета$_2$- адренорецепторам, чем сальбутамол.

Подавляет раннюю и позднюю стадию аллергической реакции; после введения однократной дозы уменьшается гиперреактивность бронхов, подавление поздней стадии длится 30 ч, когда бронхорасширяющий эффект уже отсутствует.

Описанные свойства свидетельствуют о том, что салметерол помимо бронхолитического эффекта обладает дополнительным действием, клиническая значимость которого окончательно не установлена.

Салметерол предотвращает возникновение бронхоспазма, снижает сопротивление дыхательных путей, увеличивает жизненную емкость легких. В терапевтических дозах не оказывает действия на сердечно-сосудистую систему.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При совместном ингаляционном введении флутиказон и салметерол не влияют на фармакокинетику друг друга.

Салметерол абсорбируется тканями легких и, не подвергаясь метаболизму в легких, попадает в системный кровоток. C_{max} салметерола в плазме крайне низка (около 200 пг/мл), достигается через 5-10 мин после введения препарата. Концентрация салметерола в плазме коррелирует с дозой ингалированного препарата. Системная абсорбция флутиказона происходит преимущественно через легкие, причем вначале абсорбция происходит более интенсивно, но затем замедляется. Часть ингаляционной дозы может быть проглочена; вследствие низкой растворимости препарата в воде и ввиду его пресистемного метаболизма, биодоступность из ЖКТ составляет менее 1%.

Флутиказон

Всасывание и распределение

Абсолютная биодоступность флутиказона при применении салметерола/флутиказона составляет 5.3% от номинальной дозы. C_{max} в плазме крови достигается примерно через 0.33-1.5 ч. Существует прямая зависимость между величиной ингалированной дозы и концентрацией флутиказона в плазме крови.

Распределение флутиказона характеризуется быстрым клиренсом из плазмы, большим V_d в равновесном состоянии (300 л) и конечным $T_{1/2}$, равным приблизительно 5.9 ч. Связывание с белками плазмы составляет приблизительно 91%.

Метаболизм и выведение

Флутиказон подвергается биотрансформации в печени при участии изофермента 3А4 системы цитохрома Р450 с образованием неактивного карбоксильного метаболита.

Выводится кишечником и с мочой, преимущественно в виде гидроксилированного метаболита. Почечный клиренс неизмененного флутиказона менее 0.2%, почечный клиренс метаболита, содержащего карбоксиловую группу, менее 5% дозы.

ПОКАЗАНИЯ

- в качестве базисной терапии бронхиальной астмы, когда целесообразно применение комбинации селективного бета$_2$-адреномиметика длительного действия с ингаляционным ГКС;
- в качестве поддерживающей терапии при ХОБЛ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Предназначен для ингаляционного применения.

При *бронхиальной астме* **взрослым и подросткам старше 12 лет** препарат Тевакомб 25 мкг/50 мкг или 25 мкг/125 мкг или 25 мкг/250 мкг назначают по 2 ингаляционные дозы 2 раза/сут. **Детям от 4 до 12 лет** назначают препарат Тевакомб 25 мкг/50 мкг по 2 ингаляционные дозы 2 раза/сут.

При *ХОБЛ* **взрослым** назначают препарат Тевакомб 25 мкг/125 мкг или 25 мкг/250 мкг по 2 ингаляционные дозы 2 раза/сут.

Препарат назначают в минимально эффективной дозе, обеспечивающей контроль симптомов заболевания. При достижении эффекта путем применения препарата 2 раза/сут дозу целесообразно снизить до минимально эффективной или перейти на меньшую дозу, кратность применения – 1 раз/сут. Количество флутиказона в выбранной форме должно соответствовать тяжести заболевания.

Для получения оптимального эффекта препарат применяют регулярно, даже при отсутствии симптомов бронхиальной астмы и ХОБЛ. Курс лечения и дозу препарата врач устанавливает индивидуально.

У **пациентов пожилого возраста** и у **больных с патологией печени или почек** коррекция дозы не требуется.

Правила пользования ингалятором

Препарат Тевакомб помещен в алюминиевый баллон с дозирующим клапаном, снабженным ингаляционным устройством с защитным колпачком.

Ингаляционное устройство может содержать счетчик доз.

1. Следует снять с ингаляционного устройства защитный колпачок и убедиться, что выходная трубка ингаляционного устройства чистая. Нужно держать инга-

ляционное устройство между указательным и большим пальцами в вертикальном положении, при этом большой палец должен располагаться на донышке ингаляционного устройства, а указательный палец на донышке алюминиевого баллона.

2. Встряхнуть алюминиевый баллон вверх-вниз.

Если ингаляционное устройство содержит счетчик доз, то перед использованием в первый раз, следует расположить ингалятор вдали от лица и сделать 2 нажатия в воздух, чтобы выпустить 2 дозы. Счетчик доз покажет цифру "120": количество доз, находящееся в баллоне. Теперь ингалятор готов для дальнейшего использования.

3. Сделать глубокий выдох через рот и плотно зажать выходную трубку ингаляционного устройства.

4. Сделать медленный и глубокий вдох. В момент вдоха нажать указательным пальцем на донышко алюминиевого баллона, выпуская дозу препарата Тевакомб, продолжать медленно вдыхать.

5. Затем удалить ингаляционное устройство изо рта и задержать дыхание на 10 сек или на то время, которое не вызовет дискомфорта. Медленно выдохнуть.

6. После ингаляции следует прополоскать рот водой, стараясь не глотать аэрозоль, который попал во время ингаляции на слизистую оболочку ротовой полости.

7. Если требуется ввести более одной дозы препарата, нужно подождать 1 мин и повторить все действия, начиная со 2 шага, заканчивая шагом 6.

8. Затем закрыть ингаляционное устройство защитным колпачком.

При выполнении шагов 3 и 4 не следует спешить. В момент выпуска дозы лекарства важно делать вдох как можно медленнее. Перед применением можно потренироваться около зеркала. Если был замечен "пар", выходящий из верхушки баллончика или из углов рта, то нужно начать снова с шага 2.

Чистка ингалятора

Ингаляционное устройство следует чистить, по крайней мере, раз в неделю.

Ингаляционное устройство без счетчика доз. Следует извлечь алюминиевый баллон из ингаляционного устройства. Аккуратно прополоскать ингаляционное устройство и защитный колпачок теплой водой. Нельзя использовать горячую воду! Следует встряхнуть ингаляционное устройство и защитный колпачок, чтобы удалить остатки воды и высушить их без использования нагревательных устройств. Нельзя опускать алюминиевый баллон в воду!

Ингаляционное устройство со счетчиком доз. Следует удалить защитный колпачок с ингаляционного устройства, но не удалять алюминиевый баллон из него. Протереть чистой сухой тканью внутри и снаружи ингаляционное устройство и его выходную трубку. Поместить обратно защитный колпачок. Предупреждение: не мыть и не ополаскивать в воде ни одну из частей ингалятора!

Информация о счетчике доз

Счетчик доз показывает количество доз в баллоне. В процессе использования ингалятора, цифры на счетчике уменьшаются, и счетчик показывает оставшееся количество доз в баллоне. Когда в баллоне остается 40 доз, цвет на счетчике меняется с зеленого на красный. Это показывает, что в баллоне остается не так много доз и Вам нужно подумать о новом ингаляторе.

Когда счетчик доз показывает цифру "0", это означает, что в баллоне больше нет лекарственного препарата и необходим новый ингалятор. Может показаться, что баллон еще не совсем пуст, но при его дальнейшем использовании пациент не получит правильное количество лекарственного препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Поскольку препарат Тевакомб содержит салметерол и флутиказон, следует ожидать развития побочных реакций, характерных для каждого компонента в отдельности. Дополнительные побочные эффекты при одновременном применении двух компонентов препарата не отмечены.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердцебиение, нарушения ритма сердца, ишемия миокарда.

Со стороны нервной системы: головные боли, в т.ч. мигренозные, расстройства сна, тремор, поведенческие расстройства, включая гиперреактивность и раздражительность, тревожность.

Аллергические реакции: сыпь и ангионевротический отек; в единичных случаях – ангионевротический отек лица и ротоглотки, развитие респираторных симптомов – одышки и бронхоспазма и, крайне редко, анафилактические реакции, аллергический ринит и конъюнктивит.

Со стороны дыхательной системы: носовые кровотечения, заложенность носа, сухость слизистых оболочек носовой полости, ларингиты, охриплость голоса.

Со стороны пищеварительной системы: раздражение слизистых оболочек ротоглотки, изменение вкусовых ощущений, гипосаливация, инфекции ЖКТ, поражение твердых тканей зубов, абдоминальные боли, повышенное газообразование, запоры, геморрой.

Дерматологические реакции: геморрагии, экзема, дерматиты и дерматозы.

Со стороны костно-мышечной системы: судороги в мышцах, боли в костях и суставах.

Инфекции и инвазии: кандидоз слизистой оболочки полости рта и глотки, инфекции мочевыводящих путей, респираторные инфекции, другие бактериальные и вирусные инфекции.

Как и при применении других ингаляционных препаратов, на фоне применения препарата Тевакомб возможно развитие парадоксального бронхоспазма. В этом случае следует немедленно прекратить применение препарата, оценить состояние пациента и, если необходимо, назначить альтернативную терапию.

Теоретически возможно развитие системных реакций, включающих синдром Иценко-Кушинга, угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту, глаукому, гипергликемию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 4 лет;
- повышенная чувствительность к салметеролу, флутиказону и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при туберкулезе, грибковых, вирусных или бактериальных инфекциях, феохромоцитоме, тиреотоксикозе, гипотиреозе, сахарном диабете, неконтролируемой гипокалиемии, неконтролируемой артериальной гипертензии, аритмии, ИБС, удлинении интервала QT на ЭКГ, идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе, катаракте, глаукоме, остеопорозе, при беременности и в период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременным и кормящим женщинам назначать препарат можно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты должны быть проинформированы, что для наилучшего эффекта препарат Тевакомб необходимо использовать ежедневно даже при отсутствии симптомов.

Препарат Тевакомб не является препаратом для купирования приступов бронхиальной астмы. Для купирования приступов применяются короткодействующие бронходилататоры. Следует рекомендовать пациенту всегда иметь при себе препарат для купирования бронхоспазма. Увеличение потребности в применении бронходилататоров короткого действия свидетельствует об ухудшении течения заболевания. Внезапное и усиливающееся ухудшение контроля бронхоспастического синдрома представляет потенциальную угрозу жизни. В такой ситуации необходимо обратиться к врачу, т.к. используемая доза препарата Тевакомб обеспечивает адекватный контроль заболевания.

Как и другие ингаляционные препараты, содержащие ГКС, препарат Тевакомб следует применять с осторожностью у пациентов с активным или латентным туберкулезом легких, выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая нарушения сердечного ритма, гипокалиемией, тиреотоксикозом.

Любой ингаляционный ГКС может вызывать системные эффекты, особенно при длительном использовании в высоких дозах; следует отметить, однако, что вероятность возникновения таких симптомов намного ниже, чем при лечении пероральными ГКС. Возможные системные эффекты включают угнетение функции надпочечников, задержку роста у детей и подростков, снижение минеральной плотности костной ткани, катаракту и глаукому. Учитывая сказанное, дозу ингаляционного ГКС следует титровать до минимальной, которая обеспечивает поддержание эффективного контроля.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности для лиц, управляющих автомобилем или сложной техникой.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тремор, головная боль, тахикардия.

Лечение: в качестве оптимальных антидотов применяют кардиоселективные блокаторы бета-адренорецепторов, которые следует применять с осторожностью при лечении пациентов с бронхоспазмом в анамнезе. Если лечение препаратом Тевакомб необходимо отменить в связи с передозировкой бета$_2$-агониста, входящего в состав препарата, следует назначить пациенту соответствующую заместительную терапию ГКС.

При длительном применении препарата в дозах, превышающих рекомендуемые, возможно некоторое угнетение функции коры надпочечников. Учитывая возможные осложнения, рекомендуется проводить мониторинг резервной функции коры надпочечников.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В обычных условиях после ингаляционного применения препарата достигаются низкие концентрации салметерола и флутиказона в плазме крови, однако, не может быть исключено потенциальное взаимодействие с другими субстратами или ингибиторами изофермента CYP3A4.

Следует избегать применения неселективных и селективных бета-адреноблокаторов у пациентов с бронхиальной астмой из-за опасности развития бронхоспазма. Применение препарата Тевакомб совместно с бета-адреноблокаторами допустимо только при наличии строгих показаний.

Сочетанное применение с другими средствами, содержащими агонисты бета$_2$-адренорецепторов, может приводить к усилению эффектов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Не замораживать. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

ТЕВАСТОР® (TEVASTOR)

ROSUVASTATIN

зарегистрировано и произведено
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого или светло-оранжевого (возможен сероватый оттенок) до оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N" на одной стороне и "5" – на другой; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	5.21 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 47.82 мг, кросповидон – 30 мг, лактоза – 54.97 мг, повидон K30 – 8.5 мг, натрия стеарилфумарат – 3.5 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F23426 оранжевый (поливиниловый спирт частично гидролизованный – 1.8 мг, титана диоксид (E171) – 1.025 мг, макрогол 3350 – 0.909 мг, тальк – 0.666 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.075 мг, краситель железа оксид черный (E172) – 0.003 мг, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.022 мг).

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N" на одной стороне и "10" – на другой; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	10.42 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 45.22 мг, кросповидон – 30 мг, лактоза – 52.36 мг, повидон K30 – 8.5 мг, натрия стеарилфумарат – 3.5 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F24155 розовый (поливиниловый спирт частично гидролизованный – 1.8 мг, титана диоксид (E171) – 1.105 мг, макрогол 3350 – 0.909 мг, тальк – 0.666 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.009 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.005 мг, краситель азорубин алюминиевый лак (E122) – 0.005 мг, индигокармин алюминиевый лак (E132) – 0.001 мг).

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "N" на одной стороне и "20" – на другой; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	20.83 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 90.45 мг, кросповидон – 60 мг, лактоза – 104.72 мг, повидон K30 – 17 мг, натрия стеарилфумарат – 7 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F24155 розовый (поливиниловый спирт частично гидролизованный – 3.6 мг, титана диоксид (E171) – 2.21 мг, макрогол 3350 – 1.818 мг, тальк – 1.332 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.018 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.01 мг, краситель азорубин алюминиевый лак (E122) – 0.009 мг, индигокармин алюминиевый лак (E132) – 0.003 мг).

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до розового цвета, овальные, с гравировкой "N" на одной стороне и "40" – на другой; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
розувастатин кальция	41.67 мг,
что соответствует содержанию розувастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 80.03 мг, кросповидон – 60 мг, лактоза – 94.3 мг, повидон K30 – 17 мг, натрия стеарилфумарат – 7 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F24155 розовый (поливиниловый спирт частично гидролизованный – 3.6 мг, титана диоксид (E171) – 2.21 мг, макрогол 3350 – 1.818 мг, тальк – 1.332 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.018 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.01 мг, краситель азорубин алюминиевый лак (E122) – 0.009 мг, индигокармин алюминиевый лак (E132) – 0.003 мг).

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВА/алюминиевой фольги (9) – пачки картонные.

Тевастор
розувастатин
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
10 мг
по рецепту
30 таблеток
TEVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат, селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина (Хс). Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез Хс и катаболизм ЛПНП. Розувастатин увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности печеночных клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП. Розувастатин снижает повышенную концентрацию Хс-ЛПНП, общего холестерина, ТГ, повышает концентрацию Хс-ЛПВП, а также снижает концентрации аполипопротеина В (АпоВ), Хс-неЛПВП, Хс-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-1 (АпоА-1), снижает соотношение Хс-ЛПНП/Хс- ЛПВП, общий Хс/Хс-ЛПВП и Хс-неЛПВП/Хс-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-1.

Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии розувастанином, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4 неделе и поддерживается при регулярном приеме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность – примерно 20%

Распределение

Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90%. Розувастатин накапливается преимущественно в печени – основным органе синтеза Хс и клиренса Хс-ЛПНП. V_d – примерно 134 л.

Метаболизм

Биотрансформируется в небольшой степени (около 10%), являясь непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-дисметил и лактоновые метаболиты. N-дисметил примерно на 50% менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90% фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

$T_{1/2}$ – примерно 19 ч. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы препарата. Около 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с калом. Оставшаяся часть выводится с мочой. Среднее значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации – 21.7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс печеночного захвата розувастатина вовлечен мембранный анионный переносчик Хс, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-дисметила существенно не меняется. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-дисметила в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев.

Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов на гемодиализе была примерно на 50% выше, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности (балл 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью) не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина. У 2 пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Сравнительные исследования фармакокинетики розувастатина у японских и китайских пациентов, проживающих в Азии, показали приблизительно двукратное увеличение средних значений AUC, по сравнению с показателями у европейцев, проживающих в Европе и Азии. Не выявлено влияния генетических факторов и факторов окружающей среды на полученные различия в фармакокинетических параметрах. Фармакокинетический анализ среди различных этнических групп пациентов не выявил клинически значимых различий среди европейцев, латиноамериканцев, чернокожих или афроамериканцев.

ПОКАЗАНИЯ

- первичная гиперхолестеринемия или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по Фредриксону) – в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела), оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия – в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту;
- гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете;
- для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего Хс и Хс-ЛПНП;
- первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (не менее 2 мг/л) при наличии, как минимум, одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация Хс-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг пополам.

До начала терапии препаратом Тевастор® пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения.

Дозу препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от показаний и терапевтического ответа, принимая во внимание текущие рекомендации по целевым уровням липидов.

Рекомендуемая начальная доза препаратом Тевастор® для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, составляет 5 или 10 мг 1 раз/сут. При выборе начальной дозы следует руководствоваться содержанием холестерина у пациента и принимать во внимание риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости через 4 недели доза может быть увеличена.

Пациенты с тяжелой степенью гиперхолестеринемии и с высоким риском сердечно сосудистых осложнений (особенно пациенты с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат при приеме дозы 20 мг в течение 4-недельной терапии, при увеличении дозы препарата до 40 мг должны находиться под контролем врача в связи с возможным повышением риска развития побочных эффектов. Рекомендуется особенно тщательное наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. После 2-4 недель терапии и/или повышении дозы препарата Тевастор® необходим контроль показателей липидного обмена.

У **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** рекомендовано начинать лечение с дозы 5 мг.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Противопоказано применение препарата Тевастор® в любых дозах при **почечной недостаточности тяжелой** степени (КК менее 30 мл/мин). Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозе 40 мг у **пациентов с умеренными нарушениями функции почек (КК менее 60 мл/мин)**. **Пациентам с умеренными нарушениями функции почек** рекомендуется начальная доза препарата 5 мг.

Для **пациентов азиатской расы** рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг. Противопоказано применение препарата Тевастор® в дозе 40 мг у пациентов азиатской расы.

Противопоказано назначение препарата Тевастор® в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на **предрасположенность к развитию миопатии.** При назначении препарата в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуется начальная доза для пациентов данной группы 5 мг.

У пациентов с полиморфизмом гена SLC01B1 концентрация розувастатина в плазме крови повышается. При необходимости применения препарата Тевастор® у данной группы пациентов рекомендуется начальная доза – 5 мг.

При одновременном применении препарата препарата Тевастор® с циклоспорином и ингибиторами протеазы (атазанавир, лопинавир) возрастает риск возникновения миопатии поэтому следует рассмотреть альтерантивные схемы терапии. В случае, если одновременное применение этих препаратов неизбежно, рекомендуемая суточная доза – 5 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты, наблюдаемые при применении препарата Тевастор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном дозозависимый характер.

Определение частоты побочных эффектов: часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), неуточненная частота (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Со стороны иммунной системы: редко – реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек.

Со стороны эндокринной системы: часто – сахарный диабет 2 типа.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, боль в животе; редко – панкреатит.

Со стороны кожных покровов: нечасто – кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы : часто – миалгия; редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз. При применении препарата Тевастор® во всех дозах, особенно в дозах более 20 мг – миалгия, миопатия (включая миозит); в редких случаях – рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее. Дозозависимое повышение активности КФК наблюдается у небольшого числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев повышение активности КФК было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) терапию розувастатином следует приостановить.

Со стороны мочевыделительной системы: у пациентов, получавших Тевастор®, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдаются у менее 1% пациентов, получающих препарат в дозе 10-20 мг, и у приблизительно 3% пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

Со стороны печени: дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз у незначительного числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

Со стороны лабораторных показателей: повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности ГГТ, ЩФ, нарушения функции щитовидной железы.

Прочие: часто – астенический синдром.

Постмаркетинговое применение

Со стороны крови и лимфатической системы: неуточненная частота – тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: редко – повышение активности печеночных трансаминаз; очень редко – желтуха, гепатит; неуточненная частота – диарея.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – артралгия; неуточненная частота – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Со стороны ЦНС: очень редко – полиневропатия, потеря памяти или снижение памяти.

Со стороны дыхательной системы: неуточненная частота – кашель, одышка.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – гематурия.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: неуточненная частота – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны репродуктивной системы: неуточненная частота – гинекомастия.

Прочие: неуточненная частота – периферические отеки.

При применении некоторых статинов сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна (в т.ч. бессонница, "кошмарные" сновидения), сексуальная дисфункция, гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях , интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для таблеток 5, 10 и 20 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз или любое повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения);
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- отсутствие надежных методов контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Для таблеток 40 мг

- заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз и любое повышение активности печеночных трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН);
- одновременный прием фибратов; тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения);
- пациенты с факторами риска миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анализ мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы или фибратов в анамнезе; чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- отсутствие надежных методов контрацепции;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности);
- применение у пациентов азиатской расы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью

Для таблеток 5, 10 и 20 мг: наличие факторов риска развития миопатии и/или рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анализ наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса), одновременное применение с фибратами, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность (КК более 60 мл/мин), возраст старше 65 лет, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Тевастор® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При диагностировании беременности в процессе терапии прием препарата должен быть прекращен немедленно.

Женщины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции. Поскольку холестерин и продукты его биосинтеза важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата.

Данные о выделении розувастатина в грудное молоко отсутствуют, поэтому при необходимости применения препарата Тевастор® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Протеинурия, по большей части почечного происхождения, обнаруженная в результате тестирования, наблюдается у пациентов, принимающих розувастатин в дозе 40 мг и выше, и в большинстве случаев носит транзиторный характер. Такая протеинурия не является симптомом острой или прогрессирующей почечной патологии. Общее количество случаев серьезных почечных осложнений отмечается при применении розувастатина в дозе 40 мг. При применении препарата Тевастор® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели функции почек.

Влияние на скелетную мускулатуру (миалгия, миопатия и очень редко рабдомиолиз) наблюдается у пациентов, принимающих препарат Тевастор®, в частности, в дозе более 20 мг. Были зарегистрированы очень редкие случаи рабдомиолиза при применении эзетимиба с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Вероятность развития рабдомиолиза, как при применении розувастатина, так и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, выше при дозе 40 мг.

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК из-за вероятного искажения полученных результатов. В случае, если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (в 5 раз выше ВГН).

Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщить врачу при появлении новых, ранее не отмечавшихся симптомов, необъяснимой мышечной боли, слабости или судорог, особенно сочетающихся с лихорадкой и недомоганием. Терапию необходимо прекратить, если активность КФК в 5 раз выше ВГН или при наличии серьезных мышечных симптомов, вызывающих постоянный дискомфорт. При исчезновении симптомов и нормализации активности КФК, следует рассмотреть вопрос о повторном применении розувастатина при минимальной дозе и тщательном контроле. Рутинный мониторинг активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Рекомендуется проводить функциональную диагностику печени до, и в течение 3 месяцев после начала терапии. У пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, обусловленной гипотиреоидизмом или нефротическим синдромом, следует проводить терапию первичного заболевания перед назначением препарата Тевастор®.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований, направленных на изучение влияния препарата Тевастор® на способность к управлению автотранспортом и работу с техникой, не проводилось. При применении препарата Тевастор® следует соблюдать осторожность в связи с тем, что возможно развитие головокружения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение: при передозировке в случае необходимости проводят симптоматическую терапию, необходим контроль функции печени и активности КФК. Специфического антидота нет. Гемодиализ не эффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев, плазменная концентрация циклоспорина при этом не менялась. Одновременное применение приводит к повышению плазменной концентрации розувастатина в плазме крови в 11 раз.

Начало терапии розувастатином или повышение дозы препарата у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению протромбинового времени (увеличению МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО (в таких случаях рекомендуется мониторинг МНО).

Одновременное применение розувастатина и эзетимиба не выявило изменений AUC или C_{max} ни у одного препарата. Однако их фармакодинамическое взаимодействие и возникновение неблагоприятных эффектов исключить нельзя.

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} в плазме крови и AUC розувастатина. По данным специальных исследований соответствующего фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не отмечено, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и гиполипидемические дозы никотиновой кислоты, увеличивают риск возникновения миопатии, когда применяются одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (вероятно, в связи с тем, что ингибиторы ГМГ-КоА могут вызвать миопатию и при применении в качестве монотерапии).

Хотя точный механизм взаимодействия розувастатина с ингибиторами протеаз неизвестен, их одновременное применение может вызвать стойкое усиление действия розувастатина. В фармакокинетических исследованиях у здоровых добровольцев совместное применение 20 мг розувастатина и комбинации ингибиторов протеаз (лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг) вызывало приблизительно 2- и 5-кратное повышение AUC и C_{max} соответственно. Поэтому одновременное применение розувастатина и ингибиторов протеаз при терапии пациентов с ВИЧ не рекомендуется.

Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20% и C_{max} розувастатина на 30%, вероятно, в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26% и 34% соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов на фоне применения розувастатина.

На основании исследований взаимодействия розувастатина с дигоксином клинически значимого взаимодействия не выявлено.

Результаты исследований in vivo и in vitro показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4). Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с системой цитохрома P450.

Тева ООО
119049 Москва, Шаболовка ул. 10, корпус 2
Бизнес-Центр "Конкорд", эт. 3
Тел.: (495) 644-22-34, 644-22-35

ТЕВЕТЕН® (TEVETEN®)

EPROSARTAN

зарегистрировано
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V. (Нидерланды)
произведено
ABBOTT BIOLOGICALS B.V. (Нидерланды)
или ABBOTT HEALTHCARE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "5046" на одной стороне; на поперечном разрезе таблетки белого цвета.

	1 таб.
эпросартана мезилат	735.8 мг,
что соответствует содержанию эпросартана	600 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 43.3 мг, лактозы моногидрат – 43.3 мг, крахмал прежелатинизированный – 43.3 мг, кросповидон – 38.5 мг, магния стеарат – 7.2 мг, вода очищенная – 50.9 мг.

Состав оболочки: опадрай® белый (OY-S-9603) – 38.5 мг (гипромеллоза – 23 мг, макрогол – 3.08 мг, полисорбат 80 – 0.39 мг, краситель титана диоксид (E171) – 12.03 мг).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Теветен®
Teveten®
600
эпросартан 600 мг
14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
Для лечения артериальной гипертензии
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат, антагонист рецепторов ангиотензина II.

Эпросартан избирательно действует на AT_1-рецепторы, расположенные в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников, образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией.

Ангиотензин II связывается с AT_1-рецепторами во многих тканях (в т.ч. в гладкой мускулатуре сосудов, надпочечниках, почках, сердце) и вызывает вазоконстрикцию, задержку натрия и высвобождение альдостерона, поражение органов-мишеней – гипертрофию миокарда и сосудов.

Эпросартан предупреждает развитие или ослабляет эффекты ангиотензина II. Угнетает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Оказывает вазодилатирующее, гипотензивное и опосредованно – диуретическое действие. Уменьшает артериальную вазоконстрикцию, ОПСС, давление в малом круге кровообращения, реабсорбцию жидкости и ионов натрия в проксимальном сегменте почечных канальцев, секрецию альдостерона. При длительном применении подавляет пролиферативное влияние ангиотензина II на клетки гладких мышц сосудов и миокарда.

Гипотензивное действие после приема однократной дозы сохраняется в течение 24 ч, стойкий терапевтический эффект проявляется при регулярном приеме – через 2-3 недели без изменения ЧСС.

Не вызывает развитие ортостатической гипотензии в ответ на прием первой дозы препарата.

У пациентов с артериальной гипертензией эпросартан не влияет на концентрации ТГ, общего холестерина (Хс) или Хс-ЛПНП в крови, определяемых натощак. Кроме того, эпросартан не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак.

Повышает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, уменьшает выведение альбуминов (нефропротекторное действие), при сохранении почечной саморегуляции вне зависимости от степени выраженности почечной недостаточности.

Не влияет на пуриновый обмен, не оказывает значимого влияния на выведение мочевой кислоты почками.

Реже, чем ингибиторы АПФ, вызывает возникновение эффектов, связанных с брадикинином (в т.ч. сухого упорного кашля).

Частота случаев сухого, упорного кашля у пациентов, получающих эпросартан, – 1.5%. При замене ингибитора АПФ эпросартаном у пациентов с кашлем, частота сухого упорного кашля соответствует плацебо.

Прекращение лечения эпросартаном не сопровождается синдромом отмены.

Во время клинических исследований применение препарата в суточной дозе до 1200 мг в течение 8 недель было эффективным без видимой зависимости между дозой и частотой зарегистрированных побочных явлений.

Эпросартан не угнетает изоферменты CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A системы цитохрома P450 in vitro.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь в разовой дозе 300 мг биодоступность препарата составляет 13%. C_{max} эпросартана в плазме крови достигается через 1-2 ч.

При приеме эпросартана одновременно с пищей наблюдается клинически незначимое снижение абсорбции (менее 25%), C_{max} в плазме крови и значения AUC.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 98% и имеет постоянный характер в диапазоне терапевтических концентраций.

V_d – 13 л. Практически не кумулирует.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 5-9 ч. Общий клиренс – 130 мл/мин. Выводится в основном в неизмененном виде – через кишечник (90%), почками (7%). Незначительная часть (менее 2%) выводится почками в виде глюкуронидов. 20% от концентрации в моче составляет ацилглюкуронид эпросартана, 80% – неизмененный эпросартан.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Степень связывания с белками плазмы не зависит от пола, возраста, наличия нарушений функции печени и не изменяется при незначительно выраженной или умеренной почечной недостаточности, но может снижаться при тяжелой почечной недостаточности.

У лиц моложе 18 лет фармакокинетика не изучена.

При применении эпросартана у пациентов с хронической почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК от 30 до 59 мл/мин) значения AUC и C_{max} на 30% выше, а с тяжелой степенью (КК от 5 до 29 мл/мин) – на 50% выше по сравнению со здоровыми людьми.

При печеночной недостаточности значение AUC (но не C_{max}) возрастает, в среднем, на 40%, что не требует коррекции режима дозирования.

У лиц пожилого возраста значения C_{max} и AUC возрастают в среднем в 2 раза, что не требует коррекции режима дозирования.

Масса тела, половые и расовые различия не оказывают влияния на фармакокинетику эпросартана.

ПОКАЗАНИЯ

– артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза составляет 1 таб. 1 раз/сут. Эпросартан можно применять как отдельно, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Максимальное снижение АД у большинства пациентов достигается через 2-3 недели лечения.

Коррекции дозы не требуется для **больных пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (КК ≥ 30 мл/мин).**

Для **пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин)** суточная доза не должна превышать 600 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Чаще всего у пациентов, получавших эпросартан, сообщалось о таких побочных реакциях на препарат, как головная боль и неспецифичные жалобы на состояние со стороны пищеварительной системы, возникавших приблизительно у 11% и 8% пациентов, соответственно.

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (≥1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Со стороны ЦНС: очень часто – головная боль; часто – головокружение, астения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – выраженное снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: ринит.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: часто – аллергические кожные реакции (например, кожная сыпь, зуд); нечасто – ангионевротический отек (в т.ч. лица, губ, языка, глотки).

Со стороны пищеварительной системы: часто – неспецифические жалобы со стороны ЖКТ (например, тошнота, диарея, рвота).

Со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность.

Со стороны мочеполовой системы: нарушение функции почек, в т.ч. острая почечная недостаточность, особенно у пациентов группы риска (например, со стенозом почечной артерии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозы моногидрат);
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при тяжелой хронической сердечной недостаточности (IV функционального класса по классификации NYHA); снижении ОЦК и/или избыточном выведении хлорида натрия из организма (в т.ч. в результате рвоты, диареи, приема диуретиков в высоких дозах); у пациентов, находящихся на гемодиализе или с КК менее 30 мл/мин; при стенозе аортального и митрального клапанов, а также при гипертрофической кардиомиопатии.

Компания не располагает данными о безопасности применения препарата Теветен® у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и недавно выполненной трансплантацией почек.

Теветен® не рекомендуется применять для лечения пациентов с первичным гиперальдостеронизмом.

Следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата Теветен® для лечения пациентов с нарушением функции печени и ИБС, в связи с недостаточным опытом применения у данных категорий пациентов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Препарат Теветен® противопоказан к применению при беременности.

Пациентки, планирующие беременность, должны перейти на прием альтернативных антигипертензивных средств, обладающих установленными характеристиками безопасности для применения при беременности. Терапия препаратом Теветен® должна быть прекращена немедленно после установления беременности, и в случае необходимости должна быть начата альтернативная терапия.

Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности токсична для плода (ухудшение функции почек, маловодие, задержка оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если все же эпросартан применялся в период со II триместра беременности, рекомендуется проводить ультразвуковой контроль функции почек и состояния черепа плода.

Новорожденные, матери которых принимали эпросартан, должны тщательно наблюдаться на предмет выявления артериальной гипотензии.

Период лактации

По причине недостаточного количества данных о применении препарата Теветен® в период кормления грудью, по возможности данный препарат следует заменить другими антигипертензивными лекарственными средствами, обладающими установленными профилями безопасности, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Симптоматическая артериальная гипотензия

У пациентов со сниженным ОЦК (в результате терапии диуретиками), при ограничении потребления поваренной соли, при длительной и многократной рвоте прием препарата Теветен® может вызывать развитие симптоматической артериальной гипотензии. Перед началом лечения препаратом Теветен® необходимо провести коррекцию ОЦК.

Почечная недостаточность, тяжелая хроническая сердечная недостаточность

У пациентов, почечная функция которых зависит от активности РААС (например, при тяжелой хронической сердечной недостаточности IV функционального класса по классификации NYHA) во время лечения ингибиторами АПФ может развиться олигурия и/или прогрессирующая азотемия, и, в редких случаях, тяжелая почечная недостаточность.

В связи с недостаточным опытом применения антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или стенозом почечной артерии единственной почки, нельзя исключить нарушения почечной функции на фоне применения препарата Теветен®, вследствие подавления РААС.

Перед назначением препарата Теветен® пациентам с почечной недостаточностью и, периодически, в процессе курса терапии следует контролировать функцию почек. Если в этот период наблюдается ухудшение почечной функции, следует пересмотреть целесообразность продолжения лечения препаратом Теветен®.

Антагонисты ангиотензина снижают давление менее эффективно у пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией, по причине более высокой распространенности состояний, характеризующихся низким уровнем ренина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние эпросартана на способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами не изучалось, но на основании фармакодинамических свойств, можно говорить, что подобных влияний он не оказывает.

В период лечения препаратом Теветен® необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью возникновения головокружения и слабости.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются лишь ограниченные данные о передозировке. Препарат хорошо переносится при приеме внутрь.

Симптомы: выраженное снижение АД.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эпросартан не влияет на фармакокинетику дигоксина и фармакодинамику варфарина или глибенкламида.

Ранитидин, кетоконазол, флуконазол не влияют на фармакокинетику эпросартана.

Эпросартан можно применять в сочетании с тиазидными диуретиками (в т.ч. с гидрохлоротиазидом) и блокаторами "медленных" кальциевых каналов (в т.ч. нифедипином пролонгированного действия), не ожидая клинически значимых нежелательных взаимодействий, при этом происходит взаимное усиление гипотензивного эффекта.

Сочетанное применение Теветена с калийсберегающими диуретиками, пищевыми добавками, содержащими калий, заменителями поваренной соли, содержащими калий и другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови (например, гепарином) может вызывать повышение уровня калия в сыворотке крови. Во время лечения препаратами, воздействующими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему возможно развитие гиперкалиемии, особенно, у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью.

Антигипертензивное действие Теветена может быть потенцировано другими антигипертензивными препаратами.

Известны случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и развития токсических реакций при одновременном приеме препаратов лития с ингибиторами АПФ. Нельзя исключать возможность развития подобного эффекта после приема эпросартана, в связи с этим рекомендуется контроль концентрации лития в плазме крови при одновременном приеме с эпросартаном.

Совместное применение с НПВС может привести к повышенному риску ухудшения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности, и повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. Такие комбинации следует применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациентам рекомендовано проводить объемзаместительную терапию и контролировать функцию почек.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆ТЕВЕТЕН® ПЛЮС (TEVETEN® PLUS)

EPROSARTAN, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
ABBOTT PRODUCTS GmbH (Германия)
произведено
ABBOTT PRODUCTS GmbH (Германия)
или ABBOTT HEALTHCARE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желто-коричневого цвета, овальной формы, двояковыпуклые, с гравировкой "5147" на одной стороне; на изломе таблетки белого цвета.

	1 таб.
эпросартана мезилат	735.8 мг,
что соответствует содержанию эпросартана	600 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 43.3 мг, лактозы моногидрат – 43.3 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 43.3 мг, кросповидон – 38.5 мг, магния стеарат – 7.2 мг, вода очищенная – 50.9 мг.

Состав пленочной оболочки: Opadry II Butterscotch 85F27320 – 39 мг (поливиниловый спирт – 15.60 мг, макрогол 3350 – 7.88 мг, тальк – 5.77 мг, титана диоксид (E171) – 9.41 мг, железа оксид желтый (E172) – 0.33 мг, железа оксид черный (E172) – 0.004 мг).

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированное гипотензивное средство (антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик).

Эпросартан

Антагонист рецепторов ангиотензина II, избирательно действует на AT$_1$-рецепторы, расположенные в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников, образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией.

Предупреждает развитие или ослабляет эффекты ангиотензина II, угнетает активность РААС. Оказывает вазодилатирующее, гипотензивное и опосредованное диуретическое действие.

Уменьшает артериальную вазоконстрикцию, ОПСС, давление в малом круге кровообращения, реабсорбцию воды и натрия в проксимальном сегменте почечных канальцев, секрецию альдостерона. При длительном применении подавляет пролиферативное влияние ангиотензина II на клетки гладких мышц сосудов и миокарда.

ТЕВЕТЕН ПЛЮС
Teveten plus
12.5/600
M1
гидрохлоротиазид 12,5 мг / эпросартан 600 мг
28 таблеток покрытых пленочной оболочкой
Для лечения артериальной гипертензии
Abbott

Антигипертензивное действие после приема однократной дозы внутрь развивается в течение 24 ч, а стабильный терапевтический эффект развивается при регулярном приеме внутрь через 2-3 недели без влияния на ЧСС.

Не вызывает развитие ортостатической гипотензии в ответ на прием первой дозы препарата.

Увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, уменьшает выведение альбуминов (нефропротекторное действие), при сохранении почечной саморегуляции вне зависимости от степени выраженности почечной недостаточности.

Не оказывает влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен.

При прекращении лечения не вызывает синдрома отмены.

Реже, чем ингибиторы АПФ, вызывает возникновение эффектов, связанных с активностью брадикинина (в т.ч. сухого упорного кашля).

Были проведены два крупных рандомизированных контролируемых исследования ONTARGET (исследование, продолжающееся до достижения конечного результата, по изучению действия телмисартана в отдельности и совместно с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов), в которых изучалось совместное применение ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые или церебро-васкулярные заболевания, или сахарный диабет 2 типа с признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не выявили существенного благоприятного воздействия на функции почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, в то же время был отмечен повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. С учетом аналогичных фармакодинамических характеристик эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

В связи с этим не рекомендуется совместное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Кроме того, было проведено исследование ALTITUDE (изучение действия алискирена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, где в качестве конечных точек принимались изменения функции сердечно-сосудистой системы и почек), в котором проверялись преимущества добавления алискирена к стандартной терапии (ингибитора АПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II) у пациентов с диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или заболеваниями обоих видов. Исследование было преждевременно завершено из-за повышенного риска неблагоприятных результатов. Летальный исход сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт гораздо чаще отмечались в группе терапии с добавлением алискирена, чем в группе плацебо, кроме того, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Совместное применение алискирена с ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II противопоказано пациентам с сахарным диабетом 2 типа или почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин).

Гидрохлоротиазид

Является тиазидным диуретиком. Тиазиды воздействуют на механизмы реабсорбции электролитов в почечном канальце, повышая объем выделения жидкости, натрия и хлора.

Благодаря диуретическому действию гидрохлоротиазида, уменьшается объем плазмы, повышается активность ренина в плазме крови, усиливается секреция альдостерона, что обуславливает повышенное выведение калия и гидрокарбонатов с мочой и снижение концентрации калия в сыворотке крови. Механизм гипотензивного действия гидрохлоротиазида – комбинированный диуретический и вазодилатирующий эффект.

Теветен® плюс

У пациентов с повышенным систолическим АД эпросартан обеспечивает статистически значимое его снижение. Добавление к разовой суточной дозе (600 мг или 1200 мг) эпросартана 12.5 мг гидрохлоротиазида обеспечивает дополнительное статистически значимое снижение систолического АД по сравнению с суточным приемом только эпросартана.

Комбинированный прием эпросартана с гидрохлоротиазидом уменьшает потерю калия, связанную с диуретическим эффектом гидрохлоротиазида. Диуретическое действие препарата Теветен® плюс развивается в течение первых 2 ч, а достигает максимума – через 4 ч после приема внутрь.

Стабильный антигипертензивный эффект развивается, как правило, через 2-3 недели лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Эпросартан

Всасывание

При приеме внутрь абсолютная биодоступность составляет около 13%. C_{max} эпросартана определяется через 1-2 ч после приема внутрь.

Распределение

Связывание эпросартана с белками плазмы крови высокое (98%) и сохраняется постоянным после достижения терапевтической концентрации в плазме крови.

V_d эпросартана составляет 13 л. Эпросартан практически не кумулирует.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет обычно 5-9 ч. Общий клиренс эпросартана – 130 мл/мин. При приеме внутрь выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (90%), почками (7%). Незначительная часть (менее 2%) выводится почками в виде глюкуронидов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Степень связывания эпросартана с белками плазмы крови не зависит от пола, возраста, функции печени и не изменяется при незначительно выраженной или умеренной почечной недостаточности, но может снижаться при тяжелой почечной недостаточности.

У пожилых пациентов значения C_{max} и AUC возрастают, в среднем, в 2 раза, что однако не требует коррекции режима дозирования.

При печеночной недостаточности значения AUC возрастают в среднем почти на 40%, что не требует коррекции режима дозирования.

При применении эпросартана у пациентов с умеренной ХПН (КК от 30 до 59 мл/мин) значения AUC и C_{max} выше на 30%, а с тяжелой ХПН (КК от 5 до 29 мл/мин) – выше на 50% по сравнению со здоровыми добровольцами.

Фармакокинетика эпросартана не отличается у пациентов мужского и женского пола.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не проникает через ГЭБ, но проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Не метаболизируется. Быстро выводится почками. После приема внутрь не менее 61% дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 ч.

Теветен® плюс

Одновременный прием эпросартана и гидрохлоротиазида и с клинической точки зрения не оказывает значимого воздействия на фармакокинетику обоих компонентов.

Прием пищи не влияет на биодоступность эпросартана и гидрохлоротиазида, но задерживает их абсорбцию. C_{max} в плазме крови достигаются через 4 ч после приема эпросартана и через 3 ч после приема гидрохлоротиазида внутрь.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь по 1 таб./сут утром, независимо от приема пищи.

Коррекции дозы препарата Теветен® плюс у **пациентов пожилого возраста**, **пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени**, а также у **пациентов с нарушением функции почек (КК > 30 мл/мин)** не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто у пациентов, получавших лечение комбинацией эпросартан+гидрохлоротиазид, наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции как головная боль и неспецифические нарушения со стороны ЖКТ, проявившиеся приблизительно у 11% и 8% пациентов (в сравнении с 14% и 8% получавших плацебо) соответственно.

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Нежелательные лекарственные реакции, возникшие в ходе проведения плацебо- контролируемых клинических исследований или описанные в научной литературе, представлены ниже. Побочные реакции в каждой категории частоты возникновения перечислены с учетом данных по эпросартану, комбинации эпросартан+гидрохлоротиазид, а также по гидрохлоротиазиду, применяемому в монотерапии.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – лейкопения; очень редко – гемолитическая анемия*; частота неизвестна - агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия.

Со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; частота неизвестна – анафилактические реакции.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гипергликемия; нечасто – гиперурикемия, обострение течения подагры, гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гиперхолестеринемия; частота неизвестна – гиперкальциемия, гипомагниемия, гипертриглицеридемия, анорексия.

Со стороны психики: нечасто – депрессия, тревога, бессонница, нервозность, нарушения либидо; частота неизвестна – беспокойство.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль**, часто – головокружение, парестезия.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома*.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго**.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; частота неизвестна – некротизирующий ангиит.

Со стороны дыхательной системы: часто – ринит; редко – респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легких).

Со стороны пищеварительной системы: часто – неспецифические нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея); нечасто – запор**; редко – панкреатит*.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – желтуха, в т.ч. внутрипеченочная холестатическая желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – аллергические кожные реакции (кожная сыпь, зуд); нечасто – ангионевротический отек; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, реакции фоточувствительности.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечные спазмы**; частота неизвестна – системная красная волчанка.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек у пациентов в группе риска (стеноз почечных артерий), глюкозурия.

Со стороны половых органов: нечасто – сексуальная дисфункция.

Общие расстройства: часто – астения; нечасто – гипертермия.

* – частота возникновения с учетом данных из научной литературы по гидрохлоротиазиду

** – частота сопоставима с плацебо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- холестаз и непроходимость желчевыводящих путей;
- гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или тяжелый стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- устойчивая к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия;
- рефрактерная гипонатриемия;
- симптоматическая гиперурикемия или подагра;
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин);
- редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром недостаточности всасывания глюкозы-галактозы (т.к. препарат содержит лактозу);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность эпросартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфаниламида и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при тяжелой хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по классификации NYHA), двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, снижении ОЦК, нарушении водно-электролитного баланса крови (вследствие приема больших доз диуретиков, многократной рвоты, длительной диареи, бессолевой диеты), легкой или умеренной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью без явлений холестаза в анамнезе), сахарном диабете, стенозе аортального и митрального клапанов или гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, первичном гиперальдостеронизме, ИБС (опыт применения ограничен), острой миопатии, вторичной закрытоугольной глаукоме, системной красной волчанке.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Теветен® плюс противопоказан к применению при беременности.

Эпросартан

Результаты эпидемиологических исследований, касающихся риска развития тератогенных эффектов при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности, не позволяют сделать однозначных выводов, однако небольшое повышение риска исключить нельзя. В то время, как данные контролируемых эпидемиологических исследований в отношении риска применения антагонистов рецепторов ангиотензина II отсутствуют, подобный риск может существовать для данного класса препаратов. За исключением случаев, когда продолжение терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II рассматривается как необходимое, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на прием разрешенных гипотензивных средств, обладающих установленными характеристиками безопасности для применения при беременности. Терапия эпросартаном должна быть прекращена немедленно после диагностирования беременности, и в случае необходимости должна быть начата альтернативная терапия.

Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности токсична для плода (ухудшение функции почек, маловодие, задержка оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если лечение эпросартаном необходимо во II триместре беременности, рекомендуется проводить ультразвуковой контроль функции почек и контроль состояния черепа у плода.

Новорожденные, матери которых принимали эпросартан, должны тщательно наблюдаться на предмет выявления артериальной гипотензии.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида при беременности, в частности, в I триместре, ограничен.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Принимая во внимание механизм действия гидрохлоротиазида, применение этого препарата во II и III триместрах беременности может привести к нарушению фетоплацентарной перфузии и развитию патологических эффектов у новорожденного и плода, таких, как желтуха, электролитные нарушения и тромбоцитопения. Не следует применять гидрохлоротиазид при гестационных отеках, артериальной гипертензии у беременных или преэклампсии, в связи с риском снижения объема плазмы крови и развития гипоперфузии плаценты и отсутствием каких-либо положительных эффектов в отношении течения заболевания.

Гидрохлоротиазид не следует применять при эссенциальной гипертензии у беременных, за исключением редких ситуаций, когда не существует терапевтических альтернатив.

Период грудного вскармливания

Эпросартан

В связи с отсутствием информации, касающейся применения в период грудного вскармливания, применение препарата Теветен® плюс не рекомендуется, предпочтительным является назначение гипотензивных средств с хорошо установленным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или преждевременно родившихся детей.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком в небольших количествах. В высоких дозах тиазиды повышают диурез, что может уменьшить выработку грудного молока. Применение препарата Теветен® плюс в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Клинические данные о влиянии на репродуктивную функцию отсутствуют. Данные доклинических исследований эпросартана не подтверждают какие-либо воздействия на фертильность самцов и самок. Отсутствуют данные доклинических исследований о возможном влиянии гидрохлоротиазида на фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с риском нарушения функции почек

У пациентов, функция почек которых зависит от активности РААС (например, при тяжелой хронической сердечной недостаточности IV функционального класса по классификации NYHA) во время лечения ингибиторами АПФ может развиться олигурия и/или прогрессирующая азотемия, и, в редких случаях, острая почечная недостаточность. Эти явления наиболее вероятны у пациентов, одновременно принимающих диуретики. В связи с недостаточным опытом применения антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, нельзя исключить нарушения почечной функции на фоне применения препарата Теветен® плюс, вследствие подавления активности РААС. В связи с наличием повышенного риска развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов, функцию почек следует тщательно контролировать.

Пациенты с нарушениями функции почек

Перед назначением препарата Теветен® плюс пациентам с почечной недостаточностью и, периодически, в процессе лечения следует контролировать функцию почек, содержание калия и мочевой кислоты в сыворотке крови. Если в этот период наблюдается ухудшение почечной функции, лечение препаратом Теветен® плюс следует прекратить.

У пациентов с нарушениями почечной функции может наблюдаться гидрохлоротиазид-ассоциированная азотемия.

Опыт применения препарата у пациентов, перенесших трансплантацию почек, отсутствует.

Пациенты с нарушениями функции печени

Эпросартан должен применяться с осторожностью для лечения пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью ввиду ограниченного клинического опыта применения препарата у таких пациентов.

В связи с возможностью развития внутрипеченочного холестаза, гидрохлоротиазид должен применяться с осторожностью для лечения легкой и умеренной печеночной недостаточности.

Изменения водно-электролитного баланса могут вызвать печеночную кому.

Метаболические и эндокринные нарушения

Гидрохлоротиазид может снижать толерантность к глюкозе, что может потребовать коррекции дозы гипогликемических средств и инсулина. Латентнопротекающий сахарный диабет может манифестировать в процессе лечения препаратом Теветен® плюс. При дозе 12.5 мг гидрохлоротиазида, содержащейся в препарате Теветен® плюс, до настоящего времени наблюдались только легкие метаболические и эндокринные нежелательные эффекты (повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови).

Нарушения водно-электролитного баланса

Применение гидрохлоротиазида может привести к нарушению водно-электролитного баланса крови (гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипомагниемия и гипохлоремический алкалоз).

Всем пациентам, проходящим курс лечения диуретиками, включая гидрохлоротиазид, необходимо периодически контролировать содержание электролитов в сыворотке крови.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия или заменители соли, содержащие калий, следует применять вместе с препаратом Теветен® плюс с осторожностью.

Симптоматическая артериальная гипотензия

При выраженной гипонатриемии или снижении ОЦК (например, в период лечения большими дозами диуретиков, многократной рвоте, длительной диарее, бессолевой и малосолевой диете), прием препарата Теветен® плюс может вызывать резкое снижение АД. Необходима коррекция гипонатриемии и/или ОЦК и, если возможно, отмена диуретиков до начала лечения препаратом Теветен® плюс.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид, являясь сульфонамидом, может вызывать идиосинкратическую реакцию, выражающуюся в острой преходящей миопии и приступе острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы, включающие в себя резкое снижение остроты зрения или боль в глазу, обычно развиваются в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Отсутствие лечения при острой закрытоугольной глаукоме может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение заключается в как можно более быстрой отмене гидрохлоротиазида. Может потребоваться срочное медикаментозное или хирургическое лечение в случае, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторами риска развития приступа острой закрытоугольной глаукомы могут служить наличие аллергических реакций на сульфаниламид или пенициллин в анамнезе.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом применение гипотензивных средств, ингибирующих РААС, обычно неэффективно. В связи с этим применение препарата Теветен® плюс данной группой пациентов не рекомендуется.

Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, при назначении препарата пациентам со стенозом аортального или митрального клапана либо с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией требуется осторожность.

Другие предостережения и меры предосторожности

Реакции гиперчувствительности к гидрохлоротиазиду наиболее вероятны для пациентов с аллергией в анамнезе, в т.ч. с повышенной чувствительностью к производным сульфаниламида.

Имеются сообщения о развитии обострений или активации системной красной волчанки на фоне приема тиазидных диуретиков.

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении теста на допинг-контроль.

Двойная блокада РААС

Совместное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с отдельным применением средств, действующих на РААС. В связи с этим двойная блокада РААС посредством совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада необходима, то ее следует проводить строго под наблюдением специалиста и при постоянном контроле функции почек, содержания электролитов и АД.

Совместное применение ингибиторов АПФ и рецепторов антагонистов ангиотензина II не рекомендуется для пациентов с диабетической нефропатией.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом Теветен® плюс необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью возникновения головокружения и слабости.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные по передозировке у людей ограничены. В ходе постмаркетинговых исследований поступали отдельные сообщения о приеме доз эпросартана до 12 000 мг. Несмотря на то, что у большинства пациентов симптомы не наблюдались, необходимо отметить, что у одного пациента после применения эпросартана в дозе 12 000 мг возник сосудистый коллапс. Пациент полностью выздоровел. Для комбинации эпросартан+гидрохлоротиазид максимальная принятая доза составила 3600 мг эпросартана/75 мг гидрохлоротиазида. В этом случае прием был осуществлен с целью суицида.

Передозировка, скорее всего, вызовет выраженное снижение АД. Другие *симптомы* могут быть связаны со снижением ОЦК и потерей электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия), и, наиболее вероятно, проявятся как тошнота и сонливость.

Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. В зависимости от времени приема препарата внутрь, необходима провокация рвоты, промывание желудка, и/или применение активированного угля. При выраженном снижении АД, пациента необходимо уложить на спину, приподнять ноги и провести мероприятия по восстановлению ОЦК.

Эпросартан не удаляется с помощью гемодиализа. Степень выведения гидрохлоротиазида с помощью гемодиализа не установлена.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Гидрохлоротиазид + Эпросартан

Препараты лития

Обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и повышение токсичности было отмечено при совместном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и, в редких случаях, с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Кроме того, тиазиды снижают почечный клиренс лития и следовательно могут повысить риск возникновения его токсического действия. В связи с этим, совместное применение препарата Теветен® плюс с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости назначения данной комбинации, необходим регулярный контроль содержания лития в сыворотке крови.

Баклофен

Возможно усиление антигипертензивного действия.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Как и при применении ингибиторов АПФ, совместное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП может увеличить риск развития нарушений функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности и повышение содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже имеющейся сниженной функцией почек. Такие комбинации следует применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости и контролировать функцию почек после начала и периодически после окончания комбинированной терапии.

Совместное применение лозартана с индометацином (НПВП) приводило к снижению эффективности антагониста рецепторов ангиотензина II, наличие класс специфического эффекта не может быть исключено.

Амифостин

Возможно усиление антигипертензивного действия.

Другие гипотензивные препараты

Антигипертензивный эффект препарата Теветен® плюс может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными средствами.

Этанол, барбитураты, средства для наркоза или антидепрессанты

Возможно возникновение ортостатической гипотензии.

Эпросартан

Эпросартан не ингибирует изоферменты CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A системы цитохрома P450 in vitro.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия

Исходя из опыта применения других лекарственных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, совместное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, и иных лекарственных препаратов, повышающих содержание калия в сыворотке крови (например, гепарина, ингибиторов АПФ), может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови. Если лекарственные препараты, влияющие на содержание калия, назначаются в комбинации с данным препаратом, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Двойная блокада РААС

Данные клинического исследования показали, что двойная блокада РААС посредством совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с повышенной частотой нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с отдельным применением средств, действующих на РААС.

Гидрохлоротиазид

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия

Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида может усиливаться при одновременном назначении других лекарственных препаратов, приводящих к выведению калия и гипокалиемии (например, другие калийнесберегающие диуретики, слабительные средства, кортикостероиды, глицирризиновая кислота (содержащаяся в корне солодки), адренокортикотропный гормон, амфотерицин B (для в/в введения), карбеноксолон, пенициллин G (натриевая соль) или производные салициловой кислоты). В связи с этим применение данной комбинации не рекомендуется.

Соли кальция и витамин D

Тиазидные диуретики могут повышать содержание кальция в сыворотке крови вследствие уменьшения его экскреции. При необходимости применения препаратов кальция или кальцийсберегающих лекарственных препаратов (например, витамина D), необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и соответствующим образом корректировать его дозу.

Смолы колестирамин и колестипол

Абсорбция гидрохлоротиазида снижается при одновременном применении анионообменных смол, например, колестирамина или колестипола.

Раздельный прием гидрохлоротиазида и смолы может свести к минимуму их лекарственное взаимодействие, т.е. принимать гидрохлоротиазид рекомендуется не менее чем за 4 ч до или через 4-6 ч после приема смол.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия или гипомагниемия, вызванная тиазидными диуретиками, способствует развитию аритмии.

Лекарственные препараты, зависящие от изменения содержания калия:

Рекомендуется периодически контролировать содержание калия в сыворотке крови и ЭКГ в случае одновременного применения препарата с лекарственными препаратами, эффективность которых изменяется под влиянием отклонений содержания калия в сыворотке крови (например, сердечные гликозиды и антиаритмические препараты), и со следующими препаратами (в т.ч. антиаритмическими препаратами), вызывающими полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт" (желудочковая тахикардия); при этом гипокалиемия является фактором риска, предрасполагающим к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт" (желудочковой тахикардии):

- антиаритмические препараты IA класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид) и соталол;
- некоторые нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин в/в).

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Гидрохлоротиазид может усилить эффект недеполяризующих миорелаксантов.

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден)

Повышение биодоступности тиазидных диуретиков посредством уменьшения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

Препараты для лечения сахарного диабета (гипогликемические препараты и инсулин)

Применение тиазида может влиять на толерантность к глюкозе, что может потребовать коррекции дозы гипогликемических средств.

Метформин

Метформин следует применять с осторожностью в связи с риском развития молочнокислого ацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности под действием гидрохлоротиазида.

Бета-адреноблокаторы и диазоксид

Тиазиды могут усиливать гипергликемический эффект бета-адреноблокаторов и диазоксида.

Прессорные амины (например, норэпинефрин)

Возможно снижение эффекта прессорных аминов.

Противоподагрические препараты (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Необходима коррекция доз противоподагрических препаратов, поскольку гидрохлоротиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Совместное применение с тиазидными диуретиками может повысить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазиды могут повысить риск развития нежелательных реакций, вызываемых амантадином.

Цитостатические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут снижать выведение цитостатических препаратов почками и усиливать их миелосупрессивное действие.

Тетрациклины

При совместном применении тетрациклинов и тиазидов увеличивается риск повышения уровня последних в моче, вызываемый тетрациклином. Данное взаимодействие, по всей вероятности, не распространяется на доксициклин.

Препараты, снижающие содержание натрия в сыворотке крови

При совместном применении с антидепрессантами, нейролептиками и противоэпилептическими препаратами гипонатриемическое действие гидрохлоротиазида может усиливаться. При длительном применении данных препаратов рекомендуется соблюдать осторожность.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ТЕМОДАЛ® (TEMODAL®)

TEMOZOLOMIDE

зарегистрировано
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)
произведено
BAXTER ONCOLOGY GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого с розоватым оттенком цвета, не содержащий механических включений.

	1 фл.
темозоломид	100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 600 мг, треонин – 160 мг, полисорбат 80 – 120 мг, натрия цитрата дигидрат – 235.2 мг, хлористоводородная кислота концентрированная – 160 мг.

Флаконы бесцветного стекла вместимостью 100 мл (1) – пачки картонные.

1 флакон
100 мг
Темодал®
2,5 мг/мл
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
темозоломид
Только для внутривенного введения
Только для однократного введения
MSD

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат, производное имидазотетразина, является алкилирующим средством. При попадании в системный кровоток, при физиологических значениях pH подвергается быстрому химическому превращению с образованием активного соединения – монометилтриазеноимидазолкарбоксамида (МТИК). Считается, что цитотоксичность МТИК обусловлена в первую очередь алкилированием гуанина в положении O^6 и дополнительным алкилированием в положении N^7. По-видимому, цитотоксические повреждения, возникающие вследствие этого, включают (запускают) механизм аберрантного восстановления метилового остатка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

Темозоломид быстро проникает через ГЭБ и попадает в спинномозговую жидкость.

V_d не зависит от дозы. Темозоломид слабо связывается с белками (12-16%).

Выведение

$T_{1/2}$ из плазмы составляет примерно 1.8 ч. Основной путь выведения темозоломида – почки. Через 24 ч после приема внутрь приблизительно 5-10% дозы определяется в неизмененном виде в моче; остальная часть выводится в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамида гидрохлорида (АИК), темозоломидовой кислоты или неидентифицированных полярных метаболитов. Клиренс и $T_{1/2}$ не зависят от дозы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Клиренс препарата в плазме не зависит от возраста, функции почек или курения.

Фармакокинетический профиль препарата у больных с нарушением функции печени слабой или умеренной степени такой же, как у лиц с нормальной функцией печени.

У детей показатель AUC выше, чем у взрослых.

Максимальная переносимая доза у детей и взрослых оказалась одинаковой и составила 1000 мг/м^2 на один цикл лечения.

ПОКАЗАНИЯ

- впервые выявленная мультиформная глиобластома – комбинированное лечение с лучевой терапией с последующей адъювантной монотерапией;
- злокачественная глиома (мультиформная глиобластома или анапластическая астроцитома), при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии;
- распространенная метастазирующая злокачественная меланома – в качестве терапевтического средства первого ряда.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Впервые выявленная мультиформная глиобластома

Лечение взрослых пациентов старше 18 лет

Первичное лечение проводят *в комбинации с лучевой терапией.* Темодал® назначают в дозе 75 мг/м^2 ежедневно в течение 42 дней одновременно с проведением лучевой терапии (30 фракций в суммарной дозе 60 Гр). Снижение дозы не рекомендуется, однако применение препарата может прерываться в зависимости от переносимости. Возобновление применения препарата возможно на протяжении всего 42-дневного периода комбинированного лечения и вплоть до 49 дней, но только при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не ниже 1500/мкл, число тромбоцитов – не ниже 100 000/мкл, общий критерий токсичности (СТС) не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты). Во время лечения следует еженедельно проводить исследование крови с подсчетом числа клеток. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темодал® во время комбинированной фазы лечения даны в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темодал® при комбинированном лечении с лучевой терапией

Критерий токсичности	**Перерыв в приеме препарата Темодал®***	**Прекращение приема препарата Темодал®**
абсолютное число нейтрофилов	≥500/мкл, но <1500/мкл	<500/мкл
число тромбоцитов	≥10 000/мкл, но <100 000/мкл	<10 000/мкл
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 2	Степень 3 или 4

*Возобновление применения препарата Темодал® возможно при соблюдении всех перечисленных ниже условий: абсолютное число нейтрофилов не ниже 1500/мкл, число тромбоцитов – не ниже 100 000/мкл, общий критерий токсичности (СТС) не выше степени 1 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты).

Адъювантная терапия назначается через 4 недели после завершения комбинированной терапии и проводится в виде 6 дополнительных циклов.

Цикл 1: Темодал® назначают в дозе 150 мг/м^2 в течение 5 дней с последующим 23-дневным перерывом в лечении.

Цикл 2: доза препарата Темодал® может быть увеличена до 200 мг/м^2/сут, при условии, что при первом цикле выраженность негематологической токсичности (в соответствии со шкалой токсичности СТС) не превышала степени 2 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты), при этом абсолютное число нейтрофилов было не ниже 1500/мкл, а число тромбоцитов – не ниже 100 000/мкл. Если в цикле 2 доза препарата Темодал® не была увеличена, ее не следует увеличивать и в следующих циклах. Если в цикле 2 доза была 200 мг/м^2, в такой же суточной дозе препарат назначается и в следующих циклах (при отсутствии токсичности). В каждом цикле прием препарата Темодал® осуществляют в течение 5 дней подряд с последующим 23-дневным перерывом. Рекомендации по снижению дозы в адъювантной фазе лечения даны в таблицах 2 и 3. На 22-й день лечения (21-й день после приема первой дозы препарата) необходимо провести исследование крови с подсчетом числа клеток. Отмену или снижение дозы препарата следует проводить, руководствуясь таблицей 3.

Таблица 2. Ступени дозировки препарата Темодал® при адъювантной терапии

Ступень	Доза (мг/м^2/сут)	Примечание
-1	100	Уменьшение дозы с учетом предшествующей токсичности (см. табл. 3)
0	150	Доза во время цикла 1
1	200	Доза во время циклов 2-6 (при отсутствии токсичности)

Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы или отмене препарата Темодал® при адъювантной терапии

Критерий токсичности	Уменьшить дозу препарата Темодал® на 1 ступень (см. табл. 2)	Прекращение приема препарата Темодал®
абсолютное число нейтрофилов	<1000/мкл	*
число тромбоцитов	<50 000/мкл	*
СТС негематологической токсичности (за исключением алопеции, тошноты и рвоты)	Степень 3	Степень 4*

* Темодал® следует отменить, если требуется снижение дозы до <100 мг/м^2, а также в случае рецидива негематологической токсичности степени 3 (за исключением алопеции, тошноты и рвоты) после снижения дозы.

Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома в форме мультиформной глиобластомы или анапластической астроцитомы (лечение взрослых и детей старше 3 лет). Распространенная метастазирующая злокачественная меланома (лечение взрослых)

Пациентам, ранее не подвергавшимся химиотерапии, Темодал® назначают в дозе 200 мг/м^2 1 раз/сут на протяжении 5 дней подряд с последующим перерывом в приеме препарата в течение 23 дней (общая продолжительность одного цикла лечения составляет 28 дней).

Для больных, ранее проходивших курс химиотерапии, начальная доза составляет 150 мг/м^2 1 раз/сут; во втором цикле доза может быть повышена до 200 мг/м^2/сут при условии, что в первый день следующего цикла абсолютное число нейтрофилов не ниже 1500/мкл, а число тромбоцитов не ниже 100 000/мкл.

Рекомендации по модификации дозы препарата Темодал® при лечении прогрессирующей или рецидивирующей злокачественной глиомы или злокачественной меланомы

У пациентов, получающих Темодал®, может развиться миелосупрессия, включая длительную панцитопению. Возможно развитие апластической анемии, которая в единичных случаях приводила к фатальному исходу. Развитие апластической анемии также может быть связано с применением ряда препаратов, таких как карбамазепин, фенитоин или сульфаметоксазол/триметоприм, поэтому при одновременном применении препарата Темодал® и данных препаратов сложно установить причину развития апластической анемии.

Начинать лечение препаратом Темодал® можно только при абсолютном числе нейтрофилов ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥100 000/мкл. Полный клинический анализ крови должен быть выполнен на 22 день (21-й день после приема первой дозы), но не позднее 48 ч после этого дня; далее – еженедельно, пока абсолютное число нейтрофилов не станет выше 1500/мкл, а число тромбоцитов не превысит 100 000/мкл. При абсолютном числе нейтрофилов ниже 1000/мкл или тромбоцитов ниже 50000/мкл в ходе любого цикла лечения, доза в следующем цикле должна быть снижена на одну ступень. Возможные дозы: 100 мг/м^2, 150 мг/м^2 и 200 мг/м^2. Минимальная рекомендованная доза составляет 100 мг/м^2.

Длительность лечения составляет максимально 2 года. При появлении прогрессирования заболевания лечение препаратом следует прекратить.

Правила приготовления раствора для инфузий

Приготовление раствора для инфузий следует проводить в строго асептических условиях.

Для растворения препарата во флакон добавляют 41 мл воды для инъекций. Растворение проводят путем вращения флаконов, не допуская встряхивания. Концентрация полученного раствора составляет 2.5 мг/мл темозоломида.

Флаконы с раствором, содержащим видимые механические включения, использовать нельзя. Восстановленный раствор следует использовать в течение 14 ч, включая время инфузии.

Рассчитывают объем раствора, необходимый для введения. В асептических условиях из каждого флакона перемещают до 40 мл раствора в пустую емкость для инфузий вместимостью 250 мл.

Раствор необходимо вводить в/в в течение 90 мин.

Раствор допускается вводить в одной инфузионной системе с раствором натрия хлорида 0.9%. Препарат не совместим с растворами декстрозы. Т.к. исследования совместимости темозоломида, лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, с другими в/в препаратами или вспомогательными веществами не проводились, не следует проводить их одновременную совместную инфузию, используя одну систему.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Впервые выявленная мультиформная глиобластома (взрослые пациенты)

Ниже указаны побочные эффекты, отмеченные при лечении пациентов с впервые выявленной мультиформной глиобластомой во время комбинированной и адъювантной фаз лечения в ходе клинических исследований. Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100).

При комбинированной фазе лечения (с лучевой терапией)

Большинство побочных эффектов обусловлены лучевой терапией и не связаны с применением препарата.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – кандидоз полости рта, простой герпес, фарингит, раневая инфекция, другая инфекция.

Со стороны системы кроветворения: часто – лейкопения, лимфопения, нейтропения, тромбоцитопения; нечасто – анемия, фебрильная нейтропения.

Со стороны эндокринной системы: нечасто – кушингоид.

Со стороны обмена веществ: очень часто – анорексия; часто – гипергликемия, уменьшение массы тела; нечасто - гипокалиемия, повышение активности ЩФ, увеличение массы тела.

Со стороны психики: часто – беспокойство, эмоциональная лабильность, бессонница; нечасто - ажитация, апатия, поведенческие расстройства, депрессия, галлюцинации.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – судороги, угнетение сознания, сонливость, афазия, нарушение равновесия, головокружение, спутанность сознания, ухудшение памяти, нарушение концентрации, невропатия, парестезии, расстройство речи, тремор; нечасто – эпилептический статус, экстрапирамидные расстройства, гемипарез, атаксия, нарушение восприятия, дисфазия, нарушение походки, гиперестезия, гипестезия, неврологические расстройства (неуточненные), периферическая невропатия.

Со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения; нечасто – гемианопия, снижение остроты зрения, нарушение зрения, ограничение полей зрения, боль в глазах.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – ухудшение слуха; нечасто – средний отит, звон в ушах, гиперакузия, боль в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – кровоизлияния, отеки, в т.ч. отеки ног; нечасто – сердцебиение, мозговое кровоизлияние, артериальная гипертензия.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка, кашель; нечасто – пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – запор, тошнота, рвота; часто – стоматит, диарея, боль в животе, диспепсия, дисфагия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, алопеция; часто – дерматит, сухость кожи, эритема, зуд кожи; нечасто – эксфолиация, реакции фотосенсибилизации, нарушение пигментации.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечная слабость, артралгия; нечасто – миопатия, боль в спине, мышечно-скелетные боли, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – частое мочеиспускание, недержание мочи.

Со стороны половой системы: нечасто – импотенция.

Общие расстройства: очень часто – усталость; часто – аллергическая реакция, лихорадка, лучевое поражение, отек лица, болевой синдром, извращение вкуса; нечасто – астения, покраснение, приливы, ухудшение состояния, озноб, нарушение окраски языка, извращение обоняния, жажда.

Лабораторные исследования: часто – увеличение активности АЛТ; нечасто – повышение активности ферментов печени, ГГТ, АСТ.

При адъювантной фазе лечения

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – кандидоз слизистой оболочки полости рта, другая инфекция; нечасто – герпес простой, герпес опоясывающий, гриппоподобные симптомы.

Со стороны системы кроветворения: часто – фебрильная нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения; нечасто – лимфопения, петехии.

Со стороны эндокринной системы: нечасто – кушингоид.

Со стороны обмена веществ: очень часто – анорексия; часто – уменьшение массы тела; нечасто – гипергликемия, увеличение массы тела.

Со стороны психики: часто – беспокойство, депрессия, эмоциональная лабильность, бессонница; нечасто – галлюцинации, амнезия.

Со стороны нервной системы: очень часто – судороги, головная боль; часто – гемипарез, афазия, нарушение равновесия, сонливость, угнетение сознания, головокружение, спутанность сознания, ухудшение памяти, нарушения концентрации, дисфазия, неврологическое расстройство, невропатия, периферическая невропатия, парестезии, расстройство речи, тремор; нечасто – гемиплегия, атаксия, снижение координации, нарушение походки, гиперестезия, сенсорные нарушения.

Со стороны органа зрения: часто – ограничение полей зрения, нечеткость зрения, диплопия; нечасто – снижение остроты зрения, боль в глазах, сухость глаз.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – ухудшение слуха, звон в ушах; нечасто – глухота, вертиго, боль в ухе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – кровоизлияния, тромбоз глубоких вен, отеки ног; нечасто – легочная эмболия, отек, периферический отек.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка, кашель; нечасто – пневмония, синусит, инфекция верхних дыхательных путей.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – запор, тошнота, рвота; часто – стоматит, диарея, диспепсия, дисфагия, сухость слизистых оболочек полости рта; нечасто – вздутие живота, недержание кала, желудочно-кишечное расстройство (неуточненное), гастроэнтерит, геморрой.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь, алопеция; часто – сухость кожи, зуд кожи; нечасто – эритема, нарушение пигментации, повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечная слабость, артралгия, мышечно-скелетные боли, миалгия; нечасто – миопатия, боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – недержание мочи, нечасто – дизурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – вагинальное кровотечение, меноррагия, аменорея, вагинит, боли в молочных железах.

Общие расстройства: очень часто – усталость; часто – аллергическая реакция, лихорадка, лучевое поражение, болевой синдром, извращение вкуса; нечасто – астения, отек лица, боль, ухудшение состояния, озноб, нарушения со стороны зубов, извращение вкуса.

Лабораторные исследования: часто – увеличение активности АЛТ.

Лабораторные показатели

Миелосупрессия (нейтропения и тромбоцитопения) является дозолимитирующим побочным эффектом. Среди пациентов обеих групп (при комбинированной и адъювантной терапии) изменения 3 и 4 степени со стороны нейтрофилов, включая нейтропению, отмечены в 8% случаев, а со стороны тромбоцитов, включая тромбоцитопению, – в 14% случаев.

Прогрессирующая или рецидивирующая злокачественная глиома (взрослые и дети старше 3 лет) или злокачественная меланома (взрослые)

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10), часто (от ≥ 1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (< 1/1000).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко – инфекции, вызванные условно-патогенной флорой, включая пневмоцистную пневмонию.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – нейтропения или лимфопения (3-4 степени), тромбоцитопения (3-4 степени); нечасто – панцитопения, анемия (3-4 степени), лейкопения. При лечении больных с глиомой и метастазирующей меланомой были отмечены случаи тромбоцитопении и нейтропении 3 или 4 степени у 19 % и 17 % соответственно – при глиоме, и у 20% и 22% соответственно – при меланоме. Госпитализация больного или/и отмена препарата Темодал® при этом потребовалась в 8% и 4% случаев соответственно при глиоме и в 3% и 1.3% – при меланоме. Угнетение костномозгового кроветворения развивалось обычно в течение первых нескольких циклов лечения, с максимумом между 21 и 28 днями; восстановление происходило, как правило, в течение 1-2 недель. Признаков кумулятивной миелосупрессии не отмечено.

Со стороны обмена веществ: очень часто – анорексия; часто – уменьшение массы тела.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – сонливость, головокружение, парестезия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка.

Со стороны системы пищеварения: очень часто – тошнота, рвота, запор; часто – диарея, боль в животе, диспепсия. Наиболее частыми были тошнота и рвота. В большинстве случаев эти явления были 1-2 (от слабой до умеренной) степени и проходили самостоятельно или легко контролировались при помощи стандартной противорвотной терапии. Частота выраженной тошноты и рвоты – 4%.

Со стороны кожи и кожных придатков: часто – сыпь, зуд, алопеция; очень редко – многоформная эритема, эритродермия, крапивница, экзантема.

Общие расстройства: очень часто – усталость; часто – лихорадка, астения, озноб, чувство тревоги, боль, извращение вкуса; очень редко – аллергические реакции, включая анафилактический шок, отек Квинке.

В *постмаркетинговый период* очень редко сообщалось о случаях многоформной эритемы, токсического эпидермального некролиза, синдроме Стивенса-Джонсона и аллергических реакциях, включая анафилаксию. Также были получены сообщения о случаях гепатотоксичности, включая увеличение активности ферментов печени, гипербилирубинемию, холестаз и гепатит.

В редких случаях сообщалось об оппортунистических инфекциях, включая пневмонию, вызванную Pneumocystis carinii. Очень редко сообщалось о случаях развития интерстициального пневмонита/пневмонита, миелодиспластического синдрома, метастатических злокачественных новообразований, включая миелолейкоз. Сообщалось о случаях длительной панцитопении. Возможно развитие апластической анемии, которая единичных случаях приводила к летальному исходу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженная миелосупрессия;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 3 лет (рецидивирующая или прогрессирующая злокачественная глиома) или до 18 лет (впервые выявленная мультиформная глиобластома или злокачественная меланома);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к дакарбазину.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам старше 70 лет, при выраженной почечной или печеночной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Темодал® противопоказано при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Мужчины и женщины детородного возраста во время лечения препаратом Темодал®, и, как минимум, в течение 6 мес после окончания должны использовать надежные методы контрацепции.

Из-за риска развития необратимого бесплодия на фоне лечения препаратом Темодал® пациентам мужского пола перед началом лечения в случае необходимости рекомендуется обсудить возможность криоконсервации спермы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Проведение профилактической противорвотной терапии рекомендуется перед началом комбинированного лечения (с лучевой терапией) и настоятельно рекомендуется во время адъювантной терапии впервые выявленной мультиформной глиобластомы. Если на фоне лечения препаратом Темодал® возникает тошнота или рвота при последующих приемах рекомендуется проводить противорвотную терапию.

В связи с повышенным риском развития пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii, у пациентов, получающих комбинированное лечение с лучевой терапией в течение 42 дней (вплоть до 49 дней), таким пациентам рекомендуется проведение профилактического лечения против Pneumocystis cainii. Хотя более частое развитие пневмонии, вызванной Pneumocystis carinii, ассоциируется с более продолжительными сроками лечения препаратом Темодал®, повышенную настороженность в отношении возможного развития пневмоцистной пневмонии следует проявлять в отношении всех пациентов, получающих Темодал®, особенно в сочетании с ГКС.

Фармакокинетические показатели препарата Темодал® у лиц с нормальной функцией печени и у больных с нарушением функции печени слабой или умеренной степени тяжести близко сопоставимы. Данных о применении препарата Темодал® у больных с выраженным нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) или нарушением функции почек не имеется. На основании данных изучения фармакокинетических свойств Темодала представляется маловероятным, что пациентам даже с выраженным нарушением функции печени или почек может потребоваться снижение дозы препарата. Тем не менее, при назначении препарата Темодал® таким пациентам следует проявлять осторожность.

При попадании содержимого капсулы (порошка) на кожу или слизистые оболочки необходимо промыть их большим количеством воды.

Использование в педиатрии

Клинический опыт применения препарата Темодал® при мультиформной глиобластоме у **детей до 3 лет** и при злокачественной меланоме у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** отсутствует. Имеется ограниченный опыт применения Темодала при глиоме у **детей старше 3 лет**.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению автомобилем

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как сонливость и чувство усталости, могут отрицательно влиять на способность управления транспортными средствами или выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: во время клинических исследований было изучено применение препарата в дозах 500 мг/м^2, 750 мг/м^2, 1000 мг/м^2 и 1250 мг/м^2 (суммарная доза, полученная за 5-дневный цикл лечения). Дозолимитирующей токсичностью была гематологическая токсичность, которая отмечалась при приеме любой дозы, но более выражено – при более высоких дозах. Описан случай передозировки (прием дозы 2 г/сут в течение 5 дней), в результате которой развились панцитопения, пирексия, полиорганная недостаточность и смерть. При приеме препарата более 5 дней (вплоть до 64 дней), в числе других побочных эффектов отмечалось угнетение кроветворения, осложненное или не осложненное инфекцией, в некоторых случаях длительное и выраженное, с летальным исходом.

Лечение: антидот неизвестен. Рекомендуется гематологический контроль и при необходимости – симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Совместное применение с дексаметазоном, прохлорперазином, фенитоином, карбамазепином, ондансетроном, блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов или фенобарбиталом не изменяет клиренс темозоломида.

Совместный прием с вальпроевой кислотой вызывает слабо выраженное, но статистически значимое снижение клиренса темозоломида.

Исследований, направленных на выяснение воздействия темозоломида на метаболизм и выведение других препаратов, не проводилось. В связи с тем, что темозоломид не метаболизируется в печени и слабо связывается с белками, его действие на фармакокинетику других лекарственных средств маловероятно.

Применение препарата Темодал® совместно с другими веществами, угнетающими костный мозг, может увеличить вероятность миелосупрессии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C. Не замораживать Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

ТЕНЗОТРАН (TENZOTRAN)

MOXONIDINE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
PERRIGO ISRAEL PHARMACEUTICALS Ltd. (Израиль)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, круглые.

	1 таб.
моксонидин	200 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 94.5 мг, повидон К25 – 2 мг, кросповидон – 3 мг, магния стеарат – 0.3 мг.

Состав оболочки: Опадрай Y-1-7000 (титана диоксид – 1.093 мг, гипромеллоза – 2.186 мг, макрогол 400 – 0.219 мг) – 3.498 мг, краситель железа оксид красный – 0.002 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, круглые.

	1 таб.
моксонидин	400 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 94.3 мг, повидон К25 – 2 мг, кросповидон – 3 мг, магния стеарат – 0.3 мг.

Состав оболочки: Опадрай Y-1-7000 (титана диоксид – 1.083 мг, гипромеллоза – 2.165 мг, макрогол 400 – 0.217 мг) – 3.465 мг, краситель железа оксид красный – 0.035 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

actavis
Тензотран 0,2 мг
Моксонидин
Гипотензивное средство центрального действия
28 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ТЕНОКС (TENOX)

AMLODIPINE

зарегистрировано
KRKA d.d. (Словения)
произведено
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской и риской на одной стороне.

	1 таб.
амлодипина малеат	6.42 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской и риской на одной стороне.

	1 таб.
амлодипина малеат	12.84 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

ТЕНОРОКС (TENOROX)

ATENOLOL, CHLORTALIDONE

зарегистрировано и произведено
OXFORD Laboratories Pvt. Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с линией деления на одной стороне; на изломе – однородное ядро почти белого цвета и слой оболочки белого цвета.

	1 таб.
атенолол	50 мг
хлорталидон	12.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 74.25 мг, лактоза – 46.25 мг, натрия лаурилсульфат – 1.25 мг, тальк очищенный – 5 мг, повидон – 3 мг, кремния диоксид коллоидный – 4 мг, магния стеарат – 2 мг, гидроксипропилметилцеллюлоза – 2.5 мг, титана диоксид – 1.5 мг, парафин светлый жидкий – 0.25 мг, полиэтиленгликоль-400 – 1 мг, воск пчелиный белый – 0.083 мг, воск карнаубский – 0.1666 мг.

10 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

OXFORD
ТЕНОРОКС
таблетки, покрытые оболочкой
TENOROX
28 таблеток

Таблетки, покрытые оболочкой форте белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с линией деления на одной стороне; на изломе – однородное ядро почти белого цвета и слой оболочки белого цвета.

	1 таб.
атенолол	100 мг
хлорталидон	25 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 148.5 мг, лактоза – 92.5 мг, натрия лаурилсульфат – 2.5 мг, тальк очищенный – 10 мг, повидон – 6 мг, кремния диоксид коллоидный – 8 мг, магния стеарат – 4 мг, гидроксипропилметилцеллюлоза – 5 мг, титана диоксид – 3 мг, парафин светлый жидкий – 0.5 мг, полиэтиленгликоль-400 – 2 мг, воск пчелиный белый – 0.166 мг, воск карнаубский – 0.333 мг.

10 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

OXFORD
ТЕНОРОКС
таблетки, покрытые оболочкой форте
TENOROX
28 таблеток
ПН ВТ СР ЧТ ПТ СБ ВС
ТЕНОРОКС
таблетки покрытые оболочкой форте
Каждая таблетка содержит:
Атенолол БФ 100 мг
Хлорталидон БФ 25 мг
OXFORD
ПН ВТ СР ЧТ ПТ СБ ВС

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

ТЕРАФЛЕКС® (THERAFLEX)

GLUCOSAMINE, CHONDROITINE SULFATE SODIUM

зарегистрировано и произведено
SAGMEL, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №0, прозрачные; содержимое капсул – белый или белый с желтоватым оттенком и кристаллическими включениями порошок без запаха или со слабым специфическим запахом.

	1 капс.
глюкозамина гидрохлорид	500 мг
хондроитина сульфат натрия	400 мг

Вспомогательные вещества: стеариновая кислота, магния стеарат, марганца сульфат.

Состав желатиновой капсулы: желатин.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ТЕРАФЛЕКС
ТЕРАФЛЕКС
THERAFLEX
Health Life
СОСТАВ:
глюкозамина гидрохлорид 500 мг
хондроитин сульфат натрия 400 мг
60 капсул

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор регенерации хрящевой ткани.

Глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат натрия принимают участие в биосинтезе соединительной ткани, способствуя предотвращению процессов разрушения хряща и стимулируя регенерацию ткани. Введение экзогенного глюкозамина усиливает выработку хрящевого матрикса и обеспечивает неспецифическую защиту от химического повреждения хряща. Другим возможным действием глюкозамина является защита поврежденного хряща от метаболического разрушения, вызываемого НПВС и ГКС, а также собственное умеренное противовоспалительное действие.

Хондроитина сульфат натрия служит дополнительным субстратом для образования здорового хрящевого матрикса. Стимулирует образование гиалуронана, синтез протеогликанов и коллагена типа II, а также защищает гиалуронан от ферментативного расщепления (путем подавления активности гиалуронидазы); поддерживает вязкость синовиальной жидкости, стимулирует механизмы репарации хряща и подавляет активность тех ферментов (эластаза, гиалуронидаза), которые расщепляют хрящ. При лечении остеоартрита облегчает симптомы заболевания и уменьшает потребность в НПВС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Глюкозамина гидрохлорид

Всасывание и распределение

Биодоступность глюкозамина при приеме внутрь составляет 25% (за счет эффекта "первого прохождения" через печень).

После всасывания радиоактивно меченый глюкозамин вначале обнаруживается в плазме и позднее проникает в ткани. Наибольшие концентрации обнаруживаются в печени, почках и суставном хряще. Около 30% принятой дозы длительно персистирует в костной и мышечной ткани.

Выведение

Выводится преимущественно с мочой в неизменном виде, частично с калом. $T_{1/2}$ – 68 ч.

Хондроитина сульфат

Всасывание

Биодоступность составляет около 12%. При однократном приеме внутрь в дозе 800 мг (или 400 мг 2 раза/сут) концентрация в плазме возрастает на протяжении 24 ч.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется посредством десульфирования. Выводится почками. $T_{1/2}$ – 310 мин.

ПОКАЗАНИЯ

– дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I-III степени, остеохондроз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 15 лет в течение трех первых недель препарат назначают по 1 капсуле 3 раза/сут; в последующие дни – по 1 капсуле 2 раза/сут. Продолжительность лечения – 3-6 мес. При необходимости возможно проведение повторных курсов лечения, продолжительность которых устанавливается индивидуально.

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, сонливость, бессонница.

Прочие: тахикардия, периферические отеки, боль в ногах, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность тяжелой степени;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 15 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при сахарном диабете, склонности к кровотечениям, бронхиальной астме.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные об эффективности и безопасности применения препарата Терафлекс® при беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При появлении побочных реакций со стороны пищеварительной системы дозу препарат следует уменьшить в 2 раза, а при отсутствии улучшения – отменить препарат.

Терафлекс® можно применять в составе комбинированной терапии с ГКС и НПВС.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени случаи передозировки препарата Терафлекс® не описаны. При передозировке возможны следующие *симптомы:* геморрагическая сыпь, тошнота, рвота.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Повышает абсорбцию тетрациклинов.

Уменьшает действие полусинтетических пенициллинов и хлорамфеникола.

Хондроитина сульфат усиливает действие антикоагулянтов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС (THERAFLEX ADVANCE)

GLUCOSAMINE,
CHONDROITINE SULFATE SODIUM, IBUPROFEN

зарегистрировано и произведено
SAGMEL, Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №0, непрозрачные, состоящие из голубой крышечки и белого корпуса, с надписью синего цвета "TERAFLEX ADVANCE"; содержимое капсул – неоднородный порошок белого цвета с незначительными оттенками.

	1 капс.
глюкозамина сульфат	250 мг
хондроитина сульфат натрия	200 мг
ибупрофен	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, стеариновая кислота, натрия карбоксиметилкрахмал, кросповидон, магния стеарат, кремния диоксид, повидон.

Состав желатиновой капсулы: желатин, титана диоксид, FD&C Голубой №1 Лак.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

60 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

120 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ТЕРАФЛЕКС Адванс
THERAFLEX
ТЕРАФЛЕКС Адванс
THERAFLEX
Health Life
60 капсул
ТЕРАФЛЕКС Адванс
THERAFLEX
Health Life
60 капсул

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, стимулирующий процесс регенерации хрящевой ткани, с противовоспалительным действием. Терафлекс® Адванс представляет собой комбинированный препарат, содержащий в качестве активных компонентов хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат и ибупрофен.

Хондроитина сульфат натрия участвует в построении и восстановлении хрящевой ткани, защищает ее от разрушения и улучшает подвижность суставов.

Глюкозамина сульфат активирует синтез протеогликанов, гиалуроновой, хондроитинсерной кислот и других веществ, входящих в состав суставных оболочек, внутрисуставной жидкости и хрящевой ткани.

Ибупрофен является производным пропионовой кислоты и оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие за счет неизбирательной блокады ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Содержащиеся в препарате глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат потенцируют анальгезирующее действие ибупрофена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Глюкозамина сульфат

Всасывание

Биодоступность глюкозамина при приеме внутрь составляет 25% (за счет эффекта "первого прохождения" через печень), наибольшие концентрации обнаруживаются в печени, почках и суставном хряще. Около 30% принятой дозы длительно персистирует в костной и мышечной ткани.

Выведение

Выводится преимущественно с мочой в неизменном виде, частично с калом. $T_{1/2}$ – 68 ч.

Хондроитина сульфат

Всасывание

Более 70 % хондроитина сульфата всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет около 13%. При однократном приеме внутрь терапевтической дозы C_{max} в плазме достигается через 3-4 ч, в синовиальной жидкости – через 4-5 ч.

Распределение и выведение

Абсорбированный из ЖКТ препарат накапливается в синовиальной жидкости. Выводится почками.

Ибупрофен

Всасывание и распределение

Ибупрофен хорошо абсорбируется из желудка. C_{max} в плазме достигается через 1 ч. Ибупрофен приблизительно на 99% связывается с белками плазмы. Медленно распределяется в синовиальной жидкости и выводится из нее более медленно, чем из плазмы.

Метаболизм

Ибупрофен подвергается метаболизму в печени, главным образом, путем гидроксилирования и карбоксилирования изобутиловой группы. В метаболизме препарата принимает участие изофермент CYP2C9. После абсорбции около 60% фармакологически неактивной R-формы ибупрофена медленно трансформируется в активную S-форму.

Выведение

Ибупрофен имеет двухфазную кинетику выведения. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 2-3 ч. До 90% дозы может быть обнаружено в моче в виде метаболитов и их конъюгатов. Менее 1% экскретируется в неизмененном виде с мочой и, в меньшей степени, с желчью. Ибупрофен полностью выводится за 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- остеоартроз крупных суставов;
- остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым назначают по 2 капсулы 3 раза/сут после приема пищи. Капсулы принимают внутрь, запивая небольшим количеством воды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 недель. Дальнейшее использование препарата следует согласовывать с врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата Терафлекс® Адванс *возможны* тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции. Эти реакции исчезают после отмены препарата.

Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с входящим в состав препарата ибупрофеном. При использовании препаратов ибупрофена в более высоких дозах, чем содержится в препарате Терафлекс® Адванс, могут встречаться следующие нежелательные явления.

Со стороны пищеварительной системы: НПВП-гастропатия (абдоминальные боли, тошнота, рвота, изжога, снижение аппетита, диарея, метеоризм, запор; редко – изъязвления слизистой ЖКТ, которые в ряде случаев осложняются перфорацией и кровотечениями); раздражение или сухость слизистой оболочки ротовой полости, боль во рту, изъязвление слизистой оболочки десен, афтозный стоматит, панкреатит, гепатит, повышение активности трансаминаз.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, бессонница, тревожность, нервозность, раздражительность, психомоторное возбуждение, сонливость, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации; редко – асептический менингит (чаще у пациентов с аутоиммунными заболеваниями).

Со стороны органов чувств: нарушения слуха (снижение слуха, звон или шум в ушах), нарушения зрения (токсическое поражение зрительного нерва, неясность зрения или двоение, скотома, сухость и раздражение глаз, отек конъюнктивы и век аллергического генеза).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, тахикардия, повышение АД.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, аллергический нефрит, нефротический синдром (отеки), полиурия, цистит.

Со стороны системы кроветворения: анемия (в т.ч. гемолитическая, апластическая), тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, лейкопения, возможно снижение гемоглобина или гематокрита.

Со стороны свертывающей системы крови: возможно увеличение времени кровотечения.

Аллергические реакции: кожная сыпь (обычно эритематозная), крапивница, кожный зуд, отек Квинке, анафилактоидные реакции, анафилактический шок, бронхоспазм или диспноэ, лихорадка, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), эозинофилия, аллергический ринит.

Лабораторные показатели: возможно снижение концентрации глюкозы в сыворотке, снижение КК, увеличение сывороточного креатинина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эрозивно-язвенные заболевания органов ЖКТ (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит);
- "аспириновая" астма;
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в т.ч. гипокоагуляция);
- геморрагические диатезы;
- желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата;
- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВС в анамнезе.

С *осторожностью* следует назначать препарат при сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, циррозе печени с портальной гипертензией, печеночной и/или почечной недостаточности, нефротическом синдроме, гипербилирубинемии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), гастрите, энтерите, колите, заболеваниях крови неясной этиологии (лейкопения и анемия), бронхиальной астме, сахарном диабете, а также пациентам пожилого возраста. При непереносимости морепродуктов (креветки, моллюски) вероятность развития аллергических реакций на препарат возрастает.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время длительного лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек.

При появлении симптомов гастропатии показан тщательный контроль, включающий проведение эзофагогастродуоденоскопии, анализ крови с определением гемоглобина, гематокрита, анализ кала на скрытую кровь.

При необходимости одновременного приема дополнительных НПВС и анальгезирующих препаратов врачу следует учитывать наличие в препарате ибупрофена. При необходимости длительного приема дополнительных НПВС следует использовать препарат Терафлекс®, который не содержит ибупрофен.

При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования.

В период лечения не рекомендуется прием алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам следует воздерживаться от видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрой психической и двигательной реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы (связанные с ибупрофеном): абдоминальные боли, тошнота, рвота, заторможенность, сонливость, депрессия, головная боль, шум в ушах, метаболический ацидоз, кома, острая почечная недостаточность, снижение АД, гиперкалиемия, брадикардия, тахикардия, фибрилляция предсердий, остановка дыхания.

Лечение: промывание желудка (эффективно только в течение 1 ч после приема), активированный уголь, щелочное питье, форсированный диурез, симптоматическая терапия (коррекция кислотно-основного состояния, АД).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Индукторы микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов, повышая риск развития тяжелых гепатотоксических реакций.

Ингибиторы микросомального окисления снижают риск гепатотоксического действия.

Препарат уменьшает гипотензивное действие вазодилататоров (в т.ч. блокаторов медленных кальциевых каналов и ингибиторов АПФ).

Препарат уменьшает натрийуретическую и диуретическую активность фуросемида и гидрохлоротиазида.

Снижает эффективность урикозурических лекарственных препаратов.

Усиливает действие непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков (повышение риска появления геморрагических осложнений).

Усиливает ульцерогенное действие (с развитием кровотечения) ГКС, НПВС, колхицина, эстрогенов, этанола.

Усиливает эффект пероральных гипогликемических лекарственных средств и инсулина.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию ибупрофена.

Увеличивает концентрацию в крови дигоксина, препаратов лития и метотрексата.

Кофеин усиливает анальгезирующий эффект препарата Терафлекс® Адванс.

При одновременном назначении ибупрофен снижает противовоспалительное и антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты (возможно повышение частоты развития острой коронарной недостаточности у пациентов, получающих в качестве ангиагрегантного средства малые дозы ацетилсалициловой кислоты после начала приема ибупрофена).

При назначении с антикоагулянтными и тромболитическими лекарственными препаратами (альтеплазой, стрептокиназой, урокиназой) одновременно повышается риск развития кровотечений.

Цефамандол, цефоперазон, цефотетан, вальпроевая кислота, пликамицин увеличивают частоту развития гипопротромбинемии.

Миелотоксичные лекарственные средства усиливают проявления гематотоксичности.

Циклоспорин и препараты золота усиливают влияние ибупрофена на синтез простагландинов в почках, что проявляется повышением нефротоксичности. Ибупрофен повышает плазменную концентрацию циклоспорина и вероятность развития его гепатотоксических эффектов.

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, снижают выведение и повышают плазменную концентрацию ибупрофена.

В связи с содержанием в препарате глюкозамина сульфата возможно уменьшение эффективности гипогликемических препаратов, доксорубицина, тенипозида, этопозида.

Глюкозамина сульфат повышает абсорбцию тетрациклинов, уменьшает действие полусинтетических пенициллинов, хлорамфеникола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

ТЕРБИЗИЛ® (TERBISIL®)

TERBINAFINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой "250" – на другой.

	1 таб.
тербинафина гидрохлорид	281.25 мг,
что соответствует содержанию тербинафина	250 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 3.9 мг, магния стеарат – 3.9 мг, гипромеллоза – 11.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 44.4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 44.85 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ТЕРБИЗИЛ® (TERBISIL®) для наружного применения

TERBINAFINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 1%*** белого или почти белого цвета, с легким запахом миндаля, легко смываемый водой.

	1 г
тербинафин	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, бензиловый спирт, сорбитана моностеарат, цетилпальмитат, цетиловый спирт, цетостеариловый спирт (цетиловый спирт 60%, стеариловый спирт 40%), полисорбат 60, изопропил миристат, вода очищенная.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ТЕРБИНАФИН (TERBINAFINE)

TERBINAFINE

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 1%*** белого цвета, однородный, со слабым характерным запахом.

	1 г
тербинафина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: спирт бензиловый, полисорбат 60 (твин 60), сорбитана моностеарат, цетиловый спирт, изопропилмиристат, цетилпальмитат, натрия гидроксид, вода очищенная.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ТЕРИЗИДОН (TERIZIDON)

TERIZIDONE

зарегистрировано
RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
произведено
FATOL ARZNEIMITTEL
subsidiary of RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, непрозрачные, светло-зеленого цвета, размер №0; содержимое капсул – порошок от белого до слегка желтоватого цвета.

	1 капс.
теризидон	250 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, коповидон – 5 мг, тальк – 37.5 мг, магния стеарат – 7.5 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 81.33 мг, титана диоксид (E171) – 2.29 мг, индигокармин (индиготин) (E132) – 0.03 мг, железа (III) оксид (E172) – 0.14 мг, вода очищенная – 14.21 мг.

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (50) – пачки картонные.
50 шт. – контейнеры полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ТЕСТИС КОМПОЗИТУМ (TESTIS COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м и п/к введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Testis suis (тестис суис) D4	22 мкл
Embryo totalis suis (эмбрио тоталис суис) D8	22 мкл
Glandula suprarenalis suis (гландула супреналис суис) D13	22 мкл
Kalium picrinicum (калиум пикриникум) D6	22 мкл
Ginseng (гинсенг) D4	22 мкл
Damiana (дамиана) D8	22 мкл
Caladium seguinum (каладиум сегуинум) D6	22 мкл
Cor suis (кор суис) D8	22 мкл
Cortisonum aceticum (кортизонум ацетатикум) D13	22 мкл
Vitex agnus-castus (витек агнус-кастус) D6	22 мкл
Selenium (селениум) D10	22 мкл
Strychninum phosphoricum (стрихнинум фосфорикум) D6	22 мкл
Cantharis (кантарис) D8	22 мкл
Curare (кураре) D8	22 мкл
Conium maculatum (кониум макулатум) D28	22 мкл
Lycopodium clavatum (ликоподиум клаватум) D28	22 мкл
Phosphorus (фосфорус) D8	22 мкл
Diencephalon suis (диенцефалон суис) D10	22 мкл
Magnesium phosphoricum (магнезиум фосфорикум) D10	22 мкл
Ferrum phosphoricum (феррум фосфорикум) D10	22 мкл
Manganum phosphoricum (манганум фосфорикум) D8	22 мкл
Zincum metallicum (цинкум металликум) D10	22 мкл
Acidum ascorbicum (ацидум аскорбикум) D6	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

ТИАПРИДАЛ® (TIAPRIDAL®)

TIAPRIDE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или кремовато-белого цвета, круглые, плоские, со скошенными с обеих сторон краями, с крестообразной риской на одной стороне и гравировкой "Т100" – на другой; без запаха или со слабым запахом.

	1 таб.
тиаприда гидрохлорид	111.1 мг,
что соответствует содержанию тиаприда	100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 30 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 14 мг, повидон – 11 мг, кремния диоксид коллоидный водный – 10.5 мг, магния стеарат – 3.4 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения бесцветный или практически бесцветный, прозрачный.

	1 мл	**1 амп.**
тиаприда гидрохлорид	55.55 мг	111.1 мг,
что соответствует содержанию тиаприда	50 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 5 мг, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы бесцветного стекла с точкой разлома и двумя маркировочными кольцами в верхней части ампулы (6) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (2) – пачки картонные.

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

ТИЕНАМ® (TIENAM)

IMIPENEM, CILASTATIN

зарегистрировано
MERCK SHARP & DOHME B.V. (Нидерланды)
произведено
MERCK SHARP & DOHME B.V. (Нидерланды)
или ОРТАТ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления раствора для инфузий от белого до светло-желтого цвета.

	1 фл.
имипенем	500 мг
циластатин натрия	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 20 мг.

Флаконы стеклянные вместимостью 20 мл (10) – поддоны пластиковые.

Флаконы стеклянные вместимостью 20 мл (25) – пачки картонные.

Флаконы стеклянные вместимостью 115 мл (5) в комплекте с соединительными трубками (5 шт.) – коробки картонные.

☆ТИЗЕРЦИН® (TISERCIN®)

LEVOMEPROMAZINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглые, слегка двояковыпуклые, без запаха.

	1 таб.
левомепромазина гидромалеат	33.8 мг,
что соответствует содержанию левомепромазина	25 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 1 мг, натрия крахмала гликолат – 2 мг, повидон – 8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 10 мг, крахмал картофельный – 15.2 мг, лактоза – 40 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 0.758 мг, гипромеллоза – 2.632 мг, диметикон – 0.355 мг, магния стеарат – 0.255 мг.

50 шт. – флаконы коричневого стекла с ПЭ крышкой, с контролем первого вскрытия и амортизатором-гармошкой (1) – пачки картонные.

Раствор для инфузий и в/м введения бесцветный или слегка окрашенный, прозрачный, с характерным запахом.

	1 мл
левомепромазин	25 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 9 мг, монотиоглицерол – 7.5 мг, натрия хлорид – 6 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы из бесцветного стекла типа I (5), с красным и синим кодовыми кольцами и с точкой излома – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Тизерцин®
Левомепромазин
25 мг
50 таблеток покрытых оболочкой
EGIS
Тизерцин®
Левомепромазин
25 мг
50 таблеток покрытых оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотический препарат (нейролептик) фенотиазинового ряда. Оказывает антипсихотическое, седативное (снотворное), анальгезирующее, умеренное противорвотное, гипотермическое, умеренное антигистаминное и м-холиноблокирующее действие. Вызывает снижение АД.

Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D_2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы.

Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие – блокадой допаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие – блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса.

Экстрапирамидные побочные эффекты у левомепромазина менее выражены, чем у "классических" нейролептиков. Левомепромазин повышает болевой порог. Благодаря способности усиливать эффекты анальгетиков, средств для общей анестезии и антигистаминных препаратов этот препарат можно использовать для вспомогательной терапии при остром и хроническом болевом синдроме.

Максимальный анальгетический эффект развивается в течение 20-40 мин после в/м введения и длится примерно 4 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь C_{max} в плазме крови достигается через 1-3 ч.

После в/м введения C_{max} в плазме крови достигается через 30-90 мин.

Распределение

Проникает через гистогематические барьеры, включая ГЭБ, распределяется в органах и тканях.

Метаболизм

Левомепромазин быстро метаболизируется в печени путем деметилирования с образованием сульфатных и глюкуронидных конъюгатов, которые выводятся с мочой. Метаболит, образующийся в результате деметилирования (N-дезметиломоно-метотримепразин), обладает фармакологической активностью, остальные метаболиты неактивны.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 15-30 ч.

Небольшая часть введенной дозы (1%) выводится в неизменном виде с мочой и калом.

ПОКАЗАНИЯ

- психомоторное возбуждение различной этиологии: при шизофрении (острой и хронической), при биполярных расстройствах, при психозах (включая сенильные и интоксикационные), при олигофрении, при эпилепсии;
- другие психические расстройства, протекающие с ажитацией, тревогой, паникой, фобиями, стойкой бессонницей;
- усиление действия анальгетиков, средств для общей анестезии, блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов;
- болевой синдром (невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, опоясывающий лишай).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь назначают, начиная с дозы 25-50 мг/сут в несколько приемов (максимальную часть суточной дозы следует назначать перед сном), ежедневно увеличивая ее на 25-50 мг до улучшения состояния больного. У резистентных к другим нейролептикам больных суточную дозу можно увеличивать быстрее, повышая ее на 50-75 мг/сут. Средние суточные дозы составляют 200-300 мг.

После улучшения состояния пациента дозу следует снизить до поддерживающей, величина которой определяется индивидуально.

В *амбулаторной практике больным с невротическими расстройствами* препарат назначают в суточной дозе 12.5-50 мг (1/2-2 таб.).

Парентерально препарат вводят при отсутствии возможности его приема внутрь. Суточная доза составляет 75-100 мг, разделенная на 2-3 инъекции, в условиях постельного режима под контролем АД и пульса. При необходимости суточную дозу увеличивают до 200-250 мг.

Вводят в/м (глубоко) или в/в капельно.

Для введения в виде в/в капельной инфузии Тизерцин® (50-100 мг) следует разбавить в 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы (глюкозы) и вводить медленно через капельницу.

Клинического опыта по парентеральному применению препарата у **детей в возрасте до 12 лет** недостаточно. При наличии строгих показаний детям старше 12 лет рекомендованы дозы 0.35-3 мг/кг массы тела/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, ортостатическая гипотензия (с сопутствующими слабостью, головокружением и потерей сознания), синдром Адамса-Стокса, тахикардия, удлинение интервала QT (аритмогенный эффект, аритмия типа "пируэт"). При приеме нейролептиков фенотиазинового ряда отмечены случаи внезапной смерти (возможно вызванные кардиологическими причинами).

Со стороны системы кроветворения: панцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: сонливость, головокружение, повышенная утомляемость, спутанность сознания, невнятность речи, зрительные галлюцинации, кататония, нарушение ориентации, экстрапирамидные симптомы с преобладанием акинето-гипотонического синдрома (дискинезия, дистония, паркинсонизм, опистотонус, гиперрефлексия), эпилептические припадки, повышение внутричерепного давления, ЗНС.

Со стороны обмена веществ: снижение массы тела, галакторея, нарушения менструального цикла, масталгия. Сообщалось о возникновении аденомы гипофиза у некоторых пациентов, получающих производные фенотиазина, однако для установления причинно-следственной связи между применением этих препаратов и развитием опухоли необходимы дополнительные исследования.

Со стороны репродуктивной и мочевыделительной системы: затрудненное мочеиспускание, обесцвечивание мочи, нарушение сокращений маточной мускулатуры.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, неприятные ощущения в животе, тошнота, рвота, запор, поражение печени (желтуха, холестаз).

Со стороны кожных покровов: фотосенсибилизация, эритема, гиперпигментация.

Со стороны органа зрения: отложения в хрусталике и роговице, пигментная ретинопатия.

Аллергические реакции: отек гортани, периферические отеки, анафилактоидные реакции, бронхоспазм, крапивница, эксфолиативный дерматит.

Прочие: гипертермия (может быть первым признаком ЗНС), боль и отек в местах инъекций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременный прием антигипертензивных средств;
- передозировка средств, оказывающих угнетающее действие на ЦНС (алкоголь, общие анестетики, снотворные);
- закрытоугольная глаукома;
- задержка мочи;
- болезнь Паркинсона;
- рассеянный склероз;
- миастения;
- гемиплегия;
- хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- выраженная почечная недостаточность;
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная артериальная гипотензия;
- угнетение костномозгового кроветворения (гранулоцитопения);
- порфирия;
- лактация;
- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к левомепромазину и другим фенотиазинам.

С *осторожностью* применяют при эпилепсии, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, особенно в пожилом возрасте (нарушения проводимости сердечной мышцы, аритмии, синдром врожденного удлинения интервала QT).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат не следует применять при беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения Тизерцина в период лактации не проводилось. Левомепромазин выделяется с грудным молоком. Учитывая эти факты, применение препарата при грудном вскармливании противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение препарата следует прекратить в случае возникновения аллергических реакций.

Одновременное применение со средствами, угнетающими ЦНС, ингибиторами МАО и м-холиноблокаторами требует особой осторожности.

Следует с особой осторожностью назначать препарат пациентам с нарушениями функции печени и/или почек.

Пожилые пациенты имеют предрасположенность к ортостатической гипотензии, а также м-холиноблокирующему и седативному действию фенотиазинов. Кроме того, у них особенно часто возникают экстрапирамидные побочные эффекты. Поэтому лечение этих пациентов следует начинать с низких доз с постепенным их повышением.

У пожилых людей с деменцией, которых лечили антипсихотиками, наблюдалось небольшое повышение риска смертности. Данных недостаточно для определения точной величины риска, как неизвестна и причина этого повышенного риска. Не следует применять Тизерцин® для лечения нарушений поведения, связанных с деменцией. Во избежание развития ортостатической гипотензии пациент должен лежать в течение получаса после введения первой дозы. Если после введения препарата возникает головокружение, следует соблюдать постельный режим после введения каждой дозы до исчезновения головокружения.

В случаях парентерального введения препарата Тизерцин® следует, при необходимости, чередовать места инъекций, поскольку препарат может вызывать местное раздражение и поражение ткани.

Необходимо также соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам (особенно пожилым), имеющим в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, больным с застойной сердечной недостаточностью, нарушениями проводимости, аритмией, синдромом врожденного удлиненного интервала QT. До начала лечения препаратом Тизерцин® необходимо провести ЭКГ чтобы исключить любое сердечно-сосудистое расстройство, которое может служить противопоказанием к применению препарата.

Имеются сообщения об удлинении интервала QT, возникновении аритмии и, очень редко, аритмии типа "пируэт" при терапии фенотиазинами.

При возникновении гипертермии во время терапии антипсихотиками следует исключить возможность ЗНС. Этот синдром, представляющий потенциальную угрозу жизни, характеризуется следующими симптомами: мышечная ригидность, гипертермия, спутанность сознания, нарушение функции вегетативной нервной системы (нестабильное АД, тахикардия, аритмия, повышенное потоотделение), кататония, повышение активности КФК, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При их возникновении, а также если во время лечения возникнет гипертермия неясной этиологии без остальных клинических симптомов ЗНС, применение препарата Тизерцин® следует немедленно прекратить.

После внезапной отмены препарата, применяемого в высоких дозах или длительно, возможно появление: тошноты, рвоты, головной боли, тремора, повышенного потоотделения, тахикардии, бессонницы и беспокойства, а также развития толерантности к седативному действию производных фенотиазина и перекрестная толерантность к различным антипсихотическим средствам. По этой причине отмену препарата следует всегда производить постепенно.

Многие антипсихотические средства, в т.ч. левомепромазин, могут снижать порог судорожной готовности и вызывать эпилептиформные изменения ЭЭГ. По этой причине при титровании дозы препарата Тизерцин® всем больным эпилепсией необходимо обеспечить тщательное клиническое наблюдение и контроль ЭЭГ.

Развитие холестатической желтухи зависит от индивидуальной чувствительности пациента и полностью исчезает после прекращения применения препарата. Поэтому при длительном лечении требуется регулярный контроль функции печени.

У некоторых пациентов, получающих фенотиазины, отмечались агранулоцитоз и лейкопения. Несмотря на редкость таких случаев, при долгосрочной терапии левомепромазином необходимо регулярно проводить контроль лейкоцитарной формулы крови.

Во время лечения и до прекращения действия препарата (в течение 4-5 дней после отмены препарата) запрещается потребление алкоголя.

До начала и во время лечения рекомендуется регулярно контролировать следующие показатели: артериальное давление, функцию печени (особенно у пациентов с заболеваниями печени), лейкоцитарную формулу крови, ЭКГ (при сердечно-сосудистых заболеваниях и у пожилых пациентов), концентрацию калия в сыворотке крови. Необходим периодический контроль уровня электролитов в крови и его коррекция (особенно при планировании долгосрочной терапии).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения (в течение периода, длительность которого зависит от реакции пациента) запрещается управление автомобилем и выполнение работ, связанных с повышенным риском несчастных случаев. В последующем строгость запрета определяется индивидуально для каждого пациента.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: снижение АД, гипертермия, нарушения проводимости в сердечной мышце (удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа "пируэт", AV-блокада), угнетение сознания различной степени выраженности (вплоть до комы), экстрапирамидные симптомы, седативный эффект, эпилептические припадки, ЗНС.

Лечение: рекомендуется контролировать кислотно-щелочной баланс, баланс жидкости и электролитов, функцию почек, объем мочи, активность печеночных ферментов, показания ЭКГ, а у пациентов с ЗНС – дополнительно уровень сывороточной КФК и температуру тела. Симптоматическое лечение должно проводиться на основании результатов оценки вышеперечисленных параметров. В случае снижения АД показано в/в введение жидкости, положение Тренделенбурга, применение допамина и/или норадреналина. Ввиду проаритмогенного эффекта левомепромазина необходимо обеспечить условия для реанимации, а при введении допамина и/или норадреналина – проведение ЭКГ. При передозировке нейролептиков не рекомендуется использовать адреналин. Следует также избегать применения лидокаина и, по возможности, аритмических препаратов длительного действия. Для устранения судорог используют диазепам или, при рецидивах судорожных приступов, фенитоин. При возникновении рабдомиолиза назначают маннитол. Специфический антидот отсутствует. Принудительное мочеиспускание, гемодиализ и гемоперфузия неэффективны.

Не рекомендуется вызывать рвоту, поскольку перемежающиеся эпилептические судороги, дистонические реакции мышц головы и шеи могут привести к попаданию рвотных масс в дыхательные пути. Промывание желудка, наряду с контролем жизненно важных показателей, показано даже спустя 12 ч после приема препарата, поскольку его естественное выведение замедленно вследствие м-холиноблокирующего действия левомепромазина. Дополнительное уменьшение всасывания препарата достигается применением активированного угля и слабительных.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Следует избегать одновременного применения левомепромазина и следующих средств

- гипотензивных препаратов из-за риска выраженного снижения АД;
- ингибиторов МАО, т.к. возможно увеличение продолжительности действия левомепромазина и усиления тяжести его побочных эффектов.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении со следующими средствами

Средства с м-холиноблокирующей активностью (трициклические антидепрессанты; блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов; некоторые антипаркинсонические средства; атропин, скополамин, суксаметоний) усиливают м-холиноблокирующее действие левмепромазина (паралитическая кишечная непроходимость, задержка мочи, глаукома). При одновременном применении со скополамином наблюдались экстрапирамидные побочные эффекты.

Средства, угнетающие ЦНС (опиоидные анальгетики, средства для общей анестезии, анксиолитики, седативные и снотворные средства, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты), усиливают угнетающее действие левомепромазина на ЦНС.

Средства, стимулирующие ЦНС (например, производные амфетамина): левомепромазин снижает их психостимулирующий эффект.

Леводопа: левомепромазин ослабляет эффект леводопы.

Пероральные гипогликемические средства: при одновременном применении с левомепромазином снижается их эффективность, что требует коррекции дозы.

Средства, удлиняющие интервал QT (некоторые противоаритмические препараты, антибиотики из группы макролидов, некоторые противогрибковые производные азола, цизаприд, некоторые антидепрессанты, некоторые антигистаминные препараты, а также диуретики, снижающие концентрацию калия в крови), усиливают риск удлинения интервала QT и, следовательно, повышают риск аритмии.

Препараты, вызывающие фотосенсибилизацию, при одновременном применении с левомепромазином, увеличивают вероятность возникновения фотосенсибилизации.

Этанол усиливает торможение ЦНС и повышает вероятность возникновения экстрапирамидных побочных эффектов при одновременном применении с левомепромазином.

Антацидные средства снижают всасываемость в желудочно-кишечном тракте (левомепромазин следует назначать за 1 ч до или через 4 ч после приема антацидных средств).

Лекарственные препараты, угнетающие костномозговое кроветворение, увеличивают риск миелосупрессии.

Дилевалол, подобно левомепромазину, ингибирует обмен веществ, что приводит к взаимному усилению действия обоих лекарственных средств. В случае их одновременного применения может потребоваться уменьшение дозировок одного или обоих препаратов. Не исключено аналогичное взаимодействие с другими бета-адреноблокаторами.

Левомепромазин и его негидроксилированные метаболиты являются мощными ингибиторами CYP2D6. Совместное применение левомепромазина с лекарственными препаратами, метаболизирующимися главным образом при помощи CYP2D6, может привести к повышению концентрации этих препаратов, что может увеличить нежелательные эффекты этих препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат относится к списку №1 сильнодействующих веществ Постоянного комитета по контролю наркотиков МЗ РФ.

Препарат в форме таблеток, покрытых оболочкой, следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 5 лет.

Препарат в форме раствора для инфузий и инъекций следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ТИЗИН® АЛЕРДЖИ (TYZINE® ALERGY)

LEVOCABASTINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный дозированный*** 50 мкг/доза, в виде однородной суспензии белого цвета.

	1 мл
левокабастина гидрохлорид	540 мкг,
что соответствует содержанию левокабастина	500 мкг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 48.26 мкл, натрия гидрофосфат – 8.66 мг, натрия гидрофосфата моногидрат – 5.38 мг, гипромеллоза (2910 5 мПа.с) – 2.5 мг, полисорбат 80 – 1 мг, бензалкония хлорид – 150 мкг (в виде 50% раствора – 30 мкл), динатрия эдетат – 150 мкг, вода для инъекций – до 1 мл.

10 мл (100 доз) – флаконы из полиэтилена высокой плотности с распылителем и защитным колпачком из полиэтилена низкой плотности (1) – пачки картонные.

Тизин
АЛЕРДЖИ
ДЕЙСТВУЕТ В ТЕЧЕНИЕ 12 ЧАСОВ
спрей
10 мл
Тизин
АЛЕРДЖИ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоаллергический препарат, селективный блокатор гистаминовых H_1-рецепторов продолжительного действия. После интраназального применения Тизин® Алерджи устраняет симптомы аллергического ринита: выделения из носа, чиханье, зуд в носовой полости.

Местный эффект наступает в течение 5 мин. Действие продолжается до 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При каждом интраназальном введении из расчета 50 мкг/доза абсорбируется примерно 30-40 мкг левокабастина. C_{max} левокабастина в плазме крови достигается примерно через 3 ч после интраназального применения.

Связывание левокабастина с белками плазмы крови составляет приблизительно 55%.

Метаболизм и выведение

Основной метаболит левокабастина, ацилглюкуронид, образуется при глюкуронизации, которая является основным путем образования метаболитов.

$T_{1/2}$ левокабастина составляет около 35-40 ч. Выводится почками преимущественно в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическая терапия сезонных и круглогодичных аллергических ринитов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят интраназально **взрослым и детям старше 6 лет** по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 2 раза/сут. Применение препарата следует продолжать до устранения симптомов. При более выраженных симптомах препарат можно применять 3-4 раза/сут.

Пациента следует предупредить о необходимости очистить носовую полость перед использованием спрея и сделать вдох через нос во время введения.

Перед первым применением снять защитный колпачок и несколько раз нажать на распылительную насадку до появления облачка "тумана". Флакон готов к дальнейшему использованию. Препарат вдыхать через нос.

Перед каждым применением встряхивать флакон.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления, которые отмечались у ≥1% пациентов в ходе клинических исследований

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Со стороны нервной системы: головная боль, сонливость, головокружение.

Со стороны дыхательной системы: боль в глотке и гортани, носовое кровотечение, кашель.

Прочие: усталость, боль в месте введения.

Побочные реакции, которые отмечались у <1% пациентов в ходе клинических исследований

Со стороны дыхательной системы: кратковременное местное раздражение.

Прочие: раздражение, боль, сухость, жжение, дискомфорт в месте введения.

Постмаркетинговые данные

Определение частоты побочных реакций: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции.

Со стороны дыхательной системы: редко – отек слизистой оболочки носа; нечасто – одышка; частота неизвестна – бронхоспазм.

Прочие: нечасто – недомогание; частота неизвестна – отек век.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 6 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с нарушением функции почек и пациентам пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Достоверные данные по применению назального спрея Тизин® Алерджи у беременных женщин отсутствуют. Поэтому препарат не должен применяться при беременности за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

Основываясь на определении концентрации левокабастина в слюне и грудном молоке кормящих женщин, которые однократно получали внутрь 0.5 мг левокабастина, ожидается, что примерно 0.6% общей интраназальной дозы левокабастина может поступать в организм ребенка во время грудного вскармливания. Вследствие ограниченного числа клинических и экспериментальных данных рекомендуется соблюдать осторожность при применении назального спрея Тизин® Алерджи у кормящих женщин. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат в рекомендованной дозе обычно не оказывает клинически выраженного седативного эффекта и не снижает быстроту реакции по сравнению с плацебо. В случае возникновения сонливости при применении препарата не следует заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Правила утилизации препарата

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщений по поводу передозировки левокабастина не поступало.

Симптомы: при случайном приеме внутрь возможно снижение АД, тахикардия, небольшой седативный эффект.

Лечение: в случае приема внутрь пациенту следует выпить большое количество жидкости, чтобы ускорить выделение левокабастина почками.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействия с этанолом в клинических исследованиях не отмечалось. Также не было отмечено усиления действия диазепама или этанола при применении назального спрея Тизин® Алерджи в обычных дозах.

Одновременное применение ингибиторов изоферментов CYP3A4 кетоконазола или эритромицина не влияло на фармакокинетику левокабастина при интраназальном введении.

Возможное местное взаимодействие с другими интраназальными препаратами изучено недостаточно, за исключением взаимодействия с оксиметазолином, который способен транзиторно снижать абсорбцию левокабастина при интраназальном введении.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

ТИЗИН® КСИЛО (TYZINE® XYLO)

XYLOMETAZOLINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
FAMAR ORLEANS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный дозированный 0.05%*** в виде прозрачного, бесцветного раствора, без запаха или со слабым характерным запахом.

	1 мл	**1 доза**
ксилометазолина гидрохлорид	500 мкг	35 мкг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 200 мкг, сорбитол 70% – 20 мг, натрия хлорид – 4.16 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 3.38 мг, динатрия гидрофосфата дигидрат – 2.08 мг, динатрия эдетат – 1 мг, вода очищенная – достаточное количество.

10 мл (не менее 140 доз) – флаконы коричневого гидролитического стекла (класс III) (1) с дозирующим устройством и полиэтиленовой навинчиваемой крышкой типа "pull-off" – пачки картонные.

✧ ***Спрей назальный дозированный 0.1%*** в виде прозрачного, бесцветного раствора, без запаха или со слабым характерным запахом.

	1 мл	**1 доза**
ксилометазолина гидрохлорид	1 мг	140 мкг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 200 мкг, сорбитол 70% – 20 мг, натрия хлорид – 4.16 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 3.38 мг, динатрия гидрофосфата дигидрат – 2.08 мг, динатрия эдетат – 1 мг, вода очищенная – достаточное количество.

10 мл (не менее 70 доз) – флаконы коричневого гидролитического стекла (класс III) (1) с дозирующим устройством и полиэтиленовой навинчиваемой крышкой типа "pull-off" – пачки картонные.

ТИЗИН® КСИЛО БИО (TYZINE® XYLO BIO)

XYLOMETAZOLINE

зарегистрировано
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО (Россия)
произведено
URSAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный дозированный 0.05%*** в виде прозрачного или слегка опалесцирующего раствора, бесцветного или слегка желтоватого цвета.

	1 мл
ксилометазолина гидрохлорид	0.5 мг

Вспомогательные вещества: глицерол, сорбитол, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, натрия фосфата дигидрат, натрия гиалуронат, вода очищенная.

10 мл (не менее 140 доз) – флаконы из полиэтилена высокой плотности с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

✧ ***Спрей назальный дозированный 0.1%*** в виде прозрачного или слегка опалесцирующего раствора, бесцветного или слегка желтоватого цвета.

	1 мл
ксилометазолина гидрохлорид	1 мг

Вспомогательные вещества: глицерол, сорбитол, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия хлорид, натрия фосфата дигидрат, натрия гиалуронат, вода очищенная.

10 мл (не менее 140 доз) – флаконы из полиэтилена высокой плотности с дозирующим устройством (1) – пачки картонные.

Тизин
КСИЛО БИО
Ксилометазолин 0,05%
Без консервантов
Увлажняющее действие
спрей
Для ДЕТЕЙ
10 мл
Тизин

Тизин
КСИЛО БИО
Ксилометазолин 0,1%
Без консервантов
Увлажняющее действие
спрей
Для ВЗРОСЛЫХ и детей старше 6 лет
10 мл
Тизин

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоконгестивное средство, вазоконстриктор. Ксилометазолин (производное имидазола) – альфа-адреномиметик, сужает кровеносные сосуды слизистой оболочки полости носа, устраняя отек и гиперемию слизистой оболочки. Облегчает носовое дыхание при ринитах. Гиалуроновая кислота, входящая в состав препарата, оказывает увлажняющий эффект при ее использовании в назальных лекарственных средствах за счет способности поддерживать слизистые оболочки в увлажненном состоянии и создает оптимальные условия для восстановительных процессов.

Действие обычно развивается в течение 5-10 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При местном применении практически не абсорбируется, концентрации в плазме настолько малы, что их невозможно определить современными аналитическими методами.

У человека фармакокинетические исследования не проводились.

ПОКАЗАНИЯ

- уменьшение отечности слизистой оболочки полости носа при рините, в т.ч. аллергическом рините, ОРЗ с симптомами ринита, поллинозе;
- облегчение отхождения выделений из носа при параназальном синусите и воспалении среднего уха, вызванном простудой.

Спрей назальный дозированный 0.05% предназначен для детей в возрасте от 2 до 6 лет.

Спрей назальный дозированный 0.1% предназначен для взрослых и детей старше 6 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 6 лет назначают спрей назальный дозированный 0.1% по 1 дозе в каждый носовой ход до 3 раз/сут. Доза зависит от индивидуальной чувствительности пациента и клинического эффекта.

Детям в возрасте 2-6 лет назначают спрей назальный дозированный 0.05% по 1 дозе в каждый носовой ход 1-2 раза/сут.

Не следует применять препарат более 5 дней, если врач не рекомендовал другую длительность лечения. После завершения терапии препарат можно назначать повторно только через несколько дней.

При хроническом рините препарат можно применять только под контролем врача, учитывая риск развития атрофии слизистой оболочки носа.

Способ применения препарата

Снять защитный колпачок. Перед первым применением несколько раз нажать на распылительную насадку до появления равномерного облачка "тумана". Флакон готов к дальнейшему использованию.

При применении нажать 1 раз. Препарат вдыхать через нос. По возможности держать флакон-распылитель вертикально. Не распылять горизонтально или вниз. После употребления флакон закрыть колпачком.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны дыхательной системы: преходящее легкое раздражение полости носа (жжение) у восприимчивых людей, чиханье. Часто (>1%, <10%) после прекращения действия препарата может наблюдаться повышенная отечность слизистой оболочки носа (реактивная гиперемия). Длительное или слишком частое использование ксилометазолина, или применение его в высоких дозах может привести к появлению жжения в носу или сухости слизистой оболочки, а также реактивной заложенности носа, с развитием медикаментозного ринита, парестезии, чихания, гиперсекреции. Этот эффект может наблюдаться даже через 5-7 дней после завершения лечения, а при длительном применении может быть причиной хронического воспаления слизистой оболочки с образованием корок (сухой ринит).

Со стороны ЦНС: редко (>0.01%, <1%) – головная боль, бессонница, нарушение зрения, утомление и депрессия (при длительном применении в высоких дозах).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в единичных случаях (0.1%, <1%) местное интраназальное применение симпатомиметиков может сопровождаться системными эффектами, такими как сердцебиение, тахикардия, аритмия и повышение АД.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- атрофический ринит;
- тиреотоксикоз;
- больные с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, ИБС /в т.ч. стенокардией/, тахикардией, артериальной гипертензией, выраженным атеросклерозом);
- больные с хирургическими вмешательствами на мозговых оболочках в анамнезе;
- новорожденные и дети в возрасте до 2 лет;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С *осторожностью*

В следующих случаях Тизин® Ксило Био можно применять, только тщательно взвесив пользу и риск лечения:

- больные, получающие ингибиторы МАО или другие препараты, способные вызвать повышение АД;
- больные с повышенным внутриглазным давлением, особенно закрытоугольной глаукомой;
- больные феохромоцитомой;
- больные с обменными заболеваниями (например, гипертиреозом, сахарным диабетом);
- больные с гиперплазией предстательной железы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ксилометазолин не следует применять при беременности, т.к. воздействие на плод в клинических исследованиях не изучалось.

Препарат не следует применять во время кормления грудью, т.к. неизвестно, выводится ли активное вещество с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Длительное применение и передозировка симпатомиметиков, оказывающих деконгестивное действие, может привести к реактивной гиперемии слизистой оболочки носа. В результате возникает затруднение носового дыхания, которое приводит к тому, что пациент начинает пользоваться препаратом повторно или даже постоянно. Это может приводить к хронической отечности (медикаментозному риниту), а в итоге даже к атрофии слизистой оболочки носа (озена).

В более легких случаях для улучшения состояния пациента вначале можно прекратить введение симпатомиметика в один носовой ход, а после уменьшения жалоб продолжить вводить его в другой носовой ход, чтобы частично обеспечить носовое дыхание.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При длительном лечении или применении препарата в более высоких дозах нельзя исключить возможность его системного действия на сердечно-сосудистую систему. В таких случаях способность к вождению и пользованию техникой может нарушаться.

Правила утилизации препарата

Пациент должен быть информирован о том, что если лекарственное средство пришло в негодность или истек срок годности, то не следует выбрасывать его в сточные воды или на улицу. Необходимо поместить лекарственное средство в пакет и положить в мусорный контейнер. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка или случайный прием препарата внутрь может привести к следующим *симптомам*: расширение зрачков, тошнота, рвота, цианоз, лихорадка, судороги, тахикардия, аритмия, коллапс, остановка сердца, гипертония, отек легких, нарушение дыхания, психические нарушения. Кроме того, могут наблюдаться следующие *симптомы*: подавление функции ЦНС, сопровождающееся сонливостью, снижением температуры тела, брадикардией, гипотензией, апноэ и комой.

Лечение: применение активированного угля, промывание желудка, искусственное дыхание с введением кислорода. Для снижения АД применяют фентоламин 5 мг (в физиологическом растворе) в/в медленно или 100 мг внутрь. Вазопрессорные средства противопоказаны. При необходимости применяют жаропонижающие и противосудорожные средства.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение ингибиторов МАО типа транилципромина или трициклических антидепрессантов может привести к повышению АД вследствие сердечно-сосудистых эффектов этих веществ.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

После вскрытия флакона срок годности – 1 год.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Джонсон & Джонсон ООО
группа компаний Johnson & Johnson
121614 Москва
Крылатская ул. 17, корп. 2
Тел: (495) 726-55-55
Факс: (495) 580-90-29

⋆ТИОГАММА® (THIOGAMMA)

THIOCTIC ACID

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий светло-желтого или желтовато-зеленого цвета, прозрачный.

	1 мл	1 фл.
тиоктовой кислоты меглюминовая соль	23.354 мг	1167.7 мг,
что соответствует содержанию тиоктовой кислоты	12 мг	600 мг

Вспомогательные вещества: меглюмин (для коррекции рН), макрогол 300 – 4000 мг, вода д/и – до 50 мл.

50 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

50 мл – флаконы темного стекла (10) – пачки картонные.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий в виде прозрачного раствора желтовато-зеленого цвета.

	1 мл	1 амп.
тиоктовой кислоты меглюминовая соль	58.385 мг	1167.7 мг,
что соответствует содержанию тиоктовой кислоты	30 мг	600 мг

Вспомогательные вещества: меглюмин – 6-18 мг, макрогол 300 – 4000 мг, вода д/и – до 20 мл.

20 мл – ампулы темного стекла (5) – поддоны картонные (1) – пачки картонные.

20 мл – ампулы темного стекла (5) – поддоны картонные (2) – пачки картонные.

20 мл – ампулы темного стекла (5) – поддоны картонные (4) – пачки картонные.

1 флакон по 50 мл раствора для инфузий 12мг/мл
Тиогамма®
Тиоктовая кислота
600 мг
Стерилен, апирогенен
PHARMA
Тиогамма®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Метаболический препарат. Тиоктовая (α-липоевая) кислота – эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы), синтезируется в организме при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот.

В качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности.

Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает дезинтоксикационное действие при отравлении солями тяжелых металлов и при других интоксикациях. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов.

При сахарном диабете тиоктовая кислота улучшает эндоневральный кровоток, повышает содержание глутатиона до физиологического значения, что в результате приводит к улучшению функционального состояния периферических нервных волокон при диабетической полиневропатии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При в/в введении T_{max} составляет 10-11 мин, C_{max} составляет около 20 мкг/мл.

Метаболизм

Обладает эффектом "первого прохождения" через печень. Образование метаболитов происходит в результате окисления боковой цепи и конъюгирования.

Выведение

Общий плазменный клиренс – 10-15 мл/мин. Тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся почками (80-90%), в небольшом количестве – в неизменном виде. $T_{1/2}$ составляет 25 мин.

ПОКАЗАНИЯ

- диабетическая полиневропатия;
- алкогольная полиневропатия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В начале курса лечения препарат вводят в/в в дозе 600 мг/сут (1 амп. концентрата для приготовления раствора для инфузий или 1 флакон раствора для инфузий) в течение 2-4 недель. Затем можно продолжить прием препарата внутрь в дозе 600 мг/сут.

Правила приготовления и введения инфузионного раствора

Для приготовления инфузионного раствора содержимое 1 ампулы концентрата (содержит 600 мг тиоктовой кислоты) смешивают с 50-250 мл 0.9% раствора натрия хлорида.

Сразу же после приготовления флакон с раствором для инфузий немедленно накрывают прилагаемым светозащитным футляром, т.к. тиоктовая кислота чувствительна к свету. Раствор для инфузий следует вводить сразу после приготовления. Максимальное время хранения приготовленного раствора для инфузий не более 6 ч.

При применении готового раствора для инфузий флакон с препаратом вынимают из коробки и немедленно накрывают прилагаемым светозащитным футляром, т.к. тиоктовая кислота чувствительна к свету. Инфузию производят непосредственно из флакона.

Вводят медленно, около 1.7 мл/мин, в течение 30 мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота проявления неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ:

Очень часто	более чем у 1 из 10 проходящих лечение
Часто	менее чем у 1 из 10, но более чем у 1 из 100 проходящих лечение
Нечасто	менее чем у 1 из 100, но более чем у 1 из 1000 проходящих лечение
Редко	менее чем у 1 из 1000, но более чем у 1 из 10 000 проходящих лечение
Очень редко	менее чем у 1 из 10 000, включая отдельные случаи

Со стороны системы кроветворения: очень редко – точечные кровоизлияния в слизистые оболочки, кожу, тромбоцитопения, геморрагическая сыпь (пурпура), тромбофлебит.

Аллергические реакции: в отдельных случаях – системные реакции (зуд, тошнота, дискомфорт) вплоть до развития анафилактического шока, крапивница.

Со стороны ЦНС: очень редко – изменение или нарушение вкусовых ощущений, судороги вплоть до эпилептического припадка.

Со стороны органа зрения: очень редко – диплопия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: в отдельных случаях – зуд, экзема, сыпь.

Со стороны эндокринной системы: в отдельных случаях – в связи с улучшением усвоения глюкозы возможно снижение концентрации глюкозы в крови. При этом могут возникнуть симптомы гипогликемии – головокружение, повышенное потоотделение, головная боль, расстройства зрения.

Местные реакции: в отдельных случаях – раздражение, гиперемия или припухлость.

Прочие: очень редко – в случае быстрого введения препарата возможно повышение внутричерепного давления (возникает чувство тяжести в голове), затруднение дыхания. Данные реакции проходят самостоятельно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Тиогамма® противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с сахарным диабетом необходим постоянный контроль концентрации глюкозы крови, особенно на начальной стадии терапии. В некоторых случаях необходимо уменьшить дозу инсулина или перорального гипогликемического препарата, чтобы избежать развития гипогликемии. При возникновении симптомов гипогликемии (головокружение, повышенное потоотделение, головная боль, расстройства зрения, тошнота) следует немедленно прекратить терапию. В единичных случаях при применении препарата Тиогамма® у пациентов с отсутствием гликемического контроля и в тяжелом общем состоянии могут развиться серьезные анафилактические реакции.

Употребление алкоголя во время терапии препарата Тиогамма® снижает лечебный эффект и является фактором риска, способствующим развитию и прогрессированию невропатии. Во время лечения препаратом Тиогамма® следует воздерживаться от употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата Тиогамма® не влияет на способность к управлению автотранспортным средством и работу с другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, головная боль. В случае приема от 10 до 40 г тиоктовой кислоты в сочетании с алкоголем наблюдались случаи интоксикации, вплоть до летального исхода.

Симптомы острой передозировки: психомоторное возбуждение или помрачение сознания, как правило, с последующим развитием генерализованных судорог и формированием лактоацидоза. Также описаны случаи гипогликемии, шока, рабдомиолиза, гемолиза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, угнетения костного мозга и мультиорганной недостаточности.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тиоктовая кислота снижает эффективность цисплатина при одновременном приеме, а также вступает в реакцию с металлсодержащими препаратами, такими как препараты железа, магния.

Тиоктовая кислота вступает в реакцию с молекулами сахаров, образуя труднорастворимые комплексы, например с раствором левулозы (фруктозы).

Тиоктовая кислота усиливает противовоспалительное действие ГКС.

При одновременном применении тиоктовой кислоты и инсулина или пероральных гипогликемических препаратов их действие может усиливаться.

Этанол и его метаболиты ослабляют действие тиоктовой кислоты.

Фармацевтическое взаимодействие

Инфузионный раствор тиоктовой кислоты несовместим с раствором декстрозы, раствором Рингера и с растворами, реагирующими с дисульфидными и SH-группами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG
117587 Москва
Варшавское ш. 125 Ж, корп. 6, эт. 11
Тел.: (495) 382-85-56; Факс: (495) 382-28-01

⭑ТИОГАММА® (THIOGAMMA) таблетки

THIOCTIC ACID

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
ARTESAN PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
или Dragenopharm Apotheker Puschl GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой светло-желтого цвета с вкраплениями различной интенсивности белого и желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с рисками на обеих сторонах; на поперечном разрезе ядро светло-желтого цвета.

	1 таб.
тиоктовая кислота	600 мг

Вспомогательные вещества: гипромеллоза – 25 мг, кремния диоксид коллоидный – 25 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 49 мг, лактозы моногидрат – 49 мг, кроскармеллоза натрия – 16 мг, тальк – 36.364 мг, симетикон (диметикон и кремния диоксид коллоидный в соотношении 94:6) – 3.636 мг, магния стеарат – 16 мг.

Состав оболочки: макрогол 6000 – 0.6 мг, гипромеллоза – 2.8 мг, тальк – 2 мг, натрия лаурилсульфат – 0.025 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

30 таблеток покрытых оболочкой
Тиогамма®
тиоктовая кислота 600 мг
WÖRWAG
PHARMA
Способ введения: внутрь.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Метаболический препарат. Тиоктовая (α-липоевая) кислота – эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы), синтезируется в организме при окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот. В качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и альфа-кетокислот. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности.

Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает дезинтоксикационное действие при отравлении солями тяжелых металлов и при других интоксикациях. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов.

При сахарном диабете тиоктовая кислота улучшает эндоневральный кровоток, повышает содержание глутатиона до физиологического значения, что в результате приводит к улучшению функционального состояния периферических нервных волокон при диабетической полиневропатии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь тиоктовая кислота быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. При одновременном приеме с пищей абсорбция уменьшается. Время достижения C_{max} (4 мкг/мл) – около 30 мин. Биодоступность – 30-60% вследствие эффекта "первого прохождения" через печень.

Метаболизм

Метаболизируется в печени путем окисления боковой цепи и конъюгирования.

Выведение

Тиоктовая кислота и ее метаболиты выводятся почками (80-90%), в небольшом количестве – в неизмененнном виде. $T_{1/2}$ составляет 25 мин.

ПОКАЗАНИЯ

– диабетическая полиневропатия;
– алкогольная полиневропатия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают внутрь по 600 мг (1 таб.) 1 раз/сут.

Таблетки принимают натощак, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Длительность курса лечения составляет 30-60 дней в зависимости от степени тяжести заболевания. Возможны повторения курса лечения 2-3 раза в год.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота проявления неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией ВОЗ:

Очень часто	более чем у 1 из 10 проходящих лечение
Часто	менее чем у 1 из 10, но более чем у 1 из 100 проходящих лечение
Нечасто	менее чем у 1 из 100, но более чем у 1 из 1000 проходящих лечение
Редко	менее чем у 1 из 1000, но более чем у 1 из 10 000 проходящих лечение
Очень редко	менее чем у 1 из 10 000, включая отдельные случаи

Очень редко (<1/10 000) развиваются следующие побочные эффекты:

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диарея.

Аллергические реакции: системные реакции (вплоть до развития анафилактического шока), кожная сыпь, крапивница, зуд.

Со стороны ЦНС: изменение или нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны эндокринной системы: в связи с улучшением усвоения глюкозы возможно снижение концентрации глюкозы в крови. При этом могут возникнуть симптомы гипогликемии – головокружение, повышенное потоотделение, головная боль, расстройства зрения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– беременность;
– период лактации (грудного вскармливания);
– детский возраст до 18 лет;
– наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
– повышенная чувствительность к тиоктовой кислоте или другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Тиогамма® противопоказано при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы или дефицитом глюкозо-изомальтазы не должны принимать препарат Тиогамма®.

Пациентам с сахарным диабетом в период лечения препаратом Тиогамма®, особенно в начале терапии, необходимо осуществлять контроль уровня глюкозы в крови. В некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы инсулина или перорального гипогликемического препарата во избежание развития гипогликемии.

Пациентам, принимающим препарат Тиогамма®, следует воздерживаться от употребления алкоголя. Потребление алкоголя во время терапии препаратом Тиогамма® снижает лечебный эффект и является фактором риска, способствующим развитию и прогрессированию невропатии.

1 таблетка препарата Тиогамма® 600 мг содержит менее 0.0041 ХЕ.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Прием препарата Тиогамма® не влияет на способность к управлению транспортными средствами и на работу с другими механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, головная боль. В случае приема от 10 до 40 г тиоктовой кислоты в сочетании с алкоголем наблюдались случаи интоксикации, вплоть до летального исхода.

Симптомы острой передозировки: психомоторное возбуждение или помрачение сознания, как правило, с последующим развитием генерализованных судорог и формированием лактоацидоза. Также описаны случаи гипогликемии, шока, рабдомиолиза, гемолиза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, угнетения костного мозга и мультиорганной недостаточности.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тиоктовая кислота усиливает противовоспалительное действие ГКС.

При одновременном назначении тиоктовой кислоты и цисплатина отмечается снижение эффективности цисплатина.

Тиоктовая кислота связывает металлы, поэтому ее не следует назначать одновременно с препаратами, содержащими металлы (например, препаратами железа, магния, кальция) – интервал между приемами должен составлять не менее 2 ч.

При одновременном применении тиоктовой кислоты и инсулина или пероральных гипогликемических препаратов их действие может усиливаться.

Этанол и его метаболиты ослабляют действие тиоктовой кислоты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

WÖRWAG PHARMA GmbH & Co.KG
117587 Москва
Варшавское ш. 125 Ж, корп. 6, эт. 11
Тел.: (495) 382-85-56; Факс: (495) 382-28-01

⭑ТИРОЗОЛ® (THYROZOL)

THIAMAZOLE

зарегистрировано и произведено
MERCK KGaA (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтые, круглые, двояковыпуклые, с рисками с обеих сторон; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
тиамазол	5 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 2 мг, магния стеарат – 2 мг, гипромеллоза 2910/15 – 3 мг, тальк – 6 мг, порошок целлюлозы – 10 мг, крахмал кукурузный – 20 мг, лактозы моногидрат – 200 мг.

Состав пленочной оболочки: краситель железа оксид желтый – 0.04 мг, диметикон 100 – 0.16 мг, макрогол 400 – 0.79 мг, титана диоксид – 1.43 мг, гипромеллоза 2910/15 – 3.21 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, серо-оранжевые, круглые, двояковыпуклые, с рисками с обеих сторон; на поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
тиамазол	10 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 2 мг, магния стеарат – 2 мг, гипромеллоза 2910/15 – 3 мг, тальк – 6 мг, порошок целлюлозы – 10 мг, крахмал кукурузный – 20 мг, лактозы моногидрат – 195 мг.

Состав пленочной оболочки: краситель железа оксид желтый – 0.54 мг, краситель железа оксид красный – 0.004 мг, диметикон 100 – 0.16 мг, макрогол 400 – 0.79 мг, титана диоксид – 0.89 мг, гипромеллоза 2910/15 – 3.21 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Тирозол®
10 мг
Таблетки, покрытые оболочкой 10 мг
Для приема внутрь
Отпускается по рецепту врача
Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Мерк КГаА для Никомед, Дармштадт, Германия
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антитиреоидный препарат. Нарушает синтез гормонов щитовидной железы, блокируя фермент пероксидазу, участвующую в йодировании тиронина в щитовидной железе с образованием трийод- и тетрайодтиронина. Поэтому препарат эффективен при симптоматической терапии тиреотоксикоза (за исключением случаев развития заболевания вследствие высвобождения гормонов после разрушения клеток щитовидной железы после лечения радиоактивным йодом или при тиреоидите).

Тирозол® не влияет на процесс высвобождения синтезированных тиронинов из фолликулов щитовидной железы. Этим объясняется латентный период различной продолжительности, который может предшествовать нормализации уровня T_3 и T_4 в плазме крови, т.е. улучшению клинической картины.

Препарат снижает основной обмен, ускоряет выведение из щитовидной железы йодидов, повышает реципрокную активацию синтеза и секреции гипофизом ТТГ, что может сопровождаться некоторой гиперплазией щитовидной железы.

Продолжительность действия препарата после однократного приема составляет почти 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь тиамазол быстро и практически полностью всасывается. C_{max} в плазме достигается в течение 0.4-1.2 ч.

Распределение

Практически не связывается с белками плазмы крови. Кумулирует в щитовидной железе.

Небольшие количества тиамазола обнаруживают в грудном молоке.

Метаболизм

Медленно метаболизируется в щитовидной железе, а также в почках и печени.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет около 3-6 ч. Тиамазол выводится с мочой (в течение 24 ч 70% препарата, причем 7-12% в неизмененном виде) и желчью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с печеночной недостаточностью $T_{1/2}$ увеличивается.

Фармакокинетические показатели препарата не зависят от функционального состояния щитовидной железы.

ПОКАЗАНИЯ

- тиреотоксикоз;
- подготовка к хирургическому лечению тиреотоксикоза;
- подготовка к лечению тиреотоксикоза радиоактивным йодом;
- терапия в латентный период действия радиоактивного йода – проводится до начала действия радиоактивного йода (в течение 4-6 мес);
- в исключительных случаях длительная поддерживающая терапия тиреотоксикоза, когда в связи с общим состоянием или по индивидуальным причинам невозможно выполнить радикальное лечение;
- профилактика тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств) при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь после приема пищи. Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Суточную дозу назначают в 1 прием или разделяют на 2-3 разовые дозы. В начале лечения разовые дозы принимают в течение дня в строго определенное время. Поддерживающую дозу следует принимать в один прием после завтрака.

При *тиреотоксикозе* в зависимости от тяжести заболевания препарат назначают в дозе 20-40 мг/сут в течение 3-6 нед. После нормализации функции щитовидной железы (обычно через 3-8 недель) переходят на прием поддерживающей дозы 5-20 мг/сут. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина натрия.

При *подготовке к хирургическому лечению тиреотоксикоза* назначают 20-40 мг/сут до достижения эутиреоидного состояния. С этого времени рекомендуется дополнительный прием левотироксина натрия. С целью сокращения времени, необходимого для подготовки к операции, дополнительно назначают бета-адреноблокаторы и препараты йода.

При *подготовке к лечению радиоактивным йодом* назначают 20-40 мг/сут до достижения эутиреоидного состояния.

При *терапии в латентный период действия радиоактивного йода* в зависимости от тяжести заболевания назначают 5-20 мг/сут до наступления действия радиоактивного йода (4-6 мес).

При *длительной тиреостатической поддерживающей терапии* Тирозол® назначают в дозах 1.25-2.5-10 мг/сут с дополнительным приемом левотироксина натрия в небольших дозах. При лечении тиреотоксикоза длительность терапии составляет от 1.5 до 2 лет.

С целью *профилактики тиреотоксикоза при назначении препаратов йода (включая случаи применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств) при наличии латентного тиреотоксикоза, автономных аденом или тиреотоксикоза в анамнезе* Тирозол® назначают в дозе 10-20 мг/сут и перхлорат калия 1 г/сут в течение 8-10 дней перед приемом йодосодержащих средств.

Детям в возрасте от 3 до 17 лет Тирозол® назначают в начальной дозе 0.3-0.5 мг/кг массы тела в 2-3 равных разделенных дозах ежедневно. Максимальная рекомендуемая доза для **детей с массой тела более 80 кг** – 40 мг/сут. Поддерживающая доза – 0.2-0.3 мг/кг/сут. При необходимости дополнительно назначают левотироксин натрия.

Не рекомендуется применение у **детей в возрасте от 0 до 3 лет**.

При **беременности** препарат назначают в минимальных дозах: разовая – 2.5 мг, суточная – 10 мг.

При **печеночной недостаточности** препарат назначают в минимальной эффективной дозе под тщательным врачебным контролем.

При *подготовке к операции пациентов с тиреотоксикозом* лечение препаратом проводится до достижения эутиреоидного состояния в течение 3-4 недель до запланированного дня операции (в отдельных случаях – более длительно) и заканчивается за день до нее.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных эффектов: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

Со стороны системы кроветворения: нечасто – агранулоцитоз (симптомы могут появиться даже спустя недели и месяцы после начала лечения и привести к необходимости отмены препарата); очень редко – генерализованная лимфаденопатия, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны эндокринной системы: очень редко – инсулиновый аутоиммунный синдром с гипогликемией.

Со стороны нервной системы: редко – обратимое изменение вкусовых ощущений, головокружение; очень редко – неврит, полиневропатия.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – увеличение слюнных желез, рвота.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – холестатическая желтуха и токсический гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – генерализованные высыпания на коже, алопеция, волчаночноподобный синдром.

Аллергические реакции: кожные проявления (зуд, покраснение, высыпания).

Со стороны костно-мышечной системы: часто – медленно прогрессирующая артралгия без клинических признаков артрита.

Общие реакции: редко – повышение температуры, слабость, увеличение массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и к производным тиомочевины;
- агранулоцитоз во время ранее проводившейся терапии карбимазолом или тиамазолом;
- гранулоцитопения (в т.ч. в анамнезе);
- холестаз перед началом лечения;
- терапия тиамазолом в комбинации с левотироксином при беременности;
- детский возраст до 3 лет.

Тирозол® содержит лактозу, поэтому не рекомендуется его применение у пациентов с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С *осторожностью* следует применять препарат при зобе очень больших размеров с сужением трахеи (только кратковременное лечение в период подготовки к операции), при печеночной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Отсутствие лечения гиперфункции щитовидной железы при беременности может привести к серьезным осложнениям: преждевременные роды, пороки развития плода. Тем не менее, гипотиреоз, вызванный лечением неадекватными дозами, может привести к невынашиванию беременности.

Тиамазол проникает через плацентарный барьер и в крови плода достигает такой же концентрации, как у матери. Поэтому при беременности препарат следует назначать только после полной оценки пользы и риска его применения, в минимальной эффективной дозе (до 10 мг/сут) и без дополнительного применения левотироксина натрия.

Тиамазол в дозах, значительно превышающих рекомендованные, может вызвать образование зоба, гипотиреоз у плода, а у новорожденного возможна пониженная масса тела при рождении.

В период лактации лечение тиреотоксикоза препаратом Тирозол® при необходимости может быть продолжено. Поскольку тиамазол выделяется с грудным молоком и может достигать в нем концентрации, соответствующей уровню тиамазола в крови матери, у новорожденного возможно развитие гипотиреоза. Необходимо регулярно контролировать функцию щитовидной железы у новорожденных.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентам со значительным увеличением щитовидной железы, сужающей просвет трахеи, Тирозол® назначают кратковременно в комбинации с левотироксином натрия, т.к. при длительном применении возможно увеличение зоба и еще большее сдавление трахеи. Необходимо проводить тщательное наблюдение за больным (контроль уровня ТТГ и трахеального просвета).

В период лечения препаратом необходим регулярный контроль картины периферической крови.

Тиамазол и производные тиомочевины могут снижать чувствительность ткани щитовидной железы к лучевой терапии.

Если во время лечения препаратом внезапно появляются боли в горле, затрудненное глотание, повышение температуры тела, признаки стоматита или фурункулез (возможные симптомы агранулоцитоза) следует прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

При появлении во время лечения подкожных кровоизлияний или кровотечений неясного генеза, генерализованной кожной сыпи и зуда, упорной тошноты или рвоты, желтухи, сильных болей в эпигастральной области и выраженной слабости требуется отмена препарата.

В случае раннего прекращения лечения возможен рецидив заболевания.

Появление или ухудшение течения эндокринной офтальмопатии не является побочным действием адекватного лечения препаратом Тирозол®, проводимого должным образом.

В редких случаях после окончания лечения может возникнуть поздний гипотиреоз, который не является побочным действием препарата, а связан с воспалительными и деструктивными процессами в ткани щитовидной железы, протекающими в рамках основного заболевания.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Тиамазол не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при длительном применении препарата в высоких дозах возможно развитие субклинического и клинического гипотиреоза, а также увеличение размеров щитовидной железы вследствие повышения уровня ТТГ в крови. Этого можно избежать путем снижения дозы препарата до достижения состояния эутиреоза или, если это необходимо, дополнительным назначением препаратов левотироксина натрия. Как правило, после отмены препарата Тирозол® наблюдается спонтанное восстановление функции щитовидной железы. Прием тиамазола в очень высоких дозах (около 120 мг/сут) может приводить к развитию миелотоксических эффектов. Препарат в таких дозах следует применять только по специальным показаниям (тяжелые формы заболевания, тиреотоксический криз).

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, симптоматическая терапия, при необходимости, переключение на антитиреоидный препарат другой группы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При назначении препарата после применения йодсодержащих рентгеноконтрастных средств в высокой дозе возможно ослабление действия тиамазола. Недостаток йода усиливает действие тиамазола.

У пациентов, принимающих Тирозол® по поводу тиреотоксикоза, после достижения эутиреоидного состояния (нормализации содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови) может возникнуть необходимость уменьшения принимаемых доз сердечных гликозидов (дигоксина и дигитоксина), аминофиллина, а также увеличения принимаемых доз варфарина и других антикоагулянтов – производных кумарина и индандиона (фармакодинамическое взаимодействие).

Препараты лития, бета-адреноблокаторы, резерпин, амиодарон повышают эффект тиамазола (требуется коррекция его дозы).

При одновременном применении с сульфаниламидами, метамизолом натрия и миелотоксическими лекарственными средствами повышается риск развития лейкопении.

Лейкоген и фолиевая кислота при одновременном применении с тиамазолом уменьшают риск развития лейкопении.

Гентамицин усиливает антитиреоидное действие тиамазола.

Данные о влиянии других лекарственных средств на фармакокинетику и фармакодинамику препарата отсутствуют. Однако следует иметь в виду, что при тиреотоксикозе ускоряется метаболизм и элиминация веществ. Поэтому в ряде случаев необходимо корректировать дозу других препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ООО "Никомед Дистрибъюшн Сентэ"
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-центр "Фьюжн Парк"
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 937-33-05

Указатель
фирм-участников
см. стр. IX-XII (вводная часть)

ТОБРОПТ (TOBROPT)

TOBRAMYCIN

зарегистрировано и произведено
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные 0.3% в виде прозрачного, бесцветного или слегка желтоватого раствора.

	1 мл
тобрамицин	3 мг

Вспомогательные вещества: борная кислота, натрия хлорид, натрия сульфат безводный, тилоксапол, бензалкония хлорид, натрия гидроксида раствор 1M или серной кислоты раствор 0.5M, вода очищенная.

5 мл – флакон-капельницы полимерные (1) – пачки картонные.

0,3%
5 мл
ТОБРОПТ
ТОБРАМИЦИН | КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
ТОБРОПТ

ТОНЗИЛЛА КОМПОЗИТУМ (TONSILLA COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения и приема внутрь гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Tonsilla suis (тонзилла суис) D28	22 мкл
Acidum ascorbicum (ацидум аскорбикум) D6	22 мкл
Nodus lymphaticus suis (нодус лимфатикус суис) D8	22 мкл
Medulla ossis suis (медулла оссис суис) D10	22 мкл
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D10	22 мкл
Splen suis (сплен суис) D10	22 мкл
Hypothalamus suis (гипоталямус суис) D10	22 мкл
Hepar suis (гепар суис) D10	22 мкл
Embryo suis (эмбрио суис) D13	22 мкл
Cortex glandulae suprarenalis suis (кортекс гляндуле супрареналис суис) D13	22 мкл
Pyrogenium-Nosode (пирогениум-нозоде) D198	22 мкл
Cortisonum aceticum (кортизонум ацетикум) D13	22 мкл
Pulsatilla pratensis (пульсатилла пратенсис) D6	22 мкл
Acidum sarcolacticum (ацидум сарколяктикум) D6	22 мкл
Echinacea (эхинацея) D4	22 мкл
Calcium phosphoricum (кальциум фосфорикум) D10	22 мкл
Aesculus hippocastanum (эскулюс хиппокаштанум) D6	22 мкл
Kalium stibyltartaricum (калиум стибилтартарикум) D6	22 мкл
Solanum dulcamara (солянум дулькамара) D4	22 мкл
Levothyroxinum (левотироксинум) D13	22 мкл
Coccus cacti (коккус какти) D6	22 мкл
Ferrum phosphoricum (феррум фосфорикум) D10	22 мкл
Gentiana lutea (гентиана лютеа) D6	22 мкл
Geranium robertianum (гераниум робертианум) D6	22 мкл
Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D13	22 мкл
Barium carbonicum (бариум карбоникум) D28	22 мкл
Conium maculatum (кониум макулятум) D4	22 мкл
Galium aparine (галиум апарине) D6	22 мкл
Sulfur (сульфур) D8	22 мкл
Psorinum-Nosode (псориум-нозоде) D28	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

ТОПОТЕКАН-АКТАВИС (TOPOTECAN-ACTAVIS)

TOPOTECAN

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы желтого цвета.

	1 фл.
топотекана гидрохлорид	1.09 мг,
что соответствует содержанию топотекана	1 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 24 мг, винная кислота – 5 мг, натрия гидроксид – до pH 3.0±0.2 (2.8-3.2).

Флаконы бесцветного стекла объемом 5 мл (1) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы желтого цвета.

	1 фл.
топотекана гидрохлорид	4.35 мг,
что соответствует содержанию топотекана	4 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 48 мг, винная кислота – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 3.0±0.2 (2.8-3.2).

Флаконы бесцветного стекла объемом 8 мл (1) – пачки картонные.

☆ТОРВАКАРД® (TORVACARD®)

ATORVASTATIN

зарегистрировано
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика
произведено
ZENTIVA a.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
аторвастатин кальция	10.34 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	10 мг

Вспомогательные вещества: магния оксид, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, гипролоза низкозамещенная, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид, тальк.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
аторвастатин кальция	20.68 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	20 мг

Вспомогательные вещества: магния оксид, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, гипролоза низкозамещенная, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид, тальк.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые.

	1 таб.
аторвастатин кальция	41.36 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: магния оксид, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, натрия кроскармеллоза, гипролоза низкозамещенная, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, титана диоксид, тальк.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемический препарат из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалоновую кислоту, являющуюся предшественником стероидов, включая холестерин. В печени триглицериды и холестерин включаются в состав ЛПОНП, поступают в плазму крови и транспортируются в периферические ткани. Из ЛПОНП образуются ЛПНП в ходе взаимодействия с рецепторами ЛПНП. Аторвастатин снижает уровни холестерина (Хс) и липопротеинов в плазме крови за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, синтеза холестерина в печени и увеличения числа рецепторов

ТОРВАКАРД® 20 мг
АТОРВАСТАТИН
таблетки покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток
ZENTIVA

ЛПНП в печени на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает образование ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов. Аторвастатин снижает уровень ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которая обычно не поддается терапии другими гиполипидемическими средствами.

Снижает уровень общего Хс на 30-46%, ЛПНП – на 41-61%, аполипопротеина В – на 34-50% и триглицеридов – на 14-33%; вызывает повышение концентрации Хс-ЛПВП и аполипопротеина А. Дозозависимо снижает уровень ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, резистентной к терапии другими гиполипидемическими средствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Абсорбция – высокая. C_{max} достигается через 1-2 ч. C_{max} у женщин выше нормы на 20%, AUC – ниже нормы на 10%; C_{max} у больных алкогольным циррозом печени в 16 раз выше нормы, AUC – в 11 раз выше нормы. Пища несколько снижает скорость и длительность абсорбции препарата (на 25% и 9% соответственно), однако снижение холестерина ЛПНП сходно с таковым при применении аторвастатина без пищи. Концентрация аторвастатина при применении в вечернее время ниже, чем в утреннее (приблизительно на 30%). Выявлена линейная зависимость между степенью всасывания и дозой препарата.

Биодоступность – 12%, системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке ЖКТ и при "первом прохождении" через печень.

Распределение

Средний V_d – 381 л. Связывание с белками плазмы крови – 98%.

Метаболизм

Метаболизируется преимущественно в печени под действием изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием фармакологически активных метаболитов (орто- и парагидроксилированных производных, продуктов бета-окисления). In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина.

Ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

Выведение

Выводится через кишечник с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). $T_{1/2}$ – 14 ч. Ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется около 20-30 ч благодаря наличию активных метаболитов. Менее 2% от принятой внутрь дозы препарата определяется в моче. Не выводится при гемодиализе.

ПОКАЗАНИЯ

- в сочетании с диетой для снижения повышенных уровней общего Хс, Хс-ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов и повышения уровня Хс-ЛПВП у больных с первичной гиперхолестеринемией, гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) гиперлипидемией (типы IIа и IIb по Фредриксону);
- в сочетании с диетой для лечения больных с повышенными сывороточными уровнями триглицеридов (тип IV по Фредриксону) и больных с дисбеталипопротеинемией (тип III по Фредриксону), у которых диетотерапия не дает адекватного эффекта;
- для снижения уровней общего Хс и Хс-ЛПНП у больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, когда диетотерапия и другие нефармакологические методы лечения оказываются недостаточно эффективными (в качестве дополнения к гиполипидемической терапии, в т.ч. аутогемотрансфузии очищенной от ЛПНП крови);
- заболевания сердечно-сосудистой системы (у пациентов, имеющих повышенные факторы риска возникновения ИБС – пожилой возраст старше 55 лет, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, перенесенный инсульт, гипертрофия левого желудочка, протеин-/альбуминурия, ИБС у ближайших родственников), в т.ч. на фоне дислипидемии – вторичная профилактика с целью снижения суммарного риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в процедуре реваскуляризации.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Перед назначением препарата Торвакард® больному необходимо рекомендовать стандартную гиполипидемическую диету, которую он должен продолжать соблюдать в течение всего периода терапии.

Начальная доза составляет в среднем 10 мг 1 раз/сут. Доза варьирует от 10 до 80 мг 1 раз/сут. Препарат можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Дозу подбирают с учетом исходных уровней Хс-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Торвакард® необходимо каждые 2-4 недели контролировать уровни липидов в плазме крови и соответствующим образом корригировать дозу. Максимальная суточная доза – 80 мг в 1 прием.

При *первичной гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемии* в большинстве случаев бывает достаточно назначения дозы 10 мг препарата Торвакард® 1 раз/сут. Существенный терапевтический эффект наблюдается через 2 недели, как правило, и максимальный терапевтический эффект обычно наблюдается уже через 4 недели. При длительном лечении этот эффект сохраняется.

При определении цели лечения можно использовать приведенные ниже рекомендации.

А. Рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину (США)

Диагностированный атеросклероз сосудов*	Наличие еще 2 или более факторов риска**	Хс-ЛПНП, мг/дл (ммоль/л)	
		Исходный уровень	Минимальный целевой уровень
нет	нет	≥190 (≥4.9)	<160 (<4.1)
нет	да	≥160 (≥4.1)	<130 (<3.4)
да	да или нет	≥130*** (≥3.4)	≤100 (≤2.6)

* ИБС или атеросклероз периферических сосудов (включая поражение сонных артерий, сопровождающееся клиническими симптомами).

** возраст (мужчины ≥45 лет, женщины ≥55 лет или ранняя менопауза, при которой не проводится заместительная терапия эстрогенами), случаи раннего развития ИБС у родственников, курение, артериальная гипертензия, подтвержденный уровень Хс-ЛПВП<35 мг/дл (<0.91 ммоль/л) и сахарный диабет. Следует вычесть один фактор риска, если уровень Хс-ЛПВП составляет ≥60 мг/дл (≥1.6 ммоль/л).

*** у больных с ИБС с уровнем Хс-ЛПНП от 100 до 129 мг/дл вопрос о назначении лекарственной терапии решается врачом с учетом клинического опыта.

Б. Рекомендации Европейского общества атеросклероза (EAS) относительно диагностики и лечения нарушений метаболизма

Цели гиполипидемической терапии Европейского общества атеросклероза

У больных с подтвержденным диагнозом ИБС и других пациентов с высоким риском ишемических осложнений целью лечения является снижение уровня Хс-ЛПНП<115 мг/дл (<3 ммоль/л) и общего Хс<190 мг/дл (<5 ммоль/л).

В. Национальные рекомендации по лечению

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

В исследовании у **взрослых** больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией терапия аторвастатином в дозе 80 мг в большинстве случаев привела к снижению уровня Хс-ЛПНП более чем на 15% (18-45%).

Применение препарата у **больных с почечной недостаточностью и заболеваниями почек** не оказывает влияние на уровень аторвастатина в плазме крови или степень снижения содержания Хс-ЛПНП при его применении, поэтому изменения дозы препарата не требуется.

При применении препарата у **пациентов пожилого возраста** различий в безопасности, эффективности или достижении целей гиполипидемической терапии в сравнении с общей популяцией не отмечалось.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций, приведенных ниже, определялась соответственно следующему (классификация ВОЗ): очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от >1/1000 до <1/100), редко (от >1/10 000 до <1/1000), очень редко (от <1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто – головная боль, астения; нечасто – головокружение, сонливость, нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения), потеря или снижение памяти, депрессия, периферическая невропатия, атаксия, гипестезии, парестезии.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, запор или диарея, метеоризм, гастралгия, боль в животе; нечасто – анорексия или повышение аппетита, гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – миалгия, артралгия; нечасто – миопатия; редко – миозит, рабдомиолиз, боль в спине, судороги икроножных мышц.

Аллергические реакции: часто – кожный зуд, сыпь; нечасто – крапивница; очень редко – ангионевротический отек, анафилактический шок, буллезные высыпания, многоформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – гипергликемия, гипогликемия, повышение активности сывороточной КФК, повышение активности АСТ и АЛТ, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина.

Прочие: часто – боль в груди, периферические отеки; нечасто – импотенция, алопеция, шум в ушах, увеличение массы тела, недомогание, слабость, тромбоцитопения, вторичная почечная недостаточность.

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы при применении некоторых статинов: сексуальные дисфункции; депрессия; гинекомастия; случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии; единичные случаи интерстициального заболевания легких (особенно при длительном применении); сахарный диабет, частота возникновения которого зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5.6-6.9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м^2, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- активные заболевания печени или повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) неясного генеза;
- печеночная недостаточность (степень тяжести А и В по шкале Чайлд-Пью);
- наследственные заболевания, такие как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы);
- беременность;
- период лактации;
- женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять при злоупотреблении алкоголем, заболеваниях печени в анамнезе, тяжелых нарушениях водно-электролитного баланса, эндокринных и метаболических нарушениях, при артериальной гипотензии, тяжелых острых инфекциях (сепсис), неконтролируемой эпилепсии, при обширных хирургических вмешательствах, травмах, заболеваниях скелетных мышц, сахарном диабете.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Аторвастатин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата во время беременности. При применении в I триместре беременности ловастатина (ингибитора

ГМГ-КоА-редуктазы) с декстроамфетамином известны случаи рождения детей с деформацией костей, трахео-эзофагеальным свищом, атрезией ануса. В случае диагностирования беременности в процессе терапии препаратом Торвакард®, прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациентки предупреждены о потенциальном риске для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации, учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Применение у **женщин репродуктивного возраста** возможно только в случае использования надежных методов контрацепции. Пациентка должна быть информирована о возможном риске лечения для плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии препаратом Торвакард® необходимо попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии путем адекватной диетотерапии, повышения физической активности, снижения массы тела у больных с ожирением и лечения других состояний.

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения уровня липидов в крови может приводить к изменению биохимических показателей, отражающих функцию печени. Функцию печени следует контролировать перед началом терапии, через 6 недель, 12 недель после начала приема препарата Торвакард® и после каждого повышения дозы, а также периодически (например, каждые 6 мес). Повышение активности печеночных ферментов в сыворотке крови может наблюдаться в течение терапии Торвакардом (обычно в первые 3 мес). Пациенты, у которых отмечается повышение уровня трансаминаз, должны находиться под контролем до возвращения уровня ферментов в норму. В том случае, если значения АЛТ или АСТ более чем в 3 раза превышают ВГН, рекомендуется снизить дозу Торвакарда или прекратить лечение.

Лечение препаратом Торвакард® может вызвать миопатию (боли и слабость в мышцах в сочетании с повышением активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН). Торвакард® может вызвать повышение показателей сывороточной КФК, что следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике загрудинных болей. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Терапию препаратом Торвакард® следует временно прекратить или полностью отменить при появлении признаков возможной миопатии или наличии фактора риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, серьезное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые обменные, эндокринные и электролитные нарушения и неконтролируемые судороги).

Препараты класса статинов способны вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения противодиабетической терапии. Однако снижение риска сосудистых заболеваний на фоне применения статинов превышает риск развития сахарного диабета, поэтому данный фактор не должен служить основанием для отмены лечения статинами. За пациентами группы риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5.6-6.9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м^2, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических параметров.

Влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами

О неблагоприятном влиянии Торвакарда на способность к управлению транспортными средствами и занятию другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не сообщалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение: проведение симптоматической терапии. Специфического антидота нет. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, кларитромицина, иммунодепрессивных и противогрибковых препаратов группы азолов, никотиновой кислоты и никотинамида, препаратов ингибирующих метаболизм, опосредованный изоферментом 3А4 CYP450, и/или транспорт лекарственных средств, концентрация аторвастатина в плазме крови (и риск возникновения миопатии) повышается. Назначая эти препараты, следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения, регулярно наблюдать больных с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в период повышения дозы любого препарата, периодически проводить определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии. Терапию препаратом Торвакард® следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии.

Аторвастатин не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию терфенадина в плазме крови, который метаболизируется, главным образом, изоферментом CYP3A4; в связи с этим представляется маловероятным, что аторвастатин способен существенно повлиять на фармакокинетические параметры других субстратов изофермента CYP3A4. При одновременном применении аторвастатина (по 10 мг 1 раз/сут) и азитромицина (по 500 мг 1 раз/сут) концентрация аторвастатина в плазме крови не изменяется.

При одновременном приеме внутрь аторвастатина и препаратов, содержащих магния и алюминия гидроксиды, концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 35%, однако степень уменьшения уровня Хс-ЛПНП при этом не менялась.

При одновременном применении колестипола концентрации аторвастатина в плазме крови снижались примерно на 25%. Однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата по отдельности.

При одновременном применении аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами CYP450, не ожидается.

При изучении взаимодействия аторвастатина с варфарином, циметидином, феназоном признаков клинически значимого взаимодействия не обнаружено.

Одновременное применение с препаратами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в т.ч. циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивается риск снижения эндогенных стероидных гормонов (следует соблюдать осторожность).

Не отмечено клинически значимого нежелательного взаимодействия аторвастатина с гипотензивными средствами, а также с эстрогенами.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг/сут и пероральных контрацептивов, содержащих норэтиндрон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение концентрации норэтиндрона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20% соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщин, получающих Торвакард®.

При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.

При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Больным, получающим дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуется наблюдение.

Исследования взаимодействия с другими препаратами не проводились.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

Указатель клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ТОРЕНДО® КУ-ТАБ (TORENDO® Q-TAB)

RISPERIDONE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки для рассасывания круглые, слегка двояковыпуклые, светло-розового цвета с видимыми вкраплениями.

	1 таб.
рисперидон	500 мкг

Вспомогательные вещества: маннитол – 27.8 мг, сополимер бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата (1:2:1) – 1.5 мг, повидон К25 – 0.1 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 4 мг, гипролоза низкозамещенная – 3 мг, аспартам – 0.4 мг, кросповидон – 4 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.02 мг, ароматизатор мятный – 0.1 мг, ароматизатор ментоловый – 0.1 мг, кальция силикат – 7.5 мг, магния стеарат – 1 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки для рассасывания круглые, слегка двояковыпуклые, светло-розового цвета с видимыми вкраплениями.

	1 таб.
рисперидон	1 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 55.6 мг, сополимер бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата (1:2:1) – 3 мг, повидон К25 – 0.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 8 мг, гипролоза низкозамещенная – 6 мг, аспартам – 0.8 мг, кросповидон – 8 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.04 мг, ароматизатор мятный – 0.2 мг, ароматизатор ментоловый – 0.2 мг, кальция силикат – 15 мг, магния стеарат – 2 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки для рассасывания круглые, слегка двояковыпуклые, светло-розового цвета с видимыми вкраплениями.

	1 таб.
рисперидон	2 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 111.2 мг, сополимер бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата (1:2:1) – 6 мг, повидон К25 – 0.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 16 мг, гипролоза низкозамещенная – 12 мг, аспартам – 1.6 мг, кросповидон – 16 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.08 мг, ароматизатор мятный – 0.4 мг, ароматизатор ментоловый – 0.4 мг, кальция силикат – 30 мг, магния стеарат – 4 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

☆ТОРНЕТИС® (TORNETIS)

SILDENAFIL

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
SANDOZ PRIVATE Limited (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки голубого цвета с белыми и синими вкраплениями, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне, переходящей на боковые грани, поверхность таблетки скошена к риске, на другой стороне таблетки гравировка "25".

	1 таб.
силденафила цитрата	35.1 мг,
что соответствует содержанию силденафила	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 67.8 мг, кальция гидрофосфат безводный – 26.1 мг, коповидон – 7.5 мг, кроскармеллоза натрия – 7.5 мг, магния стеарат – 3 мг, индигокармин алюминиевый лак (Е132) (содержит около 13% индигокармина (Е132) и алюминия гидроксида до 100%) – 1.5 г, натрия сахаринат – 1.5 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки светло-голубого цвета с белыми и синими вкраплениями, круглые, двояковыпуклые, с крестообразной риской на одной стороне, переходящей на боковые грани, поверхность каждой из 4-х частей таблетки скошена к рискам, на другой стороне таблетки гравировка "50".

	1 таб.
силденафила цитрат	70.2 мг,
что соответствует содержанию силденафила	50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 137.8 мг, кальция гидрофосфат безводный – 52.2 мг, коповидон – 15 мг, кроскармеллоза натрия – 15 мг, магния стеарат – 6 мг, индигокармин алюминиевый лак (Е132) (содержит около 13% индигокармина (Е132) и алюминия гидроксида до 100%) – 0.75 мг, натрия сахаринат – 3 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки светло-голубого цвета с белыми и синими вкраплениями, круглые, двояковыпуклые, с крестообразной опоясывающей риской, на одной стороне поверхность каждой из 4-х частей таблетки скошена к рискам, на другой стороне таблетки гравировка "100".

1 таб.
силденафила цитрат .... 140.4 мг,
что соответствует содержанию
силденафила .... 100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 275.7 мг, кальция гидрофосфат безводный – 104.4 мг, коповидон – 30 мг, кроскармеллоза натрия – 30 мг, магния стеарат – 12 мг, индигокармин алюминиевый лак (E132) (содержит около 13% индигокармина (E132) и алюминия гидроксида до 100%) – 1.5 мг, натрия сахаринат – 6 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Торнетис®
100 мг
Таблетки
Силденафил
4 таблетки
SANDOZ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ5). Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови.

Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает эффект оксида азота (NO) посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 in vitro, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 – в 10 раз; ФДЭ1 – более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 – более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ3, что имеет важнейшее значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.

Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев. Максимальное снижение систолического АД в положении лежа после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8.3 мм рт.ст., а диастолического АД – 5.3 мм рт.ст.

Более выраженное, но также преходящее действие на АД отмечалось у пациентов, принимавших нитраты.

У некоторых пациентов через 1 ч после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнсворта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 ч после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке глаза. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Всасывание

Силденафил быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} препарата в плазме крови достигаются в течение 30-120 мин (в среднем через 60 мин) при приеме внутрь натощак. Биодоступность варьирует от 25 до 63%. Прием пищи увеличивает время абсорбции силденафила на 60 мин и снижает C_{max} препарата в плазме крови на 29%. Однако степень абсорбции достоверно не изменяется (AUC снижается на 11%).

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – 96%. Средний V_d силденафила – 105 л. Менее 0.0002% дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата. Силденафил не оказывал влияния на подвижность или морфологию сперматозоидов.

Метаболизм

Метаболизируется в печени путем микросомального окисления изоферментами CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь). Основной циркулирующий активный метаболит (N-десметилметаболит), образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 in vitro составляет около 50% активности силденафила.

Выведение

$T_{1/2}$ силденафила и N-десметилметаболита – 3-5 ч. Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80% пероральной дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13% пероральной дозы).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У больных с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), циррозом печени и у пожилых людей клиренс силденафила снижен.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, примерно за 1 ч до планируемой сексуальной активности. Разовая доза для **взрослых** – 50 мг 1 раз/сут. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная разовая доза – 100 мг 1 раз/сут.

У **пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин)** рекомендуется снизить дозу препарата Торнетис® до 25 мг.

Поскольку у **пациентов с печеночной недостаточностью** снижается выведение силденафила, рекомендуемая доза препарата Торнетис® – 25 мг.

Корректировки дозы препарата Торнетис® у **пожилых пациентов** не требуется.

При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза препарата Торнетис® должна составлять 25 мг.

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать препарат Торнетис® следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата Торнетис®.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, гипестезия; редко – инсульт, обморок; частота неизвестна – транзиторная ишемическая атака, судороги, в т.ч. рецидивирующие.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – "приливы"; нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; редко – повышение или снижение АД, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий; частота неизвестна – желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная смерть.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, нарушение цветовосприятия; нечасто – поражение конъюнктивы, нарушение слезотечения; частота неизвестна – передняя ишемическая оптическая невропатия, окклюзия сосудов сетчатки, дефекты полей зрения.

Со стороны органа слуха: нечасто – вертиго, шум в ушах; редко – глухота.

Со стороны органов дыхания: часто – заложенность носа; редко – носовое кровотечение.

Со стороны ЖКТ: часто – диспепсия; нечасто – рвота, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны половых органов: нечасто – кровотечение из полового члена, гематоспермия; частота неизвестна – приапизм, пролонгированная эрекция.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – гематурия.

Прочие: редко – боль в груди, усталость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременный прием донаторов оксида азота (например, амилнитрит), органических нитратов или нитритов в любых формах;
- применение у пациентов, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия (АД ≤ 90/50 мм рт.ст.));
- недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в т.ч. пигментный ретинит (меньшая часть таких пациентов имеет генетическое нарушение фосфодиэстеразы сетчатки);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- одновременный прием ритонавира;
- одновременный прием других лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции;
- применение препарата у женщин;
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует применять у пациентов с артериальной гипертензией (АД > 170/100 мм рт.ст.); жизнеугрожающими аритмиями; обструктивными заболеваниями выводного отдела левого желудочка сердца (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия); анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони); потерей зрения на один глаз в результате неартериальной передней ишемической оптической невропатии; заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия); заболеваниями, сопровождающимися кровотечением; язвенной болезнью в стадии обострения; при одновременном приеме альфа-адреноблокаторов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Силденафил не применяется у женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для диагностики нарушений эрекции, определения их возможных причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование.

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу эректильной дисфункции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Применение силденафила противопоказано у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, артериальной гипотензией (АД < 90/50 мм рт. ст.). Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению артериального давления, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата Торнетис® врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка сердца (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила. Кроме того, врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Силденафил усиливает антиагрегационный эффект нитропруссида натрия (донатора оксида азота) на тромбоциты человека in vitro. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с внутренними кровотечениями или активной пептической язвой желудка отсутствуют, поэтому его следует применять с осторожностью.

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях с использованием всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, сообщалось о внезапном снижении или потере слуха у пациентов. Однако в большинстве случаев у этих пациентов имелись факторы риска развития данной патологии, и не было выявлено никакой корреляции между применением ингибиторов ФДЭ5 и внезапным снижением или потерей слуха. Пациента следует предупредить о том, что в случае внезапного снижения или потери слуха необходимо прекратить терапию силденафилом, и немедленно проконсультироваться с врачом.

Безопасность и эффективность силденафила совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных об отрицательном влиянии Торнетис® в рекомендуемых дозах на способности к управлению автомобилем или работе с механизмами нет. Однако поскольку при приеме препарата возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головная боль, "приливы" крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения.

В исследованиях у здоровых добровольцев при однократном приеме препарата в дозах до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще.

Лечение: в случае передозировки необходимо принять стандартные симптоматические меры. Диализ не ускоряет выведение препарата, поскольку силденафил прочно связывается с белками плазмы крови и не выводится с мочой.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние других лекарственных средств на метаболизм силденафила

Метаболизм силденафила происходит, в основном, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс силденафила.

При одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила.

Циметидин (800 мг), являющийся неспецифическим ингибитором CYP3A4, при одновременном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг одновременно с эритромицином, специфическим ингибитором CYP3A4 (при приеме эритромицина 2 раза/сут по 500 мг в течение 5 дней), на фоне достижения постоянного уровня эритромицина в крови приводит к увеличению AUC силденафила на 182%.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и саквинавира, являющегося как ингибитором ВИЧ-протеазы, так и ингибитором CYP3A4 (при приеме саквинавира 3 раза/сут в дозе 1200 мг), на фоне достижения постоянного уровня саквинавира в крови, C_{max} силденафила в крови повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетические параметры саквинавира.

Более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол или итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ритонавира, являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и мощным ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 (при приеме ритонавира по 500 мг 2 раза/сут), на фоне достижения постоянного уровня ритонавира в крови, C_{max} силденафила увеличивалась на 300% (в 4 раза), а AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови приблизительно составляла 200 нг/мл (при однократном применении одного силденафила – 5 нг/мл).

Грейпфрутовый сок, слабый ингибитор CYP3A4, может умеренно повышать плазменные концентрации силденафила.

Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.

Ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила.

Одновременный прием азитромицина (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Никорандил представляет собой гибрид нитрата и активатора калиевых каналов. Из-за наличия нитратного компонента он может вступать в серьезные взаимодействия с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($ИК_{50}$ >150 мкМ).

Маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, как при длительном применении, так и при применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 7/7 мм рт.ст., 9/5 мм рт.ст. и 8/4 мм рт.ст., соответственно, а в положении стоя – 6/6 мм рт.ст., 11/4 мм рт.ст. и 4/5 мм рт.ст., соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

Признаков значимого взаимодействия силденафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено.

Силденафил в дозе 100 мг не оказывает влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы при их постоянной концентрации в крови, таких как саквинавир и ритонавир, одновременно являющихся субстратами CYP3A4.

Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты (150 мг). Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола в крови в среднем 80 мг/дл.

У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет: систолического – на 8 мм рт.ст., диастолического – на 7 мм рт.ст.

Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

☆ТРАЖЕНТА® (TRAJENTA®)

LINAGLIPTIN

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
BOEHRINGER INGELHEIM ROXANE Inc. (США)
или BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co.KG
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-красного цвета, круглые, двояковыпуклые, со скошенными краями, с гравировкой символа компании на одной стороне и с гравировкой "D5" – на другой.

	1 таб.
линаглиптин	5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 130.9 мг, крахмал прежелатинизированный – 18 мг, крахмал кукурузный – 18 мг, коповидон – 5.4 мг, магния стеарат – 2.7 мг.

Состав оболочки: опадрай розовый (02F34337) – 5 мг (гипромеллоза 2910 – 2.5 мг, титана диоксид (E171) – 1.25 мг, тальк – 0.875 мг, макрогол 6000 – 0.25 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.125 мг).

7 шт. – блистеры из Al/Al (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры из Al/Al (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры из Al/Al (8) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из Al/Al (3) – пачки картонные.

Тражента
5 мг
таблетки покрытые пленочной оболочкой
линаглиптин
Для приема внутрь
30 таблеток
Boehringer Ingelheim
Lilly

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральный гипогликемический препарат. Линаглиптин является ингибитором фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), который участвует в инактивации гормонов инкретинов – глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Эти гормоны быстро разрушаются ферментом ДПП-4. Оба инкретина участвуют в поддержании концентрации глюкозы на физиологическом уровне. Базальные концентрации ГПП-1 и ГИП в течение суток низкие, но быстро повышаются в ответ на прием пищи. ГПП-1 и ГИП усиливают биосинтез инсулина и его секрецию бета-клетками поджелудочной железы при нормальной или повышенной концентрации глюкозы крови. Кроме того ГПП-1 снижает секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, что приводит к уменьшению продукции глюкозы в печени.

Линаглиптин активно связывается с ферментом ДПП-4 (связь обратимая), что вызывает устойчивое повышение концентрации инкретинов и длительное сохранение их активности. Тражента® увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и снижает секрецию глюкагона, что приводит к нормализации уровня глюкозы в крови. Линаглиптин избирательно связывается с ферментом ДПП-4 и обладает в 10 000 раз большей селективностью по отношению к ДПП-4 по сравнению с ферментами дипептилпептидазы-8 или дипептилпептидазы-9 in vitro.

В клинических исследованиях, где применялся линаглиптин в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином, комбинированной терапии с препаратами сульфонилмочевины, комбинированной терапии с инсулином, комбинированной терапии с метформином и препаратами сульфонилмочевины, комбинированной терапии с пиоглитазоном, комбинированной терапии с метформином и пиоглитазоном, комбинированной терапии с метформином в сравнении с глимепиридом было доказано статистически значимое снижение гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уменьшение уровня глюкозы плазмы натощак.

Применение линаглиптина у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, получавших адекватную базовую гипогликемическую терапию

В клинических исследованиях, где применялся линаглиптин в дополнение к базовой гипогликемической терапии (включающей инсулин, производные сульфонилмочевины, глиниды и пиоглитазон) было доказано статистически значимое снижение гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} (на 0.59% по сравнению с плацебо; исходное значение HbA_{1c} составляло около 8.2%) и уменьшение уровня глюкозы плазмы натощак (снижение на 14 мг/дл (0.8 ммоль/л) по сравнению с плацебо).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика линаглиптина была всесторонне изучена при применении у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. У здоровых добровольцев после приема линаглиптина в дозе 5 мг он быстро всасывался, C_{max} линаглиптина в плазме достигалась через 1.5 ч.

Концентрация линаглиптина в плазме снижается двухфазно. Терминальный $T_{1/2}$ длительный, более 100 ч, что в основном обусловлено устойчивым связыванием линаглиптина с ферментом ДПП-4, однако, т.к. связь обратимая, накопления линаглиптина не происходит. Эффективный $T_{1/2}$ после многократного применения линаглиптина в дозе 5 мг составляет примерно 12 ч. При применении линаглиптина в дозе 5 мг 1 раз/сут устойчивые концентрации линаглиптина в плазме достигаются после 3-й дозы.

Фармакокинетика линаглиптина у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа была, в целом, аналогичной.

Всасывание

Абсолютная биодоступность линаглиптина составляет примерно 30%. Прием линаглиптина вместе с пищей, содержащей большое количество жиров, не оказывает существенного влияния на фармакокинетику. В исследованиях in vitro показано, что линаглиптин является субстратом для Р-гликопротеина и изофермента CYP3A4. Ритонавир, как потенциальный ингибитор Р-гликопротеина и изофермента CYP3A4, может вдвое увеличивать значение AUC. Рифампицин, как потенциальный индуктор Р-гликопротеина и изофермента CYP3A4, может снижать значение AUC в период равновесного состояния фармакокинетики.

Распределение

V_d после однократного в/в введения линаглиптина в дозе 5 мг здоровым добровольцам составляет, примерно, 1110 л, что указывает на интенсивное распределение в тканях. Связывание линаглиптина с белками плазмы зависит от его концентрации и составляет при концентрации 1 нмоль/л около 99%, а при концентрации более 30 нмоль/л – 75-89%, что отражает насыщение связывания линаглиптина с ДПП-4 по мере увеличения его концентрации. При высокой концентрации, когда возникает полное насыщение ДПП-4, 70-80% линаглиптина связывается с другими белками плазмы (не с ДПП-4), а 30-20% линаглиптина находится в плазме в несвязанном состоянии.

Метаболизм

Метаболизируется незначительная часть линаглиптина. Метаболизм играет второстепенную роль в выведении линаглиптина. Известен один основной метаболит линаглиптина, который не обладает фармакологической активностью.

Выведение

Преимущественный путь выведения – через кишечник. Приблизительно 5% линаглиптина выводится почками. Через 4 дня после перорального применения меченного линаглиптина $[^{14}C]$ у здоровых добровольцев выводилось примерно 85% дозы (через кишечник 80% и с мочой 5%) при КК, примерно, 70 мл/мин.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа:

- в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным контролем гликемии только на фоне диеты и физических упражнений, при непереносимости метформина или при противопоказании к его применению вследствие почечной недостаточности;
- в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины или тиазолидиндионом в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами;
- в качестве трехкомпонентной комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами;
- в качестве двухкомпонентной комбинированной терапии с инсулином или многокомпонентной терапии с инсулином, метформином и/или пиоглитазоном и/или производными сульфонилмочевины в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и комбинированной терапии этими препаратами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая доза составляет 5 мг (1 таб.) 1 раз/сут, внутрь.

Траджента® может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня.

При пропуске очередного приема, пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день.

Коррекции дозы при применении у **пациентов с нарушениями функции почек**, **печени** и у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов при применении линаглиптина в дозе 5 мг была аналогичной частоте побочных эффектов при применении плацебо.

Прекращение терапии из-за нежелательных явлений было выше в группе пациентов, получавших плацебо (4.4%), чем в группе, получавших линаглиптин в дозе 5 мг (3.5%).

При **монотерапии линаглиптином** наблюдались следующие побочные эффекты:

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

Инфекционные заболевания: назофарингит.

При **применении линаглиптина с метформином**:

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

Инфекционные заболевания: назофарингит.

При **применении линаглиптина с производными сульфонилмочевины**:

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Метаболические нарушения: гипертриглицеридемия.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

Инфекционные заболевания: назофарингит.

При **применении линаглиптина с пиоглитазоном:**

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Метаболические нарушения: гиперлипидемия.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

Инфекционные заболевания: назофарингит.

Прочие: увеличение массы тела.

При **применении линаглиптина с инсулином:**

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит, запор.

Инфекционные заболевания: назофарингит.

При **применении линаглиптина с метформином и производными сульфонилмочевины**:

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Метаболические нарушения: гипогликемия.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

Инфекционные заболевания: назофарингит.

При **применении линаглиптина с метформином и пиоглитазоном:**

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

Метаболические нарушения: гиперлипидемия.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит.

Инфекционные заболевания: назофарингит.

Прочие: увеличение массы тела.

Постмаркетинговый опыт применения:

Со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны пищеварительной системы: острый панкреатит.

Со стороны кожных покровов: сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение линаглиптина при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Данные, полученные в доклинических исследованиях на животных, свидетельствуют о выделении линаглиптина и его метаболита с грудным молоком. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании.

При необходимости применения линаглиптина в период лактации, кормление грудью следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Траджента® противопоказан у пациентов с сахарным диабетом 1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в виде монотерапии была сопоставима с плацебо.

В клинических исследованиях сообщалось, что частота развития гипогликемии в случае применения линаглиптина в комбинации с препаратами, которые, как считается, не вызывают гипогликемию (метформин, производные тиазолидиндиона), была сходной с соответствующим эффектом плацебо.

Производные сульфонилмочевины, как известно, вызывают гипогликемию. Поэтому в случае применения линаглиптина в комбинации с производными сульфонилмочевины следует соблюдать осторожность. При необходимости возможно снижение дозы производных сульфонилмочевины.

Применение линаглиптина не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Линаглиптин в комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими препаратами применялся у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Линаглиптин обеспечивал значительное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина и концентрации глюкозы натощак.

Применение линаглиптина у пациентов старше 70 лет

Применение линаглиптина приводило к значимому снижению гликозилированного гемоглобина А (HbA_{1c}) (на 0.64% по сравнению с плацебо; исходный уровень HbA_{1c} составлял около 7.8%). Применение линаглиптина также приводило к существенному уменьшению уровня глюкозы в плазме натощак.

Кардиоваскулярный риск

Лечение линаглиптином не приводит к увеличению кардиоваскулярного риска. Первичная конечная точка (комбинация частоты возникновения или времени, проходившего до первого возникновения кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации в связи с нестабильной стенокардией) достигалась у пациентов, получавших линаглиптин, существенно реже, чем в объединенной группе пациентов, получавших активные препараты сравнения и плацебо (относительный риск 0.78; 95% доверительный интервал 0.55; 1.12).

Постмаркетинговый опыт применения

У пациентов, принимающих линаглиптин, были зафиксированы случаи острого панкреатита. В случае подозрения на панкреатит применение препарата следует прекратить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако в связи с возможным развитием головокружения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Во время проведения контролируемых клинических исследований у здоровых добровольцев однократный прием линаглиптина в дозе 600 мг (в 120 раз превышавшей рекомендуемую дозу) переносился хорошо. Опыта применения линаглиптина в дозе, превышающей 600 мг, нет.

В случае передозировки рекомендуется использовать обычные меры поддерживающего характера, например, удаление неабсорбированного препарата из ЖКТ, осуществление клинического контроля и проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Оценка лекарственных взаимодействий in vitro

Линаглиптин является слабым конкурентным ингибитором изофермента CYP3A4.

Линаглиптин не ингибирует другие изоферменты CYP и не является их индуктором.

Линаглиптин является субстратом для P-гликопротеина и ингибирует в небольшой степени опосредованный P-гликопротеином транспорт дигоксина.

Оценка лекарственных взаимодействий in vivo

Линаглиптин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глибенкламида, симвастатина, пиоглитазона, варфарина, дигоксина и пероральных контрацептивных препаратов, что доказано в условиях in vivo, и основывается на низкой способности линаглиптина приводить к лекарственным взаимодействиям с субстратами для CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-гликопротеином и транспортными молекулами органических катионов.

Метформин. Совместное применение метформина (многократный ежедневный прием дозы 850 мг 3 раза/сут) и линаглиптина в дозе 10 мг 1 раз/сут (выше терапевтической дозы) у здоровых добровольцев не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики линаглиптина или метформина. Таким образом, линаглиптин не является ингибитором транспорта органических катионов.

Производные сульфонилмочевины. Фармакокинетика линаглиптина (5 мг) не изменялась при совместном применении с глибенкламидом (однократная доза глибурида 1.75 мг) и многократного приема линаглиптина внутрь (по 5 мг). Однако отмечалось клинически незначительное снижение значений AUC и C_{max} глибенкламида на 14%. Поскольку глибенкламид метаболизируется в основном CYP2C9, эти данные также подтверждают вывод о том, что линаглиптин не является ингибитором CYP2C9. Не ожидается клинически существенных взаимодействий и с другими производными сульфонилмочевины (например, глипизидом и глимепиридом), которые, как и глибенкламид, в основном метаболизируются с участием CYP2C9.

Тиазолидиндионы. Совместное применение нескольких доз линаглиптина по 10 мг/сут (выше терапевтической дозы) и пиоглитазона по 45 мг/сут (многократный прием), который является субстратом для CYP2C8 и CYP3A4, не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику линаглиптина или пиоглитазона, или активных метаболитов пиоглитазона. Это указывает на то, что линаглиптин in vivo не является ингибитором метаболизма, опосредуемого CYP2C8, и подтверждает заключение об отсутствии существенного ингибирующего влияния линаглиптина in vivo на CYP3A4.

Ритонавир. Совместное применение линаглиптина (однократный прием 5 мг внутрь) и ритонавира (многократный прием по 200 мг внутрь), активного ингибитора P-гликопротеина и изофермента CYP3A4, увеличивало значения AUC и C_{max} линаглиптина, примерно, в 2 раза и в 3 раза, соответственно. Однако эти изменения фармакокинетики линаглиптина не считались значимыми. Поэтому клинически существенного взаимодействия с другими ингибиторами P-гликопротеина и CYP3A4 не ожидается, и изменения дозы не требуется.

Рифампицин. Многократное совместное применение линаглиптина и рифампицина, активного индуктора P-гликопротеина и изофермента CYP3A4, приводило к снижению значений AUC и C_{max} линаглиптина, соответственно на 39.6% и 43.8%, и к снижению ингибирования базальной активности дипептидилпептидазы-4, примерно, на 30%. Таким образом, ожидается, что клиническая эффективность линаглиптина, применяющегося в комбинации с активными индукторами P-гликопротеина, будет сохраняться, хотя может проявляться не в полной мере.

Дигоксин. Совместное многократное применение у здоровых добровольцев линаглиптина (5 мг/сут) и дигоксина (0.25 мг/сут) не оказывало влияния на фармакокинетику дигоксина. Таким образом, линаглиптин in vivo не является ингибитором транспорта, опосредуемого P-гликопротеином.

Варфарин. Линаглиптин, применявшийся многократно в дозе 5 мг/сут, не изменял фармакокинетику варфарина, являющегося субстратом для CYP2C9, что свидетельствует об отсутствии у линаглиптина способности ингибировать CYP2C9.

Симвастатин. Линаглиптин, применявшийся у здоровых добровольцев многократно в дозе 10 мг/сут (выше терапевтической дозы), оказывал минимальное влияние на фармакокинетические показатели симвастатина, являющегося чувствительным субстратом для CYP3A4. После приема линаглиптина в дозе 10 мг совместно с симвастатином, применявшегося в суточной дозе 40 мг в течение 6 дней, величина AUC симвастатина повышалась на 34%, а величина C_{max} – на 10%. Таким образом, линаглиптин является слабым ингибитором метаболизма, опосредуемого CYP3A4. Изменения дозы при одновременном приеме с препаратами, которые метаболизируются с участием CYP3A4, считается нецелесообразным.

Пероральные контрацептивные препараты. Совместное применение линаглиптина в дозе 5 мг с левоноргестрелом или этинилэстрадиолом не изменяло фармакокинетику этих препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

ТРАЙКОР (TRICOR)

FENOFIBRATE

зарегистрировано
Laboratoires FOURNIER S.A. (Франция)
произведено
FOURNIER LABORATORIES IRELAND Limited (Ирландия)
или RECIPHARM FONTAINE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, с надписью "145" на одной стороне и логотипом компании – на другой.

	1 таб.
фенофибрат (микронизированный)	145 мг

Вспомогательные вещества: сахароза – 145 мг, натрия лаурилсульфат – 10.2 мг, лактозы моногидрат – 132 мг, кросповидон – 75.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 84.28 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.72 мг, гипромеллоза – 29 мг, докузат натрия – 2.9 мг, магния стеарат – 0.9 мг.

Состав оболочки: Опадри® OY-B-28920 – 25.1 мг (поливиниловый спирт – 11.43 мг, титана диоксид – 8.03 мг, тальк – 5.02 мг, лецитин соевый – 0.5 мг, камедь ксантановая – 0.12 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ТРАЙКОР 145 мг
ФЕНОФИБРАТ
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемическое средство – фибрат.

Активируя РАПП-альфа (альфа-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), фенофибрат усиливает липолиз и выведение из плазмы атерогенных липопротеидов с высоким содержанием триглицеридов путем активации липопротеинлипазы и уменьшения синтеза апопротеина CIII. Активация РАПП-альфа также приводит к усилению синтеза апопротеинов AI и AII.

Фенофибрат является производным фиброевой кислоты, способность которой изменять содержание липидов в организме человека, опосредована активацией РАПП-альфа.

Описанные выше эффекты фенофибрата на липопротеиды приводят к уменьшению содержания фракции ЛПНП и ЛПОНП, которые включают апопротеин B (апо B), и увеличению содержания фракции ЛПВП, которые включают апопротеин AI (апо AI) и апопротеин AII (апо AII).

Кроме того, за счет коррекции нарушений синтеза и катаболизма ЛПОНП, фенофибрат повышает клиренс ЛПНП и снижает содержание плотных и небольшого размера частиц ЛПНП (повышение этих ЛПНП наблюдается у пациентов с атерогенным фенотипом липидов, частым нарушением у пациентов с риском ИБС).

В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает уровень общего Хс на 20-25% и триглицеридов на 40-55% при повышении уровня Хс-ЛПВП на 10-30%. У пациентов с гиперхолестеринемией, у которых уровень Хс-ЛПНП снижается на 20-35% применение фенофибрата приводило к снижению соотношений: общий Хс/Хс-ЛПВП, Хс-ЛПНП/Хс-ЛПВП и апо B/апо AI, являющихся маркерами атерогенного риска.

Учитывая влияние фенофибрата на уровень Хс-ЛПНП и триглицеридов, применение препарата эффективно у пациентов с гиперхолестеринемией как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипопротеинемию, например, при сахарном диабете 2 типа.

Во время лечения фенофибратом могут значительно уменьшиться и даже полностью исчезнуть внесосудистые отложения холестерина (сухожильные и туберозные ксантомы).

У пациентов с повышенным уровнем фибриногена, получивших лечение фенофибратом, отмечено значительное снижение данного показателя, также как и у пациентов с повышенным уровнем липопротеидов. При лечении фенофибратом наблюдается снижение концентрации C-реактивного белка и других маркеров воспаления.

Для пациентов с дислипидемией и гиперурикемией дополнительное преимущество заключается в том, что фенофибрат оказывает урикозурический эффект, который приводит к снижению концентрации мочевой кислоты приблизительно на 25%.

В ходе клинического исследования и в экспериментах на животных было показано, что фенофибрат снижает агрегацию тромбоцитов, вызванную аденозиндифосфатом, арахидоновой кислотой и эпинефрином.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Таблетки содержат 145 мг микронизированного фенофибрата в виде наночастиц.

Всасывание

Исходный фенофибрат в плазме не обнаруживается. Основным плазменным метаболитом является фенофиброевая кислота. После приема внутрь C_{max} достигается через 2-4 ч. При длительном применении концентрация препарата в плазме остается стабильной, независимо от индивидуальных особенностей пациента. В отличие от предыдущих лекарственных форм фенофибрата, C_{max} в плазме крови и общее действие фенофибрата в виде наночастиц не зависит от приема пищи (поэтому препарат можно принимать в любое время, независимо от приема пищи).

Распределение

Фенофиброевая кислота прочно и более чем на 99% связывается с альбумином плазмы. Препарат не кумулирует после однократного приема и при длительном применении.

Метаболизм

После приема внутрь фенофибрат быстро гидролизуется эстеразами. В плазме обнаруживается только основной активный метаболит фенофибрата – фенофиброевая кислота. Фенофибрат не является субстратом для CYP3A4, не участвует в микросомальном метаболизме.

Выведение

$T_{1/2}$ – около 20 ч. Выводится, главным образом, с мочой в виде фенофиброевой кислоты и конъюгата глюкуронида. В течение 6 сут фенофибрат выводится практически полностью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста общий клиренс фенофиброевой кислоты не изменяется.

При гемодиализе не выводится.

ПОКАЗАНИЯ

- гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип IIa, IIb, III, IV, V) при неэффективности диеты или других немедикаментозных методов лечения (в т.ч. снижение массы тела, увеличение физической активности), особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертония и курение;
- вторичная гиперлипопротеинемия, в случаях, когда гиперлипопротеинемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Трайкор принимают в любое время дня, независимо от приема пищи, таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

Взрослым назначают по 145 мг (1 таб.) 1 раз/сут.

Пациенты, принимающие по 1 капсуле фенофибрата 200 мг или по 1 таб. фенофибрата 160 мг в сутки, могут перейти на прием 1 таб. Трайкора 145 мг без дополнительной коррекции дозы.

Пациентам пожилого возраста рекомендуется назначать стандартную дозу для взрослых (по 1 таб. Трайкора 145 мг 1 раза/сут).

Применение препарата у **пациентов с печеночной недостаточностью** не изучено.

Препарат следует принимать длительное время, одновременно продолжая соблюдать диету, которой пациент придерживался до начала лечения Трайкором.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные эффекты классифицируются следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000) и очень редко (< 1/10 000, включая единичные сообщения).

Со стороны ЖКТ: часто – умеренной степени желудочные и кишечные расстройства (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); нечасто – случаи панкреатита*.

Со стороны печени: часто – умеренное повышение концентрации сывороточных трансаминаз; нечасто – холелитиаз; очень редко – гепатит. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения гепатита, отменить фенофибрат.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: редко – диффузная миалгия, миозит, спазм мышц и слабость; очень редко – рабдомиолиз, повышение активности КФК.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – тромбоэмболия (тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен нижних конечностей)*.

Со стороны системы кроветворения: редко – снижение концентрации гемоглобина, уменьшение числа лейкоцитов.

Со стороны нервной системы: редко – сексуальная дисфункция, головная боль.

Со стороны дыхательной системы: очень редко – интерстициальные пневмопатии.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто – сыпь, кожный зуд, крапивница или реакции светочувствительности; редко – алопеция; очень редко – фотосенсибилизация, сопровождающаяся эритемой, образованием волдырей или узелков на участках кожи, подвергнутых воздействию солнечного света или искусственного УФ-освещения (например, кварцевой лампы). В отдельных случаях эти эффекты могут возникать даже после многомесячного применения без каких-либо осложнений.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – повышение концентрации креатинина и азота мочевины в сыворотке крови.

* В клиническом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих фенофибрат, было выявлено статистически значимое увеличение случаев панкреатита и увеличение случаев тромбоэмболии легочной артерии. В этом же исследовании было выявлено статистически незначимое увеличение случаев тромбоза глубоких вен.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- печеночная недостаточность (включая цирроз печени);
- тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин);
- наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении фибратами или кетопрофеном;
- заболевания желчного пузыря;
- врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу);
- врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу);
- наличие в анамнезе аллергической реакции на арахис, арахисовое масло, соевый лецитин или родственные продукты (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности);
- хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной триглицеридемией;
- возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам препарата.

С *осторожностью* назначают пациентам с печеночной и/или почечной недостаточностью, при гипотиреозе, пациентам, злоупотребляющим алкоголем, пациентам пожилого возраста, при указаниях в анамнезе на наследственные мышечные заболевания, при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Препарат противопоказан к применению при беременности. Имеются немногочисленные данные о применении фенофибрата беременными женщинами.

В *экспериментальных исследованиях на животных* тератогенный эффект фенофибрата не наблюдался. Эмбриотоксичность отмечалась при назначении в ходе доклинических испытаний в дозах, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Период лактации

Препарат противопоказан к применению в период грудного вскармливания (недостаточно данных о применении препарата в данный период).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед тем как приступить к терапии Трайкором, следует провести соответствующее лечение для устранения причины вторичной гиперхолестеринемии, например, при таких заболеваниях, как неконтролируемый сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, нефротический синдром, диспротеинемия, обструктивные заболевания печени, последствия медикаментозной терапии, алкоголизм.

Эффективность терапии следует оценивать по содержанию липидов (общего Хс, ЛПНП, триглицеридов) в сыворотке крови. При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3 мес) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии.

У пациентов с гиперлипидемией, принимающих эстрогены или гормональные контрацептивы, содержащие эстрогены, необходимо выяснить, имеет ли гиперлипидемия первичную или вторичную природу. В таких случаях повышение уровня липидов может быть вызвано приемом эстрогенов.

При приеме Трайкора и других препаратов, снижающих концентрации липидов, у некоторых пациентов описано повышение активности печеночных трансаминаз. В большинстве случаев такое повышение было временным, незначительным и бессимптомным. В течение первых 12 мес лечения рекомендуется контролировать уровень печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) через каждые 3 мес. Пациенты, у которых на фоне лечения повысились концентрации трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения концентрации АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с ВГН прием препарата прекращают.

Были описаны случаи развития панкреатита в период лечения Трайкором. Возможными причинами панкреатита в этих случаях были: недостаточная эффективность препарата у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией, прямое воздействие препарата, а также вторичные явления, связанные с наличием камней или образованием осадка в желчном пузыре, сопровождающихся непроходимостью общего желчного протока.

При приеме Трайкора и других лекарственных средств, снижающих концентрации липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипоальбуминемии и почечной недостаточности в анамнезе. Возможность возникновения данного осложнения увеличивается в случаях гипоальбуминемии и почечной недостаточности.

Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН). В этих случаях лечение Трайкором следует прекратить.

Риск развития рабдомиолиза может повышаться у пациентов с предрасположенностью к миопатии и/или рабдомиолизу, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, нарушение функции почек, гипотиреоз, злоупотребление алкоголем. Таким пациентам следует назначать препарат только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск развития рабдомиолиза.

При одновременном приеме с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна особенно если пациент до начала лечения страдал заболеванием мышц. В связи с этим, совместное назначение Трайкора и статина допустимо только при наличии у пациента тяжелой смешанной дислипидемии и высокого сердечно-сосудистого риска, при отсутствии заболевания мышц в анамнезе и в условиях пристального контроля, направленного на выявление признаков развития токсического влияния на мышечную ткань.

В случае повышения концентрации креатинина более чем на 50% выше ВГН лечение следует приостановить. В первые 3 месяца лечения рекомендуется определять концентрации креатинина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При приеме препарата не было отмечено влияния на способность к вождению автомобилем и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не описаны.

Лечение: проведение симптоматической и, при необходимости, поддерживающей терапии. Специфический антидот неизвестен. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. В начале лечения фенофибратом рекомендуется снизить дозу антикоагулянтов приблизительно на треть с последующим постепенным подбором дозы. Подбор дозы рекомендуется проводить под контролем уровня МНО.

Описано несколько тяжелых случаев обратимого снижения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и циклоспорином. Поэтому необходимо контролировать состояние почечной функции у таких пациентов и отменить фенофибрат в случае серьезного изменения лабораторных параметров.

При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна.

При одновременном применении фенофибрата и производных тиазолидиндиона (глитазонов) сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения холестерина-ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина-ЛПВП, и в случае выявления слишком низких концентраций холестерина-ЛПВП препараты отменить.

Исследования микросом из печени человека in vitro показали, что фенофибрат и фенофиброевая кислота не являются ингибиторами изоферментов CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 или CYP1A2. В терапевтических концентрациях эти соединения являются слабыми ингибиторами изоферментов CYP2C19 и CYP2A6 и слабыми или умеренными ингибиторами CYP2C9.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте, при температуре не выше 25°C в заводской упаковке. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ТРАКЛИР® (TRACLEER)

BOSENTAN

зарегистрировано
ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd. (Швейцария)
произведено PATHEON Inc. (Канада)
или HAUPT PHARMA WULFING GmbH (Германия)
упаковано
ALLPACK GROUP AG (Швейцария)
или IVERS-LEE AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-белого цвета, круглые, двояковыпуклые, цилиндрической формы, с гравировкой "62.5" на одной стороне.

	1 таб.
бозентан (в форме моногидрата)	62.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 6.959 мг, крахмал прежелатинизированный – 3.125 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 3.75 мг, повидон K90 – 0.825 мг, глицерил трибегенат – 2.475 мг, магния стеарат – 0.825 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 1.56 мг, триацетин – 0.2 мг, тальк – 0.72 мг, титана диоксид CI 77891 (E171) – 0.991 мг, железа оксид желтый CI 77492 (E172) – 0.007 мг, железа оксид красный CI 77491 (E172) – 0.002 мг, этилцеллюлозы водная дисперсия (твердая часть) – 0.52 мг.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

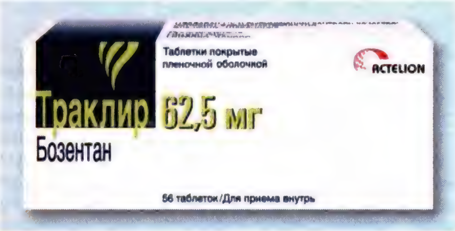
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-белого цвета, овальные, двояковыпуклые, цилиндрической формы, с гравировкой "125" на одной стороне.

	1 таб.
бозентан (в форме моногидрата)	125 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 13.918 мг, крахмал прежелатинизированный – 6.25 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 7.5 мг, повидон K90 – 1.65 мг, глицерил трибегенат – 4.95 мг, магния стеарат – 1.65 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 2.34 мг, триацетин – 0.3 мг, тальк – 1.08 мг, титана диоксид CI 77891 (E171) – 1.486 мг, железа оксид желтый CI 77492 (E172) – 0.011 мг, железа оксид красный CI 77491 (E172) – 0.003 мг, этилцеллюлозы водная дисперсия (твердая часть) – 0.78 мг.

14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.


Таблетки покрытые пленочной оболочкой
ACTELION
Траклир 62,5 мг
Бозентан
56 таблеток/Для приема внутрь

Таблетки покрытые пленочной оболочкой
ACTELION
Траклир. 125 мг
Бозентан
56 таблеток/Для приема внутрь

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бозентан является неселективным антагонистом эндотелиновых рецепторов (АЭР) с афинностью к рецепторам эндотелина типов A и B (ET_A и ET_B). Бозентан снижает как легочное, так и системное сосудистое сопротивление, приводя к повышению сердечного выброса без увеличения ЧСС.

Нейрогормон эндотелин-1 (ET-1) является одним из самых мощных вазоконстрикторов, обладает способностью индуцировать фиброз, клеточную пролиферацию, гипертрофию и ремоделирование миокарда, а также проявляет провоспалительную активность. Эти эффекты вызываются при связывании ET-1 с рецепторами ET_A и ET_B расположенными в эндотелии и клетках гладкой мускулатуры сосудов. Концентрация ET-1 в тканях и плазме крови повышается при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях и патологии соединительной ткани, в т.ч. при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), склеродермии, острой и хронической сердечной недостаточности, ишемии миокарда, артериальной гипертензии и атеросклерозе, что позволяет предположить участие ET-1 в патогенезе и развитии этих заболеваний. При ЛАГ и сердечной недостаточности в отсутствие антагонизма рецепторов к ET повышение концентрации ET-1 строго коррелирует с тяжестью и прогнозом указанных заболеваний. Бозентан конкурирует с ET-1 и другими ET пептидами за связывание с ET_A и ET_B рецепторами, с незначительно более высоким сродством к рецепторам ET_A (Ki=4.1-43 нмоль), по сравнению с рецепторами ET_B (Ki=38-730 нмоль).

Бозентан специфически блокирует рецепторы ET и не связывается с другими рецепторами.

Эффективность

Эффективность у взрослых больных с ЛАГ

Результаты двух клинических исследований у взрослых пациентов с ЛАГ III-IV функционального класса (ФК) показали, что при добавлении бозентана к стандартной терапии, которая может включать антикоагулянты, вазодилататоры (например, блокаторы медленных кальциевых каналов), диуретики, кислородотерапию и дигоксин, но не включает эпопростенол, достоверно повышается толерантность к физическим нагрузкам. Основной конечной точкой в каждом из исследований было изменение дистанции теста с 6-минутной ходьбой на 12-й неделе в первом исследовании и на 16-й – во втором. Улучшение переносимости физической нагрузки наблюдалось после 4 недель терапии, было очевидным на 8-й неделе и сохранялось до 28-й недели двойного слепого лечения в подгруппе из выборки больных. У получающих лечение бозентаном отмечено снижение выраженности симптомов ЛАГ. Также у пациентов этой подгруппы отмечено улучшение выраженности одышки при проведении теста с ходьбой.

В первом исследовании показано, что применение бозентана сопровождается увеличением сердечного индекса и сочетается со значительным снижением давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и среднего давления в правом предсердии. Результаты исследования применения бозентана у пациентов с ЛАГ II ФК (средняя дистанция теста с 6-минутной ходьбой – 435 м) в течение 6 месяцев показали снижение частоты клинического ухудшения у пациентов, а также – сокращение числа летальных исходов и госпитализаций по причине ЛАГ. В связи с ухудшением течения ЛАГ в группе пациентов, получающих бозентан, отмечен 1 случай госпитализации, в то же время в группе пациентов, не получающих бозентан – 3 случая. При наблюдении в течение 6 месяцев зарегистрировано по 1 случаю летального исхода в каждой группе, что не позволяет оценить влияние бозентана на выживаемость.

У пациентов с ЛАГ III ФК и синдромом Эйзенменгера, ассоциированном с врожденными пороками сердца, при применении бозентана в дозах 62.5 мг 2 раза/сут и 125 мг 2 раза/сут через 16 недель терапии не было отмечено ухудшения гипоксемии (сатурация кислорода в плазме крови возросла на 1%). Среднее сосудистое сопротивление в легочной артерии значительно снизилось, улучшилась переносимость физической нагрузки (средняя дистанция теста с 6-минутной ходьбой увеличилась на 53 м).

В исследовании бозентана у пациентов с ЛАГ III ФК, ассоциированной с ВИЧ инфекцией, показан достоверный прирост толерантности к физической нагрузке.

Улучшение показателей выживаемости в отдаленные сроки отмечено у всех больных, получающих бозентан в двух плацебо-контролируемых исследованиях, а также в их продлениях. Средняя продолжительность применения бозентана составляет 1.9+0.7 лет (от 0.1 года до 3.3 лет), наблюдение проводили в течение 2±0.6 лет. У большей части больных подтвержден диагноз первичной ЛАГ (72%) и III ФК (84%). Общая выживаемость в популяции в целом через 1 год применения бозентана составляет 93%, а через 2 года – 84% (оценка по методу Каплан-Майера). Выживаемость у больных с первичной ЛАГ через 1 и 2 года оказалась выше – 96% и 89%, соответственно. По данным сравнительного исследования в 6 специализированных центрах (682 больных) выживаемость у больных с первичной ЛАГ, получающих бозентан, сопоставима с соответствующими показателями эпопростенола. У пациентов с системной склеродермией оценка выживаемости по методу Каплан-Майера была ниже.

Изучение эффективности у детей с ЛАГ

Оценка параметров фармакокинетики у детей с ЛАГ проводилась в течение 12 недель применения бозентана.

Анализ гемодинамических показателей свидетельствует об увеличении сердечного индекса (СИ) на 0.5 л/мин/м^2, а также о снижении давления в легочной артерии (ДЛА) на 8 мм рт.ст. и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) на 389 дин×с×см$^{-5}$.

Системная склеродермия с язвенным поражением конечностей

Результаты двух клинических исследований у взрослых пациентов с системной склеродермией и язвенным поражением конечностей (в стадии обострения или в случаях, когда язвенное поражение отмечали в течение последнего года) показали, что применение бозентана сопровождается достоверным уменьшением числа новых язвенных поражений конечностей по сравнению с плацебо в течение всего периода лечения.

В исследовании продолжительностью 16 недель у больных, получающих бозентан, в среднем отмечено 1.4 случая возникновения новых язвенных поражений, а у получающих плацебо – 2.7 случая (p=0.0042). В другом исследовании, продолжительностью 24 недели, новые язвенные поражения конечностей отмечены в 1.9 и 2.7 случаях, соответственно (p=0.0351). Влияние бозентана на скорость заживления язвенных поражений не установлено.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетику бозентана подробно изучали в исследованиях с участием здоровых добровольцев. Данные по изучению фармакокинетики у ограниченного числа больных с ЛАГ свидетельствуют о том, что системное воздействие бозентана у больных в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Фармакокинетические параметры у здоровых добровольцев зависят от дозы и времени приема препарата. После в/в введения бозентана объем его распределения и клиренс снижаются с увеличением дозы и повышаются – со временем. После приема внутрь системная экспозиция бозентана пропорциональна в дозах до 500 мг. При приеме внутрь более высокой дозы бозентана увеличение C_{max} в плазме крови и AUC по отношению к принятой дозе непропорционально и достигается с меньшей скоростью.

Всасывание

Абсолютная биодоступность бозентана у здоровых добровольцев после приема внутрь составляет около 50%, прием пищи не влияет на биодоступность. C_{max} в плазме крови достигается через 3-5 ч после приема препарата внутрь.

Распределение

Бозентан в высокой степени (более 98%) связывается с белками плазмы крови, в основном, с альбумином. Бозентан не проникает в эритроциты. После однократного в/в введения в дозе 250 мг V_d составляет 18 л.

Метаболизм и выведение

После однократного в/в введения в дозе 250 мг клиренс – 8.2 л/ч. $T_{1/2}$ – 5.4 ч.

При многократном применении концентрация бозентана в плазме крови снижается постепенно и составляет 50-65% от концентрации при однократном применении. Вероятно, снижение концентрации бозентана обусловлено аутоиндукцией ферментов печени. Равновесное состояние достигается в течение 3-5 дней.

Бозентан выводится через кишечник с желчью после завершения метаболизма в печени при участии изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4. Менее 3% принятой дозы внутрь выводится почками.

В процессе метаболизма бозентана образуются 3 метаболита, но только один из них обладает фармакологической активностью. Фармакологически активный метаболит преимущественно выводится с желчью. У взрослых больных концентрация активного метаболита в плазме крови выше, чем у здоровых добровольцев. У больных с признаками холестаза системное воздействие этого метаболита может возрастать.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, а также, возможно, изофермента CYP2C19 и P-гликопротеина. In vitro бозентан подавляет активность BSEP (насос экспорта солей желчных кислот) в культурах гепатоцитов. В исследованиях in vitro показано, что бозентан не оказывает значимого ингибирующего эффекта на ряд изоферментов CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Следовательно, бозентан не повышает концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизм которых опосредован данными изоферментами.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

На основании исследований всех параметров можно предположить, что на фармакокинетику бозентана у взрослых и детей старше 2-х лет не оказывают существенного влияния такие факторы, как пол, масса тела, расовая принадлежность или возраст пациента.

Дети старше 2-х лет

Фармакокинетические параметры при однократном и многократном применении бозентана в лекарственной форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, изучали у детей с ЛАГ, дозу препарата подбирали на основании массы тела пациентов (AC-052-356 [BREATHE-3]). Воздействие бозентана снижалось со временем по характерной для бозентана кривой, обусловленной способностью бозентана к аутоиндукции. Средние значения AUC (CV%) у детей, получающих бозентан 2 раза/сут в дозах 31.25 мг, 62.5 мг и 125 мг составляют 3.496 нг×ч/мл (49%), 5.428 нг×ч/мл (79%) и 6.124 (27%) нг×ч/мл, соответственно, и были ниже, чем значения 8.149 нг×ч/мл (47%) у взрослых пациентов с ЛАГ, которые получали 125 мг бозентана. В равновесном состоянии системная экспозиция у детей с массой тела 10-20 кг, 20-40 кг и более 40 кг составила 43%, 67% и 75%, от соответствующих показателей у взрослых.

Нарушение функции печени

У больных с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не отмечено существенных изменений показателей фармакокинетики бозентана. По сравнению со здоровыми добровольцами у больных с легкими нарушениями функции печени значения AUC бозентана в равновесном состоянии выше на 9%, а активного метаболита Ro 48-5033 – на 33%. У больных с умеренными нарушениями функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, AUC бозентана в равновесном состоянии оказалось в 4.7 раз выше, а активного метаболита Ro 48-5033 – в 12.4 раза выше, чем у больных ЛАГ с сохранной функцией почек.

Фармакокинетика бозентана у больных с тяжелыми нарушениями функции печени (10 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью) не изучена. Рекомендуется избегать применения препарата Траклир® у больных с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени (7 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек

У больных с тяжелыми нарушениями функции почек (КК 15-30 мл/мин) концентрация в плазме крови бозентана снижается примерно на 10%. Концентрация метаболитов бозентана в плазме крови возрастает примерно в 2 раза по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек. У больных с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы. Применение бозентана у больных, которым проводится гемодиализ, не изучено. Учитывая физико-химические свойства бозентана и его высокую степень связывания с белками плазмы крови, значительного выведения бозентана из сосудистого русла во время гемодиализа не ожидается.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у пациентов II-IV функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ, взрослых и детей старше 3 лет, включая:

- первичную (идиопатическую и наследственную) легочную артериальную гипертензию;
- вторичную ЛАГ на фоне склеродермии при отсутствии значимого интерстициального поражения легких;
- ЛАГ, ассоциированную с врожденными пороками сердца и, в частности, с нарушениями показателей гемодинамики по типу синдрома Эйзенменгера.

Снижение числа новых дигитальных язв у взрослых при системной склеродермии и прогрессирующем язвенном поражении конечностей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать внутрь утром и вечером, независимо от времени приема пищи, не разжевывая и запивая водой.

Лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов у пациентов II-IV функционального класса (ФК) по классификации ВОЗ

Применение у взрослых

Начальная доза препарата Траклир® составляет 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, затем доза увеличивается до поддерживающей в 125 мг 2 раза/сут.

У части больных при неэффективности применения препарата Траклир® при приеме дозы 125 мг 2 раза/сут, возможно некоторое повышение толерантности к физической нагрузке при увеличении дозы до 250 мг 2 раза/сут. Необходимо внимательно оценить соотношение польза/риск, учитывая негативное дозозависимое влияние препарата на печень.

Прекращение терапии

Имеется ограниченный опыт наблюдений за пациентами после внезапного прекращения терапии препаратом Траклир®. Сведений о клинически значимом ухудшении в течении ЛАГ в результате резкой отмены препарата нет. Тем не менее, чтобы снизить риск клинического ухудшения состояния больных и предотвратить синдром отмены, дозу препарата рекомендуется снижать постепенно (уменьшая ее наполовину в течение 3-7 дней), одновременно начиная проведение альтернативной терапии.

Снижение числа новых дигитальных язв у взрослых при системной склеродермии и прогрессирующем язвенном поражении конечностей

Начальная доза препарата Траклир® составляет 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, затем дозу повышают до поддерживающей – 125 мг 2 раза/сут.

Клиническое состояние больных необходимо контролировать регулярно, внимательно оценивая соотношения польза/риск для дальнейшей терапии препаратом Траклир® и учитывая возможность негативного влияния препарата на функцию печени.

Данные об эффективности и безопасности препарата у **детей до 18 лет** отсутствуют.

Применение в особых группах больных

У больных с легкими нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы препарата. Применения препарата Траклир® **у больных со средней степенью тяжести и тяжелыми нарушениями функции печени (7 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью)** следует избегать.

У больных с нарушениями функции почек не требуется коррекции дозы препарата.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекции дозы препарата.

У больных старше 65 лет не требуется коррекции дозы препарата.

Применение у детей старше 3 лет и у пациентов с низкой массой тела

Легочная артериальная гипертензия

У детей с ЛАГ старше 3 лет, а также у пациентов с низкой массой тела (менее 40 кг), препарат Траклир® применяется в дозах, исходя из расчета массы тела ребенка/пациента:

Масса тела	Начальная доза (4 недели)	Поддерживающая доза
от 10 до 20 кг	1 раз/сут 31.25 мг (1/2 таб. по 62.5 мг)	2 раза/сут 31.25 мг (1/2 таб. по 62.5 мг)
от 20 до 40 кг	2 раза/сут 31.25 мг (1/2 таб. по 62.5 мг)	2 раза/сут 62.5 мг
более 40 кг	2 раза/сут 62.5 мг	2 раза/сут 125 мг

Снижение числа новых дигитальных язв при системной склеродермии и прогрессирующем язвенном поражении конечностей

Данные по эффективности и безопасности применения у пациентов до 18 лет отсутствуют.

Данные о применении препарата у пациентов с массой тела до 40 кг ограничены. Для подбора дозы у таких больных, пожалуйста, используйте информацию, указанную в таблице подбора дозы у детей с ЛАГ.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных по различным показаниям, 2486 больных получали бозентан в дозах от 100 мг до 2000 мг и 1838 больных получали плацебо.

Продолжительность лечения составила в среднем 45 недель.

Наиболее часто (у 1% и более получающих бозентан и у 0.5% получающих плацебо) отмечали головную боль (11.5% против 9.8%), отеки нижних конечностей и/или задержка жидкости (13.2% против 10.9%), повышение активности печеночных трансаминаз АСТ и/или АЛТ (10.9% против 4.6%) и анемия/снижение гемоглобина (9.9% против 4.9%). Применение бозентана ассоциируется с дозозависимым повышением активности печеночных трансаминаз и снижением гемоглобина.

Побочные реакции в 20 плацебо-контролируемых исследованиях бозентана в зависимости от частоты возникновения были сгруппированы следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1000); очень редко (<1/10 000). Побочные реакции, сообщения о которых получены на постмаркетинговом этапе применения препарата, включены с частотой встречаемости, указанной в ходе 20 плацебо-контролируемых исследований, и отмечены ***курсивом***.

Категории частоты не учитывают такие факторы, как продолжительность применения бозентана, данные анамнеза, исходные клинические данные. В каждой группе побочные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности. Клинически значимых различий по побочным реакциям, указанным в общей базе данных и отдельно по зарегистрированным показаниям, не отмечено.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия, снижение гемоглобина; частота неизвестна – ***анемия или снижение гемоглобина, когда необходимо проведение гемотрансфузии;*** нечасто – ***тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения***

Со стороны иммунной системы: часто – реакции повышенной чувствительности (включая дерматит, кожный зуд и сыпь)[2]; ***анафилактический и/или ангионевротический отек.***

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль[3].

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ***обморок[4], ощущение сердцебиения[4]***, приливы крови к коже лица, ***снижение АД[4].***

Со стороны пищеварительной системы: часто – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; нечасто – ***повышение активности печеночных трансаминаз, ассоциированное с гепатитом и/или желтухой;*** редко – ***цирроз печени, недостаточность функции печени.***

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – покраснение кожи.

Общие расстройства и нарушения в месте инъекции: очень часто – периферические отеки, задержка жидкости.

В постмаркетинговый период имеются сообщения о редких случаях цирроза печени неясной этиологии при длительном применении препарата Траклир® у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, одновременно применяющих многочисленные лекарственные препараты. Также отмечены редкие случаи развития недостаточности функции печени. Эти случаи повышают значимость строгого соблюдения ежемесячного контроля функции печени в течение всего периода лечения препаратом Траклир®.

Неконтролируемые исследования у детей с ЛАГ (АС-052-3566[BREATH-3])

Профиль безопасности применения бозентана у детей (BREATH-3: n=19, бозентан 2 мг/кг 2 раза/сут в течение 12 недель) не отличался от соответствующего профиля безопасности у взрослых пациентов с ЛАГ в опорных исследованиях. Наиболее часто у детей отмечали приливы крови к коже лица (21%), головную боль и повышение активности печеночных трансаминаз (16% для каждой побочной реакции).

Изменения лабораторных показателей

Изменение активности печеночных трансаминаз

В клинической программе дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз наблюдалось в течение 26 недель лечения, развивалось постепенно, как правило, бессимптомно. В постмаркетинговый период были получены сообщения о редких случаях развития у больных цирроза печени и недостаточности функции печени.

Механизм возникновения указанных выше побочных реакций неясен. Активность печеночных трансаминаз может спонтанно снижаться при продолжении лечения без изменения дозы препарата Траклир® или после ее снижения, тем не менее, прекращение лечения или кратковременный перерыв в терапии все же может потребоваться.

В 20 проведенных исследованиях отмечено повышение активности печеночных трансаминаз в 3 раза и более у 11.2% больных, получавших бозентан и у 2.4% – плацебо. Повышение в 8 и более раз выше ВГН отмечено у 3.6% пациентов, получающих бозентан и у 0.4% – плацебо. Отмечено, что повышение активности печеночных трансаминаз ассоциировано с повышением концентрации билирубина в плазме крови (в 2 и более раз выше ВГН) у пациентов при отсутствии обструкции желчевыводящих путей в 0.2% случаев (5 больных), получающих бозентан и в 0.3% случаев (6 больных) – плацебо.

Гемоглобин

Снижение гемоглобина ниже 1 г/л от исходных значений отмечено у 8% больных, получающих бозентан и у 3.9% – плацебо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью);
- исходное повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) более чем в 3 раза от ВГН;
- одновременный прием циклоспорина А;
- применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся надежными методами контрацепции;
- возраст до 3 лет (твердая лекарственная форма);
- повышенная чувствительность к бозентану или любому из компонентов препарата.

С осторожностью

Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 85 мм рт.ст.), ХОБЛ, легкие нарушения функции печени (менее 7 баллов по шкале Чайлд-Пью); при ЛАГ I ФК (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности применения).

Не установлено влияния препарата Траклир® на заживление существующих дигитальных язв.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В доклинических исследованиях установлена репродуктивная токсичность бозентана (тератогенное и фетотоксическое действие). Клинических исследований по применению препарата у женщин при беременности не проводили. Возможный риск применения препарата Траклир® во время беременности не изучен. Применение препарата Траклир® при беременности противопоказано.

Перед началом лечения препаратом Траклир® у **женщин репродуктивного возраста** следует подтвердить отсутствие беременности, врачи обязаны дать реко-

---

[1] – Частота не может быть оценена по имеющимся данным.

[2] – Реакции повышенной чувствительности были отмечены у 9.9% больных, которые получали бозентан, и у 9.1% – плацебо.

[3] – Головную боль отмечали 11.5% больных, которые получали бозентан и 9.8% – плацебо.

[4] – Данные реакции могут быть обусловлены основным заболеванием.

[5] – Появление периферических отеков и задержку жидкости отмечали 13.2% больных, которые получали бозентан и 10.9% – плацебо.

мендации по предупреждению беременности, а пациентам следует начать применение надежных методов контрацепции. Пациенты и врачи, которые назначают лечение, должны учитывать, что вследствие фармакокинетического взаимодействия, препарат Траклир® может снижать эффективность гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщинам репродуктивного возраста не рекомендуется использовать метод гормональной контрацепции (лекарственные препараты, применяемые внутрь, в виде инъекций, трансдермальных терапевтических систем или имплантов), как единственный; им необходимо применять дополнительный или альтернативный метод надежной контрацепции. Если имеются сомнения в отношении используемого метода контрацепции, для индивидуального подбора надежного метода контрацепции пациентке следует обратиться к врачу-гинекологу. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции и возможное негативное влияние беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Траклир® рекомендуется ежемесячно проводить тест на беременность, что позволит диагностировать беременность на ранних сроках.

Не установлено, выделяется ли бозентан с грудным молоком. Грудное вскармливание не рекомендуется в период лечения препаратом Траклир®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Функция печени

Повышение активности АСТ, АЛТ, связанной с приемом препарата Траклир®, носит дозозависимый характер. Изменения активности печеночных трансаминаз обычно происходят в течение первых 26 недель терапии, но могут возникать и в более поздние сроки. Риск нарушения функции печени может также возрастать при одновременном применении с препаратом Траклир® лекарственных средств, подавляющих BSEP, таких как рифампицин, глибенкламид и циклоспорин, хотя данные, свидетельствующие об этом, ограничены.

Необходим контроль активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) перед началом терапии препаратом Траклир®, а затем 1 раз в месяц в период лечения.

Рекомендации в случае повышения активности АЛТ/АСТ

При активности АСТ/АЛТ в 3-5 раз выше

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует снизить суточную дозу препарата Траклир® или отменить препарат; контроль активности печеночных трансаминаз проводить каждые 2 недели. Если активность печеночных трансаминаз вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность продолжения или возобновления приема препарата Траклир® в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 5-8 раз выше

Провести повторное определение активности АСТ/АЛТ, при подтверждении повышения активности АСТ и АЛТ следует отменить препарат Траклир®; контроль активности печеночных трансаминаз проводить каждые 2 недели. Если активность печеночных трансаминаз вернулась к показателям, наблюдавшимся до начала проведения терапии, оценивается возможность возобновления приема препарата Траклир® в режиме, указанном ниже.

При активности АСТ/АЛТ в 8 раз выше

Терапию следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир® исключается.

При ассоциированных клинических симптомах поражения печени, т.е. в случае появления тошноты, рвоты, повышенной температуры тела, болей в животе, желтухи, повышенной утомляемости и апатии, при гриппоподобных симптомах (артралгии, миалгии, лихорадке), терапию препаратом Траклир® следует прекратить, возобновление приема препарата Траклир® не рекомендуется.

Возобновление терапии

Возобновить терапию препаратом Траклир® можно лишь в том случае, если ожидаемый терапевтический эффект от терапии превышает потенциальный риск развития побочных явлений, и если активность печеночных трансаминаз не превышает показателей, зафиксированных до начала лечения препаратом Траклир®. Рекомендуется проконсультироваться с врачом-гастроэнтерологом, специализирующимся в области болезней печени и желчевыводящих путей. Терапию следует возобновлять, соблюдая рекомендации, изложенные в инструкции по применению препарата. Активность печеночных трансаминаз необходимо проконтролировать через 3 дня после возобновления терапии препаратом Траклир®, затем повторить контроль, следуя рекомендациям врача, после чего вернуться к схеме регулярного контроля.

Гемоглобин

Терапия с применением препарата Траклир® ассоциируется с дозозависимым снижением гемоглобина. В плацебо-контролируемых исследованиях связанное с применением бозентана снижение гемоглобина не является прогрессирующим, гемоглобин стабилизируется после первых 4-12 недель терапии. Рекомендуется контроль данного показателя перед началом терапии препаратом Траклир®, через 1 и 3 месяца терапии и в последующем – 1 раз в 3 месяца. Если наблюдается клинически значимое снижение гемоглобина, следует провести дальнейшее обследование пациентов с целью установления причин и необходимости проведения соответствующей терапии.

Терапия у женщин репродуктивного возраста

Применение препарата Траклир® у женщин репродуктивного возраста возможно только в случае, когда до начала лечения отсутствие беременности подтверждено отрицательным тестом и подобраны надежные методы контрацепции.

Перед началом лечения препаратом Траклир® женщинам репродуктивного возраста следует провести обследование, подтверждающее отсутствие беременности, и, по рекомендации врача-гинеколога, им следует применять надежные методы контрацепции.

Необходимо информировать пациенток о том, что вследствие фармакокинетического взаимодействия применение препарата Траклир® может снижать эффективность пероральных гормональных контрацептивных средств. По этой причине женщины репродуктивного возраста не должны использовать метод гормональной контрацепции, как единственный; необходимо применять дополнительный или альтернативный метод надежной контрацепции (пероральные, инъекционные препараты и трансдермальные терапевтические системы, имплантируемые внутриматочные устройства). Следует обратиться к врачу-гинекологу для индивидуального подбора надежного средства контрацепции. Учитывая снижение эффективности гормональной контрацепции, и возможное негативное влияние беременности на течение ЛАГ, во время терапии препаратом Траклир® рекомендуется 1 раз в месяц проводить тест на беременность для как можно более ранней диагностики беременности.

Возможное влияние на сперматогенез у взрослых

В исследовании АС-052-402 изучали влияние на сперматогенез препарата Траклир® при приеме в дозе 62.5 мг 2 раза/сут в течение 4 недель, а затем – 125 мг/сут в течение 5 месяцев. В исследование были включены 25 взрослых мужчин с ЛАГ III и IV ФК при исходно неизмененной спермограмме; проводили анализ данных, полученных у 23 пациентов, двое пациентов были исключены в связи с побочными эффектами, не имеющими отношения к изменению сперматогенеза. У большинства больных (n=22) спустя 6 месяцев лечения общее количество спермы наблюдалось в пределах нормальных значений, не установлено изменений морфологии, подвижности сперматозоидов, изменений гормонального статуса. Только у одного пациента в спермограмме отмечены признаки олигоспермии через 3 месяца лечения препаратом Траклир®, общее количество спермы оставалось сниженным при двух последующих анализах в течение последующих 6 недель. Через 2 месяца после отменены препарата Траклир® общее количество спермы у этого больного вернулось к исходным показателям до исследования. Значимость описанного наблюдения не определена, особенно учитывая высокую межиндивидуальную вариабельность общего количества спермы у больных. Тем не менее, полученные данные не позволяют исключить возможность влияния антагонистов эндотелиновых рецепторов, к которым относится препарат Траклир®, на сперматогенез у мужчин, а отсутствие систематического эффекта при длительном применении не противоречит результатам токсикологических исследований препарата.

Веноокклюзионная болезнь легких

Следует учитывать возможность сопутствующего веноокклюзионного заболевания, если на фоне приема препарата Траклир® у больных с ЛАГ появляются признаки отека легких.

Задержка жидкости и ухудшение течения ЛАГ

Периферические отеки – один из клинических симптомов ЛАГ, в то же время при применении антагонистов эндотелиновых рецепторов ухудшение ЛАГ наблюдается часто. В 20 плацебо-контролируемых исследованиях, проводимых по показаниям ЛАГ и дигитальных язв, периферические отеки и задержка жидкости в организме были отмечены у 13.2% пациентов, получающих бозентан и у 10.9% – плацебо. Кроме того, в постмаркетинговый период получены многочисленные сообщения о задержке жидкости в организме у пациентов в течение первых недель применения препарата Траклир®. В связи с этим, пациентам назначают прием диуретиков, проводят контроль потребления жидкости и диуреза, при ухудшении течения сердечной недостаточности необходима госпитализация. Если отмечается клинически выраженная задержка жидкости в организме, независимо от того, сопровождается она увеличением массы тела или нет, следует провести обследование для уточнения причины задержки жидкости в организме (применение препарата Траклир® или сердечная недостаточность), а также оценить необходимость продолжения лечения препаратом Траклир® или его отмены.

ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией

Данные о применении препарата Траклир® у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, ограничены.

Результаты изучения взаимодействия при совместном применении бозентана и комбинации лопинавир+ритонавир у здоровых добровольцев показали, что концентрация бозентана увеличивается, достигая максимальных значений в течение 4 дней. Необходим контроль переносимости терапии препаратом Траклир® у пациентов, получающих ритонавир в комбинации с протеазными ингибиторами повышенной активности, особенно в начале лечения, поскольку возможно снижение АД, а также изменение активности трансаминаз печени. При длительном совместном применении препарата Траклир® и антиретровирусных препаратов возможно увеличение риска негативного влияния на функцию печени и показатели клинического анализа крови. Ввиду возможного взаимодействия, связанного с индукцией бозентаном изоферментов цитохрома P450 (CYP), активность антиретровирусной терапии может снижаться, у таких больных необходимо тщательно контролировать эффективность терапии ВИЧ.

ЛАГ в результате тяжелой хронической обструктивной болезни легких

Эффективность и безопасность применения бозентана изучали в поисковом 12-недельном исследовании с участием 11 пациентов с вторичной ЛАГ в результате тяжелой ХОБЛ (стадия 3 по международной классификации GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ)). Результаты исследования свидетельствуют об увеличении скорости минутной вентиляции легких и снижении сатурации кислорода; из побочных эффектов наиболее часто отмечена одышка, выраженность которой уменьшалась при отмене бозентана.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Глибенкламид: не рекомендуется одновременное применение препарата Траклир® и глибенкламида в связи с риском повышения активности печеночных трансаминаз. Для лечения сахарного диабета у пациентов, применяющих препарат Траклир®, следует применять другие гипогликемические средства для приема внутрь или инъекции инсулина.

Флуконазол: одновременное применение флуконазола и препарата Траклир® не рекомендуется. Комбинированное лечение не изучалось, но при одновременном применении возможно значительное повышение концентрации бозентана в плазме крови.

Рифампицин: одновременное применение препарата Траклир® и рифампицина не рекомендуется.

Применения сочетания препарата Траклир® и ингибиторов изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 необходимо избегать.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата Траклир® на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не изучалось, но, учитывая, что препарат Траклир® может вызывать головокружение, следует соблюдать осторожность при выполнении таких видов деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Бозентан применялся в однократной дозе 2400 мг у здоровых добровольцев и 2000 мг/сут в течение 2 месяцев у больных с другими заболеваниями, помимо легочной артериальной гипертензии. Наиболее часто встречающимся симптомом передозировки была головная боль легкой или умеренной степени интенсивности.

Передозировка может привести к выраженному снижению АД, что может потребовать медикаментозного лечения. Зарегистрирован случай передозировки бозентана у мальчика-подростка после приема 10 000 мг, в результате которого отмечалась тошнота, рвота, выраженное снижение АД, головокружение, повышенное потоотделение, нарушение четкости зрительного восприятия. Состояние полностью нормализовалось в течение 24 ч, при этом проводилась коррекция выраженного снижения АД. Бозентан не удаляется при гемодиализе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бозентан подвергается метаболизму при участии цитохрома CYP450 и его изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Ингибирование изофермента CYP3A4 повышает концентрацию в плазме крови бозентана (см. кетоконазол). Влияние ингибирования изофермента CYP2C9 на концентрацию бозентана в плазме крови не изучали. При комбинированном применении следует соблюдать осторожность. Одновременное применение с флуконазолом, который в основном оказывает ингибирующее воздействие на изофермент CYP2C9 и лишь незначительное – на изофермент CYP3A4, может сопровождаться повышением концентрации бозентана в плазме крови. Данная комбинация не рекомендуется. По этой же причине не рекомендуется одновременное применение препарата Траклир® и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, итраконазол или ритонавир) и ингибитора изофермента CYP2C9 (такого, как вориконазол).

Бозентан является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. По данным исследования in vitro предполагается также роль индуктора изофермента CYP2C19. Поэтому при одновременном применении препарата Траклир® и лекарственных средств, метаболизм которых опосредован этими изоферментами, концентрация их в плазме крови снижается. Следует учитывать возможность снижения эффективности лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется с участием этих же изоферментов. Возможно, потребуется коррекция дозы одновременно применяемых лекарственных средств после начала приема препарата Траклир®, изменения его дозы или отмены.

Циклоспорин: одновременное применение препарата Траклир® и циклоспорина (ингибитора кальциневрина) противопоказано. При таком сочетании препаратов минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови повышается в 30 раз по сравнению с применением бозентана в монотерапии. Равновесная концентрация бозентана в плазме крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с концентрацией бозентана в монотерапии. Возможный механизм данного взаимодействия заключается в ингибировании циклоспорином транспортного белка, ответственного за поступление бозентана в гепатоциты. Концентрация циклоспорина в плазме крови при этом снижается почти на 50%.

Такролимус, сиролимус: одновременное применение с препаратом Траклир® в клинических исследованиях не изучалось, однако предполагается, что концентрация бозентана в плазме крови может увеличиваться по аналогии с циклоспорином. Концентрация в плазме крови такролимуса и сиролимуса может снижаться при совместном применении с препаратом Траклир®. В связи с этим, Траклир® не следует применять одновременно с такролимусом или сиролимусом. В случае необходимости применения данной комбинации обязателен контроль состояния пациента и концентрации такролимуса и сиролимуса в плазме крови.

Глибенкламид: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/сут, в течение 5 дней снижается концентрация глибенкламида (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 40%, что может сопровождаться значительным снижением гипогликемического эффекта глибенкламида. Концентрация бозентана в плазме крови также снижается на 29%. Кроме того, у пациентов, получающих сопутствующее лечение, возрастает риск повышения активности печеночных трансаминаз. Оба активных вещества, глибенкламид и бозентан, оказывают ингибирующее воздействие на насос транспорта солей желчных кислот, за счет чего можно объяснить повышение активности печеночных трансаминаз. В связи с указанным, Траклир® не следует применять одновременно с глибенкламидом. Нет данных о возможном лекарственном взаимодействии с другими производными сульфонилмочевины.

Гормональные контрацептивы: при одновременном применении в течение 7 дней препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/сут и перорального контрацептива для однократного приема – комбинированного препарата, содержащего 1 мг норэтистерона и 35 мкг этинилэстрадиола, отмечалось снижение AUC для его компонентов на 14% и 31% соответственно. У отдельных пациенток снижение экспозиции норэтистерона и этинилэстрадиола достигало 56% и 66% соответственно. Таким образом, гормональная контрацепция не может считаться достаточно эффективной, независимо от пути введения препарата – внутрь, инъекционно, трансдермально или в виде имплантов.

Варфарин: при одновременном применении у здоровых добровольцев с препаратом Траклир® в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 6 дней снижается концентрация S-варфарина (субстрат изофермента CYP2C9) и R-варфарина (субстрат изофермента CYP3A4) в плазме крови на 29% и 38%, соответственно. Опыт одновременного применения препарата Траклир® и варфарина у больных с ЛАГ не сопровождался значимыми клинически изменениями МНО и дозы варфарина (на момент окончания исследования по сравнению с исходными значениями). Кроме того, частота коррекции дозы варфарина во время исследования в связи с изменениями МНО или в связи с побочным действием не отличались у пациентов, получавших бозентан или плацебо. Не требуется коррекции дозы варфарина или других пероральных антикоагулянтов в начале терапии препаратом Траклир®, однако рекомендуется обязательный контроль МНО, особенно в начале применения препарата Траклир® и на этапах увеличения дозы.

Симвастатин: при одновременном применении в течение 5 дней 125 мг препарата Траклир® 2 раза/сут снижается концентрация симвастатина (субстрат изофермента CYP3A4) и его активной формы бета-гидроксикислоты в плазме крови на 34% и 46% соответственно. Одновременное применение симвастатина не влияет на концентрацию бозентана в плазме крови. При совместном применении симвастатина и препарата Траклир® рекомендуется контроль концентрации холестерина в плазме крови с последующей коррекцией дозы симвастатина.

Кетоконазол: одновременное применение в течение 6 дней препарата Траклир® в дозе 62.5 мг 2 раза/сут и кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, сопровождается двукратным повышением концентрации бозентана в плазме крови. Коррекции дозы препарата Траклир® не проводится.

Повышение концентрации бозентана в плазме крови предполагается также при одновременном применении *итраконазола* и *ритонавира,* несмотря на отсутствие подтверждения в исследованиях in vivo. Тем не менее, при комбинации бозентана с ингибитором CYP3A4, у пациентов со сниженным метаболизмом изофермента CYP2C9 существует риск значительного повышения концентрации бозентана, что может увеличивать частоту и выраженность побочных эффектов препарата.

Рифампицин: при одновременном применении у здоровых добровольцев в течение 7 дней препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/сут и рифампицина, который является индуктором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4, концентрация бозентана в плазме крови снижалась на 58%, а у отдельных пациентов – на 90%. Вследствие этого возможно значимое снижение эффекта препарата Траклир® при совместном применении с рифампицином. Данных о совместном применении с другими индукторами изофермента CYP3A4, такими как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, а также препаратами, в состав которых входит зверобой продырявленный, недостаточно, тем не менее, с большой долей вероятности при их совместном применении нельзя исключить значительного снижения эффективности лечения препаратом Траклир®.

Эпопростенол: ограниченные результаты исследования (AC-052-356 [BREATH-3]), в ходе которого 10 детей получали Траклир® в сочетании с эпопростенолом, указывают на то, что после однократного и многократного приема этих препаратов концентрации бозентана в плазме крови C_{max} и AUC были примерно одинаковыми у больных, получавших и не получавших инфузии эпопростенола.

Сиденафил: при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/сут (равновесное состояние) и силденафила в дозе 80 мг 3 раза/сут в течение 6 дней у здоровых добровольцев отмечалось снижение AUC силденафила на 63% и повышение AUC бозентана – на 50%. Изменения концентраций веществ в плазме не имеют клинической значимости, коррекции доз препаратов не требуется.

Дигоксин, нимодипин, лозартан: одновременное применение препарата Траклир® в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 7 дней сопровождается снижением концентрации дигоксина в плазме крови AUC, C_{max} и C_{min} на 12%, 9% и 23% соответственно. Механизм этого взаимодействия, возможно, связан с влиянием на гликопротеин P. Клиническая значимость данного взаимодействия незначительна.

Одновременное применение нимодипина или лозартана не оказывает влияния на экспозицию бозентана.

Лопинавир/ритонавир (и другие протеазные ингибиторы повышенной активности): при одновременном применении препарата Траклир® в дозе 125 мг 2 раза/сут и комбинации лопинавир+ритонавир 400+100 мг 2 раза/сут в течение 9.5 дней у здоровых добровольцев минимальная начальная концентрация бозентана в плазме крови была примерно в 48 раз выше по сравнению с концентрацией при применении только одного бозентана. Равновесная концентрация бозентана в плазме крови на 9-й день оказалась в 5 раз выше, чем при приеме только бозентана. Ингибирование ритонавиром изофермента CYP3A4 и транспортного белка, отвечающего за транспорт бозентана в гепатоциты, тем самым, снижает клиренс бозентана, и вероятно, таким образом можно объяснить механизм данного взаимодействия. У пациентов, одновременно получающих Траклир® и препараты, содержащие лопинавир+ритонавир или другие протеазные ингибиторы повышенной активности, необходим контроль переносимости препарата Траклир®. При совместном применении с препаратом Траклир® в течение 9.5 дней, концентрации лопинавира и ритонавира снижаются до клинически незначимого уровня (примерно на 14% и 17% соответственно). Необходим контроль эффективности проводимой терапии ВИЧ. Предполагается, что другие протеазные ингибиторы повышенной активности в комбинации с ритонавиром могут оказывать такой же эффект.

Другие протеазные ингибиторы повышенной активности: в связи с отсутствием данных, не могут быть даны специфические рекомендации по применению бозентана с другими лекарственными средствами данной группы. В связи с выраженным токсическим влиянием на печень невирапина, который также может усилить неблагоприятное воздействие на печень бозентана, совместное применение данной комбинации не рекомендуется.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ Лтд.
Представительство в России
ООО "Актелион Фармасьютикалз РУС"
127055 Москва, Новослободская ул. 23, оф. 750
Тел.: (495) 258-35-94
Факс: (495) 258-35-95

ТРАНЕКСАМ® (TRANEXAM) таблетки

TRANEXAMIC ACID

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
ОБНИНСКАЯ химико-фармацевтическая компания ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – белого или белого с кремоватым или сероватым оттенком цвета.

	1 таб.
транексамовая кислота	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, карбоксиметилкрахмал натрия, тальк, кремния диоксид коллоидный, кальция стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, тальк, макрогол.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого цвета, двояковыпуклые, продолговатой формы; на поперечном разрезе – белого или белого с кремоватым или сероватым оттенком цвета.

	1 таб.
транексамовая кислота	500 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, гипролоза, карбоксиметилкрахмал натрия, тальк, кремния диоксид коллоидный, кальция стеарат.

Состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид, тальк, макрогол.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

ТРАНЕКСАМ® (TRANEXAM)

TRANEXAMIC ACID

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД ФГУП (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения прозрачный или почти прозрачный, бесцветный или со светло-коричневым оттенком.

	1 мл	**1 амп.**
транексамовая кислота	50 мг	250 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и.

5 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 мл – ампулы стеклянные (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ТРАНСУЛОЗА (TRANSULOSA)

LACTULOSE, PARAFFIN, LIQUID, PARAFFIN, WHITE SOFT

зарегистрировано
Laboratoires MAYOLY-SPINDLER (Франция)
произведено
Laboratoires CHEMINEAU (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Гель для приема внутрь от желтого до желто-оранжевого цвета, блестящий, непрозрачный, мелкозернистый, плотный, с характерным запахом.

	100 г
лактулоза	35 г
парафин жидкий	42.91 г
парафин мягкий белый	21.45 г

Вспомогательные вещества: аспартам (E951) – 0.1 г, холестерол – 0.07 г, молочная кислота – 0.25 г, масло биксина – 0.2 г, масло мандарина – 0.0017 г, масло лимона – 0.0017 г, масло апельсина – 0.0167 г.

150 г – банки полипропиленовые (1) в комплекте с мерной ложкой – пачки картонные.

ТРАУМЕЛЬ® С (TRAUMEEL® S)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения гомеопатическая*** от белого до желтовато- или розовато-белого цвета, со слабым характерным запахом; не должно ощущаться прогорклого запаха.

	100 г
Arnica montana (Arnica) (арника монтана (арника)) D3	1.5 г
Calendula officinalis (Calendula) (календула оффициналис (календула)) ∅	450 мг
Hamamelis virginiana (Hamamelis) (гамамелис виргиниана (гамамелис)) ∅	450 мг
Echinacea (эхинацея) ∅	150 мг
Echinacea purpurea (эхинацея пурпурея) ∅	150 мг
Chamomilla recutita (Chamomilla) (хамомилла рекутита (хамомилла)) ∅	150 мг
Symphytum officinale (Symphytum) (симфитум оффицинале (симфитум)) D4	100 мг
Bellis perennis (беллис переннис) ∅	100 мг
Hypericum perforatum (Hypericum) (гиперикум перфоратум (гиперикум)) D6	90 мг
Achillea millefolium (Millefolium) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум)) ∅	90 мг
Aconitum napellus (Aconitum) (аконитум напеллус (аконитум)) D1	50 мг
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D1	50 мг
Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D6	40 мг
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D6	25 мг

Вспомогательные вещества: основа гидрофильная (эмульгирующий цетилстеариловый спирт, парафин жидкий, вазелин белый, вода, этанол 96 об.%), стабилизированная этанолом 13.8 об.%.

50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Многокомпонентный гомеопатический препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

ПОКАЗАНИЯ

В комплексной терапии:

- воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата (тендовагинит, бурсит, стилоидит, эпикондилит, периартрит и другие);
- посттравматических состояний (отек мягких тканей после операции, вывихов, растяжений).

Traumeel S
Траумель С
-Heel
50 г
Traumeel S
Траумель С
-Heel

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Детям от 3 лет и взрослым достаточное количество мази наносят тонким слоем на кожу болезненных областей тела и втирают легкими движениями 2-3 раза/сут. Возможно наложение мазевой повязки. Курс лечения при *посттравматических состояниях* – 2 недели и более; при *воспалительных заболеваниях* – не менее 3-4 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении мази в отдельных случаях могут наблюдаться реакции повышенной чувствительности (кожные аллергические реакции). При обнаружении побочных эффектов, в т.ч. не описанных в инструкции, следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- туберкулез;
- лейкозы;
- коллагенозы;
- рассеянный склероз;
- синдром приобретенного иммунодефицита (в т.ч. ВИЧ);
- аутоиммунные заболевания;
- детский возраст до 3 лет (в связи с недостаточностью клинических данных);
- известная повышенная чувствительность к тысячелистнику обыкновенному, ромашке аптечной, ноготкам лекарственным, маргаритке многолетней, эхинацее, арнике горной или иным растениям семейства сложноцветных;
- повышенная чувствительность к эмульгирующему цетилстеариловому спирту;
- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Необходима консультация врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для повышения эффективности лечения рекомендуется прием различных лекарственных форм Траумель® С, например, мази, капель или таблеток и раствора для внутримышечного и околосуставного введения.

При приеме гомеопатических лекарственных средств могут временно обостряться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом. При нарушении кожных покровов и кожных заболеваниях, мазь следует применять после консультации с врачом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не влияет.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки до настоящего времени не были зарегистрированы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение гомеопатических препаратов не исключает применение других лекарственных средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 3 года. Не применять по истечении срока годности. Беречь от перегрева!

Тубу следует закрывать сразу после применения препарата.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БИОЛОГИШЕ ХАЙЛЬМИТТЕЛЬ
ХЕЕЛЬ ГмбХ
Эксклюзивный дистрибьютор в России
ЗАО "АРНЕБИЯ"
115193 Москва, Южнопортовая ул. 6/28
Тел.: (495) 913-84-97

ТРАУМЕЛЬ® С (TRAUMEEL® S) капли гомеопатические для приема внутрь

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли гомеопатические для приема внутрь*** бесцветные или светло-желтого цвета, прозрачные, с запахом этанола.

	100 г
Arnica montana (Arnica) (арника монтана (арника)) D2	5 г
Calendula officinalis (Calendula) (календула оффициналис (календула)) D2	5 г
Hamamelis virginiana (Hamamelis) (гамамелис виргиниана (гамамелис)) D2	5 г
Achillea millefolium (Millefolium) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум)) D3	5 г
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D4	25 г
Aconitum napellus (Aconitum) (аконитум напеллус (аконитум)) D3	10 г
Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D8	10 г
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D8	10 г
Chamomilla recutita (Chamomilla) (хамомилла рекутита (хамомилла)) D3	8 г
Symphytum officinale (Symphytum) (симфитум оффицинале (симфитум)) D8	8 г
Bellis perennis (беллис переннис) D2	2 г
Echinacea (эхинацея) D2	2 г
Echinacea purpurea (эхинацея пурпурея) D2	2 г
Hypericum perforatum (Hypericum) (гиперикум перфоратум (гиперикум)) D2	1 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

ТРАУМЕЛЬ® С (TRAUMEEL® S) таблетки для рассасывания гомеопатические

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, белого или желтовато-белого цвета, иногда с желтыми, оранжевыми или серыми вкраплениями; запах практически отсутствует.

	1 таб.
Arnica montana (Arnica) (арника монтана (арника)) D2	15 мг
Calendula officinalis (Calendula) (календула оффициналис (календула)) D2	15 мг
Hamamelis virginiana (Hamamelis) (гамамелис виргиниана (гамамелис)) D2	15 мг
Achillea millefolium (Millefolium) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум)) D3	15 мг
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D4	75 мг
Aconitum napellus (Aconitum) (аконитум напеллус (аконитум)) D3	30 мг
Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солюбилис Ганемани) D8	30 мг
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D8	30 мг
Chamomilla recutita (Chamomilla) (хамомилла рекутита (хамомилла)) D3	24 мг
Symphytum officinale (Symphytum) (симфитум оффицинале (симфитум)) D8	24 мг
Bellis perennis (беллис переннис) D2	6 мг
Echinacea (эхинацея) D2	6 мг
Echinacea purpurea (эхинацея пурпурея) D2	6 мг
Hypericum perforatum (Hypericum) (гиперикум перфоратум (гиперикум)) D2	3 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы пластиковые (1) – пачки картонные.

ТРАУМЕЛЬ® С (TRAUMEEL® S) раствор для в/м и околосуставного введения гомеопатический

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м и околосуставного введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Arnica montana (Arnica) (арника монтана (арника)) D2	2.2 мкл
Calendula officinalis (Calendula) (календула officinalis (календула)) D2	2.2 мкл
Hamamelis virginiana (Hamamelis) (гамамелис виргиниана (гамамелис)) D1	0.22 мкл
Achillea millefolium (Millefolium) (ахиллея миллефолиум (миллефолиум)) D3	2.2 мкл
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D2	2.2 мкл
Aconitum napellus (Aconitum) (аконитум напеллус (аконитум)) D2	1.32 мкл
Mercurius solubilis Hahnemanni (меркуриус солубилис Ганемани) D6	1.1 мкл
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D6	2.2 мкл
Chamomilla recutita (Chamomilla) (хамомилла рекутита (хамомилла)) D3	2.2 мкл
Symphytum officinale (Symphytum) (симфитум оффицинале (симфитум)) D6	2.2 мкл
Bellis perennis (беллис перреннис) D2	1.1 мкл
Echinacea (эхинацея) D2	0.55 мкл
Echinacea purpurea (эхинацея пурпурея) D2	0.55 мкл
Hypericum perforatum (Hypericum) (гиперикум перфоратум (гиперикум)) D2	0.66 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

5 ампул по 2,2 мл
Traumeel S
Траумель С
Гомеопатический лекарственный препарат
Раствор для внутримышечного и околосуставного введения гомеопатический
-Heel

☆Тресиба® ФлексТач® (Tresiba® FlexTouch®)

INSULIN DEGLUDEC

зарегистрировано и произведено
NOVO NORDISK A/S (Дания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
инсулин деглудек	100 ЕД* (3.66 мг)

Вспомогательные вещества: глицерол – 19.6 мг, фенол – 1.5 мг, метакрезол – 1.72 мг, цинк – 32.7 мкг (в форме цинка ацетата – 109.7 мкг), хлористоводородная кислота/натрия гидроксид (для коррекции pH), вода д/и – до 1 мл.

3 мл (300 ЕД) – картриджи стеклянные (1) – шприц-ручки мультидозовые одноразовые для многократных инъекций (5) – пачки картонные.

Раствор для п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
инсулин деглудек	200 ЕД* (7.32 мг)

Вспомогательные вещества: глицерол – 19.6 мг, фенол – 1.5 мг, метакрезол – 1.72 мг, цинк – 71.9 мкг (в форме цинка ацетата – 241.4 мкг), хлористоводородная кислота/натрия гидроксид (для коррекции pH), вода д/и – до 1 мл.

3 мл (600 ЕД) – картриджи стеклянные (1) – шприц-ручки мультидозовые одноразовые для многократных инъекций (3) – пачки картонные.

pH раствора 7.6.

** 1 ЕД содержит 36.6 мкг безводного бессолевого инсулина деглудек, что соответствует 1 МЕ человеческого инсулина, 1 ЕД инсулина детемир или инсулина гларгин.*

5×3 мл
TRESIBA
Тресиба® ФлексТач®
100 ЕД/мл
novo nordisk

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Тресиба® ФлексТач® – аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма Saccharomyces cerevisiae.

Механизм действия

Инсулин деглудек специфическим образом связывается с рецептором человеческого эндогенного инсулина и, взаимодействуя с ним, реализует свой фармакологический эффект аналогично эффекту человеческого инсулина.

Гипогликемическое действие инсулина деглудек обусловлено повышением утилизации глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток и одновременным снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Фармакодинамика

Препарат Тресиба® ФлексТач® является базальным аналогом человеческого инсулина сверхдлительного действия; после п/к инъекции он формирует растворимые мультигексамеры в подкожном депо, откуда происходит непрерывное и пролонгированное всасывание инсулина деглудек в кровяное русло, обеспечивающее сверхдлительный плоский профиль действия и стабильный гипогликемический эффект препарата. В течение 24-часового периода мониторинга гипогликемического действия препарата у пациентов, которым доза инсулина деглудек вводилась 1 раз/сут, препарат Тресиба® ФлексТач®, в отличие от инсулина гларгин продемонстрировал равномерный V_d между действием в первый и второй 12-часовые периоды ($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}/AUC_{GIR,total,SS} = 0.5$).

Продолжительность действия препарата Тресиба® ФлексТач® составляет более 42 ч в пределах терапевтического диапазона доз. C_{ss} препарата в плазме крови достигается через 2-3 дня после введения препарата.

Инсулин деглудек в состоянии C_{ss} демонстрирует достоверно меньшую (в 4 раза) в сравнении с инсулином гларгин вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия, которая оценивается по значению коэффициента вариабельности (CV) для исследования гипогликемического действия препарата в течение одного интервала дозирования ($AUC_{GIR,t,SS}$) и в рамках временного периода от 2 до 24 ч ($AUC_{GIR2\text{-}24h,SS}$).

Таблица 1. Вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия препарата Тресиба® ФлексТач® и инсулина гларгин в состоянии равновесной концентрации у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

	Инсулин деглудек (N=26) (CV%)	**Инсулин гларгин (N=27) (CV%)**
Вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия в течение одного интервала дозирования ($AUC_{GIR,t,SS}$)	20	82
Вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия в течение временного интервала от 2 до 24 ч ($AUC_{GIR2\text{-}24h,SS}$)	22	92

CV: коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности в %

SS: концентрация препарата в равновесном состоянии

$AUC_{GIR2\text{-}24h}$: метаболический эффект в последние 22 ч интервала дозирования (т.е. отсутствует влияние на него введенного в/в инсулина в течение вводного периода клэмп-исследования).

Доказана линейная взаимосвязь между повышением дозы препарата Тресиба® ФлексТач® и его общим гипогликемическим действием.

Обе формы выпуска препарата Тресиба® ФлексТач® – 100 ЕД/мл и 200 ЕД/мл демонстрируют сопоставимый между собой общий гипогликемический эффект при введении каждой из двух дозировок препарата в одинаковой суммарной дозе.

В исследованиях не выявлено клинически достоверной разницы в фармакодинамике препарата Тресиба®ФлексТач® между пациентами пожилого возраста и взрослыми пациентами молодого возраста.

Клиническая эффективность и безопасность

Проведено 11 международных рандомизированных открытых клинических исследований Treat-to-Target (стратегия "лечить до цели") продолжительностью 26 и 52 недели, проводимых в параллельных группах, которые включали, в общей сложности, 4275 пациентов (1102 пациента с сахарным диабетом 1 типа и 3173 пациента с сахарным диабетом 2 типа), получавших препарат Тресиба®ФлексТач®.

Эффективность препарата Тресиба®ФлексТач® изучалась у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, не получавших до этого инсулин, и с сахарным диабетом 2 типа, получавших инсулинотерапию, в фиксированном или гибком режиме дозирования препарата Тресиба®ФлексТач®. Доказано отсутствие превосходства препаратов сравнения (инсулин детемир и инсулин гларгин) над препаратом Тресиба®ФлексТач® в отношении снижения показателя HbA_{1c} с момента включения до конца исследования. Исключением явился препарат ситаглиптин, в ходе сопоставления с которым препарат Тресиба®ФлексТач® продемонстрировал свое статистически значимое превосходство в отношении снижения показателя HbA_{1c}.

Результаты клинического исследования (стратегия "лечить до цели") по инициированию инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа продемонстрировали снижение на 36% частоты развития эпизодов подтвержденной ночной гипогликемии (определенных как эпизоды гипогликемии, возникшие в период времени суток между 0 ч и 6 ч утра, подтвержденные результатом измерения концентрации глюкозы плазмы крови <3.1 ммоль/л или свидетельством того, что пациенту для восстановления состояния требовалась помощь третьих лиц) на фоне ежедневного введения препарата Тресиба®ФлексТач® 1 раз/сут в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами (ПГГП) по сравнению с таковой при применении инсулина гларгин также в сочетании с ПГГП. Результаты клинического исследования (стратегия "лечить до цели") по оценке базис-болюсного режима инсулинотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа продемонстрировали более низкий общий риск развития гипогликемических эпизодов и ночных гипогликемий на фоне применения препарата Тресиба®ФлексТач® по сравнению с таковым при применении инсулина гларгин.

Результаты проспективного мета-анализа данных, полученных в ходе семи спланированных по принципу "лечить до цели" клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, продемонстрировали преимущества терапии препаратом Тресиба®ФлексТач® в отношении более низкой, по сравнению с терапией инсулином гларгин, частоты развития у пациентов эпизодов подтвержденной гипогликемии и эпизодов подтвержденной ночной гипогликемии. Снижение частоты эпизодов гипогликемии на фоне лечения препаратом Тресиба®ФлексТач® было достигнуто при более низком среднем показателе глюкозы плазмы крови натощак, чем при лечении инсулином гларгин.

Таблица 2. Результаты мета-анализа данных по эпизодам гипогликемии

Расчетное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин)	**Эпизоды подтвержденной гипогликемии[a]**	
	Всего	**Ночные**
Сахарный диабет 1 типа+2 типа (общие данные)	0.91*	0.74*
Период поддержания дозы[b]	0.84*	0.68*
Пациенты пожилого возраста ≥65 лет	0.82	0.65*
Сахарный диабет 1 типа	1.1	0.83
Период поддержания дозы[b]	1.02	0.75*
Сахарный диабет 2 типа	0.83*	0.68*
Период поддержания дозы[b]	0.75*	0.62*
Только базальная терапия у пациентов, ранее не получавших инсулин	0.83*	0.64*

* Статистически достоверно.

[a] Подтвержденная гипогликемия – это эпизод гипогликемии, подтвержденный результатом измерения концентрации глюкозы плазмы крови <3.1 ммоль/л или свидетельством того, что пациенту для восстановления состояния требовалась помощь третьих лиц. Подтвержденная ночная гипогликемия – это гипогликемия, возникшая в период времени суток между 0 ч и 6 ч утра.

[b] Эпизоды гипогликемии после 16-й недели терапии.

Не выявлено клинически значимого образования антител к инсулину после лечения препаратом Тресиба® ФлексТач® в течение продолжительного периода времени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Сверхдлительное действие инсулина деглудек обусловлено специально созданной структурой его молекулы. После п/к инъекции происходит образование растворимых стабильных мультигексамеров, которые создают депо инсулина в подкожно-жировой ткани. Мультигексамеры постепенно диссоциируют, высвобождая мономеры инсулина деглудек, в результате чего происходит медленное и пролонгированное поступление препарата в кровь.

C_{ss} препарата Тресиба®ФлексТач® в плазме крови достигается через 2-3 дня после введения препарата.

Действие инсулина деглудек в течение 24 ч при его ежедневном введении 1 раз/сут равномерно распределяется между первым и вторым 12-часовыми интервалами ($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}/AUC_{GIR,t,SS} = 0.5$).

Распределение

Связывание инсулина деглудек с белками плазмы крови (альбумином) составляет >99%.

Метаболизм

Распад инсулина деглудек сходен с таковым человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.

Выведение

$T_{1/2}$ после п/к инъекции препарата Тресиба® ФлексТач® определяется скоростью его всасывания из подкожной ткани, составляет приблизительно 25 ч и не зависит от дозы.

Линейность

При п/к введении суммарные концентрации в плазме крови были пропорциональны введенной дозе в диапазоне терапевтических доз. При непосредственном сопоставлении обеих форм выпуска препарата Тресиба® ФлексТач® – 100 ЕД/мл и 200 ЕД/мл получены данные о соответствии их биоэквивалентности установленным требованиям (на основе полученных данных по $AUC_{IDeg,t,SS}$ и $C_{max,IDeg,SS}$).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Не обнаружено различий в фармакокинетических свойствах препарата Тресиба® ФлексТач® в зависимости от пола пациентов.

Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетике инсулина деглудек между пожилыми и молодыми пациентами, между пациентами разных этнических групп, между пациентами с нарушениями функции почек и печени и здоровыми пациентами.

Фармакокинетические свойства инсулина деглудек при исследовании у детей (6-11 лет) и подростков (12-18 лет) с сахарным диабетом 1 типа сравнимы с таковыми у взрослых пациентов. На фоне однократного введения препарата пациентам с сахарным диабетом 1 типа было продемонстрировано, что суммарное воздействие дозы препарата у детей и подростков выше по сравнению с таковым у взрослых пациентов.

Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, канцерогенного потенциала, токсического влияния на репродуктивную функцию, не выявили какой-либо опасности инсулина деглудек для человека.

Соотношение метаболической и митогенной активностей инсулина деглудек является аналогичным таковому человеческого инсулина.

ПОКАЗАНИЯ

— сахарный диабет у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Тресиба® ФлексТач® представляет собой аналог инсулина сверхдлительного действия.

Препарат вводится п/к 1 раз/сут в любое время, но предпочтительнее вводить препарат в одно и то же время каждый день.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа препарат Тресиба® ФлексТач® может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами или с болюсным инсулином.

Пациентам с сахарным диабетом 1 типа назначают препарат Тресиба® ФлексТач® в сочетании с инсулином короткого/ультракороткого действия для покрытия потребности в прандиальном инсулине.

Доза препарата Тресиба® ФлексТач® должна определяться индивидуально в соответствии с потребностями пациента. Для оптимизации контроля гликемии рекомендуется проводить коррекцию дозы препарата на основании показателей глюкозы плазмы крови натощак.

Как и при применении любых препаратов инсулина, коррекция дозы препарата Тресиба® ФлексТач® также может быть необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Начальная доза препарата Тресиба® ФлексТач®

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

Рекомендуемая начальная ежедневная доза препарата Тресиба® ФлексТач® составляет 10 ЕД с последующим подбором индивидуальной дозы препарата.

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа

Препарат Тресиба® ФлексТач® назначают 1 раз/сут в сочетании с прандиальным инсулином, который вводят вместе с приемом пищи, с последующим подбором индивидуальной дозы препарата.

Перевод с других препаратов инсулина

Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы крови во время перевода и в первые недели назначения нового препарата. Возможно, потребуется коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (дозы и времени введения препаратов инсулина короткого и ультракороткого действия или дозы перорального гипогликемического препарата).

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

При переводе на препарат Тресиба® ФлексТач® пациентов с сахарным диабетом 2 типа, находящихся на базальном или базис-болюсном режиме инсулинотерапии или на режиме терапии готовыми смесями инсулина/самостоятельно смешанными инсулинами, дозу препарата Тресиба® ФлексТач® следует рассчитывать на основании дозы базального инсулина, которую пациент получал до его перевода на новый тип инсулина, по принципу "единица на единицу", а затем корректировать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа

У большинства пациентов с сахарным диабетом 1 типа при переходе с любого базального инсулина на препарат Тресиба® ФлексТач® используется принцип "единица на единицу" на основании дозы базального инсулина, которую пациент получал до перехода, затем дозу корректируют в соответствии с его индивидуальными потребностями. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа, которые на момент перевода на терапию препаратом Тресиба® ФлексТач® находились на инсулинотерапии базальным инсулином в режиме двукратного ежедневного введения, или у пациентов с показателем HbA_{1c} <8%, доза препарата Тресиба® ФлексТач® должна устанавливаться индивидуально. Возможно, потребуется снижение дозы с последующим индивидуальным подбором дозы на основании показателей гликемии.

Гибкий режим дозирования

Исходя из потребностей пациента, препарат Тресиба® ФлексТач® позволяет изменять время его введения. При этом интервал между инъекциями должен быть не менее 8 ч.

Тем пациентам, которые забывают вовремя ввести дозу инсулина, рекомендуется ввести дозу, как только они это обнаружили, а затем вернуться к своему привычному времени ежедневного однократного введения препарата.

Препарат Тресиба® ФлексТач® 100 ЕД/мл и препарат Тресиба® ФлексТач® 200 ЕД/мл

Препарат Тресиба® ФлексТач® представлен в двух дозировках. Для обеих дозировок набор необходимой дозы препарата осуществляют в единицах. Однако шаг дозы отличается между двумя дозировками препарата Тресиба® ФлексТач®.

Тресиба® ФлексТач® 100 ЕД/мл позволяет вводить дозы от 1 до 80 ЕД с шагом в 1 ЕД в одной инъекции.

Тресиба® ФлексТач® 200 ЕД/мл позволяет вводить дозы от 2 до 160 ЕД с шагом в 2 ЕД в одной инъекции. Доза инсулина содержится в растворе объемом вдвое меньше по сравнению с препаратами базальных инсулинов 100 ЕД/мл.

Счетчик дозы показывает количество единиц независимо от дозировки; не нужно проводить пересчет при переводе пациентов на новую дозировку.

Дозирование у особых групп пациентов

Препарат Тресиба® ФлексТач® может применяться у **пациентов пожилого возраста**. Следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы крови и корректировать дозу инсулина индивидуально.

Препарат Тресиба® ФлексТач® может применяться у **пациентов с нарушениями функции почек и печени**. Следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы крови и корректировать дозу инсулина индивидуально.

Существующие фармакокинетические данные представлены в разделе "Фармакокинетика", однако эффективность и безопасность препарата Тресиба® ФлексТач® у **детей и подростков** не изучены, рекомендации по дозе препарата у детей не разработаны.

Способ применения

Препарат Тресиба® ФлексТач® предназначен только для п/к введения. Препарат Тресиба® ФлексТач® не следует вводить в/в, т.к. это может привести к развитию тяжелой гипогликемии. Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя вводить в/м, т.к. в этом случае всасывание препарата изменяется. Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя использовать в инсулиновых помпах.

Препарат Тресиба® ФлексТач® вводится п/к в область бедра, передней брюшной стенки или в область плеча. Следует постоянно менять места инъекций в пределах одной и той же анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии. Препарат Тресиба® ФлексТач® представляет собой предварительно заполненную шприц-ручку, разработанную для использования с одноразовыми инъекционными иглами НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм.

Препарат Тресиба® ФлексТач® и иглы предназначены только для индивидуального применения. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки.

Нельзя применять препарат, если раствор перестал быть прозрачным и бесцветным. Также нельзя применять препарат, если он был заморожен.

После каждой инъекции иглу следует выбрасывать.

Необходимо соблюдать местные требования к утилизации использованных медицинских материалов.

Пациенту следует использовать шприц-ручку только после того, как он научится ею пользоваться под руководством врача или медсестры.

1. Подготовка шприц-ручки к использованию

A. Необходимо проверить название и дозировку на этикетке шприц-ручки, чтобы убедиться, что в ней содержится препарат Тресиба® ФлексТач® 100 ЕД/мл или Тресиба® ФлексТач® 200 ЕД/мл (это особенно важно в том случае, если пациент применяет инсулины разного типа); затем следует снять колпачок со шприц-ручки.

B. Следует убедиться, что препарат инсулина в шприц-ручке прозрачный и бесцветный, для чего необходимо посмотреть в окошко шкалы остатка инсулина; если препарат мутный, шприц-ручку использовать нельзя.

C. Необходимо удалить защитную наклейку с новой одноразовой иглы.

D. Следует надеть иглу на шприц ручку и повернуть ее, чтобы игла плотно держалась на шприц-ручке.

E. Затем необходимо снять наружный колпачок, но не выбрасывать его, т.к. он понадобится после завершения инъекции, чтобы безопасно снять иглу.

F. Следует снять и выбросить внутренний колпачок иглы; не следует пытаться надеть внутренний колпачок обратно на иглу, т.к. велика вероятность уколоться.

На конце иглы может появиться капля инсулина. Это нормальное явление, однако пациенту все равно следует проверить поступление инсулина.

Для каждой инъекции необходимо использовать новую иглу, чтобы избежать закупорки иглы, заражения, инфицирования и введения неправильной дозы препарата. Не следует использовать иглу, если она погнута или повреждена.

2. Проверка поступления инсулина

A. Перед каждой инъекцией необходимо проверять поступление инсулина для того, чтобы убедиться, что доза инсулина введена полностью.

Следует набрать 2 ЕД препарата поворотом селектора дозы; необходимо убедиться, что счетчик дозы показывает "2".

B. Держа шприц-ручку иглой вверх, следует несколько раз слегка постучать по верхней части шприц-ручки кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились вверх.

C. Далее следует нажать пусковую кнопку и удерживать ее в этом положении, пока счетчик дозы не возвратится к нулю. "0" должен стоять напротив указателя дозы, а на конце иглы должна появиться капля инсулина. Иногда на конце иглы может оставаться маленький пузырек воздуха, но он не будет введен при инъекции.

Если капли инсулина на конце иглы не появилась, необходимо повторить операции 2А-2С, но не более 6 раз. Если капля инсулина так и не появилась, следует поменять иглу и еще раз повторить операции 2А-2С.

Не следует использовать шприц-ручку, если капля инсулина на конце иглы так и не появилась.

Перед каждой инъекцией необходимо убедиться в том, что на конце иглы появилась капля инсулина. Если капля инсулина не появилась, доза не будет введена, даже если счетчик дозировки будет двигаться.

3. Установка дозы

А. Перед началом инъекции необходимо убедиться в том, что счетчик дозы установлен в положение "0" ("0" должен стоять напротив указателя дозировки).

Вращением селектора дозы следует установить назначенную врачом дозу. Счетчик дозы показывает точное количество единиц. Нет необходимости пересчитывать дозу.

Если доза была установлена неправильно, следует повернуть селектор дозы вперед или назад, пока не будет установлена правильная доза. Максимальная доза, которую можно установить, составляет 80 единиц (для Тресиба® ФлексТач® 100 ЕД/мл) и 160 ЕД (для Тресиба® ФлексТач® 200 ЕД/мл).

Селектор дозы устанавливает число единиц. Только счетчик дозы и указатель дозы показывают количество единиц инсулина в выбранной дозе. Максимальная доза, которую пациент может установить, составляет 80 или 160 ЕД. Если остаток инсулина в шприц-ручке меньше 80 ЕД (для Тресиба® ФлексТач® 100 ЕД/мл) или 160 ЕД (для Тресиба® ФлексТач® 200 ЕД/мл), счетчик дозы остановится на количестве единиц инсулина, которое осталось в шприц-ручке. При каждом повороте селектора дозы раздаются щелчки, звук щелчков зависит от того, в какую сторону вращается селектор дозы (вперед, назад или если набранная доза превышает количество единиц инсулина, оставшихся в шприц-ручке). Не следует считать щелчки.

Перед каждой инъекцией необходимо проверять, какое количество единиц инсулина набрано по счетчику дозы и указателю дозы.

Не следует устанавливать дозу по числу щелчков.

Шкала остатка инсулина показывает приблизительное количество оставшегося в шприц-ручке инсулина, поэтому ее нельзя использовать для отмеривания дозы инсулина.

4.Введение инсулина

А.Следует ввести иглу под кожу, используя технику инъекций, рекомендованную врачом.

Необходимо убедиться, что счетчик дозы находится в поле вашего зрения человека, который проводит инъекцию.

Не следует дотрагиваться до счетчика дозы пальцами – это может прервать инъекцию.

Следует нажать пусковую кнопку до упора и удерживать ее в этом положении, пока счетчик дозы не покажет "0". ("0" должен находиться точно напротив указателя дозы). При этом пациент может услышать или ощутить щелчок.

После инъекции рекомендуется оставлять иглу под кожей не менее 6 секунд. Это обеспечит введение полной дозы инсулина.

В. Следует извлечь иглу из-под кожи, потянув шприц-ручку вверх. Если в месте инъекции появилась кровь, рекомендуется слегка прижать к месту укола ватный тампон. Не следует массировать место укола.

После завершения инъекции на конце иглы может остаться капля инсулина. Это нормально и не влияет на дозу препарата, которая была введена.

Необходимо всегда сверяться с показаниями счетчика дозы, чтобы знать, какое количество единиц инсулина было введено.

Не следует считать количество щелчков. Счетчик дозы покажет точное количество единиц.

5.После завершения инъекции

А. Положив наружный колпачок иглы на плоскую поверхность, следует ввести конец иглы внутрь колпачка, не дотрагиваясь до него или до острия иглы.

В. После того, как игла войдет в колпачок, следует осторожно надеть колпачок на иглу. Затем необходимо отвинтить иглу и выбросить ее, соблюдая меры предосторожности.

С. После каждой инъекции следует надевать на шприц-ручку колпачок, чтобы защитить содержащийся в ней инсулин от воздействия света.

Следует выбрасывать иглу после каждой инъекции, это обеспечит комфортное введение инсулина и предотвратит закупорку иглы. Если игла будет закупорена, пациент не сможет ввести себе инсулин.

Необходимо выбрасывать использованную шприц-ручку с отсоединенной иглой, в соответствии с рекомендациями, данными врачом, медсестрой, фармацевтом или в соответствии с местными требованиями.

Чтобы избежать случайных уколов иглой, не следует пытаться надеть внутренний колпачок обратно на иглу.

Необходимо удалять иглу со шприц-ручки после каждой инъекции. Это позволит избежать закупорки иглы, заражения, инфицирования, вытекания инсулина из шприц-ручки и неправильного дозирования.

6.Расчет оставшегося инсулина

А. Шкала остатка инсулина показывает приблизительное количество инсулина, оставшееся в шприц-ручке.

В. Чтобы узнать, сколько инсулина осталось в шприц-ручке, следует использовать счетчик дозы. Для этого следует вращать селектор дозировки, пока счетчик дозы не остановится.

Если счетчик дозы показывает цифру 80 (для Тресиба® ФлексТач® 100 ЕД/мл) или 160 (для Тресиба® ФлексТач® 200 ЕД/мл), это означает, что в шприц-ручке осталось как минимум 80 (160) единиц инсулина.

Если счетчик дозы показывает меньше 80 (для Тресиба® ФлексТач® 100 ЕД/мл) или 160 (для Тресиба® ФлексТач® 200 ЕД/мл), это означает, что в шприц-ручке осталось именно то количество единиц инсулина, которое отобразилось на счетчике дозы.

Следует вращать селектор дозы в обратном направлении, пока счетчик дозы не покажет "0".

Если оставшегося в шприц-ручке инсулина не хватает для введения полной дозы, следует ввести необходимую дозу за две инъекции с помощью двух шприц-ручек.

Пациенту следует быть внимательным при вычислении остатка необходимой дозы инсулина, чтобы не допустить ошибки. Если имеются сомнения, то пациенту следует ввести полную дозу инсулина с помощью новой шприц-ручки.

Важная информация

Пациенту необходимо всегда носить шприц-ручку с собой.

Следует также носить с собой запасную шприц-ручку и новые иглы на случай их утери или повреждения.

Шприц-ручку и иглы следует хранить в недоступном для всех (в особенности для детей) месте.

Не следует передавать шприц-ручку и иглы к ней другим лицам.

Лицам, осуществляющим уход за больным, необходимо обращаться с использованными иглами с особой осторожностью, чтобы избежать случайных уколов и инфицирования.

Уход за шприц-ручкой

Не следует оставлять шприц-ручку в автомобиле или любом другом месте, где она может подвергаться воздействию слишком высоких или слишком низких температур.

Необходимо предохранять шприц-ручку от попадания на нее пыли, загрязнений и всех видов жидкостей.

Не следует мыть шприц-ручку, погружать ее в жидкость и смазывать ее. При необходимости шприц-ручку можно очищать влажной тканью, смоченной мягким моющим средством.

Не следует ронять или ударять шприц-ручку о твердую поверхность. Если пациент уронил шприц-ручку или сомневается в ее исправности, следует присоединить новую иглу и проверить поступление инсулина перед тем, как сделать инъекцию.

Не допускается повторное заполнение шприц-ручки.

Нельзя повторно использовать пустую шприц-ручку.

Не следует самостоятельно чинить шприц-ручку или разбирать ее на части.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частым побочным эффектом, о котором сообщалось во время лечения инсулином деглудек, является гипогликемия.

Все представленные ниже побочные эффекты, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития побочных эффектов определена как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 до <1000); очень редко (<1/10 000) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Система органов	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	редко – реакции гиперчувствительности
	редко – крапивница
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	очень часто – гипогликемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто – липодистрофия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто – реакции в месте введения
	нечасто – периферические отеки

Описание отдельных побочных реакций

Нарушения со стороны иммунной системы

При применении препаратов инсулина возможно развитие аллергических реакций. Аллергические реакции немедленного типа на сам препарат инсулина или вспомогательные компоненты, входящие в его состав, могут потенциально угрожать жизни пациента.

При применении препарата Тресиба® ФлексТач® реакции гиперчувствительности (в т.ч. отек языка или губ, диарея, тошнота, чувство усталости и кожный зуд) и крапивница были отмечены редко.

Гипогликемия

Гипогликемия может развиться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности пациента в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они включают "холодный пот", бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту, ощущение сердцебиения.

Липодистрофия

Липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия, липоатрофия) может развиваться в месте инъекции. Соблюдение правил смены места инъекции в пределах одной анатомической области помогает сократить риск развития данной побочной реакции.

Реакции в месте введения

У пациентов, получавших препарат Тресиба® ФлексТач®, отмечались реакции в месте введения препарата (гематома, боль, местное кровоизлияние, эритема, узелки соединительной ткани, припухлость, изменение окраски кожи, зуд, раздражение и уплотнение в месте инъекции). Большинство реакций в месте введения незначительны и носят временный характер и обычно исчезают при продолжении лечения.

Дети и подростки

Фармакокинетические свойства препарата Тресиба® ФлексТач® изучались у детей и подростков до 18 лет. Исследования эффективности и безопасности инсулина деглудек у детей и подростков не проводились.

Особые группы пациентов

В ходе клинических исследований никаких различий по частоте, типу или тяжести побочных реакций между пациентами пожилого возраста и пациентами с нарушением функции почек или печени и общей популяцией пациентов не выявлено.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная индивидуальная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Тресиба® ФлексТач® при беременности противопоказано, т.к. клинический опыт его применения у беременных женщин отсутствует.

Исследования репродуктивной функции у животных не выявили различий между инсулином деглудек и человеческим инсулином по показателям эмбриотоксичности и тератогенности.

Применение препарата Тресиба® ФлексТач® в период грудного вскармливания противопоказано, т.к. клинический опыт его применения у кормящих женщин отсутствует.

Исследования, проведенные у животных показали, что у крыс инсулин деглудек выделяется с грудным молоком, концентрация препарата в грудном молоке ниже, чем в плазме крови. Неизвестно, выделяется ли инсулин деглудек с грудным молоком женщин.

В исследованиях у животных не обнаружено неблагоприятного влияния инсулина деглудек на фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гипогликемия

При пропуске приема пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке у пациента может развиться гипогликемия. Гипогликемия также может развиться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина.

После компенсации углеводного обмена (например, при интенсифицированной инсулинотерапии) у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени или нарушений функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.

Как и при применении других препаратов базального инсулина, восстановление после гипогликемии при применении препарата Тресиба® ФлексТач® может задерживаться.

Гипергликемия

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения может приводить к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Кроме того, сопутствующие заболевания, особенно инфекционные, могут способствовать развитию гипергликемических состояний и, соответственно, повышают потребность организма в инсулине.

Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащенное мочеиспускание, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При сахарном диабете 1 типа без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.

Для лечения тяжелой гипергликемии рекомендуется вводить быстродействующий инсулин.

Перевод пациента с других препаратов инсулина

Перевод пациента на новый тип или препарат инсулина новой марки или другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При переводе может потребоваться коррекция дозы.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратом Тресиба® ФлексТач®. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия периферических отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Нарушения со стороны органа зрения

Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению проявлений диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Предотвращение ошибочного введения препаратов инсулина

Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного введения другой дозы или другого инсулина. Перед каждой инъекцией пациентам следует проверять на счетчике дозы количество единиц, набранных в шприц-ручку. Таким образом, только пациенты, которые могут ясно различать цифры на счетчике дозы, могут вводить инсулин самостоятельно.

Необходимо проинформировать незрячих пациентов или людей с ослабленным зрением о том, что им всегда необходима помощь лиц, не имеющих проблем со зрением и обученных работе со шприц-ручкой.

Антитела к инсулину

При применении инсулина возможно образование антител. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы инсулина для предотвращения случаев гипергликемии или гипогликемии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эта способность особенно необходима (например, при управлении транспортными средствами или механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или с частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата.

Лечение: легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты. Поэтому пациентам с сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.

В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, ему следует ввести глюкагон (от 0.5 до 1 мг) в/м или п/к (может вводить обученный человек) либо в/в раствор декстрозы (глюкозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо в/в ввести декстрозу в случае, если через 10-15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пищу, богатую углеводами для профилактики рецидива.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Имеется ряд лекарственных препаратов, которые влияют на потребность в инсулине.

Потребность в инсулине могут уменьшать: пероральные гипогликемические препараты, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторы МАО, неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, салицилаты, анаболические стероиды и сульфонамиды.

Потребность в инсулине могут увеличивать: пероральные гормональные контрацептивы, тиазидные диуретики, ГКС, тиреоидные гормоны, симпатомиметики, соматропин и даназол.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид может как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Этанол (алкоголь) может как усиливать, так и уменьшать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость

Некоторые лекарственные препараты при добавлении к препарату Тресиба® ФлексТач® могут вызвать его разрушение.

Препарат Тресиба® ФлексТач® нельзя добавлять в инфузионные растворы.

Нельзя смешивать препарат Тресиба® ФлексТач® с другими лекарственными препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить при температуре от 2° до 8°С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать. Срок годности 30 месяцев.

Для используемой или переносимой в качестве запасной шприц-ручки: не хранить в холодильнике. Хранить при температуре не выше 30°С в течение 8 недель. После использования закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Ново Нордиск ООО
119330 Москва, Ломоносовский пр-т 38, оф. 11
Тел.: (495) 956-11-32; Факс: (495) 956-50-13

ТРИ-РЕГОЛ® (TRI-REGOL®)

ETHINYLESTRADIOL, LEVONORGESTREL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой, трех видов: глянцевые, круглые, двояковыпуклые; на изломе – белого цвета.

Таблетки, покрытые оболочкой розового цвета (6 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	50 мкг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид (Е171), коповидон, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный, повидон, кармеллоза натрия, железа оксид красный (Е172).

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета (5 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	40 мкг
левоноргестрел	75 мкг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид (Е171), коповидон, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный, повидон, кармеллоза натрия.

Таблетки, покрытые оболочкой темно-желтого цвета (10 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	125 мкг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид (Е171), коповидон, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный, повидон, кармеллоза натрия, железа оксид желтый (Е172).

21 шт. – блистеры (1) – коробки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – коробки картонные.

ТРИ-РЕГОЛ® 21+7 (TRI-REGOL® 21+7)

ETHINYLESTRADIOL, LEVONORGESTREL, FERROUS FUMARATE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой, четырех видов.

Таблетки, покрытые оболочкой розового цвета, глянцевые, круглые, двояковыпуклые; на изломе белые (6 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	50 мкг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид (Е171), коповидон, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный, повидон, кармеллоза натрия, железа оксид красный (Е172).

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, глянцевые, круглые, двояковыпуклые; на изломе белые (5 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	40 мкг
левоноргестрел	75 мкг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид (Е171), коповидон, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный, повидон, кармеллоза натрия.

Таблетки, покрытые оболочкой темно-желтого цвета, глянцевые, круглые, двояковыпуклые; на изломе белые (10 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	125 мкг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид (Е171), коповидон, макрогол 6000, кремния диоксид коллоидный, повидон, кармеллоза натрия, железа оксид желтый (Е172).

Таблетки плацебо, покрытые оболочкой красновато-коричневого цвета, глянцевые, круглые, двояковыпуклые; на изломе – светло-коричневого цвета (7 шт. в блистере).

	1 таб.
железа фумарат	76.05 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, повидон, тальк, крахмал картофельный, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

Состав оболочки: сахароза, тальк, кальция карбонат, титана диоксид (Е171), коповидон, кремния диоксид коллоидный, железа оксид красный (Е172), повидон, макрогол 6000, кармеллоза натрия.

28 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
28 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ТРИГЕСТРЕЛ (TRIGESTREL)

ETHINYLESTRADIOL, LEVONORGESTREL

зарегистрировано и произведено
FAMY CARE Limited (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой, трех видов.

Таблетки, покрытые сахарной оболочкой коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета (6 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	50 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза гранулированная (лактоза – 81.5%, сахароза – 9.58%, крахмал кукурузный – 8.92%, динатрия эдетат – 0.023%, метилпарагидроксибензоат – 0.134%) – 58.42 мг, полакрилин калия – 1 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

Состав сахарной оболочки: этилцеллюлоза – 0.325 мг, тальк очищенный – 10.71 мг, акации камедь – 1.77 мг, динатрия эдетат – 0.00585 мг, сахароза – 15.61 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 0.22 мг, титана диоксид – 0.019 мг, краситель железа оксид красный – 0.081 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 0.268 мг.

Таблетки, покрытые сахарной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета (5 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	40 мкг
левоноргестрел	75 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза гранулированная (лактоза – 81.5%, сахароза – 9.58%, крахмал кукурузный – 8.92%, динатрия эдетат – 0.023%, метилпарагидроксибензоат – 0.134%) – 58.384 мг, полакрилин калия – 1 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

Состав сахарной оболочки: этилцеллюлоза – 0.325 мг, тальк очищенный – 10.53 мг, акации камедь – 1.77 мг, динатрия эдетат – 0.00585 мг, сахароза – 15.61 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 0.22 мг, титана диоксид – 0.28 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 0.268 мг.

Таблетки, покрытые сахарной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые; вид на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета (10 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	125 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза гранулированная (лактоза – 81.5%, сахароза – 9.58%, крахмал кукурузный – 8.92%, динатрия эдетат – 0.023%, метилпарагидроксибензоат – 0.134%) – 58.344 мг, полакрилин калия – 1 мг, магния стеарат – 0.5 мг.

Состав сахарной оболочки: этилцеллюлоза – 0.325 мг, тальк очищенный – 10.71 мг, акации камедь – 1.77 мг, динатрия эдетат – 0.00585 мг, сахароза – 15.61 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 0.22 мг, титана диоксид – 0.019 мг, краситель железа оксид желтый – 0.081 мг, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000) – 0.268 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ТРИГРИМ® (TRIGRIM)

TORASEMIDE

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
торасемид	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, с делительной риской.

	1 таб.
торасемид	5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, с делительной риской.

	1 таб.
торасемид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Диуретический препарат. Основной механизм действия обусловлен обратимым связыванием торасемида с контранспортером $Na^+/2Cl^-/K^+$, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, в результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция ионов натрия, что приводит к уменьшению осмотического давления внутриклеточной жидкости и реабсорбции воды.

polpharma
Тригрим®
торасемид
таблетки
5 мг
30 таблеток

При этом благодаря антиальдостероновому действию торасемид в меньшей степени, чем фуросемид вызывает гипокалиемию, при большей активности и продолжительности действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь торасемид быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} торасемида в плазме отмечается через 1-2 ч после приема. Биодоступность составляет около 80-91% и более при отеках.

Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови – 99%. V_d – 16 л.

Метаболизм

Метаболизируется в печени при участии изоферментов системы цитохрома P450 с образованием 3 метаболитов M1, M3 и M5.

Выведение

$T_{1/2}$ торасемида и его метаболитов у здоровых добровольцев составляет 3-4 ч. Общий клиренс торасемида составляет 40 мл/мин и почечный клиренс – около 10 мл/мин. В среднем 80-83% от принятой дозы выводится почками путем канальцевой секреции в неизменном виде (24-25%) и в виде метаболитов (M1 – 11-12%, M3 – 3%, M5 – 41-44%).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При почечной недостаточности $T_{1/2}$ торасемида не изменяется.

ПОКАЗАНИЯ

- отеки, вызванные сердечной недостаточностью, заболеваниями печени, почек и легких;
- первичная артериальная гипертензия (применяется в качестве монотерапии или в сочетании с другими гипотензивными препаратами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают взрослым, внутрь, независимо от приема пищи.

При *отеках* препарат назначают в дозе 5 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно постепенно увеличить до 20 мг 1 раз/сут. В отдельных случаях рекомендуется применять до 40 мг/сут.

При *отеках, связанных с застойной сердечной недостаточностью* назначают в дозе 5-20 мг 1 раз/сут. При необходимости суточную дозу можно постепенно увеличивать, удваивая ее, максимум до 200 мг.

При *отеках, связанных с хронической почечной недостаточностью* начальная доза составляет 20 мг/сут. При необходимости эту дозу можно постепенно увеличивать, удваивая ее, до достижения оптимального диуретического действия. Максимальная суточная доза – 200 мг.

При *отеках, связанных с циррозом печени* препарат назначают в дозе 5-10 мг 1 раз/сут. При необходимости эту дозу можно постепенно увеличивать, удваивая ее, до достижения соответствующего диуретического действия. Не проводилось соответствующим образом контролируемых исследований у пациентов с заболеваниями печени с применением в дозах более 40 мг/сут.

При *первичной артериальной гипертензии* доза составляет 2.5 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно постепенно увеличивать до 5 мг/сут. По данным исследований, доза более 5 мг/сут не приводит к дальнейшему снижению АД. Максимальный эффект достигается примерно после 12 недель непрерывного лечения.

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекция дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – снижение числа эритроцитов и лейкоцитов, а также тромбоцитов.

Со стороны обмена веществ: в отдельных случаях – гиповолемия, нарушения электролитного баланса, гипокалиемия, повышение содержания в сыворотке крови мочевой кислоты, глюкозы и липидов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в отдельных случаях – нарушения кровообращения и тромбоэмболии (вследствие дегидратации), снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы: симптомы нарушения функции ЖКТ, потеря аппетита, сухость во рту; в отдельных случаях – повышение активности печеночных ферментов (в т.ч. ГГТ), панкреатит.

Со стороны мочевыделительной системы: острая задержка мочи, повышение уровня мочевины и креатинина в плазме.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, сонливость, спутанность сознания, судороги, парестезии в конечностях.

Со стороны органов чувств: расстройства зрения, шум в ушах, глухота.

Аллергические реакции: кожный зуд, высыпания и фотосенсибилизация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- анурия;
- печеночная кома и прекоматозное состояние;
- хроническая почечная недостаточность с нарастающей азотемией;
- аритмия;
- артериальная гипотензия;
- беременность;
- период лактации (нет данных о применении в период лактации);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к торасемиду и сульфонамидам.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с сахарным диабетом, подагрой, нарушениями водно-электролитного баланса, нарушением функции печени, циррозом печени, предрасположенностью к гиперурикемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном лечении рекомендуется проводить мониторинг электролитного баланса, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина и липидов в крови.

При гипокалиемии, гипонатриемии, гиповолемии или расстройствах мочеиспускания до назначения Тригрима проводят устранение всех перечисленных состояний.

При наличии сахарного диабета необходимо контролировать углеводный обмен.

При тромбоцитопении или угнетении функции костного мозга, а также при кожных высыпаниях следует отменить препарат.

Использование в педиатрии

Нет данных относительно применения Тригрима у детей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На начальном этапе приема не рекомендуется управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы из-за возможности появления головокружения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: типичной картины отравления нет; при передозировке наблюдаются усиление диуреза, сопровождающееся гиповолемией, нарушением электролитного баланса, с последующим падением АД, сонливостью, спутанностью сознания, коллапсом, возможны желудочно-кишечные нарушения.

Лечение: проведение симптоматической терапии – снижение дозы или отмена препарата с одновременным восполнением потери жидкости и электролитов. Специфический антидот неизвестен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тригрим® повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам при недостаточности калия или магния.

При одновременном приеме с минерало- и глюкокортикоидами, слабительными средствами возможно увеличение выведения калия.

Тригрим® усиливает действие гипотензивных препаратов.

В высоких дозах Тригрим® способен усиливать токсическое действие аминогликозидов, антибиотиков, цисплатина; нефротоксический эффект цефалоспоринов, а также кардио- и нейротоксическое действие лития.

Торасемид может усиливать действие курареподобных миорелаксантов и теофиллина.

При применении салицилатов в высоких дозах их токсическое действие может усиливаться, а действие противодиабетических средств, напротив, ослабляться.

Последовательный или одновременный прием торасемида с ингибиторами АПФ может приводить к преходящему падению АД. Этого можно избежать, уменьшив начальную дозу АПФ, или же снизив дозу торасемида (или временно отменив его).

Торасемид снижает действие сосудосуживающих средств (эпинефрина и норэпинефрина).

НПВС и пробенецид могут уменьшать мочегонное и гипотензивное действие торасемида.

Колестирамин способен уменьшать всасывание торасемида из ЖКТ (в экспериментальных исследованиях на животных).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

ТРИДЕРМ® (TRIDERM®)

BETAMETHASONE, CLOTRIMAZOLE, GENTAMICIN

зарегистрировано и произведено
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)

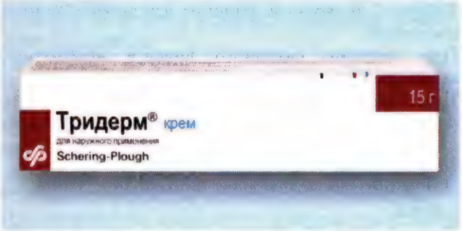
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения*** белого или почти белого цвета, однородный, мягкой консистенции, не содержащий видимых частиц.

	1 г
бетаметазона дипропионат	643 мкг,
что соответствует содержанию бетаметазона	500 мкг
клотримазол	10 мг
гентамицин (в форме сульфата)	1 мг (1000 МЕ)

Вспомогательные вещества: вазелин – 150 мг, пропиленгликоль – 100 мг, цетостеариловый спирт – 72 мг, парафин жидкий – 60 мг, макрогола цетостеарат – 22.5 мг, бензиловый спирт – 10 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 2.995 мг, фосфорная кислота – 30 мкг, натрия гидроксид или фосфорная кислота – до установления pH, вода очищенная – q.s. до 1 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

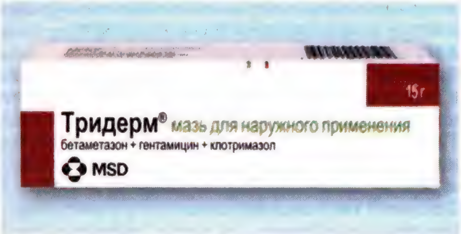


✧ ***Мазь для наружного применения*** от белого до светло-желтого цвета, полупрозрачная, однородная, мягкой консистенции, не содержащая посторонних включений.

	1 г
бетаметазона дипропионат	643 мкг,
что соответствует содержанию бетаметазона	500 мкг
клотримазол	10 мг
гентамицин (в форме сульфата)	1 мг (1000 МЕ)

Вспомогательные вещества: парафин жидкий – 50 мг, парафин мягкий белый – q.s. до 1 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.


15 г
Тридерм® мазь для наружного применения
бетаметазон + гентамицин + клотримазол
MSD

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

ТРИКВИЛАР® (TRIQUILAR)

ETHINYLESTRADIOL, LEVONORGESTREL

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой, трех видов.

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета (Триквилар®5), круглые; вид на изломе – ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – белая (5 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	40 мкг
левоноргестрел	75 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 33.035 мг, крахмал кукурузный – 18 мг, повидон 25 000 – 2.1 мг, тальк – 1.65 мг, магния стеарат – 100 мкг.

Состав оболочки: сахароза – 19.66 мг, повидон 700 000 – 171 мкг, макрогол 6000 – 2.18 мг, кальция карбонат – 8.697 мг, тальк – 4.242 мг, воск горный гликолиевый – 50 мкг.

Таблетки, покрытые оболочкой светло-коричневого цвета (Триквилар®6), круглые; вид на изломе – ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – светло-коричневая (6 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	50 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 33.07 мг, крахмал кукурузный – 18 мг, повидон 25 000 – 2.1 мг, тальк – 1.65 мг, магния стеарат – 100 мкг.

Состав оболочки: сахароза – 19.297 мг, повидон 700 000 – 188 мкг, макрогол 6000 – 2.139 мг, кальция карбонат – 8.582 мг, тальк – 4.186 мг, глицерол 85% – 136 мкг, воск горный гликолиевый – 50 мкг, титана диоксид – 272 мкг, краситель железа оксид желтый – 68 мкг, краситель железа оксид красный – 82 мкг.

Таблетки, покрытые оболочкой желтого (охры) цвета (Триквилар®10), круглые; вид на изломе – ядро от белого до почти белого цвета, оболочка – желтая (10 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
левоноргестрел	125 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 32.995 мг, крахмал кукурузный – 18 мг, повидон 25 000 – 2.1 мг, тальк – 1.65 мг, магния стеарат – 100 мкг.

Состав оболочки: сахароза – 19.223 мг, повидон 700 000 – 187 мкг, макрогол 6000 – 2.131 мг, кальция карбонат – 8.559 мг, тальк – 4.175 мг, глицерол 85% – 135 мкг, воск горный гликолиевый – 50 мкг, титана диоксид – 270 мкг, краситель железа оксид желтый – 270 мкг.

21 шт. – блистеры (1) в комплекте с календарем приема – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) в комплекте с календарем приема – пачки картонные.

ТРИЛЕПТАЛ® (TRILEPTAL®)

OXCARBAZEPINE

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS FARMA S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для приема внутрь от почти белого до слабо-коричневого или слабо-красного цвета, с фруктовым запахом.

	1 мл
окскарбазепин	60 мг

Вспомогательные вещества: пропилпарагидроксибензоат – 0.3 мг, натрия сахаринат – 0.5 мг, сорбиновая кислота – 0.5 мг, макрогола 400 стеарат – 1 мг, метилпарагидроксибензоат – 1.2 мг, аскорбиновая кислота – 10 мг, целлюлоза диспергируемая (целлюлоза микрокристаллическая и кармеллоза натрия) – 15 мг, аромат желтый сливово-лимонный 39K020 (представляет собой раствор, содержащий 36% этанола и 16% пропиленгликоля) – 2.5 мг, пропиленгликоль дистиллированный – 25 мг, сорбитол 70% жидкий – 250 мг, вода очищенная – 717 мг.

100 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с адаптером и шприцем дозировочным (на 1 мл или 10 мл) – пачки картонные.
250 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с адаптером и шприцем дозировочным (на 1 мл или 10 мл) – пачки картонные.

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

ТРИЛЕПТАЛ® (TRILEPTAL®) таблетки

OXCARBAZEPINE

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS FARMA S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлого серо-зеленого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской с двух сторон, на одной стороне выдавлено "T/D", на другой – "C/G".

	1 таб.
окскарбазепин	150 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза HP-M 603), магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH102).

Состав оболочки: титана диоксид (E171), тальк, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза HP-M 603), железа оксид черный (E172), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), макрогол 4000.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской с двух сторон, на одной стороне выдавлено "TE/TE", на другой – "CG/CG".

	1 таб.
окскарбазепин	300 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза HP-M 603), магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH102).

Состав оболочки: титана диоксид (E171), тальк, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза HP-M 603), железа оксид желтый (E172), макрогол 8000.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, с риской с двух сторон, на одной стороне маркировка "TF/TF", на другой – "CG/CG".

	1 таб.
окскарбазепин	600 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза HP-M 603), магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH102).

Состав оболочки: титана диоксид (E171), тальк, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза/целлюлоза HP-M 603), железа оксид черный (E172), железа оксид красный (E172), макрогол 4000.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

ТРИМЕКТАЛ® МВ (TRIMEKTAL MR)

TRIMETAZIDINE

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
триметазидина дигидрохлорид	35 мг

Вспомогательные вещества: коллидон SR (поливинилацетат 80%, повидон 19%, натрия лаурилсульфат 0.8%, кремния диоксид 0.2%), кальция гидрофосфата дигидрат, кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), тальк, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленоксид 4000 или полиэтиленгликоль 4000) или оболочка пленочная Advantia Prime 390009ZA09-белая (гипромеллоза, тальк, титана диоксид, макрогол 4000).

20 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
20 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипоксический препарат. Непосредственно влияя на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, оптимизирует их метаболизм и функцию.

ТРИМЕКТАЛ®МВ
триметазидин
35 мг
ВЕРТЕКС

Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усилением аэробного гликолиза и блокадой окисления жирных кислот).

Поддерживает сократимость миокарда, предотвращает снижение внутриклеточного содержания АТФ и фосфокреатина. В условиях ацидоза нормализует функционирование мембранных ионных каналов, препятствует накоплению кальция и натрия в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточное содержание ионов калия.

Уменьшает внутриклеточный ацидоз и повышенное содержание фосфатов, обусловленные ишемией миокарда и реперфузией. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход КФК из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.

Триметазидин сокращает частоту приступов стенокардии, уменьшает потребность в приеме нитратов, через 2 недели лечения повышается толерантность к физической нагрузке, снижаются резкие колебания АД.

Уменьшает головокружение и шум в ушах.

При сосудистой патологии глаз улучшает функциональную активность сетчатки глаза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь триметазидин быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность – 90%.

Время достижения C_{max} в плазме крови – 3 ч.

Распределение

C_{ss} достигается через 60 ч. V_d составляет 4.8 л/кг, что предполагает хорошую диффузию распределения в тканях. Легко проникает через гистогематические барьеры.

Связывание с белками плазмы крови – 16%.

Выведение

Триметазидин выводится из организма в основном с мочой (около 60% – в неизмененном виде). $T_{1/2}$ около 7 ч, у пациентов старше 65 лет – около 12 ч.

Почечный клиренс триметазидина прямо коррелирует с КК, печеночный клиренс снижается с возрастом.

ПОКАЗАНИЯ

- ИБС: профилактика приступов стенокардии (в составе комплексной терапии);
- кохлео-вестибулярные нарушения ишемической природы, такие как головокружение, шум в ушах, нарушение слуха;
- хориоретинальные сосудистые нарушения с ишемическими компонентами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, во время приема пищи.

Назначают по 1 таб. 2 раза/сут (утром и вечером). Курс лечения врач устанавливает индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме триметазидина, приведена в следующей градации: очень часто (>1/10, то есть более 1 случая на 10 пациентов); часто (>1/100 и <1/10); нечасто (>1/1000 и <1/100); редко (>1/10 000 и <1/1000); очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: часто – головокружение, головная боль, астения; очень редко – экстрапирамидные расстройства (тремор, ригидность, акинезия), обратимые после отмены препарата.

Дерматологические реакции: часто – кожная сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – ортостатическая гипотензия, "приливы" крови к коже лица.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- хроническая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин);
- выраженные нарушения функции печени;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности из-за отсутствия клинических данных о безопасности его применения.

Неизвестно, проникает ли триметазидин в грудное молоко. Поэтому при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

В *экспериментальных исследованиях* не установлено тератогенное действие триметазидина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять Тримектал® МВ для купирования приступов стенокардии.

Препарат не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда.

В случае развития приступа стенокардии следует пересмотреть и адаптировать лечение.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Тримектал® МВ не влияет на способность к вождению транспорта и выполнению работ, требующих повышенной скорости психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях триметазидина показано, что он способствует увеличению антиишемической активности других антиангинальных препаратов.

Другого взаимодействия не наблюдалось.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ВЕРТЕКС ЗАО
199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А
Тел./Факс: (812) 322-76-38

⭑ТРИХОПОЛ® (TRICHOPOL)

METRONIDAZOLE

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета с желтоватым оттенком, круглые, плоские, с делительной риской; желтеют под воздействием света.

	1 таб.
метронидазол	250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, желатин, патока крахмальная, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели микроорганизмов.

Метронидазол *активен в отношении* Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica, Gardnerella vaginalis, Giardia intestinalis, Lamblia spp.; а также *облигатных анаэробов* Bacteroides spp. (в т.ч. Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides vulgatus), Fusobacterium spp., Veillonella spp., Prevotella spp. (Prevotella bivia, Prevotella buccae, Prevotella disiens);

polpharma
20 таблеток
Трихопол®
250 мг
таблетки
метронидазол

некоторых *грамположительных микроорганизмов* (Eubacterium spp., Clostridium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.). МПК для этих штаммов составляет 0.125-6.25 мкг/мл.

В сочетании с амоксициллином проявляет активность в отношении Helicobacter pylori (амоксициллин подавляет развитие резистентности к метронидазолу).

Метронидазол не оказывает бактерицидного действия в отношении большинства бактерий и факультативных анаэробов, грибков и вирусов. В присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол проявляет синергизм с антибиотиками, эффективными в отношении обычных аэробов.

Метронидазол повышает чувствительность опухолей к облучению, вызывает сенсибилизацию к этанолу (дисульфирамоподобное действие), стимулирует репаративные процессы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарат внутрь метронидазол быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет не менее 80%. C_{max} метронидазола в плазме крови достигается через 1-3 ч. Прием пищи снижает скорость всасывания и C_{max} метронидазола в сыворотке крови.

Распределение

Связывание метронидазола с белками плазмы составляет менее 20%.

Метронидазол проникает в большинство тканей и жидкостей организма, включая легкие, почки, печень, кожу, спинномозговую жидкость, мозг, желчь, слюну, амниотическую жидкость, полости абсцессов, вагинальный секрет, семенную жидкость, грудное молоко, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. V_d у взрослых составляет около 0.55 л/кг, у новорожденных – 0.54-0.81 л/кг.

Метаболизм

В печени метаболизируется около 30-60% метронидазола путем гидроксилирования, окисления и связывания с глюкуроновой кислотой. Основной метаболит (2-оксиметронидазол) также оказывает противопротозойное и антибактериальное действие.

Выведение

$T_{1/2}$ при нормальной функции печени составляет в среднем 8 ч (от 6 ч до 12 ч).

Метронидазол выводится почками – 60-80% (20% в неизмененном виде), через кишечник – 6-15%. Почечный клиренс метронидазола составляет 10.2 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$ при алкогольном поражении печени составляет 18 ч (от 10 ч до 29 ч); у новорожденных, родившихся при сроке беременности 28-30 недель – около 75 ч; 32-35 недель – 35 ч, 36-40 недель – 25 ч соответственно.

Метронидазол и основные метаболиты быстро удаляются из крови при гемодиализе ($T_{1/2}$ уменьшается до 2.6 ч). При перитонеальном диализе выводятся в незначительных количествах.

У пациентов с нарушением функции почек после повторного приема возможна кумуляция метронидазола в сыворотке крови (поэтому у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени частоту приема препарата следует уменьшить).

У пациентов пожилого возраста уменьшается выведение метронидазола почками.

ПОКАЗАНИЯ

- трихомониаз;
- бактериальный вагиноз;
- все формы амебиаза (заболевания кишечной и внекишечной локализации, включая амебный абсцесс печени, амебную дизентерию, а также бессимптомный амебиаз);

- лямблиоз;
- инфекции периодонта (в т.ч. острый язвенный гингивит, острые одонтогенные инфекции);
- анаэробные бактериальные инфекции (гинекологические и абдоминальные инфекции, инфекции ЦНС, бактериемия, сепсис, эндокардит, инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей, инфекции дыхательных путей), вызванные Bacteroides spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp. и анаэробами, чувствительными к метронидазолу;
- лечение инфекций Helicobacter pylori при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в сочетании с препаратами висмута и антибиотиком, например, амоксициллином;
- профилактическое назначение перед хирургическим вмешательством на ЖКТ и репродуктивных органах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, во время или после еды, таблетки принимают не разжевывая.

Трихомониаз

Взрослым и детям старше 10 лет назначают по 250 мг (1 таб.) 3 раза/сут или по 500 мг (2 таб.) 2 раза/сут в течение 7 дней. Женщинам необходимо дополнительно назначать метронидазол в форме вагинальных свечей или таблеток. При необходимости можно повторить курс лечения. Между курсами следует сделать перерыв в 3-4 недели с проведением повторных контрольных лабораторных исследований.

Альтернативной схемой терапии является назначение 750 мг (3 таб.) утром и 1250 мг (5 таб.) вечером или 2000 мг (8 таб.)/сут однократно. Продолжительность лечения составляет 2 дня. Лечение проводится одновременно у обоих сексуальных партнеров.

Детям в возрасте от 3 до 7 лет назначают по 125 мг (1/2 таб.) 2 раза/сут; **в возрасте от 7 до 10 лет** – 125 мг (1/2 таб.) 3 раза/сут. Курс лечения составляет 7 дней.

Бактериальный вагиноз

Взрослым назначают по 500 мг (2 таб.) 2 раза/сут в течение 7 дней или 2000 мг (8 таб.)/сут однократно. Одновременное лечение полового партнера не требуется.

Амебиаз

При *инвазивных формах амебиаза кишечника у восприимчивых пациентов (в т.ч. при амебной дизентерии)* **взрослым и детям старше 10 лет** назначают по 750 мг (3 таб.) 3 раза/сут. **Детям в возрасте от 3 до 7 лет** – по 250 мг (1 таб.) 4 раза/сут; **в возрасте от 7 до 10 лет** – по 375 мг (1.5 таб.) 3 раза/сут. Курс лечения составляет обычно 5 дней.

При *амебиазе кишечника у менее восприимчивых пациентов и при хроническом амебном гепатите* **взрослым и детям старше 10 лет** назначают по 375 мг (1.5 таб.) 3 раза/сут. **Детям в возрасте от 3 до 7 лет** – по125 мг (1/2 таб.) 4 раза/сут; **в возрасте от 7 до 10 лет** – 250 мг (1 таб.) 3 раза/сут. Продолжительность курса лечения составляет 5-10 дней.

При *амебном абсцессе печени и других формах внекишечного амебиаза* **взрослым и детям старше 10 лет** назначают по 375 мг (1.5 таб.) 3 раза/сут. **Детям в возрасте от 3 до 7 лет** – по 125 мг (1/2 таблетки) 4 раза/сут; **в возрасте от 7 до 10 лет** – по 250 мг (1 таб.) 3 раза/сут. Курс лечения составляет 5 дней.

При *бессимптомном носительстве цист* **взрослым и детям старше 10 лет** назначают по 375-750 мг (1.5-3 таб.) 3 раза/сут. **Детям в возрасте от 3 до 7 лет** – по 125 мг (1/2 таб.) 4 раза/сут; в возрасте от 7 до 10 лет – по 250 мг (1 таб.) 3 раза/сут. Продолжительность курса лечения составляет 5-10 дней.

Лямблиоз

Взрослым и детям старше 10 лет назначают по 500 мг (2 таб.) 2 раза/сут в течение 5 -7 дней; или по 2000 мг (8 таб.) 1 раз/сут в течение 3 дней.

Детям в возрасте от 3 до 7 лет – по 250-375 мг (1-1.5 таб.) 1 раз/сут в течение 5 дней, или по 500-750 мг (2-3 таб.) 1 раз/сут в течение 3 дней. **Детям в возрасте от 7 до 10 лет** – по 250 мг (1 таб.) 2 раза/сут в течение 5 дней, или по 1000 мг (4 таб.) 1 раз/сут в течение 3 дней.

Инфекции периодонта

При *остром язвенном гингивите* **взрослым и детям старше 10 лет** назначают по 250 мг (1 таб.) 3 раза/сут. **Детям в возрасте от 3 до 7 лет** – по 125 мг (1/2 таб.) 2 раза/сут; **в возрасте от 7 до 10 лет** – по 125 мг (1 таб.) 3 раза/сут. Продолжительность курса лечения составляет 3 дня.

При *острых одонтогенных инфекциях* **взрослым и детям старше 10 лет** назначают по 250 мг (1 таб.) 3 раза/сут в течение 3-7 дней.

Инфекции, вызванные анаэробными бактериями

Лечение анаэробных инфекций обычно начинают с в/в инфузий. Как только становится возможным, лечение должно быть продолжено метронидазолом в форме таблеток.

Взрослым и детям старше 10 лет назначают по 500 мг (2 таб.) 3-4 раза/сут. Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней.

Детям младше 10 лет при лечении анаэробных инфекций рекомендуется применение метронидазола в форме инфузионных растворов.

Эрадикация Helicobacter pylori

Назначают по 500 мг (2 таб.) 3 раза/сут в течение 7 дней (в составе комбинированной терапии, например, с амоксициллином 2.25 г/сут).

Профилактика инфекций, вызванных анаэробными бактериями (перед хирургическими операциями на полости живота, в гинекологии и акушерстве)

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 250-500 мг (1-2 таб.) 3 раза/сут за 3-4 дня до операции. Через 1-2 дня после операции (когда уже разрешен прием внутрь) назначают по 250 мг (1 таб.) 3 раза/сут в течение 7 дней.

При почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 10 мл/мин) суточную дозу Трихопола следует уменьшить в 2 раза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: эпигастральные боли, тошнота, рвота, диарея, запоры, кишечная колика, снижение аппетита, анорексия, нарушение вкуса, неприятный металлический привкус во рту, сухость во рту, глоссит, стоматит; очень редко – отклонение от нормы функциональных тестов печени, холестатический гепатит, желтуха, панкреатит.

Со стороны ЦНС: при длительном применении – головная боль, головокружение, нарушение координации движений, атаксия, периферическая невропатия, повышенная возбудимость, раздражительность, депрессия, нарушение сна, сонливость, слабость; в отдельных случаях – спутанность сознания, галлюцинации, судороги; очень редко – энцефалопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, цистит, полиурия, недержание мочи, окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

Со стороны половой системы: боль во влагалище.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, многоформная экссудативная эритема, заложенность носа, лихорадка.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгии, артралгии.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения; редко – агранулоцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, панцитопения.

Прочие: уплощение зубца Т на ЭКГ; крайне редко – ототоксичность; гнойничковые высыпания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- лейкопения (в т.ч. в анамнезе);
- органические поражения ЦНС (в т.ч. эпилепсия);
- печеночная недостаточность (в случае назначения препарата в высоких дозах);
- I триместр беременности;
- период лактации (грудное вскармливание);
- детский возраст до 3 лет;
- повышенная чувствительность к метронидазолу или другим производным нитроимидазола, а также к любым другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью, во II и III триместрах беременности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Метронидазол проникает через плацентарный барьер, поэтому Трихопол® противопоказан к применению в I триместре беременности. Применение препарата во II и III триместрах возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Поскольку метронидазол выделяется с грудным молоком, достигая в нем концентраций, близких к концентрации в плазме крови, при необходимости применения Трихопола в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует назначать Трихопол® пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, т.к. как в результате замедления метаболизма концентрация метронидазола и его метаболитов в плазме возрастает.

Из-за замедления экскреции требуется соблюдать осторожность при выборе дозы метронидазола у пациентов с почечной недостаточностью.

Требуется осторожность при назначении Трихопола пациентам с угнетением костномозгового кроветворения и функций ЦНС, а так же пациентам пожилого возраста. Появление атаксии, головокружения и любое другое ухудшение неврологического статуса больных требует прекращения лечения.

При длительной терапии метронидазолом (более 10 дней) следует контролировать картину периферической крови и функцию печени.

При лейкопении возможность продолжения лечения зависит от риска развития инфекционного процесса.

Следует избегать применения метронидазола у пациентов с порфирией.

Трихопол® может вызывать иммобилизацию трепонем, что приводит к ложноположительному тесту Нельсона.

При лечении трихомонадного вагинита у женщин и трихомонадного уретрита у мужчин необходимо воздерживаться от половой жизни. Обязательно одновременное лечение половых партнеров. После терапии трихомониаза следует провести контрольные пробы в течение трех очередных циклов до и после менструации.

После лечения лямблиоза, если симптомы сохраняются, через 3-4 недели необходимо провести 3 анализа кала с интервалами в несколько дней (у некоторых успешно пролеченых больных непереносимость лактозы, вызванная инвазией, может сохраняться течение нескольких недель или месяцев, напоминая симптомы лямблиоза).

Пациентам необходимо воздерживаться от употребления алкоголя во время терапии метронидазолом, а также в течение, по крайней мере, 48 ч после завершения лечения, из-за возможности развития дисульфирамоподобных реакций: абдоминальная боль спастического характера, тошнота, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к лицу.

Во время лечения метронидазолом моча может приобрести темную или красно-коричневую окраску в связи с присутствием водорастворимых красителей.

Использование в педиатрии

В комбинации с амоксициллином не рекомендуется применять Трихопол® у **детей и подростков моложе 18 лет**.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При приеме препарата следует избегать потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных реакций, особенно вождения транспортных средств и обслуживания механизмов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление побочных эффектов, главным образом, тошноты, рвоты и головокружения; в более тяжелых случаях возможны атаксия, парестезии и судороги. Летальная доза для человека неизвестна.

Лечение: проведение симптоматической и поддерживающей терапии. Специфический антидот отсутствует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Метронидазол усиливает действие варфарина и других антикоагулянтов кумаринового (при данной комбинации требуется уменьшение доз обоих препаратов).

Аналогично дисульфираму метронидазол вызывает непереносимость этанола. Одновременное применение Трихопола с дисульфирамом может привести к развитию различных неврологических симптомов (интервал между применением этих препаратов должен составлять не менее 2 недель).

Циметидин подавляет метаболизм метронидазола, что может привести к повышению его концентрации в плазме крови и увеличению риска развития побочных реакций.

Одновременное назначение препаратов, стимулирующих активность микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, фенитоин), может ускорять элиминацию метронидазола, что приводит к уменьшению его концентрации в плазме крови.

У пациентов, длительно получающих лечение препаратами лития в высоких дозах, при приеме метронидазола возможно повышение концентрации лития в плазме крови и развитие симптомов интоксикации.

Не рекомендуется сочетать метронидазол с недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид).

При комбинированном приеме метронидазола и циклоспорина может наблюдаться повышение концентрации циклоспорина в плазме крови.

Метронидазол уменьшает клиренс фторурацила, что может вызвать увеличение токсичности последнего.

Сульфаниламиды усиливают противомикробное действие метронидазола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

ТРИХОПОЛ® (TRICHOPOL) для инфузий

METRONIDAZOLE

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий прозрачный, желтовато-зеленого цвета.

	1 мл	1 фл.
метронидазол	5 мг	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфат, лимонной кислоты моногидрат, натрия хлорид, вода д/и.

100 мл – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ТРИХОПОЛ® (TRICHOPOL) таблетки вагинальные

METRONIDAZOLE

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки вагинальные белого цвета с желтоватым оттенком, продолговатые, двояковыпуклые.

	1 таб.
метронидазол	500 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, стеариновая кислота.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ТРОКСЕВАЗИН® (TROXEVASIN®)

TROXERUTIN

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-RAZGRAD AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №1, цилиндрические, желтого цвета; содержимое капсул – порошок от желтого до желто-зеленого цвета, допускается наличие конгломератов, которые при надавливании распадаются.

	1 капс.
троксерутин	300 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 47 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав оболочки капсулы: краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.9%, краситель солнечный закат желтый (E110) – 0.039%, титана диоксид (E171) – 3%, желатин – до 100%.

10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

ТРОКСЕВАЗИН®
троксерутин
300 мг
Венотонизирующее и венопротекторное средство
50 капсул для приема внутрь
actavis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ангиопротекторный препарат, действует преимущественно на капилляры и вены.

Уменьшает поры между эндотелиальными клетками за счет модификации волокнистого матрикса, расположенного между клетками эндотелия. Ингибирует агрегацию и увеличивает степень деформируемости эритроцитов; оказывает противовоспалительное действие.

При хронической венозной недостаточности Троксевазин® уменьшает выраженность отека, боли, судорог, трофических расстройств, варикозных язв. Облегчает симптомы, связанные с геморроем – боль, зуд и кровотечение.

Благодаря благоприятному воздействию на проницаемость и резистентность стенок капилляров, Троксевазин® способствует замедлению развития диабетической ретинопатии. Кроме того, его влияние на реологические свойства крови способствует предотвращению микротромбоза сосудов сетчатки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь абсорбция составляет около 10-15%. C_{max} в плазме крови достигается в среднем через 2 ч после приема, терапевтический уровень в плазме сохраняется в течение 8 ч.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени. Частично выводится в неизмененном виде с мочой (20-22%) и с желчью (60-70%).

ПОКАЗАНИЯ

- хроническая венозная недостаточность;
- постфлебитический синдром;
- трофические нарушения при варикозной болезни;
- трофические язвы;
- в качестве вспомогательного лечения после склеротерапии вен и удаления варикозных узлов;
- геморрой (боль, экссудация, зуд, кровотечение);
- венозная недостаточность и геморрой при беременности, начиная со II триместра;
- в качестве вспомогательного лечения ретинопатии у больных сахарным диабетом, с артериальной гипертензией и атеросклерозом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды.

В начале лечения назначают по 300 мг (1 капс.) 3 раза/сут. Эффект обычно развивается в течение 2 недель, после этого лечение продолжают в той же дозе или снижают до минимальной поддерживающей – 600 мг, либо приостанавливают (при этом достигнутый эффект сохраняется в течение не менее 4 недель). Курс лечения составляет в среднем 3-4 недели, необходимость более длительного лечения определяется индивидуально.

При *диабетической ретинопатии* назначают в дозе 0.9 -1.8 г/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, изжога, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ.

Прочие: кожная сыпь, головная боль, приливы крови к лицу.

Побочные эффекты быстро исчезают после прекращения лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения;
- хронический гастрит в фазе обострения;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к рутозидам.

С *осторожностью* следует применять препарат длительно при почечной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении препарата Троксевазин® в I триместре беременности не предоставлены.

Во II и III триместрах и в период лактации (грудного вскармливания) применение препарата возможно в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если в период применения препарата выраженность симптомов заболевания не уменьшается, следует проконсультироваться с врачом.

Использование в педиатрии

Опыт применения препарата Троксевазин® у **детей младше 15 лет** отсутствует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Прием препарата не оказывает влияния на двигательные и психические реакции, не препятствует управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возбуждение, тошнота, головная боль, приливы крови к лицу.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, при необходимости – проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Действие препарата усиливается при одновременном приеме аскорбиновой кислоты.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

ТРОКСЕВАЗИН® (TROXEVASIN®) гель

TROXERUTIN

зарегистрировано и произведено
BALKANPHARMA-TROYAN AD (Болгария)

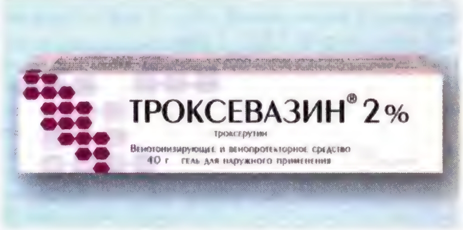
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 2%*** от желтого до светло-коричневого цвета.

	1 г
троксерутин	20 мг

Вспомогательные вещества: карбомер – 6 мг, троламин (триэтаноламин) – 7 мг, динатрия эдетата дигидрат – 0.5 мг, бензалкония хлорид – 1 мг, вода очищенная – 965.5 мг.

40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы ламинатные (пластиковые) (1) – пачки картонные.


ТРОКСЕВАЗИН® 2%
троксерутин
Венотонизирующее и венопротекторное средство
40 г гель для наружного применения

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Троксевазин® представляет собой флавоноид (производное рутина). Обладает P-витаминной активностью; оказывает венотонизирующее, венопротекторное, противоотечное, противовоспалительное, противосвертывающее и антиоксидантное действие. Уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, повышает их тонус. Увеличивает плотность сосудистой стенки, уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диапедез клеток крови.

Уменьшает воспаление в сосудистой стенке, ограничивая прилипание тромбоцитов к ее поверхности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При нанесении геля на область поражения, активное вещество быстро проникает через эпидермис, через 30 мин обнаруживается в дерме, а через 2-5 ч в подкожной жировой клетчатке.

ПОКАЗАНИЯ

- варикозная болезнь;
- хроническая венозная недостаточность с такими симптомами как: отечность и боли в ногах; чувство тяжести, налитости, усталости ног; сосудистые звездочки и сеточки, судороги, парестезии;
- тромбофлебит;
- перифлебит;
- варикозный дерматит;
- боли и отеки травматического характера (при ушибах, растяжениях, травмах).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Наружно.

Гель наносят на область поражения 2 раза/сут утром и вечером, мягко втирая до полного впитывания. При необходимости гель можно наносить под бинты или эластичные чулки.

Успех лечения препаратом в большой степени зависит от его регулярного применения в течение длительного времени.

Рекомендуется сочетать с приемом капсул Троксевазин® для усиления воздействия. Если симптомы течения заболевания ухудшаются или не проходят через 6-7 дней ежедневного применения препарата, пациенту следует обратиться к врачу.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В *редких случаях* наблюдаются аллергические кожные реакции – крапивница, экзема, дерматит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- нарушение целостности кожных покровов;
- повышенная чувствительность к препарату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данных относительно нежелательного воздействия на плод и новорожденного при использовании препарата нет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гель наносят только на неповрежденную поверхность.

Избегать попадания на открытые раны, глаза и слизистые оболочки.

При состояниях, характеризующихся повышенной проницаемостью сосудов (в т.ч. при скарлатине, гриппе, кори, аллергических реакциях), гель используют в сочетании с аскорбиновой кислотой для усиления ее эффекта.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Троксевазин® гель не оказывает влияния на способность управлять автотранспортным средством и работать с движущимися механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Ввиду наружного способа применения и большой терапевтической широты препарата опасности возникновения передозировки нет. При случайном проглатывании большого количества геля необходимо провести общие меры выведения препарата из организма (рвотные средства) и обратиться к врачу. При наличии показаний проводится перитонеальный диализ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В настоящее время данные о лекарственном взаимодействии препарата Троксевазин® отсутствуют.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Не замораживать. Срок годности для препарата в алюминиевой тубе – 5 лет, в ламинатной (пластиковой) тубе – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

☆ТРОКСЕВАЗИН® НЕО (TROXEVASIN® NEO)

HEPARIN SODIUM, TROXERUTIN, DEXPANTHENOL

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
BALKANPHARMA-TROYAN AD (Болгария)

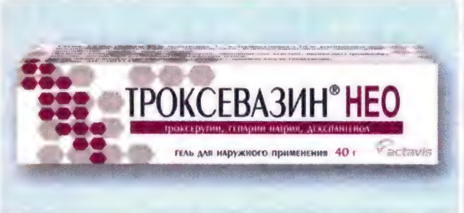
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** от желтоватого до зеленовато-желтого цвета, прозрачный или почти прозрачный.

	1 г
гепарин натрия	1.7 мг (300 МЕ)
троксерутин	20 мг
декспантенол	50 мг

Вспомогательные вещества: карбомер – 7 мг, пропиленгликоль – 100 мг, метилпарагидроксибензоат – 0.8 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.2 мг, троламин – 4.2 мг, вода очищенная – до 1 г.

40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы ламинатные (1) – пачки картонные.


ТРОКСЕВАЗИН® НЕО
троксерутин, гепарин натрия, декспантенол
гель для наружного применения 40 г
actavis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат для наружного применения. Действие обусловлено входящими в его состав ингредиентами.

Троксерутин – ангиопротекторное средство. Обладает Р-витаминной активностью: оказывает венотонизирующее, венопротекторное, противоотечное, противовоспалительное, противосвертывающее и антиоксидантное действие. Уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, повышает их тонус. Увеличивает плотность сосудистой стенки. Способствует нормализации микроциркуляции и трофики тканей, уменьшает застойные явления.

Гепарин – антикоагулянт прямого действия, естественный противосвертывающий фактор организма. Препятствует тромбообразованию, активирует фибринолитические свойства крови, улучшает местный кровоток. Оказывает противовоспалительное действие, способствует регенерации соединительной ткани за счет угнетения активности гиалуронидазы.

Декспантенол – провитамин B_5 – в коже превращается в пантотеновую кислоту, входящую в состав кофермента А, который играет важную роль в процессах ацетилирования и окисления. Улучшая обменные процессы, декспантенол способствует регенерации поврежденных тканей; улучшает всасывание гепарина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При местном применении активные вещества быстро абсорбируются кожей.

Троксерутин через 30 мин обнаруживается в дерме, а через 2-5 ч в подкожно-жировой клетчатке. Проникновение троксерутина в системный кровоток клинически незначимо.

Гепарин накапливается в верхних слоях и активно связывается с протеинами кожи. При наружном применении незначительное количество гепарина проникает в системный кровоток, не оказывая системного действия, не вызывая каких-либо изменений параметров свертывания крови. Не проникает через плацентарный барьер.

Декспантенол проникает во все слои кожи и превращается в пантотеновую кислоту, связывается с белками плазмы (главным образом с бета-глобулином и альбумином). Пантотеновая кислота не подвергается в организме метаболизму и выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- варикозная болезнь;
- хроническая венозная недостаточность с такими симптомами как отечность и боли в ногах, чувство тяжести, налитости, усталости ног, сосудистые звездочки и сеточки, судороги, парестезии;
- тромбофлебит;
- перифлебит;
- варикозный дерматит;
- боли и отеки травматического характера (при ушибах, растяжениях, травмах).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно. Гель наносят тонким слоем на область поражения 2 раза/сут утром и вечером, равномерно распределяя по поверхности кожи легкими втирающими движениями до полного впитывания. При необходимости гель можно наносить под бинты или эластичные чулки.

Успех лечения препаратом в большой степени зависит от его регулярного применения в течение длительного времени. Курс лечения составляет 2-3 недели. Необходимость более длительного лечения определяет лечащий врач.

Повторный курс лечения рекомендуется проводить 2-3 раза в год.

Рекомендуется сочетать с приемом капсул Троксевазин® для усиления воздействия.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд (в месте нанесения препарата).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- открытые инфицированные раны или раны с обильной экссудацией в месте нанесения;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский и подростковый возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Троксевазин® Нео разрешен к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Избегать попадания на открытые раны, слизистые оболочки и в глаза!

Препарат Троксевазин® Нео не предназначен для применения в офтальмологии, для интравагинального и ректального введения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На фоне приема препарата какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка маловероятна в связи с малой системной абсорбцией активных компонентов геля.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействия препарата Троксевазин® Нео с другими лекарственными средствами не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Без рецепта.

АКТАВИС ГРУПП АО
Представительство в России ООО "Актавис"
119017 Москва, Б. Ордынка ул. 40, стр. 4
Тел.: (495) 644-44-14; Факс: (495) 644-44-24

☆ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА (TROXERUTIN ZENTIVA)

TROXERUTIN

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, с корпусом белого цвета и крышечкой желтого цвета; содержимое капсул – гранулят желтого цвета (может иметь вид уплотненной массы в форме цилиндра).

	1 капс.
троксерутин	300 мг

Вспомогательные вещества: макрогол 6000 – 12 мг, магния стеарат – 3.12 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид – 2%, желатин – до 100%.

Состав крышечки капсулы: краситель хинолиновый желтый – 0.713%, краситель железа оксид красный – 0.005%, титана диоксид – 2%, желатин – до 100%.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА
ТРОКСЕРУТИН
ВЕНОТОНИЗИРУЮЩЕЕ
И ВЕНОПРОТЕКТОРНОЕ
СРЕДСТВО
Капсулы 300 мг.
Одна капсула содержит:
троксерутин 300 мг
ZENTIVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Венотонизирующий, ангиопротекторный препарат, биофлавоноид. Уменьшает проницаемость и ломкость капилляров, укрепляет сосудистую стенку, улучшает микроциркуляцию, оказывает притовоотечное действие. Участвует в окислительно-восстановительных процессах, блокирует гиалуроновую кислоту клеточных оболочек. Увеличивает плотность сосудистой стенки, уменьшает экссудацию жидкой части плазмы и диапедез клеток крови, снижает воспаление в сосудистой стенке, ограничивая прилипание к ее поверхности тромбоцитов.

Применение троксерутина возможно как на начальных, так и на поздних стадиях лечения хронической венозной недостаточности в качестве одного из компонентов комплексного лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь препарат абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме отмечается в среднем через 2 ч после приема. Метаболизируется в печени, частично выводится в неизменном виде с мочой и желчью.

ПОКАЗАНИЯ

- хроническая венозная недостаточность;
- трофические нарушения при хронической венозной недостаточности (дерматиты, трофические язвы);
- варикозное расширение вен;
- поверхностный тромбофлебит, перифлебит;
- посттромботический синдром;
- посттравматический отек, гематомы;
- геморрой;
- диабетическая ангиопатия, ретинопатия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком.

Препарат Троксерутин Зентива следует применять по назначению врача.

Рекомендуемая доза – 1 капс. 3 раза/сут; в качестве поддерживающей терапии – 1 капс. 2 раза/сут.

Курс лечения составляет в среднем 3-4 недели; необходимость более длительного лечения определяется индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: головная боль, раздражение слизистой оболочки ЖКТ, аллергические реакции (в т.ч. кожные высыпания и зуд).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- хронический гастрит (в фазе обострения);
- I триместр беременности;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (учитывая режим дозирования);
- повышенная чувствительность к препарату.

С осторожностью следует применять препарат при почечной недостаточности (длительное применение).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью следует применять Троксерутин Зентива при беременности. Возможность применения препарата при беременности определяется врачом.

Не рекомендуется применять препарат в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении поверхностного тромбофлебита или тромбоза глубоких вен применение препарата Троксерутин Зентива не исключает необходимость назначения противовоспалительных и противотромботических препаратов.

Использование в педиатрии

Опыт применения препарата у детей и подростков в возрасте до 15 лет отсутствует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата Троксерутин Зентива не оказывает влияния на двигательные и психические реакции, не препятствует управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возбуждение, тошнота, головная боль, приливы крови.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, при необходимости – проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении усиливает действие аскорбиновой кислоты на структуру и проницаемость сосудистой стенки.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

ТРОМБЛЕСС® (TROMBLESS)

HEPARIN SODIUM

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** бесцветный или со слабым желтоватым оттенком, прозрачный, со специфическим запахом.

	1 г
гепарин натрия	1000 ЕД*

Вспомогательные вещества: этанол (спирт этиловый) – 240 мг, метилпарагидроксибензоат (нипагин, метилпарабен) – 1.2 мг, пропилпарагидроксибензоат (нипазол, пропилпарабен) – 300 мкг, диэтаноламин (2,2'-иминодиэтанол) – до 14 мг (для получения геля с pH от 7.5 до 8.7), карбомер (карбопол) – до 15 мг, вода (вода очищенная) – до 1 г.

* 8.33 мг при активности гепарина 120 ЕД/мг.

10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
10 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

Описание активных веществ
см. Раздел 3

ТРОМБОПОЛ® (TROMBOPOL)

ACETYLSALICYLIC ACID

зарегистрировано и произведено
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*** розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
ацетилсалициловая кислота	75 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия.

Состав оболочки: гипромеллоза, Акрил-Айз (смесь для покрытия таблеток): метакриловой кислоты сополимер тип С, тальк, титана диоксид, триэтилцитрат, краситель пунцовый (Понсо 4R), кремния диоксид коллоидный, натрия гидрокарбонат, натрия лаурилсульфат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*** розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
ацетилсалициловая кислота	150 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия.

Состав оболочки: гипромеллоза, Акрил-Айз (смесь для покрытия таблеток): метакриловой кислоты сополимер тип С, тальк, титана диоксид, триэтилцитрат, краситель пунцовый (Понсо 4R), кремния диоксид коллоидный, натрия гидрокарбонат, натрия лаурилсульфат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

ТУЛИП® (TULIP®)

ATORVASTATIN

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
LEK d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "HLA 10" на одной стороне; на изломе – белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин (в форме кальциевой соли)	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 34.8 мг, кроскармеллоза натрия – 19.2 мг, гипролоза – 2 мг, полисорбат 80 – 2.6 мг, магния оксид тяжелый – 26 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.2 мг, магния стеарат – 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая – до 250 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 2.976 мг, гипролоза – 0.744 мг, титана диоксид (E171) – 1.38 мг, макрогол 6000 – 0.6 мг, тальк – 0.3 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "HLA 20" на одной стороне; на изломе – белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин (в форме кальциевой соли)	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 34.8 мг, кроскармеллоза натрия – 19.2 мг, гипролоза – 2 мг, полисорбат 80 – 2.6 мг, магния оксид тяжелый – 26 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.2 мг, магния стеарат – 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая – до 250 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 2.976 мг, гипролоза – 0.744 мг, титана диоксид (E171) – 1.368 мг, макрогол 6000 – 0.600 мг, тальк – 0.3 мг, железа оксид желтый (E172) – 0.012 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

Тулип® 20 мг таблетки, покрытые оболочкой
АТОРВАСТАТИН
30 таблеток

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с желтовато-коричневатым оттенком, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "HLA 40" – на одной стороне; на изломе – белого цвета.

	1 таб.
аторвастатин кальция	41.43 мг,
что соответствует содержанию аторвастатина	40 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 69.6 мг, кроскармеллоза натрия – 38.4 мг, гипролоза – 4 мг, полисорбат 80 – 5.2 мг, магния оксид тяжелый – 52 мг, кремния диоксид коллоидный – 2.4 мг, магния стеарат – 2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 284.97 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 5.952 мг, гипролоза – 1.488 мг, титана диоксид – 2.736 мг, макрогол 6000 – 1.2 мг, тальк – 0.6 мг, железа оксид желтый (E172) – 0.024 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

ТУЛОЗИН® (TULOSIN®)

TAMSULOSIN

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы с модифицированным высвобождением твердые желатиновые, самозакрывающиеся, с прозрачным корпусом зеленого цвета и непрозрачной крышечкой зеленого цвета; содержимое капсул – пеллеты белого цвета, без запаха или почти без запаха.

	1 капс.
тамсулозина гидрохлорид	400 мкг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) (в форме 30% водного дисперсионного раствора), кальция стеарат.

Состав оболочки пеллет: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) (в форме 30% водного дисперсионного раствора), тальк, триэтилцитрат, твин 80 (полисорбат 80).

Состав оболочки капсул: корпус – индигокармин, хинолиновый желтый, желатин; крышечка - индигокармин, хинолиновый желтый, титана диоксид, желатин.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

У

УБИХИНОН КОМПОЗИТУМ (UBICHINON COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Ubichinonum (убихинонум) D10	22 мкл
Acidum ascorbicum (ацидум аскорбикум) D6	22 мкл
Thiaminum hydrochloricum (тиаминум гидрохлорикум) D6	22 мкл
Natrium riboflavinum phosphoricum (натриум рибофлавинум фосфорикум) D6	22 мкл
Pyridoxinum hydrochloricum (Pyridoxinhydrochlorid) (пиридоксинум гидрохлорикум (пиридоксингидрохлорид)) D6	22 мкл
Nicotinamidum (никотинамидум) D6	22 мкл
Vaccinium myrtillus (Myrtillus) (вацциниум миртиллюс (миртиллюс)) D4	22 мкл
Colchicum autumnale (Colchicum) (колхикум отумнале (колхикум)) D4	22 мкл
Podophyllum peltatum (Podophyllum) (подофиллюм пельтатум (подофиллюм)) D4	22 мкл
Conium maculatum (Conium) (кониум макулятум (кониум)) D4	22 мкл
Hydrastis canadensis (Hydrastis) (гидрастис канаденсис (гидрастис)) D4	22 мкл
Acidum sarcolacticum (ацидум сарколяктикум) D6	22 мкл
Hydrochinonum (гидрохинонум) D8	22 мкл
Acidum DL-alpha-liponicum (Acidum alpha-liponicum) (ацидум ДЛ-альфа-липоникум (ацидум альфа-липоникум)) D8	22 мкл
Sulfur (сульфур) D8	22 мкл
Manganum phosphoricum (манганум фосфорикум) D8	22 мкл
Natrium diethyloxalaceticum (Natriumdiethyloxalacetat) (натриум диэтилоксалацетикум (натриумдиэтилоксалацетат)) D8	22 мкл
Trichinoylum (трихиноилюм) D10	22 мкл

Anthrachinonum (антрахинонум) D10	22 мкл
Naphthochinonum (нафтохинонум) D10	22 мкл
para-Benzoicum (пара-бензоикум) D10	22 мкл
Adenosinum triphosphoricum (аденозинум трифосфорикум) D10	22 мкл
Coenzym A (коэнзим A) D10	22 мкл
Galium aparine (галиум апарине) D6	22 мкл
Acidum acetylsalicylicum (ацидум ацетилосалициликум) D10	22 мкл
Histamine (Histaminum) (гистамин (гистаминум)) D10	22 мкл
Nadidum (надидум) D10	22 мкл
Magnesium gluconicum (магнезиум глюконикум) D10	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.
2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

УЛЬТОП® (ULTOP)

OMEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения) или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

◇ ***Капсулы*** двухцветные, корпус светло-розового цвета и крышка белого цвета; содержимое капсул – пеллеты от белого до белого с желтоватым или розоватым оттенком цвета.

	1 капс.
омепразол	10 мг

Вспомогательные вещества: сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная) – 40 мг, гипролоза – 2.4 мг, магния гидроксикарбонат (магния карбонат, тяжелый) – 10 мг, сахароза – 16.1 мг, крахмал кукурузный – 13.25 мг, натрия лаурилсульфат – 1.25 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) 30% дисперсия – 15.5 мг, тальк – 3 мг, макрогол 6000 – 1.55 мг, титана диоксид – 0.95 мг.

Состав крышечки капсулы: желатин – 14.896 мг, титана диоксид (E171) – 0.304 мг, краситель железа оксид красный (E172).

Состав корпуса капсулы: желатин – 22.0965 мг, титана диоксид (E171) – 0.684 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.0195 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – пеналы полиэтиленовые с пропиленовой крышкой и капсулой гидросорбента (1) – пачки картонные.
28 шт. – пеналы полиэтиленовые с пропиленовой крышкой и капсулой гидросорбента (1) – пачки картонные.

Капсулы двухцветные, корпус светло-розового цвета и крышка коричнево-розового цвета; содержимое капсул – пеллеты от белого до слегка желтоватого или слегка розоватого цвета.

	1 капс.
омепразол	20 мг

Вспомогательные вещества: сахарные гранулы (сахароза, крахмал кукурузный) – 80 мг, гипролоза – 4.8 мг, магния гидроксикарбонат (магния карбонат, тяжелый) – 20 мг, сахароза – 32.2 мг, крахмал кукурузный – 26.5 мг, натрия лаурилсульфат – 2.5 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) 30% дисперсия – 31 мг, тальк – 6 мг, макрогол 6000 – 3.1 мг, титана диоксид – 1.9 мг, натрия гидроксид – 0.21 мг.

Состав крышечки капсулы: краситель железа оксид красный (E172) – 0.6153%, титана диоксид (E171) – 2%, желатин – до 100%.

Состав корпуса капсулы: краситель железа оксид красный (E172) – 0.0875%, титана диоксид (E171) – 3%, желатин – до 100%.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – пеналы полиэтиленовые с пропиленовой крышкой и капсулой гидросорбента (1) – пачки картонные.
28 шт. – пеналы полиэтиленовые с пропиленовой крышкой и капсулой гидросорбента (1) – пачки картонные.

Капсулы двухцветные, корпус коричнево-розового цвета и крышка светло-розового цвета; содержимое капсул – пеллеты от белого до белого с желтоватым или розоватым оттенком цвета.

	1 капс.
омепразол	40 мг

Вспомогательные вещества: сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная) – 160 мг, гипролоза – 9.6 мг, магния гидроксикарбонат (магния карбонат, тяжелый) – 40 мг, сахароза – 64.4 мг, крахмал кукурузный – 53 мг, натрия лаурилсульфат – 5 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) 30% дисперсия – 62 мг, тальк – 12 мг, макрогол 6000 – 6.2 мг, титана диоксид – 3.8 мг.

Состав крышечки капсулы: желатин – 37.2151 мг, титана диоксид (E171) – 1.152 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.0329 мг.

Состав корпуса капсулы: желатин – 56.0936 мг, титана диоксид (E171) – 1.152 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.3544 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
14 шт. – пеналы полиэтиленовые с пропиленовой крышкой и капсулой гидросорбента (1) – пачки картонные.
28 шт. – пеналы полиэтиленовые с пропиленовой крышкой и 2 капсулами гидросорбента (1) – пачки картонные.

Ультоп
20 мг
капсулы
Омепразол
28 капсул
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоязвенный препарат, ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Тормозит активность H^+-K^+-АТФ-азы в париетальных клетках желудка и блокирует тем самым заключительную стадию образования соляной кислоты, что приводит к снижению уровня базальной и стимулированной секреции, независимо от природы раздражителя.

После однократного приема препарата внутрь действие омепразола наступает в течение первого часа и продолжается в течение 24 ч, максимум эффекта достигается через 2 ч. После прекращения приема препарата секреторная активность полностью восстанавливается через 3-5 сут.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После приема препарата внутрь омепразол быстро абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме достигается через 0.5-1 ч.

Биодоступность составляет 30-40%. Связывание с белками плазмы – около 90-95%.

Метаболизм и выведение

Омепразол практически полностью биотрансформируется в печени. Является ингибитором ферментной системы CYP 2C19.

Выводится в основном почками (70-80%) и с желчью (20-30%). $T_{1/2}$ – 0.5-1 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При хронической почечной недостаточности выведение снижается пропорционально снижению КК.

У лиц пожилого возраста выведение омепразола снижается.

При печеночной недостаточности $T_{1/2}$ – 2-3 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Капсулы кишечнорастворимые 20 мг и 40 мг

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения и противорецидивное лечение), в т.ч. ассоциированная с Helicobacter pylori (в составе комбинированной терапии);
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), в т.ч. рефлюкс-эзофагит и неэрозивные формы рефлюксной болезни (НЭРБ);
- эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, связанные с приемом НПВП, стрессовые язвы;
- синдром Золлингера-Эллисона и другие патологические состояния, связанные с повышенной желудочной секрецией.

Капсулы кишечнорастворимые 10 мг

- кратковременная терапия неязвенной диспепсии;
- длительная поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;
- длительная поддерживающая терапия с целью профилактики рецидивов язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, до еды (т.к. прием пищи замедляет всасывание препарата), запивая небольшим количеством воды (содержимое капсулы нельзя разжевывать).

При *язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в фазе обострения* Ультоп® назначают по 20 мг/сут в течение 2-4 недель. В резистентных случаях возможно повышение дозы до 40 мг/сут.

При *язвенной болезни желудка в фазе обострения и эрозивно-язвенном эзофагите* – по 20-40 мг/сут в течение 4-8 недель.

При *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* пациентам с умеренным воспалением по 1 капс. 20 мг 1 раз/сут утром, перед завтраком в течение 4-8 недель. Для обеспечения нижеприведенного режима дозирования, возможен прием препарата в другой зарегистрированной дозировке (Ультоп®, капсулы кишечнорастворимые 40 мг). Длительность основного курса лечения обычно составляет 4-8 недель. После заживления эрозивного эзофагита показано поддерживающее лечение на протяжении 26-52 недель, при тяжелом эзофагите – пожизненно. В случаях рецидива тяжелой ГЭРБ или резистентной ГЭРБ болезни лечение может быть продлено до 4-8 недель.

При *синдроме Золлингера-Эллисона и других патологических состояниях, связанных с повышенной желудочной секрецией* доза подбирается индивидуально в зависимости от исходного уровня желудочной секреции, обычно начиная с 60 мг/сут. При необходимости дозу увеличивают до 80-120 мг/сут, в этом случае ее делят на 2-3 приема.

Для *эрадикации Helicobacter pylori* – по 20 мг 2 раза/сут в течение 7 или 14 дней (в зависимости от применяемой схемы лечения) в сочетании с антибактериальными препаратами.

При *неязвенной диспепсии* обычная доза составляет от 10 мг до 20 мг 1 раз/сут в течение 2-4 недель. Если через 4 недели приема препарат состояние не улучшается, или симптомы диспепсии снова появляются вскоре после прекращения приема, следует пересмотреть диагноз.

Для *профилактики рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки* назначают по 10-20 мг/сут.

Для профилактики рецидивов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – по 20 мг/сут в течение длительного времени. Доказаны безопасность и эффективность 12-месячной поддерживающей терапии. Возможно применение по требованию.

Для пациентов с **нарушением функции почек** коррекция дозы не требуется.

У пациентов с **нарушением функции печени** биодоступность и клиренс омепразола увеличивается. В связи с этим терапевтическая доза не должна превышать 10-20 мг/сут.

Для пациентов **пожилого возраста** коррекция схемы лечения не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В редких случаях могут возникать следующие, обычно обратимые, побочные реакции.

Со стороны пищеварительной системы: диарея или запор, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, синдром раздраженного кишечника, изжога, сухость во рту, нарушения вкуса, стоматит, панкреатит (в т.ч. возможен фульминантный), потеря аппетита, изменение цвета каловых масс, кандидоз пищевода, атрофия слизистой оболочки языка, транзиторное повышение активности печеночных ферментов и билирубина в плазме; у больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени – гепатит (в т. ч. с желтухой), нарушение функции печени или печеночная энцефалопатия.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, агрессивность, апатия, нервозность, возбуждение, сонливость, бессонница, тремор, вертиго, парестезии, депрессия, галлюцинации, спутанность сознания; у больных с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями, больных с предшествующим тяжелым заболеванием печени – энцефалопатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, тахикардия, брадикардия, ощущение сердцебиения, повышение АД, васкулиты, периферические отеки.

Со стороны мочеполовой системы: интерстициальный нефрит, инфекции мочевыводящих путей, микроскопическая пиурия, протеинурия, гематурия, глюкозурия, повышение концентрации креатинина в сыворотке, гинекомастия, боль в яичках.

Со стороны костно-мышечной системы: мышечная слабость, миалгия, артралгия, оссалгия (боль в костях), мышечные судороги.

Со стороны системы кроветворения: панцитопения, агранулоцитоз, анемия (в т.ч. гемолитическая анемия), нейтропения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, лейкопения.

Со стороны кожных покровов: петехии, кожный зуд, кожная сыпь; в отдельных случаях – фотосенсибилизация, многоформная экссудативная эритема, выпадение волос, алопеция, сухость кожи, эпидермальный некроз, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны дыхательной системы: боль в горле, кашель, обильное носовое кровотечение.

Со стороны органов чувств: звон в ушах, невыраженные нарушения зрения и слуха.

Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек, бронхоспазм, интерстициальный нефрит, анафилактический шок, лихорадка.

Лабораторные показатели: гипогликемия, гипонатриемия.

Прочие: боль в спине, усиление потоотделения; редко – образование желудочных гландулярных кист во время длительного лечения (следствие ингибирования секреции соляной кислоты, носит доброкачественный, обратимый характер), общая утомляемость, общая слабость, повышение массы тела, лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст;
- беременность;
- лактация (грудное вскармливание);
- наследственная непереносимость фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, дефицит сахаразы/изомальтазы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при почечной или печеночной недостаточности.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения препарата Ультоп® при беременности и в период лактации не изучена. Поэтому назначать при беременности не рекомендуется. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом лечения необходимо исключить наличие злокачественного процесса (особенно при язве желудка), т.к. лечение, маскируя симптоматику, может отсрочить постановку правильного диагноза.

Прием пищи замедляет абсорбцию омепразола, поэтому препарат принимают перед едой.

В особых случаях, при возникновении трудностей с проглатыванием целой капсулы, можно проглотить ее содержимое после вскрытия или рассасывания капсулы, а также можно смешать содержимое капсулы со слегка подкисленной жидкостью (соком, йогуртом) и использовать полученную суспензию в течение 30 мин.

С осторожностью необходимо принимать Ультоп® у пациентов с циррозом печени; суточная доза не должна превышать 20 мг.

Также с осторожностью необходимо принимать препарат Ультоп® пациентам с нарушением функции почек. У пациентов, находящихся на диализе, фармакокинетические параметры омепразола не изменяются.

Ультоп® содержит сахарозу, поэтому препарат не рекомендуется применять пациентам с синдромом мальабсорбции глюкозы и/или галактозы или дефицитом сахаразы/изомальтазы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата в рекомендуемых дозах не оказывает влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Пациенты хорошо переносят прием препарата в суточной дозе до 360 мг.

Симптомы: боль в животе, сонливость, головная боль, головокружение, сухость во рту, тахикардия, аритмия, нечеткость зрения, возбуждение, спутанность сознания, повышение потоотделения, тошнота; в редких случаях – судороги, одышка, гипотермия.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота не существует. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Длительное применение омепразола в дозе 20 мг 1 раз/сут в комбинации с кофеином, теофиллином, пироксикамом, диклофенаком, напроксеном, метопрололом, пропранололом, этанолом, циклоспорином, лидокаином, хинидином и эстрадиолом не приводило к изменению их концентрации в плазме.

Не отмечено взаимодействия омепразола с одновременно принимаемыми антацидами.

Омепразол может снижать абсорбцию эфиров ампициллина, солей железа, итраконазола и кетоконазола (т.к. омепразол повышает pH желудка). Являясь ингибитором цитохрома P450, омепразол может повышать концентрацию и снижать выведение диазепама, антикоагулянтов непрямого действия, фенитоина, что в некоторых случаях может потребовать уменьшения доз этих лекарственных средств.

При одновременном приеме усиливается всасывание омепразола и кларитромицина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Список Б. Препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре до 25°C. Срок годности капсул 10 мг – 2 года (в блистерах), 3 года (в пеналах); капсул 20 мг и 40 мг – 3 года (в блистерах и в пеналах).

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Капсулы 10 мг разрешены к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Капсулы 20 и 40 мг отпускаются по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

УЛЬТРАВИСТ® (ULTRAVIST®)

IOPROMIDE

зарегистрировано и произведено
BAYER SCHERING PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, не содержащий посторонних частиц.

	1 мл
йопромид	499 мг,
что соответствует содержанию йода	240 мг

осмоляльность при 37°C – 0.48 осм/кг H_2O
вязкость при 20°C – 4.9 мПа×с, при 37°C – 2.8 мПа×с
плотность при 20°C – 1.263 г/мл, при 37°C – 1.255 г/мл
значение pH 6.5-8.0

Вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат – 100 мкг, трометамол – 2.42 мг, хлористоводородная кислота 10% – 5.6 мг, вода д/и – 755.46 мг.

10 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
50 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, не содержащий посторонних частиц.

	1 мл
йопромид	623 мг,
что соответствует содержанию йода	300 мг

осмоляльность при 37°C – 0.59 осм/кг H_2O
вязкость при 20°C – 8.9 мПа×с, при 37°C – 4.7 мПа×с
плотность при 20°C – 1.328 г/мл, при 37°C – 1.322 г/мл
значение pH 6.5-8.0

Вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат – 100 мкг, трометамол – 2.42 мг, хлористоводородная кислота 10% – 5.6 мг, вода д/и – 696.78 мг.

10 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
20 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
50 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
100 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
200 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
500 мл – флаконы стеклянные (8) – пачки картонные.
100 мл – картриджи пластиковые (5) – упаковки картонные (2) – пачки картонные.
150 мл – картриджи пластиковые (5) – упаковки картонные (2) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, не содержащий посторонних частиц.

	1 мл
йопромид	769 мг,
что соответствует содержанию йода	370 мг

осмоляльность при 37°C – 0.77 осм/кг H_2O
вязкость при 20°C – 22 мПа×с, при 37°C – 10 мПа×с
плотность при 20°C – 1.409 г/мл, при 37°C – 1.399 г/мл
значение pH 6.5-8.0

Вспомогательные вещества: натрия кальция эдетат – 100 мкг, трометамол – 2.42 мг, хлористоводородная кислота 10% – 5.6 мг, вода д/и – 628.72 мг.

30 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
50 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
100 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
200 мл – флаконы стеклянные (10) – пачки картонные.
500 мл – флаконы стеклянные (8) – пачки картонные.
100 мл – картриджи пластиковые (5) – упаковки картонные (2) – пачки картонные.
150 мл – картриджи пластиковые (5) – упаковки картонные (2) – пачки картонные.

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

УМКАЛОР (UMCKALOR®)

PELARGONIUM ROOT

зарегистрировано и произведено
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для приема внутрь*** прозрачный или слегка опалесцирующий, от светло-коричневого до красновато-коричневого цвета.

	100 г
жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной EPs 7630 (1:8-10)	80 г

Вспомогательные вещества: глицерол 85% – 20 г.

Экстрагент: этанол 11% (масс/масс).

20 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) – пачки картонные.
50 мл – флаконы темного стекла с капельницей (1) – пачки картонные.

☆УНИДЕРМ® (UNIDERM)

MOMETASONE

зарегистрировано и произведено
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем для наружного применения 0.1% белого или почти белого цвета.

	1 г
мометазона фуроат	1 мг

Вспомогательные вещества: гексиленгликоль, глицерил моностеарат 40-55, цетостеариловый спирт, макрогола 20 цетилстеарат, воск белый, титана диоксид, алюминия крахмала октенилсукцинат, фосфорная кислота разведенная, вазелин белый, вода очищенная.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

КРЕМ для наружного применения 0,1 %
УНИДЕРМ®
30 г
МОМЕТАЗОН
Глюкокортикостероид для местного применения
АКРИХИН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС для наружного применения. Обладает противовоспалительным, противозудным, антиэкссудативным действием.

Мометазон (как и другие ГКС) индуцирует выделение белков, ингибирующих фосфолипазу A_2 и известных под общим названием липокортины, которые контролируют биосинтез таких медиаторов воспаления, как простагландины и лейкотриены, путем торможения высвобождения их общего предшественника, арахидоновой кислоты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При наружном применении крема Унидерм® абсорбция незначительна. Через 8 ч после нанесения на неповрежденную кожу (без окклюзионной повязки) в системном кровотоке обнаруживается около 0.4% активного вещества.

ПОКАЗАНИЯ

- воспалительные симптомы и зуд при дерматозах, поддающихся терапии ГКС.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют наружно.

Тонкий слой крема Унидерм® наносят на пораженные участки кожи 1 раз/сут. Продолжительность курса лечения определяется его эффективностью, а также переносимостью пациентом, наличием и выраженностью побочных эффектов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дерматологические реакции: редко – раздражение и сухость кожи, ощущение жжения, зуд, фолликулит, гипертрихоз, угревая сыпь, гипопигментация, периоральный дерматит, мацерация кожи, присоединение вторичной инфекции, признаки атрофии кожи, стрии, потница; <1% – образование папул, пустул.

Аллергические реакции: аллергический контактный дерматит.

Прочие: при применении крема Унидерм® в течение длительного времени и/или для лечения больших участков кожи, или с использованием окклюзионных повязок, особенно у детей и подростков, могут возникать побочные эффекты, характерные системных ГКС, включая надпочечниковую недостаточность и синдром Кушинга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- розовые угри;
- периоральный дерматит;
- бактериальная, вирусная (вызванная Herpes simplex типов 1 и 2, Varicella zoster) или грибковая инфекции кожи;
- туберкулез;
- сифилис;
- поствакцинальные реакции;
- детский возраст до 6 месяцев;
- беременность (лечение обширных участков кожи, длительное лечение);
- период лактации (применение в высоких дозах или/и в течение длительного времени);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата или к ГКС.

С *осторожностью* следует применять препарат на коже лица и в области складок кожи, с окклюзионными повязками, а также при нанесении на большие участки кожи и/или длительном лечении (особенно у детей старше 6 месяцев).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения крема Унидерм® при беременности и лактации не изучена.

ГКС проникают через плацентарный барьер. При беременности следует избегать длительного лечения и применения препарата в высоких дозах в связи с угрозой негативного воздействия на развитие плода.

ГКС выделяются с грудным молоком. В случае, когда предполагается применение препарата в высоких дозах и/или в течение длительного времени, следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При нанесении на большие участки кожи в течение длительного времени, особенно при применении окклюзионных повязок, возможно развитие системного действия ГКС. Учитывая это, следует контролировать состояние пациентов для выявления симптомов подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Кушинга.

Следует избегать попадания крема Унидерм® в глаза.

Пропиленгликоль, входящий в состав препарата, может вызывать раздражение в месте нанесения. В таких случаях следует прекратить применение крема Унидерм® и назначить соответствующее лечение.

Следует учитывать, что ГКС способны изменять проявления некоторых заболеваний кожи, что может затруднить постановку диагноза. Кроме того, применение ГКС может быть причиной задержки заживления ран.

При длительной терапии ГКС внезапное прекращение терапии может привести к развитию синдрома рикошета, проявляющегося в форме дерматита с интенсивным покраснением кожи и ощущением жжения. Поэтому после длительного курса лечения отмену препарата Унидерм® следует производить постепенно, например, переходя на интермиттирующую схему лечения перед тем, как его полностью прекратить.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность крема Унидерм® при местном применении у детей старше 6 месяцев в течение периода, превышающего 6 недель, не изучались.

В связи с тем, что у детей величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых, дети подвержены большему риску подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Кушинга при применении любых ГКС для наружного и местного применения.

Длительное лечение детей ГКС может привести к нарушениям их роста и развития. Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта. У **детей в возрасте от 6 месяцев до 2 лет** курс лечения не должен превышать 5 дней.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, включая вторичную надпочечниковую недостаточность.

Лечение: симптоматическое, при необходимости – коррекция электролитного дисбаланса, отмена препарата (при длительной терапии – постепенная отмена).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нет данных о взаимодействии крема Унидерм® с другими лекарственными препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

УРАПИДИЛ КАРИНО (URAPIDIL CARINO)

URAPIDIL

зарегистрировано
CARINOPHARM GmbH (Германия)
произведено
HAUPT PHARMA WULFING GmbH (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
урапидил	5 мг

Вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота концентрированная – 1.35 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0.53 мг, натрия гидрофосфат – 0.158 мг, пропиленгликоль – 100 мг, натрия гидроксид – q.s., вода д/и – до 1 мл.

5 мл – ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип I (5) – пачки картонные с разделителями картонными.

10 мл – ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип I (5) – пачки картонные с разделителями картонными.

20 мл – ампулы бесцветного стекла, гидролитический тип I (5) – пачки картонные с разделителями картонными.

УРОТОЛ (UROTOL)

TOLTERODINE

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
толтеродина гидротартрат	1 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 73 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 3.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, натрия стеарилфумарат – 1.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 1.75 мг, макрогол 6000 – 300 мкг, титана диоксид – 150 мкг, тальк – 250 мкг, краситель железа оксид желтый – 50 мкг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
толтеродина гидротартрат	2 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 146 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 7 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, натрия стеарилфумарат – 3 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5 – 3.5 мг, макрогол 6000 – 600 мкг, титана диоксид – 400 мкг, тальк – 500 мкг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

УРОТОЛ
толтеродин
1 мг
М-ХОЛИНОБЛОКАТОР
56 таблеток
ZENTIVA

УРОТОЛ
толтеродин
2 мг
М-ХОЛИНОБЛОКАТОР
56 таблеток
ZENTIVA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

М-холиноблокатор. Как толтеродин, так и его 5-гидроксиметильное производное высоко специфичны в отношении мускариновых рецепторов, конкурентно блокируют м-холинорецепторы с наибольшей селективностью в отношении рецепторов мочевого пузыря (в сравнении с рецепторами слюнных желез). Препарат снижает тонус гладкой мускулатуры мочевыводящих путей, сократительную активность детрузора, а также уменьшает слюноотделение.

В дозах, превышающих терапевтические, вызывает неполное опорожнение мочевого пузыря и увеличивает количество остаточной мочи.

Терапевтический эффект толтеродина достигается через 4 недели.

Толтеродин не ингибирует CYP2D6, 2C19, 3A4 или 1A2.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь толтеродин быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в сыворотке достигается через 1-2 ч.

В диапазоне терапевтических доз (1-4 мг) существует линейная зависимость между значением C_{max} в сыворотке крови и дозой препарата.

Абсолютная биодоступность толтеродина составляет 65% у лиц с недостаточностью CYP2D6 и 17% у большинства пациентов.

Пища не влияет на биодоступность препарата, хотя концентрация толтеродина повышается, когда его принимают во время еды.

Распределение

Толтеродин и 5-гидроксиметильный метаболит связываются преимущественно с орозомукоидом; несвязанные фракции составляют 3.7% и 36% соответственно. V_d толтеродина – 113 л.

Вследствие различия в связывании с белками толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита величина AUC толтеродина у лиц с недостаточностью CYP2D6 близка к сумме величин AUC толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита у большинства пациентов при одинаковом режиме дозирования. Следовательно безопасность, переносимость и клинический эффект препарата не зависят от активности CYP2D6.

Метаболизм

Толтеродин в основном метаболизируется в печени с помощью полиморфного фермента CYP2D6 с образованием фармакологически активного 5-гидроксиметильного метаболита, который затем метаболизируется до 5-карбоновой кислоты и N-дезалкилированной 5-карбоновой кислоты. 5-гидроксиметильный метаболит имеет близкие к толтеродину фармакологические свойства и у большинства пациентов существенно усиливает действие препарата.

У лиц с пониженным метаболизмом (с недостаточностью CYP2D6) толтеродин подвергается дезалкилированию изоферментами CYP3A4 с образованием N-дезалкилированного толтеродина, не обладающего фармакологической активностью.

Выведение

Системный клиренс толтеродина в сыворотке у большинства пациентов составляет около 30 л/ч. После приема препарата $T_{1/2}$ толтеродина составляет 2-3 ч, а 5-гидроксиметильного метаболита – 3-4 ч. У лиц с пониженным метаболизмом $T_{1/2}$ составляет около 10 ч.

Снижение клиренса исходного соединения у лиц с недостаточностью CYP2D6 ведет к повышению концентрации толтеродина (примерно в 7 раз) на фоне не поддающихся обнаружению концентраций 5-гидроксиметильного метаболита.

Примерно 77% толтеродина выводится с мочой и 17% – с калом. Менее 1% дозы выводится в неизмененном виде и около 4% – в виде 5-гидроксиметильного метаболита. 5-карбоновая кислота и N-дезалкилированная 5-карбоновая кислота составляют, соответственно, около 51% и 29% от того количества, что выводится с мочой.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Величина AUC толтеродина и его активного 5-гидроксиметильного метаболита повышается примерно в 2 раза у больных с циррозом печени.

Средняя величина AUC толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита в 2 раза выше у пациентов с выраженным нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации ≤30 мл/мин). Содержание в плазме других метаболитов у этих пациентов значительно выше (в 12 раз). Клиническое значение повышения AUC этих метаболитов неизвестно.

ПОКАЗАНИЯ

- гиперрефлексия (гиперактивность, нестабильность) мочевого пузыря, проявляющаяся частыми, императивными позывами к мочеиспусканию, учащением мочеиспускания и/или недержанием мочи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь по 2 мг 2 раза/сут, независимо от приема пищи. Общая доза может быть уменьшена до 2 мг/сут, основываясь на индивидуальной переносимости препарата.

При **нарушениях функции печени и/или почек**, а также при одновременном применении с кетоконазолом или другими сильными ингибиторами CYP3A4 рекомендуется снижение дозы препарата до 1 мг 2 раза/сут.

Эффективность терапии должна быть повторно оценена спустя 2-3 мес после начала лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, отек Квинке (очень редко).

Со стороны нервной системы: нервозность, нарушение сознания, галлюцинации, головокружение, сонливость, парестезия, головная боль.

Со стороны органа зрения: сухость глаз, нарушение аккомодации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышенное сердцебиение; аритмия (редко).

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, диспепсия, запор, боль в животе, метеоризм, рвота; редко – гастроэзофагеальный рефлюкс.

Со стороны кожных покровов: сухость кожи.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочеиспускания.

Прочие: повышенная утомляемость, боль в груди, периферические отеки, бронхит, увеличение массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- задержка мочеиспускания;
- неподдающаяся лечению закрытоугольная глаукома;
- myasthenia gravis;
- тяжелый язвенный колит;
- мегаколон;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* назначают препарат при выраженной обструкции нижних мочевыводящих путей из-за риска задержки мочеиспускания, при повышенном риске снижения перистальтики ЖКТ, при обструктивных заболеваниях ЖКТ (например, стеноз привратника), при почечной или печеночной недостаточности (суточная доза не должна превышать 2 мг), невропатии, грыже пищеводного отверстия диафрагмы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение Уротола при беременности возможно только в случае, если предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Поскольку данные по выведению толтеродина с грудным молоком отсутствуют, следует избегать применения препарата в период лактации.

Женщинам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции во время терапии Уротолом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом лечения следует исключить органические причины частых и императивных позывов на мочеиспускание.

Использование в педиатрии

Уротол не следует назначать детям, поскольку в настоящее время безопасность и эффективность применения препарата у этой категории пациентов не изучена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку Уротол может вызывать нарушения аккомодации и снижать скорость психомоторных реакций, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных реакций и хорошего зрения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: парез аккомодации, мидриаз, болезненные позывы на мочеиспускание, галлюцинации, сильное возбуждение, судороги, дыхательная недостаточность, тахикардия, удлинение интервала QT, задержка мочи.

Лечение: промывание желудка, активированный уголь. При развитии галлюцинаций, сильного возбуждения – физостигмин, при судорогах или выраженном возбуждении – анксиолитики бензодиазепиновой структуры, при развившейся дыхательной недостаточности – ИВЛ, при тахикардии – бета-адреноблокаторы, при задержке мочи – катетеризация мочевого пузыря, при мидриазе – пилокарпин в глазных каплях и/или перевод пациента в темное помещение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Следует избегать одновременного назначения препарата Уротол с сильными ингибиторами CYP3A4, такими как макролидные антибиотики (эритромицин и кларитромицин), противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол и миконазол), ингибиторы протеаз, вследствие возможности повышения концентрации толтеродина в сыворотке крови, что увеличивает риск передозировки препарата.

М-холиномиметики снижают эффективность толтеродина.

Лекарственные средства, обладающие антихолинергическими свойствами, усиливают действие Уротола и повышают риск развития побочных эффектов.

Уротол ослабляет действие прокинетиков (метоклопрамид, цизаприд).

Возможно фармакокинетическое взаимодействие Уротола с препаратами, метаболизирующимися изоферментами CYP2D6 или CYP3A4 (индукторами и ингибиторами).

Совместное применение с флуоксетином (сильный ингибитор CYP2D6, который метаболизируется до норфлуоксетина, являющегося ингибитором CYP3A4) приводит только к незначительному увеличению общей AUC толтеродина и его активного 5-гидроксиметильного метаболита, что не вызывает клинически значимого взаимодействия.

Отсутствует взаимодействие Уротола с варфарином и комбинированными пероральными контрацептивами (содержащими этинилэстрадиол/левоноргестрел).

Толтеродин не является ингибитором CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, вследствие этого не предполагается повышение концентрации препаратов, которые метаболизируются данными изоферментами, в плазме крови, при совместном приеме с толтеродином.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

Ф

ФЕБРОФИД® (FEBROFID)

KETOPROFEN

зарегистрировано и произведено
MEDANA PHARMA S.A. (Польша)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения 2.5%*** от бесцветного до светло-желтоватого цвета, прозрачный или слегка опалесцирующий.

	100 г
кетопрофена лизиновая соль	2.5 г,
что соответствует содержанию кетопрофена	1.6 г

Вспомогательные вещества: макрогол 200 – 5 г, метилпарагидроксибензоат – 0.15 г, пропилпарагидроксибензоат – 0.05 г, карбомер – 1.5 г, троламин – 2.5 г, вода очищенная – до 100 г.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ФЕВАРИН® (FEVARIN®)

FLUVOXAMINE

зарегистрировано
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
(Нидерланды)
произведено
ABBOTT HEALTHCARE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с одной стороны, с гравировкой "291" с обеих сторон от риски.

	1 таб.
флувоксамина малеат	50 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 152 мг, крахмал кукурузный – 40 мг, крахмал прежелатинизированный – 6 мг, натрия стеарилфумарат – 1.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.8 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 4.1 мг, макрогол 6000 – 1.5 мг, тальк – 0.3 мг, титана диоксид (E171) – 1.5 мг.

15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской с одной стороны, с гравировкой "313" с обеих сторон от риски.

	1 таб.
флувоксамина малеат	100 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 303 мг, крахмал кукурузный – 80 мг, крахмал прежелатинизированный – 12 мг, натрия стеарилфумарат – 3.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 5.6 мг, макрогол 6000 – 2 мг, тальк – 0.4 мг, титана диоксид (E171) – 2.1 мг.

15 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Феварин®
Fevarin®
100
флувоксамин 100 мг
15 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
Для лечения депрессий, депрессивных и обсессивно-компульсивных расстройств
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант. Исследования по связыванию с рецепторами показали, что флувоксамин является мощным ингибитором обратного захвата серотонина как in vitro, так и in vivo с минимальным сродством к серотониновым рецепторам. Его способность связываться с α- и β-адренорецепторами, гистаминовыми, м-холинорецепторами или допаминовыми рецепторами незначительная.

Флувоксамин обладает высоким сродством к σ_1-рецепторам, действуя как их агонист.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь флувоксамин полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 3-8 ч. Абсолютная биодоступность составляет 53% после первичного метаболизма в печени. Одновременный прием флувоксамина с пищей не влияет на фармакокинетику.

Распределение

Степень связывания с белками плазмы составляет около 80% (in vitro). V_d – 25 л/кг. C_{ss} в плазме крови достигается, как правило, через 10-14 дней.

Фармакокинетика флувоксамина после однократного приема линейна. C_{ss} концентрация флувоксамина выше, чем концентрация после однократного приема, и данная непропорциональность более выражена при более высоких суточных дозах.

Метаболизм

Флувоксамин биотрансформируется в печени (главным образом путем окислительного деметилирования) по меньшей мере, до 9 метаболитов. Два главных метаболита обладают незначительной фармакологической активностью, остальные – фармакологически неактивны.

Флувоксамин значительно ингибирует изоферменты цитохрома P450 (CYP) 1A2 и 2C19, умеренно ингибирует изоферменты CYP2C9, 3A4 и 2D6.

Хотя изофермент 2D6 цитохрома P450 является основным в метаболизме флувоксамина, концентрация препарата в плазме крови у лиц со сниженной функцией этого изофермента не намного выше, чем у лиц с нормальным метаболизмом.

Выведение

После приема однократной дозы средний $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 13-15 ч, при многократном приеме $T_{1/2}$ несколько увеличивается и составляет 17-22 ч.

Флувоксамин выводится с мочой в виде метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика флувоксамина одинакова у здоровых людей, пожилых и пациентов с почечной недостаточностью.

Метаболизм флувоксамина снижен у пациентов с заболеваниями печени.

C_{ss} флувоксамина в плазме были вдвое выше у детей (в возрасте 6-11 лет), чем у подростков (в возрасте 12-17 лет). Концентрации препарата в плазме крови подростков сходны с таковыми у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ

- депрессии различного генеза;
- обсессивно-компульсивные расстройства.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки флувоксамина следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая водой. Таблетка может быть разделена на 2 равные части.

Депрессии

Рекомендуемая начальная доза для **взрослых** составляет 50 мг или 100 мг 1 раз/сут, вечером. Рекомендуется постепенное повышение дозы до уровня эффективной. Эффективная суточная доза, составляющая обычно 100 мг, подбирается индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение. Суточная доза может достигать 300 мг. Суточные дозы свыше 150 мг следует распределять на несколько приемов.

В соответствии с официальными рекомендациями ВОЗ, лечение антидепрессантами следует продолжать, по крайней мере, в течение 6 месяцев ремиссии после депрессивного эпизода.

Для профилактики рецидивов депрессии Феварин® рекомендуется назначать в дозе 100 мг 1 раз/сут ежедневно.

Из-за отсутствия клинического опыта Феварин® не рекомендуется применять для лечения депрессий у **детей в возрасте до 18 лет**.

Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)

Рекомендуемая начальная доза для **взрослых** составляет 50 мг/сут в течение 3-4 дней. Эффективная суточная доза составляет, как правило, от 100 до 300 мг. Дозы следует повышать постепенно до достижения эффективной суточной дозы, которая не должна превышать 300 мг у взрослых. Дозы до 150 мг можно принимать однократно в сутки, желательно вечером. Суточные дозы свыше 150 мг рекомендуется распределять на 2 или 3 приема.

Начальная доза для **детей старше 8 лет и подростков** составляет 25 мг/сут на 1 прием. Поддерживающая доза – 50-200 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Дозы более 100 мг/сут рекомендуется распределять на 2 или 3 приема.

При хорошем терапевтическом ответе лечение может быть продолжено при помощи индивидуально подобранной суточной дозы. Если улучшение не будет достигнуто через 10 недель приема препарата, то лечение флувоксамином следует пересмотреть. До сих пор не было организовано системных исследований, которые могли бы ответить на вопрос о том, как долго может проводиться лечение флувоксамином, однако обсессивно-компульсивные расстройства носят хронический характер, можно считать целесообразным продление курса лечения препаратом Феварин® более 10 недель у больных с адекватным терапевтическим эффектом. Подбор минимальной эффективной поддерживающей дозы следует проводить индивидуально и с осторожностью. Периодически требуется заново оценивать необходимость лечения. Некоторые клиницисты рекомендуют проведение сопутствующей психотерапии у больных с хорошим эффектом фармакотерапии.

Синдром отмены после прекращения применения флувоксамина

Необходимо избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения флувоксамином следует постепенно снижать дозу в течение минимум 1-2 недель для снижения риска синдрома отмены. В случае возникновения непереносимых симптомов после снижения дозы или после отмены лечения можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения в ранее рекомендованной дозе. Позже врач может вновь начать снижение дозы, однако более постепенно.

При **печеночной или почечной недостаточности** лечение следует начинать с наименьшей дозы под строгим контролем врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Некоторые побочные эффекты, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований, зачастую были связаны с заболеванием, а не с проводимым лечением препаратом Феварин®. Все реакции распределены по системам органов и частоте развития: часто (>1% и <10%); нечасто (>0.1% и <1%); редко (>0.01% и <0.1%); частота неизвестна.

Со стороны свертывающей системы крови: частота неизвестна – кровотечения (например, желудочно-кишечные кровотечения, гинекологические кровотечения, экхимоз, пурпура).

Со стороны эндокринной системы: частота неизвестна – гиперпролактинемия, синдром неадекватной продукции АДГ.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия; частота неизвестна – гипонатриемия, уменьшение массы тела, увеличение массы тела.

Со стороны психики: нечасто – галлюцинации, состояние спутанного сознания; редко – мания; частота неизвестна – суицидальное мышление, суицидальное поведение.

Со стороны нервной системы: часто – тревога, повышенная возбудимость, беспокойство, бессонница, сонливость, тремор, головная боль, головокружение; нечасто – экстрапирамидные нарушения, атаксия; редко – судороги; частота неизвестна – серотониновый синдром, ЗНС, акатизия/психомоторное возбуждение, парестезии, дисгевзия.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – глаукома, мидриаз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение сердцебиения, тахикардия; нечасто – ортостатическая гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота; редко – нарушение функции печени (повышение активности печеночных ферментов).

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – повышенное потоотделение; нечасто – кожные реакции гиперчувствительности (включая сыпь, зуд, ангионевротический отек); редко – реакции фоточувствительности.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, миалгия; частота неизвестна – переломы костей.*

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна – нарушения мочеиспускания (включая задержку мочи, недержание мочи, поллакиурию, ноктурию и энурез).

Со стороны половой системы: нечасто – нарушение (задержка) эякуляции; редко – галакторея; частота неизвестна – аноргазмия, нарушения менструального цикла (такие как аменорея, гипоменорея, метроррагия, меноррагия).

Общие расстройства: часто – астения, недомогание; частота неизвестна – синдром отмены препарата, включая синдром отмены у новорожденных, чьи матери принимали флувоксамин на поздних сроках беременности.

* – эпидемиологические исследования, выполненные, главным образом, с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, показали повышение риска переломов костей у пациентов, получавших СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм повышения риска неизвестен.

Синдром отмены после прекращения применения флувоксамина

Прекращение применения флувоксамина (особенно резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены. По этой причине, если лечение флувоксамином больше не требуется, рекомендуется постепенно снижать дозу до полной отмены препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременный прием с тизанидином и ингибиторами МАО (лечение флувоксамином может быть начато через 2 недели после прекращения приема необратимого ингибитора МАО, на следующий день после прекращения приема обратимого ингибитора МАО (например, моклобемид, линезолид). Промежуток времени между прекращением приема флувоксамина и началом терапии любым ингибитором МАО должен составлять, как минимум, 1 неделю);
- одновременный прием с рамелтеоном;
- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из компонентов препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при печеночной и почечной недостаточности, судорогах в анамнезе, эпилепсии, пациентам со склонностью к кровотечениям (тромбоцитопения), при беременности, в период лактации, а также пациентам пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эпидемиологические данные дают основания предположить, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при беременности, особенно на последних месяцах беременности, может повысить риск персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) новорожденных. Имеющиеся данные показывают, что ПЛГ возникает приблизительно в 5 случаях на 1000 рождений (в отличие от 1-2 случаев на 1000 рождений, если мать не применяла СИОЗС на последних сроках беременности).

Не рекомендуется применение флувоксамина при беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины указывает на необходимость его применения.

Были описаны отдельные случаи синдрома отмены у новорожденных после использования флувоксамина в конце беременности.

У некоторых новорожденных после воздействия СИОЗС в III триместре беременности возникали затруднения кормления и/или дыхания, судорожные расстройства, нестабильная температура тела, гипогликемия, тремор, нарушения мышечного тонуса, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, цианоз, раздражительность, летаргия, сонливость, тошнота, трудности с засыпанием и непрерывный плач, что может потребовать более продолжительной госпитализации.

Флувоксамин проникает в грудное молоко в небольших количествах. В связи с этим, препарат не должен применяться в период лактации.

Флувоксамин не следует назначать **пациентам, которые планируют беременность**, за исключением случаев, когда клиническое состояние пациента требует назначения флувоксамина.

Экспериментальные исследования репродуктивной токсичности у животных показали, что флувоксамин влияет на репродуктивную функцию самцов и самок, повышает риск внутриутробной гибели плода и снижает массу тела плода в дозах, превышающих максимальные рекомендованные дозы для человека приблизительно в 4 раза. Кроме того, наблюдалось повышение частоты перинатальной смертности щенков в пре- и постнатальных исследованиях. Значимость этих данных для человека неизвестна.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Как и при применении других психотропных препаратов, во время лечения препаратом Феварин® не рекомендуется потреблять алкоголь.

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждений и попыток суицида (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется до значительного улучшения состояния. Так как улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения или дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до появления такого улучшения.

В клинической практике широко распространено увеличение риска суицида на ранних стадиях выздоровления.

Другие психические расстройства, для лечения которых назначают флувоксамин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных поступков. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать глубокой депрессии. Поэтому пациенты с другими психическими расстройствами должны находиться под тщательным наблюдением.

Известно, что пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или в значительной степени проявляющие суицидальное мышление, перед началом лечения имеют больший риск суицидальных мыслей или суицидальных попыток и должны тщательно наблюдаться во время лечения.

Тщательное наблюдение за пациентами, особенно имеющими высокий риск, должно сопровождать лекарственную терапию особенно на ранних ее стадиях и после изменений дозы.

Необходимо предупредить пациентов (и лиц, осуществляющих уход за ними) о необходимости отслеживать любое клиническое ухудшение состояния, суицидальное поведение или суицидальные мысли, необычные изменения поведения, и немедленно обращаться за консультацией к специалисту при появлении таких симптомов.

Развитие акатизии, связанной с приемом флувоксамина, характеризуется субъективно неприятным и мучительным беспокойством. Потребность двигаться часто сопровождалась неспособностью сидеть или стоять спокойно. Развитие такого состояния наиболее вероятно в течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы препарата у пациентов с такими симптомами может ухудшить их состояние.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с судорогами в анамнезе. Следует избегать назначения флувоксамина у пациентов с нестабильной эпилепсией, а пациенты со стабильной эпилепсией должны находиться под строгим контролем. Лечение препаратом Феварин® необходимо прекратить, если возникают эпилептические приступы или их частота увеличивается.

Описаны редкие случаи развития серотонинергического синдрома или состояния, подобного ЗНС, которые могут быть связаны с приемом флувоксамина, особенно в комбинации с другими серотонергическими и/или нейролептическими лекарственными средствами. Эти синдромы могут привести к потенциально опасным для жизни состояниям, проявляющимся гипертермией, ригидностью мышц, миоклонусом, лабильностью автономной нервной системы с возможными быстрыми изменениями жизненно важных параметров (в т.ч. пульс, дыхание, АД), изменениями психического статуса, включая замешательство, раздражительность, крайнюю ажитацию, доходящую до делирия или комы. Поэтому в таких случаях Феварин® следует отменить и начать соответствующее симптоматическое лечение.

Как и при применении других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, в редких случаях возможно появление гипонатриемии, которая подвергается обратному развитию, после отмены флувоксамина. Некоторые случаи были вызваны синдромом недостаточной секреции АДГ. В основном эти случаи наблюдались у пожилых пациентов.

Может быть нарушен контроль над уровнем глюкозы в крови (т.е. гипергликемия, гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе), особенно на ранних стадиях лечения. В случае назначения препарата Феварин® пациентам с сахарным диабетом в анамнезе, может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов.

Наиболее часто наблюдаемым симптомом, связанным с применением препарата Феварин®, является тошнота, иногда сопровождающаяся рвотой. Этот побочный эффект, как правило, исчезает в течение первых 2 недель лечения.

Сообщалось о случаях развития мидриаза при применении СИОЗС, таких как флувоксамин. Поэтому пациентам с повышенным внутриглазным давлением или пациентам группы повышенного риска острой закрытоугольной глаукомы флувоксамин следует назначать с осторожностью.

Имеются сообщения о таких внутрикожных кровоизлияниях, как экхимозы и пурпура, а также другие геморрагические проявления (например, желудочно-кишечное кровотечение или гинекологическое кровотечение), наблюдавшихся при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Необходимо проявлять осторожность при назначении этих лекарственных средств у пожилых пациентов и пациентов одновременно получающих препараты, действующие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотические средства и фенотиазины, многие трициклические антидепрессанты, ацетилсалициловую кислоту, НПВС) или препараты, увеличивающие риск развития кровотечений, а также у пациентов с кровотечениями в анамнезе или склонных к кровотечениям (например, с тромбоцитопенией или нарушением коагуляции).

Увеличение риска удлинения интервала QT/пароксизмальной желудочковой тахикардии типа "пируэт" при комбинированной терапии флувоксамином с терфенадином или астемизолом или цизапридом, в связи с повышением концентрации последних в плазме крови. Поэтому флувоксамин не следует назначать вместе с этими препаратами.

Флувоксамин может вызывать незначительное снижение ЧСС (на 2-6 уд./мин).

Опыт клинического применения флувоксамина на фоне ЭСТ ограничен, поэтому такая терапия должна проводиться с осторожностью.

При прекращении приема флувоксамина возможно развитие синдрома отмены, хотя имеющиеся данные доклинических и клинических исследований не выявили возникновения зависимости от лечения флувоксамином. Наиболее частые симптомы, отмеченные в случае отмены препарата: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии, зрительное расстройство и ощущение удара тока), нарушения засыпания (включая бессонницу и яркие сновидения) возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, головная боль, тошнота и/или рвота, диарея, потливость, ощущение сердцебиения, тремор и тревога. Большинство этих симптомов имеют слабо или умеренно выраженный характер и купируются самостоятельно, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или длительными. Подобные симптомы обычно возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения. По этой причине рекомендовано постепенно снижать дозу флувоксамина перед полной отменой в соответствии с состоянием пациента.

Флувоксамин следует с осторожностью использовать у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии у пациента маниакальной фазы следует прекратить применение флувоксамина.

Лечение пациентов с печеночной или почечной недостаточностью следует начинать с назначения препарата в низкой дозе, таким пациентам требуется строгий врачебный контроль. В редких случаях лечение флувоксамином может приводить к повышению активности печеночных ферментов, которое чаще всего сопровождается соответствующими клиническими симптомами; в таких случаях Феварин® следует отменить.

Данные, полученные при лечении пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов, свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий между обычно применявшимися у них суточными дозами. Тем не менее, повышение доз препарата у пожилых пациентов должно всегда проводиться медленнее и с большей осторожностью.

Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами выявил повышенный риск суицидального поведения при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов моложе 25 лет. При назначении флувоксамина следует соотнести риск суицида и пользу от его применения.

Использование в педиатрии

Флувоксамин не должен применяться для лечения детей и подростков до 18 лет за исключением пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством. Из-за недостатка клинического опыта применения флувоксамина у детей для лечения депрессии не может рекомендоваться. В клинических исследованиях, проведенных среди детей и подростков суицидально-обусловленное поведение (суицидальные попытки и мысли) и враждебность (главным образом агрессия, оппозиционное поведение и гнев) наблюдались чаще у пациентов, получавших антидепрессант, по сравнению с получавшими плацебо. Если на основании клинической потребности решение о лечении принято, за пациентом должно быть установлено тщательное наблюдение на предмет возникновения суицидальных симптомов.

Кроме того, долгосрочные данные о безопасности для детей и подростков, касающиеся роста, развития и становления познавательного поведения, отсутствуют.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении у здоровых добровольцев Феварин® в дозах до 150 мг не влиял или оказывал незначительное влияние на способность к вождению автомобилем и управление машинами. В то же время имеются сообщения о сонливости, отмечавшейся во время лечения флувоксамином. В связи с этим до окончательного определения индивидуального ответа на препарат пациентам рекомендуется проявлять осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: наиболее характерны тошнота, рвота, диарея, сонливость, головокружение. Имеются сообщения о нарушениях сердечной деятельности (тахикардия, брадикардия, артериальная гипотензия), нарушениях функции печени, судорогах, коме.

Флувоксамин имеет большую широту терапевтической дозы. До настоящего времени случаи смерти, связанные с передозировкой флувоксамином, отмечались крайне редко. Наибольшая зарегистрированная доза, принятая одним пациентом, составила 12 г (больной был излечен). Более серьезные осложнения наблюдались в случаях преднамеренной передозировки флувоксамина на фоне сопутствующей фармакотерапии.

Лечение: промывание желудка, которое следует проводить как можно раньше после приема препарата; проводят симптоматическую терапию. Кроме того, рекомендуется многократный прием активированного угля, при необходимости назначение осмотических слабительных. Специфического антидота не существует. Форсированный диурез или диализ неэффективны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Флувоксамин нельзя применять в сочетании с ингибиторами МАО, включая линезолид, из-за риска развития серотонинового синдрома.

Флувоксамин может ингибировать метаболизм препаратов, которые метаболизируются определенными изоферментами цитохрома P450. В исследованиях in vitro и in vivo показан мощный ингибирующий эффект флувоксамина на изоферменты цитохрома P450 1A2 и 2C19 и в меньшей степени на изоферменты цитохрома P450 2C9, 2D6 и 3A4.

Препараты, которые в значительной мере метаболизируются этими изоферментами, медленнее выводятся и могут иметь более высокие концентрации в плазме крови, в случае одновременного применения с флувоксамином. Такие препараты следует назначать в минимальной дозе или снизить дозу до минимальной при одновременном применении с флувоксамином. Требуется тщательное наблюдение плазменных концентраций, эффектов или побочных действий, а также коррекция дозы этих препаратов, при необходимости. Это особенно значимо для препаратов, которые имеют узкий терапевтический диапазон.

При приеме препарата Феварин® по 100 мг 2 раза/сут в течение 3 дней перед одновременным применением препарата рамелтеон в дозе 16 мг, значение AUC для рамелтеона увеличилась приблизительно в 190 раз, а значение C_{max} увеличилось приблизительно в 70 раз по сравнению с этими параметрами при назначении одного рамелтеона.

Пациенты, одновременно принимающие флувоксамин и препараты с узким терапевтическим диапазоном, подвергающиеся метаболизму исключительно или комбинацией изоферментов цитохрома P450, ингибирующими флувоксамин (такие как такрин, теофиллин, метадон, мексилетин, фенитоин, карбамазепин и циклоспорин), должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости рекомендуется коррекция дозы этих препаратов.

При одновременном применении флувоксамина наблюдалось повышение концентрации трициклических антидепрессантов (например, кломипрамин, имипрамин, амитриптилин) и нейролептиков (например, клозапин, оланзапин, кветиапин), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом цитохрома P450 1A2. В связи с этим, если начато лечение флувоксамином, должно быть рассмотрено снижение дозы этих препаратов.

При одновременном применении с флувоксамином бензодиазепинов, подвергающихся окислительному метаболизму, таких как триазолам, мидазолам, алпразолам и диазепам, возможно повышение их концентрации в плазме. Дозу этих бензодиазепинов следует уменьшить на время приема флувоксамина.

При одновременном применении флувоксамина и ропинирола может повышаться концентрация ропинирола в плазме, таким образом, увеличивая риск развития передозировки. В таких случаях рекомендуется контроль, или, в случае необходимости, снижение дозы или отмена ропинирола на время лечения флувоксамином.

При взаимодействии флувоксамина с пропранололом отмечалось повышение концентраций пропранолола в плазме. В связи с этим можно рекомендовать снижение дозы пропранолола в случае одновременного применения с флувоксамином.

При применении флувоксамина в комбинации с варфарином наблюдалось значимое повышение концентраций варфарина в плазме крови и удлинение протромбинового времени.

Сообщалось о единичных случаях кардиотоксичности при одновременном применении флувоксамина и тиоридазина.

Во время приема флувоксамина концентрация кофеина в плазме может повышаться. Таким образом, пациенты, которые потребляют большое количество напитков, содержащих кофеин, должны снизить их потребление на период приема флувоксамина, и когда наблюдаются неблагоприятные эффекты кофеина, такие как тремор, ощущение сердцебиения, тошнота, беспокойство, бессонница.

При комбинированной терапии с флувоксамином концентрации терфенадина, астемизола или цизаприда в плазме крови могут нарастать, увеличивая риск удлинения интервала QT/пароксизмальной желудочковой тахикардии типа "пируэт". Поэтому флувоксамин не должен назначаться вместе с этими препаратами.

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию дигоксина в плазме.

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию атенолола в плазме.

В случае комбинированного приема флувоксамина с серотонинергическими препаратами (такими как триптаны, трамадол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и препараты зверобоя продырявленного) могут усиливаться серотонинергические эффекты флувоксамина.

Флувоксамин применялся в комбинации с препаратами лития для лечения тяжелых больных, плохо отвечающих на фармакотерапию. Следует отметить, что литий (и, возможно, также триптофан) усиливает серотонинергические эффекты препарата, и поэтому такого рода комбинированная фармакотерапия должна проводиться с осторожностью.

При одновременном применении непрямых антикоагулянтов и флувоксамина может увеличиться риск развития геморрагии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением врача.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ФЕЗАМ® (PHEZAM®)

PIRACETAM, CINNARIZINE

зарегистрировано
BALKANPHARMA-DUPNITSA AD (Болгария)
произведено
BALKANPHARMA-DUPNITSA AD (Болгария)
или ЗиО-ЗДОРОВЬЕ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, цилиндрические, белого цвета; содержимое капсул – порошкообразная смесь от белого до почти белого цвета, допускается наличие конгломератов, которые при надавливании стеклянной палочкой легко превращаются в порошок.

	1 капс.
пирацетам	400 мг
циннаризин	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 55 мг, кремния диоксид коллоидный – 15 мг, магния стеарат – 5 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид – 2%, желатин – 98%.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ФЕЛОДИП (FELODIP)

FELODIPINE

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
TEVA Czech Industries s.r.o. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "2.5" на одной стороне, без запаха; на изломе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
фелодипин	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 25.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая (type Avicel PH101) – 51.75 мг, гипромеллоза (Methocel E50LV) – 110 мг, повидон (type K-25) – 7.35 мг, пропилгаллат – 0.067 мг, целлюлоза микрокристаллическая (type Emcocel 90M) – 8 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.3 мг, магния стеарат – 0.833 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (type Pharmacoat 606) – 6.149 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.192 мг, титана диоксид (E171) – 0.954 мг, тальк – 0.93 мг, пропиленгликоль – 1.074 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "5" на одной стороне, без запаха; на изломе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
фелодипин	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 23.95 мг, целлюлоза микрокристаллическая (type Avicel PH101) – 50.5 мг, гипромеллоза (Methocel E50LV) – 110 мг, повидон (type K-25) – 7.35 мг, пропилгаллат – 0.067 мг, целлюлоза микрокристаллическая (type Emcocel 90M) – 8 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.3 мг, магния стеарат – 0.833 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (type Pharmacoat 606) – 6.666 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.019 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.007 мг, титана диоксид (E171) – 0.435 мг, тальк – 1.008 мг, пропиленгликоль – 1.165 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "10" на одной стороне, без запаха; на изломе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
фелодипин	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 21.45 мг, целлюлоза микрокристаллическая (type Avicel PH101) – 48 мг, гипромеллоза (Methocel E50LV) – 110 мг, повидон (type K-25) – 7.35 мг, пропилгаллат – 0.067 мг, целлюлоза микрокристаллическая (type Emcocel 90M) – 8 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.3 мг, магния стеарат – 0.833 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (type Pharmacoat 606) – 6.572 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.081 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.044 мг, титана диоксид (E171) – 0.467 мг, тальк – 0.992 мг, пропиленгликоль – 1.144 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

ФЕМИЛЕКС® (FEMILEX)

LACTIC ACID

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории вагинальные*** белого или белого с желтоватым оттенком цвета, торпедообразной формы; допускается мраморность поверхности.

	1 супп.
молочная кислота	100 мг

Вспомогательные вещества: основа для суппозиториев – достаточное количество для получения суппозитория массой 3 г (макрогол 400 (полиэтиленоксид 400) – 8-2%, макрогол 1500 (полиэтиленоксид 1500) – 92-98%).

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ФЕМОДЕН® (FEMODEN®)

ETHINYLESTRADIOL, GESTODENE

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
BAYER WEIMAR GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, круглой формы.

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
гестоден	75 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 37.43 мг, крахмал кукурузный – 15.5 мг, повидон 25 000 – 1.7 мг, натрия кальция эдетат – 0.065 мг, магния стеарат – 0.2 мг.

Состав оболочки: сахароза – 19.66 мг, повидон 700 000 – 0.171 мг, макрогол 6000 – 2.18 мг, кальция карбонат – 8.697 мг, тальк – 4.242 мг, воск горный гликолиевый – 0.05 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

☆ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ (FEMOSTON® 1/5 CONTI)

ESTRADIOL, DYDROGESTERONE

зарегистрировано
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V. (Нидерланды)
произведено
ABBOTT BIOLOGICALS B.V. (Нидерланды)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "379" на одной стороне таблетки.

	1 таб.
эстрадиола гемигидрат	1.03 мг,
что соответствует содержанию эстрадиола	1 мг
дидрогестерон	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 114.7 мг, гипромеллоза – 2.8 мг, крахмал кукурузный – 14.4 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.4 мг, магния стеарат – 0.7 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай OY-8734 оранжевый (гипромеллоза – 2.844 мг, макрогол 400 – 0.284 мг, титана диоксид (E171) – 0.8 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.048 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.024 мг) – 4 мг.

28 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный противоклимактерический препарат.

Эстрадиол, входящий в состав препарата Фемостон® 1/5 конти, идентичен эндогенному эстрадиолу человека, который является наиболее активным эстрогеном. Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в женском организме после наступления менопаузы и уменьшает климактерические симптомы в течение первых недель лечения.

Фемостон® 1/5 конти
Femoston® 1/5 conti
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Монофазный режим
Заместительная гормональная терапия
28 таблеток
Abbott
1/5

Дидрогестерон представляет собой гестаген, эффективный при приеме внутрь и имеющий схожую с парентерально вводимым прогестероном активность.

При проведении заместительной гормональной терапии (ЗГТ) включение дидрогестерона обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия, снижая тем самым увеличенный под действием эстрогенов риск развития гиперплазии эндометрия.

ЗГТ препаратом Фемостон® 1/5 конти предупреждает потерю костной массы в постменопаузном периоде.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Эстрадиол

Всасывание

Всасывание эстрадиола зависит от размера частиц; микронизированный эстрадиол легко всасывается из ЖКТ.

Распределение

При ежедневном применении препарата Фемостон® 1/5 конти C_{ss} эстрадиола в плазме крови достигается примерно через 5 дней.

Эстроген можно обнаружить как в связанном, так и в свободном состоянии. Около 98-99% дозы эстрадиола связывается с белками плазмы, из которых 30-52% связываются с альбумином и около 46-69% – с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ).

Эстрогены выделяются с грудным молоком.

Метаболизм

Эстрадиол метаболизируется в печени до эстрона и эстрона сульфата, обладающих эстрогенной активностью. Эстрона сульфат может подвергаться кишечно-печеночной рециркуляции.

Выведение

Эстрон и эстрадиол выводятся в конъюгированном с глюкуроновой кислотой состоянии преимущественно почками. $T_{1/2}$ составляет 10-16 ч.

Дидрогестерон

Всасывание

После приема внутрь быстро всасывается и полностью метаболизируется. Значения времени достижения C_{max} для дидрогестерона варьируют от 30 мин до 2.5 ч. C_{max} 20α-дигидродидрогестерона (ДГД) в плазме крови достигается приблизительно через 1.5 ч после приема препарата. Биодоступность дидрогестерона – 28%.

Сравнение фармакокинетики при однократном и многократном применении показало, что фармакокинетические свойства дидрогестерона и ДГД не меняются при многократном применении.

Распределение

Более 90% дидрогестерона и ДГД связываются с белками плазмы. C_{ss} дидрогестерона достигается через 3 дня после начала лечения.

Метаболизм

Основным метаболитом дидрогестерона является 20α-дигидродидрогестерон (ДГД). Концентрация ДГД в плазме крови существенно превышает исходную концентрацию дидрогестерона, соотношения значений AUC и C_{max} ДГД к дидрогестерону составляют около 40 и 25, соответственно.

Общей характерной особенностью всех метаболитов дидрогестерона является сохранение конфигурации 4,6-диен-3-она исходного вещества и отсутствие 17α-гидроксилирования, что обусловливает отсутствие эстрогенной и андрогенной активности.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет для дидрогестерона 5-7 ч, для ДГД – 14-17 ч.

Полностью дидрогестерон выводится через 72 ч. В среднем, 63% от принятой дозы выводится почками. Общий плазменный клиренс – 6.4 л/мин. ДГД определяется в моче преимущественно в виде конъюгата глюкуроновой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

- заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе (не ранее чем через 12 мес после последней менструации);
- профилактика постменопаузного остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь ежедневно, в непрерывном режиме по 1 таб./сут (желательно в одно и то же время суток) независимо от приема пищи.

При переходе с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата пациентке следует закончить текущий цикл, а затем перейти на Фемостон® 1/5 конти.

При переходе с непрерывного комбинированного режима терапии можно начать прием Фемостон® 1/5 конти в любой день.

Если пациентка пропустила прием очередной дозы, таблетку необходимо принять в течение 12 ч после обычного времени приема; в противном случае пропущенную таблетку принимать не следует, на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность прорывного маточного кровотечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях у пациенток, получавших терапию комбинацией эстрадиол/дидрогестерон, *наиболее часто* встречались: головная боль, боль в животе, напряжение/болезненность молочных желез и боль в спине.

В клинических исследованиях (n=4929) наблюдались следующие нежелательные эффекты с частотой развития, указанной ниже (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): очень часто (от 1/10); часто (от 1/100 до 1/10); нечасто (от 1/1000 до 1/100), редко (от 1/10 000 до 1/1000), очень редко (<1/10 000).

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – мигрень, головокружение.

Со стороны психики: часто – депрессия, нервозность; нечасто – изменение либидо.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение АД, венозная тромбоэмболия; редко – инфаркт миокарда.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – боль в области живота; часто – метеоризм, тошнота, рвота; нечасто – заболевания желчного пузыря, нарушение функции печени, иногда в сочетании с желтухой, астенией, недомоганием, болью в животе.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто – напряжение/болезненность молочных желез; часто – мажущие кровянистые выделения, метроррагия, обильное менструальноподобное кровотечение, скудные или отсутствие менструальноподобных кровотечений, ациклические кровянистые выделения, болезненные менструальноподобные кровянистые выделения, боль внизу живота, изменение влагалищной секреции, кандидоз влагалища; нечасто – увеличение размеров лейомиомы, увеличение молочных желез, предменструальноподобный синдром.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – цистит.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боль в спине (пояснице).

Дерматологические реакции: редко – сосудистая пурпура.

Со стороны иммунной системы: нечасто – повышенная чувствительность к препарату или любому из компонентов препарата; часто – аллергические реакции, такие как крапивница, кожная сыпь и зуд; редко – ангионевротический отек.

Со стороны организма в целом: часто – астенические состояния (слабость, недомогание, усталость), периферические отеки.

Прочие: часто – увеличение массы тела; нечасто – снижение массы тела.

Другие побочные эффекты, вызванные лечением комбинацией эстрогена и прогестагена (включая эстрадиол/дидрогестерон).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: например, рак эндометрия, рак яичников, менингиома.

Со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия.

Со стороны иммунной системы: системная красная волчанка.

Со стороны нервной системы: риск развития деменции у женщин, начинающих применение препаратов для ЗГТ в возрасте старше 65 лет, хорея, провоцирование приступов эпилепсии.

Со стороны органа зрения: непереносимость контактных линз, увеличение кривизны роговицы.

Дерматологические реакции: хлоазма и/или меланодермия, которые могут сохраняться после прекращения приема препарата, многоформная эритема, узловатая эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: судороги в мышцах нижних конечностей.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная тромбоэмболия.

Со стороны мочевыделительной системы: недержание мочи.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: фиброзно-кистозная мастопатия, эрозия шейки матки.

Врожденные и наследственные нарушения: ухудшение течения сопутствующей порфирии.

Со стороны обмена веществ: гипертриглицеридемия.

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит (у пациенток с гипертриглицеридемией).

Со стороны лабораторных показателей: повышение содержания тиреоидных гормонов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации;
- диагностированный или предполагаемый рак молочной железы;
- диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия);
- диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома);
- кровотечения из влагалища неясной этиологии;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- тромбоэмболические заболевания в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз, тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические и геморрагические цереброваскулярные нарушения);
- множественные или выраженные факторы артериального или венозного тромбоза, связанные с врожденной или приобретенной предрасположенностью, например, недостаточность протеина C, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (ИМТ более 30 кг/м^2), заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, транзиторные ишемические атаки, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий;
- острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации лабораторных показателей функции печени), в т.ч. злокачественные опухоли печени;
- порфирия;
- непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение препарата Фемостон 1/5 конти следует прекратить при возникновении следующих состояний:

- желтухи и/или нарушения функции печени;
- неконтролируемой артериальной гипертензии;
- впервые появившейся на фоне применения препаратов для ЗГТ мигренеподобной головной боли.

С *осторожностью* ЗГТ в постменопаузе назначается женщинам, если в настоящее время или в анамнезе у них были диагностированы:

- лейомиома матки, эндометриоз;
- наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, I степень наследственности рака молочной железы);
- артериальная гипертензия;
- доброкачественные опухоли печени;
- холелитиаз;
- сахарный диабет, как при наличии сосудистых осложнений, так и в случаях их отсутствия;
- мигрень или интенсивная головная боль;
- системная красная волчанка;
- гиперплазия эндометрия в анамнезе;
- эпилепсия;
- бронхиальная астма;
- отосклероз.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

При наступлении беременности на фоне лечения препаратом Фемостон® 1/5 конти терапию следует немедленно прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен.

Медицинское обследование

Перед назначением или возобновлением терапии препаратом Фемостон® 1/5 конти необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез и провести общее и гинекологическое (в т.ч. молочных желез) обследование пациентки с целью выявления возможных противопоказаний и состояний, требующих соблюдения мер предосторожности. Во время лечения препаратом Фемостон® 1/5 конти рекомендуется проводить периодические обследования, частоту и характер которых определяют индивидуально, но не менее 1 раза в 6 мес. Целесообразно проведение маммографии для дополнительного исследования молочных желез. Женщины должны быть проинформированы о тех возможных изменениях молочных желез, о которых требуется сообщить лечащему врачу.

Применение эстрогенов может повлиять на результаты следующих лабораторных тестов: определение толерантности к глюкозе, исследование функций щитовидной железы и печени.

Гиперплазия эндометрия

Риск развития гиперплазии и рака эндометрия при применении пациентками только эстрогенов зависит от дозы и продолжительности лечения и увеличивается от 2 до 12 раз по сравнению с отсутствием лечения; риск может оставаться повышенным в течение 10 лет после прекращения терапии.

Циклическое применение гестагена (по крайней мере, в течение 12 дней 28-дневного цикла) или применение непрерывного комбинированного режима ЗГТ у женщин с сохраненной маткой могут предотвратить повышенный в результате применения эстрогенов риск гиперплазии и рака эндометрия.

В целях своевременной диагностики целесообразно проведение ультразвукового скрининга, при необходимости – проведение гистологического (цитологического) исследования.

Кровянистые выделения из влагалища

В первые месяцы лечения препаратом могут отмечаться прорывные кровотечения и/или ациклические менструальноподобные кровянистые выделения из влагалища. Если подобные кровотечения появляются через некоторое время после начала терапии или продолжаются после прекращения лечения, следует установить их причину. Возможно проведение биопсии эндометрия для исключения злокачественного новообразования.

Венозная тромбоэмболия

ЗГТ связана с 1.3-3-кратным риском развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), т.е. тромбоза глубоких вен или эмболии легочной артерии. Такое явление наиболее вероятно в течение первого года ЗГТ.

При наличии тромбоэмболических осложнений у родственников 1-й степени родства в молодом возрасте, а также при привычном невынашивании беременности в анамнезе, необходимо проводить исследование гемостаза. Если пациентка принимает антикоагулянты, необходимо тщательно оценить целесообразность назначения препарата Фемостон® 1/5 конти с точки зрения соотношения польза/риск. До завершения тщательной оценки факторов возможного развития тромбоэмболии или начала антикоагулянтной терапии препарат Фемостон® 1/5 конти не следует назначать.

При выявлении тромбофилического состояния у члена семьи и/или в случае выраженности или тяжести дефекта (например, недостаточность антитромбина III, протеина S или C, а также при комбинации дефектов), препарат Фемостон® 1/5 конти противопоказан.

Поскольку у пациенток с диагностированными тромбофилическими состояниями существует повышенный риск развития венозной тромбоэмболии, применение препарата Фемостон® 1/5 конти, который увеличивает этот риск, противопоказано.

В большинстве случаев к факторам риска развития ВТЭ относятся: применение эстрогенов, пожилой возраст, обширные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, ожирение (ИМТ >30 кг/м^2), беременность или послеродовый период, системная красная волчанка и злокачественные новообразования. Нет единого мнения о возможной роли варикозного расширения вен в развитии ВТЭ.

Для предотвращения ВТЭ после хирургического вмешательства у всех послеоперационных больных необходимо рассмотреть вопрос о проведении профилактических мероприятий.

В случае длительной иммобилизации после оперативного вмешательства (за 4-6 недель) рекомендуется прекратить применение препарата Фемостон® 1/5 конти и не следует возобновлять до тех пор, пока у женщины полностью не восстановится подвижность. Если ВТЭ развивается уже после начала терапии, то следует прекратить применение препарата, а пациентки должны быть информированы о том, что следует немедленно обратиться к врачу в случае возникновения какого-либо симптома, свидетельствующего о развитии тромбоэмболии (например, болезненность или отечность нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка).

Рак молочной железы и рак яичников

У женщин, длительно получавших ЗГТ с применением только эстрогенов или комплекса эстроген/прогестерон, увеличивается частота диагностирования рака молочной железы, которая возвращается к исходному уровню в течение 5 лет после прекращения терапии.

Увеличение подобного риска зависит от длительности применения ЗГТ. У женщин, принимающих комбинированную эстроген-гестагеновую ЗГТ более 5 лет, риск развития рака молочной железы может увеличиться в 2 раза.

На фоне ЗГТ может наблюдаться увеличение плотности тканей молочной железы при проведении маммографии, что может затруднять диагностирование рака молочной железы.

Рак яичников встречается значительно реже рака молочной железы. Длительное применение (не менее 5-10 лет) эстрогенов в режиме монотерапии при ЗГТ связано с незначительным повышением риска развития рака яичников. Данные некоторых исследований, включая WHI, указывают на то, что комбинированная ЗГТ может в такой же или несколько меньшей степени повышать риск развития данной патологии.

Риск ишемического инсульта

Комбинированная терапия эстрогеном и гестагеном или терапия только эстрогеном связаны с повышением относительного риска ишемического инсульта в 1.5 раза. Риск геморрагического инсульта при получении ЗГТ не повышается.

Относительный риск не зависит от возраста или продолжительности терапии, однако исходный риск сильно зависит от возраста, таким образом, общий риск инсульта у женщин, получающих ЗГТ, будет повышаться с возрастом.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Относительный риск ИБС во время применения комбинированной ЗГТ (эстроген+гестаген) незначительно повышается. В связи с тем, что абсолютный риск ИБС сильно зависит от возраста, число дополнительных случаев ИБС из-за приема комбинированной ЗГТ у здоровых женщин в пременопаузе очень невелико, однако оно повышается с возрастом.

Другие состояния

Эстрогены могут вызвать задержку жидкости, что может неблагоприятно сказаться на состоянии пациентов с нарушением функции почек и сердца.

У женщин с гипертриглицеридемией на фоне проведения ЗГТ в очень редких случаях может иметь место значительное повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, что способствует развитию панкреатита.

Эстрогены увеличивают содержание тиреоид-связывающего глобулина, что приводит к общему увеличению концентрации циркулирующих гормонов щитовидной железы (концентрации свободных гормонов Т3 и Т4 обычно не изменяются). Концентрации других связывающих белков в сыворотке крови (транскортин, глобулин, связывающий половые гормоны) могут также повышаться, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих кортикостероидов и половых гормонов. Концентрации свободных или биологически активных гормонов не изменяются. Возможно увеличение концентрации других плазменных белков (субстрат ангиотензиноген/ренина, α-1-антитрипсин, церулоплазмин).

Применение ЗГТ не улучшает когнитивные функции. Имеются сообщения о повышении риска развития деменции у женщин, начавших применение ЗГТ (комбинированной или только эстрогенсодержащей) после 65 лет.

Препарат Фемостон® 1/5 конти не является контрацептивным средством.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая риск возникновения побочных реакций со стороны нервной системы.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Эстрадиол и дидрогестерон – вещества с низкой токсичностью.

Симптомы: могут возникнуть тошнота, рвота, напряжение молочных желез, головокружение, боль в области живота, сонливость/слабость, кровотечение отмены.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эстрогенное и гестагенное действие препарата Фемостон® 1/5 конти может снижаться при одновременном применении с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени (CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7): противосудорожными (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и антимикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз); с препаратами растительного происхождения, содержащими зверобой продырявленный (Hypericum perforatum); с ритонавиром и нелфинавиром. Усиление метаболизма эстрогенов и гестагенов клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и изменением интенсивности кровянистых выделений из влагалища.

Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных препаратов за счет конкурентного связывания с ферментами системы цитохрома Р450, участвующими в их расщеплении. Это необходимо учитывать для препаратов с узким профилем терапевтического действия, таких как такролимус и циклоспорин А (CYP3A4, CYP3A3), фентанил (CYP3A4) и теофиллин (CYP1A2), т.к. данный вид взаимодействия может привести к увеличению концентрации в плазме крови вышеуказанных препаратов до токсического уровня. В связи с этим может потребоваться тщательное наблюдение за состоянием пациента в течение длительного периода времени и, возможно, уменьшение дозы такролимуса, фентанила, циклоспорина А и теофиллина.

Исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

ФЕМОСТОН® 1/10 (FEMOSTON® 1/10)

ESTRADIOL, DYDROGESTERONE

зарегистрировано
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V. (Нидерланды)
произведено
ABBOTT BIOLOGICALS B.V. (Нидерланды)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, двух видов.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "379" на одной стороне; на изломе – белая шероховатая поверхность (14 шт. в блистере).

	1 таб.
эстрадиола гемигидрат	1.03 мг,
что соответствует содержанию эстрадиола	1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 119.1 мг, гипромеллоза – 2.8 мг, крахмал кукурузный – 15 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.4 мг, магния стеарат – 0.7 мг.

Состав оболочки: опадрай Y-1-7000 белый (гипромеллоза – 2.5 мг, титана диоксид (Е171) – 1.25 мг, макрогол 400 – 0.25 мг) – 4 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой серого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "379" на одной стороне; на изломе – белая шероховатая поверхность (14 шт. в блистере).

	1 таб.
эстрадиола гемигидрат	1.03 мг,
что соответствует содержанию эстрадиола	1 мг
дидрогестерон	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 110.2 мг, гипромеллоза – 2.8 мг, крахмал кукурузный – 13.9 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.4 мг, магния стеарат – 0.7 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F27664 серый (поливиниловый спирт – 1.6 мг, титана диоксид (Е171) – 0.928 мг, макрогол 3350 – 0.808 мг, тальк – 0.592 мг, железа (II) оксид черный (Е172) – 0.072 мг) – 4 мг.

28 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ФЕМОСТОН® 2/10 (FEMOSTON® 2/10)

ESTRADIOL, DYDROGESTERONE

зарегистрировано
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V. (Нидерланды)
произведено
ABBOTT BIOLOGICALS B.V. (Нидерланды)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, двух видов.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "379" на одной стороне; на изломе – белая шероховатая поверхность (14 шт. в блистере).

	1 таб.
эстрадиола гемигидрат	2.06 мг,
что соответствует содержанию эстрадиола	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 118.2 мг, гипромеллоза – 2.8 мг, крахмал кукурузный – 14.9 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.4 мг, магния стеарат – 0.7 мг.

Состав оболочки: опадрай OY-6957 розовый (гипромеллоза – 2.5056 мг, тальк 0.6 мг, титана диоксид (Е171) – 0.6 мг, макрогол 400 – 0.248 мг, железа оксид красный – 0.04632 мг, железа оксид черный – 0.00004 мг, железа оксид желтый – 0.00004 мг) – 4 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "379" – на одной стороне таблетки; на изломе – белая шероховатая поверхность (14 шт. в блистере).

	1 таб.
эстрадиола гемигидрат	2.06 мг,
что соответствует содержанию эстрадиола	2 мг
дидрогестерон	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 109.4 мг, гипромеллоза – 2.8 мг, крахмал кукурузный – 13.7 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.4 мг, магния стеарат – 0.7 мг.

Состав оболочки: опадрай OY-02B22764 желтый (гипромеллоза – 2.5 мг, тальк – 0.6244 мг, титана диоксид (Е171) – 0.6116 мг, макрогол 400 – 0.25 мг, железа оксид желтый – 0.014 мг) – 4 мг.

28 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

☆ФЕНКАРОЛ (PHENCAROL)

QUIFENADINE

зарегистрировано
OLAINFARM AS (Латвия)
произведено
OLAINFARM AS (Латвия)
или SOPHARMA AD (Болгария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
хифенадин (фенкарол основание)	10 мг

Вспомогательные вещества: глутаминовая кислота – 6.26 мг, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы (10) – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы (10) – упаковки контурные ячейковые (1) – пачки картонные.

10 ампул по 2 мл
ФЕНКАРОЛ
раствор для внутримышечного введения
ХИФЕНАДИН
10 мг/мл
OlainFarm

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Оказывает противоаллергическое, антиэкссудативное и противозудное действие, предотвращая развитие аллергического воспаления в ткани. Ослабляет действие гистамина, уменьшает его влияние на проницаемость сосудов (снижая проницаемость, оказывает противоотечный эффект), снижает его бронхоспастическое действие и спазмогенное влияние на гладкую мускулатуру кишечника, ослабляет гипотензивное действие гистамина. Хифенадин уменьшает содержание гистамина в тканях, что связано со способностью активировать диаминооксидазу – фермент, инактивирующий гистамин. При курсовом лечении антигистаминное действие хифенадина не снижается. Обладает умеренным антисеротониновым действием, проявляет слабую м-холиноблокирующую активность. Не оказывает угнетающего влияния на ЦНС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

После в/м введения раствор быстро всасывается, C_{max} хифенадина в плазме крови достигается через 30 мин.

Хифенадин обладает низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ. Самое высокое содержание активного вещества отмечено в печени, несколько меньше – в легких и почках, самое низкое – в головном мозге (меньше 0.05%, что объясняет отсутствие выраженного седативного и снотворного эффекта).

Метаболизм и выведение

Препарат метаболизируется в печени, образуя неактивные метаболиты, которые выводятся преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

- поллиноз;
- крапивница;
- ангионевротический отек (отек Квинке) в случае тяжелого течения и необходимости в/м применения антигистаминных препаратов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют в/м. Из-за раздражающего действия не следует вводить препарат п/к.

Поллиноз

По 2 мл (20 мг) 2 раза/сут в течение 3 дней, далее по 2 мл (20 мг) 1 раз/сут в течение 2 дней. Общая продолжительность лечения – 5 дней. Максимальная разовая доза – 20 мг; максимальная суточная доза – 40 мг.

Крапивница и ангионевротический отек (отек Квинке)

По 2 мл (20 мг) 2 раза/сут в течение 5 дней, далее по 2 мл (20 мг) 1 раз/сут в течение 3 дней. Общая продолжительность лечения – 8 дней. Максимальная разовая доза – 20 мг; максимальная суточная доза – 40 мг.

После купирования острых аллергических реакций рекомендуется перейти на применение препарата Фенкарол в форме таблеток.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат переносится хорошо.

Возможно: редко – сухость во рту, тошнота, рвота, сонливость, аллергические реакции, головная боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- индивидуальная непереносимость хифенадина;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

С осторожностью следует применять препарат при декомпенсированных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, печени и почек.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применять препарат при беременности.

При необходимости лечения препаратом грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Отсутствие выраженного холиноблокирующего эффекта позволяет назначать препарат пациентам, которым противопоказаны антигистаминные препараты, обладающие антихолинергической активностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Лицам, профессия которых требует повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует предварительно определить (путем краткосрочного назначения), не оказывает ли препарат седативного эффекта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сухость слизистых оболочек, головная боль, рвота, боли в животе и другие диспепсические явления.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Пациенту следует принять активированный уголь, немедленно обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не усиливает угнетающее действие этанола и снотворных препаратов на ЦНС.

Обладая слабыми м-холиноблокирующими свойствами, может снижать моторику ЖКТ и увеличивать всасывание медленно абсорбирующихся лекарственных средств (например, антикоагулянты непрямого действия – производные кумарина).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

ФЕНКАРОЛ (PHENCAROL)
таблетки

QUIFENADINE

зарегистрировано и произведено
OLAINFARM AS (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской.

	1 таб.
хифенадина гидрохлорид................................	10 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 14.5 мг, сахароза – 25 мг, кальция стеарат – 0.5 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

✧ ***Таблетки*** белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской.

	1 таб.
хифенадина гидрохлорид................................	25 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 40.5 мг, сахароза – 33.5 мг, кальция стеарат – 1 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ФЕНКАРОЛ
ХИФЕНАДИН
20 таблеток по 10 мг
OlainFarm

ФЕНКАРОЛ
ХИФЕНАДИН
20 таблеток по 25 мг
OlainFarm

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций. Оказывает противоаллергическое, антиэкссудативное и противозудное действие, предотвращая развитие аллергического воспаления в ткани. Ослабляет действие гистамина, уменьшает его влияние на проницаемость сосудов (снижая проницаемость, оказывает противоотечный эффект), снижает его бронхоспастическое действие и спазмогенное влияние на гладкую мускулатуру кишечника, ослабляет гипотензивное действие гистамина. Хифенадин уменьшает содержание гистамина в тканях (связано со способностью активировать диаминооксидазу – фермент, инактивирующий гистамин). При курсовом лечении антигистаминное действие хифенадина не снижается. Обладает умеренным антисеротониновым действием, проявляет слабую м-холиноблокирующую активность. Не оказывает угнетающего влияния на ЦНС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Хифенадин быстро абсорбируется из ЖКТ, абсорбция составляет 45%, и уже через 30 мин обнаруживается в тканях организма. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч. Обладает низкой липофильностью, плохо проникает через ГЭБ. Наиболее высокая концентрация активного вещества обнаружена в печени, несколько меньшая – в легких и почках, самая низкая – в головном мозге (менее 0.05%, что объясняет отсутствие угнетающего влияния на ЦНС).

Метаболизм и выведение

Хифенадин метаболизируется в печени.

Метаболиты выводятся почками и кишечником. Через кишечник выводится неабсорбированная часть препарата.

ПОКАЗАНИЯ

- поллиноз;
- острая и хроническая крапивница;
- ангионевротический отек;
- аллергический ринит;
- дерматозы (в т.ч. экзема, псориаз, атопический дерматит, кожный зуд).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь после еды.

Схема дозирования препарата совпадает при всех индикациях к применению. На дозирование хифенадина может оказывать влияние выраженность аллергической реакции, индивидуальная чувствительность пациента, а также выраженность возможных побочных эффектов.

Взрослым назначают по 25-50 мг 3-4 раза/сут. Максимальная суточная доза – 200 мг. Курс лечения – 10-20 дней. При необходимости курс лечения повторяют.

Детям в возрасте от 3 до 7 лет – по 10 мг 2 раза/сут; **в возрасте от 7 до 12 лет** – по 10-15 мг 2-3 раза/сут; **старше 12 лет** – по 25 мг 2-3 раза/сут. Курс лечения – 10-15 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: сонливость, головная боль.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 3-х лет (для данной лекарственной формы);
- дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо/галактозная мальабсорбция, т.к. препарат содержит сахарозу;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применять при беременности. При необходимости применения во время беременности следует тщательно взвесить соотношение предполагаемой пользы для матери и риска для плода.

При необходимости лечения препаратом грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях ЖКТ, печени и почек.

Отсутствие выраженного м-холиноблокирующего эффекта позволяет назначать препарат пациентам, которым противопоказаны антигистаминные препараты, обладающие м-холиноблокирующей активностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Лицам, профессия которых требует повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций следует предварительно определить (путем краткосрочного назначения), не оказывает ли препарат седативного эффекта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сухость слизистых оболочек, головная боль, рвота, боли в животе и другие симптомы диспепсии.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, проведение симптоматической терапии.

При передозировке пациент должен обратиться к врачу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Обладая слабыми м-холиноблокирующими свойствами, препарат может снижать моторику ЖКТ, что способствует увеличению всасывания медленно абсорбирующихся препаратов (например, антикоагулянтов непрямого действия – кумаринов).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

☆ФЕРИНЖЕКТ® (FERINJECT®)

FERRIC CARBOXYMALTOSE

зарегистрировано и произведено
VIFOR (International) Inc. (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения темно-коричневого света, непрозрачный.

	1 мл
железа карбоксимальтозат	156-208 мг,
что соответствует содержанию железа	50 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид/хлористоводородная кислота – до pH 5.0-7.0, вода д/и – до 1 мл.

2 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

2 мл – флаконы бесцветного стекла (5) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

10 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

10 мл – флаконы бесцветного стекла (2) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

10 мл – флаконы бесцветного стекла (5) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

100 мг железа 2 мл
феринжект
железа карбоксимальтозат

феринжект
500 мг железа 10 мл
феринжект
железа карбоксимальтозат
раствор для внутривенного введения 50 мг/мл
В упаковке: 1 флакон по 10 мл
500 мг железа в одном флаконе
Vifor

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат железа. Феринжект® содержит железо (III) в стабильной форме в виде комплекса железа, состоящего из многоядерного железа-гидроксидного ядра с углеводным лигандом. Из-за высокой стабильности комплекса существует только очень небольшое количество слабо связанного железа (также называемого лабильным или свободным железом). Комплекс создан, чтобы обеспечить контролируемый источник утилизируемого железа для транспортирующих железо и депонирующих железо белков организма (трансферрин и ферритин соответственно). Клинические исследования показали, что гематологический ответ и заполнение депо железа происходит быстрее после в/в введения препарата Феринжект® по сравнению с принимаемыми внутрь аналогами.

Утилизация эритроцитами ^{59}Fe и ^{52}Fe из радиоактивно меченного препарата Феринжект® варьировала от 61% до 99%. После 24 дней у пациентов с дефицитом железа отмечалась утилизация радиоактивно меченного железа от 91% до 99%, и у пациентов с анемией почечного генеза утилизация радиоактивно меченного железа составляла от 61% до 84%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

Было показано, что ^{59} Fe и ^{52} Fe из препарата Феринжект® быстро выводились из крови и переносились в костный мозг, а также депонировались в печени и селезенке.

После однократного в/в введения препарата Феринжект® в дозах от 100 мг до 1000 мг железа C_{max} сывороточного железа от 37 мкг/мл до 333 мкг/мл достигалась спустя 15 мин-1.21 ч после инъекции соответственно. V_d центральной камеры практически полностью соответствует объему плазмы крови – около 3 л.

Выведение

После инъекции или инфузии железо быстро выводилось из плазмы. $T_{1/2}$ составляет 7-12 ч. Среднее время нахождения препарата в организме составляло от 11 до 18 ч. Выведение железа почками практически не наблюдалось

ПОКАЗАНИЯ

- железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы.

Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует вводить в/в (струйно или капельно) и путем прямого введения в венозный участок диализной системы.

Перед применением следует осмотреть флаконы на наличие возможного осадка и повреждений. Можно использовать только однородный раствор без осадка.

Феринжект® следует применять в отделениях, имеющих необходимое оснащение для оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилактических реакций. Каждого пациента следует наблюдать на предмет развития признаков или симптомов реакций гиперчувствительности как минимум в течение 30 мин после каждого введения раствора железа карбоксимальтозата.

В/в инфузия: Феринжект® можно вводить в/в капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально до 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить в/в капельно (инфузионно) 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®) более 1 раза в неделю. Непосредственно перед инфузионным введением препарат следует развести стерильным 0.9% раствором натрия хлорида для инъекций в соотношениях, указанных в таблице.

Руководство по разведению препарата Феринжект® для инфузии

Феринжект®	Железо	Кол-во стерильного 0.9% раствора натрия хлорида для инъекций	Минимальное время введения
>2 до 4 мл	>100 до 200 мг	50 мл	-
>4 до 10 мл	>200 до 500 мг	100 мл	6 мин
>10 до < 20 мл	>500 до 1000 мг	250 мл	15 мин

Примечание: для сохранения стабильности препарата не разрешается разведение до концентрации менее 2 мг железа/мл.

Струйное введение: Феринжект® можно вводить в/в струйно в максимальной дозе до 4 мл (200 мг железа) 1 раз/сут, но не чаще 3 раз в неделю.

Определение кумулятивной дозы железа

Кумулятивная доза для восполнения запасов железа с помощью железа карбоксимальтозата определяется на основании массы тела пациента и уровня гемоглобина (Hb) и не должна быть превышена. При определении кумулятивной дозы железа следует использовать приведенную ниже таблицу.

Кумулятивная доза железа на основании массы тела пациента и уровня гемоглобина

Hb (г/дл)	Пациенты с массой тела от 35 до < 70 кг	Пациенты с массой тела ≥70кг
<10	1500 мг	2000 мг
≥10	1000 мг	1500 мг

Примечание: у **пациентов с массой тела менее 35 кг** нельзя превышать кумулятивную дозу железа 500 мг.

При определении потребности в железе у пациентов с избыточной массой тела следует основываться на нормальном соотношении массы тела и объема крови.

Пациентам со значением Hb≥14 г/дл следует вводить начальную дозу, равную 500 мг железа, и перед последующим введением необходимо проверять показатели содержания железа.

После восполнения следует проводить регулярную оценку, чтобы убедиться в том, что уровень железа нормализовался и сохраняется на адекватном уровне.

Максимально переносимая разовая доза: разовая доза препарата не должна превышать 1000 мг железа (20 мл) в сут или 20 мг железа (0.4 мл) на кг массы тела. Дозу 1000 мг железа (20 мл) нельзя вводить более 1 раза в неделю.

Нельзя превышать максимальную суточную дозу 200 мг у **пациентов с хроническим заболеванием почек, требующем проведения гемодиализа.**

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты по данным клинических исследований (до и после регистрации препарата, включая исследования по безопасности после регистрации препарата)

Побочные эффекты препарата Феринжект®, наблюдавшиеся у пациентов (n=6755) по данным клинических исследований, суммированы в таблице. Наиболее часто (> 1/100, <1/10) наблюдалась тошнота.

Часто (≥1/100,<1/10)	Нечасто (≥1/1000,<1/100)	Редко (≥1/10 000, <1/1000)
	Со стороны иммунной системы	
-	Гиперчувствительность	Анафилактоидные реакции
	Со стороны нервной системы	
Головная боль, головокружение	Парестезия, извращения вкуса	-
	Со стороны сердечно-сосудистой системы	
-	Тахикардия	-
Повышение АД	Снижение АД, "прилив" крови к лицу	-
	Со стороны дыхательной системы	
-	Одышка	-
	Со стороны пищеварительной системы	
Тошнота	Рвота, диспепсия, боль в животе, запор, диарея	-
	Со стороны кожи и подкожной клетчатки	
-	Зуд, крапивница, эритема, сыпь[1]	-
	Со стороны костно-мышечной системы	
-	Миалгия, боль в спине, боль в суставах, судороги мышц	-
	Со стороны обмена веществ	
Гипофосфатемия	-	-
	Результаты лабораторных исследований	
Повышение активности АЛТ	Повышение активности АСТ, ГГТ, ЛДГ, ЩФ	-
	Общие реакции	
Реакции в месте инъекции[2]	Лихорадка, слабость, боль в груди, периферические отеки, боль, озноб	Дрожь, недомогание

[1] – Включает следующие предпочтительные термины: сыпь (индивидуальная частота этой побочной лекарственной реакции оценивается как нечастая) и эритематозная сыпь, генерализованная, макулезная, макуло-папулезная зудящая (индивидуальная частота всех нежелательных лекарственных реакций оценивается как редкая).

[2] – Включает следующие предпочтительные термины: чувство жжения в месте введения, боль, гематомы, изменение цвета, экстравазация, раздражение, реакция (индивидуальная частота всех побочных лекарственных реакций оценивается как нечастая) и парестезия (индивидуальная частота побочной лекарственной реакции оценивается как редкая).

Спонтанные постмаркетинговые сообщения о побочных эффектах

В рамках постмаркетингового контроля применения препарата Феринжект® наблюдались следующие серьезные побочные эффекты.

Спонтанные постмаркетинговые сообщения

Система или орган	Наиболее часто встречающиеся симптомы[1]
Со стороны нервной системы	Потеря сознания и вертиго
Психические нарушения	Тревога
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Обморок, предобморочное состояние
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Ангионевротический отек, дерматит, бледность и отек лица
Со стороны дыхательной системы	Бронхоспазм

[1] – Частота не определена, поскольку общее количество пациентов, принимавших препарат в условиях постмаркетинговых исследований, не может быть точно установлено.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или любому из компонентов препарата;
- анемии, не связанные с дефицитом железа (например, другая микроцитарная анемия);
- симптомы перегрузки железом или нарушение утилизации железа;
- детский возраст до 14 лет.

С *осторожностью*

У пациентов с нарушением функции печени железо можно применять парентерально только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Необходимо избегать парентерального применения железа у пациентов с нарушением функции печени в случае если перегрузка железом может ускорить течение заболевания, в особенности при поздней кожной порфирии. Во избежание перегрузки железом рекомендуется тщательный мониторинг содержания железа.

Отсутствуют данные по безопасности применения у пациентов с хроническим заболеванием почек, находящихся на гемодиализе и получающих однократные дозы более 200 мг железа. Необходимо с осторожностью применять железо парентерально при острой и хронической инфекции, бронхиальной астме, экземе и атопической аллергии.

Рекомендуется прекратить применение препарата Феринжект® у пациентов с текущей бактериемией. У пациентов с хронической инфекцией необходимо взвесить все риски и преимущества терапии, принимая во внимание угнетенный эритропоэз, вызванный хронической инфекцией.

1 мл препарата содержит до 5.5 мг натрия. Это необходимо учитывать для пациентов, находящихся на диете с ограничением натрия.

Применение препарата Феринжект® не исследовалось у детей в возрасте до 14 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные по применению препарата при беременности отсутствуют. Применение препарата при беременности возможно только в случаях, когда потенциальная польза терапии для матери превышает риск для плода. Если польза от лечения препаратом Феринжект® меньше потенциального риска для плода, рекомендовано ограничиться терапией во II и III триместрах.

Опыт применения препарата в период грудного вскармливания ограничен. Клинические исследования показали, что поступление железа из препарата Феринжект® в грудное молоко незначительно (менее 1%). Основываясь на ограниченных данных по применению у женщин, кормящих грудью, маловероятно, что препарат представляет опасность для детей, находящихся на грудном вскармливании.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат не предназначен для в/м или п/к введения.

Каждый флакон препарата Феринжект® предназначен только для однократного применения.

Каждый флакон препарата Феринжект® предназначен только для однократного применения.

Препарат Феринжект® следует назначать только тем пациентам, у которых диагноз анемии подтвержден соответствующими лабораторными данными.

При парентеральном введении препаратов железа возможно развитие реакции повышенной чувствительности, включая анафилактоидные реакции, которые могут быть потенциально опасными для жизни, поэтому введение препарата Феринжект® следует производить при наличии средств для проведения сердечно-легочной реанимации. Если во время применения препарата возникают реакции гиперчувствительности или признаки непереносимости, необходимо немедленно прекратить лечение.

Также сообщалось о реакциях гиперчувствительности после предшествующих неосложненных введений любых комплексов парентерального железа, в т.ч. железа карбоксимальтозата. Каждого пациента следует наблюдать на предмет развития нежелательных реакций в течение минимум 30 мин после каждого введения раствора железа карбоксимальтозата.

Необходимо соблюдать осторожность при в/в введении препарата, чтобы не допустить проникновение препарата в околовенозное пространство, т.к. это может вызвать раздражение кожи и возможное длительное окрашивание тканей в месте введения в коричневый цвет. При проникновении лекарственного препарата в околовенозное пространство следует немедленно прекратить введение препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако некоторые побочные эффекты (в т.ч. головокружение, обморок, предобморочное состояние) могут влиять на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Пациентам, отмечающим у себя данные побочные эффекты, следует рекомендовать не управлять транспортных средствами и механизмами до полного исчезновения указанных симптомов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: Феринжект® в количестве, превышающем потребности организма, может вызывать перегрузку железом, которая проявляется симптомами гемосидероза. Определение таких показателей обмена железа как ферритин сыворотки и процент насыщения трансферрина может помочь в диагностике чрезмерного отложения железа в организме.

Лечение: если произошла кумуляция железа, необходимо проводить лечение в соответствии со стандартной медицинской практикой, например, можно рассмотреть применение хелатных средств для связывания железа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Также как и любые другие парентеральные препараты железа, Феринжект® уменьшает всасывание железа из ЖКТ при одновременном применении с препаратами железа для приема внутрь. Поэтому, при необходимости, терапию пероральными препаратами железа следует начинать не ранее, чем через 5 дней после последней инъекции препарата Феринжект®.

Фармацевтическая совместимость

Феринжект® совместим только с 0.9% раствором натрия хлорида. Никакие другие в/в растворы и лекарственные вещества не следует вводить, поскольку существует потенциальный риск выпадения осадка и/или взаимодействия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке, при температуре не выше 30°C. Не замораживать. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

ФЕРРО-ФОЛЬГАММА® (FERRO-FOLGAMMA)

FERROUS SULFATE, CYANOCOBALAMIN, FOLIC ACID

зарегистрировано
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG (Германия)
произведено
R.P.SCHERER GmbH & Co. KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы мягкие желатиновые, продолговатые, с двухцветной продольной окраской половинок оболочки в светло- и темно-коричневые цвета.

	1 капс.
железа сульфат	112.6 мг,
в т.ч. железо (Fe^{2+})	37 мг
цианокобаламин (вит. B_{12})	10 мкг
фолиевая кислота (вит. B_c)	5 мг

Вспомогательные вещества: аскорбиновая кислота – 100 мг, твердый жир – 168 мг, масло рапсовое – 172.4 мг, соевый лецитин (E322) – 10 мг, желатин – 11.4885 мг.

Состав оболочки: сорбитол 70% – 33.16 мг, глицерол – 51.26 мг, железа оксид красный (E172) – 1.46 мг, железа оксид черный (E172) – 1.165 мг, этилванилин – 0.7 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

ФЕСТАЛ® (FESTAL)

зарегистрировано и произведено
AVENTIS PHARMA Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Драже*** белого цвета, глянцевые, круглые, со слабым запахом ванили.

	1 драже
панкреатин	192 мг
с ферментативной активностью:	
липазы	6000 ЕД FIP
амилазы	4500 ЕД FIP
протеаз	300 ЕД FIP
гемицеллюлаза	50 мг
желчи компоненты	25 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид.

Состав оболочки: целлацефат (целлюлозы ацетатфталат), этилванилин, касторовое масло, сахароза, метилпарагидроксибензоат (метилпарабен), пропилпарагидроксибензоат (пропилпарабен), желатин, декстроза (глюкоза) жидкая, тальк, кальция карбонат, акации камедь, глицерол (глицерин), макрогол (полиэтиленгликоль 6000), титана диоксид.

10 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.

10 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.

10 шт. – стрипы из алюминиевой фольги (10) – пачки картонные.

⭑ФИЗИОТЕНЗ® (PHYSIOTENS®)

MOXONIDINE

зарегистрировано
ABBOTT PRODUCTS GmbH (Германия)
произведено
ROTTENDORF PHARMA GmbH (Германия)
фасовка и упаковка
ABBOTT PRODUCTS GmbH (Германия)
или ABBOTT HEALTHCARE SAS (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "0,2" с одной стороны; на изломе – белого цвета.

	1 таб.
моксонидин	200 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 95.8 мг, повидон – 0.7 мг, кросповидон – 3 мг, магния стеарат – 0.3 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.3 мг, этилцеллюлоза – 1.2 мг, макрогол – 0.25 мг, тальк – 0.9975 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.0025 мг, титана диоксид (E171) – 1.25 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "0,4" с одной стороны; на изломе – белого цвета.

	1 таб.
моксонидин	400 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 95.6 мг, повидон – 0.7 мг, кросповидон – 3 мг, магния стеарат – 0.3 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.3 мг, этилцеллюлоза – 1.2 мг, макрогол – 0.25 мг, тальк – 0.875 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.125 мг, титана диоксид (E171) – 1.25 мг.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Физиотенз®
Physiotens®
0,2
моксонидин 0,2 мг
14 таблеток покрытых пленочной оболочкой
Таблетки содержат лактозы моногидрат.
Для лечения артериальной гипертензии
Abbott

Физиотенз®
Physiotens®
0,4
моксонидин 0,4 мг
14 таблеток покрытых пленочной оболочкой
Таблетки содержат лактозы моногидрат.
Для лечения артериальной гипертензии
Abbott

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат центрального действия.

Моксонидин является антигипертензивным средством с центральным механизмом действия. В стволовых структурах мозга (ростральный слой боковых желудочков) моксонидин селективно стимулирует имидазолин-чувствительные рецепторы, принимающие участие в тонической и рефлекторной регуляции симпатической нервной системы. Стимуляция имидазолиновых рецепторов снижает периферическую симпатическую активность и АД.

Моксонидин отличается от других симпатолитических антигипертензивных средств более низким сродством к α_2-адренорецепторам, что объясняет меньшую вероятность развития седативного эффекта и сухости во рту.

Применение моксонидина приводит к снижению системного сосудистого сопротивления и АД. Гипотензивный эффект моксонидина подтвержден в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях.

Результаты клинического исследования с участием 42 пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка продемонстрировали, что при сходном снижении АД применение комбинации антагонистов рецепторов ангиотензина II с моксонидином позволяет в большей степени уменьшить гипертрофию левого желудочка по сравнению со свободной комбинацией тиазидного диуретика и блокатора медленных кальциевых каналов (15% против 11%; $p<0.05$).

Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (по сравнению с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулинрезистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь моксонидин быстро и почти полностью абсорбируется в верхних отделах ЖКТ. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 88%, что указывает на отсутствие значительного эффекта "первого прохождения" через печень.

Время достижения C_{max} – около 1 ч. Прием пищи не оказывает влияние на фармакокинетику препарата.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет 7.2%.

Метаболизм

Основной метаболит моксонидина – дегидрированный моксонидин. Фармакодинамическая активность дегидрированного моксонидина – около 10% по сравнению с моксонидином.

Выведение

$T_{1/2}$ моксонидина и метаболита составляет 2.5 и 5 ч соответственно. В течение 24 ч более 90% моксонидина выводится почками (около 78% – в неизмененном виде и 13% – в виде дегидромоксонидина, другие метаболиты в моче не превышают 8% от принятой дозы). Менее 1% дозы выводится через кишечник.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с артериальной гипертензией не отмечается изменений фармакокинетики моксонидина.

Отмечены клинически незначимые изменения фармакокинетических показателей моксонидина у пациентов пожилого возраста, вероятно обусловленные снижением интенсивности его метаболизма и/или несколько более высокой биодоступностью.

Моксонидин не рекомендуется для применения у пациентов в возрасте до 18 лет, в связи с чем в этой группе фармакокинетические исследования не проводились.

Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с КК. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени (КК 30-60 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный $T_{1/2}$ приблизительно в 2 и 1.5 раза выше, чем у лиц с нормальной функцией почек (КК более 90 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный $T_{1/2}$ в 3 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Назначение многократных доз моксонидина приводит к предсказуемой кумуляции в организме пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью (КК менее 10 мл/мин), находящихся на гемодиализе, равновесные концентрации в плазме крови и конечный $T_{1/2}$ соответственно в 6 и 4 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени C_{max} моксонидина в плазме крови выше в 1.5-2 раза. У пациентов с нарушениями функции почек доза должна подбираться индивидуально.

Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ

– артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 200 мкг/сут. Максимальная разовая доза составляет 400 мкг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 600 мкг.

Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии.

Коррекция дозы для пациентов с **печеночной недостаточностью** не требуется.

Начальная доза для **пациентов, находящихся на гемодиализе** – 200 мкг/сут. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до максимальной 400 мкг.

Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно в начале лечения. Начальная доза должна составлять 200 мкг/сут. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена до максимальной – 400 мкг для **пациентов с почечной недостаточностью средней степени (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин)** и 300 мкг – для **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин)**.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые побочные эффекты у пациентов, принимающих моксонидин: сухость во рту, головокружение, астения и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются по прошествии первых недель терапии.

У пациентов, принимавших участие в плацебо-контролируемых клинических исследованиях препарата Физиотенз®, отмечены следующие побочные эффекты.

Частота побочных эффектов, приведенных ниже, определялась соответственно следующему: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (> 1/1000, <1/100), включая отдельные сообщения.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль*, головокружение (вертиго), сонливость; нечасто – обморок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия*, брадикардия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – сухость во рту; часто – диарея, тошнота, рвота, диспепсия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, зуд; нечасто – ангионевротический отек.

Со стороны психики: часто – бессонница; нечасто – нервозность.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – звон в ушах.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в спине; нечасто – боль в области шеи.

Со стороны организма в целом: часто – астения; нечасто – периферические отеки.

* – частота сопоставима с плацебо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- СССУ;
- выраженная брадикардия (ЧСС в покое менее 50 уд./мин);
- AV-блокада II или III степени;
- острая и хроническая сердечная недостаточность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности);
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы/галактозы;
- повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата.

Необходимо соблюдать *особую осторожность* при применении моксонидина у пациентов с AV-блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

Клинические данные о применении Физиотенза у беременных отсутствуют.

В ходе *экспериментальных исследований* на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата.

Физиотенз® следует назначать беременным только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период лактации

Моксонидин выделяется с грудным молоком, поэтому его не следует назначать в период кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи AV-блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением AV-проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию AV-блокады рекомендуется соблюдать осторожность.

При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз®, сначала следует отменить бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней – Физиотенз®.

В настоящее время нет подтверждений того, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение 2 недель.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению машинами и механизмами

Исследования влияния препарата на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводились. Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином, что следует учитывать пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одномоментно применялись дозы до 19.6 мг.

Симптомы: головная боль, седативный эффект, сонливость, выраженное снижение АД, головокружение, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота, усталость, боль в эпигастральной области, угнетение дыхания и нарушение сознания. Кроме того возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия и гипергликемия, как было показано в нескольких исследованиях по изучению высоких доз на животных.

Лечение: специфических антидотов не существует. В случае выраженного снижения АД может потребоваться восстановление ОЦК за счет введения жидкости и допамина (инъекционно). Брадикардия может быть купирована атропином (инъекционное введение). В тяжелых случаях передозировки рекомендуется тщательно контролировать нарушения сознания и не допускать угнетения дыхания. Антагонисты α-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальные гипертензивные эффекты при передозировке моксонидина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение моксонидина с другими антигипертензивными препаратами приводит к аддитивному эффекту.

Трициклические антидепрессанты могут снижать эффективность антигипертензивных средств центрального действия, в связи с чем не рекомендуется их одновременное применение с моксонидином.

Моксонидин может усиливать действие трициклических антидепрессантов (необходимо избегать их одновременного применения), транквилизаторов, этанола, седативных и снотворных средств.

Моксонидин способен умеренно улучшать ослабленные когнитивные функции у пациентов, получающих лоразепам.

Моксонидин может усиливать седативный эффект производных бензодиазепина при их одновременном применении.

Моксонидин выделяется путем канальцевой секреции. Поэтому не исключено его взаимодействие с другими препаратами, выделяющимися путем канальцевой секреции.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Препарат в форме таблеток 200 мкг следует хранить при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

Препарат в форме таблеток 400 мкг следует хранить при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭББОТТ ЛЭБОРАТОРИЗ ООО
125171 Москва, Ленинградское ш. 16А, стр. 1
Тел.: (495) 258-42-80; Факс: (495) 258-42-81

☆ФИЛЬТРУМ®-СТИ (FILTRUM-STI)

зарегистрировано и произведено
АВВА РУС ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** темно-коричневого цвета с серовато-коричневыми вкраплениями, двояковыпуклые, капсуловидной формы, с риской.

	1 таб.
лигнин гидролизный	400 мг

Вспомогательные вещества: повидон К17 (поливинилпирролидон) – 41 мг, кальция стеарат – 4 мг, кроскармеллоза натрия – 5 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Энтеросорбент природного происхождения. Состоит из продуктов гидролиза компонентов древесины – полимера лигнина, структурными элементами которого являются производные фенилпропана и гидроцеллюлозы.

Обладает высокой сорбционной активностью и неспецифическим дезинтоксикационным действием. В просвете ЖКТ Фильтрум®-СТИ связывает и выводит из организма патогенные бактерии и бактериальные токсины, лекарственные препараты, яды, соли тяжелых металлов, этанол, пищевые аллергены. Препарат сорбирует также избыток некоторых продуктов обмена веществ (в т.ч. билирубина, холестерина, мочевины), метаболитов, ответственных за развитие эндогенного токсикоза. Фильтирум®-СТИ не токсичен и не абсорбируется из ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь препарат не всасывается и полностью выводится через кишечник в течение 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве дезинтоксикационного средства у взрослых и детей при экзогенных и эндогенных интоксикациях различного происхождения:
- острых отравлениях лекарственными препаратами, алкалоидами, солями тяжелых металлов, алкоголем и другими ядами;
- в составе комплексной терапии при пищевых токсикоинфекциях, сальмонеллезе, дизентерии, диспепсии;
- гнойно-воспалительных заболеваниях, сопровождающихся выраженной интоксикацией;
- гипербилирубинемии и гиперазотемии (печеночной и почечной недостаточности);
- пищевой и лекарственной аллергиях;
- с целью профилактики хронических интоксикаций у работников вредных производств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь, желательно после предварительного измельчения, запивая водой, за 1 ч до еды и приема других лекарственных препаратов.

Доза препарата зависит от тяжести заболевания, возраста и массы тела пациента.

Возраст пациента	Средняя разовая доза
до 1 года	1/2 таб.
от 1 года до 3 лет	1/2-1 таб.
от 4 лет до 7 лет	1 таб.
от 7 лет до 12 лет	1-2 таб.
от 12 лет и старше	2-3 таб.

Кратность приема препарата – 3-4 раза/сут.

При необходимости по рекомендации врача суточная доза может быть увеличена до 20-30 г в 3-4 приема.

Продолжительность лечения при острых состояниях – 3-5 дней, при аллергических заболеваниях и хронических интоксикациях – 14-21 день.

Повторные курсы лечения – через 2 недели по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: аллергические реакции, запор.

При длительном применении возможно нарушение всасывания витаминов, кальция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- атония кишечника;
- индивидуальная непереносимость препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о безопасности применения препарата Фильтрум®-СТИ при беременности и в период лактации отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном применении препарата рекомендуется профилактический прием поливитаминов и препаратов кальция.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препарата не известны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно снижение лечебного эффекта некоторых одновременно применяемых лекарственных средств.

При соблюдении правил раздельного приема препарат может использоваться в комплексной терапии с другими лекарственными средствами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ОТИСИФАРМ ОАО
123317 Москва, Тестовская ул. 10
Тел.: (495) 221-77-15, 221-18-00

ФИНАЛГОН® (FINALGON®)

NONIVAMIDE, NICOBOXIL

зарегистрировано
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
(Германия)
произведено
GLOBOPHARM Pharmazeutische Produktions-
und Handelsgesellschaft mbH (Австрия)
или HAUPT PHARMA WOLFRATSHAUSEN GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения*** почти бесцветная или слегка коричневатая, прозрачная или полупрозрачная, однородная, гомогенная.

	1 г
нонивамид	4 мг
никобоксил	25 мг

Вспомогательные вещества: диизопропиладипинат (кродамол) – 120 мг, кремния диоксид коллоидный – 20 мг, вазелин (парафин, мягкий белый) – 822 мг, сорбиновая кислота – 2 мг, масло цитронеллы – 2 мг, вода очищенная – 5 мг.

20 г – тубы алюминиевые (1) в комплекте с аппликатором – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нонивамид является синтетическим аналогом капсаицина и обладает анальгезирующими свойствами, которые проявляются в результате постепенного проникновения активного вещества в периферические ноцицептивные С-волокна и А-дельта нервные волокна при повторном нанесении препарата на кожу. Нонивамид оказывает сосудорасширяющее действие, которое сопровождается интенсивным, длительным ощущением тепла, за счет стимуляции афферентных нервных окончаний в коже.

Никобоксил является производным никотиновой кислоты, обладающей сосудорасширяющими свойствами при участии простагландинов I2 и E2. Гиперемический эффект никобоксила (бутоксиэтиловый эфир никотиновой кислоты) развивается быстрее и имеет большую интенсивность, чем гиперемический эффект нонивамида.

Комбинированное действие

Нонивамид и никобоксил обладают дополняющими друг друга сосудорасширяющими свойствами, вызывают гиперемию кожи, увеличивают скорость ферментативных реакций, активизируют обмен веществ.

Появление гиперемии и повышение температуры кожи в течение нескольких минут после нанесения свидетельствуют о быстром проникновении активных компонентов препарата веществ в кожу.

Действие Финалгона проявляется локально, развивается через несколько минут и достигает максимума через 20-30 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Финалгон® не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ
- артрит;
- артралгия и миалгия ревматического генеза;
- спортивные травмы, ушибы и повреждения связочного аппарата;
- миалгия, вызванная чрезмерной физической нагрузкой;
- люмбаго;
- неврит;
- ишалгия;
- бурсит и тендовагинит;
- для предварительного "разогрева" мышц перед физическими упражнениями, спортивными соревнованиями;
- в составе комплексной сосудорасширяющей терапии при нарушениях периферического кровообращения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лечение необходимо начинать с нанесения небольшого количества препарата на небольшой участок кожи для оценки индивидуальной реакции. Индивидуальная реакция на препарат может значительно отличаться: некоторым людям будет достаточно нанести небольшое количество мази, для того чтобы вызвать необходимый разогревающий эффект.

При помощи прилагаемого аппликатора столбик препарата размером не более 0.5 см, наносится на соответствующий участок кожи размером с ладонь легкими втирающими движениями. Для усиления лечебного действия участок кожи, на который нанесен препарат, можно накрыть шерстяной тканью.

При многократном применении реакция на мазь может уменьшаться, что требует увеличения дозы, которая подбирается индивидуально. При необходимости мазь используют 2-3 раза/сут.

Для предварительного разогревания мышц перед физическими упражнениями, спортивными соревнованиями рекомендуется втирать примерно за 30 мин до их начала.

Пациента следует предупредить, что в случае отсутствия желаемого эффекта в течение 10 дней, следует обратиться к врачу.

После нанесения препарата на кожу следует тщательно вымыть руки с мылом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В ходе длительного опыта применения препарата были выявлены следующие побочные эффекты:

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, повышенная чувствительность.

Со стороны нервной системы: парестезия, ощущение жжения кожи.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка.

Со стороны кожи и подкожных тканей: везикулы или пустулы в месте нанесения, местная кожная реакция (например, контактный дерматит), зуд, сыпь, отек лица, крапивница, ощущение жара в месте нанесения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к никобоксилу, нонивамиду или вспомогательным веществам препарата.

Препарат не следует наносить на чувствительную кожу, открытые раны, воспаленные участки кожи, участки кожи с повышенной проницаемостью: шея, низ живота, внутренняя сторона бедер.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Поскольку клинический опыт применения препарата при беременности и в период лактации недостаточен, не рекомендуется назначать Финалгон® этой категории пациентов.

Неизвестно, выделяются ли входящие в состав Финалгона активные вещества с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат вызывает гиперемию кожи, вследствие чего появляется покраснение, ощущение тепла, зуда и жжения в месте применения. Данные симптомы могут быть более выражены при нанесении избыточного количества препарата или в случае интенсивного растирания по поверхности кожи. Использование чрезмерных количеств препарата или интенсивное растирание по поверхности кожи может привести к возникновению везикул или пустул в месте нанесения мази.

После использования препарата Финалгон® следует немедленно вымыть руки с мылом.

Необходимо соблюдать осторожность и избегать случайного попадания препарата на другие участки кожи или попадания препарата на другого человека.

Избегать случайного попадания препарата на лицо, в глаза, нос или рот. Это может привести к временному отеку лица, боли в области лица, воспалению конъюнктивы, гиперемии глаз, жжению в глазах, нарушению зрения, дискомфорту в полости рта и стоматиту.

До или после нанесения препарата на кожу не следует принимать горячую ванну или душ.

Выделение пота или приложение тепла к месту нанесения препарата может вызвать покраснение кожи и интенсивное ощущение тепла даже через несколько часов после нанесения Финалгона.

В составе препарата содержится сорбиновая кислота, которая может вызвать местное раздражение кожи (например, контактный дерматит).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако во время применения препарата при управлении автомобилем и работе с механизмами следует проявлять осторожность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: эффект гиперемии кожи и тяжесть дозозависимых побочных эффектов может усугубляться после применения избыточного количества мази Финалгон®. Использование чрезмерных количеств препарата может привести к возникновению везикул или пустул в месте нанесения мази.

Передозировка препаратом может вызвать системные реакции (покраснение верхней части тела, повышение температуры тела, "приливы" крови, болезненная гиперемия, снижение АД), т.к. эфиры никотиновой кислоты обладают хорошей трансдермальной абсорбцией.

Лечение: при использовании избыточного количества препарата эффект может быть уменьшен, если удалить мазь с поверхности кожи при помощи растительного масла или косметического крема на жирной основе, со слизистой оболочки глаза (при случайном попадании) – с помощью медицинского вазелина. При необходимости, должно быть проведено симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Финалгон® с другими препаратами, применяемыми местно или системно, не выявлено.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ООО
125171 Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3
Тел.: (495) 544-50-44
Факс: (495) 544-56-20

ФИНАСТ® (FINAST)

FINASTERIDE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с тиснением "FIN" на одной стороне и гладкой поверхностью на другой стороне.

	1 таб.
финастерид	5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 86.75 мг, целлюлоза микрокристаллическая (Ultra-102) – 12 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 6 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 12 мг, докузат натрия – 2.5 мг, магния стеарат – 0.75 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза (15 cps) – 2.4 мг, пропиленгликоль – 0.4 мг, титана диоксид – 0.8 мг, тальк – 0.4 мг.

10 шт. – стрипы (3) – пачки картонные.

ФИТОЛИЗИН® (PHYTOLYSIN)

зарегистрировано и произведено
HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o. (Польша)

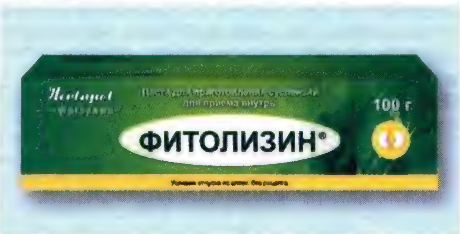
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Паста для приготовления суспензии для приема внутрь*** зелено-коричневого цвета, мягкой консистенции, со специфическим запахом.

	100 г
сгущенный экстракт смеси: травы золотарника, травы хвоща полевого, травы горца птичьего, корневищ пырея, шелухи лука, листьев березы, семян пажитника, корня петрушки, корня любистока	67.2 г
масло апельсина	150 мг
масло шалфея	1 г
масло травы мяты перечной	500 мг
масло сосны обыкновенной	200 мг

Вспомогательные вещества: агар-агар – 1.2 г, этилпарагидроксибензоат – 0.2 г, крахмал пшеничный – 2.3 г, ванилин – 0.0004 г, глицерол (глицерин) – до 100 г.

100 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный растительный препарат, обладающий мочегонным, противовоспалительным, спазмолитическим действием. Способствует вымыванию песка и мелких конкрементов из мочевых путей, уменьшает кристаллизацию минеральных компонентов мочи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ

- инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей (в составе комплексной терапии);
- нефроуролитиаз (в составе комплексной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым назначают внутрь по 1 чайной ложке пасты, растворенной в 1/2 стакана теплой сладкой воды, 3-4 раза/сут после еды.

Длительность терапии определяется врачом. Средний курс лечения составляет от 2 недель до 1.5 месяцев. Увеличение продолжительности курса лечения возможно по назначению врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции, иногда – тошнота.

При повышенной чувствительности к ультрафиолетовым лучам возможны явления фотосенсибилизации.

При появлении побочных эффектов препарат следует отменить.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- почечная недостаточность;
- сердечная недостаточность;
- гломерулонефрит;
- фосфатный уролитиаз;
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В связи с отсутствием данных, касающихся тератогенного действия препарата не рекомендуется применять препарат при беременности и в период кормления грудью.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять препарат в случае появления отеков, вызванных недостаточностью функции сердца или почек.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата не оказывает отрицательного влияния на способность к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени о случаях передозировки не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В связи с мочегонным действием препарата следует учитывать возможность ускоренного выведения других, одновременно применяемых лекарственных средств.

Фитолизин® может усиливать действие антикоагулянтов, НПВП, гипогликемических средств, лекарственных средств, содержащих соли лития, ингибиторов МАО.

Фитолизин® может пролонгировать действие фентобарбитала, парацетамола.

Фитолизин® может уменьшить всасывание лекарственных средств в тонком кишечнике, в т.ч. бета-каротина, альфа-токоферола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

АКРИХИН ОАО
142450 Московская обл., Ногинский р-н
г. Старая Купавна, Кирова ул. 29
Тел.: (495) 702-95-06
Факс: (495) 702-95-03

ФЛАГИЛ® (FLAGYL®)

METRONIDAZOLE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
UNITHER LIQUID MANUFACTURING (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суппозитории вагинальные от белого до светло-желтого цвета, торпедообразной формы.

	1 супп.
метронидазол	500 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый – 1600 мг.

5 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ФЛАГИЛ® (FLAGYL®) таблетки

METRONIDAZOLE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI-AVENTIS S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до светло-желтого цвета, круглые, с гравировкой "F250" на одной стороне; на поперечном разрезе – от белого до светло-желтого цвета.

	1 таб.
метронидазол	250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал пшеничный – 82.15 мг, повидон – 17.5 мг, магния стеарат – 0.35 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 2.1 мг, макрогол 20000 – 0.7 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

☆ФЛАМАКС® (FLAMAX)

KETOPROFEN

зарегистрировано
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)
произведено
REPLEK PHARM Ltd. (Македония)
или ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №2, с корпусом белого цвета и крышечкой синего цвета; содержимое капсул – однородный порошок белого цвета.

	1 капс.
кетопрофен	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 84 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 90.17 мг, кроскармеллоза натрия – 4.8 мг, натрия лаурилсульфат – 2.4 мг, повидон – 7.2 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.43 мг.

Состав желатиновой оболочки: титана диоксид, желатин, индигокармин FD&C голубой.

25 шт. – контейнеры пластиковые с контролем первого вскрытия (1) – пачки картонные.

Фламакс форте®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
кетопрофен	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 37.4 мг, крахмал рисовый – 13.2 мг, кроскармеллоза натрия – 4.4 мг, повидон – 6.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 54 мг, магния стеарат – 2.2 мг, натрия лаурилсульфат – 1.32 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.88 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3.882 мг, макрогол 6000 – 0.765 мг, тальк – 4.294 мг, титана диоксид – 1.063 мг, бриллиантовый синий – 0.006 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

25 капсул
ФЛАМАКС®
кетопрофен
НПВП для лечения
болевого синдрома
капсулы 50 мг
сотекс

20 таблеток
Таблетки покрытые пленочной оболочкой 100 мг
ФЛАМАКС форте®
кетопрофен
НПВП для лечения
болевого синдрома

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, производное пропионовой кислоты. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, антиагрегантное действие. Подавляет активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, регулирующих синтез простагландинов. Анальгезирующее действие обусловлено, как центральным, так и периферическим механизмами. Обладает антибрадикининовой активностью, стабилизирует лизосомальные мембраны.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция – быстрая, биодоступность составляет 90%. До 99% всосавшегося кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. C_{max} препарата в плазме достигается быстро (через 0.5-2 ч после приема внутрь) из-за низкого V_d (0.1-0.2 л/кг). C_{ss} кетопрофена в плазме достигается через 24 ч после начала его регулярного приема.

Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость и соединительную ткань. C_{max} в синовиальной жидкости составляет 30% от концентрации в сыворотке, а через 4-6 ч после приема превышает ее. Кетопрофен проникает через ГЭБ. Не кумулирует.

Метаболизм и выведение

Практически полностью метаболизируется в печени путем глюкуронирования, подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Выводится главным образом почками и через кишечник (1-8%). $T_{1/2}$ кетопрофена – 1.6-1.9 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается до 3-5 ч, у пациентов с почечной недостаточностью (КК 20-60 мл/мин) составляет около 3.5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата:
- ревматоидный артрит;
- псориатический артрит;
- болезнь Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит);
- подагрический артрит (при остром приступе подагры предпочтительны быстродействующие лекарственные формы);
- остеоартроз.

Болевой синдром:
- миалгия, оссалгия, артралгия;
- невралгия;
- тендинит, бурсит;
- радикулит;
- аднексит;
- отит;
- головная боль;
- зубная боль;
- при онкологических заболеваниях;
- посттравматический и послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением;
- альгодисменорея.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, во время приема пищи.

При *ревматических заболеваниях* – 1 капс. утром, 1 капс. – днем и 2 капс. – вечером или по 1 капс. 4 раза/сут. Возможно комбинированное применение лекарственных форм.

При *лечении болевого синдрома и альгодисменореи* доза, при необходимости, составляет 50 мг кетопрофена каждые 6-8 ч.

Пациентам с почечной недостаточностью дозу снижают до 33-50%, у **пациентов пожилого возраста** дозу адаптируют к возрасту.

Максимальная суточная доза – 300 мг.

Фламакс® форте

Назначают **взрослым** по 1 таб. 2-3 раза/сут (каждые 8 ч). Максимальная суточная доза – 300 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, нервозность, сонливость, депрессия, астения, спутанность или потеря сознания, забывчивость, мигрень, периферическая невропатия.

Со стороны органов чувств: шум или звон в ушах, нечеткость зрения, конъюнктивит, сухость слизистой оболочки глаза, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы, снижение слуха, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: кровохарканье, диспноэ, бронхоспазм, ринит, отек гортани, носовое кровотечение, одышка.

Со стороны пищеварительной системы: НПВП-гастропатия, боль в животе, диспепсия (тошнота, рвота, изжога, метеоризм, снижение аппетита, диарея), стоматит; изменение вкуса, изъязвление и перфорации слизистой оболочки ЖКТ, десневое, желудочно-кишечное, геморроидальное кровотечение; повышение активности печеночных трансаминаз с сыворотке крови, гепатит.

Со стороны органов кроветворения: редко – агранулоцитоз, анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны мочевыделительной системы: отечный синдром, цистит, уретрит, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия.

Со стороны кожных покровов: кожная сыпь, алопеция и экзема, многоформная экссудативная эритема, в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), фотодерматит.

Аллергические реакции: кожная сыпь (в т.ч. эритематозная, крапивница), зуд кожи, ринит, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, анафилактический шок.

Прочие: усиление потоотделения, миалгия, мышечные подергивания, жажда, вагинальное кровотечение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- бронхиальная астма в анамнезе, вызванная кетопрофеном, другими НПВС или ацетилсалициловой кислотой;
- рецидивирующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- пептическая язва;
- выраженная печеночная недостаточность;
- выраженная почечная недостаточность;
- недостаточность системы кровообращения;
- желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение);
- гемофилия и другие нарушения свертываемости крови;
- язвенный колит, болезнь Крона, дивертикулит;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 15 лет;
- повышенная чувствительность к кетопрофену или к какому-либо компоненту препарата.

С осторожностью следует назначать препарат при анемии, бронхиальной астме, алкоголизме, табакокурении, алкогольном циррозе печени, гипербилирубинемии, печеночной и почечной (т.к. препарат главным образом выводится почками) недостаточности, сахарном диабете, дегидратации, сепсисе, хронической сердечной недостаточности, отеках, артериальной гипертензии, ИБС, заболеваниях крови (в т.ч. лейкопении), стоматите, в детском возрасте старше 15 лет, в пожилом возрасте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение кетопрофена противопоказано при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При одновременном применении кетопрофена и варфарина, а также кумариновых антикоагулянтов или солей лития пациенты должны находиться под строгим наблюдением врача.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с язвенными заболеваниями ЖКТ в анамнезе, почечной или печеночной недостаточностью. Во время лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек. При нарушении функции почек и печени (повышение активности АЛТ является самым чувствительным индикатором НПВП-индуцированной дисфункции печени) необходимо снижение дозы и тщательное наблюдение.

При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования.

Как и остальные препараты данной группы, может маскировать признаки инфекционного заболевания.

При развитии нарушений со стороны органов зрения необходима консультация офтальмолога.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно появление сонливости, тошноты, рвоты, болей в животе, кровотечений, нарушений функции печени и почек.

Лечение: проведение симптоматической терапии, промывание желудка и/или активированный уголь и/или другие сорбенты. Специфического антидота не существует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Снижает эффективность урикозурических лекарственных препаратов, усиливает действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, этанола, побочные эффекты глюкокортикоидов и минералокортикоидов, эстрогенов; снижает эффективность антигипертензивных лекарственных препаратов и диуретиков.

Одновременное применение с другими НПВС, ГКС, этанолом, кортикотропином может привести к образованию язв и развитию желудочно-кишечных кровотечений, к увеличению риска развития нарушений функций почек.

Одновременное применение с пероральными антикоагулянтами, гепарином, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефамандолом и цефотетаном повышает риск развития кровотечений.

Кетопрофен усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов (необходим перерасчет дозы).

Индукторы ферментов микросомального окисления в печени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов.

Одновременное применение с вальпроатом натрия вызывает нарушение агрегации тромбоцитов.

Повышает концентрацию в плазме верапамила и нифедипина, препаратов лития, метотрексата.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию кетопрофена.

Миелотоксические лекарственные препараты усиливают проявления гематотоксичности препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

☆ФЛАМАКС® (FLAMAX) р-р для в/в и в/м введения

KETOPROFEN

зарегистрировано и произведено
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный или с желтоватым оттенком.

	1 мл	1 амп.
кетопрофен	50 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 800 мг, этанол (спирт этиловый 95% в пересчете на 100% вещество) – 200 мг, бензиловый спирт – 40 мг, натрия гидроксид – до pH 6.5-7.5, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

5 ампул по 2 мл
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения
50 мг/мл
ФЛАМАКС®
кетопрофен
НПВП для лечения болевого синдрома
cotekc

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, производное пропионовой кислоты. Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, подавляет агрегацию тромбоцитов.

Воздействуя на циклооксигеназное и липооксигеназное звено метаболизма арахидоновой кислоты, кетопрофен ингибирует синтез простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Анальгезирующее действие обусловлено как центральным, так и периферическим механизмами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

До 99 % кетопрофена связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. C_{max} достигается быстро из-за низкого V_d (0.1-0.2 л/кг). C_{ss} кетопрофена достигается через 24 ч после начала его регулярного применения. Кетопрофен хорошо проникает в синовиальную жидкость и соединительные ткани. Значимая концентрация в синовиальной жидкости достигается уже через 15 мин после однократного в/м введения кетопрофена в дозе 100 мг. Хотя концентрации кетопрофена в синовиальной жидкости несколько ниже, чем в плазме, они более стабильны (сохраняются до 30 ч), в результате чего на длительное время уменьшается болевой синдром и скованность суставов. В значимом количестве не проникает через ГЭБ. Не кумулирует.

Метаболизм

Кетопрофен, в основном, метаболизируется в печени, где он подвергается глюкуронированию с образованием сложных эфиров с глюкуроновой кислотой, выводимых, главным образом, почками. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень.

Выведение

Выводится, главным образом, с мочой. Выведение с калом составляет менее 1%. $T_{1/2}$ кетопрофена колеблется от 1.6 до 1.9 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Для симптоматического лечения болей и воспаления различного генеза умеренной интенсивности (на прогрессирование заболевания не влияет):
- воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный, псориатический, ювенильный хронический артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), подагрический артрит, ревматическое поражение мягких тканей, остеоартроз периферических суставов и позвоночника (в т.ч. с корешковым синдромом);
- люмбаго, ишиас;
- невралгия;
- мигрень;
- альгодисменорея;
- воспалительные процессы органов малого таза, в т.ч. аднексит;
- посттравматический болевой синдром, сопровождающийся воспалением;
- послеоперационная боль;
- зубная боль;
- болевой синдром при онкологических заболеваниях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для в/в и в/м введения.

В/м введение: по 100 мг (1 ампула) 1-2 раза/сут.

В/в инфузионное введение препарата следует проводить только в условиях стационара. Среднее время инфузии составляет 0.5-1 ч, максимальное – не более 48 ч, при этом доза препарата не должна превышать 300 мг.

Непродолжительная в/в инфузия: 100-200 мг (1-2 ампулы) препарата, разведенного в 100 мл 0.9% раствора натрия хлорида, вводится в течение 0.5-1 ч. Возможно повторное введение через 8 ч.

Продолжительная в/в инфузия: 100-200 мг (1-2 ампулы) препарата, разведенного в 500 мл раствора для инфузий (0.9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера, 5% раствор декстрозы) в течение 8 ч. Возможно повторное введение через 8 ч.

Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диспепсия (тошнота, рвота, изжога, метеоризм, снижение аппетита, диарея), стоматит, нарушение функции печени, изменение вкуса. При длительном применении в больших дозах – изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, десневое, желудочно-кишечное, геморроидальное кровотечение.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, нервозность, сонливость, депрессия, астения, спутанность или потеря сознания, нарушение памяти, мигрень, периферическая невропатия.

Со стороны органов чувств: шум или звон в ушах, нечеткость зрительного восприятия, конъюнктивит, сухость слизистой оболочки глаза, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы, снижение слуха, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, тахикардия.

Со стороны системы кроветворения: агранулоцитоз, анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны мочевыделительной системы: отечный синдром, цистит, уретрит, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, гематурия.

Аллергические реакции: кожная сыпь (в т.ч. эритематозная, крапивница), зуд кожи, ринит, ангионевротический отек, бронхоспазм, эксфолиативный дерматит, анафилактический шок.

Прочие: усиление потоотделения, кровохарканье, носовое кровотечение, миалгия, мышечные подергивания, одышка, жажда, фотосенсибилизация, при длительном применении в больших дозах – вагинальное кровотечение.

При развитии любых из указанных выше побочных эффектов, а также при появлении других побочных эффектов, не указанных в инструкции, пациенту следует сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в фазе обострения);
- кровотечения из ЖКТ, воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона);
- тяжелая печеночная недостаточность или заболевания печени в острый период;
- тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин);
- прогрессирующие заболевания почек;
- гиперкалиемия;
- полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВС (в т.ч. в анамнезе);
- нарушение кроветворения, нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия);
- III триместр беременности;
- период лактации;
- детский возраст до 15 лет;
- период после проведения аортокоронарного шунтирования;
- гиперчувствительность (в т.ч. к другим НПВС или вспомогательным компонентам).

С осторожностью следует назначать препарат при бронхиальной астме; наличии факторов, повышающих токсичность в отношении ЖКТ (алкоголизм и холецистит); хронической сердечной недостаточности; отечном синдроме; артериальной гипертензии, нарушении функции почек, холестазе, сепсисе, одновременном применении с другими НПВС; ИБС, цереброваскулярных заболеваниях; дислипидемии/гиперлипидемии; сахарном диабете; заболеваниях периферических артерий; хронической почечной недостаточности (КК 30-60 мл/мин); язвенном поражении ЖКТ в анамнезе; подтвержденном факте наличия инфекции Helicobacter pylori; длительном применении НПВС; тяжелых соматических заболеваниях; сопутствующей терапии антикоагулянтами (в т.ч. варфарин), антиагрегантами (в т.ч. ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (в т.ч. циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), ГКС (в т.ч. преднизолон); курении; пациентам пожилого возраста (старше 65 лет); в I и II триместрах беременности.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Фламакс® в III триместре беременности и при кормлении грудью противопоказано (следует отказаться от грудного вскармливания на период применения препарата).

Применение препарата в I и II триместрах беременности допускается, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При одновременном применении препарата Фламакс® и варфарина или препаратов лития пациенты должны находиться под строгим наблюдением врача.

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с язвенными заболеваниями ЖКТ в анамнезе, почечной или печеночной недостаточностью, а также получающим кумариновые антикоагулянты.

Как и остальные препараты данной группы, может маскировать симптомы инфекционных заболеваний.

Во время лечения необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени и почек.

При необходимости определения 17-кетостероидов препарат следует отменить за 48 ч до исследования.

При нарушении функции печени, почек необходимо снижение дозы и тщательное наблюдение.

Для снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным коротким курсом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не описаны.

Симптомы: возможно появление головокружения, рвоты, головной боли, одышки, болей в животе, кровотечений, нарушений функции печени и почек.

Лечение: проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фламакс® можно сочетать с анальгетиками центрального действия; можно смешивать с морфином в одном флаконе. Не следует смешивать в одном флаконе с трамадолом из-за выпадения осадка.

Парентеральное введение препарата Фламакс® можно сочетать с применением пероральных форм (таблетки, капсулы) или ректальных суппозиториев, при этом суммарная суточная доза может быть увеличена до 300 мг или уменьшена до 100 мг в зависимости от характера заболевания и состояния пациента.

При одновременном применении препарата Фламакс® и "петлевых" диуретиков нефротоксическое действие обоих препаратов усиливается.

Кетопрофен снижает эффективность урикозурических препаратов.

Усиливает действие антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, этанола, побочные эффекты глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов, эстрогенов; снижает эффективность антигипертензивных препаратов и диуретиков.

Одновременное применение с другими НПВС, ГКС, этанолом, кортикотропином может привести к образованию язв и развитию желудочно-кишечных кровотечений, к увеличению риска развития нарушений функций почек.

Одновременное применение с пероральными антикоагулянтами, гепарином, тромболитиками, антиагрегантами, цефоперазоном, цефамандолом и цефотетаном повышает риск развития кровотечений.

Кетопрофен усиливает гипогликемическое действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов (необходим перерасчет дозы).

Индукторы ферментов микросомального окисления в печени (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты) увеличивают продукцию гидроксилированных активных метаболитов.

Одновременное применение с вальпроатом натрия приводит к снижению агрегации тромбоцитов.

Кетопрофен повышает концентрацию в плазме верапамила и нифедипина, препаратов лития, метотрексата.

Антациды и колестирамин снижают абсорбцию кетопрофена.

Миелотоксические лекарственные препараты усиливают проявления гематотоксичности препарата.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 5 лет. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

ФЛУДАРАБИН-АКТАВИС (FLUDARABINE-ACTAVIS)

FLUDARABINE PHOSPHATE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для в/в введения в виде пористой массы от белого до почти белого цвета.

1 фл.

флударабина фосфат .... 50 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 50 мг, натрия гидроксида (1Н раствор) – до значения pH 7.7.

100 мг – флаконы стеклянные (1) – пачки картонные.

ФЛУДАРАБИН-ТЕВА (FLUDARABIN-TEVA)

FLUDARABINE PHOSPHATE

зарегистрировано
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd. (Израиль)
произведено
PHARMACHEMIE B.V. (Нидерланды)
упаковано
МЦ ЭЛЛАРА ООО (Россия) или ЭЛЛАРА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Концентрат для приготовления раствора для в/в введения в виде прозрачного бесцветного или с коричневато-желтым оттенком раствора.

1 мл

флударабина фосфат .... 25 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 25 мг, натрия гидроксид – 3.3 мг, вода д/и – q.s. до 1 мл.

2 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Комплект №2: пачка картонная, элементы устройства к инфузионным системам и шприцам для разведения и введения лекарственных препаратов "Тевадаптор" (адаптер к флакону, адаптер к шприцу, адаптер для введения шприца, инструкция по применению устройства) в коробке картонной с уплотнителем из картона или без него и с контролем первого вскрытия.

50 мг
2 мл
Флударабин-Тева
флударабин
концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения, 25 мг/мл
Комплект №2
Стерильно
Для внутривенного введения
TEVA

ФЛУКОНАЗОЛ САНДОЗ® (FLUCONAZOLE SANDOZ)

FLUCONAZOLE

зарегистрировано
SANDOZ d.d. (Словения)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** с крышкой голубого цвета, корпусом белого цвета, с надписью "FC 50" черного цвета; содержимое капсул – порошок белого цвета, без запаха.

1 капс.

флуконазол .... 50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48.75 мг, крахмал кукурузный – 16.7 мг, магния стеарат – 1.05 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.125 мг, натрия лаурилсульфат – 0.125 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид – 1.33 мг, краситель индиго кармин FD&C голубой 2 – 0.0167 мг, желатин – 36.653 мг.

Состав чернил для маркировки капсул: краситель железа (III) оксид желтый (E172).

1 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.

✧ ***Капсулы*** с крышкой синего цвета, корпусом белого цвета, с надписью "FC 100" черного цвета; содержимое капсул – порошок белого цвета, без запаха.

1 капс.

флуконазол .... 100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 97.5 мг, крахмал кукурузный – 33.4 мг, магния стеарат – 2.1 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.25 мг, натрия лаурилсульфат – 0.25 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид – 1.83 мг, краситель индиго кармин FD&C голубой 2 – 0.0813 мг, желатин – 59.089 мг.

Состав чернил для маркировки капсул: краситель железа (III) оксид желтый (E172).

1 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.

✧ ***Капсулы*** с крышкой и корпусом белого цвета и надписью "FC 150" черного цвета; содержимое капсул – порошок белого цвета, без запаха.

1 капс.

флуконазол .... 150 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 146.25 мг, крахмал кукурузный – 50.1 мг, магния стеарат – 3.15 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.375 мг, натрия лаурилсульфат – 0.375 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид – 1.52 мг, желатин – 74.48 мг.

Состав чернил для маркировки капсул: краситель железа (III) оксид желтый (E172).

1 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.

✧ ***Капсулы*** с крышкой фиолетового цвета, корпусом белого цвета и надписью "FC 200" черного цвета; содержимое капсул – порошок белого цвета без запаха.

1 капс.

флуконазол .... 200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 195 мг, крахмал кукурузный – 66.8 мг, магния стеарат – 4.2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.5 мг, натрия лаурилсульфат – 0.5 мг.

Состав оболочки капсул: титана диоксид – 2.88 мг, краситель индиго кармин FD&C голубой 2 – 0.0845 мг, краситель пунцовый (Понса 4R) – 0.144 мг, желатин – 92.892 мг.

Состав чернил для маркировки капсул: краситель железа (III) оксид желтый (E172).

1 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1, 2, 5) – пачки картонные.

ФЛУТАМИД (FLUTAMIDE)

FLUTAMIDE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
S.C. SINDAN-PHARMA S.R.L. (Румыния)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки бледно-желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

1 таб.

флутамид .... 250 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 150 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 50 мг, крахмал кукурузный – 30 мг, натрия лаурилсульфат – 10 мг, кремния диоксид коллоидный – 5 мг, магния стеарат – 5 мг.

90 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

☆ФЛЮКСУМ® (FLUXUM®)

PARNAPARIN SODIUM

зарегистрировано и произведено
ALFA WASSERMANN S.p.A. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

0.3 мл

парнапарин натрия .... 3200 анти-Ха МЕ

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 0.3 мл.

0.3 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглами – блистеры (3) – пачки картонные.

Раствор для п/к введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

0.4 мл

парнапарин натрия .... 4250 анти-Ха МЕ

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 0.4 мл.

0.4 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглами – блистеры (3) – пачки картонные.

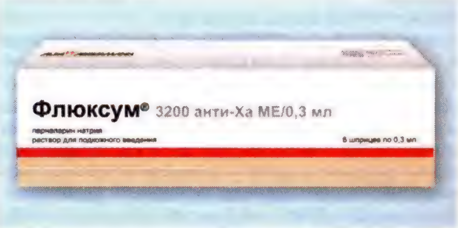
Раствор для п/к введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета.

0.6 мл

парнапарин натрия .... 6400 анти-Ха МЕ

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 0.6 мл.

0.6 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглами – блистеры (3) – пачки картонные.


Флюксум® 3200 анти-Ха МЕ/0,3 мл
парнапарин натрия
раствор для подкожного введения
6 шприцев по 0,3 мл

Флюксум® 4250 анти-Ха МЕ/0,4 мл
парнапарин натрия
раствор для подкожного введения
6 шприцев по 0,4 мл

Флюксум®
6400 анти-Ха МЕ/0.6 мл
парнапарин натрия
раствор для подкожного введения
6 шприцев по 0.6 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт прямого действия. Флюксум® содержит действующее вещество парнапарин натрия – низкомолекулярный гликозаминогликан с молекулярной массой от 4000 до 6000 Да (средняя молекулярная масса около 5000 Да), который получают в процессе деполимеризации гепарина, выделенного из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи.

Парнапарин натрия обладает антитромботическим действием. In vitro и in vivo он подавляет в значительной степени фактор Ха, оказывает небольшое влияние на фактор IIa и на АЧТВ. Антитромботическая активность (анти-Ха) препарата превосходит антикоагуляционную (анти-IIa). Так, отношение анти-Ха/анти-IIa активности от 1.5 до 3 (в сравнении с гепарином, для которого это соотношение равно 1). Парнапарин натрия не обладает проагрегантным тромбоцитарным действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение, метаболизм, выведение

Фармакокинетика парнапарина натрия линейная в интервале доз от 3200 анти-Ха МЕ до 12 800 анти-Ха МЕ. Биодоступность, которую оценивают по анти-Ха активности, близка к 100%.

После п/к введения разовой дозы максимальная анти-Ха активность в плазме достигается через 2-3 ч. Затем наблюдается снижение активности, которая, через 12 ч после введения препарата все еще определяется. При повторном введении устойчивое состояние фармакокинетики наблюдается на 3 день при применении препарата в дозе 3200 анти-Ха МЕ 2 раза/сут и на 4 день при применении в дозе 6400 анти-Ха МЕ 1 раз/сут.

AUC имеет линейную зависимость от дозы. При п/к введении фармакокинетический профиль анти-Ха активности более благоприятен по сравнению с профилем при в/в введении, поскольку характеризуется более плавной кривой с наличием меньшего числа пиков и более медленным снижением активности.

В печени парнапарин натрия метаболизируется до неактивных соединений и выводится из организма почками. $T_{1/2}$ составляет около 6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- тромбоз глубоких вен;
- посттромбофлебитический синдром;
- хроническая венозная недостаточность;
- острый тромбофлебит поверхностных вен;
- варикофлебит;
- профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ) при общехирургических и ортопедических операциях, а также у пациентов с высоким риском развития тромбоза глубоких вен.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят п/к в область живота, в толщу кожной складки. Иглу следует располагать перпендикулярно складке, между большим и указательным пальцами. Кожную складку следует удерживать до конца инъекции. Место инъекции необходимо менять.

Флюксум® нельзя вводить в/м.

Для *профилактики ТГВ в общей хирургии* применяют 0.3 мл (3200 анти-Ха МЕ) за 2 ч до операции. Затем 1 раз/сут в течение не менее 7 дней.

Для *профилактики ТГВ в ортопедической хирургии и у пациентов с повышенным риском ТГВ* применяют по 0.4 мл (4250 анти-Ха МЕ) за 12 ч до и через 12 ч после операции, затем – 1 раз/сут в течение послеоперационного периода, не менее 10 дней.

Для *лечения ТГВ* – 0.6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут в течение не менее 7-10 дней. При необходимости лечение можно начать с медленного инфузионного введения 1.2 мл (12 800 анти-Ха МЕ) в течение 3-5 дней. После купирования острой фазы заболевания рекомендуется продолжить п/к введение препарата в дозе 0.6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0.4 мл (4250 анти-Ха МЕ) в течение 10-20 дней.

При *посттромбофлебитическом синдроме и хронической венозной недостаточности* – 0.6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0.4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0.3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания 1 раз/сут в течение не менее 30 дней.

При *остром тромбофлебите поверхностных вен, варикофлебите* – 0.6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0.4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0.3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания 1 раз/сут в течение не менее 20 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иногда наблюдаются случаи тромбоцитопении, аллергические реакции, гематома и некроз кожи в месте инъекции. Некрозу кожи может предшествовать пурпура или эритематозные болезненные очаги с или без общих симптомов. Может наблюдаться повышение активности печеночных трансаминаз. В единичных случаях встречается спинномозговая или эпидуральная гематома, связанная с профилактическим применением препарата во время спинномозговой, эпидуральной и люмбальной пункции. Гематома вызывает различной степени тяжести неврологические нарушения, включая стойкий или необратимый паралич.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- проведение регионарной анестезии у пациентов, получающих Флюксум® с лечебной целью;
- состояния или заболевания, осложненные кровотечением, а также повышенный риск кровотечения или предрасположенность к кровотечениям при нарушениях гемостаза (за исключением коагулопатии потребления, не обусловленной гепарином), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ в период обострения, ангиодисплазии, хориоретинопатии, геморрагическом инсульте;
- тромбоцитопения, индуцированная парнапарином натрия, в т.ч. в анамнезе;
- острый бактериальный эндокардит (за исключением эндокардита протеза);
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (АД >180/100 мм рт.ст.);
- тяжелая черепно-мозговая травма (в послеоперационном периоде);
- одновременное применение с салицилатами и другими НПВС, антиагрегантными лекарственными препаратами (клопидогрел, дипиридамол), сульфинпиразоном и сочетание тиклопидина с парнапарином натрия в высоких дозах;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- гиперчувствительность к парнапарину или другим компонентам препарата, к гепарину и продуктам из свинины.

С осторожностью: почечная и печеночная недостаточность; легкая и умеренная артериальная гипертензия; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в анамнезе; другие заболевания/состояния в анамнезе, которые могут осложниться кровотечением; гепарининдуцированная тромбоцитопения и тромбоцитопения, обусловленная другими низкомолекулярными гепаринами, в т.ч. в анамнезе; хориоретинопатия в анамнезе; заболевания головного и спинного мозга в послеоперационном периоде; одновременное применение с непрямыми антикоагулянтами, системными ГКС, декстраном (для парентерального применения); сочетание парнапарина натрия в низких дозах с тиклопидином.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Убедительных данных о проникновении через плацентарный барьер и выделении парнапарина с грудным молоком нет.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не выявлено тератогенного и эмбриотоксического действия парнапарина натрия.

Поскольку полностью нельзя исключить риск токсического влияния парнапарина натрия на плод, при беременности препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача.

При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Тромбоцитопения, индуцированная гепарином

Известно, что Флюксум®, как и другие низкомолекулярные гепарины, может вызвать тромбоцитопению. Гепарининдуцированная тромбоцитопения обычно развивается через 4-10 дней от начала лечения или раньше при повторных случаях. У 10-20% пациентов встречается ранняя легкая тромбоцитопения (тромбоцитов >100 000/мкл), которая может сохраниться или регрессировать при продолжении лечения. В результате образования антител к комплексу гепарин/тромбоцитарный фактор 4 в некоторых случаях может развиться более тяжелая иммунная форма, гепарининдуцированная тромбоцитопения II типа, с последующим тромбообразованием и тромбоэмболией артерий головного мозга, легких, нижних конечностей, нередко с летальным исходом. В период лечения Флюксумом пациентов необходимо тщательно наблюдать. При длительном лечении число тромбоцитов следует определять перед началом терапии Флюксумом и 2 раза в неделю в течение первого месяца, затем мониторинг числа тромбоцитов может быть более редким. С особой осторожностью следует назначать Флюксум® пациентам, в анамнезе которых есть сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином или другим низкомолекулярным гепарином, подсчет числа тромбоцитов у них необходимо производить каждый день. Если тромбоцитопения возникает во время лечения гепарином, то альтернативным методом лечения может быть терапия низкомолекулярными гепаринами. При этом число тромбоцитов следует определять ежедневно и, если тромбоцитопения сохраняется, то низкомолекулярный гепарин нужно отменить как можно раньше. При тромбоцитопении <100 000/мкл, при возникновении и прогрессировании тромбоза Флюксум® необходимо отменить и перевести пациента на альтернативную антикоагулянтную терапию. Перевод на терапию пероральными антикоагулянтами в таких случаях не рекомендуется, т.к. это может привести к прогрессированию тромбоза.

При подозрении на гепарининдуцированную тромбоцитопению тесты на агрегацию тромбоцитов in vitro не имеют большого диагностического значения, необходима консультация специалистов.

Спинальная/эпидуральная анестезия

Проведение спинальной или эпидуральной анестезии, спинально-эпидуральной аналгезии или люмбальной пункции на фоне профилактического применения Флюксума, как и других низкомолекулярных гепаринов, может осложниться спинальной или эпидуральной гематомой с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск этих осложнений возрастает при использовании эпидуральных катетеров, при одновременном применении НПВС, антиагрегантных лекарственных средств или антикоагулянтов, при травме или повторных спинальных пункциях, наличии исходных нарушений гемостаза или у пациентов пожилого возраста. При необходимости проведения анестезии/аналгезии подобного типа на фоне профилактического применения Флюксума следует тщательно проверять наличие указанных факторов риска перед подобными вмешательствами.

Обычно спинальные катетеры устанавливают не ранее чем через 8-12 ч после последнего введения профилактической дозы низкомолекулярного гепарина. Не следует вводить Флюксум® за 2-4 ч до и после установления/удаления катетера. Инъекцию следует отложить или отменить, если аспирируется кровь из спинального канала при проведении спинальной или эпидуральной анестезии. Катетер следует удалить как можно позже (через 8-12 ч) после последнего профилактического введения Флюксума.

Следует уделять особое внимание пациентам, которые получали Флюксум® до или после проведения эпидуральной или спинальной анестезии, проверяя наличие неврологических симптомов, таких как боль в пояснице, чувствительные и двигательные расстройства (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушение функции кишечника или мочевого пузыря. Пациентов следует информировать о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении указанных симптомов. При подозрении на эпидуральную или спинальную гематому требуется немедленная диагностика и лечение, включая декомпрессию спинного мозга.

Низкомолекулярные гепарины отличаются друг от друга по молекулярной массе и специфической активности, дозам, поэтому не рекомендуется чередовать применение Флюксума с другими низкомолекулярными гепаринами в процессе лечения.

При развитии некроза кожи лечение Флюксумом необходимо прервать.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Флюксум® не оказывает влияние на способность управлять автотранспортом и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при случайной передозировке может развиться кровотечение, которое не наблюдается при применении препарата в терапевтических дозах.

Лечение: для нейтрализации действия препарата необходимо ввести в/в протамина сульфат из расчета 0.6 мл протамина сульфата на 0.1 мл Флюксума.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нерекомендованные комбинации

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой, другими салицилатами, НПВС повышен риск кровотечения из-за антитромбоцитарного действия и повреждающего влияния на слизистую оболочку ЖКТ этих препаратов.

При одновременном применении с тиклопидином повышен риск кровотечения вследствие антитромбоцитарного действия. Противопоказано совместное применение с парнапарином натрия в высоких дозах. При применении вместе с парнапарином натрия в низких профилактических дозах необходимо тщательное клиническое наблюдение и контроль показателей свертывания.

При применении вместе с другими антиагрегантными лекарственными средствами (например, клопидогрел, дипиридамол) повышен риск кровотечения.

Повышен риск кровотечения при одновременном применении с сульфинпиразоном.

Комбинации, при которых следует соблюдать осторожность

При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами возможно усиление антикоагулянтного действия. При замене парнапарина натрия пероральными антикоагулянтами необходимо тщательное наблюдение за пациентом. Чтобы оценить влияние этих препаратов на гемостаз, анализ крови следует проводить перед назначением парнапарина натрия.

Повышен риск кровотечения при применении ГКС в высоких дозах более 10 дней из-за повреждения слизистой оболочки ЖКТ и прямого воздействия на стенку сосудов. Применение парнапарина натрия одновременно с ГКС необходимо обосновать и проводить эту терапию под наблюдением врача.

При одновременном применении с декстраном (для парентерального применения) возрастает риск кровотечения из-за антитромбоцитарного действия. При такой комбинации необходима коррекция дозы парнапарина натрия, чтобы снижение показателей свертывания крови происходило не более чем в 1.5 раза.

Эффект парнапарина натрия снижается при одновременном применении с аскорбиновой кислотой, антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами, пенициллином (для в/в введения), тетрациклином, производными фенотиазина.

Несовместимость

Флюксум® – кислый полисахарид, который образует нерастворимые комплексы с основаниями. По этой причине раствор парнапарина натрия несовместим с растворами витамина K, витаминов группы B, гидрокортизона, гиалуронидазы, кальция глюконата, четвертичных аммониевых оснований, хлорамфеникола, тетрациклина и аминогликозидов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

АЛЬФА ВАССЕРМАНН ООО
115114 Москва, Дербеневская наб. 11
корп. А, сектор 2, эт. 2
Тел.: (495) 913-68-39

ФОЗИКАРД (FOSICARD)

FOSINOPRIL

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP PTC ehf. (Исландия)
произведено
ACTAVIS hf. (Исландия)
или FHI ZDRAVLJE AD LESKOVAC (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с маркировкой "FL 5".

	1 таб.
фозиноприл натрия	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 59 мг, натрия кроскармеллоза – 2 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500) – 12 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, глицерил дибегенат – 2 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с маркировкой "FL 10".

	1 таб.
фозиноприл натрия	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 118 мг, натрия кроскармеллоза – 4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500) – 24 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40 мг, глицерил дибегенат – 4 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с маркировкой "FL 20".

	1 таб.
фозиноприл натрия	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 108 мг, натрия кроскармеллоза – 4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный (крахмал 1500) – 24 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40 мг, глицерил дибегенат – 4 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФОЗИКАРД Н (FOSICARD H)

FOSINOPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
ACTAVIS hf. (Исландия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки светло-оранжевого цвета, круглые, плоские, с гравировкой "FH" с одной стороны, допускается наличие мраморности.

	1 таб.
фозиноприл натрия	20 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 101.5 мг, смесь пигментов PB-23601 (титана диоксид – 4.92 мг, лактозы моногидрат – 0.6 мг, краситель железа оксид желтый – 0.36 мг, краситель железа оксид красный – 0.12 мг) – 6 мг, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500) – 25 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, лактозы моногидрат (таблеттоза 80) – 120 мг, глицерил дибегенат – 6 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

☆ФОКУСИН® (FOKUSIN®)

TAMSULOSIN

зарегистрировано
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)
произведено
ZENTIVA a.s. (Словацкая Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы с модифицированным высвобождением твердые желатиновые, размер №1, корпус и крышечка темно-синего цвета, прозрачные; содержимое капсул – микропеллеты белого или почти белого цвета.

	1 капс.
тамсулозина гидрохлорид	400 мкг

Вспомогательные вещества: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) 30% дисперсия – 74.9 мг (в форме твердого вещества)*, целлюлоза микрокристаллическая – 257.1 мг, дибутилсебакат – 8.4 мг, полисорбат 80 – 500 мкг, кремния диоксид коллоидный – 3.7 мг, тальк – 300 мкг.

Состав оболочки капсулы: краситель азорубин – 0.2%, краситель синий патентованный – 0.12%, желатин – до 100%.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

* для одной капсулы используется 30% дисперсия сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) в количестве 249.67 мг, которое соответствует 74.9 мг в форме твердого вещества.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор α_1-адренорецепторов. Избирательно и конкурентно блокирует постсинаптические α_1- адренорецепторы гладкой мускулатуре предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры и Н-адренорецепторы мочевого пузыря, что приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части уретры, улучшению функции детрузора, уменьшению симптомов обструкции и раздражения, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Фокусин®
Тамсулозин
Капсулы с модифицированным высвобождением 0,4 мг
30 капсул
ZENTIVA

Как правило, терапевтический эффект развивается через 2 недели после начала применения препарата, хотя у ряда пациентов уменьшение выраженности симптомов отмечается после приема первой дозы.

Способность тамсулозина воздействовать на α-адренорецепторы в 20 раз превосходит его способность взаимодействовать с Н-адренорецепторами, которые расположены в гладких мышцах сосудов. Благодаря такой высокой селективности препарат не вызывает какого-либо клинически значимого снижения системного АД как у пациентов с артериальной гипертензией, так и у пациентов с нормальным исходным АД.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь тамсулозин быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность препарата – около 100%.

После однократного приема препарата Фокусин® внутрь в дозе 400 мкг C_{max} активного вещества в плазме достигается через 6 ч.

Распределение

Через 5 дней курсового приема значения C_{max} активного вещества в плазме крови на 60-70% выше, чем C_{max} после однократного приема препарата.

Связывание с белками плазмы – 99%. V_d тамсулозина незначительный (приблизительно 0.2 л/кг).

Метаболизм

Тамсулозин не подвергается эффекту "первого прохождения" и медленно биотрансформируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов, сохраняющих высокую селективность к α-адренорецепторам. Большая часть активного вещества присутствует в крови в неизмененном виде.

Выведение

Тамсулозин выводится почками, 9% дозы выводится в неизмененном виде.

$T_{1/2}$ тамсулозина при однократном приеме – 10 ч, после многократного приема – 13 ч, конечный $T_{1/2}$ – 22 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение функциональных расстройств при доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь в дозе 400 мкг (1 капс.)/сут.

Капсулы следует принимать после первого приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды.

Фокусин может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с ингибиторами 5α-редуктазы (финастерид, дутастерид).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота нежелательных реакций представлена в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA): очень часто (>10%), часто (≥1%, <10%), нечасто (≥0.1%, <1%), редко (≥0.01%, <0.1%), очень редко (<0.01%), частота неизвестна (определить частоту встречаемости по имеющимся данным не представляется возможным).

Со стороны иммунной системы: очень редко – реакции гиперчувствительности.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – головная боль; редко – синкопальные состояния; частота неизвестна – нарушение сна (сонливость или бессонница).

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – нечеткость зрения, нарушение зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия; частота неизвестна – тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – ринит; частота неизвестна – носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, запор или диарея; частота неизвестна – сухость во рту.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна – многоформная эритема, эксфолиативный дерматит.

Со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – приапизм; частота неизвестна – нарушения эякуляции (в т.ч. ретроградная эякуляция), снижение либидо.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь, зуд, крапивница; редко – ангионевротический отек.

Общие расстройства: нечасто – астенический синдром; частота неизвестна – боль в спине, боль в грудной клетке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ортостатическая гипотензия (в т.ч. в анамнезе);
- выраженная печеночная недостаточность;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при хронической почечной недостаточности (КК менее 10 мл/мин), артериальной гипотензии (в т.ч. ортостатической), запланированной операции по поводу катаракты, при одновременном применении мощных и умеренно активных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, вориконазол).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Тамсулозин не предназначен для применения у женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала терапии препаратом Фокусин® необходимо исключить наличие других заболеваний, которые могут вызывать такие же симптомы, как и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Перед началом лечения и регулярно во время терапии должно проводиться обследование предстательной железы (пальцевое ректальное обследование, определение ПСА).

Как и при применении других α_1-адреноблокаторов, при лечении препаратом Фокусин® в отдельных случаях может наблюдаться снижение АД, которое может приводить к обморочному состоянию. Препарат Фокусин® следует применять с осторожностью у пациентов с предрасположенностью к ортостатической гипотензии.

При первых признаках ортостатической гипотензии (головокружение, слабость) пациента следует усадить или уложить.

При развитии ангионевротического отека, а также других иммунологических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, применение препарата следует немедленно прекратить. Пациент должен находиться под наблюдением врача до ликвидации данного патологического состояния; повторное назначение тамсулозина не допускается.

При проведении хирургических операций по поводу катаракты у некоторых пациентов, получавших тасмулозина гидрохлорид на момент операции и в прошлом, имело место развитие синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза (синдром узкого зрачка). Возникновение синдрома интраоперационной нестабильности радужной оболочки глаза может приводить к повышению риска осложнений со стороны органа зрения во время и после операции.

Тамсулозина гидрохлорид не следует применять в комбинации с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 у пациентов с фенотипом "медленного метаболизма" по изоферменту CYP2D6.

Тамсулозин не предназначен для применения у женщин.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В случае возникновения головокружения необходимо воздержаться от управления автотранспортом и выполнения других потенциально опасных видов деятельности.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД.

Лечение: проведение кардиотропной терапии, общей поддерживающей терапии, контроль функции почек, введение объемозамещающих растворов или сосудосуживающих препаратов. Для предотвращения дальнейшей абсорбции тамсулозина возможно промывание желудка, прием активированного угля или осмотического слабительного.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение тамсулозина с другими α_1-адреноблокаторами может привести к снижению АД.

Диклофенак и непрямые антикоагулянты (варфарин) несколько увеличивают скорость выведения тамсулозина.

Циметидин повышает концентрацию тамсулозина в плазме, а фуросемид – снижает (существенного клинического значения не имеет).

При одновременном применении тамсулозина с атенололом, эналаприлом или теофиллином признаки лекарственного взаимодействия отсутствовали.

В условиях in vitro введение диазепама, пропранолола, трихлорметиазида, хлормадинона, амитриптилина, диклофенака, глибенкламида, симвастатина и варфарина не приводило к изменению свободной фракции тамсулозина в плазме крови. Тамсулозин также не оказывал влияния на свободные фракции диазепама, пропранолола, трихлорметиазида и хлормадинона.

Одновременное применение тамсулозина и мощных ингибиторов CYP3A4 может вызывать повышение системной экспозиции тамсулозина. Одновременное применение тамсулозина с кетоконазолом (мощным ингибитором изофермента CYP3A4) приводило к возрастанию показателей AUC и C_{max} тамсулозина в 2.8 раза и 2.2 раза, соответственно.

Тамсулозин не следует применять в комбинации с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 у пациентов с фенотипом "медленного метаболизма" по изоферменту CYP2D6.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении тамсулозина с мощными и умеренно активными ингибиторами изофермента CYP3A4.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Специальных условий хранения не требуется. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЗЕНТИВА
125009 Москва, Тверская ул. 22
Бизнес-Центр "Саммит", эт. 5
Тел.: (495) 721-16-66; Факс: (495) 721-16-69

ФОЛАЦИН (FOLACIN)

FOLIC ACID

зарегистрировано и произведено
JADRAN Galenski Laboratorij d.d. (Хорватия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** плоскоцилиндрические, желтого цвета с незначительной мраморностью, допускается наличие вкраплений оранжевого цвета, с фаской и риской на одной стороне, без запаха.

	1 таб.
фолиевая кислота	5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

таблетки 5 мг
ФОЛАЦИН
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА
30 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Витаминный препарат. Фолиевая кислота в организме преобразуется в тетрагидрофолиевую кислоту, в качестве кофермента, участвующую в различных метаболических процессах, и необходимую для нормального созревания мегалобластов и образования нормобластов. При дефиците фолиевой кислоты развивается мегалобластный тип кроветворения. Препарат стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот (в т.ч. метионина, серина, глицина), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, в обмене холина, гистидина. При беременности выполняет защитную функцию по отношению к действию тератогенных и повреждающих плод факторов. Способствует нормальному созреванию и функционированию плаценты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь фолиевая кислота, соединяясь в желудке с внутренним фактором Кастла (специфическим гликопротеином), хорошо и полностью всасывается в ЖКТ. C_{max} в крови достигается через 30-60 мин.

Распределение и метаболизм

Почти полностью связывается с белками плазмы. Депонируется и метаболизируется в печени с образованием тетрагидрофолиевой кислоты (в присутствии аскорбиновой кислоты под действием фермента дигидрофолатредуктазы). Проникает через ГЭБ и плаценту, выделяется с грудным молоком.

Выведение

Выводится почками как в неизмененном виде (если принятая доза значительно превышает суточную потребность), так и в виде метаболитов. Выводится с помощью гемодиализа. 5 мг принятой внутрь фолиевой кислоты выводится из организма через 5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение и профилактика дефицита фолиевой кислоты на фоне несбалансированного или неполноценного питания;
- лечение и профилактика анемий на фоне дефицита фолиевой кислоты (макроцитарная гиперхромная анемия, анемия и лейкопения, вызванные лекарственными средствами и ионизирующей радиацией, мегалобластная анемия, пострезекционная анемия, сидеробластная анемия у пациентов пожилого возраста, анемии, связанные с болезнями тонкой кишки, спру и синдромом мальабсорбции);
- лечение и профилактика анемий при беременности и в период лактации (грудного вскармливания);
- при беременности для профилактики развития дефектов нервной трубки у плода;
- продолжительное лечение антагонистами фолиевой кислоты (метотрексат, комбинация сульфаметаксазол/триметоприм), противосудорожными препаратами (фенитоин, примидон, фенобарбитал).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь.

Для *лечения мегалобластной анемии, обусловленной дефицитом фолиевой кислоты,* назначают по 5 мг/сут в течение 4 мес, для *профилактики* – по 2.5 мг/сут.

Для *профилактики и лечения макроцитарной анемии при мальабсорбции, воспалительных заболеваниях кишечника и несбалансированном или неполноценном питании* – по 15 мг/сут, *пациентам с заболеванием спру* – по 5-15 мг/сут.

Для *профилактики развития у плода дефектов нервной трубки* – по 2.5 мг/сут в течение 4 недель до предполагаемой беременности. Прием продолжают в течение I триместра беременности.

Более высокие поддерживающие дозы могут назначаться пациентам с *алкоголизмом, а также пациентам с хроническими инфекциями и принимающим противосудорожные препараты.*

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, вздутие живота, горечь во рту.

Аллергические реакции: кожные высыпания, зуд, эритема, бронхоспазм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- пернициозная анемия;
- злокачественные новообразования;
- дефицит кобаламина;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат применяется по показаниям при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты, находящиеся на гемодиализе, нуждаются в повышенных количествах фолиевой кислоты.

При длительном применении фолиевой кислоты, особенно в высоких дозах, возможно снижение концентрации в крови витамина B_{12} (цианокобаламина).

Длительное применение препарата рекомендуется комбинировать с приемом витамина B_{12} (цианокобаламина).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке Фолацина не предоставлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с хлорамфениколом, неомицином, полимиксинами, тетрациклинами всасывание фолиевой кислоты уменьшается.

При одновременном применении фолиевая кислота уменьшает эффекты контрацептивов для приема внутрь, этанола, сульфасалазина, циклосерина, глютетимида, метотрексата, фенитоина, примидина, хлорамфеникола.

Применение фолиевой кислоты может снизить плазменный уровень фенобарбитала, фенитоина или примидона и вызвать эпилептический припадок.

Снижение или изменение абсорбции могут появиться при одновременном применении колестирамина и фолиевой кислоты, поэтому, фолиевую кислоту следует принимать за 1 ч до или через 4-6 ч после приема колестирамина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ЯДРАН Галенский Лабораторий АО
Представительство в России
119330 Москва
Ломоносовский пр-т 38, оф. 3, 30
Тел./Факс: (495) 970-18-82; 970-18-83

ФОРАДИЛ (FORADIL)

FORMOTEROL

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)
или NOVARTIS FARMACEUTICA S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы с порошком для ингаляций прозрачные бесцветные, размер №3, с маркировкой "CG" на крышечке и "FXF" на корпусе или "CG" на корпусе и "FXF" на крышечке черными чернилами; содержимое капсул – легко сыпучий порошок белого цвета.

	1 капс.
формотерола фумарата дигидрат	12 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза – до 25 мг.

10 шт. – блистеры (3) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (6) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

ФОРАДИЛ КОМБИ (FORADIL® COMBI)

FORMOTEROL, BUDESONIDE

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS FARMACEUTICA S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Набор капсул с порошком для ингаляций.

Капсулы с порошком для ингаляций прозрачные бесцветные, размер №3, с маркировкой "CG" на крышечке и "FXF" на корпусе или "CG" на корпусе и "FXF" на крышечке черными чернилами; содержимое капсул – легко сыпучий порошок белого цвета.

	1 капс.
формотерола фумарата дигидрат	12 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – до 25 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин 100% – 49 мг.

Капсулы с порошком для ингаляций твердые желатиновые, размер №3, с крышечкой светло-розового цвета и бесцветным прозрачным корпусом, с нанесенным изображением и надписью "BUDE 200", содержимое капсул – порошок белого цвета.

	1 капс.
будесонид	200 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 24.77 мг.

Состав оболочки крышечки капсулы: железа оксид красный (Е172) – 0.086%, титана диоксид (Е171) – 2%, вода – 15%, желатин – 83%.

Состав оболочки корпуса капсулы: вода – 14.5%, желатин – 85.5%.

40 шт. (10 шт. с формотеролом в 3 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 1 блистере) – блистеры (4) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

60 шт. (10 шт. с формотеролом в 3 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 3 блистерах) – блистеры (6) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

90 шт. (10 шт. с формотеролом в 3 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 6 блистерах) – блистеры (9) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

150 шт. (10 шт. с формотеролом в 3 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 12 блистерах) – блистеры (15) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

70 шт. (10 шт. с формотеролом в 6 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 1 блистере) – блистеры (7) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

90 шт. (10 шт. с формотеролом в 6 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 3 блистерах) – блистеры (9) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

120 шт. (10 шт. с формотеролом в 6 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 6 блистерах) – блистеры (12) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

180 шт. (10 шт. с формотеролом в 6 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 12 блистерах) – блистеры (18) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

Набор капсул с порошком для ингаляций.

Капсулы с порошком для ингаляций прозрачные бесцветные, размер №3, с маркировкой "CG" на крышечке и "FXF" на корпусе или "CG" на корпусе и "FXF" на крышечке черными чернилами; содержимое капсул – легко сыпучий порошок белого цвета.

	1 капс.
формотерола фумарата дигидрат	12 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – до 25 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин 100% – 49 мг.

Капсулы с порошком для ингаляций твердые желатиновые, размер №3, с крышечкой розового цвета и бесцветным прозрачным корпусом, с нанесенным изображением и надписью "BUDE 400", содержимое капсул – порошок белого цвета.

	1 капс.
будесонид	400 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 24.54 мг.

Состав оболочки крышечки капсулы: железа оксид красный (Е172) – 0.12%, железа оксид черный (Е172) – 0.075%, краситель пунцовый (понсо 4R) – 0.04%, титана диоксид (Е171) – 2.46%, вода – 14.5%, желатин – 82.8%.

Состав оболочки корпуса капсулы: вода – 14.5%, желатин – 85.5%.

40 шт. (10 шт. с формотеролом в 3 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 1 блистере) – блистеры (4) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

60 шт. (10 шт. с формотеролом в 3 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 3 блистерах) – блистеры (6) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

90 шт. (10 шт. с формотеролом в 3 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 6 блистерах) – блистеры (9) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

150 шт. (10 шт. с формотеролом в 3 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 12 блистерах) – блистеры (15) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

70 шт. (10 шт. с формотеролом в 6 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 1 блистере) – блистеры (7) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

90 шт. (10 шт. с формотеролом в 6 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 3 блистерах) – блистеры (9) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

120 шт. (10 шт. с формотеролом в 6 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 6 блистерах) – блистеры (12) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

180 шт. (10 шт. с формотеролом в 6 блистерах и 10 шт. с будесонидом в 12 блистерах) – блистеры (18) в комплекте с устройством для ингаляций (аэролайзером) – пачки картонные.

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

☆ФОРЛАКС® (FORLAX®) для детей

MACROGOL

зарегистрировано
IPSEN PHARMA (Франция)
произведено
BEAUFOUR IPSEN INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Порошок для приготовления раствора для приема внутрь (для детей)*** белого или почти белого цвета, с запахом апельсина и грейпфрута, легко растворимый в воде с образованием белого полупрозрачного раствора.

	1 пак.
макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)	4 г

Вспомогательные вещества: отдушка с запахом апельсина и грейпфрута (масло апельсина, масло грейпфрута, сок апельсина концентрированный, цитраль, уксусный альдегид, линалол, этилбутират, α-терпинеол, октаналь, цис-3-гексенол, мальтодекстрин, акации камедь, сорбитол) – 60 мг, натрия сахаринат – 6.8 мг.

4.0668 г – пакетики однодозовые (20) – пачки картонные.

макрогол 4000
форлакс 4г
Для детей от 6 месяцев до 8 лет
порошок для приготовления раствора для приема внутрь (для детей)
20 пакетиков по 4,0668 г
Порошок для приготовления раствора для приема внутрь (для детей) 4,0668 г
IPSEN

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Осмотический слабительный препарат. Большая молекулярная масса макрогола 4000 обусловлена длинными линейными полимерами, которые удерживают молекулы воды посредством водородных связей. Благодаря этому после перорального приема препарата увеличивается объем кишечного содержимого. Объем неабсорбированной жидкости, которая находится в просвете кишечника, поддерживает слабительное действие раствора.

Слабительное действие препарата Форлакс® наступает через 24-48 ч после приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические данные подтверждают, что при приеме внутрь макрогол 4000 не подвергается ни желудочно-кишечной абсорбции, ни биотрансформации.

ПОКАЗАНИЯ

– симптоматическое лечение запоров у детей в возрасте от 6 месяцев до 8 лет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Детям в возрасте от 6 месяцев до 1 года назначают 1 пакетик/сут; **от 1 года до 4 лет** – 1-2 пакетика/сут; **от 4 до 8 лет** – 2-4 пакетика/сут.

Содержимое 1 пакетика следует растворить примерно в 50 мл воды и принимать внутрь утром (при дозе 1 пакетик/сут), либо утром и вечером (при дозе более 1 пакетика/сут).

Продолжительность лечения – не более 3 месяцев.

Медикаментозное лечение запоров целесообразно поддерживать диетой, богатой растительной клетчаткой, и адекватной физической активностью.

Если симптомы запора сохраняются более 3 месяцев, необходимо провести повторное расширенное диагностическое обследование.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100-<1/10), нечасто (≥1/1000-<1/100), редко (<1/1000), очень редко (≥1/10 000).

В основном нежелательные реакции носят легкий преходящий характер и чаще всего связаны с расстройствами ЖКТ.

Со стороны пищеварительной системы: часто – абдоминальная боль, диарея (может вызвать раздражение перианальной области); нечасто – тошнота, рвота, вздутие живота.

Опыт применения препарата в рутинной практике: частота, которая не может быть определена на основе имеющихся данных – крайне редкие случаи гиперчувствительности* в виде сыпи, крапивницы, отека Квинке.

* информация предоставлена на основе данных, собранных для всех препаратов, содержащих макрогол в различных дозировках.

Если любые из указанных побочных эффектов усугубляются или появляются любые другие побочные эффекты, пациент должен сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- серьезные воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- токсический мегаколон;
- перфорация или риск перфорации кишки;
- полная или частичная кишечная непроходимость, подозрение на кишечную непроходимость, симптоматический стеноз;
- боли в животе неясной этиологии;
- повышенная чувствительность к макроголу (полиэтиленгликолю) или другим компонентам препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала терапии следует исключить органические заболевания ЖКТ.

Лечение запоров с помощью лекарственных препаратов рекомендовано только как дополнение к здоровому образу жизни и диете, например: увеличение потребления жидкостей и клетчатки; адекватная физическая активность, которая способствует восстановлению моторики ЖКТ.

В случае развития диареи с особой осторожностью следует относиться к пациентам, предрасположенным к нарушениям водно-электролитного баланса (например, у пациентов с нарушением функции печени или почек, или пациентов, получающих диуретики); в таких случаях необходимо контролировать содержание электролитов.

Имеются сообщения о случаях аспирации при введении больших объемов полиэтиленгликоля с электролитами через назогастральный зонд. Дети, страдающие неврологическими расстройствами с нарушением глотания, подвержены риску аспирации.

Были зарегистрированы очень редкие случаи повышенной чувствительности (включающие сыпь, крапивницу, отек) при приеме препаратов, содержащих макрогол (полиэтиленгликоль). В исключительных случаях наблюдался анафилактический шок.

Форлакс® содержит сорбитол, поэтому препарат не следует применять у пациентов с врожденной непереносимостью фруктозы.

Форлакс® не содержит большого количества сахара или полиола, поэтому препарат можно назначать больным сахарным диабетом, а также пациентам, из рациона которых исключена галактоза.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможна диарея, которая прекращается при уменьшении дозы препарата или его отмене; интенсивная диарея или рвота могут вызвать нарушение водно-электролитного баланса, что потребует его коррекции; имеются сообщения о появлении воспаления и раздражения перианальной области и недержания кала в случаях применения полиэтиленгликоля в больших объемах (4-11 л) с целью очистки кишечника перед колоноскопией.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Форлакс® замедляет абсорбцию одновременно принимаемых лекарственных средств. Поэтому его рекомендуется назначать не ранее чем через 2 ч после приема других препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ИПСЕН ФАРМА
Московское представительство
109147 Москва, Таганская ул. 19
Тел.: (495) 258-54-00; Факс: (495) 258-54-01

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

☆ФОРЛАКС® (FORLAX®)

MACROGOL

зарегистрировано
IPSEN PHARMA (Франция)
произведено
BEAUFOUR IPSEN INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Порошок для приготовления раствора для приема внутрь*** белого или почти белого цвета, с запахом апельсина и грейпфрута; легко растворимый в воде с образованием белого полупрозрачного раствора.

	1 пак.
макрогол 4000	10 г

Вспомогательные вещества: ароматизатор апельсиново-грейпфрутовый (масло апельсина, масло грейпфрута, сок апельсина концентрированный, цитраль, уксусный альдегид, линалол, этилбутират, α-терпинеол, октаналь, цис-3-гексенол, мальтодекстрин, акации камедь, сорбитол (Е420), серы диоксид (Е220), бутилгидроксианизол (Е320)) – 0.15 г, натрия сахаринат – 0.017 г.

10.167 мг – пакеты бумажные ламинированные (10) – пачки картонные.

10.167 мг – пакеты бумажные ламинированные (20) – пачки картонные.

форлакс 10г
Макрогол 4000
Для детей от 8 лет / взрослых
10 пакетов
IPSEN

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Осмотический слабительный препарат. Большая молекулярная масса макрогола 4000 обусловлена длинными линейными полимерами, которые удерживают молекулы воды посредством водородных связей. Благодаря этому после перорального приема препарата увеличивается объем кишечного содержимого. Объем неабсорбированной жидкости, которая находится в просвете кишечника, поддерживает слабительное действие раствора.

Слабительное действие Форлакса наступает через 24-48 ч после приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические данные подтверждают, что при приеме внутрь макрогол 4000 не подвергается ни желудочно-кишечной абсорбции, ни биотрансформации.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение запоров у взрослых и детей в возрасте 8 лет и старше.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь, предпочтительно по 1-2 пакета 1 раз/сут утром или по 1 пакету 2 раза/сут – утром и вечером.

Ежедневную дозу корректируют в соответствии с клиническим эффектом.

Содержимое каждого пакета следует растворить в стакане воды непосредственно перед приемом.

Рекомендуемый курс лечения для **взрослых и детей в возрасте 8 лет и старше** – 3 месяца. У детей лечение не должно превышать 3 месяца в связи с недостаточностью клинических данных.

После восстановления нормальной работы кишечника пациент должен поддерживать эффект: вести активный образ жизни и включать в рацион продукты, богатые растительной клетчаткой.

Если симптомы запора сохраняются более 3 месяцев, необходимо провести повторное расширенное диагностическое обследование.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Взрослые

Побочные эффекты, которые наблюдались при проведении *клинических исследований* с участием 600 пациентов, имели транзиторный характер.

Со стороны пищеварительной системы: часто (>1/100, < 1/10) – вздутие живота и/или боль, тошнота, диарея; редко (> 1/1000, < 1/100) – рвота, неотложный позыв на дефекацию и недержание кала.

Дополнительная информация, полученная при постмаркетинговых наблюдениях

Аллергические реакции: очень редко (< 1/10 000) – кожный зуд, крапивница, транзиторная сыпь, отек лица, отек Квинке; в отдельных случаях – анафилактический шок.

Со стороны пищеварительной системы: частота неизвестна – диарея, приводящая к нарушению электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия) и/или обезвоживанию, особенно у взрослых.

Дети

Побочные эффекты, которые наблюдались при проведении *клинических исследований* с участием 147 детей в возрасте от 6 месяцев до 15 лет, были минимальны и носили преходящий характер.

Со стороны пищеварительной системы: часто (>1/100, < 1/10) – диарея и абдоминальные боли; редко (> 1/1000, < 1/100) – метеоризм, тошнота, рвота. Диарея может быть причиной болезненных ощущений в перианальной области.

Аллергические реакции: частота не может быть оценена на основе имеющихся данных – реакции повышенной чувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- серьезные воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона);
- токсический мегаколон в сочетании с симптоматическим стенозом;
- прободение или угроза прободения ЖКТ;
- кишечная непроходимость или подозрение на кишечную непроходимость;
- боли в животе неясной этиологии;
- детский возраст до 8 лет;
- повышенная чувствительность к макроголу (полиэтиленгликолю) или другим компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Системное воздействие препарата Форлакс® является незначительным, поэтому отрицательного воздействия на организм матери и плода не ожидается. Форлакс® можно принимать при беременности.

Системное воздействие макрогола 4000 на организм кормящих женщин является незначительным, поэтому отрицательного воздействия на организм новорожденного/младенца не ожидается. Форлакс® можно применять в период лактации (грудного вскармливания).

В *экспериментальных исследованиях* на животных показано, что макрогол 4000 не обладает тератогенным эффектом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала терапии следует исключить органические заболевания ЖКТ.

Лечение запоров с помощью лекарственных препаратов рекомендовано только как дополнение к здоровому образу жизни и диете, например: увеличение потребления жидкости и клетчатки; адекватная физическая активность, которая способствует восстановлению моторики ЖКТ.

В случае развития диареи с особой осторожностью следует относиться к пациентам, предрасположенным к нарушениям водно-электролитного баланса (например, у пациентов пожилого возраста, у пациентов с нарушением функции печени или почек, или пациентов, принимающих диуретики); в таких случаях необходимо контролировать содержание электролитов.

Имеются сообщения о случаях аспирации при введении больших объемов полиэтиленгликоля с электролитами через назогастральный зонд. Дети, страдающие неврологическими расстройствами с нарушением глотания, подвержены риску аспирации.

Были зарегистрированы очень редкие случаи повышенной чувствительности (включающие сыпь, крапивницу, отек) при приеме препаратов, содержащих макрогол (полиэтиленгликоль). В исключительных случаях наблюдался анафилактический шок.

Форлакс® содержит сорбитол, поэтому препарат не следует применять у пациентов с врожденной непереносимостью фруктозы.

Форлакс® содержит серы диоксид, поэтому в редких случаях возможно возникновение серьезных аллергических реакций и бронхоспазма.

Форлакс® не содержит большого количества углеводов или полиолов (сахарных спиртов), поэтому препарат можно назначать больным сахарным диабетом, а также пациентам, из рациона которых исключена галактоза.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: диарея, которая прекращается при уменьшении дозы препарата или прекращении лечения.

Лечение: избыточная потеря жидкости при диарее или рвоте может потребовать коррекции электролитных нарушений.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие препарата Форлакс® с другими лекарственными средствами не описано.

Форлакс® замедляет абсорбцию одновременно принимаемых лекарственных средств. Поэтому его рекомендуется назначать не ранее чем через 2 ч после приема других препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ИПСЕН ФАРМА
Московское представительство
109147 Москва, Таганская ул. 19
Тел.: (495) 258-54-00; Факс: (495) 258-54-01

☆ФОРСТЕО® (FORSTEO®)

TERIPARATIDE

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
LILLY FRANCE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения бесцветный, прозрачный.

	1 мл
терипаратид	250 мкг

Вспомогательные вещества: уксусная кислота ледяная – 0.41 мг, натрия ацетат (безводный) – 0.1 мг, маннитол – 45.4 мг, метакрезол – 3 мг, хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% – q.s., вода д/и – q.s. до 1 мл.

2.4 мл – шприц-ручки (1) – пачки картонные.

2.4 мл
Одна шприц-ручка предназначена для введения препарата в течение 28 дней
ФОРСТЕО®
Раствор для подкожного введения 250 мкг/мл
Терипаратид (ДНК-рекомбинантный)
СТЕРИЛЬНО
Lilly
ФОРСТЕО®

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аналог паратиреоидного гормона. Рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон (ПТГ), получаемый с использованием штамма Escherichia coli (с помощью технологии рекомбинирования ДНК). Эндогенный ПТГ, представляющий собой последовательность из 84 аминокислотных остатков, является основным регулятором кальциевого и фосфорного метаболизма в костях и почках. Форстео® (рекомбинантный человеческий ПТГ (1-34)) является активным фрагментом эндогенного человеческого ПТГ. Физиологическое действие ПТГ заключается в стимуляции формирования костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. ПТГ опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками.

Биологическое действие ПТГ осуществляется за счет связывания со специфическими ПТГ-рецепторами на поверхности клеток. Терипаратид связывается с теми же рецепторами и оказывает такое же действие на кости и почки, как и ПТГ.

Ежедневное однократное введение терипаратида стимулирует образование новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей с преимущественной стимуляцией активности остеобластов по отношению к активности остеокластов. Это подтверждается повышением содержания маркеров образования костной ткани в сыворотке крови: костно-специфической ЩФ и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PICP). Повышение содержания маркеров образования костной ткани сопровождается вторичным повышением уровня маркеров костной резорбции в моче: N-телопептида (NTX) и дезоксипиридинолина (DPD), что отражает физиологическое взаимодействие процессов формирования и резорбции костной ткани в ремоделировании скелета.

Через 2 ч после введения терипаратида наблюдается кратковременное повышение концентрации сывороточного кальция, которое достигает максимальных значений через 4-6 ч и возвращается к исходным показателям в течение 16-24 ч. Кроме того, может наблюдаться транзиторная фосфатурия и незначительное кратковременное снижение содержания фосфора в сыворотке крови.

Клиническая эффективность

Постменопаузный остеопороз

В основное клиническое исследование терипаратида было включено 1637 пациенток с постменопаузным остеопорозом, средний возраст которых составил 69.5 лет.

На момент начала исследования 90% пациенток перенесли 1 или более переломов позвонков и средняя минеральная плотность кости (МПК) позвонков была эквивалентна Т-критерию -2.6. Все пациенты ежедневно принимали 1000 мг кальция и, по меньшей мере, 400 МЕ витамина D.

Результаты терапии терипаратидом в течение до 24 мес (средняя длительность терапии составляла 19 мес) свидетельствуют о статистически значимом снижении частоты переломов. Частота возникновения новых переломов позвонков (≥1 перелома, по результатам рентгенографии в начале и в конце исследования) в группе терипаратида и в группе плацебо составила 5% и 14.3% соответственно (снижение относительного риска – 65%).

Частота возникновения множественных переломов позвонков (≥2 переломов, по результатам рентгенографии в начале и в конце исследования) в группе терипаратида и в группе плацебо составила 1.1% и 4.9% соответственно (снижение относительного риска – 77%).

Частота возникновения невертебральных низкоэнергетических переломов (переломов при минимальной травме) в группе терипаратида и в группе плацебо составила 2.6% и 5.5% соответственно (снижение относительного риска – 53%).

Частота возникновения основных невертебральных низкоэнергетических переломов (бедренная кость, лучевая кость, плечевая кость, ребра, кости таза) в группе терипаратида и в группе плацебо составила 1.5% и 3.9% соответственно (снижение относительного риска – 62%).

После 19 мес лечения (средняя длительность терапии) было отмечено увеличение МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости по сравнению с плацебо на 9% и 4% соответственно ($p<0.001$).

Наблюдение после окончания терапии: после окончания терапии терипаратидом 1262 женщины с постменопаузным остеопорозом из основного исследования были включены в катамнестическое исследование. Основная цель исследования заключалась в сборе данных по безопасности терипаратида. В течение этого наблюдательного периода была разрешена другая терапия остеопороза и проводилась дополнительная оценка переломов позвонков. В среднем в течение 18 мес после прекращения терапии терипаратидом в группе пациенток, ранее принимавших терипаратид, число пациенток, по меньшей мере, с одним новым переломом позвонка было ниже на 41% по сравнению с группой плацебо ($p=0.004$).

В рамках открытого исследования 503 пациентки с постменопаузным тяжелым остеопорозом и низкоэнергетическими переломами (переломы при минимальной травме) в течение предшествующих 3 лет (83% ранее получали терапию по поводу остеопороза) получали терипаратид на протяжении 24 мес. По истечении 24 мес МПК в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и шейке бедренной кости увеличилась по сравнению с началом исследования в среднем на 10.5%, 2.6% и 3.9% соответственно. С 18 до 24 мес МПК в поясничном отделе позвоночника, в проксимальном отделе бедренной кости и шейке бедренной кости увеличилась на 1.4%, 1.2% и 1.6% соответственно.

Остеопороз у мужчин

В клиническом исследовании мужчин с остеопорозом, обусловленным гипогонадизмом (определенный по низкому уровню тестостерона утром или повышенной концентрации ФСГ или ЛГ) или с идиопатическим остеопорозом приняли участие 437 пациентов, средний возраст которых составил 58.7 лет. На момент начала исследования МПК позвонков и шейки бедренной кости по Т-критерию составила от -2.2 до -2.1 соответственно. На момент начала исследования у 35% пациентов в анамнезе имели место переломы позвонков, у 59% пациентов – переломы другой локализации. Ежедневно все пациенты принимали 1000 мг кальция и, по меньшей мере, 400 МЕ витамина D. Значительное увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника было отмечено через 3 мес. После 12 мес терапии МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости увеличилась на 5% и 1%, соответственно, по сравнению с плацебо.

Остеопороз при длительной терапии ГКС

Эффективность терипаратида при остеопорозе, обусловленном длительным лечением ГКС была доказана в ходе 18-месячного рандомизированного двойного слепого клинического исследования с активным препаратом сравнения (алендронат 10 мг/сут; 428 пациентов, средний возраст которых составил 57 лет).

На момент начала исследования у 28% пациентов был зарегистрирован 1 и более перелом позвонков. Ежедневно все пациенты принимали 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D. В исследование было включено 277 женщин в постменопаузном периоде, 67 женщин в пременопаузном периоде и 83 мужчины.

После 18 мес терапии МПК поясничного отдела позвоночника увеличилась на 7.2% (на 3.4% в группе алендроната), МПК проксимального отдела бедренной кости увеличилась на 3.6% (на 2.2% в группе алендроната), МПК шейки бедра увеличилась на 3.7% (на 2.1% в группе алендроната).

У пациентов в период исследования от 18 мес до 24 мес терапии МПК поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и шейки бедра увеличилась дополнительно на 1.7%, 0.9%, и 0.4% соответственно.

В группе терипаратида после 36 месяцев терапии новые переломы позвонков были выявлены у 1.7% пациентов (7.7% в группе алендроната, $p=0.01$), новые непозвонковые переломы выявлены у 7.5% пациентов (7% в группе алендроната, $p=0.84$).

У женщин в пременопаузном периоде после 18 мес терапии увеличение МПК было выше в группе терипаратида по сравнению с алендронатом: МПК поясничного отдела позвоночника увеличилась на 4.2% (-1.9% в группе алендроната, $p<0.001$), МПК проксимального отдела бедренной кости увеличилась на 3.8% (0.9% в группе алендроната, $p=0.005$).

Процессы минерализации происходят без признаков токсического действия на клетки костной ткани, а сформированная под воздействием терипаратида костная ткань имеет нормальное строение (без образования ретикулофиброзной костной ткани и фиброза костного мозга).

Терипаратид снижает риск развития переломов независимо от возраста, исходных показателей костного метаболизма или величины МПК (снижение относительного риска возникновения новых переломов составляет 65%).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Терипаратид хорошо всасывается при п/к введении. Абсолютная биодоступность препарата составляет приблизительно 95%. C_{max} терипаратида достигается через 30 мин после п/к введения препарата в дозе 20 мкг и превышает в 4-5 раз ВГН уровня ПТГ, с последующим снижением концентрации до неопределяемых величин в течение 3 ч.

V_d приблизительно равен 1.7 л/кг.

Подобно эндогенному ПТГ терипаратид не накапливается в костях или других тканях.

Метаболизм и выведение

$T_{1/2}$ терипаратида при п/к введении составляет около 1 ч, что отражает время, требуемое на абсорбцию.

Периферический метаболизм ПТГ происходит преимущественно в печени посредством неспецифических ферментативных механизмов с последующей экскрецией почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Влияния возраста (возрастная группа от 31 до 85 лет) на фармакокинетику терипаратида не отмечено.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести (КК от 30 до 72 мл/мин) фармакокинетика препарата не изменяется.

Несмотря на то, что системная экспозиция терипаратида у мужчин ниже на 20-30%, чем у женщин, рекомендуемая доза терипаратида не меняется в зависимости от пола.

ПОКАЗАНИЯ

- лечение остеопороза у женщин в постменопаузном периоде;
- лечение первичного остеопороза или остеопороза, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин;
- лечение у мужчин и женщин остеопороза с повышенным риском переломов, обусловленного длительной системной терапией ГКС.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендованная доза терипаратида составляет 20 мкг, вводится 1 раз/сут п/к в область бедра или живота.

Максимальная продолжительность лечения терипаратидом составляет 24 мес.

Эффективность и безопасность терипаратида при терапии более 2 лет не изучалась; вследствие этого терапия терипаратидом длительностью более 24 мес в течение жизни пациента не рекомендуется.

Рекомендуется дополнительное назначение кальция и витамина D, если они поступают с пищей в недостаточном количестве.

Дозировка не зависит от возраста пациента.

Пациент должен быть обучен технике введения препарата.

Правила использования шприц-ручки

Форстео® представляет собой раствор в шприц-ручке, предназначенной для индивидуального использования. Для каждой инъекции требуется новая стерильная игла. Каждая упаковка Форстео® содержит "Руководство для пациентов", подробно описывающее правила обращения со шприц-ручкой.

Иглы для инъекций в комплект не входят. Шприц-ручку можно использовать с иглами для инсулиновых шприц-ручек (Becton Dickinson). Препарат должен вводиться сразу после того, как шприц-ручка взята из холодильника. После каждой инъекции шприц-ручка должна быть помещена в холодильник.

Руководство по применению шприц-ручки Колтер™

1. Снимите белый колпачок.
2. Прикрепите новую иглу: сорвите бумажный язычок, вставьте иглу непосредственно в картридж с лекарственным препаратом; плотно прикрутите иглу, снимите внешний защитный колпачок и отложите в сторону, не выбрасывая.
3. Установите дозу: оттяните черную пусковую кнопку до упора; убедитесь, что видна красная полоса, снимите внутренний защитный колпачок и выбросите его.
4. Введите дозу: аккуратно оттяните участок кожи на бедре или животе и введите иглу подкожно, нажмите черную пусковую кнопку до упора; удерживая, медленно сосчитайте до 5, затем извлеките иглу.
5. Проверьте дозу: после извлечения иглы убедитесь, что черная пусковая кнопка вдавлена до упора; если желтый стержень не виден, инъекция была проведена правильно; если желтый стержень виден после проведения инъекции, не проводите повторную инъекцию в тот же день; необходимо установить шприц-ручку Колтер™ в исходное положение.
6. Удалите иглу: наденьте внешний защитный колпачок на иглу; полностью открутите иглу, 3-5 раз повернув внешний защитный колпачок; снимите иглу и утилизируйте в соответствии с рекомендациями лечащего врача; снова наденьте белый колпачок; поместите шприц-ручку Колтер™ в холодильник сразу же после использования.

Мытье и хранение

Мытье шприц-ручки Колтер™

- Протирайте влажной тканью с внешней стороны.
- Не помещайте шприц-ручку Колтер™ в воду, не мойте и не чистите с помощью каких-либо жидкостей.

Хранение шприц-ручки Колтер™

- Поместите шприц-ручку Колтер™ в холодильник сразу же после использования. Ознакомьтесь с условиями хранения в Инструкции по применению лекарственного препарата и следуйте им.
- Не храните шприц-ручку Колтер™ с прикрепленной иглой, поскольку это может привести к образованию воздушных пузырей в картридже с препаратом.
- Храните шприц-ручку Колтер™ с надетым белым колпачком.
- Никогда не храните шприц-ручку Колтер™ в морозильной камере.
- Если лекарственный препарат был заморожен, выбросите устройство и используйте новую шприц-ручку Колтер™.
- Если вы забыли поместить шприц-ручку Колтер™ в холодильник, не выбрасывайте шприц-ручку. Поместите шприц-ручку в холодильник и свяжитесь с Производителем.

Утилизация игл шприц-ручки и устройства

Утилизация игл шприц-ручки и устройства шприц-ручки Колтер™

- Перед утилизацией шприц-ручки Колтер™следует убедиться, что игла шприц-ручки удалена.
- Утилизируйте шприц-ручку Колтер™и использованные иглы в соответствии с указаниями вашего лечащего врача, в соответствии с локальными требованиями и порядком, установленном в вашем медицинском учреждении.
- Утилизируйте устройство в течение 28 дней после первого использования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Общий профиль безопасности

Наиболее часто: побочными реакциями были боль в конечностях, тошнота, головная боль и головокружение.

В клинических исследованиях терипаратида сообщалось как минимум об одном побочном явлении у 82.8% пациентов в группе терапии терипаратидом и у 84.5% пациентов в группе плацебо.

Побочные явления, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетинговых исследований терипаратида, представлены ниже с разделением по частоте встречаемости: очень часто (≥10%), часто (от ≥1% до <10%), нечасто (от ≥0.1% до <1%), редко (от ≥0.01% до <0.1%), очень редко (<0.01%).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто – анемия.

Со стороны обмена веществ: часто – гиперхолестеринемия; нечасто – гиперкальциемия (>2.76 ммоль/л), гиперурикемия; редко – гиперкальциемия (>3.25 ммоль/л).

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, ишиалгия, обморок.

Со стороны психики: часто – депрессия.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение сердцебиения, понижение АД; нечасто – тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка; нечасто – эмфизема.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, грыжа пищеводного отверстия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; нечасто – геморрой.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боль в конечностях; часто – мышечные судороги; нечасто – миалгия, артралгия, боль или спазм в спине*.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – недержание мочи, полиурия, императивные позывы к мочеиспусканию, мочекаменная болезнь; редко – нарушение функции почек/почечная недостаточность.

Аллергические реакции: редко – вскоре после инъекции наблюдались острая одышка, отек лица, крапивница, боль в груди, отеки (в основном периферические).

Общие реакции: часто – чувство усталости, астения.

Местные реакции: часто – легкие и преходящие явления в месте инъекции, такие как боль, припухлость, эритема, зуд, образование синяков и незначительное кровотечение в месте инъекции; нечасто – реакция в месте инъекции, эритема в месте инъекции.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – увеличение массы тела, шумы в сердце, повышение концентрации ЩФ.

* Тяжелые случаи судорог или боли в спине были отмечены в течение нескольких минут после инъекции.

Описание отдельных реакций

Следующие побочные реакции встречались в клинических исследованиях в группе терипаратида с частотой ≥1% по сравнению с группой плацебо: вертиго, тошнота, боль в конечностях, головокружение, депрессия, одышка.

При применении терипаратида возможно повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. По данным клинических исследований в группе терипаратида у 2.8% пациентов повышалась концентрация мочевой кислоты в крови выше ВГН по сравнению с 0.7% пациентов в группе плацебо. Тем не менее, повышение концентрации мочевой кислоты в крови не оказывало негативного влияния на течение подагры, артралгии или мочекаменной болезни.

В крупных клинических исследованиях у 2.8% пациентов были обнаружены антитела с перекрестной реакцией с терипаратидом. Как правило, антитела появлялись после 12 мес терапии и пропадали после прекращения терапии. В связи с появлением антител не было выявлено никаких признаков реакции гиперчувствительности, аллергических реакций, влияния на концентрацию кальция или влияния на терапевтический ответ в отношении минеральной плотности костной ткани.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к терипаратиду или вспомогательным компонентам препарата;
- предшествующая гиперкальциемия;
- почечная недостаточность тяжелой степени;
- метаболические заболевания костей, за исключением первичного остеопороза (включая гиперпаратиреоз и болезнь Педжета);
- повышение активности ЩФ неясного генеза;
- предшествующая лучевая терапия костей скелета;
- метастазы в кости или опухоли костей в анамнезе;
- беременность;
- лактация (период грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Влияние лечения терипаратидом на развитие плода у человека не изучалось. Применение препарата у беременных женщин противопоказано.

Клинических исследований, направленных на выяснение, выделяется ли терипаратид с грудным молоком, не проводилось. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Действие терипаратида у пациентов с гиперкальциемией не изучалось, поэтому препарат не следует назначать таким пациентам из-за возможности прогрессирования гиперкальциемии. Перед началом лечения с применением терипаратида следует исключить гиперкальциемию, однако регулярное наблюдение за концентрацией кальция в сыворотке крови не требуется.

Действие терипаратида у пациентов с активным течением мочекаменной болезни не изучалось. У пациентов с мочекаменной болезнью (острое течение или недавнее обострение) не следует применять терипаратид из-за риска обострения данного заболевания.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести необходимо проявлять осторожность при применении терипаратида. При легкой степени нарушения функции почек особая осторожность не требуется.

Данные о применении терипаратида у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют, в связи с чем терипаратид у этой группы пациентов следует применять с осторожностью.

У пациентов со стабильным течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) после применения двух доз терипаратида по 20 мкг клинически значимых изменений фармакокинетики, АД, ЧСС или других показателей безопасности выявлено не было. Коррекции дозы при применении препарата у пациентов с ХСН I-III функционального класса (по NYHA) не требуется.

Забор крови для определения содержания кальция в крови следует производить не ранее, чем через 16 ч после последнего введения препарата Форстео®, т.к. может наблюдаться кратковременное повышение содержания кальция в сыворотке крови после инъекции терипаратида. Постоянное наблюдение за концентрацией кальция во время лечения не требуется.

При приеме препарата Форстео® могут наблюдаться редкие эпизоды кратковременной ортостатической гипотензии, которые возникают в течение 4 ч после введения препарата и проходят самостоятельно в течение от нескольких минут до нескольких часов при укладывании пациента в положение лежа на спине и не являются противопоказанием к дальнейшему лечению.

Ввиду недостаточности клинических данных при длительном лечении терипаратидом, рекомендуемый срок лечения не должен превышать 24 мес.

Терипаратид может вызывать незначительное увеличение концентрации кальция в моче, но по результатам клинических исследований частота гиперкальциурии при приеме терипаратида не отличается от таковой в группе плацебо.

Форстео® не подлежит использованию, если раствор в шприц-ручке мутный, окрашен или содержит инородные частицы.

Использование в педиатрии

Действие терипаратида у пациентов детского возраста не изучалось. Терипаратид не следует применять у пациентов детского возраста, подростков или молодых людей с открытыми эпифизарными зонами роста.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Терипаратид оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. У некоторых пациентов, принимавших терипаратид, отмечались преходящие явления ортостатической артериальной гипотензии или головокружения. Пациентам с такими симптомами следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока симптомы не исчезнут.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В ходе клинических исследований терипаратида о случаях передозировки не сообщалось.

Терипаратид применялся в однократной дозе до 100 мкг и в повторных дозах по 60 мкг/сут в течение 6 недель.

Из постмаркетинговых данных известно о случаях ошибок в применении, при которых одномоментно было введено все содержимое шприц-ручки в дозе до 800 мкг терипаратида. Были зарегистрированы следующие транзиторные явления: тошнота, слабость/заторможенность и снижение АД. В некоторых случаях при передозировке не было зарегистрировано никаких побочных реакций. О смертельных случаях, связанных с передозировкой, не сообщалось.

Симптомы: возможны гиперкальциемия с отсроченным началом и развитие ортостатической гипотензии, тошнота, рвота, головокружение, головная боль.

Лечение: специального антидота не существует. При подозрении на передозировку рекомендуется отмена терипаратида, контроль содержания сывороточного кальция и проведение симптоматической терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимого взаимодействия с гидрохлоротиазидом, фуросемидом, дигоксином, атенололом, а также с препаратами с замедленным высвобождением – дилтиаземом, нифедипином, фелодипином, нисолдипином не отмечалось.

Совместное назначение терипаратида с ралоксифеном или гормонозамещающей терапией не влияет на содержание кальция в сыворотке крови и в моче.

Терипаратид в однократной дозе не влияет на эффект дигоксина на период систолы (от начала зубца Q на ЭКГ до закрытия аортального клапана, что является показателем влияния дигоксина на кардиологический эффект кальция). Тем не менее, т.к. терипаратид может вызвать транзиторное повышение концентрации кальция в крови (и тем самым, быть предрасполагающим фактором к развитию интоксикации препаратами дигиталиса), следует проявлять осторожность при применении терипаратида у пациентов, принимающих дигоксин.

Совместное применение терипаратида и гидрохлоротиазида в дозе 25 мг не влияло на эффект 40 мкг терипаратида на концентрацию кальция в сыворотке крови. Влияние комбинации терипаратида с гидрохлоротиазидом в более высоких дозах на концентрацию кальция в крови не изучалось.

При совместном применении фуросемида в/в в дозах от 20 до 100 мг с терипаратидом в дозе 40 мкг у здоровых добровольцев и у пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени (КК от 13 до 72 мл/мин) наблюдалось небольшое увеличение концентрации кальция в сыворотке крови (2%) и увеличение концентрации кальция в моче при 24-часовом исследовании (37%); данное изменение не является клинически значимым.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в холодильнике при температуре от 2° до 8° С. Не замораживать. Срок годности – 2 года.

Препарат, находящийся в употреблении, следует хранить в холодильнике при температуре от 2° до 8°С не более 28 дней.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭЛИ ЛИЛЛИ ВОСТОК С.А.
Московское представительство
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Тел.: (495) 258-50-01; Факс: (495) 258-50-05

☆ФОРТРАНС® (FORTRANS®)

MACROGOL

зарегистрировано
IPSEN PHARMA (Франция)
произведено
BEAUFOUR IPSEN INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь белого цвета, легко растворимый в воде.

	1 пак.
макрогол 4000	64 г

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 1.46 г, калия хлорид – 0.75 г, натрия гидрокарбонат – 1.68 г, натрия сульфат безводный – 5.7 г, натрия сахаринат – 0.1 г.

73.69 г – пакетики бумажные ламинированные (4) – пачки картонные.

фортранс®
макрогол 4000 64 г
очищение толстой кишки
фортранс
макрогол 4000 64 г

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Слабительный препарат. Макрогол 4000 представляет собой линейный полимер, который посредством водородных связей удерживает молекулы воды. За счет этого увеличивается осмотическое давление и объем кишечного содержимого.

Электролиты, входящие в состав препарата, препятствуют нарушению водно-электролитного баланса организма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Макрогол 4000 не абсорбируется из ЖКТ и не подвергается метаболизму.

ПОКАЗАНИЯ

- подготовка к эндоскопическому или рентгенологическому исследованию толстой кишки;
- подготовка к оперативным вмешательствам, требующим отсутствия содержимого в кишечнике.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь **взрослым и подросткам старше 15 лет**. Перед применением содержимое 1 пакета полностью растворяют в 1 л воды.

Дозу препарата устанавливают из расчета 1 л приготовленного раствора на 15-20 кг массы тела (в среднем 3-4 л раствора).

Необходимую дозу можно принять однократно – 4 л вечером, накануне исследования или операции. Этот объем можно разделить на 2 приема – 2 л накануне вечером и 2 л утром. Прием препарата необходимо закончить за 3-4 ч до процедуры.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможно – тошнота и рвота в начале приема, которые прекращались при продолжении приема, вздутие живота.

Аллергические реакции: очень редко – кожная сыпь, отек; в единичных случаях – анафилактический шок.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелое состояние пациента, например, дегидратация или тяжелая сердечная недостаточность;
- наличие злокачественной опухоли или другого заболевания толстой кишки, сопровождающегося обширным поражением слизистой оболочки кишечника;
- полная или частичная кишечная непроходимость;
- возраст до 15 лет (в связи с отсутствием данных о клиническом применении);
- повышенная чувствительность к полиэтиленгликолю, поскольку имеются сообщения об очень редких аллергических реакциях (сыпь, отек, в единичных случаях – анафилактический шок) на прием препаратов, содержащих полиэтиленгликоль.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В настоящее время нет достаточных данных для оценки влияния макрогола 4000 на мальформацию плода при применении препарата у беременных женщин. Поэтому Фортранс® можно применять при беременности только в случае необходимости.

Поскольку макрогол 4000 не абсорбируется из ЖКТ, Фортранс® можно применять в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентам пожилого возраста с различными сопутствующими заболеваниями препарат рекомендуют применять под медицинским контролем.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных о передозировке препарата Фортранс® не имеется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Диарея, вызванная применением Фортранса, может привести к нарушению абсорбции других одновременно принимаемых лекарственных средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ИПСЕН ФАРМА
Московское представительство
109147 Москва, Таганская ул. 19
Тел.: (495) 258-54-00; Факс: (495) 258-54-01

ФОТИЛ® (FOTIL®)

TIMOLOL, PILOCARPINE

зарегистрировано и произведено
SANTEN OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачного бесцветного раствора.

	1 мл
тимолола малеат	6.84 мг,
что соответствует содержанию тимолола	5 мг
пилокарпина гидрохлорид	20 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, лимонная кислота, натрия цитрат, гипромеллоза, вода д/и.

5 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ФОТИЛ® ФОРТЕ (FOTIL® FORTE)

TIMOLOL, PILOCARPINE

зарегистрировано и произведено
SANTEN OY (Финляндия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные в виде прозрачного, бесцветного раствора.

	1 мл
тимолола малеат	6.84 мг,
что соответствует содержанию тимолола	5 мг
пилокарпина гидрохлорид	40 мг

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.1 мг, лимонная кислота – 0.88 мг, натрия цитрат – 6.13 мг, гипромеллоза – 5 мг, вода д/и – до 1 мл.

5 мл – флакон-капельницы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ФРОМИЛИД® (FROMILID)

CLARITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
ВЕКТОР-МЕДИКА ЗАО (Россия)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, овальные, двояковыпуклые; на изломе – масса белого цвета со слоем оболочки слегка желтоватого цвета.

	1 таб.
кларитромицин	250 мг
– " –	500 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая (Avicel PH 101, Avicel PH 102), кремния диоксид коллоидный безводный, крахмал прежелатинизированный, полакрилин калия, тальк, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза 6 cps, тальк, краситель хинолиновый желтый (Е104), пропиленгликоль, титана диоксид (Е171).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФРОМИЛИД® УНО (FROMILID UNO)

CLARITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, овальные, двояковыпуклые, с маркировкой "U" на одной стороне.

	1 таб.
кларитромицин	500 мг

Вспомогательные вещества: натрия алгинат – 80 мг, натрия кальция алгинат – 90 мг, лактозы моногидрат – 225 мг, повидон – 30 мг, полисорбат 80 – 30 мг, кремния диоксид коллоидный, безводный – 5 мг, магния стеарат – 10 мг, тальк – 30 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 14.45 мг, тальк – 1.33 мг, краситель хинолиновый желтый (E104) – 0.5 мг, титана диоксид – 2.64 мг, пропиленгликоль – 1.08 мг.

5 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Фромилид уно 500 мг
таблетки пролонгированного действия, покрытые оболочкой
Кларитромицин
14 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик из группы макролидов. Механизм действия связан с ингибированием синтеза белка микроорганизмов за счет взаимодействия с 50S субъединицей рибосом микроорганизмов. Кларитромицин оказывает антибактериальное действие, как на внеклеточных, так и на внутриклеточных возбудителей. Основное действие кларитромицина бактериостатическое. Как макролидный антибиотик, кларитромицин оказывает бактерицидное действие на Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae и Moraxella catarrhalis.

Активность кларитромицина против следующих возбудителей доказана как in vitro, так и в клинической практике при соответствующих заболеваниях.

Препарат *активен в отношении аэробных грамположительных микроорганизмов* – Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, метициллинчувствительный Staphylococcus aureus; *аэробных грамотрицательных микроорганизмов* – Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Legionella pneumophila: *других микроорганизмов* – Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae; *микобактерий* – Mycobacterium avium complex (MAC) – комплекс, включающий в себя Mycobacterium avium и Mycobacterium intracellulare.

Бета-лактамазы не влияют на активность кларитромицина.

Кларитромицин in vitro *проявляет активность* в отношении большинства штаммов следующих возбудителей: *аэробных грамположительных микроорганизмов* – Streptococcus agalactiae, Streptococcus spp. группы viridans, Streptococcus spp. групп C, F, G, Listeria monocytogenes; *аэробных грамотрицательных микроорганизмов* – Bordetella pertussis, Neisseria gonorrhoeae, Pasteurella multocida; *анаэробных грамположительных микроорганизмов* – Clostridium perfringes, Peptococcus niger, Propionibacterium acnes; *анаэробных грамотрицательных микроорганизмов* – Bacteroides melaninogenicus; спирохет – Borrelia burgdorferi, Treponema pallidum; *микобактерий* – Mycobacterium leprae, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium fortuitum; *кампилобактерий* – Campylobacter jejuni.

Метаболит кларитромицина 14-гидроксикларитромицин также обладает микробиологической активностью; при этом по отношению к Haemophilus influenzae он в 2 раза эффективнее кларитромицина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Кларитромицин хорошо всасывается из ЖКТ. Абсолютная биодоступность составляет около 50%. Фромилид® уно является пролонгированной лекарственной формой препарата, которая обеспечивает продолжительное высвобождение кларитромицина в ЖКТ. Время достижения C_{max} при приеме препарата в дозе 500 мг или 1000 мг 1 раз/сут составляет примерно 6 ч. C_{ss} достигаются в течение 3 дней. При приеме таблеток кларитромицина с пролонгированным действием натощак биодоступность снижается на 30%, поэтому этот препарат рекомендуется принимать во время еды.

Распределение

Связывание с белками плазмы достигает 70%.

Кларитромицин пролонгированного действия хорошо проникает в легкие, кожу и мягкие ткани, достигая в них высоких концентраций, и при этом сохраняет терапевтические концентрации в плазме крови. Концентрация в цереброспинальной жидкости при пероральном приеме незначительна.

Метаболизм

Кларитромицин метаболизируется изоферментами CYP3A в печени. Приблизительно 20-30% кларитромицина быстро гидроксилируется в печени изоферментами CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7 с образованием 14-гидроксикларитромицина.

Выведение

$T_{1/2}$ при приеме препарат в дозе 500 мг/сут составляет – 5.3 ч, а для 14-гидроксикларитромицина – 7.7 ч. При приеме 2 таблеток кларитромицина пролонгированного действия в сутки (1000 мг/сут) $T_{1/2}$ составляет 5.8 ч, а для его активного метаболита – 8.9 ч. Около 40% кларитромицина выводится в неизмененном виде почками и около 30% – через кишечник.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста концентрации в плазме кларитромицина и 14-гидроксикларитромицина выше, а выведение медленнее, однако нет необходимости изменять дозу кларитромицина, кроме случаев выраженных нарушений функции почек.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, по сравнению со здоровыми добровольцами, после приема кларитромицина пролонгированного действия увеличиваются C_{max} кларитромицина в плазме крови, AUC, а также $T_{1/2}$ кларитромицина. Степень изменения коррелирует с уровнем почечной недостаточности. Не рекомендуется прием пролонгированного кларитромицина при КК < 30 мл/мин.

У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей и ЛОР-органов (тонзиллит, фарингит, синусит, острый средний отит);
- инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, внебольничная пневмония);
- инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. фолликулит, рожа).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, во время еды. Таблетки следует проглатывать целиком, не разламывая и не разжевывая.

Взрослым назначают в дозе 500 мг (1 таб.) 1 раз/сут.

При тяжелых инфекциях: 1000 мг (2 таб.) 1 раз/сут.

Курс лечения составляет 5-14 дней, при *внебольничной пневмонии и синусите* – 6-14 дней.

У **пациентов пожилого возраста** нет необходимости изменять дозу кларитромицина, кроме случаев выраженных нарушений функции почек.

Не следует применять Фромилид® уно **при КК < 30 мл/мин**.

У **пациентов с печеночной недостаточностью** коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (от <1/10 000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия, тошнота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов; нечасто – рвота, диарея, стоматит, глоссит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, изменение цвета зубов и языка, острый панкреатит, гепатоцеллюлярный и холестатический гепатит, холестатическая желтуха, псевдомембранозный колит, анорексия, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, отрыжка, метеоризм, гастрит; очень редко – сообщалось о случаях печеночной недостаточности с летальным исходом, в основном на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний и/или сопутствующей лекарственной терапии.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – усиленное потоотделение; частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой, акне, рожа, эритразма.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – парестезии, сонливость, беспокойство, галлюцинации, судороги, психоз, головокружение, спутанность сознания, чувство страха, бессонница, кошмарные сновидения, деперсонализация, дезориентация, тремор, депрессия; частота неизвестна – мания.

Со стороны органов чувств: часто – искажение или потеря вкусовых ощущений (дисгевзия); нечасто – шум, звон в ушах, отдельные случаи потери слуха (после отмены препарата слух восстанавливается), вертиго; очень редко – случаи изменения обоняния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – желудочковая тахикардия, в т.ч. типа "пируэт", трепетание и мерцание желудочков, удлинение интервала QT на ЭКГ.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения (необычные кровотечения, кровоизлияния), лейкопения; частота неизвестна – агранулоцитоз.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – миалгия, артралгия; частота неизвестна – миопатия.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – интерстициальный нефрит; частота неизвестна – почечная недостаточность.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, гиперемия кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактические реакции; частота неизвестна – пурпура Шейнлейн-Геноха.

Лабораторные показатели: нечасто – повышение концентрации креатинина, гипогликемия (в т.ч. при одновременном применении гипогликемических препаратов), повышение активности ЩФ, повышение содержания билирубина; частота неизвестна – повышение МНО, удлинение протромбинового времени.

Прочие: вторичные инфекции (развитие устойчивости к микроорганизмам); нечасто – астения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- хроническая почечная недостаточность тяжелой степени (КК< 30 мл/мин);
- эпизоды холестатической желтухи и/или нарушения функции печени, возникшие на фоне приема кларитромицина (в анамнезе);
- порфирия;
- I триместр беременности;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- одновременное применение с астемизолом, цизапридом, пимозидом, терфенадином, эрготамином и другими алкалоидами спорыньи, мидазоламом, алпразоламом, триазоламом;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к кларитромицину и другим компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим антибиотикам из группы макролидов.

С *осторожностью:* II-III триместры беременности, почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК > 30 мл/мин), печеночная недостаточность, миастения, одновременное применение лекарственных средств, метаболизирующихся в печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата в I триместре беременности противопоказано. Применение препарата Фромилид® уно во II и III триместрах беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кларитромицин выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Большинство штаммов Staphylococcus spp., устойчивых к метициллину и оксациллину, резистентны к кларитромицину.

Среди макролидных антибиотиков существует перекрестная резистентность.

Лечение антибиотиками изменяет нормальную микрофлору кишечника, поэтому может наблюдаться суперинфекция, вызванная резистентными микроорганизмами. При развитии вторичной инфекции должна быть назначена адекватная терапия.

При возникновении во время или после лечения тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения.

При наличии хронических заболеваний печени необходимо проводить регулярный контроль активности печеночных ферментов в плазме крови.

При одновременном применении лекарственных средств, метаболизирующихся в печени, рекомендуется измерять их концентрацию в сыворотке крови.

В случае одновременного применения с варфарином или другими непрямыми антикоагулянтами необходимо контролировать протромбиновое время.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данные о влиянии препарата Фромилид® уно на способность к управлению автотранспортом и другими техническими устройствами отсутствуют. Однако, учитывая возможное развитие побочных эффектов, пациентам необходимо соблюдать осторожность при выполнении работы, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, головная боль, нарушение сознания, параноидальное поведение, гипокалиемия, гипоксемия.

Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия. Гемодиализ и перитонеальный диализ неэффективны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Цизаприд, пимозид, терфенадин и астемизол

При одновременном применении с кларитромицином возможно увеличение концентрации препаратов в крови, увеличение интервала QT на ЭКГ, аритмии, включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Эрготамин, диэрготамин

При одновременном применении возможно развитие эффектов, связанных с острым отравлением препаратами группы дигидроэрготамина: спазм сосудов, ишемия конечностей, нарушения со стороны ЦНС.

Эфавинерз, невирапин, рифампицин, рифабутин и рифапентин

Эти препараты являются сильными индукторами системы изофермента системы цитохрома P450, что может вызвать увеличение метаболизма кларитромицина и, следовательно, снижение его концентрации в плазме крови, ослабление терапевтического эффекта. Вместе с тем увеличивается уровень микробиологически активного метаболита 14-гидроксикларитромицина.

Флуконазол

Несмотря на увеличение минимальной C_{ss} кларитромицина при его одновременном применении с флуконазолом, средняя C_{ss} активного метаболита кларитромицина практически не меняется. Поэтому коррекция дозы кларитромицина в случае его одновременного применения с флуконазолом не требуется.

Ритонавир

Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина, снижение дозы у пациентов с нормальной функцией почек не требуется. У пациентов с КК 30-60 мл/мин доза кларитромицина может быть уменьшена на 50% (не более 1 таб. препарата Фромилид® уно в сут). Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) не следует принимать кларитромицин пролонгированного действия в связи с невозможностью адекватной коррекции дозы.

Антиаритмические препараты (хинидин и дизопирамид)

Возможно возникновение тахикардии типа "пируэт" при одновременном применении кларитромицина и хинидина или дизопирамида. Следует регулярно проводить контроль ЭКГ на предмет увеличения интервала QT, а также контролировать концентрацию этих препаратов в сыворотке крови.

Взаимодействие, обусловленное изоферментами CYP3A

Одновременное применение кларитромицина и препаратов, первично метаболизирующихся изоферментами CYP3A, может ассоциироваться с взаимным повышением их концентраций, что может усилить или продлить как терапевтические, так и побочные эффекты. В случае необходимости следует проводить коррекцию дозы препарата, принимаемого вместе с кларитромицином пролонгированного действия.

Теми же изоферментами CYP3A, что и метаболизм кларитромицина, осуществляется метаболизм алпразолама, астемизола, карбамазепина, цилостазола, цизаприда, циклоспорина, дизопирамида, алкалоидов спорыньи, ловастатина, метилпреднизолона, мидазолама, омепразола, пероральных антикоагулянтов, пимозида, хинидина, рифабутина, силденафила, симвастатина, такролимуса, терфенадина, триазолама и винбластина. К препаратам, взаимодействующим подобным образом через другие изоферменты в рамках системы изофермента цитохрома P450, относятся фенитоин, теофиллин и вальпроевая кислота.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Как и другие макролиды, кларитромицин увеличивает концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, ловастатин и симвастатин). В редких случаях возможно развитие рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно эти препараты.

Непрямые антикоагулянты

Возможно усиление их действия. Следует тщательно контролировать протромбиновое время в случае одновременного применения этих препаратов.

Силденафил, тадалафил и варденафил

Каждый из этих ингибиторов ФДЭ5 метаболизируется, по крайней мере, частично, с участием изоферментов CYP3A. В то же время изофермент CYP3A может ингибироваться в присутствии кларитромицина. Одновременное применение кларитромицина с данными препаратами может привести к увеличению ингибирующего воздействия на ФДЭ5, поэтому следует рассмотреть возможность уменьшения дозы силденафила, тадалафила и варденафила.

Теофиллин, карбамазепин

Возможно повышение концентрации теофиллина или карбамазепина в системном кровотоке.

Толтеродин

В части популяции, характеризующейся низкой активностью изофермента CYP2D6, может потребоваться снижение дозы толтеродина в присутствии ингибиторов изофермента CYP3A, таких как кларитромицин.

Триазолобензодиазепины

Необходимо избегать одновременного применения с пероральными бензодиазепинами, которые метаболизируются CYP3A и кларитромицина. В случае их в/в введения при одновременном применении с кларитромицином необходимо тщательно контролировать состояние пациента для возможной коррекции дозы. Для бензодиазепинов, выведение которых не зависит от изоферментов CYP3A (темазепам, нитразепам, лоразепам), маловероятно клинически значимое взаимодействие с кларитромицином.

При одновременном применении кларитромицина и триазолама возможно воздействие на ЦНС (сонливость, спутанность сознания).

Колхицин

При одновременном применении кларитромицина и колхицина, ингибирование P-гликопротеина (P-gp) и/или CYP3A может привести к усилению эффекта колхицина. В отдельных случаях возможны отравления колхицином при его одновременном применении с колхицином, в основном у пациентов пожилого возраста; при наличии почечной недостаточности такие случаи заканчивались летальным исходом.

Дигоксин

При одновременном применении кларитромицина и дигоксина ингибирование P-gp кларитромицином может привести к усилению действия дигоксина, к повышению концентрации дигоксина в сыворотке крови у пациентов, к развитию клинических симптомов отравления дигоксином.

Зидовудин

Исследования взаимодействия таблеток кларитромицина с замедленным высвобождением с зидовудином не проводилось.

Двунаправленное взаимодействие лекарственных средств

Атазанавир. Являясь субстратами и ингибиторами CYP3A, эти препараты взаимодействуют двунаправленно: увеличивается AUC атазанавира и кларитромицина, уменьшается AUC 14-гидроксикларитромицина. Благодаря широкому терапевтическому диапазону кларитромицина у пациентов с нормальной функцией почек не требуется уменьшения дозы, а при почечной недостаточности средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин) дозу кларитромицина следует уменьшить вдвое. Максимальная суточная доза кларитромицина при одновременном применении с ингибиторами протеаз, не должна превышать 1000 мг/сут.

Итраконазол. Кларитромицин может увеличивать уровень итраконазола в плазме, в то время как итраконазол может увеличить концентрацию кларитромицина. Пациентов, одновременно принимающих итраконазол и кларитромицин, следует тщательно обследовать на наличие симптомов усиления или увеличения длительности фармакологических эффектов этих препаратов.

Саквинавир. При одновременном применении с кларитромицином в течение ограниченного времени коррекция дозы не требуется. При применении саквинавира совместно с ритонавиром следует учитывать потенциальное влияние ритонавира на кларитромицин.

Верапамил. При одновременном применении с кларитромицином возможно повышение АД, брадиаритмия и лактацидоз

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ФТОРОКОРТ (FTOROCORT)

TRIAMCINOLONE ACETONIDE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения 0.1%*** белого или почти белого цвета, однородная, практически без запаха.

	1 г
триамцинолона ацетонид	1 мг

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат, стеариновая кислота, полисорбат 60, цетиловый спирт, парафин жидкий, глицерол 85%, вода очищенная.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ФУНГОТЕРБИН® (FUNGOTERBINE)

TERBINAFINE

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки плоскоцилиндрические, белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 таб.
тербинафин	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, коллидон CL-M, коллидон 30, аэросил, бензойная кислота, магний стеариновокислый.

7 шт. – блистеры.
10 шт. – блистеры.

ФУНГОТЕРБИН® НЕО (FUNGOTERBINE NEO)

TERBINAFINE, UREA

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** бесцветный, прозрачный или полупрозрачный, с едва уловимым запахом.

	1 г
тербинафина гидрохлорид	10 мг
мочевина	100 мг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол (дибунол), карбомер (карбопол), троламин (триэтаноламин термостабильный, $2,2^{I},2^{II}$-нитрилоэтанол), пропиленгликоль – до 1 г.

10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
10 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
15 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

✧ ***Крем для наружного применения*** белого или почти белого цвета, с едва уловимым запахом.

	1 г
тербинафина гидрохлорид	10 мг
мочевина	100 мг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол (дибунол), макрогола цетостеарат (Eumulgin® B2), цетостеариловый спирт (цетиловый спирт – 60%, стеариловый спирт – 40%), полоксамер (эмуксол-268), имидомочевина (Germall®), пропиленгликоль, парафин жидкий (масло вазелиновое медицинское), вода очищенная – до 1 г.

10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
10 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
15 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ФУРАМАГ® (FURAMAG)

FURAZIDIN

зарегистрировано и произведено
OLAINFARM AS (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №4, коричневато-желтого цвета; содержимое капсул – порошок от оранжево-коричневого до красновато-коричневого цвета, допускается наличие частиц белого, желтого, оранжевого и оранжево-коричневого цвета.

	1 капс.
фуразидин калия	25 мг,
что соответствует содержанию фуразидина	21.85 мг

Вспомогательные вещества: калия карбонат – 6.3 мг, магния гидроксикарбонат – 25 мг, тальк – 1.5 мг.

Состав желатиновой капсулы №4: желатин – 96.27%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.73%, титана диоксид (E171) – 3%.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

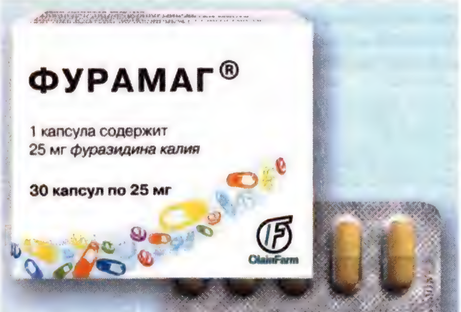
Капсулы твердые желатиновые, размер №3, желтого цвета; содержимое капсул – порошок от оранжево-коричневого до красновато-коричневого цвета, допускается наличие частиц белого, желтого, оранжевого и оранжево-коричневого цвета.

	1 капс.
фуразидин калия	50 мг,
что соответствует содержанию фуразидина	43.7 мг

Вспомогательные вещества: калия карбонат – 12.6 мг, магния гидроксикарбонат – 50 мг, тальк – 3 мг.

Состав желатиновой капсулы №3: желатин – 97.48%, краситель хинолиновый желтый (E104) – 1.2%, титана диоксид (E171) – 1.32%.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство широкого спектра действия, относящееся к группе нитрофуранов.

Резистентность к Фурамагу развивается медленно и не достигает высокой степени.

ФУРАМАГ®
1 капсула содержит
50 мг фуразидина калия
30 капсул по 50 мг
OlainFarm

Активен в отношении грамположительных кокков: Streptococcus spp., Staphylococcus spp.; *грамотрицательных палочек:* Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Proteus mirabilis, Klebsiella spp., Enterobacter spp.; *простейших:* Lamblia intestinalis и других микроорганизмов, резистентных к антибиотикам. В отношении Staphylococcus spp., Escherichia coli, Aerobacter aerogenes, Bacterium citrovorum, Proteus mirabilis, Proteus morganii Фурамаг®, по сравнению с другими нитрофуранами, более активен.

Фурамаг® проявляет более высокую активность к Enterococcus faecalis, Staphylococcus spp. по сравнению с другими группами антибактериальных препаратов.

Против большей части бактерий бактериостатическая концентрация составляет от 1:100 000 до 1:200 000. Бактерицидная концентрация примерно в 2 раза больше.

Под влиянием нитрофуранов в микроорганизмах происходит подавление дыхательной цепочки и цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), а также угнетение других биохимических процессов микроорганизмов, в результате чего происходит разрушение их оболочки или цитоплазматической мембраны.

В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с чем улучшение общего состояния пациента возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. Нитрофураны, в отличие от многих других противомикробных средств, не только не угнетают иммунную систему организма, а наоборот активизируют ее: повышают титр комплемента и способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы. Нитрофураны в терапевтических дозах стимулируют лейкопоэз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь фуразидин абсорбируется в тонком отделе кишечника путем пассивной диффузии. Всасывание нитрофуранов из дистального сегмента тонкого кишечника превышает всасывание из проксимального и медиального сегментов соответственно в 2 и 4 раза (следует учитывать при одновременном лечении урогенитальных инфекций и заболеваний ЖКТ, в частности хронических энтеритов). Нитрофураны плохо всасываются из толстой кишки.

C_{max} в плазме крови сохраняется от 3 до 7 или 8 ч, в моче фуразидин обнаруживается через 3-4 ч.

Являясь смесью калиевой соли фуразидина и магния карбоната основного в соотношении 1:1, Фурамаг® при пероральном введении имеет более высокую биодоступность, чем простой фуразидин (после приема капсулы Фурамага в кислой среде желудка не происходит превращение фуразидина калия в плохо растворимый фуразидин).

Распределение

В организме фуразидин распределяется равномерно. Клинически важно высокое содержание действующего вещества в лимфе (задерживает распространение инфекции по лимфатическим путям). В желчи концентрация его в несколько раз выше, чем в сыворотке, а в ликворе – в несколько раз ниже, чем в сыворотке. В слюне содержание фуразидина составляет 30% от его концентрации в сыворотке. Концентрация фуразидина в крови и тканях сравнительно небольшая, что связано с быстрым его выделением, при этом концентрация в моче значительно выше, чем в крови.

Метаболизм

Незначительно биотрансформируется (<10%).

Выведение

В отличие от нитрофурантоина (фурадонина), после приема Фурамага pH мочи не меняется. Через 4 ч после приема препарата концентрация фуразидина в моче значительно превышает ту концентрацию, которая образуется после приема той же дозы фурагина.

Выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (85%), частично подвергается обратной реабсорбции в канальцах. При низких концентрациях фуразидина в моче преобладает процесс фильтрации и секреции, при высоких концентрациях уменьшается секреция и увеличивается реабсорбция. Фуразидин, являясь слабой кислотой в кислой моче не диссоциирует, подвергается интенсивной реабсорбции, что может усилить развитие системных побочных эффектов. При щелочной реакции мочи выведение фуразидина усиливается.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При снижении выделительной функции почек интенсивность метаболизма возрастает.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- урогенитальные инфекции (острые циститы, уретриты, пиелонефриты);
- гинекологические инфекции;
- инфекции кожи и мягких тканей;
- тяжелые инфицированные ожоги;
- с профилактической целью при урологических операциях (в т.ч. цистоскопии, катетеризации).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь после еды, запивая большим количеством жидкости.

Взрослым назначают по 50-100 мг 3 раза/сут.

Детям назначают по 25-50 мг 3 раза/сут (но не более 5 мг/кг массы тела в сут).

Курс лечения 7-10 дней. При необходимости повторения курса лечения следует сделать перерыв в течение 10-15 дней.

Для *профилактики инфекции при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации и т.д.* препарат назначают **взрослым** по 50 мг, **детям** – по 25 мг однократно за 30 мин до процедуры.

В случае пропуска приема препарата, очередную дозу следует принять в обычное время. Не принимать удвоенную дозу для компенсации пропущенной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, потеря аппетита, нарушения функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – головная боль, головокружение, полиневрит.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь (в т.ч. папулезные высыпания).

Фурамаг® малотоксичен.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- хроническая почечная недостаточность тяжелой степени;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы);
- повышенная чувствительность к препаратам нитрофурановой группы.

С *осторожностью* применяют препарат при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для уменьшения вероятности развития побочных эффектов Фурамаг® запивают большим количеством жидкости.

При появлении побочных эффектов применение препарата следует прекратить (токсические явления чаще проявляются у пациентов со сниженной выделительной функцией почек).

Пациент должен информировать врача о любых побочных эффектах, возникающих во время лечения препаратом.

В период лечения пациенту рекомендуется воздержаться от употребления алкогольных напитков, поскольку возможно усиление побочных эффектов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не отмечено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: проявления нейротоксического характера, атаксия, тремор.

Лечение: следует выпить большое количество жидкости. Для купирования острых симптомов применяют антигистаминные препараты. Для профилактики невритов возможно назначение витаминов (тиамина бромид).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует применять Фурамаг® одновременно с ристомицином, хлорамфениколом, сульфаниламидами (повышается риск угнетения кроветворения).

Не рекомендуется одновременно с нитрофуранами назначать препараты, способные подкислять мочу (в т.ч. аскорбиновую кислоту, кальция хлорид).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

ФУРАСОЛ (FURASOL)

FURAZIDIN

зарегистрировано и произведено
OLAINFARM AS (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения оранжевато-коричневого цвета, крупный.

	1 пак. (1 г)
фуразидин калия	100 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 900 мг.

1 г – пакетики из ламината (15) – пачки картонные.

ФУРАСОЛ
АО "ОЛАЙНФАРМ"
ул. Рупницу 5, Олайне,
LV-2114, Латвия
ФУРАСОЛ
Порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения
100 мг
Состав одного пакетика :
фуразидина калия (фурагина растворимого) - 100 мг
натрия хлорида - 900 мг
Масса содержимого одного пакетика - 1000 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробный препарат, производное нитрофурана. *Эффективен в отношении* грамположительных кокков (Staphylococcus spp., Streptococcus spp.), грамотрицательных палочек (Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Klebsiella spp.). *Устойчивы* Acinetobacter spp., большинство штаммов Proteus spp., Serratia spp.

Механизм действия связан с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот. В зависимости от концентрации оказывает бактерицидное или бактериостатическое действие. Против большей части бактерий бактериостатическая концентрация составляет от 10-20 мкг/мл. Бактерицидная концентрация примерно в 2 раза выше.

Под влиянием нитрофуранов в микроорганизмах происходит подавление активности дыхательной цепи и цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), а также угнетение других биохимических процессов, что приводит к разрушению их оболочки или цитоплазматической мембраны. Нитрофураны повышают титр комплемента и способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные о фармакокинетике препарата Фурасол не предоставлены.

ПОКАЗАНИЯ

При комплексном лечении:
- инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, ротоглотки;
- инфицированных ран.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для местного и наружного применения.

Раствор готовят непосредственно перед применением. Содержимое пакетика растворяют в 200 мл горячей воды и теплый раствор используют для полоскания полости рта и ротоглотки 2-3 раза/сут.

Раствор препарата также применяют для промывания ран; после хирургической обработки наносят непосредственно на раневую поверхность, после чего накладывают стерильную марлевую повязку, или на перевязочный материал, а затем на рану. Наносить на раневую поверхность 2-3 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В отдельных случаях возможно развитие аллергических реакций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аллергический дерматит;
- беременность;
- период лактации (кормления грудью);
- детский возраст до 4 лет;
- повышенная чувствительность к фуразидину или препаратам нитрофуранового ряда.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае развития аллергических реакций применение препарата прекращают. Назначают симптоматическую терапию.

Раствор готовят непосредственно перед применением. Приготовленный раствор нельзя хранить.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Препарат малотоксичен. Случаи передозировки не описаны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В сочетании с антибиотиками проявляет синергизм.

В случае употребления алкоголя во время лечения препаратом, возрастает вероятность развития кожных аллергических реакций.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

Х

ХАЛИКСОЛ® (HALIXOL®)

AMBROXOL

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** белого или почти белого цвета, плоские, круглые, с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой "E231" – на другой, без или почти без запаха.

	1 таб.
амброксола гидрохлорид	30 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 84 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 10 мг, повидон К30 – 5 мг, магния стеарат – 1 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

✧ ***Сироп*** бесцветный или бледно-желтого цвета, прозрачный, без осадка, с характерным запахом.

	10 мл
амброксола гидрохлорид	30 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол, повидон К90, лимонной кислоты моногидрат, натрия цикламат, ароматизатор клубничный 22754, ароматизатор банановый 270650, натрия бензоат, натрия цитрат, вода очищенная.

100 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерным стаканчиком – пачки картонные.

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

☆ХАРТИЛ® (HARTIL®)

RAMIPRIL

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
или ACTAVIS Ltd. (Мальта)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки светло-розового или оранжево-розового цвета, возможно с мраморной поверхностью, овальные, плоские, с фаской, с риской и гравировкой "R3" на одной стороне и рисками на боковых поверхностях.

	1 таб.
рамиприл	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 5 мг, лактозы моногидрат – 94 мг, крахмал прежелатинизированный 1500 – 19.5 мг, кроскармеллоза натрия – 2.6 мг, натрия стеарилфумарат – 1.3 мг, Pigment Blend PB-22960 (лактозы моногидрат – 2.47 мг, железа оксид красный – 0.09 мг, железа оксид желтый – 0.04 мг) – 2.6 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, овальные, плоские, с фаской, с риской и гравировкой "R4" на одной стороне и рисками на боковых поверхностях.

	1 таб.
рамиприл	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 10 мг, лактозы моногидрат – 193.2 мг, крахмал прежелатинизированный 1500 – 39 мг, кроскармеллоза натрия – 5.2 мг, натрия стеарилфумарат – 2.6 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Хартил®
10 мг
Рамиприл
28 таблеток
10
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат, ингибитор АПФ. В результате подавления активности АПФ (независимо от активности ренина плазмы) развивается гипотензивный эффект (в положении больного лежа и стоя) без компенсаторного увеличения ЧСС. Подавление активности АПФ уменьшает уровень ангиотензина II, что ведет, в свою очередь, к снижению секреции альдостерона. В результате уменьшения концентрации ангиотензина II, за счет устранения отрицательной обратной связи, происходит повышение активности ренина плазмы.

Рамиприл действует на АПФ, циркулирующий в крови и находящийся в тканях, в т.ч. сосудистой стенке. Уменьшает ОПСС (постнагрузку), давление в легочных капиллярах (преднагрузку); повышает сердечный выброс и увеличивает толерантность к нагрузке.

При длительном применении рамиприл способствует обратному развитию гипертрофии миокарда у больных с артериальной гипертензией.

Рамиприл уменьшает частоту развития аритмии при реперфузии миокарда; улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Рамиприл препятствует распаду брадикинина и стимулирует образование оксида азота (NO) в эндотелии.

Антигипертензивный эффект начинается через 1-2 ч после приема препарата внутрь, максимальный эффект развивается в течение 3-6 ч и сохраняется в течение 24 ч. При ежедневном применении антигипертензивный эффект усиливается в течение 3-4 недель и сохраняется при длительном лечении (1-2 года). Антигипертензивная эффективность не зависит от пола, возраста и массы тела пациента.

У пациентов с острым инфарктом миокарда рамиприл ограничивает зону распространения некроза, улучшает прогноз жизни; уменьшает летальность в раннем и отдаленном периоде инфаркта миокарда, частоту возникновения повторных инфарктов; уменьшает выраженность проявлений сердечной недостаточности, замедляет ее прогрессирование.

При длительном приеме (не менее 6 мес) редуцирует степень легочной гипертензии у пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца.

Рамиприл снижает давление в портальной вене при портальной гипертензии; тормозит микроальбуминурию (в начальных стадиях) и ухудшение почечной функции у пациентов с выраженной диабетической нефропатией. При недиабетической нефропатии, сопровождающейся протеинурией (более 3 г/сут) и почечной недостаточностью, замедляет дальнейшее ухудшение функции почек, уменьшает протеинурию, снижает риск повышения уровня креатинина или развития терминальной почечной недостаточности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Рамиприл имеет многофазный фармакокинетический профиль.

Всасывание

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ. Степень всасывания – не менее 50-60% введенной дозы. C_{max} в плазме крови достигается в течение 1 ч.

Распределение и метаболизм

Почти полностью метаболизируется (в основном – в печени) с образованием активных и неактивных метаболитов. Его активный метаболит – рамиприлат подавляет активность АПФ примерно в 6 раз сильнее, чем рамиприл. C_{max} рамиприлата в плазме крови достигается через 2-4 ч. Среди известных неактивных метаболитов – дикетопиперазиновый эфир, дикетопиперазиновая кислота, а также глюкурониды рамиприла и рамиприлата.

Связывание рамиприла и рамиприлата с белками плазмы крови составляет примерно 73% и 56% соответственно.

При приеме в обычных дозах 1 раз/сут C_{ss} рамиприла в плазме крови достигается к 4 дню приема препарата.

Выведение

$T_{1/2}$ рамиприла – 5.1 ч, $T_{1/2}$ рамиприлата 13-17 ч.

После приема внутрь 60% дозы выводится с мочой (в основном в форме метаболитов) и около 40% – с калом. Около 2% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Выведение рамиприла, рамиприлата и неактивных метаболитов с мочой снижается при почечной недостаточности (что приводит к повышению концентрации рамиприлата).

Снижение ферментативной активности в печени при нарушении ее функции приводит к замедлению преобразования рамиприла в рамиприлат, что может вызвать повышение концентрации рамиприла в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой;
- диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия);
- с целью снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта или коронарной смерти у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с ИБС, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать внутрь, проглатывая их целиком, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости (примерно 1 стакан). Таблетки можно принимать независимо от времени приема пищи. Таблетки можно разделять пополам, разламывая по риске.

Дозу устанавливают индивидуально с учетом терапевтического эффекта и переносимости.

При *артериальной гипертензии* рекомендуемая начальная доза составляет 2.5 мг 1 раз/сут. В зависимости от терапевтического эффекта дозу можно увеличить, удваивая ежедневную дозу каждые 2-3 недели. Стандартная поддерживающая доза составляет 2.5-5 мг/сут. Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

При *хронической сердечной недостаточности* рекомендуемая начальная доза составляет 1.25 мг 1 раз/сут. В зависимости от терапевтического эффекта дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2-3 недели. При необходимости применения препарата в дозе более 2.5 мг, эту дозу можно принимать сразу или разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Для *лечения после инфаркта миокарда* прием препарата рекомендуется начинать на 3-10 день после острого инфаркта миокарда. Рекомендуемая начальная доза, в зависимости от состояния больного и времени, прошедшего после острого инфаркта миокарда, составляет по 2.5 мг 2 раза/сут. В зависимости от терапевтического эффекта начальную дозу можно удвоить до 5 мг 2 раза/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг. При непереносимости препарата следует снизить дозу.

При *недиабетической или диабетической нефропатии* рекомендуемая начальная доза – 1.25 мг 1 раз/сут ежедневно. В зависимости от терапевтического эффекта дозу можно повысить, удваивая ежедневную дозу каждые 2-3 недели. При необходимости приема более 2.5 мг препарата эту дозу можно принимать сразу или разделить на 2 приема. Рекомендуемая максимальная суточная доза – 5 мг.

С целью *профилактики инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений* рекомендуемая начальная доза – 2.5 мг 1 раз/сут. В зависимости от переносимости препарата, через 1 неделю приема дозу следует повысить вдвое по сравнению с начальной. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Рекомендуемая поддерживающая доза – 10 мг 1 раз/сут.

У пациентов пожилого возраста, принимающих диуретики и/или с сердечной недостаточностью, а также при нарушениях функции печени или почек дозу следует устанавливать путем индивидуального подбора в зависимости от реакции больного на лечение.

Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования. При **умеренном нарушении функции почек (КК от 20 до 50 мл/мин в расчете на 1.73 м² поверхности тела)** начальная доза обычно составляет 1.25 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза – 5 мг.

Если КК не измерен, его можно вычислить по уровню креатинина сыворотки крови с применением формулы Кокрофта.

Для мужчин:

$$\text{КК (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}},$$

Для женщин: результат вычисления следует умножить на 0.85.

При **нарушениях функции печени** может одинаково часто наблюдаться сниженный или повышенный эффект препарата Хартил®, поэтому на ранних стадиях лечения этой категории пациентов требуется тщательное медицинское наблюдение. Максимальная суточная доза в таких случаях – 2.5 мг.

У пациентов, получающих диуретическую терапию, из-за риска значительного снижения АД следует рассмотреть возможность временной отмены или хотя бы снижения дозы диуретиков не менее чем за 2-3 дня (или больший срок, в зависимости от длительности действия диуретиков) до начала приема Хартила. Для больных, ранее получавших диуретики, обычно начальная доза составляет 1.25 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия; редко – аритмия, усиление нарушения кровообращения органов, вызванного сужением кровеносных сосудов. При чрезмерном снижении АД, в основном у больных с ИБС и клинически значимым сужением сосудов головного мозга, может развиться ишемия миокарда (стенокардия или инфаркт миокарда) и ишемия головного мозга (возможно с динамическим нарушением мозгового кровообращения или инсультом).

Со стороны мочевыделительной системы: развитие или усиление почечной недостаточности, усиление существующей протеинурии, уменьшение объема мочи (в начале приема препарата).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, слабость, сонливость, парестезии, нервная возбудимость, беспокойство, тремор, мышечный спазм, нарушения настроения, судороги; при применении в высоких дозах – бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания, обмороки.

Со стороны органов чувств: вестибулярные нарушения, нарушения вкуса (например, металлический вкус), обоняния, слуха и зрения, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея или запор, боль в эпигастральной области, сухость во рту, жажда, снижение аппетита, стоматит, повышенная чувствительность или воспаление слизистой оболочки щек, панкреатит; редко – гепатит, холестатическая желтуха, нарушение функции печени с развитием острой печеночной недостаточности.

Со стороны дыхательной системы: сухой кашель, бронхоспазм (у пациентов с повышенной возбудимостью кашлевого рефлекса), одышка, ринорея, ринит, синусит, бронхит.

Со стороны органов кроветворения: анемия, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия, снижение числа эритроцитов, угнетение костномозгового кроветворения.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, конъюнктивит, фотосенсибилизация; редко – ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани, эксфолиативный дерматит, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пузырчатка (пемфигус), серозит, онихолиз, васкулит, миозит, миалгия, артралгия, артрит, эозинофилия.

Со стороны лабораторных показателей: гиперкреатининемия, повышение уровня азота мочевины, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гиперкалиемия, гипонатриемия; крайне редко – повышение титра антинуклеарного фактора.

Прочие: снижение либидо, алопеция, гипертермия, потоотделение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек в анамнезе, в т.ч. связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ;
- гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- первичный гиперальдостеронизм;
- почечная недостаточность (КК<20 мл/мин);
- повышенная чувствительность к рамиприлу и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* применяют при гемодинамически значимом аортальном или митральном стенозе (риск чрезмерного снижения АД с последующим нарушением функции почек), тяжелой первичной злокачественной артериальной гипертензии, тяжелых поражениях коронарных и церебральных артерий (опасность снижения кровотока при чрезмерном снижении АД), нестабильной стенокардии, тяжелых желудочковых нарушениях ритма; терминальной стадии хронической сердечной недостаточности; декомпенсированном легочном сердце; при заболеваниях, требующих назначения ГКС и иммунодепрессантов (отсутствие клинического опыта) – в т.ч. при системных заболеваниях соединительной ткани, тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности, гиперкалиемии, гипонатриемии (в т.ч. на фоне приема диуретиков и диеты с ограничением потребления натрия); при начальных или выраженных проявлениях дефицита жидкости и электролитов, состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота); сахарном диабете; угнетении костномозгового кроветворения; состоянии после пересадки почки; у пациентов пожилого возраста, у детей и подростков в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Существует лишь ограниченный опыт применения рамиприла у больных, находящихся на диализе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации.

Препарат вызывает нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемию, гипоплазию черепа, олигогидрамнион, контрактуру конечностей, деформацию черепа, гипоплазию легких.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения препаратом Хартил® необходим регулярный медицинский контроль.

После приема первой дозы, а также при увеличении дозы диуретика и/или Хартила больные должны находиться в течение 8 ч под наблюдением врача во избежание развития неконтролируемой гипотензивной реакции; рекомендуется многократное измерение АД.

По возможности следует скорректировать дегидратацию, гиповолемию, снижение числа эритроцитов до начала приема препарата. Если эти нарушения носят тяжелый характер, прием рамиприла не следует начинать или продолжать до принятия мер, предупреждающих чрезмерное падение АД и нарушение функции почек.

Тщательное наблюдение требуется больным с поражением почечных сосудов (например, клинически незначимым стенозом почечной артерии или гемодинамически значимым стенозом артерии единственной почки), нарушением функции почек, при выраженном снижении АД, в основном у больных с сердечной недостаточностью, а также после трансплантации почки.

Нарушение функции почек можно выявить по повышенным уровням мочевины и креатинина сыворотки крови, особенно если пациент принимает диуретики.

Из-за снижения синтеза ангиотензина II и секреции альдостерона в сыворотке крови возможно снижение уровня натрия и повышение уровня калия. Гиперкалиемия чаще встречается при нарушении функции почек (например, при диабетической нефропатии) или при одновременном приеме с калийсберегающими диуретиками.

В случае чрезмерного снижения АД больного следует уложить, приподнять ноги; также может потребоваться введение жидкости и другие меры.

Изменения крови более вероятны у пациентов с нарушенной функцией почек и сопутствующим заболеванием соединительной ткани (например, СКВ и склеродермией), а также в случае применения других средств, влияющих на кроветворную и иммунную системы.

Уровень натрия в сыворотке крови следует также регулярно контролировать у больных, принимающих диуретики одновременно с препаратом Хартил®. Следует также регулярно проверять количество лейкоцитов во избежание развития лейкопении. Контроль должен быть более частым в начале терапии и у пациентов, принадлежащих к любой группе риска.

Имеются сообщения об угрожающих жизни анафилактоидных реакциях, иногда переходящих в шок, у пациентов на гемодиализе с применением мембран с высокой гидравлической проницаемостью (например, из полиакрилонитрила) при одновременном введении ингибиторов АПФ. Анафилактоидные реакции также отмечались у пациентов, подвергнутых аферезу ЛПНП с поглощением сульфатом декстрана.

При десенсибилизирующей терапии, проводимой для снижения аллергической реакции на укусы насекомых (например, пчел и ос), во время приема ингибиторов АПФ может возникнуть тяжелая, угрожающая жизни анафилактоидная реакция (падение АД, нарушение дыхания, рвота, кожные реакции). Поэтому ингибиторы АПФ нельзя давать больным, получающим десенсибилизирующую терапию.

При недостаточности лактазы, галактоземии или синдроме нарушения всасывания глюкозы/лактозы следует учитывать, что каждая таблетка препарата Хартил® содержит следующие количества лактозы: таблетки по 2.5 мг – 158.8 мг, таблетки по 5 мг – 96.47 мг, таблетки по 10 мг – 193.2 мг.

Использование в педиатрии

Опыт применения рамиприла у детей с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК<20 мл/мин/1.73 м^2 поверхности тела) и во время диализа – ограничен.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения снижение АД может повлиять на способность к концентрации внимания. В этом случае пациентам рекомендуется воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничения определяется для каждого пациента индивидуально.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, брадикардия, шок, нарушение водно-электролитного баланса, острая почечная недостаточность.

Лечение: в случае легкой передозировки – промывание желудка, введение адсорбентов и сульфата натрия (желательно в течение 30 мин после приема).

При острой передозировке: контроль и поддержка жизненно важных функций в условиях ОИТ; при снижении АД – введение катехоламинов и ангиотензина II. Больного следует уложить на спину с возвышенным положением ног, вводить дополнительные количества жидкости и натрия.

Неизвестно, ускоряют ли выведение рамиприла форсированный диурез, гемофильтрация и коррекция pH мочи. Это следует учитывать при рассмотрении возможности гемодиализа и гемофильтрации.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Хартила с аллопуринолом, кортикостероидами, прокаинамидом, цитостатиками и другими веществами, вызывающими изменения крови, повышается риск нарушений со стороны системы кроветворения.

При одновременном применении Хартила с гипогликемическими препаратами (инсулин или производные сульфонилмочевины) возможно чрезмерное снижение уровня глюкозы крови. Этот феномен может быть связан с тем, что ингибиторы АПФ могут повышать чувствительность тканей к инсулину.

При одновременном применении с другими антигипертензивными средствами (в т.ч. с диуретиками) или другими средствами, обладающими гипотензивным эффектом (например, нитраты, трициклические антидепрессанты и анестетики), возможно усиление антигипертензивного действия.

Не рекомендуется одновременный прием с рамиприлом солей калия и калийсберегающих диуретиков, гепарина из-за риска развития гиперкалиемии.

При одновременном применении с препаратами лития наблюдается повышение концентрации лития в сыворотке крови, что приводит к повышению риска кардио- и нефротоксичности.

НПВС и соли натрия уменьшают эффективность ингибиторов АПФ.

Рамиприл может усилить действие этанола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ХАРТИЛ®-Д (HARTIL®-D)

RAMIPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
ALLPHAMED PHARBIL ARZNEIMITTEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, овальные, с фаской, с риской на обеих сторонах, с гравировкой на одной стороне номеров "2.5" и "12.5" по разные стороны от риски.

	1 таб.
рамиприл	2.5 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, овальные, с фаской, с риской на обеих сторонах, с гравировкой на одной стороне номеров "5" и "25" по разные стороны от риски.

	1 таб.
рамиприл	5 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, натрия стеарилфумарат.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ХЕЛИДОНИУМ-ГОМАККОРД Н (CHELIDONIUM-HOMACCORD N)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** бесцветные или слегка желтоватого цвета, прозрачные, с запахом этанола.

	100 г
Chelidonium majus (Chelidonium) (хелидониум маюс (хелидониум)) D10	600 мг
Chelidonium majus (Chelidonium) (хелидониум маюс (хелидониум)) D30	600 мг
Chelidonium majus (Chelidonium) (хелидониум маюс (хелидониум)) D200	600 мг
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D10	300 мг
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D30	300 мг
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D200	300 мг
Atropa bella-donna (Belladonna) (атропа белла-донна (белладонна)) D1000	300 мг

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

ХЕМОМИЦИН (HEMOMYCIN)

AZITHROMYCIN

зарегистрировано и произведено
HEMOFARM A.D. (Сербия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, светло-синего цвета, размер №0; содержимое капсул – порошок белого цвета.

	1 капс.
азитромицина дигидрат	262.03 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	250 мг

Вспомогательные вещества: лактоза безводная – 163.6 мг* (151.57 мг), крахмал кукурузный – 47 мг, натрия лаурилсульфат – 0.94 мг, магния стеарат – 8.46 мг.

* количество лактозы безводной зависит от активности действующего вещества.

Состав оболочки: титана диоксид (E171) – 1.44 мг, краситель патентованный синий V (E131) – 0.0164 мг, желатин – до 96 мг.

6 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой серовато-голубого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
азитромицин (в форме дигидрата)	500 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая силикатная – 69 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 57 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 46 мг, повидон – 24 мг, магния стеарат – 10 мг, тальк – 10 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 10.58 мг, тальк – 9.57 мг, коповидон – 4.95 мг, этилцеллюлоза – 4.95 мг, макрогол 6000 – 1.32 мг, индигокармин (индиготин) E132 – 1.22 мг, краситель лак зеленый 8% (индигокармин (индиготин) E132, хинолиновый желтый E104) – 0.41 мг.

3 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь белого или почти белого цвета, с фруктовым запахом; приготовленная суспензия почти белого цвета, с фруктовым запахом.

	5 мл готовой сусп.
азитромицина дигидрат	104.809 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	100 мг

Вспомогательные вещества: камедь ксантановая – 20.846 мг, натрия сахаринат – 4.134 мг, кальция карбонат – 162.503 мг, кремния диоксид коллоидный – 26.008 мг, натрия фосфат безводный – 17.259 мг, сорбитол – 2145.682 мг, ароматизатор яблочный – 3.303 мг, ароматизатор земляничный – 8.159 мг, ароматизатор вишневый – 12.096 мг.

11.43 г – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой (объемом 5 мл, с риской для объема 2.5 мл) – пачки картонные.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь белого или почти белого цвета, с фруктовым запахом; приготовленная суспензия почти белого цвета, с фруктовым запахом.

	5 мл готовой сусп.
азитромицина дигидрат	209.6 мг,
что соответствует содержанию азитромицина	200 мг

Вспомогательные вещества: камедь ксантановая, натрия сахаринат, кальция карбонат, кремния диоксид коллоидный, натрия фосфат безводный, сорбитол, ароматизатор яблочный, ароматизатор земляничный, ароматизатор вишневый.

10 г – флаконы темного стекла (1) в комплекте с мерной ложкой (объемом 5 мл, с риской для объема 2.5 мл) – пачки картонные.

ХЕПЕЛЬ® (HEPEEL®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** от белого до бежево-, оранжево- или розовато-белого цвета, иногда с отдельными точечными вкраплениями розового или оранжевого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской; запах практически отсутствует.

	1 таб.
Lycopodium clavatum (Lycopodium) (ликоподиум клаватум (ликоподиум)) D3	30 мг
Chelidonium majus (Chelidonium) (хелидониум маюс (хелидониум)) D4	30 мг
Cinchona pubescens (China) (цинхона пубесценс (хина)) D3	30 мг
Myristica fragrans (Nux moschata) (миристика фрагранс (нукс мошата)) D4	30 мг
Silybum marianum (Carduus marianus) (силибум марианум (кардуус марианус)) D2	15 мг
Phosphorus (фосфорус) D6	15 мг
Veratrum album (вератрум альбум) D6	60 мг
Citrullus colocynthis (Colocynthis) (цитрюллюс колоцинтис (колоцинтис)) D6	90 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ХЛОЕ® (CHLOE®)

ETHINYLESTRADIOL, CYPROTERONE

зарегистрировано
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)
произведено
Laboratoires MACORS (Франция)
или Laboratorios LEON FARMA S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, двух видов.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желто-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые (21 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол	35 мкг
ципротерона ацетат	2 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, алюминия оксид коллоидный, магния стеарат.

Состав оболочки: краситель Opadry II Yellow OY-L-32901 (лактозы моногидрат, гипромеллоза 2910, титана диоксид, макрогол 4000, железа оксид желтый, железа оксид черный, железа оксид красный, вода очищенная).

Таблетки-плацебо белого цвета, круглые, двояковыпуклые (7 шт. в блистере).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), кремния диоксид коллоидный безводный, алюминия оксид коллоидный, магния стеарат.

28 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
28 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

ХЛОРПРОТИКСЕН ЗЕНТИВА (CHLORPROTHIXEN ZENTIVA)

CHLORPROTHIXENE

зарегистрировано и произведено
ZENTIVA k.s. (Чешская Республика)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
хлорпротиксена гидрохлорид	15 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, сахароза, кальция стеарат, тальк.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, макрогол 300, тальк, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой слегка светло-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
хлорпротиксена гидрохлорид	50 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, сахароза, кальция стеарат, тальк.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, макрогол 300, тальк, опаспрей М-1-1-6181 (желтый).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

⭑ХОНДРОГАРД® (CHONDROGARD)

CHONDROITINE SULFATE SODIUM

зарегистрировано и произведено
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения прозрачный, бесцветный или со слегка желтоватым оттенком, с запахом бензилового спирта.

	1 мл
хондроитина сульфат натрия	100 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт – 9 мг, натрия дисульфит – 1 мг, натрия гидроксид – до pH 6.0-7.5, вода д/и – до 1 мл.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
1 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Раствор для в/м введения прозрачный, бесцветный или со слегка желтоватым оттенком, с запахом бензилового спирта.

	1 мл	**1 амп.**
хондроитина сульфат натрия	100 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт – 18 мг, натрия дисульфит – 2 мг, натрия гидроксид – до pH 6.0-7.5, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

10 ампул по 2 мл
ХОНДРОГАРД®
Хондроитина сульфат
Раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл
сотекс

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Высокомолекулярный мукополисахарид, влияющий на обменные процессы в гиалиновом хряще. Уменьшает дегенеративные изменения в хрящевой ткани суставов, ускоряет процессы ее восстановления, стимулирует синтез протеогликанов.

При лечении препаратом уменьшается болезненность и улучшается подвижность пораженных суставов. При лечении дегенеративных изменений суставов с развитием вторичного синовита, положительный эффект может наблюдаться уже через 2-3 недели после начала введения препарата: уменьшается боль в суставах, исчезают клинические проявления реактивного синовита, увеличивается объем движений в пораженных суставах. Терапевтический эффект сохраняется длительное время после окончания курса лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения хондроитина сульфат быстро распределяется. Уже через 30 мин после инъекции он обнаруживается в крови в значительных концентрациях. C_{max} хондроитина сульфата в плазме достигается через 1 ч, затем постепенно снижается в течение 2 сут.

Хондроитина сульфат накапливается, главным образом, в хрящевой ткани суставов. Синовиальная оболочка не является препятствием для проникновения препарата в полость сустава. В экспериментах показано, что через 15 мин после в/м инъекции хондроитина сульфат обнаруживается в синовиальной жидкости, затем проникает в суставной хрящ, где его C_{max} достигается через 48 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника:
- остеоартроз переферических суставов;
- межпозвонковый остеохондроз и остеоартроз.

Для ускорения формирования костной мозоли при переломах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают в/м по 100 мг через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 200 мг, начиная с 4-й инъекции.

Курс лечения – 25-30 инъекций. При необходимости через 6 мес возможно проведение повторного курса лечения.

Для *формирования костной мозоли* курс лечения составляет 3-4 недели (10-14 инъекций через день).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожный зуд, эритема, крапивница, дерматит.

Прочие: геморрагии в месте инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кровотечения и склонность к кровоточивости;
- тромбофлебиты;
- детский возраст;
- беременность (данные о безопасности применения препарата в настоящее время отсутствуют);
- период лактации (данные о безопасности применения препарата в настоящее время отсутствуют);
- повышенная чувствительность к препарату или к его компонентам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации (данные о безопасности применения препарата в настоящее время отсутствуют).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Использование в педиатрии

Данные об эффективности и безопасности применения хондроитина сульфата у детей в настоящее время отсутствуют.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Информация о предостережении относительно применения препарата водителями транспортных средств и лицами, работающими с потенциально опасными механизмами, отсутствует.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки хондроитина сульфата не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно усиление действия непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков, что требует более частого контроля показателей свертываемости крови при одновременном применении.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

ХОНДРОКСИД® (CHONDROXIDE)

CHONDROITINE SULFATE SODIUM

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Гель для наружного применения*** желтоватый, полупрозрачный, с фруктовым запахом.

	1 г
хондроитина сульфат натрия	50 мг

Вспомогательные вещества: диметилсульфоксид (димексид) – 100 мг, пропиленгликоль (1,2-пропандиол) – 50 мг, изопропанол (изопропиловый спирт, 2-пропанол) – 50 мг, этанол (спирт этиловый) – 200 мг, натрия дисульфит (натрия метабисульфит) – 0.5 мг, метилпарагидроксибензоат (нипагин, метилпарабен) – 1.2 мг, пропилпарагидроксибензоат (нипазол, пропилпарабен) – 0.3 мг, карбомер (карбопол) – 35 мг, ароматизатор апельсиновый (ароматизатор пищевой "Апельсин") – 5 мг, вода очищенная – до 1 г.

20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
35 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

✧ ***Мазь для наружного применения*** светло-желтого цвета с запахом диметилсульфоксида.

	1 г
хондроитина сульфат натрия	50 мг

Вспомогательные вещества: диметилсульфоксид (димексид) – 100 мг, ланолин – 150 мг (ланолин безводный, воск шерстяной), вазелин – 485 мг, моноглицериды дистиллированные – 15 мг, вода очищенная – до 1 г.

30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ХОНДРОКСИД® (CHONDROXIDE) таблетки

CHONDROITINE SULFATE SODIUM

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
или МАКИЗ-ФАРМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** от белого с желтоватым оттенком цвета до белого с кремоватым оттенком цвета, допускаются вкрапления, с риской и фаской.

	1 таб.
хондроитина сульфат натрия	250 мг

Вспомогательные вещества: кальция стеарата моногидрат (кальция стеарат 1-водный) – 4.8 мг, кросповидон (полипласдон XL-10, коллидон CL-M) – 12.39 мг, повидон K30 (коллидон 30) – 9.312 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 96 мг, магния гидроксикарбоната пентагидрат (магний углекислый основной водный) – 107.498 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (6) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (9) – пачки картонные.
10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ (CHONDROXIDE MAXIMUM)

GLUCOSAMINE

зарегистрировано
SPRING VAST INVESTMENTS Limited (Сингапур)
произведено
LICHT FAR EAST (S) Pte Ltd. (Сингапур)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 8%*** от светло-желтого до желтого цвета, со слабым запахом ментола.

	1 г
глюкозамина сульфата калия хлорид	80 мг

Вспомогательные вещества: диметилсульфоксид, макрогол (полиэтиленгликоль), цетиловый спирт, масло мяты перечной, аскорбиновая кислота, бутилгидрокситолуол, метилпарагидроксибензоат, метилизотиазолинон, вода дистиллированная, триглицериды натуральные, краситель куркумин.

50 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
250 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные (12) – коробки картонные.
100 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные (12) – коробки картонные.
250 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные (12) – коробки картонные.

ХОНДРОКСИД® ФОРТЕ (CHONDROXIDE FORTE)

CHONDROITINE SULFATE SODIUM, MELOXICAM

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения*** от светло-желтого с зеленоватым оттенком до желтого с зеленоватым оттенком цвета, с запахом диметилсульфоксида.

	1 г
хондроитина сульфат	50 мг
мелоксикам	10 мг

Вспомогательные вещества: диметилсульфоксид (димексид) – 100 мг, пропиленгликоль – 100 мг, макрогола цетостеарат (Eumulgin® B2) – 12 мг, цетостеариловый спирт (цетиловый спирт – не более 60%, стеариловый спирт – не менее 40%) (Lanette® O) – 42 мг, парафин жидкий (масло вазелиновое медицинское) – 100 мг, вазелин – 80 мг, имидомочевина (Germall®) – 3 мг, натрия дисульфит (натрия метабисульфит) – 500 мкг, вода очищенная – до 1 г.

10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
10 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
50 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.
100 г – тубы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

☆ХОФИТОЛ (CHOPHYTOL)

CYNARA

зарегистрировано и произведено
Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
сухой водный экстракт свежих листьев артишока полевого	200 мг

Вспомогательные вещества: магния трисиликат – 12 мг, крахмал кукурузный – 22 мг, тальк – 3 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав оболочки: гуммилак – 1.152 мг, канифоль – 1.152 мг, тальк – 16.3 мг, желатин – 0.384 мг, сахароза – 86.146 мг, кальция карбонат – 2.2 мг, краситель дисперсный (сахароза, оксиды железа желтого, черного и коричневого (E172), метилпарагидроксибензоат (E218), этилпарагидроксибензоат (E214)) – 2.58 мг, карнаубский воск – 0.082 мг, полисорбат 80 – 0.004 мг.

12 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
30 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
30 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
60 шт. – тубы полипропиленовые (1) – пачки картонные.
180 шт. – тубы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

✧ ***Раствор для приема внутрь*** темно-коричневого цвета, непрозрачный, с легким желтоватым осадком; возможно наличие небольшого осадка при хранении.

	100 мл
густой водный экстракт свежих листьев артишока полевого	20 г

Вспомогательные вещества: этанол – 2.8 г, ароматизатор апельсиновый – 2.8 г, глицерол – 0.18 г, метилпарагидроксибензоат – 0.092 г, пропилпарагидроксибензоат – 0.046 г, вода очищенная – до 100 мл.

120 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

ХОФИТОЛ
артишок
60 ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ
ROSA PHYTO PHARMA

ХОФИТОЛ
артишок
180 ТАБЛЕТОК, ПОКРЫТЫХ ОБОЛОЧКОЙ
ROSA PHYTO PHARMA

ХОФИТОЛ
артишок
РАСТВОР ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ
120 мл
ROSA PHYTO PHARMA
ХОФИТОЛ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат растительного происхождения. Фармакологический эффект препарата обусловлен комплексом входящих в состав листьев артишока полевого биологически активных веществ. Цинарин в сочетании с фенолокислотами обладает желчегонным, а также гепатопротекторным действием. Содержащиеся в артишоке аскорбиновая кислота, каротин, витамины B_1 и B_2, инулин способствуют нормализации обменных процессов.

Обладает также диуретическим действием и усиливает выведение мочевины.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Действие препарата Хофитол является совокупным действием его компонентов, поэтому проведение кинетических наблюдений не представляется возможным; все вместе компоненты не могут быть прослежены с помощью маркеров или биоисследований. По этой же причине невозможно обнаружить и метаболиты препарата.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии:

- дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу;
- хронический некалькулезный холецистит;
- хронический гепатит;
- цирроз печени;
- хронический нефрит;
- хроническая почечная недостаточность.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым назначают по 2-3 таб. или по 2.5-5 мл раствора для приема внутрь 3 раза/сут до еды. Курс лечения – 2-3 недели.

Детям старше 6 лет назначают по 1-2 таб. 3 раза/сут до еды. Раствор для приема внутрь, в зависимости от возраста, назначают в дозе, составляющей от 1/4 до 1/2 дозы, применяемой у взрослых. Курс лечения – 2-3 недели.

Необходимость повторных курсов терапии врач определяет индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможно развитие диареи при длительном приеме препарата в высоких дозах.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- желчнокаменная болезнь;
- непроходимость желчных путей;
- острые заболевания печени, почек, желче- и мочевыводящих путей;
- детский возраст до 6 лет (для таблеток);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение Хофитола при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно только под контролем врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

1 чайная ложка раствора содержит 0.13 г этилового спирта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно усиление проявлений побочного действия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата Хофитол не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности таблеток – 3 года; раствора для приема внутрь – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Лаборатории МАЙОЛИ СПИНДЛЕР
Представительство в России
127051 Москва, Садовая-Самотечная ул. 24/27
Тел.: (495) 664-83-03

ХУМАЛОГ® (HUMALOG®)

INSULIN LISPRO

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
LILLY FRANCE (Франция)
упаковано
LILLY FRANCE (Франция)
или ELI LILLY & Company (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и п/к введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
инсулин лизпро	100 МЕ

Вспомогательные вещества: глицерол (глицерин) – 16 мг, метакрезол – 3.15 мг, цинка оксид – q.s. для содержания Zn^{2+} 0.0197 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат – 1.88 мг, хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% – q.s. до pH 7.0-8.0, вода д/и – q.s. до 1 мл.

3 мл – картриджи (5) – блистеры (1) – пачка картонная.
3 мл – картридж, встроенный в шприц-ручку КвикПен™ (5) – пачка картонная.

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

ХУМАЛОГ® МИКС 25 (HUMALOG® MIX 25)

INSULIN LISPRO

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
LILLY FRANCE (Франция)
упаковано
LILLY FRANCE (Франция)
или ELI LILLY & Company (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для п/к введения белого цвета, которая расслаивается, образуя белый осадок и прозрачную бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость; осадок легко ресуспендируется при легком встряхивании.

	1 мл
инсулин лизпро	100 МЕ

Вспомогательные вещества: метакрезол – 1.76 мг, фенол жидкий – 0.8 мг (в пересчете на 89% фенол 0.715 мг), глицерол (глицерин) – 16 мг, протамина сульфат – 0.28 мг, натрия гидрофосфат – 3.78 мг, цинка оксид – q.s. для получения Zn^{2+} не более 25 мкг, хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% – q.s. для установления pH 7.0-7.8, вода д/и – до 1 мл.

3 мл – картриджи (5) – блистеры (1) – пачка картонная.

3 мл – картридж, встроенный в шприц-ручку КвикПен™ (5) – пачка картонная.

ХУМАЛОГ® МИКС 50 (HUMALOG® MIX 50)

INSULIN LISPRO

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
LILLY FRANCE (Франция)
упаковано
LILLY FRANCE (Франция)
или ELI LILLY & Company (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для п/к введения белого цвета, которая расслаивается, образуя белый осадок и прозрачную бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость; осадок легко ресуспендируется при легком встряхивании.

	1 мл
инсулин лизпро	100 МЕ

Вспомогательные вещества: метакрезол – 2.2 мг, фенол жидкий – 1 мг, глицерол (глицерин) – 16 мг, протамина сульфат – 0.19 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат – 3.78 мг, цинка оксид – q.s. для получения Zn^{2+} 30.5 мкг, вода д/и – до 1 мл; хлористоводородной кислоты раствор 10% и/или натрия гидроксида раствор 10% – q.s. до pH 7.0-7.8.

3 мл – картриджи (5) – блистеры (1) – пачка картонная.

3 мл – картридж, встроенный в шприц-ручку КвикПен™ (5) – пачка картонная.

⭑ХУМИРА® (HUMIRA)

ADALIMUMAB

зарегистрировано
ЭббВи ООО (Россия)
произведено
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG (Германия)
упаковано
Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG (Германия)
или ОРТАТ ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для п/к введения опалесцирующий, слегка окрашенный.

	0.8 мл
адалимумаб	40 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 9.6 мг, лимонной кислоты моногидрат – 1.044 мг, натрия цитрат – 0.244 мг, натрия гидрофосфата дигидрат – 1.224 мг, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0.688 мг, натрия хлорид – 4.932 мг, полисорбат 80 – 0.8 мг, вода д/и – 759.028-759.048 мг, натрия гидроксид для коррекции pH – 0.02-0.04 мг.

0.8 мл – шприцы однодозовые бесцветного стекла (1) в комплекте с салфеткой спиртовой – блистеры (1) – пачки картонные.

0.8 мл – шприцы однодозовые бесцветного стекла (1) в комплекте с салфеткой спиртовой – блистеры (2) – пачки картонные.

0.8 мл – флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с шприцем пластиковым с соединением Люэра в блистере, насадкой на флакон в блистере, иглой инъекционной с соединением Люэра в блистере, 2 салфетками спиртовыми – пачки картонные.

0.8 мл – флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с шприцем пластиковым с соединением Люэра в блистере, насадкой на флакон в блистере, иглой инъекционной с соединением Люэра в блистере, 2 салфетками спиртовыми – пачки картонные (2) – пачки картонные.

ХУМИРА®
Адалимумаб
Раствор для подкожного введения
40 мг/0.8 мл
abbvie

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессивный препарат. Адалимумаб представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG_1 человека. Адалимумаб селективно связывается с ФНО-α и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами к ФНО-α. ФНО-α – это естественный цитокин, который принимает участие в регуляции нормального воспалительного и иммунного ответа. Повышенную концентрацию ФНО-α обнаруживают в синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом, ювенильным идиопатическим артритом, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. ФНО-α играет важную роль в развитии патологического воспаления и разрушения суставной ткани, характерных для этих заболеваний. Повышенные концентрации ФНО-α также обнаруживаются в псориатических бляшках. При бляшечном псориазе лечение адалимумабом может привести к уменьшению толщины бляшек и уменьшению инфильтрата в клетках воспаления. Взаимосвязь данного клинического эффекта адалимумаба с механизмом его действия не установлена.

Адалимумаб модулирует также биологические ответные реакции, которые индуцируются или регулируются ФНО-α, включая изменения содержания молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов.

У больных ревматоидным артритом адалимумаб вызывает быстрое снижение концентраций острофазных показателей воспаления (С-реактивного белка и СОЭ) и сывороточных концентраций цитокинов (интерлейкин-6). Уменьшение концентраций С-реактивного белка также наблюдалось у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом или болезнью Крона. Кроме того, отмечается снижение сывороточной активности матриксных металлопротеиназ (ММП-1 и ММП-3), вызывающих ремоделирование тканей, которое лежит в основе разрушения хряща.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Адалимумаб всасывается и распределяется медленно и достигает C_{max} примерно через 5 дней. Абсолютная биодоступность препарата при однократном п/к введении 40 мг адалимумаба составляет 64%.

У пациентов с болезнью Крона, которым назначают препарат Хумира® в стартовой дозе 160 мг на 0 неделе и последующую дозу 80 мг на 2-й неделе, C_{max} адалимумаба достигается на 2-й и 4-й неделе и составляет примерно 12 мкг/мл.

Распределение

V_d при однократном в/в введении составляет от 4.7 до 6 л, что указывает на практически одинаковое распределение адалимумаба в крови и во внесосудистых жидкостях.

Концентрация адалимумаба в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом составляет от 31 до 96% от сывороточной.

C_{ss} адалимумаба при п/к применении в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели у больных ревматоидным артритом в конце интервала дозирования составляет около 5 мкг/мл (без одновременного приема метотрексата) и 8-9 мкг/мл (на фоне одновременного применения метотрексата). При увеличении дозы адалимумаба в интервале 20 мг, 40 мг и 80 мг 1 раз в 2 недели и 1 раз в неделю п/к отмечено почти линейное увеличение сывороточных концентраций адалимумаба в конце интервала дозирования.

При назначении адалимумаба в дозе 40 мг в монотерапии 1 раз в 2 недели средняя C_{min} препарата у пациентов с псориазом составляет 5 мкг/мл.

У пациентов с болезнью Крона C_{ss} составляет приблизительно 7 мкг/мл и наблюдается на 24-й и 56-й неделях поддерживающей терапии с применением адалимумаба в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели.

Выведение

Адалимумаб выводится медленно, клиренс обычно не превышает 12 мл/ч. $T_{1/2}$ составляет, в среднем, 2 недели и варьирует от 10 до 20 дней. Клиренс и $T_{1/2}$ существенно не меняются при введении препарата в дозе 0.25-10 мг/кг, а $T_{1/2}$ сходен при в/в и п/к введении препарата.

При длительном применении (более 2 лет) клиренс адалимумаба не изменяется.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

После введения адалимумаба в дозе 24 мг/м^2 (максимум до 40 мг) п/к 1 раз в 2 недели пациентам в возрасте от 4 лет до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом средняя C_{ss} адалимумаба (измеренная с 20-й недели по 48-ю) в сыворотке крови составила 5.6±5.6 мкг/мл (102% коэффициент вариации (CV)) при монотерапии и 10.9±5.2 мкг/мл (47.7% CV) с сопутствующей терапией метотрексатом. Средняя C_{ss} адалимумаба в сыворотке крови у пациентов с массой тела <30 кг, после введения препарата Хумира® в дозе 20 мг п/к 1 раз в 2 недели, составляла 6.8 мкг/мл при монотерапии и 10.9 мкг/мл при применении в комбинации с метотрексатом. Средняя C_{ss} адалимумаба в сыворотке крови у пациентов с массой тела ≥30 кг после введения препарата Хумира® в дозе 40 мг п/к 1 раз в 2 недели составляла 6.6 мкг/мл при монотерапии и 8.1 мкг/мл при применении в комбинации с метотрексатом. У пациентов в возрасте от 2 лет до 4 лет или от 4 лет и старше с массой тела <15 кг с ювенильным идиопатическим артритом средняя C_{ss} составляла 6.0±6.1 мкг/мл (101% CV) при монотерапии и 7.9±5.6 мкг/мл (71.2% CV) при применении в комбинации с метотрексатом.

У пациентов детского возраста с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) после введения стартовой дозы адалимумаба 160/80 мг на 0-й неделе и с последующей дозой 80/40 мг на 2-й неделе (в зависимости от массы тела) и далее с применением поддерживающих доз 40/20 мг или 20/10 мг 1 раз в 2 недели (в зависимости от массы тела), средняя концентрация адалимумаба в сыворотке крови (с учетом стандартного отклонения) на 4-й неделе применения составляла 15.7±6.6 мкг/мл (у пациентов с массой тела ≥40 кг) и 10.6±6.1 мкг/мл (у пациентов с массой тела <40 кг).

Отмечена тенденция к возрастанию клиренса адалимумаба при увеличении массы тела и наличии антител к адалимумабу.

Возраст оказывает минимальное влияние на клиренс адалимумаба.

Различий показателей фармакокинетики (с поправкой на массу тела) у пациентов разного пола и расовой принадлежности не выявлено.

Сведений о фармакокинетике адалимумаба у пациентов с нарушением функции печени или почек нет.

ПОКАЗАНИЯ

Взрослые

- среднетяжелый и тяжелый активный ревматоидный артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами);
- активный псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами);
- активный анкилозирующий спондилит;
- болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также при непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии или при неэффективности (или снижении эффективности) или непереносимости инфликсимаба;
- хронический бляшечный псориаз (среднетяжелой и тяжелой степени), когда показана системная терапия или фототерапия и когда другие варианты системной терапии не являются оптимальными.

Дети и подростки

- ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте от 4 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом;
- болезнь Крона (среднетяжелой и тяжелой степени) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию, а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат вводят п/к.

Взрослым при *ревматоидном артрите, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите* рекомендуемая доза препарата Хумира® составляет 40 мг 1 раз в 2 недели. При назначении препарата Хумира® терапия ГКС, НПВС (в т.ч. салицилатами), анальгетиками (наркотическими и ненаркотическими), метотрексатом и другими базисными противоревматическими препаратами может быть продолжена.

У некоторых пациентов с ревматоидным артритом, не получающих метотрексат, может быть достигнут дополнительный эффект при увеличении кратности применения препарата Хумира® до 40 мг 1 раз в неделю.

При *болезни Крона* рекомендуемый режим дозирования – 160 мг в 1-й день (по 40 мг 4 раза/сут или по 40 мг 2 раза/сут последовательно в течение двух дней), через 2 недели (на 15-й день) – 80 мг, еще через 2 недели (29-й день) назначают поддерживающую дозу – 40 мг 1 раз в 2 недели. При назначении препарата Хумира® терапия аминосалицилатами, ГКС и/или иммуномодуляторами (6-меркаптопурин и азатиоприн) может быть продолжена.

Пациенты, наблюдающие уменьшение ответа на лечение препаратом, могут получить дополнительный эффект от увеличения частоты введения препарата Хумира® до 40 мг 1 раз в неделю.

Некоторые пациенты могут не отвечать на терапию препаратом Хумира® в течение первых 4 недель, однако лечение следует продолжить, т.к. положительный эффект может быть достигнут в течение 12 недель. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если не отмечается терапевтический эффект в течение этого периода.

При *хроническом бляшечном псориазе* начальная доза для взрослых пациентов составляет 80 мг. Поддерживающая доза – по 40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после начальной дозы.

Применение препарата Хумира® у **детей в возрасте до 2 лет** при *ювенильном идиопатическом артрите* не изучалось.

При *ювенильном идиопатическом артрите* **детям в возрасте от 4 до 12 лет** препарат Хумира® назначают в дозе 24 мг/м^2 площади поверхности тела, при этом максимальная доза составляет 40 мг. Препарат вводят п/к 1 раз в 2 недели. Объем инъекции определяют исходя из роста и массы тела пациента (см. таблицу). Для пациентов, которым необходимо введение менее 40 мг, следует использовать препарат Хумира® во флаконе.

Таблица. Дозы препарата Хумира® (мл) исходя из роста и массы тела пациентов детского возраста с ювенильным идиопатическим артритом.

Часть 1

Рост (см)	Общая масса тела (кг)						
	10	15	20	25	30	35	40
80	0.2	0.3	0.3	0.3			
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7
170				0.6	0.6	0.6	0.7
180					0.6	0.7	0.7

Часть 2

Рост (см)	Общая масса тела (кг)					
	45	50	55	60	65	70
80						
90						
100	0.5					
110	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

*Максимальная доза при однократном введении составляет 40 мг (0.8 мл)

Детям в возрасте от 13 до 17 лет назначают по 40 мг 1 раз в 2 недели вне зависимости от площади поверхности тела.

Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если не отмечается терапевтический эффект в течение этого периода.

При болезни Крона (среднетяжелой и тяжелой степени) **пациентам с массой тела <40 кг** назначают 80 мг в 1-й день (применяется по 2 инъекции по 40 мг/сут), через 2 недели (на 15-й день) – 40 мг, еще через 2 недели (29-й день) начинают применять поддерживающую дозу – 20 мг 1 раз в 2 недели; **пациентам с массой тела ≥40 кг** назначают 160 мг в 1-й день (по 40 мг 4 раза/сут или по 40 мг 2 раза/сут последовательно в течение двух дней), через 2 недели (на 15-й день) – 80 мг, еще через 2 недели (29-й день) начинают применять поддерживающую дозу (при тяжелой степени – 40 мг 1 раз в 2 недели, при среднетяжелой степени – 20 мг 1 раз в 2 недели).

Пациенты, у которых наблюдается уменьшение ответа на лечение препаратом, могут получить дополнительный эффект от увеличения частоты введения препарата Хумира® до 1 раза в неделю. Клинический ответ обычно достигается в течение 12 недель лечения. Решение о прекращении терапии может быть принято в случае, если не отмечается терапевтический эффект в течение этого периода.

Применение препарата Хумира® у **детей в возрасте до 6 лет** при *болезни Крона* не изучалось.

Способ применения препарата Хумира®

Лечение препаратом Хумира® проводится под контролем врача. Если врач считает это возможным, то после соответствующего обучения технике п/к инъекций, пациенты могут самостоятельно вводить себе препарат.

Препарат Хумира® вводят п/к в область бедра или живота. Перед введением следует осмотреть раствор на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета.

Адалимумаб не следует смешивать в одном шприце или флаконе с любыми другими лекарственными препаратами. Остатки раствора и использованные материалы следует утилизировать.

Если очередная инъекция препарата Хумира® была случайно пропущена, необходимо провести инъекцию сразу, как только это будет обнаружено. Следующая инъекция должна быть проведена в соответствии с запланированным ранее графиком.

Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата Хумира® в однодозовом шприце

1) Перед проведением инъекции следует тщательно вымыть руки, затем достать из упаковки и положить на чистую поверхность один шприц с препаратом Хумира® и одну пропитанную спиртом салфетку. Следует убедиться, что срок хранения препарата Хумира®, указанный на шприце, не истек.

2) Далее следует выбрать место для инъекции на животе или передней поверхности бедра. Места инъекций и стороны следует менять, каждое следующее место введения должно отступать от предыдущего как минимум на 3 см. Нельзя вводить препарат в место, где наблюдается болезненность, покраснение, уплотнение или кровоподтек. Эти признаки могут указывать на наличие инфекции. Место укола необходимо обработать спиртовой салфеткой круговыми движениями.

3) Шприц не встряхивать. Следует снять колпачок с иглы, не дотрагиваясь до иглы и избегая прикосновения к другим поверхностям. Одной рукой взять в складку обработанную кожу, в другую руку взять шприц, держа его под углом в 45° к поверхности кожи, градуированной поверхностью вверх. Одним быстрым движением полностью ввести иглу в кожную складку. После введения иглы складку кожи отпустить. Ввести весь раствор в течение 2-5 сек. Когда шприц будет пустым, вынуть иглу из кожи, под тем же углом. Кусочком марли слегка прижать область инъекции в течение 10 сек, но ни в коем случае не тереть поверхность. Из места инъекции может выделиться небольшое количество крови. При желании можно воспользоваться пластырем. После инъекции шприц повторно не использовать.

Инструкция по подготовке и проведению инъекции препарата Хумира® во флаконе

1) Следует убедиться в том, что известно необходимое для введения количество (объем) препарата.

Перед проведением инъекции следует тщательно вымыть руки, затем достать из картонной упаковки одну коробку, содержащую один шприц, одну насадку на флакон, один флакон, две спиртовые салфетки и одну иглу. Если в картонной упаковке осталась еще одна коробка с набором для следующей инъекции, следует немедленно убрать ее в холодильник. Следует убедиться, что срок годности препарата, указанный на коробке, не истек. Нельзя использовать набор после окончания его срока годности.

Положить один шприц объемом 1 мл, одну насадку на флакон, один флакон препарата Хумира® для инъекций, две спиртовые салфетки, одну иглу на чистую поверхность, на данном этапе не нужно вытаскивать их из индивидуальной упаковки.

Препарат Хумира® представляет собой прозрачную, бесцветную жидкость. Не использовать препарат, если жидкость мутная, содержит хлопья или частицы или изменила свой цвет.

2) Подготовить иглу, частично сняв с нее упаковку, открытую со стороны, ближайшей к желтому соединительному колпачку иглы. Снять упаковку ровно настолько, чтобы открыть желтый соединительный колпачок. Держать упаковку открытым концом вверх. Снять белый пластиковый колпачок с флакона так, чтобы увидеть верхнюю часть пробки флакона. Одной из спиртовых салфеток протереть пробку флакона. После этого не следует прикасаться к пробке флакона. Открыть упаковку насадки на флакон, но не вытаскивать ее из упаковки. Флакон следует держать пробкой вверх. Не вынимая насадку на флакон из упаковки, соединить ее с пробкой флакона, надавливая насадкой на пробку до тех пор, пока она не встанет с щелчком на место. Когда будет понятно, что насадка соединена с флаконом, можно снять с нее упаковку. Осторожно поставить флакон с насадкой на чистую рабочую поверхность. Не допускать падения флакона. Не следует прикасаться к насадке.

Подготовить шприц, частично сняв с него упаковку, открытую со стороны, ближайшей к белому шток-поршню. Снять упаковку ровно настолько, чтобы открыть белый шток-поршень, но не вытаскивать шприц из упаковки. Держать упаковку шприца и медленно вытянуть белый шток-поршень, так чтобы объем превышал необходимую дозу на 0.1 мл (например, если назначенная доза составляет 0.5 мл, вытянуть белый шток-поршень на 0.6 мл). Не следует вытягивать поршень дальше положения, соответствующего 0.9 мл, вне зависимости от назначенной дозы. Объем в соответствии с назначенной дозой будет скорректирован позднее. Нельзя вытягивать белый шток-поршень из шприца полностью.

Примечание: если белый шток-поршень полностью вынут из шприца, шприц использовать нельзя. Не следует пытаться вставить белый шток-поршень обратно.

Не следует использовать белый шток-поршень, чтобы вынуть шприц из упаковки. Вытащить шприц из упаковки, при этом шток-поршень должен остаться в установленном положении. Нельзя опускать шприц. Следует крепко держать насадку на флакон. Введите наконечник шприца в насадку и поверните одной рукой шприц по часовой стрелке до упора. Не следует прилагать излишних усилий. Держа флакон, нажать на шток-поршень и полностью опустить его. Этот шаг важен для получения правильной дозы препарата. Удерживая белый шток-поршень внутри, перевернуть шприц с флаконом. Медленно потянуть на себя белый шток-поршень до отметки, на 0.1 мл превышающей требуемую дозу. Это важно для получения правильной дозы. Доза будет скорректирована на этапе 4. Если назначенная доза составляет 0.5 мл, вытяните белый шток-поршень на 0.6 мл. Жидкость из флакона начнет заполнять шприц. Надавить на белый шток-поршень, так чтобы вернуть жидкость во флакон. Снова медленно потянуть на себя белый шток-поршень до отметки, на 0.1 мл превосходящей требуемую дозу, это важно для получения правильной дозы и предотвращения образования пузырьков воздуха и воздушных зазоров. Если в шприце остались пузырьки воздуха или воздушные зазоры, можно повторить описанную процедуру до 3 раз. Не нужно трясти шприц. Все еще держа шприц вертикально, отсоединить насадку на флакон вместе с флаконом, повернув адаптер флакона другой рукой. Убедиться в том, что вместе с флаконом от шприца отсоединена и насадка. Нельзя прикасаться к кончику шприца. Если вблизи кончика шприца заметны крупные пузырьки воздуха или воздушные зазоры, нужно медленно надавить на белый шток-поршень до тех пор, пока жидкость не начнет заполнять кончик шприца. Не нажимать на белый шток-поршень после достижения отметки необходимой дозы (например, если назначенная доза составляет 0.5 мл, не нажимать на белый шток-поршень после достижения отметки 0.5 мл). Следует убедиться в том, что объем жидкости, оставшейся в шприце, по крайней мере, не меньше назначенной дозы. Если оставшийся объем меньше назначенной дозы, не используйте этот шприц.

Свободной рукой следует взять упаковку с иглой таким образом, чтобы желтый соединительный колпачок был направлен вниз. Держа шприц направленным вверх, ввести кончик шприца в желтый соединительный колпачок иглы и повернуть шприц до упора. Теперь игла соединена с шприцом. Снять упаковку с иглы, но не удалять защитный колпачок иглы. Положить шприц на чистую рабочую поверхность. Незамедлительно следует переходить к выбору области для инъекции и подготовке дозы.

3) Выбрать область на бедре или животе. Новое место инъекции должно находиться на расстоянии, по крайней мере, 3 см от предыдущего места введения препарата. Нельзя вводить препарат в область, где наблюдается покраснение кожи, ее уплотнение или синяки. Эти изменения могут свидетельствовать об инфицировании. Для снижения риска инфицирования обработать область инъекции второй спиртовой салфеткой. Не следует прикасаться к области введения препарата до инъекции.

4) Взять шприц таким образом, чтобы игла была направлена вверх. Другой рукой перекинуть розовый колпачок иглы к шприцу. Снять защитный колпачок, потянув его вверх другой рукой. Нельзя прикасаться к игле, класть шприц после того, как сняли с иглы колпачок. Не следует надевать на иглу чистый защитный колпачок. Шприц следует держать на уровне глаз, при этом игла должна быть направлена вверх. Нужно четко видеть количество препарата в шприце. Нельзя допускать попадания препарата в глаза. Еще раз нужно проверить, какое количество препарата нужно отмерить. Аккуратно надавить на белый шток-поршень таким образом, чтобы в шприце осталось назначенное количество препарата. Избыток препарата может выйти из иглы. Не следует промокать иглу или шприц.

5) Свободной рукой осторожно собрать складку кожи обработанной области и держать ее крепко. Другой рукой взять шприц под углом 45° к коже. Одним быстрым, коротким движением полностью ввести иглу в кожу. Отпустить кожную складку. Надавить на белый шток-поршень, чтобы ввести препарат. Ввести все лекарство полностью. Когда шприц окажется пустым, нужно удалить иглу из кожи. Следует вынимать иглу под тем же углом, под каким ее вводили. Аккуратно накинуть розовый колпачок на иглу до щелчка. Положить шприц с иглой на рабочую поверхность. Не следует надевать чистый колпачок на иглу. После инъекции шприц, флакон, иглу, колпачок иглы и насадку на флакон повторно не использовать. Кусочком марли надавить на область введения препарата в течение 10 секунд. Может быть небольшое кровотечение. Не следует тереть место инъекции. Область инъекции можно заклеить пластырем.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные клинических испытаний

Приблизительно у 14% пациентов можно ожидать развитие реакций в месте введения препарата, как одних из наиболее часто встречающихся побочных эффектов при введении адалимумаба в контролируемых клинических исследованиях.

Побочные реакции возможно причинно-связанные с применением препарата, как клинические, так и лабораторные, приведены с указанием частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000). Включена наивысшая частота, наблюдаемая среди различных показаний.

Инфекции: очень часто – инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и герпес-вирусную пневмонию); часто – генерализованные инфекции (включая сепсис, кандидоз и грипп), инфекции ЖКТ (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихий, целлюлит, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающий лишай), инфекции уха, инфекции полости рта (включая простой герпес, оральный герпес и поражения зубов), инфекции половой сферы (включая вульвовагинальную микотическую инфекцию), инфекции мочевыделительного тракта (включая пиелонефрит), грибковые инфекции, инфекции суставов; нечасто – оппортунистические инфекции и туберкулез (включая кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и комплекс инфекций, вызываемых Mycobacterium avium), неврологические инфекции (включая вирусный менингит), инфекции глаза, бактериальные инфекции.

Новообразования: часто – доброкачественные новообразования, рак кожи, кроме меланомы (включая базально-клеточную карциному и чешуйчато-клеточную карциному); нечасто – лимфома, паренхиматозные новообразования (включая рак молочной железы, новообразования легкого и щитовидной железы), меланома.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия; часто – тромбоцитопения, лейкоцитоз; нечасто – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; редко – панцитопения.

Со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности, аллергические реакции (включая сезонную аллергию).

Со стороны обмена веществ: очень часто – повышение концентрации липидов; часто – гипокалиемия, повышение концентрации мочевой кислоты, аномальная концентрация натрия, гипокальциемия, гипергликемия, гипофосфатемия, дегидратация.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – изменения настроения (включая депрессию), тревожные расстройства, бессонница, парестезия (включая гипестезию), мигрень, невралгия седалищного нерва, вестибулярное головокружение; нечасто – тремор, невропатия; редко – рассеянный склероз.

Со стороны органов чувств: часто – конъюнктивит, нарушения зрения, блефарит, отек века; нечасто – диплопия, глухота, звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – артериальная гипертензия, приливы, гематомы, тахикардия; нечасто – аритмия, застойная сердечная недостаточность, артериальная окклюзия, тромбофлебит, аневризма аорты; редко – остановка сердца.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, астма, диспноэ; нечасто – ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких, пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, боль в животе, повышение активности печеночных ферментов; часто – диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, желудочно-кишечные кровотечения; нечасто – панкреатит, дисфагия, отек лица, холецистит, холелитиаз, повышение концентрации билирубина, печеночный стеатоз.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – сыпь (в т.ч. эксфолиативная); часто – зуд, крапивница, кровоизлияния (в т.ч. пурпура), дерматит (в т.ч. экзема), ломкость ногтей, гипергидроз; нечасто – ночная потливость, рубцы.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – костно-мышечная боль; часто – мышечные спазмы; нечасто – рабдомиолиз, системная красная волчанка.

Со стороны мочеполовой системы: часто – гематурия, почечная недостаточность; нечасто – никтурия, эректильная дисфункция.

Со стороны лабораторных показателей: часто – нарушения показателей свертывания крови (включая увеличение АЧТВ), положительные тесты на аутоантитела (включая антитела к двойной спирали ДНК), увеличение концетрации ЛДГ.

Реакции в месте инъекции: очень часто – реакции в месте инъекции (включая эритему).

Прочие: часто – боль в грудной клетке, отеки, ухудшение заживления ран; нечасто – воспаление.

Данные клинических испытаний при ювенильном идиопатическом артрите

В основном, побочные реакции у детей по типу и частоте были такими же, как у взрослых.

Реакции в месте инъекции: в базовых исследованиях у 13.6% пациентов, которым вводили адалимумаб, отмечались эритема и/или зуд, кровотечение, боль, припухлость, в контрольной группе такие реакции развились у 7.6% пациентов. Большинство данных реакций оценивались как слабые и не требовали прекращения приема препарата.

Инфекции: в контролируемых исследованиях уровень инфекционных осложнений составлял 1.52 на одного пациента в год при лечении адалимумабом и 1.45 на одного пациента в год в контрольной группе пациентов (взрослого и детского возраста). Частота серьезных инфекционных осложнений составляла 0.04 на одного пациента в год при лечении адалимумабом и 0.03 на одного пациента в год в контрольной группе пациентов. Инфекционные осложнения были в большинстве случаев представлены инфекциями верхних дыхательных путей, бронхитом и инфекциями мочевыделительного тракта. Большинство пациентов продолжали принимать адалимумаб после разрешения инфекции. В контролируемых открытых исследованиях адалимумаба сообщалось о серьезных инфекциях (включая редко возникающие смертельные инфекции), в частности о туберкулезе (включая милиарный и внелегочный) и инвазивных оппортунистических инфекциях (в т.ч. диссеминированном гистоплазмозе, пневмоцистной пневмонии, аспергиллезе и листериозе).

Злокачественные новообразования и лимфопролиферативные расстройства: в клинических исследованиях у 203 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом не наблюдалось злокачественных новообразований при наблюдении в течение 605.3 пациенто-лет. В клинических исследованиях у 192 пациентов детского возраста с болезнью Крона не наблюдалось злокачественных новообразований при наблюдении в течение 258.9 пациенто-лет. Во время контролируемых этапов базовых испытаний адалимумаба продолжительностью по меньшей мере 12 недель у пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, болезнью Крона, язвенным колитом и псориазом с активностью от слабой до сильно выраженной, злокачественные новообразования, за исключением лимфомы и немеланомного рака кожи, наблюдались с частотой (с достоверностью 95%) 6.0 (3.7; 9.8) на 1000 пациенто-лет среди 4622 пациентов, принимавших адалимумаб, в сравнении с 5.1 (2.4; 10.7) на 1000 пациенто-лет среди 2828 пациентов контрольной группы (средняя продолжительность лечения составляла 5.1 мес при применении адалимумаба и 4 мес в контрольной группе пациентов).

Частота (с достоверностью 95%) возникновения лимфом у пациентов применявших адалимумаб составляла 0.7 (0.2; 3.0) на 1000 пациенто-лет, в то время как в группе контроля частота составила 1.5 (0.4; 5.8).

Частота (с достоверностью 95%) рака кожи, кроме меланомы, составляла 9.7 (6.6; 14.3) на 1000 пациенто-лет среди пациентов, принимавших адалимумаб, и 5.1 (2.4; 10.7) на 1000 пациенто-лет среди пациентов контрольной группы. Из общего числа случаев рака кожи чешуйчато-клеточные карциномы возникали с частотой (с достоверностью 95%) 2.6 (1.2; 5.5) на 1000 пациенто-лет среди пациентов, принимавших препарат адалимумаб, и 0.7 (0.1; 5.2) на 1000 пациенто-лет среди пациентов контрольной группы.

Наблюдаемая частота злокачественных новообразований, за исключением лимфом и немеланомного рака кожи, составляла около 8.8 на 1000 пациенто-лет в контролируемой части клинического испытания и проводящихся открытых исследований. Наблюдаемая частота рака кожи (кроме меланомы) составляла около 10.3 на 1000 пациенто-лет, наблюдаемая частота лимфомы была около 1.4 на 1000 пациенто-лет. Средняя продолжительность этих исследований составляла около 3.4 лет и включала 5727 пациентов, которые принимали адалимумаб по меньшей мере 1 год или у которых развилось злокачественное новообразование в течение 1 года от начала терапии, охватывая 24568 пациенто-лет.

Аутоантитела: на I-V этапах исследования ревматоидного артрита проводился анализ сыворотки крови пациентов на аутоантитела. В достоверных контролируемых испытаниях сообщалось, что у 11.9% пациентов, которые принимали препарат адалимумаб, и у 8.1% пациентов, принимавших плацебо, и пациентов контрольной группы, у которых были изначально отрицательные титры антинуклеарных антител, положительные титры появились на 24 неделе. У 2 из 3989 пациентов, принимавших адалимумаб в исследованиях ревматоидного артрита, псориатического артрита и анкилозирующего спондилита, развились клинические проявления волчаночно-подобного синдрома. Состояние пациентов улучшилось после отмены лечения. Ни у одного из пациентов не развился люпус-нефрит или симптомы поражения ЦНС. Влияние длительного применения адалимумаба на развитие аутоиммунных заболеваний остается неизученным.

Псориаз: развитие или ухудшение течения псориаза. Описываются случаи появления псориаза, включая пустулезный псориаз и ладонно-подошвенный псориаз, и случаи ухудшения существующего псориаза при применении всех блокаторов ФНО, включая адалимумаб. Многие из этих пациентов принимали иммуносупрессанты (в т.ч. метотрексат, кортикостероиды) в качестве сопутствующего лечения. Некоторым из этих пациентов требовалась госпитализация. У большинства пациентов наступило улучшение состояния после отмены блокаторов ФНО. У некоторых пациентов наступил рецидив псориаза после повторного начала приема различных блокаторов ФНО. Отмену адалимумаба следует осуществлять в тяжелых случаях и тогда, когда нет улучшения, либо есть ухудшение в ответ на проводимое местное лечение.

Побочные эффекты, частота и связь которых с приемом препарата не доказана (данные постмаркетингового исследования)

Инфекции и инвазии: дивертикулит.

Доброкачественные, злокачественные и неклассифицированные новообразования (включая кисты и полипы): гепатоспленарная Т-клеточная лимфома, лейкемия, карцинома Меркеля (нейроэндокринная кожная карцинома).

Со стороны иммунной системы: анафилаксия, саркоидоз.

Со стороны нервной системы: демиелинизирующие заболевания (в т.ч. неврит зрительного нерва, синдром Гийена-Барре); цереброваскулярные расстройства.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: легочная эмболия, инфаркт миокарда.

Со стороны дыхательной системы: плевральный выпот, легочный фиброз.

Со стороны пищеварительной системы: перфорация кишечника, реактивация вируса гепатита В, печеночная недостаточность, гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: кожный васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, возникновение или ухудшение псориаза (включая ладонно-подошвенный пустулярный псориаз), отек Квинке (ангионевротический отек), многоформная эритема, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: волчаночно-подобный синдром.

Прочие: повышение температуры тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- инфекционные заболевания, в т.ч. туберкулез;
- одновременное применение с другими генно-инженерными биологическими противоревматическими препаратами (например, анакинра и абатацепт), в т.ч. антагонистами ФНО;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский и подростковый возраст до 18 лет, кроме пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с ювенильным идиопатическим артритом и пациентов в возрасте от 6 лет и старше с болезнью Крона (среднетяжелой или тяжелой степени);
- гиперчувствительность к адалимумабу или вспомогательным компонентам препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат при рецидивирующих инфекциях в анамнезе, носительстве вируса гепатита В, злокачественных новообразованиях (в т.ч. в анамнезе), при сердечной недостаточности, демиелинизирующих заболеваниях нервной системы (в т.ч. в анамнезе), пациентам старше 65 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Хумира® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Адекватных и строго контролируемых исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось. В *экспериментальных исследованиях* на животных в дозах до 100 мг/кг признаков повреждающего действия адалимумаба на плод выявлено не было.

Женщинам репродуктивного возраста следует избегать зачатия во время лечения препаратом Хумира®. Влияние адалимумаба на родовую деятельность и роды не известно.

Сведений о выведении адалимумаба с грудным молоком или его всасывании после приема внутрь нет. Многие иммуноглобулины проникают в грудное молоко. Учитывая риск развития серьезных побочных эффектов у новорожденного, целесообразно прекратить кормление грудью или отменить препарат, принимая во внимание его важность для матери. Кормление грудью противопоказано в период лечения адалимумабом в течение как минимум 5 мес после последней инъекции препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Инфекции

Применение адалимумаба не следует начинать у пациентов с активными инфекционными заболеваниями, включающими хронические или очаговые инфекции, до купирования инфекции. У пациентов, у которых был контакт с возбудителем туберкулеза, больным или носителем туберкулеза, а также пациентов, посещавших места с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом или такими эндемичными микозами, как гистоплазмоз, кокцидиомикоз или бластомикоз, риск и целесообразность терапии адалимумабом должны оцениваться до начала терапии. Как и в случае с другими блокаторами ФНО, пациенты должны быть тщательно обследованы по поводу инфекционных заболеваний до, во время и после лечения адалимумабом.

Пациенты, у которых развилось инфекционное заболевание во время лечения адалимумабом, должны быть выявлены и полностью обследованы. Применение адалимумаба следует приостановить, если у пациента развивается серьезное инфекционное осложнение или сепсис, при этом соответствующая антибактериальная и противогрибковая терапия должна проводиться до излечения инфекционного заболевания.

С осторожностью следует назначать адалимумаб пациентам с рецидивирующими инфекциями в анамнезе и при наличии условий, предрасполагающих к инфекционным осложнениям.

Туберкулез

Риск развития активного туберкулеза или активации латентного туберкулеза имеется при применении всех блокаторов ФНО, в т.ч. адалимумаба. Частота реактивации туберкулеза была особенно выше при дозах адалимумаба, превышавших рекомендованные значения.

До начала терапии адалимумабом все пациенты должны быть обследованы на предмет как активной, так и на неактивной (латентной) туберкулезной инфекции. Эта оценка должна включать подробный анамнез заболевания, с учетом возможных контактов с больными активными формами туберкулеза и предыдущей или текущей иммуносупрессивной терапией, а также необходимые скрининговые обследования (в т.ч. рентгенография органов грудной клетки, туберкулиновый тест). Лечение скрытой туберкулезной инфекции должно быть проведено до начало терапии адалимумабом. Если диаметр папулы после кожной туберкулиновой пробы на скрытую туберкулезную инфекцию больше 5 мм, то эта проба считается положительной, даже если до этого проводилась вакцинация БЦЖ.

Возможность наличия неустановленной скрытой (латентной) туберкулезной инфекции должна приниматься во внимание особенно у тех пациентов, которые иммигрировали из страны с высокой заболеваемостью туберкулезом или путешествовали в такую страну, либо у тех, кто был в контакте с больным активной формой туберкулеза.

Если диагностирован активный туберкулез, нельзя начинать терапию адалимумабом. В том случае, если диагностирован латентный туберкулез, следует проводить противотуберкулезную профилактику до начала лечения адалимумабом. Противотуберкулезная терапия до начала лечения адалимумабом также должна назначаться тем пациентам, которые были подвержены факторам риска туберкулеза, даже при отрицательной туберкулиновой пробе. Решение о проведении противотуберкулезной терапии у таких пациентов должно приниматься только с учетом риска, как скрытой туберкулезной инфекции, так и риска проведения противотуберкулезной терапии. Лечение назначается фтизиатром.

Противотуберкулезное лечение пациентов с латентной туберкулезной инфекцией снижает риск реактивации туберкулеза при лечении этих пациентов адалимумабом. Однако риск развития активного туберкулеза или активации латентного туберкулеза существует даже у пациентов, прошедших скрининг и/или профилактическую противотуберкулезную терапию, поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентом в процессе терапии с целью своевременного выявления симптомов активного туберкулеза, особенно ввиду того, что тесты на скрытую туберкулезную инфекцию часто бывают ложнонегативными. Риск ложнонегативных результатов внутрикожных туберкулиновых проб должен приниматься во внимание особенно у больных в тяжелом состоянии или иммунокомпрометированных больных.

С этой целью рекомендуется проводить повторную реакцию Манту через 7-21 день после первой.

Пациентов следует проинформировать о необходимости обращения к врачу при появлении симптомов (персистирующий кашель, потеря массы тела, субфебрильная лихорадка), указывающих на развитие туберкулезной инфекции.

Другие оппортунистические инфекции

У пациентов, получавших адалимумаб, наблюдались оппортунистические инфекции, включающие грибковые инфекции. Эти инфекции требуют своевременной диагностики и адекватного лечения.

Пациенты, у которых возникает лихорадка, недомогание, потеря массы тела, обильное потоотделение, кашель, одышка и/или инфильтраты в легких на рентгенограмме, либо другие выраженные системные нарушения с развитием шокового состояния либо без него, должны немедленно обратиться к врачу для проведения диагностических мероприятий. У пациентов, которые пребывали в зонах, эндемичных по различным микозам, следует предполагать развитие грибковых инфекций. Такие пациенты находятся в группе риска развития гистоплазмоза или другой грибковой инфекции, и врачи, следовательно, должны проводить эмпирическую противогрибковую терапию до определения патогена(-ов). Анализы антиген-антитело на гистоплазмоз могут быть отрицательными у некоторых пациентов с активной инфекцией. По возможности, решение о назначении эмпирической противогрибковой терапии у таких пациентов должно приниматься после консультации врачом с квалификацией в диагностике и лечении грибковых инфекций, при этом следует принимать во внимание как риск тяжелой грибковой инфекции, так и риск противогрибковой терапии. Пациентам, у которых развилась тяжелая грибковая инфекция, рекомендуется прекратить прием блокаторов ФНО до момента излечения инфекции.

Реактивация гепатита В

Применение блокаторов ФНО связано с риском реактивации вируса гепатита В (ВГВ) у пациентов, которые являются хроническими носителями этого вируса. В некоторых случаях реактивация ВГВ, возникающая в связи с приемом блокаторов ФНО, приводила к летальному исходу. Большая часть этих случаев возникала у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые подавляли иммунную систему, что также могло внести свой вклад в реактивацию ВГВ. У пациентов с риском ВГВ инфекции должна проводиться диагностика первичных симптомов ВГВ инфекции до начала терапии блокаторами ФНО. Следует с осторожностью назначать блокаторы ФНО тем пациентам, которые являются носителями ВГВ. Те пациенты, которые являются носителями ВГВ и нуждаются в лечении блокаторами ФНО, должны быть тщательно обследованы для выявления признаков активной ВГВ инфекции во время терапии и через несколько месяцев после окончания терапии. Отсутствуют достоверные данные о безопасности или эффективности лечения носителей ВГВ противовирусными препаратами совместно с блокаторами ФНО для предотвращения реактивации ВГВ. У пациентов, у которых развивается реактивация ВГВ, применение адалимумаба следует приостановить, и должна быть начата эффективная противовирусная терапия с соответствующим поддерживающим лечением.

Неврологические осложнения

Применение блокаторов ФНО, включая адалимумаб, связано с редкими случаями возникновения или осложнения клинических проявлений и/или рентгенологических признаков демиелинизирующих заболеваний ЦНС, включая рассеянный склероз и периферические демиелинизирующие заболевания, включая синдром Гийена-Барре. Следует с осторожностью назначать адалимумаб пациентам с демиелинизирующими заболеваниями центральной и периферической нервной системы текущими или в анамнезе.

Злокачественные новообразования

Существует более высокий риск развития лимфомы у пациентов с ревматоидным артритом, который характеризуется длительным, тяжелым воспалением, что осложняет оценку степени риска. Во время длительных открытых клинических исследований адалимумаба средний уровень злокачественных образований был сходен с тем, который ожидался для общей популяции данного возраста, пола и расы. На основании имеющихся данных нельзя исключить возможный риск развития лимфом или других злокачественных новообразований у пациентов, применяющих блокаторы ФНО.

Сообщалось о злокачественных новообразованиях, часть которых приводит к летальному исходу, у детей и взрослых, получавших лечение блокаторами ФНО. Приблизительно в половине случаев развивались лимфомы, как ходжкинские, так и неходжкинские. В других случаях были представлены различные злокачественные новообразования, включая редкие злокачественные новообразования, связанные с иммуносупрессией. Злокачественные новообразования возникали в среднем через 30 мес терапии. Большинство пациентов получали сопутствующее лечение иммунодепрессантами.

Имеются редкие постмаркетинговые сообщения о гепатоспленарной Т-клеточной лимфоме (ГСТКЛ), редкой агрессивной лимфоме, которая возникала у пациентов, лечившихся адалимумабом, и нередко приводила к летальному исходу. Большинство пациентов изначально получали терапию инфликсимабом, а также сопутствующую терапию воспалительных заболеваний толстого кишечника азатиоприном или 6-меркаптопурином. Причинно-следственная связь ГСТКЛ с приемом адалимумаба не доказана.

Не проводилось исследований, включающих пациентов с анамнезом злокачественных новообразований, либо в ходе которых лечение адалимумабом продолжалось у пациентов с развившимся злокачественным новообразованием. Таким образом, следует проявлять дополнительную осторожность при применении адалимумаба у таких пациентов.

Все пациенты, и в особенности пациенты, ранее получавшие продолжительную терапию иммунодепрессантами или ПУВА-терапию псориаза, должны обследоваться на наличие не связанного с меланомой рака кожи, который развился до или во время лечения адалимумабом.

Случаи острого или хронического лейкоза описывались в связи с постмаркетинговым применением блокаторов ФНО для лечения ревматоидного артрита и по другим показаниям. У пациентов с ревматоидным артритом выше риск развития лейкоза (до двукратного), чем в общей популяции, даже в отсутствие терапии блокаторами ФНО.

Аллергия

Серьезные аллергические реакции, связанные с приемом адалимумаба, были редки во время клинических исследований. В постмаркетинговых наблюдениях серьезные аллергические реакции, включающие анафилактический шок, после приема адалимумаба описывались очень редко. Если возникает анафилактическая реакция или другие серьезные аллергические реакции, следует немедленно прекратить введение адалимумаба и назначить соответствующую противоаллергическую терапию.

Гематологические осложнения

Имелись редкие сообщения о развитии панцитопении, включая апластическую анемию при применении блокаторов ФНО. Редко сообщалось о побочных эффектах со стороны системы крови, включающих значительную цитопению (в т.ч. тромбоцитопению, лейкопению) при лечении адалимумабом. Причинно-следственная связь этих сообщений с приемом адалимумаба остается неясной. Всем пациентам следует рекомендовать незамедлительно обратиться к врачу, если у них развиваются симптомы, указывающие на нарушения системы крови (в т.ч. персистирующая лихорадка, гематомы, кровотечение, бледность) при лечении адалимумабом. При подтвержденных значительных гематологических нарушениях лечение адалимумабом следует приостановить.

Вакцинация

Пациентам детского возраста рекомендуется по возможности пройти полную вакцинацию в соответствии с текущим графиком иммунизации до начала терапии адалимумабом. Пациенты, принимающие адалимумаб, могут получать попутно вакцинацию, за исключением живых вакцин.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Не проводилось исследований применения адалимумаба у пациентов с ХСН, однако при клинических испытаниях другого блокатора ФНО, наблюдался более высокий уровень связанных с ХСН нежелательных реакций, включая развитие ХСН и прогрессирование ХСН. Случаи прогрессирования ХСН также описывались у пациентов, принимающих адалимумаб. Следует с осторожностью назначать адалимумаб пациентам с сердечной недостаточностью и проводить тщательное наблюдение за такими пациентами.

Аутоиммунные процессы

Лечение адалимумабом может приводить к формированию аутоиммунных антител. Влияние длительного лечения на развитие аутоиммунных заболеваний не изучено. Если у пациента развиваются симптомы, предполагающие волчаночноподобный синдром в результате лечения адалимумабом, следует прекратить применение препарата.

Пациенты пожилого возраста

Частота возникновения серьезных инфекций среди пациентов старше 65 лет, принимавших адалимумаб, была выше, чем у пациентов моложе 65 лет. 10.3% от общего числа пациентов, принимавших адалимумаб, было старше 65 лет и приблизительно 2.2% было старше 75. Адалимумаб следует назначать с осторожностью у пожилых пациентов в связи с высокой вероятностью возникновения инфекционных заболеваний. Различий в эффективности у данной группы пациентов по сравнению с более молодыми пациентами не выявлено, корректировка дозы не требуется.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения адалимумаба доказана только для лечения идиопатического ювенильного артрита у детей и подростков в возрасте от 4 лет до 17 лет и болезни Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов в возрасте от 6 лет и старше.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Максимальная переносимая доза адалимумаба у человека не установлена. Повторное применение адалимумаба в дозах до 10 мг/кг не сопровождалось токсическими эффектами, требовавшими уменьшения дозы.

Лечение: в случае передозировки необходимо контролировать побочные реакции и немедленно начинать адекватную симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

У больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат, нет необходимости в коррекции дозы адалимумаба или метотрексата. Вместе с тем, метотрексат при однократном и повторном применении снижает клиренс адалимумаба на 29% и 44% соответственно.

Взаимодействие адалимумаба с другими препаратами, помимо метотрексата, в фармакокинетических исследованиях не изучалось. В клинических исследованиях не отмечено признаков взаимодействия адалимумаба с другими базисными средствами (сульфасалазин, гидрохлорохин, лефлуномид и парентеральные препараты золота), ГКС, салицилатами, НПВС и анальгетиками.

В клинических исследованиях с участием взрослых с болезнью Крона увеличение частоты злокачественных новообразований и серьезных побочных реакций, связанных с инфекциями, наблюдалось в группе пациентов, у которых применялась комбинация адалимумаба с азатиоприном/6-меркаптопурином, по сравнению с монотерапией адалимумабом.

Тяжелые инфекции наблюдались в клинических исследованиях при одновременном применении анакинры и другого антагониста ФНО, этанерцепта, при этом не наблюдалось улучшения клинического эффекта по сравнению с применением этанерцепта в качестве монотерапии. Исходя из природы побочных реакций, наблюдаемых при одновременном применении этанерцепта и анакинры, можно предположить возникновение аналогичных токсических эффектов при одновременном применении анакинры с другими антагонистами ФНО. Таким образом, одновременное применение адалимумаба с анакинрой противопоказано.

Одновременное применение адалимумаба с другими биологическими базовыми противоревматическими препаратами (например, анакинрой, абатацептом) или другими антагонистами ФНО сопряжено с повышенным риском возникновения инфекций и других побочных реакций, в связи с чем противопоказано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°C; не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ООО "ЭббВи"
141400 Московская область
г. Химки, Ленинградская ул. владение 39, строение 5
Химки Бизнес Парк
Тел.: (495) 258-42-70; Факс: (495) 258-42-71

ХУМУЛИН® М3 (HUMULIN® M3)

INSULIN HUMAN

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
LILLY FRANCE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для п/к введения белого цвета, которая расслаивается, образуя белый осадок и прозрачную бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость; осадок легко ресуспендируется при осторожном встряхивании.

	1 мл
инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный)	100 МЕ

Вспомогательные вещества: метакрезол – 1.6 мг, глицерол – 16 мг, фенол жидкий – 0.65 мг, протамина сульфат – 0.244 мг, натрия гидрофосфат – 3.78 мг, цинка оксид – 0.011 мг, вода д/и – до 1 мл, хлористоводородной кислоты раствор 10% – q.s. до pH 6.9-7.8, натрия гидроксида раствор 10% – q.s. до pH 6.9-7.8.

3 мл – картриджи (5) – блистеры (1) – пачка картонная.

3 мл – картридж, встроенный в шприц-ручку КвикПен™ (5) – пачка картонная.

Указатель клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ХУМУЛИН® НПХ (HUMULIN® NPH)

INSULIN HUMAN

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
LILLY FRANCE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Суспензия для п/к введения белого цвета, которая расслаивается, образуя белый осадок и прозрачную бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость; осадок легко ресуспендируется при осторожном встряхивании.

	1 мл
инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)	100 МЕ

Вспомогательные вещества: метакрезол – 1.6 мг, фенол – 0.65 мг, глицерол (глицерин) – 16 мг, протамина сульфат – 0.348 мг, натрия гидрофосфата гептагидрат – 3.78 мг, цинка оксид – q.s. для получения Zn^{2+} не более 40 мкг, хлористоводородной кислоты раствор 10% – q.s. до pH 6.9-7.8, натрия гидроксида раствор 10% – q.s. до pH 6.9-7.8, вода д/и – до 1 мл.

3 мл – картриджи (5) – блистеры (1) – пачка картонная.

3 мл – картридж, встроенный в шприц-ручку КвикПен™ (5) – пачка картонная.

ХУМУЛИН® РЕГУЛЯР (HUMULIN® REGULAR)

INSULIN HUMAN

зарегистрировано
ELI LILLY VOSTOK S.A. (Швейцария)
произведено
LILLY FRANCE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный.

	1 мл
инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)	100 МЕ

Вспомогательные вещества: метакрезол дистиллированный – 2.5 мг, глицерол (глицерин) – 16 мг, вода д/и – до 1 мл, хлористоводородной кислоты раствор 10% – q.s. до pH 7.0-7.8, натрия гидроксида раствор 10% – q.s. до pH 7.0-7.8.

3 мл – картриджи (5) – блистеры (1) – пачка картонная.

3 мл – картридж, встроенный в шприц-ручку КвикПен™ (5) – пачка картонная.

Ц

☆ЦЕДЕКС® (CEDAX®)

CEFTIBUTEN

зарегистрировано
МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО (Россия)
произведено
MERCK SHARP & DOHME Corp. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, непрозрачные, белого цвета, с надписью "400 mg" черными фармацевтическими чернилами на корпусе; содержимое капсул – порошок от белого до светло-желтовато-коричневого цвета.

	1 капс.
цефтибутен (в форме дигидрата)	400 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 60 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 134 мг, магния стеарат – 6 мг.

Состав оболочки капсулы: натрия лаурилсульфат – 0.06 мг, титана диоксид – 3.3 мг, желатин – 97 мг.

Состав вещества, склеивающего корпус и крышечку: полисорбат 80 – 0.16 мг, желатин – 3.84 мг, вода очищенная – q.s.

Состав чернил: глазурь фармацевтическая, железа оксид черный (E172), этиленгликоля моноэтилат, спирт SDA 3A, лецитин, симетикон, вода очищенная.

1 шт. – пакетики из алюминиевой фольги (5) – пачки картонные.

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь от светло-желтого до темно-желтого цвета, с характерным вишневым запахом; приготовленная гомогенная суспензия – светло-желтого цвета, с характерным вишневым запахом.

	1 мл готовой усп.	1 г
цефтибутен (в форме дигидрата)	36 мг	144 мг

Вспомогательные вещества: полисорбат 80 – 0.4 мг, симетикон – 0.8 мг, камедь ксантановая – 16 мг, кремния диоксид – 10 мг, титана диоксид – 18 мг, натрия бензоат – 4 мг, ароматизатор вишневый – 3.66 мг, сахароза – до 1 г.

8.3 г – флаконы темного стекла вместимостью 30 мл (1) в комплекте с мерной ложкой и мерным стаканчиком – пачки картонные.

Цедекс® 400 мг
5 капсул
400 мг
Цедекс® 400 мг
цефтибутен
капсулы
MSD

30 мл
36 мг/мл
Цедекс®
цефтибутен
порошок для приготовления суспензии для приема внутрь
MSD

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспорин III поколения. Является бета-лактамным антибиотиком, оказывает бактерицидное действие, механизм которого обусловлен подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. Препарат действует на многие микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазы и устойчивые к пенициллинам и другим цефалоспоринам.

Цефтибутен высокоустойчив к плазмидным пенициллиназам и цефалоспориназам. Однако он разрушается под действием некоторых хромосомных цефалоспориназ, которые продуцируются такими микроорганизмами как Citrobacter spp., Enterobacter spp. и Bacteroides spp. Препарат не следует применять при инфекциях, вызванных штаммами бактерий, устойчивость которых к бета-лактамным антибиотикам обусловлена общими механизмами, такими как изменения проницаемости или пенициллин-связывающих белков (ПСБ) (например, пенициллинорезистентный Streptococcus pneumoniae). Цефтибутен взаимодействует в основном с ПСБ-3 Escherichia coli, что приводит к образованию филаментозных форм при концентрации, составляющей 1/4-1/2 МПК, и лизису при концентрации, в два раза превышающей МПК. Минимальная бактерицидная концентрация цефтибутена для штаммов Escherichia coli, чувствительных и устойчивых к ампициллину, примерно равна МПК.

Активен in vitro и в клинической практике в отношении большинства штаммов следующих *грамположительных микроорганизмов:* Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae (за исключением пенициллинорезистентных штаммов); *грамотрицательных микроорганизмов:* Haemophilus influenzae (штаммов, продуцирующих и не продуцирующих β-лактамазы), Haemophilus parainfluenzae (штаммов, продуцирующих и не продуцирующих β-лактамазы), Moraxella (Branhamella) catarrhalis (большинство штаммов продуцируют β-лактамазы), Escherichia coli, Klebsiella spp. (включая Klebsiella pneumoniae и oxytoca), индол-положительный Proteus spp. (включая Proteus vulgaris), а также Providencia spp., Proteus mirabilis, Enterobacter spp. (включая Enterobacter cloacae и Enterobacter aerogenes), Salmonella spp., Shigella spp.

Активен in vitro в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов, однако клиническая эффективность его не установлена: *грамположительных микроорганизмов* – Streptococcus spp. группы C и G; *грамотрицательных микроорганизмов* – Brucella spp., Neisserria spp., Aeromonas hydrophilia, Yersinia enterocolitica, Providencia rettgeri, Providencia stuartii и штаммы Citrobacter spp., Morganella spp. и Serratia spp., которые не вырабатывают в больших количествах хромосомные цефалоспориназы.

Не активен в отношении Staphylococcus spp., Enterococcus spp., Streptococcus spp. группы B, Acinetobacter spp., Bordetella spp., Listeria spp., Flavobacterium spp., Pseudomonas spp., Campylobacter spp., Yersinia spp., Hafnia spp.

Слабо активен в отношении большинства анаэробов, включая большинство штаммов Bacteroides.

Цефтибутен-транс (производное цефтибутена) не обладает микробиологической активностью in vitro и in vivo в отношении Staphylococcus spp., Enterococcus spp., Acinetobacter spp., Bordetella spp., Listeria spp., Flavobacterium spp., Pseudomonas spp., Campylobacter spp., Yersinia spp., Hafnia spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь цефтибутен практически полностью абсорбируется из ЖКТ (90%).

После однократного приема внутрь капсул по 400 мг C_{max} в плазме достигается через 2-3 ч и составляет 15-17 мкг/мл.

Биодоступность цефтибутена зависит от дозы в терапевтическом диапазоне доз (≤400 мг) и варьирует от 75% до 94%.

Скорость и степень всасывания цефтибутена при приеме Цедекса в форме суспензии меняются при одновременном приеме с пищей. Одновременный прием пищи не влияет на эффективность Цедекса в форме капсул.

Распределение

Связывания цефтибутена с белками плазмы составляет 62-64%. C_{ss} цефтибутена (при приеме каждые 12 ч) в плазме достигаются после приема пятой дозы.

Цефтибутен легко проникает в жидкие среды и ткани организма. В жидкости кожного пузыря концентрация цефтибутена сопоставима с таковой в плазме или превышает ее (сравнение на основании AUC). Цефтибутен проникает в жидкость среднего уха у детей с острым средним отитом, где его концентрация примерно равна уровню в плазме или превышает его. Концентрации цефтибутена в ткани легких составляют примерно 40% от концентраций в плазме. В назальном, трахеальном и бронхиальном секрете, бронхо-альвеолярной лаважной жидкости и ее клеточной взвеси концентрации цефтибутена составляют примерно 46, 20, 24, 6 и 81% от концентраций в плазме соответственно.

Адекватных данных о концентрации цефтибутена в цереброспинальной жидкости нет, однако при приеме других цефалоспоринов внутрь их содержание в цереброспинальной жидкости обычно не достигает терапевтического уровня.

Метаболизм и выведение

Основное производное цефтибутена, циркулирующее в плазме (цефтибутен-транс), по-видимому, образуется путем прямого превращения цефтибутена (цис-формы). Концентрация цефтибутена-транс в плазме или моче обычно составляет около 10% или менее от концентрации цефтибутена.

$T_{1/2}$ цефтибутена из плазмы составляет от 2 до 4 ч (в среднем 2.5 ч) и не зависит от дозы или схемы применения. Выводится в основном в неизмененном виде с мочой. Цефтибутен обнаруживается в моче в течение 24 ч после приема 400 мг; C_{max} в моче составляет 264 мкг/мл и достигается в течение первых 4 ч; через 20-24 ч после однократного приема препарата концентрация цефтибутена в моче составляет 10.5 мкг/мл.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У лиц пожилого возраста C_{ss} цефтибутена (при приеме каждые 12 ч) достигаются после приема пятой дозы. Средняя AUC в этой группе была несколько выше, чем у молодых взрослых. При повторном применении цефтибутена у лиц пожилого возраста кумуляция была незначительной.

При почечной недостаточности легкой степени тяжести фармакокинетика Цедекса существенно не меняется.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными микроорганизмами:

- инфекции верхних дыхательных путей (в т.ч. фарингит, тонзиллит и скарлатина у взрослых и детей, острый синусит у взрослых);
- средний отит у детей;
- инфекции нижних дыхательных путей у взрослых (в т.ч. острый бронхит, обострение хронического бронхита и острая пневмония) в тех случаях, когда возможен прием препарата внутрь;
- инфекции мочевыводящих путей у взрослых и детей (в т.ч. осложненные и неосложненные);
- энтерит и гастроэнтерит у детей, вызванные Salmonella spp., Shigella spp. и Escherichia coli.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

Продолжительность лечения в среднем составляет от 5 до 10 дней. При лечении инфекций, вызванных Streptococcus pyogenes, Цедекс® в терапевтической дозе следует применять не менее 10 дней.

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Цедекс® в капсулах можно принимать независимо от приема пищи. При *остром бактериальном синусите, остром бронхите, обострении хронического бронхита и осложненных и неосложненных инфекциях мочевыводящих путей* препарат можно применять в дозе 400 мг 1 раз/сут.

При *внебольничной пневмонии* и возможности приема препарата внутрь рекомендуемая доза Цедекса составляет 200 мг каждые 12 ч. Продолжительность терапии составляет 5-10 дней в зависимости от степени тяжести и вида заболевания.

При **нарушении функции почек** изменение дозы требуется только при снижении **КК менее 50 мл/мин**. При **КК 30-49 мл/мин** суточную дозу следует снизить до 200 мг; при **КК 5-29 мл/мин** рекомендуемая суточная доза составляет 100 мг. Если предпочтительно изменение кратности применения, то при **КК 30-49 мл/мин** Цедекс® в дозе 400 мг можно назначать каждые 48 ч, при **КК 5-29 мл/мин** – каждые 96 ч (через 3 дня).

Пациентам, получающим лечение **гемодиализом** 2 или 3 раза в неделю, Цедекс® можно назначать по 400 мг в конце каждого сеанса гемодиализа.

Дети

Рекомендуемая доза препарата в форме суспензии составляет 9 мг/кг/сут. Максимальная доза – 400 мг/сут. При *фарингите (в т.ч. с тонзиллитом), остром гнойном среднем отите и инфекциях мочевых путей (в т.ч. осложненных)* препарат можно применять 1 раз/сут.

При *остром бактериальном энтерите у детей* суточную дозу можно разделить на 2 приема (из расчета 4.5 мг/кг каждые 12 ч).

Детям с массой тела более 45 кг или в возрасте более 10 лет препарат можно назначать в рекомендуемой для взрослых дозе.

Безопасность и эффективность Цедекса **у детей в возрасте до 6 мес** не установлены.

Суспензию Цедекса можно принимать примерно за 1-2 ч до или после еды. Перед приемом препарата флакон с приготовленной суспензией следует интенсивно встряхнуть.

Правила приготовления суспензии для приема внутрь

Отмерить необходимое количество воды (28 мл), налив воду в мерный стаканчик (входит в комплект поставки) до метки "28 ml". Перелить приблизительно половину отмеренной воды во флакон с порошком и взболтать, чтобы хорошо смочить порошок, затем долить оставшееся количество воды во флакон и еще раз тщательно взболтать – до полного растворения порошка и получения 33 мл гомогенной суспензии. Для более точного дозирования приготовленной суспензии рекомендуется пользоваться мерной ложечкой, входящей в комплект и имеющей градуировку на 1.25 мл, 2.5 мл, 3.75 мл и 5 мл суспензии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота (≤3%), диарея (3%); нечасто – диспепсия, гастрит, рвота, боли в животе, изменение вкуса; редко – повышение активности АСТ, АЛТ и ЛДГ, рост Clostridium difficile, сочетавшийся с умеренной или выраженной диареей.

Со стороны нервной системы: головная боль (2%); нечасто – головокружение, сонливость; очень редко – судороги.

Со стороны системы кроветворения: редко – снижение уровня гемоглобина, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитоз.

Прочие: нечасто – симптомы, схожие с таковыми при сывороточной болезни.

Большинство нежелательных явлений, связанных с приемом Цедекса, обычно умеренно выражены и преходящи, поддаются симптоматической терапии или проходят после отмены Цедекса.

Побочные эффекты, свойственные всем цефалоспоринам

Аллергические реакции: анафилаксия, бронхоспазм, одышка, сыпь, крапивница, зуд, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны пищеварительной системы: выраженная диарея, колит (связанный с лечением антибиотиками, включая псевдомембранозный колит), повышение уровня билирубина.

Со стороны системы кроветворения: апластическая анемия, панцитопения, нейтропения и агранулоцитоз.

Со стороны свертывающей системы крови: увеличение протромбинового времени и МНО, гемолитическая анемия и внутреннее кровотечение.

Со стороны мочевыделительной системы: дисфункция почек, токсическая нефропатия.

Лабораторные показатели: положительная реакция Кумбса, глюкозурия, кетонурия.

Прочие: суперинфекция, фотосенсибилизация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 6 мес;
- детский возраст до 10 лет (в связи с невозможностью адекватного дозирования препарата Цедекс® в форме капсул у детей младшего возраста);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата и к другим цефалоспоринам.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам с известной или предполагаемой аллергией на пенициллины; с осложненными желудочно-кишечными заболеваниями, особенно хроническим колитом (в анамнезе), а также с выраженной почечной недостаточностью и пациентам, находящимся на гемодиализе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватные и строго контролируемые исследования безопасности и эффективности применения препарата при беременности и во время родов не проводились. При необходимости применения препарата Цедекс® при беременности следует оценить предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода.

Цефтибутен не определяется в грудном молоке у кормящих женщин. С осторожностью следует применять препарат в период грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не выявлено повреждающего действия цефтибутена на течение беременности или родов, на эмбриональное или постнатальное развитие.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Примерно у 5% больных с аллергией на пенициллин наблюдается перекрестная реактивность на цефалоспорины. У пациентов, получавших одновременно пенициллины и цефалоспорины, зарегистрированы серьезные острые реакции повышенной чувствительности (анафилаксия); известны случаи перекрестной гиперреактивности с развитием анафилаксии. При возникновении серьезных анафилактических реакций показана неотложная терапия (например, эпинефрин, ГКС, в/в введение жидкости, обеспечение проходимости дыхательных путей, введение кислорода, антигистаминные средства, динамическое наблюдение).

При лечении антибиотиками широкого спектра действия (в т.ч. Цедексом) нарушение микрофлоры кишечника может привести к появлению диареи, включая псевдомембранозный колит, связанный с выработкой токсина Clostridium difficile. Выраженность диареи, сопровождающейся или не сопровождающейся дегидратацией, может варьировать от умеренной до тяжелой или угрожающей жизни. Диарея может появиться во время или после лечения антибиотиком. Этот диагноз необходимо обсуждать во всех случаях, когда стойкая диарея появляется на фоне приема любого антибиотика широкого спектра действия типа Цедекса.

Влияния Цедекса на результаты химических или лабораторных тестов не выявлено. При использовании других цефалоспоринов иногда регистрировали ложноположительную прямую пробу Кумбса. Однако результаты исследований с использованием эритроцитов здоровых людей не подтвердили способность Цедекса вызывать положительную пробу Кумбса in vitro даже в концентрациях до 40 мкг/мл.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При случайной передозировке Цедекса признаки токсичности отмечены не были. У здоровых взрослых добровольцев, получавших Цедекс® однократно в дозе до 2 г, серьезных нежелательных реакций не было, а все клинические и лабораторные показатели оставались в пределах нормы.

Лечение: специфического антидота цефтибутена не существует, поэтому при передозировке можно провести промывание желудка. Значительную часть дозы Цедекса можно удалить из крови с помощью гемодиализа. Эффективность перитонеального диализа не установлена.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В специальных исследованиях изучалось взаимодействие препарата Цедекс® со следующими препаратами: антациды, содержащие гидроксид алюминия и магния в высоких дозах, ранитидин и теофиллин (однократное в/в введение). Признаков значимого взаимодействия не выявлено. Влияние препарата Цедекс® на концентрацию в плазме крови или фармакокинетику теофиллина при приеме внутрь не известно. Данных о взаимодействии с другими лекарственными средствами до настоящего времени не получено.

Цефалоспорины, включая Цедекс®, в редких случаях могут снижать протромбиновую активность, что приводит к увеличению протромбинового времени, особенно у пациентов, которые были стабилизированы на терапии пероральными коагулянтами. У пациентов, относящихся к группе риска, следует регулярно контролировать протромбиновое время или МНО и при необходимости применять витамин K.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Капсулы следует хранить при температуре не выше 25°C. Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь следует хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

Приготовленную суспензию можно хранить в течение 14 дней в холодильнике (при температуре от 2° до 8°C).

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

☆ЦЕЛЕБРЕКС® (CELEBREX®)

CELECOXIB

зарегистрировано
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)
произведено
PFIZER PHARMACEUTICALS LLC
(Пуэрто-Рико, США)
выпускающий контроль качества
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, белого или почти белого цвета, непрозрачные, с маркировками белым на голубых полосках: "100" – на одной части и "7767" – на другой; содержимое капсул – гранулят белого или почти белого цвета.

	1 капс.
целекоксиб	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 149.7 мг, натрия лаурилсульфат – 8.1 мг, повидон K30 – 6.8 мг, кроскармеллоза натрия – 2.7 мг, магния стеарат – 2.7 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – около 1.7 мг, желатин – около 58.3 мг.

Состав чернил голубых SB-6018: шеллак – 22-27%, этанол – 33-38%, изопропанол – 0.5-4%, бутанол – 4-8%, пропиленгликоль – 3-6%, аммиак водный – 1-2%, лак алюминиевый голубой FD&C Blue#2 на основе красителя индиготина (E132) – 24-28%.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Капсулы твердые желатиновые, белого или почти белого цвета, непрозрачные, с маркировками белым на желтых полосках: "200" – на одной части и "7767" – на другой; содержимое капсул – гранулят белого или почти белого цвета.

	1 капс.
целекоксиб	200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 49.8 мг, натрия лаурилсульфат – 8.1 мг, повидон K30 – 6.7 мг, кроскармеллоза натрия – 2.7 мг, магния стеарат – 2.7 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – около 1.7 мг, желатин – около 58.3 мг.

Состав чернил желтых SB-3002: шеллак – 22-27%, этанол – 33-38%, изопропанол – 3-7%, бутанол – 4-9%, пропиленгликоль – 3-6%, аммиак водный – 1-2%, краситель железа оксид желтый (E172) – 18-22%.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Pfizer
ЦЕЛЕБРЕКС®
200 мг целекоксиб
30 капсул

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС. Целекоксиб обладает противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов в основном за счет ингибирования ЦОГ-2. Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспалительный процесс и приводит к синтезу и накоплению простагландинов, в особенности простагландина E_2, при этом происходит усиление проявлений воспаления (отек и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значимо не ингибирует ЦОГ-1 и не оказывает влияния на простагландины, синтезируемые в результате активации ЦОГ-1, а также не оказывает влияния на нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, и прежде всего в тканях желудка, кишечника и тромбоцитах.

Влияние на функцию почек. Целекоксиб уменьшает выведение с мочой простагландина E_2 и 6-кето-простагландина F_1 (метаболита простациклина), но не влияет на сывороточный тромбоксан B_2 и выведение с мочой 11-дегидро-тромбоксана B_2, метаболита тромбоксана (оба – продукты ЦОГ-1). Целекоксиб не вызывает снижения СКФ у пациентов пожилого возраста и пациентов с хронической почечной недостаточностью, транзиторно уменьшает выведение натрия. У пациентов с артритом наблюдаемая частота развития периферических отеков, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности сравнима с таковой на фоне приема неселективных ингибиторов ЦОГ, которые обладают ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Наиболее выражен данный эффект был у пациентов, получающих терапию диуретиками. Тем не менее, не отмечалось увеличения частоты случаев повышения АД и развития сердечной недостаточности, а периферические отеки были легкой степени тяжести и проходили самостоятельно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При приеме натощак целекоксиб хорошо всасывается, достигая C_{max} в плазме примерно через 2-3 ч. После приема препарата в дозе 200 г C_{max} в плазме составляет 705 нг/мл. Абсолютная биодоступность препарата не исследовалась. C_{max} и AUC приблизительно пропорциональны принятой дозе в диапазоне доз до 200 мг 2 раза/сут; при применении препарата в более высоких дозах степень повышения C_{max} и AUC менее пропорциональна.

Влияние приема пищи: прием целекоксиба вместе с жирной пищей увеличивает время достижения C_{max} примерно на 1-2 ч и повышает полное всасывание примерно на 20%.

Распределение

Связывание с белками плазмы не зависит от концентрации и составляет около 97%, целекоксиб не связывается с эритроцитами крови. Проникает через ГЭБ.

Средний V_d в равновесном состоянии примерно составляет 500 л/70 кг у молодых здоровых взрослых пациентов, что указывает на широкое распределение целекоксиба в ткани.

Метаболизм

Целекоксиб метаболизируется в печени путем гидроксилирования, окисления и частично – глюкуронизации. Метаболизм в основном протекает при участии изофермента CYP2C9. Метаболиты, обнаруживаемые в крови фармакологически не активны в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Активность изофермента CYP2C9 снижена у лиц с генетическим полиморфизмом, таким как полиморфизм гомозиготный по CYP2C9*3, что приводит к уменьшению ферментативной активности.

Выведение

Целекоксиб метаболизируется в печени, выводится с калом и мочой в виде метаболитов (57% и 27% соответственно), менее 3% принятой дозы – в неизменном виде. При повторном применении $T_{1/2}$ составляет 8-12 ч, а клиренс составляет около

500 мл/мин. При повторном применении C_{ss} в плазме достигается к 5 дню.

Вариабельность основных фармакокинетических параметров (AUC, C_{max}, $T_{1/2}$) составляет около 30%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов старше 65 лет отмечается увеличение в 1.5-2 раза средних значений C_{max} и AUC целекоксиба, что в большей степени обусловлено изменением массы тела, а не возрастом (у пациентов пожилого возраста, как правило, наблюдается более низкая средняя масса тела, чем у лиц более молодого возраста, поэтому у них при прочих равных условиях достигаются более высокие концентрации целекоксиба). По той же причине у пожилых женщин обычно отмечается более высокая концентрация препарата в плазме, чем у пожилых мужчин. Указанные особенности фармакокинетики, как правило, не требуют коррекции дозы. Тем не менее, у пожилых пациентов с массой тела ниже 50 кг следует начинать лечение с самой низкой рекомендованной дозы.

У представительной негроидной расы AUC целекоксиба примерно на 40% выше, чем у европейцев. Причины и клиническое значение этого факта не известны, поэтому их лечение рекомендуется начинать с минимальной рекомендованной дозы.

Нарушение функции печени. Концентрации целекоксиба в плазме у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) незначительно изменяются. У пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) концентрация целекоксиба в плазме может увеличиваться почти в 2 раза.

Нарушение функции почек. У пациентов с хронической почечной недостаточностью при СКФ > 65 мл/мин/1.73 $м^2$ и у пациентов с СКФ, равной 35-60 мл/мин/1.73 $м^2$, фармакокинетика целекоксиба не изменяется. Не обнаруживается значительной связи между содержанием сывороточного креатинина (или КК) и клиренсом целекоксиба. Предполагается, что наличие почечной недостаточности тяжелой степени не влияет на клиренс целекоксиба, поскольку основной путь его выведения – превращение в печени в неактивные метаболиты.

ПОКАЗАНИЯ

- симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита;
- болевой синдром: боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли;
- лечение первичной дисменореи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая водой.

Поскольку риск возможных сердечно-сосудистых осложнений может возрастать с увеличением дозы и продолжительности приема препарата Целебрекс®, его следует назначать максимально короткими курсами и в наименьших эффективных дозах. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме – 400 мг.

При *симптоматическом лечении остеоартроза* рекомендуемая доза составляет 200 мг/сут за 1 или 2 приема.

При *симптоматическом лечении ревматоидного артрита* рекомендуемая доза составляет 100 мг или 200 мг 2 раза/сут.

При *симптоматическом лечении анкилозирующего спондилита* рекомендуемая доза составляет 200 мг/сут в 1 или 2 приема. У некоторых пациентов отмечена эффективность применения препарата в дозе 400 мг 2 раза/сут.

При *лечении болевого синдрома и первичной дисменореи* рекомендуемая начальная доза составляет 400 мг с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы 200 мг в 1-й день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза/сут, по необходимости.

Пациентам пожилого возраста обычно коррекции дозы не требуется. Однако у **пациентов с массой тела ниже 50 кг** лечение лучше начинать с наименьшей рекомендованной дозы.

У пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по шкале Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется. В случае наличия **печеночной недостаточности средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью)** лечение следует начинать с минимальной рекомендованной дозы. Опыта применения препарата у пациентов с **тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью)** нет.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. Опыта применения препарата у пациентов с **почечной недостаточностью тяжелой степени** нет.

Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор CYP2C9), Целебрекс® следует назначать в минимальной рекомендованной дозе. С осторожностью следует применять препарат одновременно с другими ингибиторами изофермента CYP2C9.

Целебрекс® следует с осторожностью применять у пациентов, являющихся медленными метаболизаторами или с подозрением на такое состояние, т.к. это может привести к накоплению высоких концентраций целекоксиба в плазме крови. У таких пациентов следует снизить начальную рекомендованную дозу препарата в 2 раза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Часто (≥ 1% и <10%)

Общие реакции: обострение аллергических заболеваний, гриппоподобный синдром, случайные травмы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: периферические отеки.

Со стороны пищеварительной системы: абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит).

Со стороны нервной системы: головокружение, повышение мышечного тонуса, бессонница.

Со стороны мочевыделительной системы: инфекция мочевыводящих путей.

Со стороны дыхательной системы: бронхит, кашель, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны кожных покровов: кожный зуд, кожная сыпь.

Нечасто (≥ 0.1% и <1%)

Общие реакции: отек лица.

Со стороны системы кроветворения: анемия, экхимозы, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: утяжеление течения артериальной гипертензии, повышение АД, аритмия, приливы, сердцебиение, тахикардия.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, затуманивание зрения.

Со стороны пищеварительной системы: рвота.

Со стороны нервной системы: беспокойство, сонливость.

Со стороны кожных покровов: алопеция, крапивница.

Редко (≥ 0.01% и <0.1%)

Со стороны сердечно-сосудистой системы: проявление застойной сердечной недостаточности, ишемический инсульт и инфаркт миокарда.

Со стороны пищеварительной системы: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, изъязвление пищевода, перфорация кишечника, панкреатит, повышение активности печеночных ферментов.

Аллергические реакции: ангионевротический отек, буллезные высыпания.

Со стороны нервной системы: спутанность сознания.

Побочные реакции, выявленные при постмаркетинговых наблюдениях

Аллергические реакции: анафилаксия.

Со стороны нервной системы: галлюцинации, асептический менингит.

Со стороны органов чувств: потеря вкусовых ощущений, потеря обоняния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: васкулит, кровоизлияния в головной мозг.

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечные кровотечения, гепатит, печеночная недостаточность, фульминантный гепатит, некроз печени, холестаз, холестатический гепатит, желтуха.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит, нефротический синдром, минимальное нарушение функции почек.

Со стороны кожных покровов: фотосенсибилизация, шелушение кожи (в т.ч. при многоформной эритеме и синдроме Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами (DRESS или синдром гиперчувствительности), острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Со стороны репродуктивной системы: нарушение менструального цикла, снижение фертильности у женщин.

Со стороны дыхательной системы: эмболия легочных артерий.

Прочие: гипонатриемия, боль в грудной клетке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- бронхиальная астма, крапивница или аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты или других НПВС, включая другие ингибиторы ЦОГ-2;
- состояние после операции аортокоронарного шунтирования;
- пептическая язва в фазе обострения;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- воспалительные заболевания кишечника;
- сердечная недостаточность (II-IV функциональные классы по классификации NYHA);
- клинически подтвержденная ИБС;
- заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания тяжелой степени;
- тяжелая печеночная недостаточность (нет опыта применения);
- почечная недостаточность тяжелой степени (нет опыта применения);
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (нет опыта применения);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к сульфонамидам.

С *осторожностью* следует применять препарат при заболеваниях ЖКТ (язвенная болезнь, кровотечения в анамнезе), инфицировании Helicobacter pylori, при задержке жидкости и отеках, нарушениях функции печени средней тяжести, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярных заболеваниях, при дислипидемии/гиперлипидемии, сахарном диабете, при заболеваниях периферических артерий, тяжелых соматических заболеваниях; одновременно с антикоагулянтами (в т.ч. с варфарином), с антиагрегантами (в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом), ГКС для приема внутрь (в т.ч. с преднизолоном), с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин), с ингибиторами изофермента CYP2C9; у пациентов, длительно получающих НПВС; у пациентов, которые являются медленными метаболизаторами или имеется подозрение на такое состояние.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинический опыт применения целекоксиба при беременности ограничен. Потенциальный риск применения препарата Целебрекс® при беременности не установлен, но не может быть исключен.

В соответствии с механизмом действия, при применении НПВС, включая целекоксиб, у некоторых женщин возможно развитие изменений в яичниках, что может стать причиной осложнений во время беременности. У женщин, которые планируют беременность или проходят обследование по поводу бесплодия, следует рассмотреть вопрос об отмене приема НПВС, включая целекоксиб.

Целекоксиб, относящийся к группе ингибиторов синтеза простагландинов, в случае приема при беременности, особенно в III триместре, может вызывать слабость сокращений матки и преждевременное закрытие артериального протока. Применение ингибиторов синтеза простагландинов на раннем этапе беременности может негативно отразиться на течении беременности.

Имеются ограниченные данные о том, что целекоксиб выделяется с грудным молоком. В исследованиях было показано, что целекоксиб выделяется с грудным молоком в очень низких концентрациях. Тем не менее, принимая во внимание потенциальную возможность развития побочных эффектов от целекоксиба у вскармливаемого ребенка, следует оценить целесообразность отмены либо грудного вскармливания, либо приема целекоксиба, учитывая важность приема препарата Целебрекс® для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Целебрекс®, учитывая жаропонижающее действие, может снизить диагностическую значимость такого симптома, как лихорадка, и повлиять на диагностику инфекции.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. Целекоксиб (как и все коксибы) способен увеличивать риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как тромбообразование, инфаркт миокарда и инсульт, которые могут привести к смерти. Риск возникновения этих реакций может возрастать с длительностью приема препарата, а также у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Чтобы уменьшить риск возникновения этих реакций у пациентов, принимающих Целебрекс®, его следует назначать в наименьших рекомендованных дозах и максимально короткими периодами. Лечащий врач и пациент должны иметь в виду возможность возникновения таких осложнений даже при отсутствии ранее известных кардиоваскулярных симптомов. Пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему и о мерах, которые следует предпринять в случае их возникновения.

При применении НПВС (селективные ингибиторы ЦОГ-2) у пациентов после операции аортокоронарного шунтирования для лечения болевого синдрома в первые 10-14 дней возможно повышение частоты инфарктов миокарда и нарушений мозгового кровообращения.

В связи со слабым действием целекоксиба на функцию тромбоцитов, он не может являться заменой ацетилсалициловой кислоты для профилактики тромбоэмболии. Также в связи с этим не следует отменять антиагрегантную терапию (например, ацетилсалициловую кислоту) у пациентов с риском развития тромбоэмболических осложнений.

Как и другие НПВС, целекоксиб может приводить к повышению АД, что увеличивает риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У пациентов с артериальной гипертензией все НПВС, в т.ч. и целекоксиб, следует применять с осторожностью. Необходимо регулярно контролировать АД в начале терапии целекоксибом, а также в течение курса лечения.

Влияние на ЖКТ. У пациентов, принимавших целекоксиб, наблюдались крайне редкие случаи перфорации, изъязвления и кровотечения из ЖКТ. Риск развития этих осложнений при лечении НПВС наиболее высок у пациентов пожилого возраста, пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пациентов одновременно получающих ацетилсалициловую кислоту, и пациентов с язвенными поражениями ЖКТ, воспалительными заболеваниями в фазе обострения и в анамнезе. Другими факторами риска развития кровотечения из ЖКТ являются одновременное применение с пероральными ГКС и антикоагулянтами, длительный период терапии НПВС, курение, употребление алкоголя. Большинство спонтанных сообщений о серьезных побочных эффектах со стороны ЖКТ относились к пожилым и ослабленным пациентам.

Совместное применение с варфарином и другими антикоагулянтами. Сообщалось о серьезных, и некоторые из них были фатальными, кровотечениях у пациентов, которые получали сопутствующее лечение варфарином или аналогичными средствами. Поскольку сообщалось об увеличении протромбинового времени, то после начала лечения препаратом Целебрекс® или изменения его дозы необходимо контролировать антикоагулянтную активность.

Задержка жидкости и отеки. Как и при применении других лекарственных средств, ингибирующих синтез простагландинов, у ряда пациентов, принимающих Целебрекс®, могут отмечаться задержка жидкости и отеки, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении данного препарата пациентам с состояниями, предрасполагающими или ухудшающимися из-за задержки жидкости. Пациенты с сердечной недостаточностью в анамнезе или артериальной гипертензией должны находиться под тщательным наблюдением.

Влияние на функцию почек. НПВС, в т.ч. и целекоксиб, могут оказывать токсическое действие на функцию почек. Было установлено, что целекоксиб не обладает большей токсичностью по сравнению с другими НПВС. Целебрекс® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, с сердечной недостаточностью, нарушением функции печени и у пациентов пожилого возраста. Функцию почек у таких пациентов следует тщательно контролировать.

Следует с осторожностью назначать Целебрекс® пациентам с дегидратацией. В таких случаях целесообразно сначала провести регидратацию, а затем начинать терапию препаратом Целебрекс®.

Влияние на функцию печени. Целебрекс® следует применять с осторожностью при лечении пациентов с печеночной недостаточностью средней тяжести и назначать в наименьшей рекомендованной дозе. В некоторых случаях наблюдались тяжелые реакции со стороны печени, включая фульминантный гепатит (иногда с летальным исходом), некроз печени (иногда с летальным исходом или необходимостью трансплантации печени). Большинство из этих реакций развивались через 1 месяц после начала приема целекоксиба. Пациентам с симптомами нарушения функции печени, или в случае выявления нарушения функции печени лабораторными методами, требуется тщательное наблюдение для своевременной диагностики более тяжелых реакций со стороны печени во время лечения препаратом Целебрекс®.

Анафилактические реакции. При приеме препарата Целебрекс® были зарегистрированы случаи анафилактических реакций.

Серьезные реакции со стороны кожных покровов. Крайне редко при приеме целекоксиба отмечались серьезные реакции со стороны кожных покровов, такие как эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, некоторые из них с летальным исходом. Более высок риск появления таких реакций у пациентов в начале терапии, в большинстве отмеченных случаев такие реакции начинались в первый месяц терапии. Следует прекратить прием препарата Целебрекс® при появлении кожной сыпи, изменений на слизистых оболочках или других признаков повышенной чувствительности.

Терапия ГКС. Целебрекс® не может заменить ГКС или применяться в качестве терапии глюкокортикоидной недостаточности.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние целекоксиба на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами не исследовалось. Основываясь на фармакодинамических свойствах и общем профиле безопасности, представляется маловероятным, что Целебрекс® оказывает такое влияние.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинический опыт передозировки ограничен. Не наблюдалось клинически значимых побочных эффектов при однократном приеме препарата в дозе до 1.2 г и многократном приеме в дозах до 1.2 мг/сут в 2 приема.

Лечение: при подозрении на передозировку необходимо обеспечить проведение соответствующей поддерживающей терапии. Предположительно диализ не является эффективным методом выведения целекоксиба из крови, из-за высокой степени его связывания с белками плазмы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования in vitro показали, что целекоксиб хотя и не является субстратом CYP2D6, но ингибирует его активность. Поэтому существует вероятность лекарственного взаимодействия in vivo с препаратами, метаболизм которых связан с цитохромом CYP2D6.

При одновременном приеме с варфарином и другими антикоагулянтами возможно увеличение протромбинового времени.

При одновременном применении флуконазола в дозе 200 мг 1 раз/сут отмечается увеличение концентрации целекоксиба в плазме крови в 2 раза. Такой эффект связан с угнетением метаболизма целекоксиба флуконазолом через изофермент CYP2C9. Пациентам, принимающим флуконазол (ингибитор CYP2C9), целекоксиб следует назначать в наименьшей рекомендованной дозе. Кетоконазол (ингибитор изофермента CYP3A4) не оказывает клинически значимого эффекта на метаболизм целекоксиба.

Ингибирование синтеза простагландинов может уменьшить эффект ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензина II. Это взаимодействие следует принимать во внимание при назначении целекоксиба совместно с ингибиторами АПФ/антагонистами ангиотензина II. Однако не отмечалось значительного фармакодинамического взаимодействия с лизиноприлом в отношении влияния на АД.

У пациентов пожилого возраста, у пациентов с обезвоживанием (в т.ч. получающих терапию диуретиками) или у пациентов с нарушением функции почек одновременное применение НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, с ингибиторами АПФ может приводить к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность. Обычно данные эффекты обратимы.

Известные ранее НПВС у некоторых пациентов могут снижать натрийуретический эффект фуросемида и тиазидов за счет ингибирования почечного синтеза простагландинов, это следует иметь в виду при назначении целекоксиба.

Не отмечалось клинически значимого влияния целекоксиба на фармакокинетику комбинированных контрацептивных препаратов, содержащих 1 мг норэтистерона/35 мкг этинилэстрадиола).

Отмечалось повышение концентрации лития в плазме примерно на 17% при совместном приеме лития и целекоксиба. Пациенты, получающие терапию литием, должны быть под тщательным наблюдением при назначении или отмене целекоксиба.

Не отмечалось клинически значимого взаимодействия между целекоксибом и антацидами (алюминий- и магнийсодержащие препараты), омепразолом, метотрексатом, глибенкламидом, фенитоином или толбутамидом.

Целекоксиб не влияет на антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты, принимаемой в низких дозах. Целекоксиб обладает слабым действием на функцию тромбоцитов, поэтому его нельзя рассматривать как замену ацетилсалициловой кислоты, назначаемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Следует избегать одновременного применения целекоксиба с другими НПВС (не содержащими ацетилсалициловую кислоту).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

ЦЕЛЕБРЕКС® (CELEBREX®)

CELECOXIB

зарегистрировано
PFIZER Inc. (США)
произведено
PFIZER PHARMACEUTICALS LLC (Пуэрто-Рико)
выпускающий контроль качества
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Комбинированная упаковка

Капсулы твердые желатиновые, белого или почти белого цвета, непрозрачные, с маркировками белым на желтых полосках: "200" – на одной части и "7767" – на другой; содержимое капсул – гранулят белого или почти белого цвета.

	1 капс.
целекоксиб	200 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 49.8 мг, натрия лаурилсульфат – 8.1 мг, повидон К30 – 6.7 мг, кроскармеллоза натрия – 2.7 мг, магния стеарат – 2.7 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – около 1.7 мг, желатин – около 58.3 мг.

Состав чернил желтых SB-3002: шеллак – 22-27%, этанол – 33-38%, изопропанол – 3-7%, бутанол – 4-9%, пропиленгликоль – 3-6%, аммиак водный – 1-2%, краситель железа оксид желтый (Е172) – 18-22%.

Капсулы твердые желатиновые, размер №0, непрозрачные, белого или почти белого цвета, с надписью белым на зеленых полосках: "400" на корпусе капсулы и "7767" на крышечке капсулы; содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

	1 капс.
целекоксиб	400 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 99.6 мг, натрия лаурилсульфат – 16.2 мг, повидон К30 – 13.4 мг, кроскармеллоза натрия – 5.4 мг, магния стеарат – 5.4 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид – 2.79 мг, желатин – 79.69 мг.

Состав чернил зеленых SB-4027: шеллак – 22-28%, этанол – 35-41%, изопропанол – 1-6%, бутанол – 4-9%, пропиленгликоль – 0.5-4.5%, аммиак водный – 0.5-3%, краситель железа оксид желтый (Е172) – 13-17%, лак алюминиевый голубой на основе индигокармина – 4-9%.

1 шт. (капс. 400 мг) и 5 шт. (капс. 200 мг) – блистеры (1) – пачки картонные с контролем первого вскрытия.

ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В (CELESTODERM®-V)

BETAMETHASONE

зарегистрировано и произведено
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)

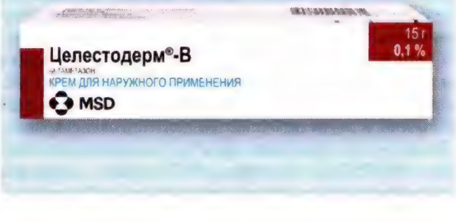
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 0.1%*** белого цвета, мягкой консистенции, однородный, не содержит видимых частиц.

	1 г
бетаметазона валерат	1.22 мг,
что соответствует содержанию бетаметазона	1 мг

Вспомогательные вещества: парафин мягкий белый – 150 мг, цетостеариловый спирт – 72 мг, парафин жидкий – 60 мг, макрогола цетостеариловый эфир – 22.5 мг, фосфорная кислота и натрия гидроксид – q.s. (в виде 5% растворов в количестве, необходимом для установления pH), натрия дигидрофосфата дигидрат – 3.39 мг (соответствует 3 мг натрия дигидрофосфата моногидрата), хлорокрезол – 1 мг, вода очищенная – q.s. до 1 г.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.



✧ ***Мазь для наружного применения 0.1%*** от почти белого до белого цвета, однородная, полупрозрачная, мягкой консистенции, не содержащая видимых частиц.

	1 г
бетаметазона валерат	1.22 мг,
что соответствует содержанию бетаметазона	1 мг

Вспомогательные вещества: парафин жидкий – 100 мг, парафин мягкий белый – 898.78 мг.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В с ГАРАМИЦИНОМ (CELESTODERM®-V with GARAMYCIN)

BETAMETHASONE, GENTAMICIN

зарегистрировано и произведено
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем для наружного применения белого цвета, мягкой консистенции, однородный, не содержит посторонних включений.

	1 г
бетаметазона валерат (в эквиваленте 1 мг бетаметазона)	1.22 мг
гентамицин (в форме сульфата)	1 мг (1000 МЕ)

Вспомогательные вещества: парафин белый мягкий, цетостеариловый спирт, парафин жидкий, макрогола цетостеарат, фосфорная кислота, натрия дигидрофосфата дигидрат, хлорокрезол, натрия гидроксид или фосфорная кислота (для создания необходимого уровня pH), вода очищенная.

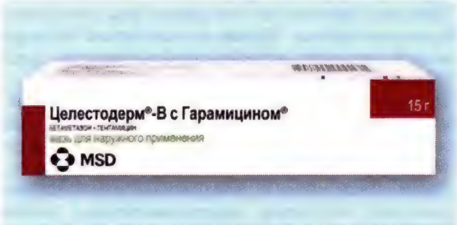
15 г – тубы алюминиевые (1) – коробки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – коробки картонные.

Мазь для наружного применения белого цвета, мягкой консистенции, однородная, не содержит посторонних включений.

	1 г
бетаметазона валерат (в эквиваленте 1 мг бетаметазона)	1.22 мг
гентамицин (в форме сульфата)	1 мг (1000 МЕ)

Вспомогательные вещества: парафин жидкий, парафин белый мягкий.

15 г – тубы алюминиевые (1) – коробки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – коробки картонные.



ЦЕЛЬ® Т (ZEEL T)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения гомеопатическая*** от белого до желтовато-белого цвета, со слабым запахом.

	100 г
Cartilago suis (картиляго суис) D2	1 мг
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D2	1 мг
Embryo totalis suis (эмбрио тоталис суис) D2	1 мг
Placenta totalis suis (плацента тоталис суис) D2.	1 мг
Rhus toxicodendron (Toxicodendron quercifolium) (рус токсикодендрон (токсикодендрон кверцифолиум)) D2	270 мг
Arnica montana (Arnica) (арника монтана (арника)) D2	300 мг
Solanum dulcamara (Dulcamara) (соланум дулькамара (дулькамара)) D2	75 мг
Symphytum officinale (Symphytum) (симфитум официнале (симфитум)) D8	750 мг
Sanguinaria canadensis (Sanguinaria) (сангвинариа канаденсис (сангвинариа)) D2	225 мг
Sulfur (сульфур) D6	270 мг
Nadidum (надидум) D6	10 мг
Coenzym A (коэнзим А) D6	10 мг
Acidum DL-α-liponicum (Acidum alpha-liponicum) (ацидум DL-α-липоникум (ацидум альфа-липоникум)) D6	10 мг
Natrium diethyloxalaceticum (Natrium diethyloxalacetat) (натриум диэтилоксалацетикум (натриум диэтилоксалацетат)) D6	10 мг
Acidum silicicum (Silicea) (ацидум силицикум (силицеа)) D6	1 г

Вспомогательные вещества: основа гидрофильная (эмульгирующий цетилстеариловый спирт, парафин жидкий, вазелин белый, вода очищенная, этанол 96 об.%), стабилизированная этанолом 12.8 об.%.

50 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Zeel T
Цель T
50 г
-Heel
Zeel T
Цель T
-Heel

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Многокомпонентный гомеопатический препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

ПОКАЗАНИЯ

- – артрозы, в т.ч. гонартрозы, спондилоартроз;
- – плечелопаточный периартрит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 6 лет наносят 4-5 см мази на кожу в области болезненных суставов и втирают легкими движениями 2-3 раза/сут. Возможно наложение марлевой повязки.

Курс лечения при *артрозах* – 5-10 недель, при *спондилоартрозе и плечелопаточном периартрите* – около 4 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны реакции повышенной чувствительности (кожные аллергические реакции). При обнаружении побочных эффектов необходимо прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- – заболевания кожи, нарушения целостности кожных покровов в местах нанесения мази;
- – возраст до 6 лет (в связи с недостаточностью клинических данных);
- – повышенная чувствительность к эмульгирующему цетилстеариловому спирту;
- – повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, в т.ч. к токсикодендрону дуболистному и растениям семейства сложноцветные.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Необходима консультация врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для повышения эффективности лечения рекомендуется одновременное применение и других лекарственных форм препарата (раствора для внутримышечного введения Цель® Т, таблеток для рассасывания Цель® Т), а также препарата Траумель® С.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки до настоящего времени не были зарегистрированы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение гомеопатических препаратов не исключает применение других лекарственных средств.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15° до 25°C. Срок годности – 3 года. Не применять по истечении срока годности. Беречь от перегрева!

Тубу следует закрывать сразу после применения препарата.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

БИОЛОГИШЕ ХАЙЛЬМИТТЕЛЬ
ХЕЕЛЬ ГмбХ
Эксклюзивный дистрибьютор в России
ЗАО "АРНЕБИЯ"
115193 Москва, Южнопортовая ул. 6/28
Тел.: (495) 913-84-97

ЦЕЛЬ® Т (ZEEL T) таблетки для рассасывания гомеопатические

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки для рассасывания гомеопатические*** круглые, плоскоцилиндрические, белого или белого с желтоватым оттенком цвета, возможно наличие желтых или серых вкраплений; запах практически отсутствует.

	1 таб.
Cartilago suis (картиляго суис) D4	300 мкг
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D4	300 мкг
Embryo totalis suis (Embryo suis) (эмбрио тоталис суис (эмбрио суис)) D4	300 мкг
Placenta totalis suis (Placenta suis) (плацента тоталис суис (плацента суис)) D4.	300 мкг
Toxicodendron quercifolium (Rhus toxicodendron) (Токсикодендрон кверцифолиум (рус токсикодендрон)) D2	540 мкг
Arnica montana (Arnica) (арника монтана (арника)) D1	600 мкг
Solanum dulcamara (Dulcamara) (соланум дулькамара (дулькамара)) D2	150 мкг
Symphytum officinale (Symphytum) (симфитум официнале (симфитум)) D8	150 мкг
Sanguinaria canadensis (Sanguinaria) (сангвинариа канаденсис (сангвинариа)) D3	450 мкг
Sulfur (сульфур) D6	540 мкг
Nadidum (Nicotinamid-adenin-dinucleotid) (надидум (никотинамид-аденин-динуклеотид)) D6	30 мкг
Coenzym A (коэнзим А) D6	30 мкг
Natrium diethyloxalaceticum (Natriumdiethyloxalacetat) (натриум диэтилоксалацетикум (натриумдиэтилоксалацетат)) D6	30 мкг
Acidum silicicum (Silicea) (ацидум силицикум (силицеа)) D6	3 мг
Acidum DL-α-liponicum (Acidum alpha-liponicum) (ацидум DL-α-липоникум (ацидум альфа-липоникум)) D6	30 мкг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ЦЕЛЬ® Т (ZEEL T) раствор для в/м введения гомеопатический

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Cartilago suis (картиляго суис) D6	2.2 мг
Funiculus umbilicalis suis (фуникулюс умбиликалис суис) D6	2.2 мг
Embryo totalis suis (эмбрио тоталис суис) D6	2.2 мг
Placenta totalis suis (плацента тоталис суис) D6	2.2 мг
Solanum dulcamara (Dulcamara) (соланум дулькамара (дулькамара)) D3	11 мг
Symphytum officinale (Symphytum) (симфитум официнале (симфитум)) D6	11 мг
Nadidum (надидум) D8	2.2 мг
Coenzym A (коэнзим А) D8	2.2 мг
Sanguinaria canadensis (Sanguinaria) (сангвинариа канаденсис (сангвинариа)) D4	3.3 мг
Natrium diethyloxalaceticum (Natriumdiethyloxalacetat) (натриум диэтилоксалацетикум (натриумдиэтилоксалацетат)) D8	2.2 мг

Acidum DL-α-liponicum (Acidum alpha-liponicum) (ацидум DL-α-липоникум (ацидум α-липоникум)) D8	2.2 мг
Toxicodendron quercifolium (Rhus toxicodendron) (токсикодендрон кверцифолиум (рус токсикодендрон)) D2	11 мг
Arnica montana (Arnica) (арника монтана (арника)) D4	220 мг
Sulfur (сульфур) D6	3.96 мг

Вспомогательные вещества: вода д/и, натрия хлорид.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

5 ампул по 2,2 мл
Zeel T
Цель® T
Гомеопатический лекарственный препарат
Раствор для внутримышечного введения гомеопатический
-Heel
Цель® T

☆ЦЕРАКСОН® (CERAXON®)

CITICOLINE

зарегистрировано и произведено
FERRER INTERNACIONAL S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для приема внутрь – прозрачная бесцветная жидкость с характерным клубничным запахом.

	1 мл
цитиколин натрия	104.5 мг,
эквивалентно цитиколину	100 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 200 мг, глицерол – 50 мг, метилпарагидроксибензоат – 1.45 мг, пропилпарагидроксибензоат – 0.25 мг, натрия цитрата дигидрат – 6 мг, натрия сахаринат – 0.2 мг, ароматизатор клубничный (эссенция клубничная 1487-S-Lucta) – 0.408 мг, калия сорбат – 3 мг, лимонная кислота раствор 50% – до pH 5.9-6.1, вода очищенная – до 1 мл.

30 мл – флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте со шприцем дозировочным – пачки картонные с перегородками.

Раствор для приема внутрь – прозрачная бесцветная жидкость с характерным клубничным запахом.

	1 пак. (10 мл)
цитиколин натрия	1045 мг,
эквивалентно цитиколину	1000 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 2000 мг, глицерол – 500 мг, метилпарагидроксибензоат – 14.5 мг, пропилпарагидроксибензоат – 2.5 мг, натрия цитрата дигидрат – 60 мг, натрия сахаринат – 2 мг, ароматизатор клубничный (эссенция клубничная 1487-S-Lucta) – 4.08 мг, калия сорбат – 30 мг, лимонная кислота раствор 50% – до pH 5.9-6.1, вода очищенная – до 10 мл.

10 мл – пакетики из комбинированного материала (6) – пачки картонные.

10 мл – пакетики из комбинированного материала (10) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения – прозрачная бесцветная жидкость.

	1 амп.
цитиколин натрия	522.5 мг,
эквивалентно цитиколину	500 мг

Вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота 1 М или натрия гидроксид 1 М – до pH 6.7-7.1, вода д/и – до 4 мл.

4 мл – ампулы бесцветного стекла (3) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

4 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

4 мл – ампулы бесцветного стекла (10) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения – прозрачная бесцветная жидкость.

	1 амп.
цитиколин натрия	1045 мг,
эквивалентно цитиколину	1000 мг

Вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота 1 М или натрия гидроксид 1 М – до pH 6.7-7.1, вода д/и – до 4 мл.

4 мл – ампулы бесцветного стекла (3) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

4 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

4 мл – ампулы бесцветного стекла (10) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

Цераксон®
100 мг/мл
Цитиколин
Раствор для приема внутрь
30 мл
ferrer
Takeda

Цераксон
Раствор для внутривенного и внутримышечного введения
1000 мг/4мл
Цитиколин
5 ампул по 4 мл
NYCOMED
ferrer

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цитиколин, являясь предшественником ключевых ультраструктурных компонентов клеточной мембраны (преимущественно фосфолипидов), обладает широким спектром действия: способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза.

В остром периоде инсульта цитиколин уменьшает объем поражения ткани головного мозга, улучшает холинергическую передачу.

При черепно-мозговой травме уменьшает длительность посттравматической комы и выраженность неврологических симптомов, кроме этого цитиколин способствует уменьшению продолжительности восстановительного периода.

При хронической гипоксии головного мозга цитиколин эффективен при лечении когнитивных расстройств, таких как ухудшение памяти, безынициативность, затруднения, возникающие при выполнении повседневных действий и самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии.

Цераксон® эффективен при лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Цитиколин хорошо абсорбируется при приеме внутрь, при в/в и в/м введении. Абсорбция после перорального применения практически полная, а биодоступность приблизительно такая же как и после в/в введения.

Метаболизм

При приеме внутрь препарат метаболизируется в кишечнике и в печени с образованием холина и цитидина. После приема внутрь концентрация холина в плазме крови существенно повышается.

При в/в и в/м введении цитиколин метаболизируется в печени с образованием холина и цитидина. После парентерального введения концентрация холина в плазме крови существенно повышается.

Распределение

Цитиколин в значительной степени распределяется в структурах головного мозга, с быстрым внедрением фракций холина в структурные фосфолипиды и фракции цитидина – в цитидиновые нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. Цитиколин проникает в головной мозг и активно встраивается в клеточные, цитоплазматические и митохондриальные мембраны, образуя часть фракции структурных фосфолипидов.

Выведение

Только 15% введенной дозы цитиколина выводится из организма человека; менее 3% – почками и около 12% – с выдыхаемым CO_2.

В экскреции цитиколина с мочой можно выделить 2 фазы: первая фаза, длящаяся около 36 ч, в ходе которой скорость выведения быстро снижается, и вторая фаза, в ходе которой скорость экскреции снижается намного медленнее. То же самое наблюдается в выдыхаемом CO_2 – скорость выведения быстро снижается приблизительно через 15 ч, а затем снижается намного медленнее.

ПОКАЗАНИЯ

- острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии);
- восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов;
- черепно-мозговая травма, острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период;
- когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Раствор для приема внутрь

Препарат принимают во время еды или между приемами пищи. Перед применением препарат можно развести в небольшом количестве воды (120 мл или 1/2 стакана).

Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы: рекомендуемая доза составляет 1000 мг (10 мл или 1 пакетик)) каждые 12 ч. Длительность лечения – не менее 6 недель.

Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период черепно-мозговой травмы, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: рекомендуемая доза составляет 500-2000 мг/сут (5-10 мл 1-2 раза/сут или 1 пакетик (1000 мг) 1-2 раза/сут). Доза и длительность лечения зависят от тяжести симптомов заболевания.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы препарата Цераксон® не требуется.

Правила использования дозировочного шприца

1. Поместить дозировочный шприц во флакон (поршень шприца полностью опущен).
2. Осторожно потянуть за поршень дозировочного шприца, пока уровень раствора не сравняется с соответствующей отметкой на шприце.
3. Перед приемом нужное количество раствора можно развести в 1/2 стакана воды (120 мл).

После каждого использования, рекомендуется промывать дозировочный шприц водой.

Правила использования препарата в пакетиках

1. Придерживая пакетик вертикально, осторожно оторвать его край по отметке "Открывать здесь".
2. Содержимое пакетика можно выпить непосредственно после вскрытия или перед приемом можно развести в 1/2 стакана воды (120 мл).

Раствор для в/в и в/м введения

В/в препарат вводят в виде медленной инъекции (в течение 3-5 мин, в зависимости от назначенной дозы) или капельного вливания (40-60 капель/мин). В/в путь введения предпочтительнее, чем в/м. При в/м введении следует избегать повторного введения препарата в одно и то же место.

Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы: рекомендуемая доза составляет 1000 мг каждые 12 ч с первых суток после постановки диагноза; длительность лечения – не менее 6 недель. Через 3-5 дней после начала лечения (если не нарушена функция глотания) возможен переход на пероральные формы препарата Цераксон®.

Восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, восстановительный период при черепно-мозговой травме, когнитивные и поведенче-

ские нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга: рекомендуемая доза составляет 500-2000 мг/сут (5-10 мл 1-2 раза/сут). Доза и длительность лечения зависят от тяжести симптомов заболевания.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы препарата Цераксон® при в/в или в/м введении не требуется.

Раствор для в/в и в/м введения в ампуле предназначен для однократного применения. После вскрытия ампулы раствор следует использовать немедленно. Препарат совместим со всеми видами в/в изотонических растворов и растворов декстрозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Очень редко (<1/10 000) (включая индивидуальные случаи): аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, анафилактический шок), головная боль, головокружение, чувство жара, тремор, тошнота, рвота, диарея, галлюцинации, отеки, одышка, бессонница, возбуждение, снижение аппетита, онемение в парализованных конечностях, изменение активности печеночных ферментов. В некоторых случаях Цераксон® может стимулировать парасимпатическую систему, а также вызывать кратковременное изменение АД.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или были замечены любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженная ваготония (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием достаточных клинических данных);
- редкие наследственные заболевания, связанные с непереносимостью фруктозы (для раствора для приема внутрь);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинических данных по применению цитиколина при беременности не достаточно. Хотя в экспериментальных исследованиях на животных отрицательного влияния не выявлено, при беременности препарат назначают только в том случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания, поскольку данные о выделении цитиколина с грудным молоком отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В растворе для приема внутрь на холоде может образоваться незначительное количество кристаллов вследствие временной частичной кристаллизации консерванта. При дальнейшем хранении в рекомендуемых условиях кристаллы растворяются в течение нескольких месяцев. Наличие кристаллов не влияет на качество препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациентам следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстроты психомоторных реакций (в т.ч. управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В связи с низкой токсичностью препарата случаи передозировки не описаны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Цитиколин усиливает эффекты леводопы.

Не следует назначать Цераксон® одновременно с лекарственными средствами, содержащими меклофеноксат.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

☆ЦЕРЕБРОЛИЗИН® (CEREBROLYSIN®)

зарегистрировано
EVER Neuro Pharma GmbH (Австрия)
произведено
EVER Neuro Pharma GmbH (Австрия)
или EVER Pharma Jena GmbH (Германия)
или HAMELN Pharmaceuticals GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

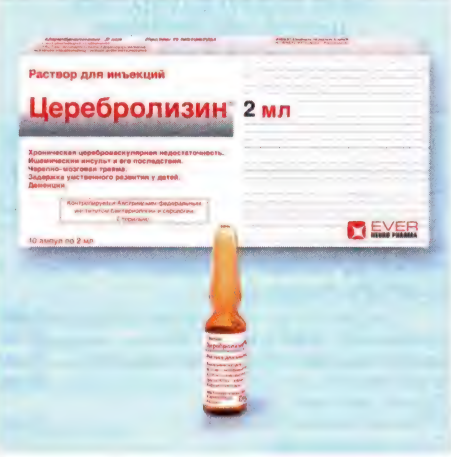
Раствор для инъекций янтарного цвета, водный, прозрачный.

	1 мл
комплекс пептидов*, полученных из головного мозга свиньи	215.2 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода д/и.

1 мл – ампулы темного стекла (10) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
2 мл – ампулы темного стекла (10) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
5 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
10 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
20 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
30 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.
30 мл – флаконы темного стекла (5) – пачки картонные.

* молекулярная масса не более 10 000 дальтон.


Раствор для инъекций
Церебролизин® 2 мл
Хроническая цереброваскулярная недостаточность.
Ишемический инсульт и его последствия.
Черепно-мозговая травма.
Задержка умственного развития у детей.
Деменция.
Контролируется Австрийским федеральным институтом бактериологии и серологии. Стерильно.
10 ампул по 2 мл
EVER NEURO PHARMA

Раствор для инъекций
Церебролизин® 5 мл
Хроническая цереброваскулярная недостаточность.
Ишемический инсульт и его последствия.
Черепно-мозговая травма.
Задержка умственного развития у детей.
Деменция.
Контролируется Австрийским федеральным институтом бактериологии и серологии. Стерильно.
5 ампул по 5 мл
EVER NEURO PHARMA

Раствор для инъекций
Церебролизин® 10 мл
Хроническая цереброваскулярная недостаточность.
Ишемический инсульт и его последствия.
Черепно-мозговая травма.
Задержка умственного развития у детей.
Деменция.
Контролируется Австрийским федеральным институтом бактериологии и серологии. Стерильно.
5 ампул по 10 мл
EVER NEURO PHARMA

Раствор для инъекций
Церебролизин® 20 мл
Хроническая цереброваскулярная недостаточность.
Ишемический инсульт и его последствия.
Черепно-мозговая травма.
Задержка умственного развития у детей.
Деменция.
Контролируется Австрийским федеральным институтом бактериологии и серологии. Стерильно.
5 ампул по 20 мл
EVER NEURO PHARMA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропный препарат.

Церебролизин® содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, которые проникают через ГЭБ и непосредственно поступают к нервным клеткам. Препарат обладает органоспецифическим мультимодальным действием на головной мозг, т.е. обеспечивает метаболическую регуляцию, нейропротекцию, функциональную нейромодуляцию и нейротрофическую активность.

Метаболическая регуляция: препарат Церебролизин® повышает эффективность аэробного энергетического метаболизма головного мозга, улучшает внутриклеточный синтез белка в развивающемся и стареющем головном мозге.

Нейропротекция: препарат защищает нейроны от повреждающего действия лактацидоза, предотвращает образование свободных радикалов, повышает переживаемость и предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии, снижает повреждающее нейротоксическое действие возбуждающих аминокислот (глутамата).

Нейротрофическая активность: препарат Церебролизин® – единственный ноотропный пептидергический препарат с доказанной нейротрофической активностью, аналогичной действию естественных факторов нейронального роста (NGF), но проявляющейся в условиях периферического введения.

Функциональная нейромодуляция: препарат оказывает положительное влияние при нарушениях когнитивных функций, улучшает концентрацию внимания, процессы запоминания.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Сложный состав Церебролизина, активная фракция которого состоит из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных олигопептидов, обладающих суммарным полифункциональным действием, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов.

ПОКАЗАНИЯ

- болезнь Альцгеймера;
- синдром деменции различного генеза;
- хроническая цереброваскулярная недостаточность;
- ишемический инсульт;
- травматические повреждения головного и спинного мозга;
- задержка умственного развития у детей;
- гиперактивность и дефицит внимания у детей;
- эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует применять парентерально. Доза и продолжительность применения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста пациента. Возможно однократное введение препарата в дозе до 50 мл, однако более предпочтительно проведение курса лечения.

Рекомендуемый курс лечения представляет собой ежедневные инъекции в течение 10-20 дней.

Показание	Доза
Острые состояния (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций)	от 10 мл до 50 мл
В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга	от 5 мл до 50 мл
Психоорганический синдром и депрессия	от 5 мл до 30 мл

Болезнь Альцгеймера, деменция сосудистого и сочетанного альцгеймерово-сосудистого генеза	от 5 мл до 30 мл
В нейропедиатрической практике	0.1-0.2 мл/кг массы тела

Для повышения эффективности лечения могут быть проведены повторные курсы до тех пор, пока наблюдается улучшение состояния пациента вследствие лечения. После проведения первого курса периодичность проведения инъекций может быть снижена до 2 или 3 раз в неделю.

Церебролизин® применяют парентерально в виде в/м инъекций (до 5 мл) и в/в инъекций (до 10 мл). Препарат в дозе от 10 мл до 50 мл рекомендуется вводить только посредством медленных в/в инфузий после разведения стандартными растворами для инфузий. Продолжительность инфузий составляет от 15 до 60 мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты встречающиеся часто (>1/100, <1/10); редко (>1/1000, <1/100); в отдельных случаях (>1/10 000, <1/1000); в единичных случаях (<1/10 000).

При чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение; в единичных случаях – тахикардия или аритмия.

Со стороны пищеварительной системы: редко – потеря аппетита, диспепсия, диарея, запоры, тошнота и рвота.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – предполагаемый эффект активации сопровождался возбуждением, проявлявшимся агрессивным поведением, спутанностью сознания, бессонницей; в единичных случаях (<0.01%)- сообщалось о возникновении больших эпилептических припадков и судорог.

Аллергические реакции: в единичных случаях – реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся головной болью, болевыми ощущениями в шее, конечностях, нижней части спины, одышкой, ознобом и коллаптоидным состоянием.

Местные реакции: редко – гиперемия кожи, зуд и жжение в месте инъекции.

Прочие: по результатам клинических исследований сообщалось о единичных случаях гипервентиляции, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, усталости, тремора, депрессии, апатии, головокружения и гриппоподобных симптомов (кашля, насморка, инфекций дыхательных путей).

Следует учитывать, что некоторые нежелательные эффекты (возбуждение, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, вялость, тремор, депрессия, апатия, головокружение, головная боль, одышка, диарея, тошнота) были выявлены в ходе клинических испытаний и возникали в равной мере как у пациентов, получавших Церебролизин®, так и у пациентов группы плацебо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая почечная недостаточность;
- эпилептический статус;
- повышенная чувствительность к препарату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью следует применять Церебролизин® в I триместре беременности и в период лактации.

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода/новорожденного.

Результаты *экспериментальных исследований* не дают оснований полагать, что Церебролизин® обладает каким-либо тератогенным действием или оказывает токсическое влияние на плод. Однако аналогичные клинические исследования не проводились.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

После вскрытия ампулы/флакона раствор Церебролизина следует использовать незамедлительно.

При чрезмерно быстром выполнении инъекций возможно ощущение жара, потливость, головокружение. Поэтому препарат следует вводить медленно.

Проверена и подтверждена совместимость препарата (в течение 24 ч при комнатной температуре и наличии освещения) со следующими стандартными растворами для инфузий: 0.9% раствор натрия хлорида, раствор Рингера, 5% раствор декстрозы (глюкозы).

Допускается одновременное применение Церебролизина с витаминами и препаратами, улучшающими сердечное кровообращение, однако эти препараты не следует смешивать в одном шприце с Церебролизином.

Не следует смешивать в одном растворе для инфузий Церебролизин® и сбалансированные растворы аминокислот.

Следует использовать только прозрачный раствор Церебролизина и только однократно.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Клинические испытания показали, что Церебролизин® не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата Церебролизин® не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Церебролизина с антидепрессантами или ингибиторами МАО возможно взаимное усиление их действия. В таких случаях рекомендуется снизить дозу антидепрессанта.

Фармацевтическое взаимодействие

Церебролизин® несовместим с растворами, в состав которых входят липиды, и с растворами, изменяющими рН среды (5.0-8.0).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Срок годности препарата в ампулах – 5 лет.

Срок годности препарата во флаконах – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭВЕР НЕЙРО ФАРМА ГмбХ
Представительство в России
127055 Москва
Бутырский Вал ул. 68/70, стр. 1
Тел.: (495) 933-87-02; Факс: (495) 933-87-15

☆ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н (CEREBRUM COMPOSITUM® N)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Cerebrum suis (церебрум суис) D8	22 мкл
Embryo totalis suis (эмбрио тоталис суис) D10	22 мкл
Hepar suis (гепар суис) D10	22 мкл
Placenta totalis suis (плацента тоталис суис) D10	22 мкл
Kalium phosphoricum (калиум фосфорикум) D6	22 мкл
Selenium (селениум) D10	22 мкл
Thuja occidentalis (Thuja) (туя окциденталис (туя)) D6	22 мкл
Strychnos ignatii (Ignatia) (стрихнос игнатии (игнатия)) D8	22 мкл
Bothrops lanceolatus (ботропс ланцеолятус) D10	22 мкл
Acidum phosphoricum (ацидум фосфорикум) D10	22 мкл
Cinchona pubescens (China) (цинхона пубесценс (хина)) D4	22 мкл
Sulfur (сульфур) D10	22 мкл
Kalium bichromicum (калиум бихромикум) D8	22 мкл
Gelsemium sempervirens (Gelsemium) (гельсемиум семпервиренс (гельсемиум)) D4	22 мкл
Ruta graveolens (Ruta) (рута граveоленс (рута)) D4	22 мкл
Arnica montana (Arnica) (арника монтана (арника)) D28	22 мкл
Aesculus hippocastanum (Aesculus) (эскулюс гиппокастанум (эскулюс)) D4	22 мкл
Manganum phosphoricum (манганум фосфорикум) D8	22 мкл
Magnesium phosphoricum (магнезиум фосфорикум) D10	22 мкл
Semecarpus anacardium (Anacardium) (семекарпус анакардиум (анакардиум)) D6	22 мкл
Conium maculatum (Conium) (кониум макулятум (кониум)) D4	22 мкл
Medorrhinum-Nosode (медорринум-Нозоде) D13	22 мкл
Hyoscyamus niger (Hyoscyamus) (хиосциамус нигер (хиосциамус)) D6	22 мкл
Aconitum napellus (Aconitum) (аконитум напеллус (аконитум)) D6	22 мкл
Anamirta cocculus (Cocculus) (анамирта коккулюс (коккулюс)) D4	22 мкл
Ambra grisea (Ambra) (амбра гризея (амбра)) D10	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии) – около 9 мг/мл, вода д/и – до 2.2 мл.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

5 ампул по 2,2 мл
Cerebrum compositum® N
Церебрум композитум® Н
Heel

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Многокомпонентный гомеопатический препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

ПОКАЗАНИЯ

- энцефалопатия различного генеза (расстройство памяти, внимания);
- стимуляция процессов регенерации и неспецифического иммунитета.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают в/м, п/к, внутрикожно по 1 ампуле 1-3 раза в неделю. Курс лечения – 4-6 недель. Возможны повторные курсы лечения после согласования с лечащим врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции, в т.ч. кожные аллергические реакции. При известной индивидуальной чувствительности к растениям семейства сложноцветных могут возникать реакции повышенной чувствительности (в т.ч. анафилактическая реакция).

Возможно временное появление красноты, припухлости и боли в месте инъекции.

В очень редких случаях, после приема препаратов, содержащих хинин, могут наблюдаться кожные аллергические реакции или лихорадочные состояния (реакции гиперчувствительности).

При появлении побочных эффектов следует прекратить прием препарата и проконсультироваться с врачом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- известная повышенная чувствительность к хинину;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью клинических данных);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности и в период лактации возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и ребенка. Необходима консультация врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При приеме гомеопатических лекарственных средств могут временно обостряться имеющиеся симптомы (первичное ухудшение). В этом случае следует прекратить применение препарата и обратиться к лечащему врачу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает влияния на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора и т.п.).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки до настоящего времени не были зарегистрированы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение гомеопатических препаратов не исключает лечение другими лекарственными средствами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре от 15°С до 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

БИОЛОГИШЕ ХАЙЛЬМИТТЕЛЬ ХЕЕЛЬ ГмбХ
Эксклюзивный дистрибьютор в России
ЗАО "АРНЕБИЯ"
115193 Москва, Южнопортовая ул. 6/28
Тел.: (495) 913-84-97

ЦЕРНИЛТОН® (CERNILTON)

зарегистрировано
Граминэкс-фарма Группа компаний ООО (Россия)
произведено
GRAMINEX L.L.C. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки*** круглые, двояковыпуклые, от бледно-желтого до светло-желтого цвета, с мелкими вкраплениями более темного оттенка, с гравировкой фирменного логотипа с одной стороны, со специфическим запахом.

	1 таб.
Graminex® G60 (водорастворимая фракция микробиологически ферментированного экстракта пыльцы растений)	60 мг
Graminex® GFX (жирорастворимая фракция микробиологически ферментированного экстракта пыльцы растений)	3 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 237.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 5.6 мг, магния стеарат – 3.6 мг.

100 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

100 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

200 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

200 шт. – флаконы из полиэтилена высокой плотности (1) – пачки картонные.

Graminex L.L.C.
200 Таблеток
ЦЕРНИЛТОН®
Для лечения заболеваний предстательной железы
Рег. П №014227/01
Graminex L.L.C.
ЦЕРНИЛТОН®
200 таблеток
Для лечения заболеваний предстательной железы

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Лекарственный препарат, применяемый при заболеваниях предстательной железы. Цернилтон® оказывает противовоспалительное и противоотечное действие, способствует регуляции метаболических процессов. Одним из фармакологических свойств препарата Цернилтон® является дозозависимое ингибирование ЦОГ и 5-липооксигеназы, что приводит к угнетению синтеза медиаторов воспаления цикла арахидоновой кислоты – простагландинов и лейкотриенов – и, как следствие, к уменьшению воспаления и отека ткани предстательной железы. Препарат способствует устранению болевого синдрома.

Цернилтон® обладает миорелаксирующим действием, что приводит к расслаблению гладкомышечных элементов задней стенки уретры и улучшению мочеиспускания.

Цернилтон® уменьшает объем предстательной железы за счет ингибирования 5α-редуктазы, избирательно блокирует α_1-адренорецепторы гладкомышечных элементов уретры, оказывает антиандрогенное действие. Способствует улучшению эректильной функции.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии:
- острого простатита;
- хронического простатита;
- доброкачественной гиперплазии предстательной железы;
- доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сочетании с простатитом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь за 30 мин до приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

При *остром простатите* назначают по 4 таб. 3 раза/сут. Продолжительность курса лечения составляет 3 мес.

При *хроническом простатите* назначают по 1 таб. 3-4 раза/сут. Продолжительность курса лечения – 3-6 мес.

При *доброкачественной гиперплазии предстательной железы* назначают по 2 таб. 3 раза/сут. Продолжительность курса лечения составляет 12 недель, но может быть увеличена до 6 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата *возможны* аллергические реакции.

Редко: тошнота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При хроническом бактериальном простатите применение препарата возможно только в сочетании с антибактериальными препаратами (под контролем врача).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени случаи передозировки препарата Цернилтон® не наблюдались.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Информация о взаимодействии препарата Цернилтон® с другими лекарственными средствами отсутствует.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

GRAMINEX L.L.C.
Эксклюзивный представитель в России
Группа компаний "Граминэкс-фарма" ООО
117292 Москва, Дмитрия Ульянова ул. 16
корп. 2, офис 147
Тел.: (499) 124-02-21; Факс: (499) 124-11-80

ЦЕРНИЛТОН® ФОРТЕ (CERNILTON FORTE)

зарегистрировано
Граминэкс-фарма Группа компаний ООО (Россия)
произведено
GRAMINEX L.L.C. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые, размер №00, прозрачные, темно-зеленого цвета; содержимое капсул – порошок светло-желтого цвета.

	1 капс.
Graminex® G60 (водорастворимая фракция микробиологически ферментированного экстракта пыльцы растений)	120 мг
Graminex® GFX (жирорастворимая фракция микробиологически ферментированного экстракта пыльцы растений)	6 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 266 мг, кремния диоксид коллоидный – 7.6 мг, мальтодекстрин 10DE – 176.2 мг, кальция стеарат – 16 мг, кальция дигидрофосфат – 3.2 мг.

Состав оболочки капсулы: хлорофиллин-медь натрия – 0.83 мг, гипромеллоза – 117.17 мг.

50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

Graminex L.L.C.
50 капсул
ЦЕРНИЛТОН®
форте
Для лечения заболеваний предстательной железы
Рег. № ЛП-000453
Graminex L.L.C.
ЦЕРНИЛТОН®
форте
50 капсул
Для лечения заболеваний предстательной железы

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат растительного происхождения, применяемый при заболеваниях предстательной железы. Цернилтон® форте оказывает противовоспалительное и противоотечное действие, способствует регуляции метаболических процессов.

Одним из фармакологических свойств препарата Цернилтон® форте является дозозависимое ингибирование ЦОГ и 5-липооксигеназы, что приводит к угнетению синтеза медиаторов воспаления цикла арахидоновой кислоты – простагландинов и лейкотриенов – и, как следствие, к уменьшению воспаления и отека ткани предстательной железы. Препарат способствует устранению болевого синдрома.

Цернилтон® форте обладает миорелаксирующим действием, что приводит к расслаблению гладкомышечных элементов задней стенки уретры и улучшению мочеиспускания.

Препарат уменьшает объем предстательной железы за счет ингибирования 5α-редуктазы, избирательно блокирует α_1-адренорецепторы гладкомышечных элементов уретры, оказывает антиандрогенное действие. Способствует улучшению эректильной функции.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии:
- острого и хронического простатита;
- доброкачественной гиперплазии предстательной железы;
- доброкачественной гиперплазии предстательной железы в сочетании с простатитом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь за 30 мин до приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

При *остром простатите* назначают по 2 капс. 3 раза/сут. Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом и составляет, в среднем, 3 мес.

При *хроническом простатите* назначают по 1 капс. 3 раза/сут. Продолжительность курса лечения определяется индивидуально лечащим врачом и составляет, в среднем, 3-6 мес.

При *доброкачественной гиперплазии предстательной железы* назначают по 1 капс. 3 раза/сут. Продолжительность курса лечения определяется индивидуально лечащим врачом и составляет, в среднем, от 6 до 12 недель, но может быть увеличена до 6 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При повышенной индивидуальной чувствительности к компонентам препарата возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени случаи передозировки препарата Цернилтон® форте не наблюдались.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Сведения о взаимодействии препарата Цернилтон® форте с другими лекарственными средствами отсутствуют.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

GRAMINEX L.L.C.
Эксклюзивный представитель в России
Группа компаний "Граминэкс-фарма" ООО
117292 Москва, Дмитрия Ульянова ул. 16
корп. 2, офис 147
Тел.: (499) 124-02-21; Факс: (499) 124-11-80

ЦЕТИРИЗИН ГЕКСАЛ (CETIRIZINE HEXAL)

CETIRIZINE

зарегистрировано
HEXAL AG (Германия)
произведено
SALUTAS PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** белого или почти белого цвета, продолговатые, с насечкой на одной стороне.

	1 таб.
цетиризина дигидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 80 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 23.8 мг, кремния диоксид коллоидный – 600 мкг, магния стеарат – 600 мкг.

Состав оболочки: краситель опадрий белый (лактозы моногидрат – 1.8 мг, титана диоксид – 1.3 мг, гипромеллоза – 1.4 мг, макрогол 4000 (полиэтиленоксид 4000) – 500 мкг) – 5 мг.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3, 5) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1, 2, 3, 5) – пачки картонные.

✧ ***Капли для приема внутрь*** в виде прозрачного, бесцветного раствора без посторонних частиц.

	1 мл
цетиризина дигидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: бензойная кислота – 2 мг, глицерол 85% – 125 мг, пропиленгликоль – 125 мг, дистиллированная вода – 763.6 мкг, натрия ацетата тригидрат – 15 мг.

10 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – коробки картонные.

20 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – коробки картонные.

ЦЕТРИН® (CETRINE)

CETIRIZINE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне.

	1 таб.
цетиризина дигидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 106.5 мг, крахмал кукурузный – 65 мг, повидон (K-30) – 2 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3.3 мг, макрогол 6000 – 0.661 мг, титана диоксид – 0.706 мг, тальк – 1.183 мг, сорбиновая кислота – 0.05 мг, полисорбат 80 – 0.05 мг, диметикон – 0.05 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ЦИКЛО-ПРОГИНОВА (CYCLO-PROGYNOVA)

ESTRADIOL VALERATE, NORGESTREL

зарегистрировано
BAYER SCHERING PHARMA AG (Германия)
произведено
SCHERING GmbH & Co. Produktions KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Драже двух видов.

Драже белого цвета (11 шт. в блистере).

	1 драже
эстрадиола валерат	2 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 26.2 мг, лактозы моногидрат – 46.25 мг, магния стеарат – 0.15 мг, повидон 25 000 – 3 мг, тальк – 2.4 мг.

Состав оболочки: воск – 0.075 мг, кальция карбонат – 14.711 мг, макрогол 6000 – 3.767 мг, повидон 700000 – 0.296 мг, сахароза кристаллическая – 33.54 мг, тальк – 7.171 мг.

Драже светло-коричневого цвета (10 шт. в блистере).

	1 драже
эстрадиола валерат	2 мг
норгестрел	500 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 46.75 мг, крахмал кукурузный – 26.2 мг, повидон 25 000 – 3 мг, тальк – 2.4 мг, магния стеарат – 0.15 мг.

Состав оболочки: сахароза микрокристаллическая – 33.433 мг, глицерол 85% – 0.204 мг, кальция карбонат – 14.538 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.102 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.123 мг, макрогол 6000 – 3.707 мг, повидон 700000 – 0.323 мг, тальк – 7.088 мг, титана диоксид (E171) – 0.408 мг, воск монтангликолевый – 0.075 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

☆ЦИКЛОФЕРОН® (CYCLOFERON®)

зарегистрировано и произведено
ПОЛИСАН НТФФ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*** желтого цвета, двояковыпуклые.

	1 таб.
меглюмина акридонацетат* в пересчете на акридонуксусную кислоту	150 мг

* полученный по следующей прописи: акридонуксусная кислота – 150 мг, меглюмин – 146 мг.

Вспомогательные вещества: повидон – 7.93 мг, кальция стеарат – 3.07 мг, гипромеллоза – 2.73 мг, полисорбат 80 – 0.27 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата – 23.21 мг, пропиленгликоль – 1.79 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

20 шт. – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусный и иммуномодулирующий препарат. Циклоферон® является низкомолекулярным индуктором интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной).

20 ЦИКЛОФЕРОН
ПОЛИСАН
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА И ОРВИ
4+

Циклоферон® эффективен в отношении вирусов герпеса, гриппа и других возбудителей острых респираторных заболеваний.

Обладает прямым противовирусным действием, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1-5 сут) инфекционного процесса, снижая вирулентность вирусного потомства, приводя к образованию дефектных вирусных частиц. Повышает неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь в суточной дозе C_{max} в плазме крови достигается через 2-3 ч, концентрация постепенно снижается к 8 часу, через 24 ч активное вещество обнаруживается в следовых количествах.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 4-5 ч. Применение препарата Циклоферон® в рекомендуемых дозах не создает условий для его кумуляции в организме.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии у **взрослых**:
- грипп и острые респираторные заболевания;
- герпетическая инфекция.

В составе комплексной терапии у **детей в возрасте 4 лет и старше**:
- грипп и острые респираторные заболевания;
- герпетическая инфекция.

Профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у **детей в возрасте 4 лет и старше**.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут за 30 мин до еды, не разжевывая, запивая 1/2 стакана воды. Доза препарата зависит от возраста пациента.

Взрослым и детям старше 12 лет назначают по 450-600 мг (3-4 таб.) на прием.

Детям в возрасте 7-11 лет назначают по 300-450 мг (2-3 таб.) на прием.

Детям в возрасте 4-6 лет назначают по 150 мг (1 таб.) на прием.

Повторный курс целесообразно проводить через 2-3 недели после окончания первого курса.

Взрослые

При *лечении гриппа и острых респираторных заболеваний* препарат следует принимать на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки (курс лечения – 20 таб.). Лечение необходимо начинать при первых симптомах заболевания. При *тяжелом течении гриппа* в 1-й день следует принять 6 таб. препарата. При необходимости дополнительно проводят симптоматическую терапию (жаропонижающие, анальгезирующие, отхаркивающие средства).

При *герпетической инфекции* препарат следует принимать на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки (курс лечения – 40 таб.) Лечение наиболее эффективно при появлении первых симптомов заболевания.

Дети в возрасте 4 лет и старше

При *лечении гриппа и острых респираторных заболеваний* препарат следует принимать в дозе, соответствующей возрасту, на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23-и сутки. Курс лечения составляет от 5 до 10 приемов, в зависимости от тяжести состояния и выраженности клинических симптомов.

При *лечении герпетической инфекции* препарат следует принимать на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14-е сутки. Курс лечения варьирует в зависимости от тяжести состояния и выраженности клинических симптомов.

Для экстренной неспецифической профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний (при непосредственном контакте с больными гриппом и острым респираторным заболеванием другой этиологии, в период эпидемии гриппа) препарат следует принимать на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки. Далее следует сделать перерыв на 72 ч (3 суток) и продолжить курс на 11, 14, 17, 20, 23-и сутки. Общий курс составляет от 5 до 10 приемов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- цирроз печени в стадии декомпенсации;
- детский возраст до 4 лет (в связи с несовершенным актом глотания);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- индивидуальная непереносимость компонентов препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при заболеваниях органов пищеварения в фазе обострения (эрозии, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты) и аллергических реакциях в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед приемом препарата необходима консультация врача пациентам с заболеваниями органов пищеварения в фазе обострения (эрозии, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты) и аллергическими реакциями в анамнезе.

При заболеваниях щитовидной железы применение Циклоферона следует проводить под контролем эндокринолога.

Если прием очередной дозы препарата пропущен, то следует при первой возможности без учета временного интервала и удвоения дозы продолжить курс лечения по начатой схеме.

При отсутствии лечебного эффекта пациент должен обратиться к врачу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Циклоферон® не оказывает влияния на способность к управлению транспортными средствами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке препарата отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Циклоферон® совместим со всеми лекарственными препаратами, применяемыми при лечении указанных заболеваний (в т.ч. с интерферонами, химиотерапевтическими, симптоматическими лекарственными средствами).

Циклоферон® усиливает действие интерферонов и аналогов нуклеозидов.

При совместном применении Циклоферон® уменьшает побочные эффекты химиотерапии и интерферонотерапии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ПОЛИСАН НТФФ ООО
192102 Санкт-Петербург
Салова ул. 72, корп. 2, лит. А
Тел./Факс: (812) 710-82-25

ЦИКЛОФЕРОН® (CYCLOFERON®) линимент

зарегистрировано и произведено
ПОЛИСАН НТФФ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Линимент 5%*** в виде прозрачной жидкости желтого цвета, со слабым специфическим запахом.

	1 мл
меглюмина акридонацетат* в пересчете на акридонуксусную кислоту	50 мг

* полученный по следующей прописи: акридонуксусная кислота – 50 мг, меглюмин (N-метилглюкамин) – 38.5 мг.

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорид – 0.1 мг, 1,2-пропиленгликоль – до 1 мл.

5 мл – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

30 мл – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

30 мл – тубы алюминиевые (1) в комплекте с аппликаторами вагинальными (5 шт.) – пачки картонные.

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

ЦИКЛОФЕРОН® (CYCLOFERON®)

зарегистрировано и произведено
ПОЛИСАН НТФФ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, желтого цвета.

	1 мл
меглюмина акридонацетат* в пересчете на акридонуксусную кислоту	125 мг

* полученный по следующей прописи: акридонуксусная кислота – 125 мг, меглюмин – 96.3 мг.

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 1 мл.

2 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

2 мл – ампулы коричневого стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

ЦИПРОБАЙ® (CIPROBAY®) раствор для инфузий

CIPROFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
BAYER SCHERING PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий прозрачный, от бесцветного до слегка желтоватого цвета.

	1 мл	1 фл.
ципрофлоксацин	2 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: молочная кислота 20%, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 1н, вода д/и.

50 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – коробки картонные.

Раствор для инфузий прозрачный, от бесцветного до слегка желтоватого цвета.

	1 мл	1 фл.
ципрофлоксацин	2 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: молочная кислота 20%, натрия хлорид, хлористоводородная кислота 1н, вода д/и.

100 мл – флаконы бесцветного стекла (1) – коробки картонные.

ЦИПРОБАЙ® (CIPROBAY®)

CIPROFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета со слегка желтоватым оттенком, круглые, двояковыпуклые; с риской на одной стороне, с тиснением "CIP" по одну сторону от риски и "250" – по другую; с тиснением в виде изображения товарного знака фирмы-изготовителя (крест "BAYER") на поверхности таблетки, не содержащей риску.

	1 таб.
ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат	291 мг,
что соответствует содержанию ципрофлоксацина	250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 36.5, кросповидон – 15 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 27.5 мг, магния стеарат – 2.5 мг.

Состав оболочки: макрогол 4000 – 1.3 мг, гипромеллоза – 3.9 мг, титана диоксид – 1.3 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета со слегка желтоватым оттенком, капсуловидные, двояковыпуклые; с риской на одной стороне, с тиснением "CIP" по одну сторону от риски и "500" – по другую; с тиснением в виде надписи "BAYER" на поверхности таблетки, не содержащей риску.

	1 таб.
ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат	582 мг,
что соответствует содержанию ципрофлоксацина	500 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 73 мг, кросповидон – 30 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 55 мг, магния стеарат – 5 мг.

Состав оболочки: макрогол 4000 – 2 мг, гипромеллоза 6 мг, титана диоксид – 2 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Указатель кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

ЦИПРОЛЕТ® (CIPROLET)

CIPROFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гладкой поверхностью с обеих сторон; на изломе – белая или почти белая масса.

	1 таб.
ципрофлоксацина гидрохлорид	291.106 мг,
что соответствует содержанию ципрофлоксацина	250 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 50.323 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 7.486 мг, кроскармеллоза натрия – 10 мг, кремния диоксид коллоидный – 5 мг, тальк – 5 мг, магния стеарат – 3.514 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (6 cps) – 4.8 мг, сорбиновая кислота – 0.08 мг, титана диоксид – 2 мг, тальк – 1.6 мг, макрогол 6000 – 1.36 мг, полисорбат 80 – 0.08 мг, диметикон – 0.08 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гладкой поверхностью с обеих сторон; на изломе – белая со слегка желтоватым оттенком масса.

	1 таб.
ципрофлоксацина гидрохлорид	582.211 мг,
что соответствует содержанию ципрофлоксацина	500 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 27.789 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 5 мг, кроскармеллоза натрия – 20 мг, кремния диоксид коллоидный – 5 мг, тальк – 6 мг, магния стеарат – 4.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза (6 cps) – 5 мг, сорбиновая кислота – 0.072 мг, титана диоксид – 1.784 мг, тальк – 1.784 мг, макрогол 6000 – 1.216 мг, полисорбат 80 – 0.072 мг, диметикон – 0.072 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ЦИПРОЛЕТ® (CIPROLET) капли глазные

CIPROFLOXACIN

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капли глазные бесцветные или светло-желтого цвета, прозрачные.

	1 мл
ципрофлоксацина гидрохлорид	3.49 мг,
что соответствует содержанию ципрофлоксацина	3 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат – 0.5 мг, натрия хлорид – 9 мг, бензалкония хлорид 50% раствор – 0.0002 мл, хлористоводородная кислота – 0.000034 мг, вода д/и – до 1 мл.

5 мл – флакон-капельницы пластиковые (1) – пачки картонные.

ЦИПРОЛЕТ® (CIPROLET) раствор для инфузий

CIPROFLOXACIN

зарегистрировано
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)
произведено
MARCK BIOSCIENCES Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инфузий в виде прозрачной, бесцветной или светло-желтой жидкости.

	1 мл	1 фл.
ципрофлоксацин	2 мг	200 мг

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 900 мг, динатрия эдетат – 10 мг, молочная кислота – 75 мг, лимонной кислоты моногидрат – 12 мг, натрия гидроксид – 8 мг, хлористоводородная кислота – 0.0231 мл, вода д/и – до 100 мл.

100 мл – флаконы из полиэтилена низкой плотности (1) – пачки картонные.

Описание активных веществ
см. Раздел 3

⭑ЦИПРОЛЕТ® А (CIPROLET A)

CIPROFLOXACIN, TINIDAZOLE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета, овальной формы, с разделительной риской на одной стороне и гладкие с другой; вид на поперечном срезе – от белого до светло-желтого цвета.

	1 таб.
ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат	582.285 мг,
что соответствует содержанию ципрофлоксацина	500 мг
тинидазол	600 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 35 мг, кроскармеллоза натрия – 27.476 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20.33 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 5 мг, кремния диоксид коллоидный – 3.952 мг, тальк – 8.952 мг, магния стеарат – 7 мг.

Состав оболочки: опадрай белый – 40 мг (гипромеллоза – 55.46%, тальк – 19.84%, титана диоксид – 11.93%, макрогол 6000 – 11.09%, полисорбат 80 – 0.84%, сорбиновая кислота – 0.84%).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Dr. Reddy's
ципрофлоксацин + тинидазол
ЦИПРОЛЕТ® А
10 таблеток,
покрытых плёночной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный препарат, действие которого обусловлено компонентами, входящими в его состав.

Ципрофлоксацин – противомикробное средство широкого спектра действия, производное фторхинолона, подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV, ответственные за процесс суперспирализации хромосомной ДНК вокруг ядерной РНК, что необходимо для считывания генетической информации), нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий; вызывает выраженные морфологические изменения (в т.ч. клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки.

Действует бактерицидно на грамотрицательные организмы в период покоя и деления (поскольку влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы – только в период деления. Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, устойчивым к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам и многим другим антибиотикам.

Ципрофлоксацин *активен в отношении грамотрицательных аэробных бактерий*: Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens, Hafnia alvei, Edwardsiella tarda, Providencia spp., Morganella morganii, Vibrio spp., Yersinia spp.; *других грамотрицательных бактерий* – Haemophilus spp., Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Aeromonas spp., Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Campylobacter jejuni, Neisseria spp.); *некоторых внутриклеточных возбудителей* – Legionella pneumophila, Brucella spp., Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii; *грамположительных аэробных бактерий*: Staphylococcus spp. (Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus), Streptococcus spp. (Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae).

Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, *резистентны* и к ципрофлоксацину. Резистентность развивается крайне медленно, поскольку, с одной стороны, после действия ципрофлоксацина практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой – у бактериальных клеток нет ферментов его инактивирующих.

К препарату *устойчивы:* Bacteroides fragilis, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas maltophilia, Ureaplasma urealyticum, Clostridium difficile, Nocardia asteroides. Не эффективен в отношении Treponema pallidum.

Тинидазол - противопротозойное и противомикробное средство, производное имидазола. *Активен в отношении* Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolitica, Lamblia, а также возбудителей анаэробных инфекций – Clostridium spp., Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus, Eubacter spp., Fusobacterium spp., Peptococcus spp. и Peptostreptococcus spp.

Являясь высоколипофильным соединением, тинидазол проникает внутрь трихомонад и анаэробных микроорганизмов, где восстанавливается нитроредуктазой, угнетает синтез и повреждает структуру ДНК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Как ципрофлоксацин, так и тинидазол хорошо всасываются из ЖКТ после приема внутрь. Прием пищи замедляет всасывание, но не изменяет величину C_{max} и биодоступность.

Распределение

Ципрофлоксацин

Биодоступность – 50-85%, V_d – 2-3.5 л/кг, связывание с белками плазмы – 20-40%, T_{max} после приема внутрь – 60-90 мин, C_{max} после приема внутрь в дозе 500 мг – 0.2 мкг/мл.

Тинидазол

Биодоступность – 100%, связывание с белками плазмы – 12%, T_{max} после приема внутрь – 2 ч, C_{max} после приема внутрь в дозе 500 мг – 47.7 мкг/мл.

Метаболизм и выведение

Тинидазол проникает в спинномозговую жидкость в концентрации, равной таковой в плазме и подвергается обратному всасыванию в почечных канальцах. $T_{1/2}$ – 12-14 ч. Тинидазол метаболизируется в печени с участием ферментной системы цитохрома P450 (CYP3A4). Около 50% выводится с желчью, 25% – почками, 12% – в виде метаболитов. Подвергается обратному всасыванию в почечных канальцах.

Ципрофлоксацин хорошо проникает в жидкостные среды и ткани организма (исключая ткань, богатую жирами, например, нервную ткань). Концентрация в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме. Терапевтические концентрации достигаются в слюне, миндалинах, печени, желчном пузыре, желчи, кишечнике, органах брюшной полости и малого таза, матке, семенной жидкости, ткани простаты, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках, почках и мочевыводящих органах, легочной ткани, бронхиальном секрете, костной ткани, мышцах, синовиальной жидкости и суставных хрящах, перитонеальной жидкости, коже. В спиномозговую жидкость проникает в небольшом количестве, где его концентрация, при отсутствии воспаления мозговых оболочек, составляет 6-10% от сывороточной, а при воспаленных – 14-37%. Ципрофлоксацин хорошо проникает также в глазную жидкость, бронхиальный секрет, плевру, брюшину, лимфу, через плаценту. Концентрация ципрофлоксацина в нейтрофилах в 2-7 раз выше, чем в плазме крови. Активность несколько снижается при значениях pH менее 6. Метаболизируется в печени (15-30%) с образованием малоактивных метаболитов (диэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин).

$T_{1/2}$ - около 4 ч. Выводится, в основном, почками путем канальцевой фильтрации и канальцевой секреции в неизмененном виде (40-50%) и в виде метаболитов (15%), остальная часть – через ЖКТ. Небольшое количество выводится с грудным молоком. Почечный клиренс – 3-5 мл/мин/кг; общий клиренс – 8-10 мл/мин/кг.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические параметры тинидазола у пациентов с хронической почечной недостаточностью (КК выше 22 мл/мин) не отличаются от таковых у здоровых.

У ципрофлоксацина при хронической почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается до 12 ч. При ХПН (КК выше 20 мл/мин) процент выводимого через почки препарата снижается, но кумуляции в организме не происходит вследствие компенсаторного увеличения метаболизма препарата и его выведения через ЖКТ.

ПОКАЗАНИЯ

Смешанные бактериальные инфекции, вызванные чувствительными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, в ассоциации с анаэробными микроорганизмами и/или простейшими:

- инфекции дыхательных путей (острый бронхит, хронический бронхит в стадии обострения, пневмония, бронхоэктатическая болезнь);
- инфекции ЛОР-органов (средний отит, гайморит, фронтит, синусит, мастоидит, тонзиллит, фарингит);
- инфекции ротовой полости (острый язвенный гингивит, периодонтит, периостит);
- инфекции почек и мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит);
- инфекции органов малого таза и половых органов (простатит, аднексит, сальпингит, оофорит, эндометрит, тубулярный абсцесс, пельвиоперитонит);
- интраабдоминальные инфекции (инфекции ЖКТ, желчных путей, внутрибрюшинные абсцессы);
- инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы, флегмона, язвенные поражения кожи при синдроме диабетической стопы, пролежни);
- инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит);
- послеоперационные инфекции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат назначают внутрь, за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Рекомендуемая доза – по 1 таб. 2 раза/сут в течение 5-10 дней.

Таблетки следует принимать, запивая достаточным количеством воды. Не следует разламывать, разжевывать или разрушать таблетку.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, сухость слизистой оболочки полости рта, "металлический" привкус во рту, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, метеоризм, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, нарушения координации движений (в т.ч. локомоторная атаксия), дизартрия, периферическая невропатия; редко – судороги, слабость, тревожность, тремор, бессонница, кошмарные сновидения, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), повышение внутричерепного давления, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, а также другие проявления психотических реакций, мигрень, обморочные состояния, тромбоз церебральных артерий, повышенное потоотделение.

Со стороны органов чувств: нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, аритмия, снижение АД.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, гранулоцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая), тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, кристаллурия (при щелочной реакции мочи и снижении диуреза), гломерулонефрит, дизурия, полиурия, задержка мочи, альбуминурия, снижение азотовыделительной функции почек, интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, кожная сыпь, лекарственная лихорадка, петехии, ангионевротический отек, одышка, эозинофилия, васкулит, узловатая эритема, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, тендовагинит, разрывы сухожилий, миалгия.

Со стороны лабораторных показателей: гипопротромбинемия, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия.

Прочие: астения, суперинфекции (кандидоз, псевдомембранозный колит), приливы крови к лицу, фотосенсибилизация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- заболевания крови (в анамнезе);
- угнетение костномозгового кроветворения;
- органические заболевания ЦНС;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения АД, сонливости);
- острая порфирия;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к производным фторхинолона или имидазола.

С *осторожностью* следует применять препарат при выраженном атеросклерозе сосудов головного мозга, нарушении мозгового кровообращения, психических заболеваниях, при эпилепсии, указаниях на судороги в анамнезе, при выраженной почечной и/или печеночной недостаточности, у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Тинидазол и ципрофлоксацин выделяются с грудным молоком, поэтому на период лечения препаратом необходимо прекратить грудное вскармливание, поскольку тинидазол может оказывать мутагенное и канцерогенное действие.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует учитывать возможность возникновения перекрестных аллергических реакций. У пациентов с повышенной чувствительностью к другим производным имидазола может развиться перекрестная чувствительность и на тинидазол; развитие перекрестной аллергической реакции на ципрофлоксацин возможно также и у пациентов с повышенной чувствительностью к другим производным фторхинолонов.

Во время лечения рекомендуется избегать контакта с прямыми солнечными лучами. При возникновении реакций фотосенсибилизации следует немедленно прекратить применение препарата.

В период лечения не рекомендуется принимать этанол (риск развития дисульфирамоподобных реакций на фоне тинидазола, входящего в состав препарата).

Во избежание развития кристаллурии нельзя превышать рекомендованную суточную дозу, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

Препарат вызывает темное окрашивание мочи, что не имеет клинического значения.

Пациентам с эпилепсией, судорогами в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга, в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, препарат следует назначать только по жизненным показаниям.

При возникновении во время или после лечения тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения.

При появлении болей в сухожилиях или при проявлении первых признаков тендовагинита лечение следует прекратить.

При лечении более 6 дней следует контролировать картину периферической крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Во время лечения пациент должен воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: в случаях острой передозировки превалирующими будут симптомы обратимого поражения мочевыделительной системы, возможны судороги.

Лечение: индукция рвоты, промывание желудка. Симптоматическая, поддерживающая терапия (в т.ч. адекватная гидратация организма). Специфического антидота нет. С помощью гемо- или перитонеального диализа тинидазол может быть полностью выведен из организма, а ципрофлоксацин – незначительно (менее 10%).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эффекты, обусловленные тинидазолом

Ципролет®А усиливает эффект непрямых антикоагулянтов. Для уменьшения риска развития кровотечений дозу препарата Ципролет®А снижают на 50%.

Усиливает действие этанола (дисульфирамоподобные реакции).

Фенобарбитал ускоряет метаболизм тинидазола.

Ципролет®А не рекомендуется назначать одновременно с этионамидом.

Эффекты, обусловленные ципрофлоксацином

Вследствие снижения активности процессов микросомального окисления в гепатоцитах повышает концентрацию и удлиняет $T_{1/2}$ теофиллина и других ксантинов, в т.ч. кофеина, пероральных гипогликемических лекарственных средств, непрямых антикоагулянтов, способствует снижению протромбинового индекса.

Усиливает нефротоксическое действие циклоспорина, отмечается увеличение сывороточного креатинина, у таких пациентов необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

Пероральный прием совместно с железосодержащими лекарственными средствами, сукральфатом и антацидными лекарственными средствами, содержащими Mg^{2+}, Ca^{2+}, Al^{3+}, с диданозином приводит к снижению всасывания ципрофлоксацина. Поэтому Ципролет®А следует назначать за 1-2 ч до или через 4 ч после приема указанных лекарственных средств.

При одновременном применении с НПВС (исключая ацетилсалициловую кислоту) повышается риск развития судорог.

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию ципрофлоксацина, что приводит к уменьшению T_{max}.

Совместное назначение урикозурических лекарственных средств приводит к замедлению выведения (до 50%) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.

Ципрофлоксацин увеличивает C_{max} в 7 раз (от 4 до 21 раза) и AUC тизанидина, что повышает риск выраженного снижения АД и сонливости.

Ципролет®А совместим с сульфаниламидами и антибиотиками (бета-лактамные антибиотики, аминогликозиды, эритромицин, рифампицин, цефалоспорины), при сочетании с которыми обычно наблюдается синергизм.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.
Представительство в России
115035 Москва
Овчинниковская наб. 20, стр. 1, эт. 6
Тел: (495) 795-39-39; Факс: (495) 795-39-08

☆ЦИРКАДИН (CIRCADIN)

MELATONIN

зарегистрировано
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd.
(Великобритания)
произведено
SwissCo Servises AG (Швейцария)
или CATALENT Germany Schorndorf GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
мелатонин	2 мг

Вспомогательные вещества: сополимер метилметакрилата, триметиламмониоэтилметакрилата хлорида и этилакрилата [1:2:0.1] – 40 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 40 мг, лактозы моногидрат – 80 мг, кремния диоксид коллоидный – 2 мг, тальк – 4 мг, магния стеарат – 2 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Циркадин 2мг
Таблетки пролонгированного действия
Мелатонин
21 таблетка

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Снотворный препарат. Мелатонин является синтетическим аналогом гормона, вырабатываемого эпифизом, и по химической структуре близок к серотонину. В физиологических условиях секреция мелатонина повышается вскоре после наступления темного времени суток, достигает максимальных значений в 2-4 ч ночи и снижается в течение второй половины ночи. Считается, что мелатонин контролирует циркадные ритмы и восприятие цикла день-ночь. Обладает снотворным эффектом и улучшает засыпание.

Предполагается, что влияние мелатонина на рецепторы МТ1, МТ2 и МТ3 усиливает снотворное действие, поскольку эти рецепторы (преимущественно МТ1 и МТ2) вовлечены в регуляцию циркадных ритмов и сна.

Содержание эндогенного мелатонина снижается с возрастом, поэтому препарат может существенно улучшить качество сна при первичной бессоннице, особенно у пациентов старше 55 лет.

Циркадин в дозе 2 мг/сут в вечерние часы увеличивает продолжительность и улучшает качества сна, а также улучшает активность в период бодрствования, без ухудшения психомоторных реакций в течение дня.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Мелатонин после приема внутрь у взрослых быстро всасывается из ЖКТ, у пожилых скорость всасывания может быть снижена на 50%. При приеме мелатонина в диапазоне доз 2-8 мг кинетические параметры имеют линейный характер динамики. Биодоступность составляет 15%. Отмечается значительный эффект "первого прохождения" через печень с оценкой первичного метаболизма 85%. T_{max} – 3 ч при приеме препарата после еды. Прием пищи влияет на абсорбцию мелатонина и его C_{max} в плазме крови при приеме Циркадина в дозе 2 мг внутрь. Сопутствующий прием пищи замедлял абсорбцию мелатонина, что приводило к более длительному T_{max} (T_{max} = 3 ч по сравнению с T_{max} = 0.75 ч) и более низкой C_{max} (1020 пг/мл в сравнении с 1176 пг/мл).

Распределение

В исследованиях in vitro связывание мелатонина с белками плазмы крови составляет 60%. В основном мелатонин связывается с альбумином, альфа$_1$-кислым гликопротеином и ЛПВП.

При длительном лечении не отмечено кумуляции препарата. Эти данные сочетаются с коротким $T_{1/2}$ мелатонина у человека.

Метаболизм

Экспериментальные исследования позволяют предположить, что в процессе метаболизма мелатонина принимают участие изоферменты CYP1A1, CYP1A2 и, возможно, CYP2C19 системы цитохрома P450. Основной метаболит мелатонина – 6-сульфатоксимелатонин неактивен. Процесс пресистемного метаболизма происходит в печени. Экскреция метаболита завершается в течение 12 ч после приема внутрь.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 3.5-4 ч. Выведение осуществляется на 89% почками, в виде сульфата и конъюгатов глюкуронида 6-гидроксимелатонина, а 2% препарата выводится в неизмененном виде.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У женщин наблюдается 3-4-кратное по сравнению с мужчинами значение C_{max}. Также отмечена пятикратная межиндивидуальная вариабельность C_{max} в пределах одного пола. Тем не менее, других отличий в показателях фармакодинамики у мужчин и женщин, кроме различий в концентрации препарата в плазме крови, не отмечено.

Процесс метаболизма, как известно, замедляется с возрастом. При разных дозах мелатонина более высокие значения AUC и C_{max} получены у пожилых, что отражает сниженный метаболизм у пациентов этой группы. В то время как C_{max} у взрослых (18-45 лет) составляла 500 пг/мл, у пожилых (55-69 лет) – 1200 пг/мл; AUC у взрослых – 3000 пг × ч/мл и 5000 пг × ч/мл – у пожилых.

Пациенты с нарушением функции почек: через 1 и 3 недели курсового лечения Циркадином в дозе 2 мг проводили забор крови в 23:00 через 2 ч после приема препарата внутрь, концентрация составила 411.4±56.5 и 432±83.2 пг, соответственно, и сходна с таковой при однократном приеме 2 мг Циркадина здоровыми добровольцами.

Пациенты с нарушением функции печени: печень является основным органом, участвующим в метаболизме мелатонина, поэтому заболевания печени приводят к повышению концентрации эндогенного мелатонина. Концентрация мелатонина в плазме крови существенно увеличивалась в дневное время суток у пациентов с циррозом печени. Отмечено значительное снижение общей экскреции 6-сульфатоксимелатонина по сравнению с контрольной группой.

ПОКАЗАНИЯ

- кратковременное лечение первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, по 2 мг 1 раз/сут, после приема пищи, вечером, за 1-2 ч перед сном.

Таблетки следует проглатывать целиком для поддержки замедленного высвобождения. Не следует разламывать или жевать таблетку для облегчения процесса проглатывания.

Курс лечения может составлять до 13 недель.

Влияние **почечной недостаточности (любой степени тяжести)** на фармакокинетику мелатонина не изучалось. С осторожностью следует назначать препарат данной категории пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях о побочных реакциях сообщалось у 48.8% пациентов, получавших Циркадин, по сравнению с 37.8% в группе, получавшей плацебо. Сравнивая соотношение пациентов с побочными реакциями на 100 недель-пациентов, скорость в группе плацебо была выше, чем в группе, получавшей Циркадин (5.743 – плацебо против 3.013 – Циркадин). Наиболее частыми побочными реакциями в обеих группах были головная боль, назофарингит, боли в спине, боль в суставах.

В таблицу включены только те побочные реакции из клинических исследований, которые наблюдались у пациентов с одинаковой или большей частотой, чем в группе плацебо.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), частота неизвестна (не может быть установлена по доступным данным).

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Частота неизвестна**
Инфекционные заболевания				
			Опоясывающий герпес	
Со стороны системы кроветворения				
			Лейкопения Тромбоцитопения	
Со стороны иммунной системы				
				Реакции повышенной чувствительности, в т.ч. отек Квинке, отек слизистой оболочки полости рта, отек языка
Со стороны обмена веществ				
			Гипертриглицеридемия Гипокалиемия Гипонатриемия	
Со стороны психики				
		Раздражительность Нервозность Беспокойство Бессонница Необычные сновидения Кошмарные сновидения Тревога	Перемены настроения Агрессия Ажитация Плаксивость Симптомы стресса Дезориентация Раннее утреннее пробуждение Усиление либидо Сниженное настроение Депрессия	
Со стороны нервной системы				
		Мигрень Головная боль Вялость Психомоторная гиперреактивность Головокружение Сонливость	Обморок Нарушение памяти Нарушение концентрации внимания Сновидное состояние Синдром беспокойных ног Плохое качество сна Парестезии	
Со стороны органа зрения				
			Снижение остроты зрения Нечеткость зрения Повышенное слезотечение	
Со стороны органа слуха и лабиринта				
			Вертиго Позиционное вертиго	

Со стороны сердечно-сосудистой системы			
	Артериальная гипертензия	Стенокардия напряжения Ощущение сердцебиения Приливы	
Со стороны пищеварительной системы			
	Абдоминальная боль Абдоминальная боль в верхней части живота Диспепсия Язвенный стоматит Сухость во рту Тошнота Гипербилирубинемия	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь Желудочно-кишечный дискомфорт Образование пузырей на слизистой оболочке полости рта Язвенный глоссит Рвота Урчание в области кишечника Вздутие животе Гиперсекреция слюны Неприятный запах изо рта Расстройство желудка Гастрит	
Со стороны кожи и подкожных тканей			
	Дерматит Повышенное потоотделение по ночам Зуд и генерализованный зуд Сыпь Сухость кожи	Экзема Эритема Дерматит рук Псориаз Генерализованная сыпь Зудящая сыпь Поражение ногтей	
Со стороны костно-мышечной системы			
	Боль в конечности	Артрит Мышечный спазм Боль в шее Ночные судороги	
Со стороны мочевыделительной системы			
	Глюкозурия Протеинурия	Полиурия Гематурия Никтурия	
Со стороны половой системы			
	Симптомы менопаузы	Приапизм Простатит	Галакторея
Общие реакции			
	Астения Боль в груди	Утомляемость Боль Жажда	
Лабораторные и инструментальные данные			
	Отклонение от нормы лабораторных показателей функции печени Увеличение массы тела	Повышение активности печеночных трансаминаз Отклонение от нормы содержания электролитов в крови Отклонения от нормы результатов лабораторных тестов	

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- врожденная непереносимость галактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденный дефицит лактазы;
- аутоиммунные заболевания;
- печеночная недостаточность;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Отсутствуют клинические данные о воздействии мелатонина на течение беременности. В связи с отсутствием клинических данных, применение Циркадина при беременности и женщинам, планирующим беременность, не рекомендуется.

В связи с тем, что эндогенный мелатонин определяется в грудном молоке, вероятно, экзогенный мелатонин также может проникать в грудное молоко. Не рекомендуется применять Циркадин в период грудного вскармливания.

Данные доклинических исследований не указывают на неблагоприятное влияние на течение беременности, развитие плода, процесс родоразрешения или постнатальное развитие новорожденных. Данные, полученные для животных, включая грызунов, овец, крупный рогатый скот и приматов, указывают на то, что мелатонин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Циркадин может вызывать сонливость. Поэтому препарат следует назначать с осторожностью, если вызываемая сонливость угрожает безопасности больного.

Клинические данные по применению Цикардина у больных с аутоиммунными заболеваниями отсутствуют, в связи с этим Циркадин не рекомендуется назначать больным с аутоиммунными заболеваниями.

Это препарат не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Lapp или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Циркадин вызывает сонливость, в связи с этим в период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не отмечено случаев передозировки препарата Циркадин. Препарат применялся в дозе 5 мг/сут в клинических исследованиях продолжительностью более 12 мес, при этом не наблюдалось изменения характера сообщенных побочных эффектов.

Имеются литературные данные о применении Циркадина в суточной дозе до 300 мг без клинически значимых побочных эффектов.

При передозировке предполагается развитие сонливости. Предполагается, что активное вещество выводится из организма в течение 12 ч после приема внутрь. Специального лечения не требуется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакокинетическое взаимодействие

Известно, что в концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин индуцирует CYP3A in vitro. Клиническое значение этого факта до конца не выяснено. В случае развития признаков индукции следует рассмотреть вопрос о снижении дозы одновременно применяемых лекарственных средств.

В концентрациях, значительно превышающих терапевтические, мелатонин не индуцирует ферменты группы CYP1A in vitro. Следовательно, взаимодействие мелатонина с другими активными веществами вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A, по-видимому, незначимо.

Метаболизм мелатонина, главным образом, опосредован ферментами CYP1A. Следовательно, возможно взаимодействие мелатонина с другими лекарственными средствами вследствие влияния мелатонина на изоферменты группы CYP1A.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих флувоксамин, который повышает концентрацию мелатонина (увеличение AUC в 17 раз и C_{max} в крови в 12 раз) за счет ингибирования его метаболизма изоферментами цитохрома P450 – CYP1A2 и CYP2C19. Следует избегать такой комбинации.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих 5- или 8-метоксипсорален, который повышает концентрацию мелатонина вследствие ингибирования его метаболизма.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих циметидин (ингибитор CYP2D), который повышает уровень мелатонина в плазме крови за счет ингибирования его метаболизма.

Курение способно снизить концентрацию мелатонина за счет стимуляции CYP1A2.

Следует соблюдать осторожность в отношении пациентов, принимающих эстрогены (например, контрацептивы или заместительную гормональную терапию), которые способны повышать концентрацию мелатонина за счет ингибирования его метаболизма изоферментами CYP1A1 и CYP1A2.

Ингибиторы CYP1A2, такие как хинолоны, способны повышать экспозицию мелатонина.

Индукторы CYP1A2, такие как карбамазепин и рифампицин, способны снижать концентрацию мелатонина в плазме крови.

В современной литературе имеется множество данных, касающихся влияния агонистов/антагонистов адренергических и опиоидных рецепторов, антидепрессантов, ингибиторов простагландинов, бензодиазепинов, триптофана и этанола на секрецию эндогенного мелатонина. Исследования взаимного влияния этих препаратов на динамику или кинетику Циркадина не проводились.

Фармакодинамическое взаимодействие

Во время приема Циркадина не следует употреблять алкоголь, т.к. он снижает эффективность препарата.

Циркадин потенцирует седативное действие бензодиазепиновых и небензодиазепиновых снотворных средств, таких как залеплон, золпидем и зопиклон. В ходе клинического исследования наблюдались четкие признаки транзиторного фармакодинамического взаимодействия между Циркадином и золпидемом в течение одного часа после их приема. Комбинированное применение может приводить к прогрессирующему расстройству внимания, памяти и координации по сравнению с монотерапией золпидемом.

В ходе исследований Циркадин назначался совместно с тиоридазином и имипрамином, препаратами, которые влияют на ЦНС. Ни в одном из случаев не было выявлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия. Тем не менее, одновременное применение с Циркадином приводило к повышению ощущения спокойствия и к затруднениям в выполнении определенных заданий по сравнению с монотерапией имипрамином, а также к усилению чувства "помутнения в голове", в сравнении с монотерапией тиоридазином.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ИПСЕН ФАРМА
Московское представительство
109147 Москва, Таганская ул. 19
Тел.: (495) 258-54-00; Факс: (495) 258-54-01

ЦИТОГЕМ® (CYTOGEM)

GEMCITABINE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого или почти белого цвета, в виде лепешки или отдельных агрегатов, или в виде свободного порошка; свободный от видимых посторонних частиц.

	1 фл.
гемцитабин (в форме гидрохлорида)	200 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 200 мг, натрия ацетат – 15 мг, натрия гидроксид – 0.6 мг, вода д/и (до лиофилизации – до 5 мл).

Флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий белого или почти белого цвета, в виде лепешки или отдельных агрегатов, или в виде свободного порошка; свободный от видимых посторонних частиц.

	1 фл.
гемцитабин (в форме гидрохлорида)	1000 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 1000 мг, натрия ацетат – 75 мг, натрия гидроксид – 3 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) – пачки картонные.

ЦИТОФЛАВИН® (CYTOFLAVIN®)

зарегистрировано и произведено
ПОЛИСАН НТФФ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения прозрачный, желтого цвета.

	1 мл	**1 амп.**
янтарная кислота	100 мг	1 г
инозин (рибоксин)	20 мг	200 мг
никотинамид	10 мг	100 мг
рибофлавина мононуклеотид	2 мг	20 мг

Вспомогательные вещества: меглюмин (N-метилглюкамин), натрия гидроксид, вода д/и.

10 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

10 мл – ампулы темного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.

ЦИТОФЛАВИН® (CYTOFLAVIN®) таблетки

зарегистрировано и произведено
ПОЛИСАН НТФФ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой красного цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном срезе видны два слоя, ядро – от желтого до желто-оранжевого цвета.

	1 таб.
янтарная кислота	300 мг
инозин (рибоксин)	50 мг
никотинамид	25 мг
рибофлавина натрия фосфат (рибофлавин)	5 мг

Вспомогательные вещества: повидон – 8.1 мг, кальция стеарат – 3.9 мг, гипромеллоза – 3.6 мг, полисорбат-80 – 0.4 мг.

Состав кишечнорастворимой оболочки: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата – 29.02 мг, пропиленгликоль – 2.91 мг, краситель азорубин – 0.04 мг, краситель тропеолин-О – 0.03 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (10) – пачки картонные.

Ч

★ЧАМПИКС® (CHAMPIX®)

VARENICLINE

зарегистрировано и произведено
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с надписью "Pfizer" на одной стороне и "CHX 0.5" – на другой.

	1 таб.
варениклина тартрат	850 мкг,
что соответствует содержанию варениклина	500 мкг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 62.57 мг, кальция гидрофосфат – 33.33 мг, кроскармеллоза натрия – 2 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.5 мг, магния стеарат – 0.75 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый YS-1-18202-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол) – 4 мг; опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин) – 0.5 мг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-голубого цвета, капсуловидные, двояковыпуклые, с надписью "Pfizer" на одной стороне и "CHX 1.0" – на другой.

	1 таб.
варениклина тартрат	1.71 мг,
что соответствует содержанию варениклина	1 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 125.13 мг, кальция гидрофосфат – 66.66 мг, кроскармеллоза натрия – 4 мг, кремния диоксид коллоидный – 1 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин) – 1 мг; опадрай синий 03B90547 (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, алюминиевый лак на основе индигокармина) – 8 мг.

Первичная упаковка

11 шт. (таб. 500 мкг) и 14 шт. (таб. 1 мг) в блистере.

28 шт. (таб. 1 мг) в блистере.

Вторичная упаковка

11 шт. (таб. 500 мкг) в блистере и 14 шт. (таб. 1 мг) в блистере – упаковка картонная комбинированная.

Упаковка для поддерживающей терапии.

11 шт. (таб. 500 мкг) и 14 шт. (таб. 1 мг) в блистере, и 28 шт. (таб. 1 мг) в блистере – упаковка картонная комбинированная.

14 шт. (таб. 1 мг) – блистеры (2) – упаковка картонная комбинированная.

14 шт. (таб. 1 мг) – блистеры (2) – пачка картонная с контролем первого вскрытия.

14 шт. (таб. 1 мг) – блистеры (8) – пачка картонная с контролем первого вскрытия.

Третичная упаковка для полного курса в течение 12 недель

Пачка картонная, содержащая:

11 шт. (таб. 500 мкг) и 14 шт. (таб. 1 мг) в блистере, и 28 шт. (таб. 1 мг) в блистере – упаковка картонная комбинированная (1).

28 шт. (таб. 1 мг) – блистеры (2) – упаковки картонные комбинированные (2).

Чампикс
0,5 мг и 1 мг
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
варениклин
Неделя 1
Неделя 2

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат для лечения никотиновой зависимости. Варениклин с высокой аффинностью и селективностью связывается с $\alpha 4\beta 2$ н-холинорецепторами головного мозга, в отношении которых он является как частичным агонистом (но в меньшей степени, чем никотин), так и антагонистом в присутствии никотина.

Чампикс
1 мг
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
варениклин
Препарат для лечения никотиновой зависимости

Электрофизиологические исследования in vitro и нейробиохимические исследования in vivo показали, что варениклин связывается с $\alpha 4\beta 2$ н-холинорецепторами и стимулирует их, но в значительно меньшей степени, чем никотин. Никотин конкурентно связывается с тем же участком рецептора, к которому варениклин обладает более высоким сродством. Таким образом, варениклин эффективно блокирует способность никотина стимулировать $\alpha 4\beta 2$ н-холинорецепторы и активировать мезолимбическую допаминовую систему – нейрональный механизм, который лежит в основе реализации механизмов формирования никотиновой зависимости (получение удовольствия от курения).

Эффективность варениклина как средства для лечения никотиновой зависимости обусловлена его частичным агонизмом в отношении $\alpha 4\beta 2$ н-холинорецепторов, связывание с которыми уменьшает тягу к курению и облегчает проявление синдрома отмены и одновременно приводит к уменьшению чувства удовольствия от курения (антагонизм в присутствии никотина).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

C_{max} в плазме крови, как правило, достигается через 3-4 ч после приема внутрь. При последующих приемах у здоровых добровольцев равновесное состояние достигалось в течение 4 дней. Препарат практически полностью всасывается после приема внутрь и обладает высокой системной биодоступностью, не связанной с приемом пищи и временем приема в течение дня. После однократного приема в дозе от 0.1 мг до 3 мг или повторного приема в дозе от 1 мг/сут до 3 мг/сут фармакокинетика варениклина носила линейный характер.

Распределение

Варениклин распределяется в тканях и проникает через ГЭБ, попадая в головной мозг. Связывание с белками плазмы крови низкое (≤20%) и не зависит от возраста и функции почек.

Метаболизм

Варениклин подвергается минимальной биотрансформации: 92% дозы выводится почками в неизмененном виде и менее 10% – в виде метаболитов. Среди метаболитов варениклина в моче обнаружены N-карбамилглюкуронид варениклина и гидроксиварениклин. В плазме крови варениклин на 91% циркулирует в неизмененном виде. Среди циркулирующих метаболитов обнаружены N-карбамилглюкуронид варениклина и N-глюкозилварениклин.

Выведение

$T_{1/2}$ варениклина составляет около 24 ч. Выведение варениклина почками осуществляется, в основном, путем клубочковой фильтрации в сочетании с активной канальцевой секрецией.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика варениклина существенно не зависит от возраста, расы, пола, статуса курения или сопутствующей терапии.

Фармакокинетика варениклина не изменялась у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (КК > 50 мл/мин и ≤ 80 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью средней степени (КК > 30 мл/мин и ≤ 50 мл/мин) AUC варениклина увеличилась в 1.5 раза по сравнению с таковой у пациентов с нормальной функцией почек (КК >80 мл/мин). У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) AUC варениклина увеличилась в 2.1 раза. У больных с терминальной стадией почечной недостаточности варениклин эффективно удалялся при гемодиализе.

Учитывая отсутствие выраженного метаболизма варениклина в печени, фармакокинетика варениклина не должна изменяться у больных с нарушением функции печени.

Фармакокинетика варениклина у пожилых людей с нормальной функцией почек (возраст от 65 до 75 лет) не изменяется.

ПОКАЗАНИЯ

– никотиновая зависимость у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вероятность успешной терапии препаратом для прекращения курения повышается у пациентов, мотивированных на отказ от курения, которым предоставляется дополнительная консультативная помощь и поддержка.

Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

Лечение Чампиксом следует начинать за 1-2 недели до выбранной пациентом даты прекращения курения. Либо пациент может начать прием препарата и прекратить курение в период с 8 по 35 дни лечения препаратом Чампикс®.

Рекомендуемая доза составляет 1 мг 2 раза/сут с титрованием дозы по схеме, приведенной в таблице.

День приема препарата	Доза
1-3 день	500 мкг 1 раз/сут
4-7 день	500 мкг 2 раза/сут
с 8-го дня – до конца лечения	1 мг 2 раза/сут

При плохой переносимости побочных эффектов препарата Чампикс® дозу можно уменьшить временно или постоянно.

Курс лечения составляет 12 недель. Пациентам, которые успешно прекратили курение к концу 12-й недели, рекомендуется дополнительный курс лечения препаратом в дозе 1 мг 2 раза/сут в течение 12 недель.

Пациентам, у которых имеется соответствующая мотивация, но которым не удалось прекратить курение в ходе предыдущего курса лечения варениклином, или у которых после лечения наступает рецидив, рекомендовать предпринять еще одну попытку, при условии, что были установлены причины неудачи первой попытки и приняты меры для их устранения.

Данные об эффективности дополнительного 12-недельного курса терапии у пациентов, которым не удалось бросить курить по результатам первичного курса терапии или при рецидиве курения, отсутствуют. Риск рецидива курения повышен у лиц, недавно завершивших терапию с целью прекращения курения. У пациентов с высоким риском рецидива возможно постепенное снижение дозы.

Для **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК > 50 мл/мин и ≤ 80 мл/мин) и средней степени тяжести (КК > 30 мл/мин и ≤50 мл/мин)** коррекции дозы не требуется.

Для **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК < 30 мл/мин)** рекомендуемая доза препарата Чампикс® составляет 1 мг 1 раз/сут. Лечение начинают с дозы 500 мкг 1 раз/сут, которую через 3 дня увеличивают до 1 мг 1 раз/сут.

Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы препарата не требуется.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы препарата не требуется. У данной категории пациентов вероятность нарушения функции почек выше, поэтому целесообразно провести ее оценку перед началом лечения.

Чампикс® не следует назначать **детям и подросткам до 18 лет**, поскольку сведений о безопасности препарата в этой возрастной группе недостаточно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Реакции, связанные с прекращением курения (синдром отмены никотина), на фоне или без терапии препаратом Чампикс®: снижение настроения и дисфория, бессонница, раздражительность, чувство неудовольствия и гнева, тревога, нарушение концентрации внимания, двигательное беспокойство, уменьшение ЧСС, усиление аппетита или увеличение массы тела, возможно обострение сопутствующих психических расстройств.

Ни при разработке схем клинических исследований препарата Чампикс®, ни в ходе анализа их результатов не предпринимались попытки разграничить нежелательные явления, связанные с применением исследуемого препарата, и нежелательные реакции, возможно, связанные собственно с синдромом отмены никотина.

По результатам клинических исследований нежелательные реакции обычно появлялись в первую неделю после начала лечения, были, как правило, слабо или умеренно выраженными и их частота не зависела от возраста, расы или пола пациента.

У пациентов, получавших Чампикс® в рекомендуемой дозе 1 мг 2 раза/сут после периода титрования, самым частым из зарегистрированных побочных реакций была тошнота (28.6%). В большинстве случаев тошнота возникала на ранних этапах терапии, была выражена слабо или умеренно, прекращение приема препарата требовалось редко.

Частота прерывания терапии из-за нежелательных явлений составила 11.4% в группе, получавшей варениклин и 9.7% для группы плацебо. Частота прекращения терапии из-за основных побочных реакций в группе, получавшей варениклин и в группе плацебо соответственно: тошнота – 2.7% и 0.6%; головная боль – 0.6% и 1.0%; бессонница – 1.3% и 1.2%; необычные сновидения – 0.2% и 0.2%.

Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 10\%$); часто (от $\geq 1\%$ до $<10\%$); нечасто (от $\geq 0.1\%$ до $<1\%$); редко (от $>0.01\%$ до $<0.1\%$); очень редко ($<0.01\%$); частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных).

Инфекции: очень часто – назофарингит; часто – бронхит, синусит; нечасто – грибковые инфекции, вирусные инфекции.

Со стороны обмена веществ: часто – снижение аппетита, повышение аппетита; нечасто – анорексия, полидипсия; частота неизвестна – гипергликемия, сахарный диабет.

Психические расстройства: очень часто – необычные сновидения, бессонница; нечасто – паническая реакция, брадифрения, нарушение мышления, колебания настроения; частота неизвестна – сомнамбулизм.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – сонливость, головокружение, изменения вкусовых ощущений, в т.ч. снижение вкусовых ощущений; нечасто – тремор, нарушение координации, летаргия, дизартрия, гипертонус, двигательное беспокойство, дисфория, гипестезия, апатия, повышение либидо, снижение либидо; редко – нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – фибрилляция предсердий, ощущение сердцебиения, стенокардия, тахикардия; частота неизвестна – инфаркт миокарда.

Со стороны органов чувств: нечасто – скотома, изменение цвета склеры, боли в глазном яблоке, расширение зрачков, фотофобия, миопия, повышенное слезотечение, конъюнктивит, шум в ушах.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка, кашель; нечасто – инфекции верхних дыхательных путей, охриплость голоса, боль в глотке и гортани, раздражение глотки, застойные явления в дыхательных путях, застой в придаточных пазухах носа, экссудация в носоглотке, ринорея, храп, дисфония, аллергический ринит.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота; часто – рвота, запор, диарея, вздутие живота, дискомфорт в желудке, диспепсия, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боли в животе, зубная боль; нечасто – рвота с кровью, примесь крови в стуле, гастрит, кишечные расстройства, нарушение стула, отрыжка, афтозный стоматит, болезненность десен, обложенный язык, изменение показателей функции печени.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь, кожный зуд; нечасто – генерализованная сыпь, эритема, акне, гипергидроз, повышение потоотделения ночью.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – артралгия, миалгия, боль в спине; нечасто – скованность суставов, мышечные спазмы, костохондрит.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – глюкозурия, никтурия, полиурия, поллакиурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – меноррагия, выделения из влагалища, сексуальная дисфункция.

Общие реакции: часто – боли в груди, усталость; нечасто – дискомфорт в груди, лихорадка, ощущение холода, астения, нарушение циркадного ритма сна, недомогание, киста, гриппоподобный синдром.

Результаты исследований: часто – увеличение массы тела; нечасто – повышение АД, депрессия сегмента ST на ЭКГ, уменьшение амплитуды зубца Т на ЭКГ, увеличение ЧСС, "приливы" крови к коже лица, уменьшение числа тромбоцитов, изменение спермы, повышение концентрации С-реактивного белка, снижение концентрации кальция в крови.

Прекращение курения на фоне терапии или без нее сопровождается развитием синдрома отмены никотина и обострением сопутствующих психических расстройств.

В ходе пострегистрационных исследований у пациентов, пробующих отказаться от курения с помощью препарата Чампикс®, регистрировались случаи депрессивного настроения, ажитации, нарушения поведения или мышления, тревоги, психоза, галлюцинаций, колебаний настроения, агрессивного поведения, суицидальной настроенности и суицидальных попыток. Поскольку указанные явления фиксируются по результатам добровольного сообщения популяцией неопределенного размера, не всегда возможно точно установить их частоту или причинно-следственную связь с действием препарата. Не у всех пациентов, описанных в этих сообщениях, имелись в анамнезе психические расстройства и не все они прекратили курить. Роль препарата Чампикс® в развитии реакций, описанных в этих сообщениях, неизвестна. Зарегистрированы также случаи аллергических реакций – ангионевротический отек и редкие, но тяжелые случаи кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и многоформную эритему.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- терминальная стадия почечной недостаточности;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований по безопасности применения Чампикса при беременности не проводилось, поэтому назначение препарата противопоказано.

Неизвестно, выделяется ли варениклин с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние отказа от курения на организм

Физиологические изменения, которые возникают после отказа от курения на фоне или без лечения препаратом Чампикс®, могут изменять фармакокинетику или фармакодинамику некоторых лекарственных препаратов, для которых может потребоваться коррекция дозы (например, для теофиллина, варфарина и инсулина). Т.к. курение индуцирует изофермент CYP1A2, отказ от курения может приводить к повышению концентрации субстратов этого изофермента в плазме крови.

Нейропсихиатрические нарушения

В ходе пострегистрационного применения препарата поступали сообщения о появлении психоневрологических нарушений, включая нарушение поведения или мышления, тревогу, психоз, колебания настроения, агрессивное поведение, ажитацию, депрессивное настроение, суицидальную настроенность и суицидальное поведение у пациентов, пытающихся бросить курить с помощью варениклина. Не все пациенты прекратили курение на момент возникновения перечисленных симптомов и не у всех пациентов ранее наблюдались психические нарушения.

Врач должен разъяснять пациентам, получающим препарат с целью отказа от курения, возможность развития психоневрологических симптомов и учитывать необходимость постепенного снижения дозы. Пациентов, членов их семей или ухаживающих за ними лиц следует информировать о необходимости прекращения приема препарата Чампикс® и немедленного обращения к врачу при появлении нарушений поведения, ажитации или депрессивного настроения, а также при возникновении суицидальной настроенности или поведения, которые ранее не были свойственны данному пациенту. Во многих случаях после отмены препарата наблюдалось исчезновение перечисленных симптомов, однако иногда симптомы сохранялись. В связи с этим рекомендуется дальнейшее наблюдение за пациентами до тех пор, пока симптомы не исчезнут. До начала лечения следует выяснить, имелись ли у пациента ранее какие-либо психические расстройства.

Следует также учитывать, что депрессивное настроение, в редких случаях в сочетании с суицидальными мыслями или попытками, может сопровождать отказ от курения. Кроме того, процесс отказа от курения, совместно с фармакотерапией или без нее, обычно связан с обострениями имеющихся психических расстройств (например, депрессии).

Проводились клинические исследования применения варениклина у пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством без психотических явлений, получающих регулярную антидепрессивную терапию и/или у пациентов, перенесших большой депрессивный эпизод в течение последних 2 лет и терапия была успешна. Согласно результатам оценки состояния пациентов по психиатрическим шкалам не было отмечено различий между группами пациентов, получающих варениклин и плацебо. Также не было отмечено ухудшения течения депрессии во время терапии варениклином в обеих группах пациентов.

Сердечно-сосудистые заболевания

При применении препарата Чампикс® у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечалось некоторое увеличение частоты развития осложнений данных заболеваний. Такие осложнения чаще развивались у пациентов с уже имеющимися заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Общая смертность и смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний была меньше у пациентов, получающих варениклин. Пациенты, принимающие варениклин, должны сообщить лечащему врачу о появлении новых симптомов сердечно-сосудистого заболевания или усугублении уже имеющихся. Пациентам следует немедленно обратиться за медицинской помощью в случае возникновения симптомов, характерных для инфаркта миокарда или инсульта.

Применение у пациентов со стабильной шизофренией или шизоаффективным расстройством

Имеются ограниченные данные о применении варениклина у пациентов со стабильной шизофренией или шизоаффективным расстройством. При применении варениклина у пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе следует соблюдать осторожность.

Эпилепсия

Нет данных о применении препарата Чампикс® у пациентов с эпилепсией. На фоне применения препарата Чампикс® развивались судороги (при отсутствии судорог в анамнезе). При наличии судорог в анамнезе или других состояний, снижающих порог судорожной готовности, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Чампикс®.

Завершение терапии

Завершение лечения варениклином у 3% пациентов сопровождалось повышением раздражительности, тягой к курению, депрессией и/или бессонницей. Пациентов следует предупредить о таких осложнениях и обсудить возможность снижения дозы.

Ангионевротический отек и реакции повышенной чувствительности

Имеются сообщения о развитии реакций повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек, у пациентов, принимающих варениклин. Клинические симптомы этого осложнения включают отек лица, рта (языка, губ, десен), шеи (гортани и глотки) и конечностей. Кроме того, имеются редкие сообщения о развитии жизнеугрожающего ангионевротического отека, для лечения которого может потребоваться экстренное медицинское вмешательство в связи с опасностью нарушения дыхательной функции. Пациентам следует немедленно прекратить прием варениклина и обратиться к своему лечащему врачу при развитии любых симптомов реакции повышенной чувствительности.

Тяжелые кожные реакции

Имеются редкие сообщения о тяжелых жизнеугрожающих кожных реакциях, включая синдром Стивенса-Джонсона и многоформную эритему у пациентов, принимающих варениклин. Т.к. эти реакции могут быть жизнеугрожающими, необходимо прекратить применение препарата Чампикс® при появлении первых признаков сыпи или кожных реакций и немедленно сообщить об этом лечащему врачу.

Хронические обструктивные заболевания легких

При применении препарата Чампикс® у пациентов с ХОБЛ не отмечалось различий в профиле безопасности по сравнению со здоровыми пациентами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Чампикс® может вызвать головокружение и сонливость, поэтому пациентам не рекомендуется управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные задачи до оценки индивидуальной реакции на лекарственный препарат.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки варениклина не зарегистрировано.

Лечение: проведение симптоматической терапии. Варениклин выводится при гемодиализе у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, однако опыта применения гемодиализа при передозировке нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимого взаимодействия варениклина с другими препаратами не выявлено. Коррекции дозы варениклина или перечисленных ниже препаратов при одновременном применении не требуется.

Исследования in vitro свидетельствуют о том, что варениклин не изменяет фармакокинетику препаратов, которые метаболизируются под действием изоферментов системы цитохрома P450. Поскольку клиренс варениклина менее чем на 10% осуществляется за счет метаболизма, маловероятно, что вещества, влияющие на активность данной ферментной системы, могут повлиять на фармакокинетику варениклина, в связи с чем коррекция дозы препарата Чампикс® не требуется.

Варениклин в терапевтических концентрациях не подавляет почечный транспорт белков у человека. Следовательно, варениклин не должен влиять на фармакокинетику лекарственных средств, которые выводятся за счет почечной секреции (в частности, метформина).

Метформин

Варениклин не влияет на фармакокинетику метформина. Метформин не вызывает изменение фармакокинетики варениклина.

Циметидин

Циметидин вызывает увеличение AUC варениклина на 29% за счет снижения его почечного клиренса.

Дигоксин

Варениклин не влияет на фармакокинетику дигоксина в равновесном состоянии.

Варфарин

Варениклин не изменяет фармакокинетику варфарина и не влияет на протромбиновое время (МНО). Прекращение курения само по себе может привести к изменению фармакокинетики варфарина.

Алкоголь

Данные об одновременном применении варениклина и алкоголя ограничены.

Применение в сочетании с другими средствами против курения

Бупропион

Варениклин не влияет на фармакокинетику бупропиона в равновесном состоянии.

Никотинзаместительная терапия (НЗТ)

При одновременном применении варениклина и пластырей, содержащих никотин, в течение 12 дней у курильщиков было выявлено статистически значимое снижение среднего систолического АД (на 2.6 мм рт.ст.) в последний день исследования. При этом частота возникновения тошноты, головной боли, рвоты, головокружения, диспепсии и усталости на фоне комбинированной терапии была выше, чем на фоне одной НЗТ.

Безопасность и эффективность Чампикса в сочетании с другими средствами против табакокурения не изучались.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре от 15° до 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

Ш

ШВЕФ-ХЕЛЬ (SCHWEF-HEEL)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические.***	**100 г**
Sulfur (сульфур) D4	20 г
Sulfur (сульфур) D6	20 г
Sulfur (сульфур) D12	20 г
Sulfur (сульфур) D30	20 г
Sulfur (сульфур) D200	20 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 85 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

Э

ЭБРАНТИЛ® (EBRANTIL®) капсулы

URAPIDIL

зарегистрировано и произведено
NYCOMED GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы пролонгированного действия твердые желатиновые, №4, с непрозрачным корпусом и крышечкой желтого цвета, с нанесенной на корпус надписью черного цвета "Ebr 30"; содержимое капсул – гранулы желтого цвета.

	1 капс.
урапидил	30 мг

Вспомогательные вещества: сахарная крупка – 62.43 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:2) – 0.62 мг, тальк – 1.18 мг, диэтилфталат – 0.06 мг, фумаровая кислота – 8.88 мг, гипромеллоза – 11.28 мг, этилцеллюлоза – 1.75 мг, стеариновая кислота – 0.47 мг, гипромеллозы фталат – 0.72 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 32.707 мг, титана диоксид (E171) – 1.2 мг, краситель железа оксид желтый – 0.293 мг, вода очищенная – 5.8 мг.

Состав чернил черных очищенных для маркировки: шеллак, краситель железа оксид черный (E172), пропиленгликоль – не более 0.19 мг.

Состав сахарной крупки: сахароза, кукурузный крахмал, вода очищенная.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

50 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

Капсулы пролонгированного действия твердые желатиновые, №2, с непрозрачным корпусом белого цвета и светло-голубой крышечкой; содержимое капсул – гранулы желтого цвета.

	1 капс.
урапидил	60 мг

Вспомогательные вещества: сахарная крупка – 124.86 мг, метакриловой кислоты и метилметакрилата сополимер (1:2) – 1.24 мг, тальк – 2.35 мг, диэтилфталат – 0.12 мг, фумаровая кислота – 17.77 мг, гипромеллоза – 22.55 мг, этилцеллюлоза – 3.51 мг, стеариновая кислота – 0.95 мг, гипромеллозы фталат – 1.43 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 52.071 мг, титана диоксид (E171) – 1.764 мг, индигокармин – 0.03 мг, вода очищенная – 9.135 мг.

Состав сахарной крупки: сахароза, кукурузный крахмал, вода очищенная.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

50 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

100 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

Эбрантил® 30 мг
Урапидил
30 капсул
Эбрантил® 30 мг
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат. Урапидил имеет центральный и периферический механизм действия. Блокирует постсинаптические α_1-адренорецепторы, благодаря чему снижается ОПСС.

Регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса за счет стимуляции серотониновых 5-HT1A-рецепторов сосудодвигательного центра (предотвращает рефлекторное увеличение тонуса симпатической нервной системы). ЧСС, сердечный выброс не меняются. Низкий сердечный выброс может повышаться за счет снижения ОПСС. Стимулирует пресинаптические α_2-адренорецепторы.

Снижает систолическое и диастолическое АД, не вызывает рефлекторной тахикардии.

Снижает пред- и постнагрузку на сердце, повышает эффективность сердечного сокращения, таким образом (при отсутствии аритмии) увеличивает сниженный минутный объем сердца.

Не влияет на показатели углеводного обмена, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержку жидкости в организме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь 80-90% урапидила всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 4-6 ч после приема препарата внутрь.

Относительная биодоступность капсул пролонгированного действия, по сравнению с раствором урапидила для приема внутрь, составляет 92 (83-103)%.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 80%. V_d – 0.77 л/кг массы тела.

Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Метаболизм

Метаболизируется преимущественно в печени. Основной метаболит – гидроксилированное производное (в 4-м положении бензольного кольца), которое практически не обладает антигипертензивной активностью. О-деметилированный метаболит образуется в очень малых количествах и практически так же активен, как урапидил.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет примерно 4.7 ч (3.3-7.6 ч).

50-70% урапидила и его метаболитов (15% в виде активного вещества) выводится почками, остальная часть выводится через кишечник в виде метаболитов (в основном в виде неактивного п-гидроксилированного урапидила).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста и у пациентов с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью V_d и клиренс снижены, а $T_{1/2}$ увеличен.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия тяжелой степени (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, утром и вечером, одновременно с приемом пищи, запивая небольшим количеством воды.

Дозу препарата необходимо подбирать индивидуально.

Назначают по 30 мг 2 раза/сут. При необходимости доза препарата Эбрантил® может быть увеличена до 120 мг (по 2 капсулы 30 мг или по 1 капсуле 60 мг 2 раза/сут).

Максимальная суточная доза составляет 180 мг в 2 приема.

У **пациентов пожилого возраста**, а также **пациентов с нарушением функции печени и/или с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени** при применении препарата Эбрантил® может потребоваться уменьшение дозы в зависимости от показателей АД и лабораторных показателей функции печени и/или почек.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (>1/10), часто (>1/100 и <1/10), нечасто (>1/1000 и <1/100), редко (>1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения).

Часто	Нечасто	Очень редко
	Со стороны сердечно-сосудистой системы	
	Ощущение сердцебиения, тахикардия, брадикардия, чувство сдавления или боли в груди (симптомы, типичные для приступа стенокардии), ортостатическая гипотензия	
	Со стороны пищеварительной системы	
Тошнота	Рвота, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта	
	Лабораторные показатели	
		Обратимое повышение активности печеночных ферментов, тромбоцитопения*
	Со стороны нервной системы	
Головокружение, головная боль	Повышенная утомляемость, нарушения сна	Дисфория
	Со стороны половой системы	
		Приапизм

Со стороны мочевыделительной системы

Генерализованные отеки, учащенное мочеиспускание и учащение случаев недержания мочи

Аллергические реакции

кожный зуд, сухость кожи, экзантема

Со стороны дыхательной системы

Заложенность носа

* В очень редких случаях наблюдалось тромбоцитопения в период применения препарата Эбрантил®, хотя причинная связь с проводимым лечением препаратом путем проведения, например, иммунологических проб, не установлена.

Пациент должен сообщить врачу об усилении любых из указанных выше побочных эффектов или появлении любых других побочных эффектов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью:* нарушение функции печени, пациенты с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени, хроническая сердечная недостаточность, стеноз аортального и митрального клапана, эмболия легочной артерии, нарушение сократимости миокарда вследствие заболевания перикарда (например, тампонада, хронический перикардит), при одновременном применении с циметидином, пожилой возраст.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эбрантил® не следует применять при беременности и в период грудного вскармливания в связи с отсутствием клинических данных по применению.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период терапии препаратом Эбрантил® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, головокружение, повышенная утомляемость, заторможенность, коллапс.

Лечение: в течение первых 4 ч после передозировки возможно промывание желудка и применение активированного угля. При выраженном снижении АД пациенту следует придать горизонтальное положение, ноги приподнять; проводить мероприятия по увеличению ОЦК, симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Другие гипотензивные средства, в т.ч. альфа-адреноблокаторы, этанол усиливают гипотензивный эффект урапидила.

При одновременном приеме циметидина C_{max} урапидила в плазме крови может увеличиваться на 15%.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

ЭБРАНТИЛ® (EBRANTIL®)

URAPIDIL

зарегистрировано
NYCOMED DEUTSCHLAND GmbH (Германия)
произведено
NYCOMED GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл	1 амп.
урапидила гидрохлорид	5.47 мг	27.35 мг,
что соответствует содержанию урапидила	5 мг	25 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода д/и.

5 мл – ампулы (5) – упаковки контурные ячейковые пластиковые (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл	1 амп.
урапидила гидрохлорид	5.47 мг	54.7 мг,
что соответствует содержанию урапидила	5 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода д/и.

10 мл – ампулы (5) – упаковки контурные ячейковые пластиковые (1) – пачки картонные.

ЭБРАНТИЛ® 25 мг
Урапидил
5 ампул по 5 мл
Раствор для внутривенного введения 5 мг/мл
В 1 ампуле содержится:
урапидила 25 мг
Внутривенно
Стерильно
NYCOMED

ЭБРАНТИЛ® 50 мг
Урапидил
5 ампул по 10 мл
Раствор для внутривенного введения 5 мг/мл
В 1 ампуле содержится:
урапидила 50 мг
Внутривенно
Стерильно
NYCOMED

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат. Альфа$_1$-адреноблокатор. Эбрантил® блокирует постсинаптические α_1-адренорецепторы, благодаря чему снижается периферическое сопротивление. Кроме того, Эбрантил® регулирует центральный механизм поддержания сосудистого тонуса и обладает слабым бета-адреноблокирующим действием. ЧСС, сердечный выброс при его введении не меняются. Низкий сердечный выброс может повышаться за счет снижения сосудистого сопротивления. Ортостатических явлений, как правило, Эбрантил® не вызывает. Эбрантил® блокирует вазоконстрикцию, вызываемую α_2-адренорецепторами, и не вызывает рефлекторной тахикардии, обусловленной вазодилатацией.

Эбрантил® сбалансированно снижает систолическое и диастолическое АД, уменьшая периферическое сопротивление и не вызывает рефлекторной тахикардии.

Урапидил снижает пред- и постнагрузку на сердце, повышает эффективность сердечного сокращения, тем самым, при отсутствии аритмии, препарат увеличивает сниженный минутный объем сердца.

Эбрантил® имеет центральный и периферический механизмы действия. Преимущественно блокирует периферические постсинаптические α_1-адренорецепторы, таким образом, препарат блокирует сосудосуживающее действие катехоламинов. В ЦНС урапидил влияет на активность сосудодвигательного центра, что проявляется в предотвращении рефлекторного увеличения (или снижения) тонуса симпатической нервной системы.

Урапидил не влияет на показатели углеводного обмена, обмен мочевой кислоты и не вызывает задержки жидкости в организме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение

После в/в введения 25 мг урапидила наблюдается двухфазное снижение концентрации препарата: сначала – быстрое снижение (α-фаза), а затем – медленное (β-фаза).

Период распределения препарата составляет около 35 мин. V_d – 0.8 л/кг (0.6-1.2 л/кг).

Связывание с белками плазмы крови – 80%. Относительно низкая степень связывания с белками плазмы крови объясняет то, что неизвестно возможное взаимодействие урапидила с лекарственными средствами, сильно связывающимися с белками плазмы крови.

Урапидил проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

Метаболизм

Большая часть урапидила метаболизируется в печени. Основной метаболит – гидроксилированное производное в 4-м положении бензольного кольца, которое практически не обладает антигипертензивной активностью.

О-деметилированный метаболит образуется в очень малых количествах и практически так же активен, как урапидил.

Выведение

50-70% урапидила и его метаболитов (15% в виде активного препарата) выводится почками, остальное выводится через кишечник в виде метаболитов (в основном в виде неактивного п-гидроксилированного урапидила).

$T_{1/2}$ после в/в болюсного введения составляет 2.7 ч (1.8-3.9 ч).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пожилых пациентов, а также у пациентов с тяжелой печеночной и/или почечной недостаточностью V_d и клиренс урапидила снижены, а $T_{1/2}$ увеличен.

ПОКАЗАНИЯ

- гипертонический криз;
- рефрактерная артериальная гипертензия;
- тяжелая степень артериальной гипертензии;
- управляемая артериальная гипотензия во время и/или после хирургической операции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Эбрантил® вводят в/в струйно или путем длительной инфузии (пациент должен находиться в положении лежа).

При *гипертоническом кризе, тяжелой степени артериальной гипертензии, рефрактерной гипертензии* препарат вводят в дозе 10-50 мг в/в медленно под контролем АД. Снижение АД ожидается в течение 5 мин после введения. В зависимости от терапевтического эффекта возможно повторное введение препарата Эбрантил®.

В/в капельная или непрерывная инфузия проводится с помощью перфузионного насоса. Поддерживающая доза – в среднем 9 мг/ч, т.е. 250 мг препарата Эбрантил® (10 амп. по 5 мл или 5 амп. по 10 мл) в 500 мл раствора для инфузий (1 мг = 44 капли = 2.2 мл). Максимальное допустимое соотношение – 4 мг препарата Эбрантил® на 1 мл раствора для инфузий. Рекомендуемая максимальная начальная скорость – 2 мг/мин. Скорость капельного введения зависит от показателей АД пациента.

Раствор для капельной инфузий, предназначенный для поддержания АД, готовится следующим образом: 250 мг препарата (10 ампул по 5 мл или 5 ампул по 10 мл) добавляют к 500 мл раствора для инфузий, например, физиологического раствора, 5% или 10% раствора декстрозы (глюкозы).

Если для введения поддерживающей дозы используется перфузионный насос, то 100 мг препарата (4 ампулы по 5 мл или 2 ампулы по 10 мл) вводят в шприц перфузионного насоса и разводят до 50 мл физиологическим раствором, 5% или 10% раствором декстрозы (глюкозы).

Для *управляемого (контролируемого) снижения АД при его повышении во время и/или после хирургической операции* препарат Эбрантил® вводят в/в в дозе 25 мг. Снижение АД ожидается в течение 2 мин после введения. Далее проводят стабилизацию АД с помощью инфузии (начальная доза до 6 мг в 1-2 мин, затем дозу уменьшают).

Если этого не происходит, т.е. АД не изменяется, то через 2 мин проводят повторную в/в инъекцию препарата Эбрантил® в дозе 25 мг. Снижение АД ожидается в течение 2 мин после введения. Далее проводят стабилизацию АД с помощью инфузии (начальная доза до 6 мг в 1-2 мин, затем дозу уменьшают).

Если этого не происходит, т.е. АД не изменяется, то через 2 мин осуществляют медленное в/в введение препарата Эбрантил® в дозе 50 мг. АД уменьшается через 2 мин. Далее проводят стабилизацию АД с помощью инфузии (начальная доза до 6 мг в 1-2 мин, затем дозу уменьшают).

Непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса или капельная инфузия используется для поддержания АД на достигнутом с помощью в/в введения уровне.

Если ранее использовались другие гипотензивные средства, то Эбрантил®, можно вводить только через промежуток времени, достаточный, чтобы подействовал(и) ранее введенный(е) препарат(ы). Дозу препарата Эбрантил® следует соответственно скорректировать.

При использовании гипотензивных средств у **пожилых пациентов** необходимо соблюдать осторожность. Начальная доза должна быть снижена по сравнению с рекомендуемой, поскольку чувствительность у пожилых пациентов к препаратам такого ряда часто изменена (V_d снижен, а $T_{1/2}$ увеличен).

Введение препарата может быть однократным или многократным. Инъекционное введение препарата можно сочетать с последующей капельной инфузией. Парентеральную терапию можно повторить при новом повышении АД.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Большинство из следующих побочных эффектов обусловлены резким уменьшением АД, однако, опыт клинического применения показывает, что они исчезают в течение нескольких минут, даже после проведения капельной инфузии препарата Эбрантил®. При тяжелых побочных эффектах может потребоваться прекращение лечения.

Оценка частоты побочных эффектов проводится по следующей шкале: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – сердцебиение, тахикардия, брадикардия, чувство сдавления в груди, одышка, аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота; нечасто – рвота.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения*.

Со стороны ЦНС: часто – головокружение, головная боль, утомляемость; очень редко – чувство беспокойства.

Со стороны половой системы: редко – приапизм.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – протеинурия; редко – нефропатия, нефротический синдром.

Дерматологические реакции: нечасто – повышенное потоотделение; редко – кожный зуд, гиперемия, экзантема.

* – в очень редких, отдельных случаях, наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов при применении урапидила. Частота тромбоцитопении зависела от применения препарата. Однако невозможно было установить какую-либо причинную связь с терапией препаратом Эбрантил®, например, посредством иммуногематологических исследований.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- аортальный стеноз;
- открытый боталлов проток;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность (эффективность и безопасность не установлены);
- период лактации (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к препарату.

С *осторожностью* следует назначать препарат пациентам пожилого возраста, а также при нарушении функции печени и/или почек, гиповолемии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации, т.к. эффективность и безопасность его применения в эти периоды не установлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Возможно одновременное применение с другими применяемыми внутрь антигипертензивными средствами.

Использование в педиатрии

Нет клинических данных о применении препарата у **детей и подростков до 18 лет**.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: головокружение, ортостатический коллапс, утомляемость, заторможенность.

Лечение: при резком уменьшении АД необходимо поднять пациенту ноги и начать инфузионную терапию для увеличения ОЦК. При неэффективности этих мер можно начать инфузию вазоконстрикторов, под контролем АД. В очень редких случаях необходимо в/в введение катехоламинов (0.5-1.0 мг эпинефрина (адреналина), разведенного в 10 мл физиологического раствора).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Гипотензивное действие урапидила может усиливаться при совместном приеме с альфа-адреноблокаторами или другими антигипертензивными средствами, а также при гиповолемии (тошнота, рвота) и при приеме этанола.

При одновременном приеме циметидина C_{max} урапидила в плазме крови может увеличиваться на 15%.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

☆ЭГИЛОК® (EGILOK®)

METOPROLOL

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с крестообразной разделительной линией и двойным скосом (форма "двойной степ") на одной стороне и гравировкой "Е435" – на другой стороне, без запаха.

	1 таб.
метопролола тартрат	25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 41.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 7.5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2 мг, повидон К90 – 2 мг, магния стеарат 2 мг.

20 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

60 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой "Е434" – на другой стороне, без запаха.

	1 таб.
метопролола тартрат	50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 83 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 15 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 4 мг, повидон К90 – 4 мг, магния стеарат – 8 мг.

15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

60 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой "Е432" – на другой стороне, без запаха.

	1 таб.
метопролола тартрат	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 166 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 30 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 8 мг, повидон К90 – 8 мг, магния стеарат – 8 мг.

30 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

60 шт. – банки темного стекла (1) – пачки картонные.

Эгилок®
25 мг
Метопролол
60 таблеток
25
EGIS
Эгилок® 25 мг
Метопролол
60 таблеток
25

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кардиоселективный блокатор β-адренорецепторов. Метопролол подавляет влияние повышенной активности симпатической системы на сердце, а также вызывает быстрое снижение ЧСС, сократимости, сердечного выброса и АД.

При артериальной гипертензии метопролол снижает АД у пациентов в положении стоя и лежа. Длительный антигипертензивный эффект препарата связан с постепенным снижением ОПСС. При артериальной гипертензии длительное применение препарата приводит к статистически значимому снижению массы левого желудочка и улучшению его диастолической функции. У мужчин с мягкой или умеренной степенью артериальной гипертензией метопролол снижает смертность от сердечно-сосудистых причин (прежде всего, внезапную смерть, смертельный и несмертельный инфаркт и инсульт).

Как и другие бета-адреноблокаторы, метопролол снижает потребность миокарда в кислороде за счет снижения системного АД, ЧСС и сократимости миокарда. Снижение ЧСС и соответствующее удлинение диастолы при приеме метопролола обеспечивают улучшение кровоснабжения и усвоение кислорода миокардом с нарушенным кровотоком. Поэтому при стенокардии препарат снижает число, продолжительность и тяжесть приступов, а также бессимптомных проявлений ишемии, и улучшает физическую работоспособность пациента. При инфаркте миокарда метопролол снижает показатель смертности, уменьшая риск внезапной смерти. Этот эффект прежде всего связан с предупреждением эпизодов желудочковой фибрилляции. Снижение показателя смертности можно также наблюдать при применении метопролола как в ранней, так и в поздней фазе инфаркта миокарда, а также у пациентов группы высокого риска и больных сахарным диабетом. Применение препарата после инфаркта миокарда снижает вероятность несмертельного повторного инфаркта. При хронической сердечной недостаточности на фоне идиопатической гипертрофической обструктивной кардиомиопатии метопролола тартрат, принимаемый в низких дозах (2×5 мг/сут) с постепенным повышением дозы, значительно улучшает работу сердца, качество жизни и физическую выносливость пациента.

При суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии метопролол снижает частоту желудочковых сокращений и число желудочковых экстрасистол.

В терапевтических дозах периферические вазоконстрикторные и бронхоконстрикторные эффекты метопролола менее выражены, чем такие же эффекты неселективных бета-адреноблокаторов.

По сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами метопролол меньше влияет на продукцию инсулина и углеводный обмен, не увеличивает продолжительность приступов гипогликемии.

Метопролол вызывает незначительное повышение концентрации триглицеридов и незначительное снижение концентрации свободных жирных кислот в сыворотке крови. Наблюдается значительное снижение общей концентрации холестерина сыворотки крови после применения метопролола в течение нескольких лет.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Метопролол быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Для препарата характерна линейная фармакокинетика в терапевтическом диапазоне доз. C_{max} в плазме крови достигается через 1.5-2 ч после приема внутрь. Биодоступность составляет примерно 50% при однократном приеме и примерно 70% при регулярном применении. Прием препарата одновременно с пищей может повысить биодоступность на 30-40%.

Распределение

Метопролол незначительно (примерно 5-10%) связывается с белками плазмы крови. V_d составляет 5.6 л/кг.

Метаболизм

После всасывания метопролол в значительной степени подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Метаболизируется в печени изоферментами цитохрома Р450. Метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет в среднем 3.5 ч (от 1 до 9 ч). Общий клиренс составляет примерно 1 л/мин. Примерно 95% введенной дозы выделяется почками, 5% – в виде неизмененного метопролола. В некоторых случаях это значение может достигать 30%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Существенных изменений фармакокинетики метопролола у пациентов пожилого возраста не выявлено. Нарушение функции почек не влияет на системную биодоступность или выведение метопролола. Однако в этих случаях наблюдается снижение экскреции метаболитов. При почечной недостаточности тяжелой степени (СКФ <5 мл/мин) наблюдается значительное накопление метаболитов. Однако такое накопление метаболитов не усиливает степень бета-адренергической блокады.

Нарушение функции печени незначительно влияет на фармакокинетику метопролола. Однако при тяжелом циррозе печени и после наложения портокавального анастомоза биодоступность может возрасти, а общий клиренс из организма – снизиться. После портокавального шунтирования общий клиренс препарата из организма составляет примерно 0.3 л/мин, а AUC увеличивается примерно в 6 раз по сравнению с таковой у здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами);
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- ИБС (вторичная профилактика инфаркта миокарда, профилактика приступов стенокардии);
- нарушения ритма сердца (наджелудочковые аритмии, желудочковая экстрасистолия);
- гипертиреоз (в составе комплексной терапии);
- профилактика приступов мигрени.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь во время или вне зависимости от приема пищи. При необходимости таблетку можно разломить пополам.

Дозу следует подбирать постепенно и индивидуально во избежание развития чрезмерной брадикардии. Максимальная суточная доза составляет 200 мг.

При *мягкой или умеренной степени артериальной гипертензии* начальная доза составляет 25-50 мг 2 раза/сут (утром и вечером). При необходимости дозу можно постепенно увеличить до 100-200 мг/сут или добавить другое антигипертензивное средство.

При *стенокардии* начальная доза составляет 25-50 мг 2-3 раза/сут. В зависимости от эффекта дозу можно постепенно увеличить до 200 мг/сут или добавить другой антиангинальный препарат.

Рекомендуемая доза препарата для *поддерживающей терапии после инфаркта миокарда* – 100-200 мг/сут, разделенная на 2 приема (утром и вечером).

При *нарушениях ритма сердца* начальная доза составляет 25-50 мг 2-3 раза/сут. При необходимости суточную дозу можно постепенно увеличить до 200 мг/сут или добавить другое противоаритмическое средство.

При *гипертиреозе* обычная суточная доза составляет 150-200 мг в 3-4 приема.

При *функциональных расстройствах сердца, сопровождающихся ощущением сердцебиения* обычная доза составляет 50 мг 2 раза/сут (утром и вечером); при необходимости дозу можно увеличить до 200 мг в 2 приема.

Для *профилактики приступов мигрени* рекомендуемая доза составляет 100 мг/сут в 2 приема (утром и вечером); при необходимости дозу можно увеличить до 200 мг/сут в 2 приема.

У **пациентов с нарушениями функции почек** не требуется изменения режима дозирования.

При циррозе печени обычно не требуется изменения дозы в связи с низким связыванием метопролола с белками плазмы крови. При **печеночной недостаточности тяжелой степени** (например, после проведения портокавального шунтирования) может возникнуть необходимость в снижении дозы препарата Эгилок®.

У **пациентов пожилого возраста** коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Эгилок® обычно хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты, как правило, выражены слабо и обратимые. Перечисленные ниже побочные эффекты зарегистрированы в клинических испытаниях и при терапевтическом применении метопролола. В некоторых случаях связь нежелательного явления с применением препарата достоверно не установлена. Перечисленные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: очень часто (>10%), часто (1-9.9%), нечасто (0.1-0.9%), редко (0.01-0.09%), очень редко, включая отдельные сообщения (<0.01%).

Со стороны нервной системы: очень часто – повышенная утомляемость; часто – головокружение, головная боль; редко – повышенная возбудимость, тревожность; нечасто – парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения; очень редко – амнезия/нарушение памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия, ортостатическая гипотензия (в некоторых случаях возможны синкопальные состояния), похолодание нижних конечностей, ощущение сердцебиения; нечасто – временное усиление симптомов сердечной недостаточности, кардиогенный шок у пациентов с инфарктом миокарда, AV-блокада I степени; редко – нарушения проводимости, аритмия; очень редко – гангрена (у пациентов с нарушениями периферического кровообращения).

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка при физическом усилии; нечасто – бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой; редко – ринит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, боль в животе, запор или диарея; нечасто – рвота; редко – сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: нечасто – крапивница, повышенное потоотделение; редко – алопеция; очень редко – фотосенсибилизация, обострение течения псориаза.

Со стороны органов чувств: редко – нарушение зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко – звон в ушах, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны половой системы: редко – импотенция/сексуальная дисфункция.

Прочие: нечасто – увеличение массы тела; очень редко – артралгия, тромбоцитопения.

Применение препарата Эгилок® следует прекратить, если какой-либо из перечисленных выше эффектов достигает клинически значимой интенсивности, а его причину достоверно установить невозможно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кардиогенный шок;
- AV-блокада II и III степени;
- синоатриальная блокада;
- СССУ;
- синусовая брадикардия (ЧСС<50 уд./мин);
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- нарушения периферического кровообращения тяжелой степени;
- возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных);
- одновременное в/в введение верапамила;
- тяжелая форма бронхиальной астмы;
- феохромоцитома без одновременного применения альфа-адреноблокаторов;
- повышенная чувствительность к метопрололу или любому другому компоненту препарата;
- повышенная чувствительность к другим бета-адреноблокаторам.

В связи с недостаточностью клинических данных Эгилок® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся ЧСС <45 уд/мин, с интервалом PQ >240 мс, и систолическим АД <100 мм рт.ст.

С осторожностью следует назначать препарат при сахарном диабете; метаболическом ацидозе; бронхиальной астме; ХОБЛ; почечной/печеночной недостаточности; миастении; феохромоцитоме (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами); тиреотоксикозе; AV-блокаде I степени, депрессии (в т.ч. в анамнезе); псориазе; облитерирующих заболеваниях периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); беременности; в период лактации; пациентам пожилого возраста; пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом (возможно снижение ответа при применении адреналина).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата не рекомендуется при беременности. Применение препарата возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата при беременности необходимо тщательное наблюдение за состоянием плода и новорожденного в течение 48-72 ч после родов, поскольку возможно развитие брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии и угнетение дыхания.

Несмотря на то, что при применении препарата в терапевтических дозах лишь небольшое количество метопролола выделяется с грудным молоком, следует наблюдать за состоянием новорожденного (возможна брадикардия). Применение препарата в период лактации не рекомендуется. При необходимости применения препарат Эгилок® в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении препарата Эгилок® следует регулярно контролировать ЧСС и АД. Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС <50 уд/мин.

У пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать уровень глюкозы в крови и при необходимости проводить коррекцию дозы инсулина или пероральных гипогликемических препаратов.

При применении препарата в дозе, превышающей 200 мг/сут, уменьшается кардиоселективность.

Назначение Эгилока больным с хронической сердечной недостаточностью возможно только после достижения стадии компенсации.

У пациентов, принимающих Эгилок®, возможно усиление выраженности реакций гиперчувствительности (на фоне отягощенного аллергологического анамнеза) и отсутствие эффекта от введения обычных доз эпинефрина (адреналина).

Анафилактический шок может протекать тяжелее у пациентов, принимающих Эгилок®.

На фоне применения Эгилока возможно усугубление симптомов нарушения периферического кровообращения.

Эгилок® следует отменять постепенно, последовательно снижая его дозу в течение 14 дней. При резком прекращении лечения возможно усиление приступов стенокардии и риска развития коронарных нарушений. В период отмены препарата пациентам с заболеванием коронарных артерий необходимо находиться под тщательным медицинским наблюдением.

При стенокардии напряжения подобранная доза препарата Эгилок® должна обеспечивать ЧСС в покое в пределах 55-60 уд./мин, при нагрузке – не более 110 уд./мин.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения бета-адреноблокаторами возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

Эгилок® может маскировать некоторые клинические проявления гипертиреоза (например, тахикардию). Резкая отмена препарата у пациентов с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику.

При сахарном диабете прием Эгилока может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление концентрации глюкозы крови до нормального уровня.

При назначении метопролола пациентам с бронхиальной астмой необходимо одновременное применение бета$_2$-адреномиметиков.

У пациентов с феохромоцитомой Эгилок® следует применять в сочетании с альфа-адреноблокаторами.

Перед проведением любого хирургического вмешательства необходимо проинформировать хирурга/анестезиолога о проводимой терапии Эгилоком (выбор препарата для общей анестезии с минимальным отрицательным инотропным действием); отмены препарата не требуется.

Препараты, снижающие запасы катехоламинов (например, резерпин) могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому пациенты, принимающие такие сочетания препаратов, должны находиться под постоянным медицинским наблюдением на предмет выявления чрезмерного снижения АД или брадикардии.

При назначении препарата пациентам пожилого возраста следует регулярно контролировать функцию печени. Коррекция режима дозирования требуется только в случае появления у пациентов пожилого возраста нарастающей брадикардии (<50 уд/мин), выраженного снижения АД (систолическое АД <100 мм рт.ст.), AV-блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени. Иногда необходимо прекратить лечение.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени рекомендуется осуществлять контроль функции почек.

Следует проводить особый контроль состояния пациентов с депрессивными расстройствами. В случае развитии депрессии, вызванной применением бета-адреноблокаторов, следует прекратить терапию.

При возникновении прогрессирующей брадикардии следует снизить дозу или отменить препарат.

Использование в педиатрии

Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных препарат не рекомендуется применять **у детей и подростков в возрасте до 18 лет**.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, синусовая брадикардия, AV-блокада, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, асистолия, тошнота, рвота, бронхоспазм, цианоз, гипогликемия, потеря сознания, кома. Перечисленные выше симптомы могут усилиться при одновременном применении с этанолом, антигипертензивными препаратами, хинидином и барбитуратами.

Первые симптомы передозировки появляются через 20 мин-2 ч после приема препарата.

Лечение: необходимо тщательное наблюдение за пациентом (контроль АД, ЧСС, частоты дыхания, функции почек, концентрации глюкозы в крови, электролитов сыворотки крови) в условиях отделения интенсивной терапии. Если препарат был принят недавно, промывание желудка с применением активированного угля может снизить дальнейшее всасывание препарата (если промывание невозможно, можно вызвать рвоту, если пациент в сознании). В случае чрезмерного снижения АД, брадикардии и угрозе сердечной недостаточности – в/в, с интервалом в 2-5 мин, введение бета-адреномиметиков (до достижения желаемого эффекта) или в/в введение 0.5-2 мг атропина. При отсутствии положительного эффекта – допамин, добутамин или норэпинефрин (норадреналин). При гипогликемии – введение 1-10 мг глюкагона, установка временного водителя ритма. При бронхоспазме – введение бета$_2$-адреномиметиков. При судорогах – медленное в/в введение диазепама. Гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивные эффекты препарата Эгилок® при одновременном применении с другими антигипертензивными средствами обычно усиливаются. Во избежание артериальной гипотензии необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими комбинации таких средств. Однако суммированием эффектов антигипертензивных препаратов можно при необходимости пользоваться для достижения эффективного контроля АД.

Одновременное применение метопролола и блокаторов медленных кальциевых каналов типа дилтиазема и верапамила может привести к усилению отрицательных инотропного и хронотропного эффектов. Следует избегать в/в введения блокаторов кальциевых каналов типа верапамила пациентам, получающим бета-адреноблокаторы.

Комбинации, требующие соблюдения осторожности

Пероральные антиаритмические препараты (типа хинидина и амиодарона): риск развития брадикардии, AV-блокады.

Сердечные гликозиды: риск развития брадикардии, нарушений проведения; метопролол не влияет на положительный инотропный эффект сердечных гликозидов.

Другие антигипертензивные препараты (особенно группы гуанетидина, резерпина, альфа-метилдопа, клонидина и гуанфацина): риск развития артериальной гипотензии и/или брадикардии.

Прекращение одновременного применения метопролола и клонидина следует обязательно начинать, отменяя метопролол, а затем (через несколько дней) клонидин; если сначала отменить клонидин, может развиться гипертонический криз.

Некоторые препараты, действующие на ЦНС (например, снотворные, транквилизаторы, три- и тетрациклические антидепрессанты, нейролептики и этанол): риск развития артериальной гипотензии.

Средства для наркоза: риск угнетения сердечной деятельности.

Альфа- и бета-симпатомиметики: риск развития артериальной гипертензии, значительной брадикардии, возможность остановки сердца.

Эрготамин: усиление вазоконстрикторного эффекта.

Бета$_2$-симпатомиметики: функциональный антагонизм.

НПВС (например, индометацин): возможно ослабление антигипертензивного эффекта.

Эстрогены: возможно снижение антигипертензивного эффекта метопролола.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин: метопролол может усилить их гипогликемические эффекты и маскировать симптомы гипогликемии.

Курареподобные миорелаксанты: усиление нервно-мышечной блокады.

Ингибиторы ферментов (например, циметидин, этанол, гидралазин; избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина, например, пароксетин, флуоксетин и сертралин): возможно усиление эффектов метопролола вследствие повышения его концентрации в плазме крови.

Индукторы ферментов (рифампицин и барбитураты): эффекты метопролола могут снижаться вследствие повышения печеночного метаболизма.

Одновременное применение средств, блокирующих симпатические ганглии, или других бета-адреноблокаторов (например, глазных капель) или ингибиторов МАО требует тщательного медицинского наблюдения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ЭГИЛОК® РЕТАРД (EGILOK® RETARD)

METOPROLOL

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
ACINO PHARMA AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, продолговатой формы, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах.

	1 таб.
метопролола тартрат	50 мг
– " –	100 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая; *в составе пеллет:* макрогол 6000, сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная), тальк; *в составе оболочки пеллет:* гипролоза, магния стеарат, триэтилцитрат, этилцеллюлоза.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (E171).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ЭГИЛОК® С (EGILOK® S)

METOPROLOL SUCCINATE

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
INTAS PHARMACEUTICALS Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах.

	1 таб.
метопролола сукцинат	25 мг,
что соответствует содержанию метопролола	23.75 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 73.9 мг, метилцеллюлоза – 11.87 мг, глицерол – 0.24 мг, крахмал кукурузный – 1.94 мг, этилцеллюлоза – 11.43 мг, магния стеарат – 1.87 мг.

Состав пленочной оболочки: сепифилм LP 770 белый – 3.75 мг (целлюлоза микрокристаллическая 5-15%, гипромеллоза 60-70%, стеариновая кислота 8-12%, титана диоксид (E171) 10-20%).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах.

	1 таб.
метопролола сукцинат	50 мг,
что соответствует содержанию метопролола	47.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 147.8 мг, метилцеллюлоза – 23.75 мг, глицерол – 0.48 мг, крахмал кукурузный – 3.87 мг, этилцеллюлоза – 22.85 мг, магния стеарат – 3.75 мг.

Состав пленочной оболочки: сепифилм LP 770 белый – 7.5 мг (целлюлоза микрокристаллическая 5-15%, гипромеллоза 60-70%, стеариновая кислота 8-12%, титана диоксид (E171) 10-20%).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах.

	1 таб.
метопролола сукцинат	100 мг,
что соответствует содержанию метопролола	95 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 295.6 мг, метилцеллюлоза – 47.5 мг, глицерол – 0.95 мг, крахмал кукурузный – 7.75 мг, этилцеллюлоза – 45.7 мг, магния стеарат – 7.5 мг.

Состав пленочной оболочки: сепифилм LP 770 белый – 15 мг (целлюлоза микрокристаллическая 5-15%, гипромеллоза 60-70%, стеариновая кислота 8-12%, титана диоксид (E171) 10-20%).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на обеих сторонах.

	1 таб.
метопролола сукцинат	200 мг,
что соответствует содержанию метопролола	190 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 591.2 мг, метилцеллюлоза – 95 мг, глицерол – 1.9 мг, крахмал кукурузный – 15.5 мг, этилцеллюлоза – 91.4 мг, магния стеарат – 15 мг.

Состав пленочной оболочки: сепифилм LP 770 белый – 30 мг (целлюлоза микрокристаллическая 5-15%, гипромеллоза 60-70%, стеариновая кислота 8-12%, титана диоксид (E171) 10-20%).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Эгилок® С
25 мг
Метопролола сукцинат
25
30 таблеток пролонгированного действия покрытых пленочной оболочкой
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бета$_1$-адреноблокатор, блокирующий β_1-адренорецепторы в дозах значительно меньших, чем дозы, требующиеся для блокирования β_2-адренорецепторов.

Метопролол обладает незначительным мембраностабилизирующим эффектом и не проявляет активности частичного агониста.

Метопролол снижает или ингибирует агонистическое действие, которое оказывают на сердечную деятельность катехоламины, выделяющиеся при нервных и физических стрессах. Это означает, что метопролол обладает способностью препятствовать увеличению ЧСС, минутного объема и усилению сократимости сердца, а также повышению АД, вызываемых резким выбросом катехоламинов.

В отличие от обычных таблетированных лекарственных форм селективных бета$_1$-адреноблокаторов (включая метопролол тартрат), при применении метопролола сукцината пролонгированного действия, наблюдается постоянная концентрация препарата в плазме крови и обеспечивается устойчивый клинический эффект (бета$_1$-адреноблокада) в течение более чем 24 ч. Вследствие отсутствия значимых максимальных концентраций в плазме крови, препарат характеризуется более высокой β_1-селективностью по сравнению с обычными таблетированными формами метопролола. Кроме того, в значительной степени уменьшается потенциальный риск побочных эффектов, наблюдаемых при максимальных концентрациях препарата в плазме крови, например, брадикардия и слабость в ногах при ходьбе. Пациентам с симптомами обструктивных заболеваний легких при необходимости можно назначать метопролол сукцинат пролонгированного действия в сочетании с бета$_2$-адреномиметиками. При совместном применении с бета$_2$-адреномиметиками метопролол сукцинат пролонгированного действия в терапевтических дозах в меньшей степени влияет на вызываемую бета$_2$-адреномиметиками бронходилатацию, чем неселективные бета-адреноблокаторы.

Метопролол в меньшей степени, чем неселективные бета-адреноблокаторы, влияет на продукцию инсулина и углеводный метаболизм. Влияние препарата на сердечно-сосудистую систему в условиях гипогликемии значительно менее выражено по сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами.

Применение препарата при артериальной гипертензии приводит к значительному снижению АД в течение более чем 24 ч, как в положении лежа и стоя, так и при физической нагрузке. В начале терапии метопрололом отмечается увеличение сосудистого сопротивления. Однако при длительном приеме возможно снижение АД вследствие уменьшения сосудистого сопротивления при неизменном сердечном выбросе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

В каждой таблетке метопролола сукцината пролонгированного действия содержится большое количество микрогранул (пеллет), позволяющих осуществлять контролируемое высвобождение метопролола сукцината. Снаружи каждая микрогранула (пеллета) покрыта полимерной оболочкой, что позволяет обеспечить контролируемое высвобождение лекарственного вещества.

Действие пролонгированных таблеток наступает быстро. В ЖКТ таблетка дезинтегрируется на отдельные микрогранулы (пеллеты), которые действуют как самостоятельные единицы и обеспечивают равномерное контролируемое высвобождение метопролола (кинетика нулевого порядка) в течение более 20 ч. Скорость высвобождения активного вещества зависит от кислотности среды. Длительность терапевтического эффекта после приема препарата в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия составляет более 24 ч.

Препарат полностью абсорбируется после приема внутрь. Системная биодоступность после приема внутрь однократной дозы составляет приблизительно 30-40%.

Метаболизм и распределение

Метопролол подвергается окислительному метаболизму в печени. Три основных метаболита метопролола не обнаруживали клинически значимого бета-адреноблокирующего эффекта. Около 5% дозы для приема внутрь выводится почками в неизмененном виде, остальная часть препарат выводится в виде метаболитов. Связывание с белками плазмы крови низкое, примерно 5-10%.

Выведение

$T_{1/2}$ свободного метопролола составляет в среднем 3.5-7 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия;
- стенокардия;
- стабильная хроническая сердечная недостаточность с наличием клинических проявлений (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) и нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению хронической сердечной недостаточности);
- снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда;
- нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых экстрасистолах;
- функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией;
- профилактика приступов мигрени.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат предназначен для ежедневного приема 1 раз/сут, рекомендуется принимать препарат утром. Таблетку следует проглатывать, запивая жидкостью. Таблетки (или таблетки, разделенные пополам) не следует разжевывать или крошить. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата.

При подборе дозы необходимо избегать развития брадикардии.

Артериальная гипертензия

Назначают 50-100 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг/сут или добавить другое гипотензивное средство, предпочтительнее диуретик и блокатор медленных кальциевых каналов. Максимальная суточная доза – 200 мг.

Стенокардия

Назначают 100-200 мг 1 раз/сут. При необходимости к терапии может быть добавлен другой антиангинальный препарат.

Стабильная хроническая сердечная недостаточность с наличием клинических проявлений и нарушением систолической функции левого желудочка

Пациенты должны находиться в стадии стабильной хронической сердечной недостаточности без эпизодов обострения в течение последних 6 недель и без изменений в основной терапии в течение последних 2 недель.

Терапия хронической сердечной недостаточности бета-адреноблокаторами иногда может привести к временному ухудшению течения хронической сердечной недостаточности. В некоторых случаях возможно продолжение терапии или снижение дозы, в ряде случаев может возникнуть необходимость отмены препарата.

Стабильная хроническая сердечная недостаточность, II функциональный класс

Рекомендуемая начальная доза препарата в первые 2 недели 25 мг 1 раз/сут. Через 2 недели терапии доза может быть увеличена до 50 мг 1 раз/сут, и далее может удваиваться каждые 2 недели.

Поддерживающая доза для длительного лечения – 200 мг 1 раз/сут.

Стабильная хроническая сердечная недостаточность, III-IV функциональный класс

Рекомендуемая начальная доза в первые 2 недели 12.5 мг 1 раз/сут. Доза подбирается индивидуально. В период увеличения дозы пациент должен находиться под наблюдением, т.к. у некоторых пациентов симптомы хронической сердечной недостаточности могут прогрессировать. Через 1-2 недели доза может быть увеличена до 25 мг 1 раз/сут. Затем через 2 недели доза может быть увеличена до 50 мг 1 раз/сут. Пациентам, которые хорошо переносят препарат, можно удваивать дозу каждые 2 недели до достижения максимальной дозы 200 мг 1 раз/сут. В случае артериальной гипотензии и/или брадикардии может понадобиться коррекция доз основной терапии или снижение дозы препарата. Артериальная гипотензия в начале терапии не обязательно указывает, что данная доза не будет переноситься при дальнейшем длительном лечении. Однако увеличение дозы возможно только после стабилизации состояния пациента. Может потребоваться контроль функции почек.

Нарушения ритма сердца

Назначают 100-200 мг 1 раз/сут.

Поддерживающее лечение после инфаркта миокарда

Целевая доза – 100-200 мг/сут, в 1 или 2 приема.

Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией

Назначают 100 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 200 мг/сут.

Профилактика приступов мигрени

Назначают 100-200 мг 1 раз/сут.

Особые группы пациентов

Нет необходимости корректировать дозу у **пациентов с нарушением функции почек.**

При **нарушении функции печени** обычно из-за низкой степени связи с белками плазмы крови коррекции дозы препарата не требуется. Однако при **тяжелом нарушении функции печени** (у пациентов с тяжелой формой цирроза печени или портокавальным анастомозом) может потребоваться снижение дозы.

Нет необходимости корректировать дозу у **пациентов пожилого возраста**.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми.

Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%), часто (1-9.9%), нечасто (0.1-0.9%), редко (0.01-0.09%) и очень редко (<0.01%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающиеся обмороком), похолодание конечностей, сердцебиение; нечасто – периферические отеки, боли в области сердца, временное усиление симптомов сердечной недостаточности, AV-блокада I степени, кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда; редко – другие нарушения сердечной проводимости, аритмии; очень редко – гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения.

Со стороны ЦНС: очень часто – повышенная утомляемость; часто – головокружение, головная боль; нечасто – парестезии, судороги, депрессия, ослабление внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; редко – повышенная нервная возбудимость, тревожность, импотенция/сексуальная дисфункция; очень редко – амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, боли в области живота, диарея, запор; нечасто – рвота; редко – сухость слизистой оболочки полости рта, нарушения функции печени; очень редко – гепатит.

Со стороны кожных покровов: нечасто – сыпь (в виде крапивницы), повышенное потоотделение; редко – выпадение волос; очень редко – фотосенсибилизация, обострение течения псориаза.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка при физическом усилии; нечасто – бронхоспазм; редко – ринит.

Со стороны органов чувств: редко – нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; очень редко – звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – артралгия.

Прочие: нечасто – увеличение массы тела; очень редко – тромбоцитопения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- AV-блокада II и III степени;
- сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- пациенты, получающие длительную или курсовую терапию инотропными средствами и действующими на β-адренорецепторы;
- клинически значимая синусовая брадикардия (ЧСС<50 уд./мин);
- СССУ;
- кардиогенный шок;
- тяжелые нарушения периферического кровообращения с угрозой развития гангрены;
- артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт.ст.);
- феохромоцитома без одновременного приема альфа-адреноблокаторов;
- подозрение на острый инфаркт миокарда при ЧСС < 45 уд./мин;
- интервал PQ >0.24 сек;
- систолическое АД <100 мм рт.ст.;
- одновременное применение ингибиторов МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В);
- в/в введение блокаторов медленных кальциевых каналов типа верапамила;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к метопрололу, другим компонентам препарата или к другим бета-адреноблокаторам.

С *осторожностью:* AV-блокада I степени, стенокардия Принцметала, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, метаболический ацидоз, одновременное применение с сердечными гликозидами, миастения, феохромоцитома (с одновременным приемом альфа-адреноблокаторов), тиреотоксикоз, депрессия, псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно), пожилой возраст.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Поскольку хорошо контролируемых исследований по применению метопролола при беременности не проводилось, применение препарата Эгилок® С при лечении беременных женщин возможно только в том случае, если польза для матери превышает риски для эмбриона/плода.

Как и другие гипотензивные средства, бета-адреноблокаторы могут вызывать побочные эффекты, например, брадикардию у плода, новорожденных или детей, находящихся на грудном вскармливании. Количество метопролола, выделяющееся в грудное молоко, и бета-адреноблокирующее действие у ребенка, находящегося на грудном вскармливании (при приеме матерью метопролола в терапевтических дозах), являются незначительными. Несмотря на то, что у детей, находящихся на грудном вскармливании, при назначении терапевтических доз препарата риск развития побочных эффектов невысок (исключение составляют дети с метаболическими нарушениями), необходимо тщательно следить за появлением у них признаков блокады β-адренорецепторов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентам, принимающим бета-адреноблокаторы, не следует вводить в/в блокаторы медленных кальциевых каналов типа верапамила.

Пациентам с обструктивной болезнью легких, не рекомендуется назначать бета-адреноблокаторы. В случае плохой переносимости других гипотензивных средств или их неэффективности, можно назначать метопролол, поскольку он является селективным препаратом. Необходимо назначать минимально эффективную дозу, при необходимости возможно назначение бета$_2$-адреномиметика.

Не рекомендуется назначать неселективные бета-адреноблокаторы пациентам со стенокардией Принцметала. Данной группе пациентов селективные бета-адреноблокаторы следует назначать с осторожностью.

При применении бета$_1$-адреноблокаторов риск их влияния на углеводный обмен или возможность маскирования симптомов гипогликемии значительно меньше, чем при применении неселективных бета-адреноблокаторов.

У больных с хронической сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации необходимо добиться стадии компенсации как до, так и во время лечения препаратом Эгилок® С.

Очень редко у пациентов с нарушением AV-проводимости может наступать ухудшение (возможный исход – AV-блокада). Если на фоне лечения развилась брадикардия, дозу препарата Эгилок® С необходимо уменьшить или следует постепенно отменить препарат.

Метопролол может ухудшать симптомы нарушения периферического кровообращения в основном вследствие снижения АД.

Следует проявлять осторожность при назначении препарата пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, при метаболическом ацидозе, совместном назначении с сердечными гликозидами.

У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, анафилактический шок протекает в более тяжелой форме. Применение адреналина в терапевтических дозах не всегда приводит к достижению желаемого клинического эффекта на фоне приема метопролола.

Пациентам с феохромоцитомой, одновременно с препаратом Эгилок® С следует назначать альфа-адреноблокатор.

В случае хирургического вмешательства следует проинформировать врача-анестезиолога, что пациент принимает Эгилок® С. Пациентам, которым предстоит хирургическое вмешательство, прекращать лечение бета-адреноблокаторами не рекомендуется.

Данные клинических исследований по эффективности и безопасности у пациентов с тяжелой стабильной сердечной недостаточностью (IV класс по классификации NYHA) ограничены.

Пациенты с симптомами сердечной недостаточности в сочетании с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией исключались из исследований, на основании которых определялись показания к назначению. Эффективность и безопасность препарата для данной группы пациентов не описана. Применение при сердечной недостаточности в стадии декомпенсации противопоказано.

Резкая отмена бета-адреноблокатора может привести к усилению симптомов хронической сердечной недостаточности и повышению риска инфаркта миокарда и внезапной смерти, особенно у пациентов группы высокого риска, в связи с чем, ее следует избегать. При необходимости отмены препарата, ее следует проводить постепенно, в течение, по крайней мере, 2 недель, с двукратным снижением дозы препарата на каждом этапе, до достижения конечной дозы 12.5 мг, которую следует принимать как минимум 4 дня до полной отмены препарата. При появлении симптомов рекомендуется более медленный режим отмены препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, из-за риска развития головокружения и повышенной утомляемости при применении препарата Эгилок® С.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: при передозировке метопрололом наиболее серьезными являются симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы, однако иногда, особенно у детей и подростков, могут преобладать симптомы со стороны ЦНС и подавление легочной функции, брадикардия, AV-блокада I-III степени, асистолия, выраженное снижение АД, слабая периферическая перфузия, сердечная недостаточность, кардиогенный шок; угнетение функции легких, апноэ, а также, повышенная утомляемость, нарушение сознания, потеря сознания, тремор, судороги, повышенное потоотделение, парестезии, бронхоспазм, тошнота, рвота, возможен спазм пищевода, гипогликемия (особенно у детей) или гипергликемия, гиперкалиемия, нарушение функции почек, транзиторный миастенический синдром; сопутствующий прием алкоголя, гипотензивных средств, хинидина или барбитуратов может ухудшить состояние пациента. Первые признаки передозировки могут наблюдаться через 20 мин-2 ч после приема препарата.

Лечение: назначение активированного угля, в случае необходимости промывание желудка.

Атропин (0.25-0.5 мг в/в для взрослых, 10-20 мкг/кг для детей) должен быть назначен до промывания желудка (из-за риска стимулирования блуждающего нерва). При необходимости поддержание проходимости дыхательных путей (интубация) и адекватная вентиляция легких. Восполнение объема циркулирующей крови и инфузии глюкозы. Контроль ЭКГ. Атропин 1-2 мг в/в, при необходимости повторяют введение (особенно в случае вагусных симптомов). В случае (подавления) депрессии миокарда показано инфузионное введение добутамина или допамина Можно также применять глюкагон 50-150 мкг/кг в/в с интервалом в 1 мин. В некоторых случаях может быть эффективно добавление к терапии эпинефрина (адреналина). При аритмии и расширенном желудочковом (QRS) комплексе инфузионно вводят 0.9% раствор натрия хлорида или натрия гидрокарбоната. Возможна постановка искусственного водителя ритма. При остановке сердца вследствие передозировки могут понадобиться реанимационные мероприятия в течение нескольких часов. Для купирования бронхоспазма может применяться тербуталин (инъекционно или с помощью ингаляций). Проводится симптоматическое лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Метопролол является субстратом изофермента CYP2D6, в связи с чем, препараты, ингибирующие изофермент CYP2D6 (хинидин, тербинафин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, целекоксиб, пропафенон и дифенгидрамин), могут влиять на плазменную концентрацию метопролола.

Следует избегать совместного применения препарата Эгилок® С со следующими лекарственными средствами

Производные барбитуровой кислоты: барбитураты (исследование проводилось с пентобарбиталом) усиливают метаболизм метопролола, вследствие индукции ферментов.

Пропафенон: при назначении пропафенона четырем пациентам, получавшим лечение метопрололом, отмечалось увеличение плазменной концентрации метопролола в 2-5 раз, при этом у двух пациентов отмечались побочные эффекты, характерные для метопролола. Вероятно, взаимодействие обусловлено ингибированием пропафеноном, подобно хинидину, метаболизма метопролола посредством системы цитохрома P450 изофермента CYP2D6. Принимая во внимание тот факт, что пропафенон обладает свойствами бета-адреноблокатора, совместное назначение метопролола и пропафенона не рекомендуется.

Верапамил: комбинация бета-адреноблокаторов (атенолола, пропранолола и пиндолола) и верапамила может вызывать брадикардию и приводить к снижению АД. Верапамил и бета-адреноблокаторы имеют взаимодополняющий ингибирующий эффект на AV-проводимость и функцию синусового узла.

Комбинация препарата Эгилок® С со следующими препаратами может потребовать коррекции дозы

Амиодарон: совместное применение амиодарона и метопролола может приводить к выраженной синусовой брадикардии. Принимая во внимание крайне длительный $T_{1/2}$ амиодарона (50 дней), следует учитывать возможное взаимодействие спустя продолжительное время после отмены амиодарона.

Антиаритмические средства I класса: антиаритмические средства I класса и бета-адреноблокаторы могут приводить к суммированию отрицательного инотропного эффекта, который может приводить к серьезным гемодинамическим побочным эффектам у пациентов с нарушенной функцией левого желудочка. Также следует избегать подобной комбинации у пациентов с синдромом слабости синусового узла и нарушением AV-проводимости.

Взаимодействие описано на примере дизопирамида.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): НПВП ослабляют антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов. Данное взаимодействие документировано для индометацина. Вероятно, описанное взаимодействие не будет отмечаться при взаимодействии с сулиндаком. Отрицательное взаимодействие было отмечено в исследованиях с диклофенаком.

Дифенгидрамин: дифенгидрамин уменьшает метаболизм метопролола до α-гидроксиметопролола в 2.5 раза. Одновременно наблюдается усиление действия метопролола.

Дилтиазем: дилтиазем и бета-адреноблокаторы взаимно усиливают ингибирующий эффект на AV-проводимость и функцию синусового узла. При комбинации метопролола с дилтиаземом отмечались случаи выраженной брадикардии.

Эпинефрин: сообщалось о 10 случаях выраженной артериальной гипертензии и брадикардии у пациентов, принимавших неселективные бета-адреноблокаторы (включая пиндолол и пропранолол) и получавших эпинефрин. Взаимодействие отмечено и в группе здоровых добровольцев. Предполагается, что подобные реакции могут наблюдаться и при применении эпинефрина совместно с местными анестетиками при случайном попадании в сосудистое русло. Предполагается, что этот риск гораздо ниже при применении кардиоселективных бета-адреноблокаторов.

Фенилпропаноламин: фенилпропаноламин (норэфедрин) в разовой дозе 50 мг может вызывать повышение диастолического АД до патологических значений у здоровых добровольцев. Пропранолол в основном препятствует повышению АД, вызываемому фенилпропаноламином. Однако бета-адреноблокаторы могут вызывать реакции парадоксальной артериальной гипертензии у пациентов, получающих высокие дозы фенилпропаноламина. Сообщалось о нескольких случаях развития гипертонического криза на фоне приема фенилпропаноламина.

Хинидин: хинидин ингибирует метаболизм метопролола у особой группы пациентов с быстрым гидроксилированием (в Швеции примерно 90% населения), вызывая, главным образом, значительное увеличение плазменной концентрации метопролола и усиление бета-адреноблокады. Полагают, что подобное взаимодействие характерно и для других бета-адреноблокаторов, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2D6.

Клонидин: гипертензивные реакции при резкой отмене клонидина могут усиливаться при совместном приеме бета-адреноблокаторов. При совместном применении, в случае отмены клонидина, прекращение приема бета-адреноблокаторов следует начинать за несколько дней до отмены клонидина.

Рифампицин: рифампицин может усиливать метаболизм метопролола, уменьшая плазменную концентрацию метопролола. Пациенты, одновременно принимающие метопролол и другие бета-адреноблокаторы (в лекарственной форме глазных капель) или ингибиторы МАО, должны находиться под тщательным наблюдением. На фоне приема бета-адреноблокаторов ингаляционные анестетики усиливают кардиодепрессивное действие. На фоне приема бета-адреноблокаторов пациентам, получающим гипогликемические средства для приема внутрь, может потребоваться коррекция дозы последних.

Плазменная концентрация метопролола может повышаться при приеме *циметидина или гидралазина.*

Сердечные гликозиды при совместном применении с бета-адреноблокаторами могут увеличивать время AV-проводимости и вызывать брадикардию.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

⭐ЭГИПРЕС® (EGIPRES)

AMLODIPINE, RAMIPRIL

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, CONI-SNAP 3, самозакрывающиеся, с основанием и крышкой светло-бордового цвета; содержимое капсул – смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

	1 капс.
амлодипина безилат	6.95 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
рамиприл	5 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 20 мг, гипромеллоза – 1.18 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 114.82 мг, глицерил дибегенат – 2.05 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 3), код цвета крышки и основания 51072: краситель бриллиантовый голубой (E133), краситель красный очаровательный (E129), титана диоксид, желатин.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, CONI-SNAP 0, самозакрывающиеся, с основанием светло-розового цвета и крышкой светло-бордового цвета; содержимое капсул – смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

	1 капс.
амлодипина безилат	6.95 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
рамиприл	10 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 40 мг, гипромеллоза – 2.36 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 229.64 мг, глицерил дибегенат – 4.1 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания 51072/37350: крышка – титана диоксид, краситель бриллиантовый голубой (E133), краситель красный очаровательный (E129), желатин; основание – титана диоксид, краситель железа оксид красный (E172), желатин.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, CONI-SNAP 0, самозакрывающиеся, с основанием светло-розового цвета и крышкой темно-бордового цвета; содержимое капсул – смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

	1 капс.
амлодипина безилат	13.9 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
рамиприл	5 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 40 мг, гипромеллоза – 2.36 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 229.64 мг, глицерил дибегенат – 4.1 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания 33007/37350: крышка – титана диоксид, краситель азорубин (E122), индигокармин (E132), желатин; основание – титана диоксид, краситель железа оксид красный (E172), желатин.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, CONI-SNAP 0, самозакрывающиеся, с основанием и крышкой темно-бордового цвета; содержимое капсул – смесь гранул и порошков белого или почти белого цвета, без или почти без запаха.

	1 капс.
амлодипина безилат	13.9 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг
рамиприл	10 мг

Вспомогательные вещества: кросповидон – 40 мг, гипромеллоза – 2.36 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 229.64 мг, глицерил дибегенат – 4.1 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы (CONI-SNAP 0), код цвета крышки и основания 33007: краситель азорубин (E122), индигокармин (E132), титана диоксид, желатин.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фиксированная комбинация – антигипертензивный препарат, содержащий блокатор медленных кальциевых каналов и ингибитор АПФ.

Амлодипин

Амлодипин – производное дигидропиридина. Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, блокирует медленные кальциевые каналы, ингибирует трансмембранный переход кальция внутрь клеток гладких мышц сосудов и сердца (в большей степени – в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Оказывает антигипертензивный и антиангинальный эффекты.

Эгипрес®
5 мг+5 мг
Амлодипин+Рамиприл
30 капсул
EGIS

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов.

Амлодипин уменьшает ишемию миокарда двумя путями:

1) расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает ОПСС (постнагрузку), при этом ЧСС практически не изменяется, что приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде;

2) расширяет коронарные и периферические артерии и артериолы как в нормальных, так и в ишемизированных зонах миокарда, что увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала) и предотвращает развитие коронароспазма, вызванного курением.

У пациентов с артериальной гипертензией суточная доза амлодипина обеспечивает снижение АД на протяжении 24 ч (как в положении на спине, так и стоя). Благодаря медленному началу действия, амлодипин не вызывает резкого снижения АД.

У пациентов со стенокардией разовая суточная доза препарата увеличивает продолжительность выполнения физической нагрузки, задерживает развитие очередного приступа стенокардии и депрессии сегмента ST (на 1 мм) на фоне физической нагрузки, снижает частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине.

Применение амлодипина у пациентов с ИБС

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая коронарный атеросклероз с поражением от одного сосуда и до стеноза 3 и более артерий и атеросклероза сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную ангиопластику коронарных артерий (ТЛП) или страдающих стенокардией, применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, значительно снижает летальность от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда, инсульта, ТЛП, аортокоронарного шунтирования, приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Применение амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью

Амлодипин не повышает риск смерти или развития осложнений и смертельных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких. Амлодипин не вызывает неблагоприятных метаболических эффектов, в т.ч. он не влияет на содержание показателей липидного профиля.

Рамиприл

Рамиприл – ингибитор АПФ. Рамиприлат, образующийся при участии печеночных ферментов, активный метаболит рамиприла, является длительно действующим ингибитором фермента дипептидилкарбоксипептидазы I (синонимы: АПФ, кининаза II). В плазме крови и в тканях этот фермент кининаза II катализирует превращение ангиотензина I в активное сосудосуживающее вещество – ангиотензин II, а также способствует распаду брадикинина. Снижение образования ангиотензина II и ингибирование распада брадикинина приводит к расширению сосудов и снижению АД. Повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях обуславливает кардиопротекторное и эндотелиопротекторное действие рамиприла за счет активации простагландиновой системы и, соответственно, увеличения синтеза простагландинов, стимулирующих образование оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

Ангиотензин II стимулирует выработку альдостерона, поэтому прием рамиприла приводит к снижению секреции альдостерона и повышению содержания ионов калия в сыворотке.

При снижении содержания ангиотензина II в крови устраняется его ингибирующее влияние на секрецию ренина по типу отрицательной обратной связи, что приводит к повышению активности ренина плазмы крови.

Предполагается, что развитие некоторых нежелательных реакций (в частности, сухого кашля) связано с повышением активности брадикинина.

У пациентов с артериальной гипертензией прием рамиприла приводит к снижению АД в положении на спине и стоя, без компенсаторного увеличения ЧСС. Рамиприл значительно снижает ОПСС, практически не вызывая изменений в почечном кровотоке и СКФ. Антигипертензивное действие начинает проявляться через 1-2 ч после приема внутрь разовой дозы препарата, достигая наибольшего значения через 3-6 ч, и сохраняется и сохраняется в течение 24 ч. При курсовом приеме антигипертензивный эффект может постепенно увеличиваться, стабилизируясь обычно к 3-4 неделе регулярного приема препарата и затем сохраняясь в течение длительного времени. Внезапное прекращение приема препарата не приводит к быстрому и значительному повышению АД (отсутствие синдрома отмены).

У пациентов с артериальной гипертензией рамиприл замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда и сосудистой стенки.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью рамиприл снижает ОПСС (уменьшение постнагрузки на сердце), увеличивает емкость венозного русла и снижает давление наполнения левого желудочка, что, соответственно, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце. У этих пациентов при приеме рамиприла наблюдается увеличение сердечного выброса, фракции выброса и улучшение переносимости физической нагрузки.

При диабетической и недиабетической нефропатии прием рамиприла замедляет скорость прогрессирования почечной недостаточности и время наступления терминальной стадии почечной недостаточности и, благодаря этому, уменьшает потребность в процедурах гемодиализа или трансплантации почки. При начальных стадиях диабетической или недиабетической нефропатии рамиприл уменьшает степень выраженности альбуминурии.

У пациентов с высоким риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы вследствие наличия сосудистых поражений (диагностированная ИБС), облитерирующие заболевания периферических артерий в анамнезе, инсульт в анамнезе) или сахарного диабета с не менее чем одним дополнительным фактором риска (микроальбуминурия, артериальная гипертензия, увеличение содержания общего холестерина, снижение содержания холестерина ЛПВП, курение) добавление рамиприла к стандартной терапии значительно снижает частоту развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин. Кроме этого, рамиприл снижает показатели общей смертности, а также потребность в процедурах реваскуляризации, замедляет возникновение или прогрессирование хронической сердечной недостаточности.

У *пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся в первые дни острого инфаркта миокарда* (2-9 сутки), при приеме рамиприла, начиная с 3 по 10 сутки острого инфаркта миокарда, снижается риск показателя смертности (на 27%), риск внезапной смерти (на 30%), риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности до тяжелой – III-IV функциональный класс по классификации NYHA резистентной к терапии (на 27%), вероятность последующей госпитализации из-за развития сердечной недостаточности (на 26%).

В общей популяции пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом, как с артериальной гипертензией, так и с нормальными показателями АД, рамиприл значительно снижает риск развития нефропатии и возникновения микроальбуминурии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо абсорбируется, время достижения C_{max} в плазме крови при пероральном приеме составляет 6-12 ч. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина.

Распределение

V_d составляет примерно 21 л/кг. Связывание с белками плазмы крови составляет примерно 97.5%. Препарат проникает через ГЭБ.

C_{ss} составляет 5-15 нг/мл и достигается через 7-8 дней постоянного приема амлодипина.

Выведение с грудным молоком неизвестно.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. 10% неизмененного вещества и 60% метаболитов выводится почками, 20% – через кишечник.

$T_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 35-50 ч, что соответствует назначению препарата 1 раз/сут. Общий клиренс – 0.43 л/ч/кг.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с печеночной недостаточностью и тяжелой хронической сердечной недостаточностью $T_{1/2}$ увеличивается до 56-60 ч.

У пациентов с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ из плазмы крови увеличивается до 60 ч. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью нарушения функции почек. В ходе гемодиализа амлодипин не удаляется.

У пациентов пожилого возраста T_{max} и C_{max} амлодипина практически не отличаются от таковых у более молодых пациентов. У пациентов пожилого возраста, страдающих хронической сердечной недостаточностью, отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$ до 65 ч.

Рамиприл

Всасывание и распределение

После приема внутрь рамиприл быстро всасывается из ЖКТ (50-60%). Прием пищи замедляет его абсорбцию, но не влияет на степень всасывания.

Биодоступность рамиприла после приема внутрь колеблется от 15% (для дозы 2.5 мг) до 28% (для дозы 5 мг). Биодоступность рамиприлата после приема внутрь 2.5 мг и 5 мг рамиприла составляет приблизительно 45% (по сравнению с его биодоступностью после в/в введения в тех же дозах).

После приема рамиприла внутрь C_{max} в плазме крови рамиприла и рамиприлата достигаются через 1 и 2-4 ч соответственно. Снижение концентрации рамиприлата в плазме крови происходит в несколько этапов: фаза распределения и выведения с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 3 ч, затем промежуточная фаза с $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 15 ч, и конечная фаза с очень низкой концентрацией рамиприлата в плазме крови и $T_{1/2}$ рамиприлата, составляющим приблизительно 4-5 дней. Эта конечная фаза обусловлена медленным высвобождением рамиприлата из прочной связи с рецепторами АПФ. Несмотря на продолжительную конечную фазу при однократном в течение суток приеме рамиприла внутрь в дозе 2.5 мг и более, C_{ss} рамиприлата достигается приблизительно через 4 дня лечения. При курсовом назначении препарата "эффективный" $T_{1/2}$ в зависимости от дозы составляет 13-17 ч.

Связывание с белками плазмы крови рамиприла составляет приблизительно 73%, рамиприлата – 56%.

После в/в введения V_d рамиприла и рамиприлата составляют приблизительно 90 и 500 л, соответственно.

Метаболизм

Рамиприл подвергается интенсивному пресистемному метаболизму/активации (главным образом, в печени путем гидролиза), в результате которого образуется его единственный активный метаболит рамиприлат, активность которого в отношении ингибирования АПФ примерно в 6 раз превышает активность рамиприла. Кроме этого, в результате метаболизма рамиприла образуется не обладающий фармакологической активностью дикетопиперазин, который затем подвергается конъюгации с глюкуроновой кислотой. Рамиприлат также глюкуронируется и метаболизируется до дикетопиперазиновой кислоты.

Выведение

После приема внутрь меченного радиоактивным изотопом рамиприла (10 мг) 39% радиоактивности выводится через кишечник и около 60% – почками. После в/в введения рамиприла 50-60% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприла и его метаболитов. После в/в введения рамиприлата около 70% дозы обнаруживается в моче в виде рамиприлата и его метаболитов, иначе говоря, при в/в введении рамиприла и рамиприлата значительная часть дозы выводится через кишечник с желчью, минуя почки (50% и 30% соответственно). После приема внутрь рамиприла в дозе 5 мг у пациентов с дренированием желчных протоков практически одинаковые количества рамиприла и его метаболитов выделяются почками и через кишечник в течение первых 24 ч после приема.

Приблизительно 80-90% метаболитов в моче и желчи были идентифицированы как рамиприлат и метаболиты рамиприлата. Рамиприла глюкуронид и рамиприла дикетопиперазин составляют приблизительно 10-20% от общего количества, а содержание в моче неизмененного рамиприла составляет приблизительно 2%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При нарушениях функции почек с КК менее 60 мл/мин выведение рамиприлата и его метаболитов почками замедляется. Это приводит к повышению концентрации рамиприлата в плазме крови, которая снижается медленнее, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При приеме рамиприла в высоких дозах (10 мг) нарушение функции печени приводит к замедлению пресистемного метаболизма рамиприла до активного рамиприлата и более медленному выведению рамиприлата.

У здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией после 2 недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг не наблюдается клинически значимого накопления рамиприла и рамиприлата.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью после 2 недель лечения рамиприлом в суточной дозе 5 мг отмечается 1.5-1.8-кратное увеличение концентраций рамиприлата в плазме крови и AUC.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65-76 лет) фармакокинетика рамиприла и рамиприлата существенно не отличается от таковой у молодых здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, соответствующих препарату Эгипрес®).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Эгипрес® назначают внутрь **взрослым** по 1 капсуле 1 раз/сут, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи.

Дозу препарата Эгипрес® подбирают после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией. Эгипрес® с фиксированными дозами активных компонентов не применяется для начальной терапии. Если пациентам необходима коррекция доз, то ее следует проводить только с помощью титрования доз активных компонентов при монотерапии. Только после этого возможно применение препарата Эгипрес® с фиксированными дозами активных компонентов в нижеприведенных комбинациях

При терапевтической необходимости доза препарата Эгипрес® может быть изменена на основании индивидуального титрования доз отдельных компонентов: 5 мг амлодипина + 5 мг рамиприла или 5 мг амлодипина + 10 мг рамиприла или 10 мг амлодипина + 5 мг рамиприла или 10 мг амлодипина + 10 мг рамиприла.

Максимальная суточная доза препарата Эгипрес® составляет 10 мг амлодипина + 10 мг рамиприла; превышение максимальной дозы не рекомендуется. Дозировки 10 мг амлодипина + 5 мг рамиприла (по амлодипину) и 5 мг амлодипина + 10 мг рамиприла (по рамиприлу) являются максимальными суточными дозами.

С осторожностью следует назначать препарат пациентам, получающим диуретики, вследствие риска нарушения водно-электролитного баланса. У этих пациентов следует контролировать функцию почек и содержание калия в крови.

У **пациентов пожилого возраста** и **пациентов с почечной недостаточностью** выведение амлодипина и рамиприла и его метаболитов замедлено. Поэтому у таких пациентов необходимо регулярно контролировать содержание креатинина и калия в плазме крови. Эгипрес® можно назначать пациентам с КК ≥ 60 мл/мин. При **КК<60 мл/мин,** а также пациентам с артериальной гипертензией, находящимся на **гемодиализе**, Эгипрес® рекомендуется назначать только если они получали рамиприл в дозе 2.5 мг или 5 мг как оптимальную поддерживающую дозу по ходу титрования индивидуальной дозы. Нет необходимости титрования индивидуальной дозы амлодипина у **пациентов с нарушением функции почек**. Эгипрес® противопоказан пациентам с **КК<20 мл/мин/1.73 м²** площади поверхности тела. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выраженности почечной недостаточности.

С осторожностью следует назначать Эгипрес® **пациентам с печеночной недостаточностью** из-за отсутствия рекомендаций по дозированию препарата у таких пациентов. Эгипрес® рекомендуется только пациентам, получавшим рамиприл в дозе 2.5 мг как оптимальную поддерживающую дозу по ходу титрования индивидуальной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций по классификации ВОЗ: очень часто – >1/10 (>10%); часто – >1/100, но <1/10 (>1%, но <10%); нечасто – >1/1000, но < 1/100 (>0.1%, но <1%); редко – >1/10 000, но <1/1000 (>0.01%, но < 0.1%); очень редко – <1/10 000 (< 0.01%).

Амлодипин

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – периферические отеки (лодыжек и стоп), ощущение сердцебиения; нечасто – чрезмерное снижение АД, ортостатическая гипотензия, васкулит; редко – развитие или усугубление сердечной недостаточности; очень редко – нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боли в грудной клетке, мигрень.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто – артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз; редко – миастения.

Со стороны нервной системы: часто – ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; нечасто – недомогание, обморок, повышенное потоотделение, астения, гипестезии, парестезии, периферическая невропатия, тремор, бессонница, лабильность настроения, необычные сновидения, нервозность, депрессия, тревога; редко – судороги, апатия; очень редко – атаксия, амнезия, зарегистрированы отдельные случаи экстрапирамидного синдрома.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в брюшной полости, тошнота; нечасто – рвота, изменения режима дефекации (включая запор, метеоризм), диспепсия, диарея, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда; редко – гиперплазия десен, повышение аппетита; очень редко – гастрит, панкреатит, гипербилирубинемия, желтуха (обычно холестатическая), повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопения, лейкопения.

Метаболические нарушения: очень редко – гипергликемия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – одышка, ринит, носовое кровотечение; очень редко – кашель.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия, импотенция; очень редко – дизурия, полиурия.

Аллергические реакции: нечасто – кожный зуд, сыпь; очень редко – ангионевротический отек, многоформная эритема, крапивница.

Со стороны органов чувств: нечасто – звон в ушах, нарушение зрения, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, извращение вкуса; очень редко – паросмия.

Дерматологические реакции: нечасто – алопеция; редко – дерматит; очень редко – ксеродермия, нарушение пигментации кожи.

Прочие: нечасто – гинекомастия, увеличение/снижение массы тела, озноб; очень редко – "холодный" пот.

Рамиприл

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; нечасто – "приливы" крови к коже лица, ишемия миокарда, включая развитие приступа стенокардии или инфаркт миокарда, тахикардия, аритмии (появление или усиление), ощущение сердцебиения, периферические отеки; редко – возникновение или усиление нарушений кровообращения на фоне стенозирующих сосудистых поражений, васкулит; частота не известна – синдром Рейно.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, ощущение "легкости" в голове; нечасто – головокружение, агевзия (утрата вкусовой чувствительности), дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности), парестезии (ощущение жжения); редко – тремор, нарушение равновесия; частота неизвестна – ишемия головного мозга, включая ишемический инсульт и преходящее нарушение мозгового кровообращения, нарушение психомоторных реакций, паросмия (нарушение восприятия запахов).

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушения зрения, включая нечеткость зрительного восприятия; редко – конъюнктивит.

Со стороны органа слуха: редко – нарушения слуха, звон в ушах.

Со стороны психики: нечасто – подавленное настроение, тревога, нервозность, двигательное беспокойство, нарушения сна, включая сонливость; редко – спутанность сознания; частота неизвестна – нарушение концентрации внимания.

Со стороны дыхательной системы: часто – сухой кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; нечасто – бронхоспазм, включая утяжеление течения бронхиальной астмы, заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: часто – воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; нечасто – панкреатит, в т.ч. и с летальным исходом (случаи панкреатита с летальным исходом при приеме ингибиторов АПФ наблюдались крайне редко), повышение активности ферментов поджелудочной железы в плазме крови, интестинальный ангионевротический отек, боли в животе, гастрит, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; редко – глоссит; частота неизвестна – афтозный стоматит (воспалительная реакция слизистой оболочки полости рта).

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто – повышение активности печеночных ферментов и содержания конъюгированного билирубина в плазме крови; редко – холестатическая желтуха, гепатоцеллюлярные поражения; частота неизвестна – острая печеночная недостаточность, холестатический или цитолитический гепатит (летальный исход наблюдался крайне редко).

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – нарушение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, увеличение выделения количества мочи, усиление ранее существовавшей протеинурии, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – преходящая импотенция за счет эректильной дисфункции, снижение либидо; частота неизвестна – гинекомастия.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – эозинофилия; редко – лейкопения, включая нейтропению и агранулоцитоз, уменьшение количества эритроцитов в периферической крови, снижение гемоглобина, тромбоцитопения; частота неизвестна – угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, в частности, макуло-папулезная; нечасто – ангионевротический отек, в т.ч. и с летальным исходом (отек гортани может вызвать обструкцию дыхательных путей, приводящую к летальному исходу), кожный зуд, гипергидроз (повышенное потоотделение); редко – эксфолиативный дерматит, крапивница, онихолизис; очень редко – реакции фотосенсибилизации; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, пемфигус, утяжеление течения псориаза, псориазоподобный дерматит, пемфигоидная или лихеноидная (лишаевидная) экзантема или энантема, алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечные судороги, миалгия; нечасто – артралгия.

Со стороны обмена веществ: часто – повышение содержания калия в крови; нечасто – анорексия, снижение аппетита; частота неизвестна – снижение концентрации натрия в крови, синдром неадекватной секреции АДГ.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – анафилактические или анафилактоидные реакции (при ингибировании АПФ увеличивается количество анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых), повышение титра антинуклеарных антител.

Общие нарушения: часто – боли в груди, чувство усталости; нечасто – повышение температуры тела; редко – астения (слабость).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Амлодипин

- повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.), шок (включая кардиогенный);
- обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка (например, клинически значимый стеноз аорты);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не определены).

Рамиприл

- повышенная чувствительность к рамиприлу, другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе (наследственный или идиопатический, а также связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ);
- артериальная гипотензия (систолическое АД <90 мм.рт.ст.) или состояния с нестабильными показателями гемодинамики;
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана, или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- острая стадия инфаркта миокарда у пациентов с такими заболеваниями как тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по NYHA), опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца, "легочное" сердце;
- первичный гиперальдостеронизм;
- гемодинамически значимый стеноз почечных артерий (двусторонний или односторонний в случае единственной почки);
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК<20 мл/мин/1.73 $м^2$);
- гемодиализ (опыт клинического применения недостаточен);
- нефропатия, лечение которой проводится ГКС, НПВС, иммуномодуляторами и/или другими цитотоксическими средствами (опыт клинического применения недостаточен);
- гемодиализ или гемофильтрация с применением некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью, таких как высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила (опасность развития реакций повышенной чувствительности);
- декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (опыт клинического применения недостаточен);
- аферез ЛПНП с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности);
- десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых – пчел, ос;
- одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский и подростковый возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен);

Амлодипин+рамиприл

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- почечная недостаточность: (КК<20 мл/мин/1.73 $м^2$);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (опыт клинического применения недостаточен).

С осторожностью применять комбинацию амлодипин+рамиприл при следующих заболеваниях и состояниях:

- атеросклеротические поражения коронарных и церебральных артерий (опасность чрезмерного снижения АД);
- повышение активности РААС, при котором при ингибировании АПФ имеется риск резкого снижения АД с ухудшением функции почек;
- выраженная, особенно злокачественная артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность, особенно тяжелая или по поводу которой принимаются другие лекарственные средства с антигипертензивным действием;
- гемодинамически значимый односторонний стеноз почечной артерии (при наличии обеих почек);
- предшествующий прием диуретиков;
- нарушения водно-электролитного баланса, уменьшение ОЦК (в т.ч. на фоне приема диуретиков, бессолевой диеты, диареи, рвоты, обильного потоотделения);
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен (при двойной блокаде РААС повышается риск резкого снижения АД, гиперкалиемии и ухудшения функции почек);
- нарушения функции печени (недостаточность опыта применения): возможно как усиление, так и ослабление эффектов рамиприла; при наличии у пациентов цирроза печени с асцитом и отеками возможна значительная активация РААС;
- нарушение функции почек (КК > 20 мл/мин);
- состояние после трансплантации почек;
- системные заболевания соединительной ткани, в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия, сопутствующая терапия препаратами, способными вызвать изменения в картине периферической крови (в т.ч. аллопуринолом, прокаинамидом) – возможно угнетение костномозгового кроветворения, развитие нейтропении или агранулоцитоза;
- сахарный диабет – риск развития гиперкалиемии;
- пожилой возраст – риск усиления антигипертензивного действия;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA;
- аортальный стеноз;
- СССУ;
- митральный стеноз;
- артериальная гипотензия;
- единственная функционирующая почка;
- реноваскулярная гипертензия;
- одновременное применение дантролена, эстрамустина, калийсберегающих диуретиков и препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли, препаратов лития;
- хирургическое вмешательство/общая анестезия;
- проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран (например, AN69®).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан для применения при беременности т.к. рамиприл может оказать неблагоприятное воздействие на плод: нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигогидрамнион, контрактура конечностей, деформация костей черепа, гипоплазия легких. Перед началом приема препарата у женщин детородного возраста следует исключить беременность.

Если женщина планирует беременность, то лечение препаратом должно быть прекращено. В случае наступления беременности во время лечения препаратом следует как можно скорее прекратить его прием и перевести пациентку на прием других препаратов, при применении которых риск для ребенка будет наименьшим.

При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. Неизвестно, выделяются ли амлодипин и рамиприл с грудным молоком у человека.

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, наблюдались обратимые биохимические изменения в головках сперматозоидов. Клинические данные недостаточны для оценки потенциального эффекта амлодипина на фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особые указания, относящиеся к рамиприлу и амлодипину, применимы к препарату Эгипрес®.

Особые указания, относящиеся к приему амлодипина

При лечении артериальной гипертензии амлодипин можно сочетать с приемом тиазидных диуретиков, альфа- и бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, нитратов пролонгированного действия, сублингвальным нитроглицерином, НПВС, антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

При лечении стенокардии амлодипин можно назначать в комбинации с другими антиангинальными средствами, в т.ч. у пациентов, рефрактерных к лечению нитратами и/или бета-адреноблокаторами в адекватных дозах.

Амлодипин не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться при лечении пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Амлодипин может быть применен и в тех случаях, когда пациент предрасположен к вазоспазму/вазоконстрикции.

Пациентам с малой массой тела, невысокого роста и пациентам с выраженным нарушением функций печени может потребоваться меньшая доза.

Во время лечения необходим контроль массы тела и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Особые указания, относящиеся к приему рамиприла

Перед началом лечения рамиприлом необходимо устранить гипонатриемию и гиповолемию. Пациентам, ранее принимавшим диуретики, необходимо их отменить или, по крайней мере, снизить их дозу за 2-3 дня до начала приема рамиприла (в этом случае следует регулярно контролировать состояние пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможностью развития у них декомпенсации при увеличении ОЦК).

После приема первой дозы препарата, а также при увеличении его дозы и/или дозы диуретиков (особенно "петлевых"), необходимо обеспечить регулярное медицинское наблюдение за пациентом в течение не менее 8 ч для своевременного принятия соответствующих мер в случае чрезмерного снижения АД.

Если рамиприл используется впервые или в высокой дозе у пациентов с повышенной активностью РААС, то у них следует регулярно контролировать АД, особенно в начале лечения, т.к. у этих пациентов имеется повышенный риск чрезмерного снижения АД. При злокачественной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, особенно в острой стадии инфаркта миокарда, лечение с применением рамиприла следует начинать только в условиях стационара. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью прием препарата может привести к развитию выраженного снижения АД, которое в ряде случаев сопровождается олигурией или азотемией и редко – развитием острой почечной недостаточности.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов пожилого возраста, т.к. они могут быть особенно чувствительны к ингибиторам АПФ; в начальной фазе лечения рекомендуется контролировать показатели функции почек.

У пациентов, для которых снижение АД может представлять определенный риск (например, у пациентов с атеросклеротическим сужением коронарных или мозговых артерий), лечение должно начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Следует соблюдать осторожность при физической нагрузке и/или жаркой погоде из-за риска повышенного потоотделения и дегидратации с развитием артериальной гипотензии вследствие уменьшения ОЦК и снижения содержания натрия в крови.

Во время лечения не рекомендуется употреблять алкоголь.

Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения после стабилизации АД. В случае повторного возникновения выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или отменить препарат. У пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдались случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани. При возникновении отечности в области лица (губы, веки) или языка, либо нарушении глотания или дыхания, пациент должен немедленно прекратить прием препарата. Ангионевротический отек, локализующийся в области языка, глотки, или гортани (возможные симптомы: нарушение глотания или дыхания), может угрожать жизни и требует проведения неотложных мер по его купированию: п/к введение 0.3-0.5 мг или в/в капельное введение 0.1 мг эпинефрина (под контролем АД, ЧСС и ЭКГ) с последующим применением ГКС (в/в, в/м, или внутрь); также рекомендуется в/в введение антигистаминных средств (антагонистов гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов), а в случае недостаточности инактиваторов фермента C_1-эстеразы можно рассмотреть вопрос о необходимости введения в дополнение к эпинефрину ингибиторов фермента C_1-эстеразы. Пациент должен быть госпитализирован, и наблюдение за ним должно проводиться до полного купирования симптомов, но не менее 24 ч.

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдались случаи интестинального ангионевротического отека, который проявлялся болями в животе с тошнотой и рвотой или без них; в некоторых случаях одновременно наблюдался и ангионевротический отек лица. При появлении у пациента на фоне лечения ингибиторами АПФ вышеописанных симптомов следует при проведении дифференциального диагноза рассматривать и возможность развития у них интестинального ангионевротического отека.

Лечение, направленное на десенсибилизацию к яду насекомых (пчелы, осы), и одновременный прием ингибиторов АПФ могут инициировать анафилактические и анафилактоидные реакции (например, снижение АД, одышку, рвоту, аллергические кожные реакции), которые могут иногда быть опасными для жизни. На фоне лечения ингибиторами АПФ реакции повышенной чувствительности на яд насекомых (например, пчел, ос) развиваются быстрее и протекают тяжелее. Если необходимо проведение десенсибилизации к яду насекомых, то ингибитор АПФ должен быть временно заменен соответствующим лекарственным средством другого класса.

При применении ингибиторов АПФ были описаны опасные для жизни, быстро развивающиеся анафилактоидные реакции, иногда вплоть до развития шока во время проведения гемодиализа или плазмофильтрации с применением определенных высокопроточных мембран (например, полиакрилнитрильных мембран) (см. также инструкции производителей мембран). Необходимо избегать совместного использования рамиприла и такого рода мембран (например, для срочного гемодиализа или гемофильтрации). В данном случае предпочтительно применение других мембран или исключение приема ингибитора АПФ. Сходные реакции наблюдались при аферезе ЛПНП с применением декстрана сульфата. Поэтому данный метод не следует применять у пациентов, получающих ингибитор АПФ.

У пациентов с нарушениями функции печени реакция на лечение препаратами рамиприла может быть или усиленной или ослабленной. Кроме этого, у пациентов с тяжелым циррозом печени с отеками и/или асцитом возможна значительная активация РААС, поэтому при лечении этих пациентов следует соблюдать особую осторожность.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическое) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибитора АПФ. Применение ингибитора АПФ у пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству и/или общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, если используются средства для общей анестезии с гипотензивным действием. Это связано с блокированием образования ангиотензина II на фоне компенсаторного повышения активности ренина. В таком случае следует увеличить ОЦК. Рекомендуется прекратить прием ингибитора АПФ за 24 ч до хирургического вмешательства.

На основании результатов эпидемиологических исследований предполагается, что одно временный прием ингибиторов АПФ и инсулина, а также гипогликемических средств для приема внутрь может приводить к развитию гипогликемии. Наибольший риск развития наблюдается в течение первых недель комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с сахарным диабетом требуется регулярный контроль гликемии, особенно во время первого месяца терапии ингибиторами АПФ.

Рекомендуется вести тщательное наблюдение за новорожденными, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторами АПФ, для выявления артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств. У таких новорожденных имеется риск развития олигурии и неврологических расстройств, возможно, из-за снижения почечного и мозгового кровотока вследствие снижения АД, вызываемого ингибиторами АПФ.

На фоне терапии ингибиторами АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома.

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Рамиприл, как и другие ингибиторы АПФ, возможно оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с АГ негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Контроль лабораторных показателей до и во время лечения рамиприлом (до 1 раза в месяц в первые 3-6 мес лечения) включает:

- *контроль функции почек (определение содержания креатинина в сыворотке).* При лечении ингибиторами АПФ в первые недели лечения и в последующем рекомендуется проводить контроль функции почек. Особенно тщательный контроль требуется пациентам с сердечной недостаточностью, нарушением функции почек, после трансплантации почек, пациентам с реноваскулярными заболеваниями, включая пациентов с гемодинамически значимым односторонним стенозом почечной артерии при наличии двух почек (у таких пациентов даже незначительное повышение уровня сывороточного креатинина может быть показателем снижения функции почек);
- *контроль содержания электролитов.* Рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови. Особенно тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови требуется пациентам с нарушениями функции почек, значимыми нарушениями водно-электролитного баланса, хронической сердечной недостаточностью;
- *контроль гематологических показателей (содержание гемоглобина, количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула).* Рекомендуется контролировать показатели общего анализа крови для выявления возможной лейкопении. Более регулярный мониторинг рекомендуется в начале лечения и у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов с заболеваниями соединительной ткани или у пациентов, получающих одновременно другие лекарственные средства, способные изменять картину периферической крови. Контроль количества лейкоцитов необходим для раннего выявления лейкопении, что особенно важно у пациентов с повышенным риском ее развития, а также при первых признаках развития инфекции. При выявлении нейтропении (число нейтрофилов менее 2000/мкл) требуется прекращение лечения рамиприлом. При появлении симптомов, обусловленных лейкопенией (например, лихорадки, увеличения лимфатических узлов, тонзиллита), необходим срочный контроль картины периферической крови. В случае появления признаков кровоточивости (мельчайших петехий, красно-коричневых высыпаний на коже и слизистых оболочках) необходим также контроль числа тромбоцитов в периферической крови;
- *определение активности печеночных ферментов, концентрации билирубина в крови.* При появлении желтухи или значимого повышения активности печеночных ферментов лечение рамиприлом следует прекратить и обеспечить врачебное наблюдение за пациентом.

Использование в педиатрии

Не следует назначать препарат **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения рамиприла и амлодипина у данных групп пациентов как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом рекомендуется воздерживаться от управления транспортными средствами и от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно головокружение, особенно в начале лечения, и у пациентов, принимающих диуретические лекарственные средства, снижение концентрации внимания). После первой дозы, а также после значительного повышения дозы препарата не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с техническим оборудованием в течение нескольких часов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о передозировке препарата Эгипрес® отсутствует.

Амлодипин

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (существует вероятность появления выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), промывание желудка, придание возвышенного положения конечностям, активное поддержание функций сердечно-сосудистой системы, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль за ОЦК и диурезом. Для восстановления тонуса сосудов и АД, если нет противопоказаний, может оказаться полезным применение сосудосуживающих препаратов. Используют в/в введение глюконата кальция. Амлодипин в значительной степени связывается с белками сыворотки крови, поэтому гемодиализ малоэффективен.

Рамиприл

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация с развитием выраженного снижения АД, шока; брадикардия или рефлекторная тахикардия, водно-электролитные нарушения, острая почечная недостаточность, ступор.

Лечение: промывание желудка, назначение адсорбентов, натрия сульфата (по возможности, в течение первых 30 мин). В случае выраженного снижения АД пациента следует уложить, ноги приподнять, активно поддерживать функции сердечно-сосудистой системы; к терапии по восполнению ОЦК и восстановлению электролитного баланса дополнительно может быть добавлено введение агонистов α_1-адренорецепторов (норэпинефрин, допамин) и ангиотензинамида. В случае рефрактерной к медикаментозному лечению брадикардии может потребоваться установка временного искусственного водителя ритма. При передозировке необходимо мониторировать содержание креатинина и электролитов в сыворотке крови. Рамиприлат плохо выводится из крови с помощью гемодиализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Амлодипин

Можно ожидать, что ингибиторы ферментов микросомального окисления печени (эритромицин у молодых пациентов, дилтиазем у пожилых пациентов, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) будут повышать концентрацию амлодипина в плазме крови, усиливая риск побочных эффектов, а индукторы ферментов микросомального окисления печени – уменьшать. При одновременном применении амлодипина с циметидином фармакокинетика амлодипина не меняется.

В отличие от других блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), не было обнаружено клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) при совместном применении с НПВС, особенно с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и "петлевыми" диуретиками, верапамилом, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также повышение их антигипертензивного действия при совместном применении с альфа$_1$-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного эффекта обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

При совместном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют) возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Амлодипин не влияет in vitro на степень связывания с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Однократный прием алюминий/магний-содержащих антацидов не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг у больных эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

При одновременном применении амлодипина с дигоксином у здоровых добровольцев содержание дигоксина в сыворотке и его почечный клиренс не изменяются.

При однократном и повторном применении в дозе 10 мг амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику этанола.

Амлодипин не влияет на изменение протромбинового времени, вызванное варфарином. Амлодипин не вызывает значительных изменений фармакокинетики циклоспорина.

Одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

Нерекомендуемые комбинации

Одновременное применение дантролена (в/в введение), индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного) и ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем).

Рамиприл

Нерекомендуемые комбинации

При одновременном применении с солями калия, калийсберегающими диуретиками (например, амилоридом, триамтереном, спиронолактоном), с антагонистами рецепторов ангиотензина II, с триметопримом, такролимусом, циклоспорином возможно развитие гиперкалиемии (при данных комбинациях требуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

При одновременном применении с антигипертензивными средствами (особенно диуретиками) и другими препаратами, снижающими АД (нитратами, трициклическими антидепрессантами, средствами для общей и местной анестезии, этанолом, баклофеном, алфузозином, доксазозином, празозином, тамсулозином, теразозином) происходит потенцирование антигипертензивного эффекта. При комбинации с диуретиками следует контролировать содержание натрия в сыворотке крови.

При одновременном применении со снотворными, наркотическими и обезболивающими средствами возможно более выраженное снижение АД.

При одновременном применении с вазопрессорными симпатомиметиками (эпинефрином, изопротеренолом, добутамином, допамином) – уменьшение антигипертензивного действия рамиприла (требуется регулярный контроль АД).

При одновременном применении с аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, системными ГКС и другими средствами, которые могут влиять на гематологические показатели увеличивается риск развития лейкопении.

При одновременном применении с солями лития – повышение содержания лития в сыворотке и усиление кардио- и нейротоксического действия лития.

В связи с уменьшением инсулинорезистентности под влиянием рамиприла возможно усиление гипогликемического эффекта гипогликемических препаратов для приема внутрь (производные сульфонилмочевины, бигуаниды), инсулина, вплоть до развития гипогликемии.

При одновременном применении с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью (КК<60 мл/мин), а также с вилдаглиптином повышается частота развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

С НПВС (индометацин, ацетилсалициловая кислота) – возможно ослабление действия рамиприла, повышение риска нарушения функции почек и повышения содержания калия в сыворотке крови.

С гепарином – возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

С натрия хлоридом – уменьшение антигипертензивного действия рамиприла и снижение эффективности лечения симптомов хронической сердечной недостаточности.

С этанолом – усиление симптомов вазодилатации. Рамиприл может усиливать неблагоприятное воздействие этанола на организм.

С эстрогенами – уменьшение антигипертензивного действия рамиприла (задержка жидкости).

Десенсибилизирующая терапия при повышенной чувствительности к ядам насекомых – ингибиторы АПФ, включая рамиприл, увеличивают вероятность развития тяжелых анафилактических или анафилактоидных реакций на яды насекомых.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ЭГИСТРАЗОЛ (EGISTRAZOL)

ANASTROZOLE

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
NATCO PHARMA Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ANA 1" на одной стороне; на изломе – белого или почти белого цвета.

	1 таб.
анастрозол	1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый (макрогол 400, гипромеллоза, титана диоксид).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

☆ЭГИТРОМБ (EGITROMB®)

CLOPIDOGREL

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

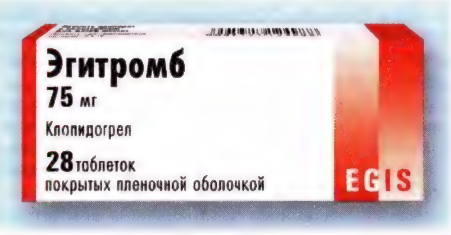
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "Е 181" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
клопидогрела гидросульфат	97.86 мг,
что соответствует содержанию клопидогрела	75 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза кремниевая микрокристаллическая – 198.2 мг (целлюлоза микрокристаллическая – 194.236 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 3.964 мг), гипролоза (с низкой степенью замещения (L-HPC B1)) – 12 мг, касторовое масло гидрогенизированное – 12 мг.

Состав оболочки: опадрай белый Y-I-7000 – 10 мг (гипромеллоза – 6.25 мг, титана диоксид – 3.125 мг, макрогол 400 – 0.625 мг).

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегантный препарат. Специфический и активный ингибитор агрегации тромбоцитов. Избирательно уменьшает связывание аденозина дифосфата (АДФ) с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов GPI IIb/IIIa под действием АДФ, ослабляя таким образом агрегацию тромбоцитов.

Уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, не влияет на активность фосфодиэстеразы (ФДЭ).

Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней). Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) развивается через 4-7 дней постоянного приема в дозе 50-100 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7-10 дней).

При наличии атеросклеротического поражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза независимо от локализации сосудистого процесса (цереброваскулярные, кардиоваскулярные или периферические поражения).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Клопидогрел быстро всасывается из ЖКТ после неоднократного приема по 75 мг/сут.

Биодоступность – высокая. Однако концентрация клопидогрела в плазме низкая и уже через 2 ч не достигает предела измерения (0.025 мкг/л).

Распределение

Связывание с белками плазмы – 98-94%.

Метаболизм

Метаболизируется в печени. Основной метаболит – неактивное производное карбоксиловой кислоты, T_{max} которого после повторного приема внутрь в дозе 75 мг достигается через 1 ч (C_{max} – около 3 мг/л).

Выведение

Выводится почками – 50% и через кишечник с каловыми массами – 46% (в течение 120 ч после введения).

$T_{1/2}$ основного метаболита после разового и повторного приема – 8 ч. Концентрации выделяемых почками метаболитов – 50%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрация основного метаболита в плазме после приема препарата в дозе 75 мг/сут ниже у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК 5-15 мл/мин) по сравнению с пациентами с почечной недостаточностью средней степени (КК от 30 до 60 мл/мин) и здоровыми лицами.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), ишемическим инсультом (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или окклюзионной болезнью периферических артерий;
- профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST при возможности проведения тромболитической терапии (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
- профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q), в т.ч. у пациентов, подвергающихся стентированию (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой);
- профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий у взрослых пациентов, имеющих, по крайней мере, один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать непрямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечений (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Взрослым и пациентам пожилого возраста Эгитромб назначают по 75 мг 1 раз/сут.

Лечение следует начинать в сроки от нескольких дней до 35 дней у пациентов *после инфаркта миокарда* и от 7 дней до 6 месяцев – у пациентов *после ишемического инсульта.*

При *остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без зубца Q)* прием препарата Эгитромб следует начинать с однократной нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать прием по 75 мг 1 раз/сут в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 75-325 мг/сут). Поскольку применение ацетилсалициловой кислоты в более высоких дозах связано с повышенным риском кровотечения, рекомендуется назначать ее в дозах не выше 100 мг. Данные клинических испытаний свидетельствуют о возможности применения препарата Эгитромб до 12 месяцев, а максимальный эффект терапии отмечается к 3 месяцу применения.

При *остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST* Эгитромб следует принимать в дозе 75 мг 1 раз/сут. Лечение следует начинать с нагрузочной дозы и сочетать с приемом ацетилсалициловой кислоты и тромболитиков или без тромболитиков. Эффективность терапии продолжительностью более 4 недель не изучалась.

При *фибрилляции предсердий* Эгитромб следует принимать 1 раз/сут в дозе 75 мг. В комбинации с препаратом Эгитромб следует начать и затем продолжать прием ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг/сут).

Пропуск приема очередной дозы

Если прошло менее 12 ч после пропуска очередной дозы, то следует немедленно принять пропущенную дозу препарата, следующие дозы необходимо принимать в обычное время.

Если прошло более 12 ч после пропуска приема очередной дозы, то необходимо принять следующую дозу в обычное время (не следует принимать двойную дозу).

Особые группы пациентов

Пациенты с генетически обусловленной сниженной активностью изофермента CYP2C19

Низкая активность изофермента CYP2C19 ассоциируется с уменьшением антиагрегантного действия клопидогрела. Применение препарата в более высоких дозах (600 мг – нагрузочная доза, затем 150 мг – 1 раз/сут) у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2C19 увеличивает антиагрегантное действие клопидогрела. Однако в настоящее время в клинических исследованиях, учитывающих клинические исходы, не установлен оптимальный режим дозирования клопидогрела для таких пациентов.

Пациентам пожилого возраста не требуется коррекции дозы.

Отсутствует опыт применения препарата у **детей**.

Опыт применения Эгитромба у **пациентов с нарушением функции почек** ограничен.

Опыт применения препарата у **пациентов с заболеваниями печени средней степени тяжести** (у которых могут возникать проявления геморрагического диатеза) ограничен.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кровотечение – наиболее частая реакция, чаще всего она встречается на протяжении первого месяца приема препарата. Случаи сильного кровотечения зарегистрированы у пациентов, принимающих клопидогрел одновременно с ацетилсалициловой кислотой или клопидогрел с ацетилсалициловой кислотой и гепарином.

Определение частоты побочных реакций: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000). В пределах каждого класса частоты нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения степени тяжести.

Со стороны свертывающей системы крови: часто – гематома.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – увеличение времени кровотечения и снижение числа тромбоцитов, лейкопения, нейтропения, эозинофилия; очень редко – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (1/200 000 пациентов, принимающих препарат), тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов $\leq 30 \times 10^9$/л), агранулоцитоз, гранулоцитопения, апластическая анемия/панцитопения, анемия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение, парестезия; редко – системное головокружение; очень редко – спутанность сознания, галлюцинации, расстройства вкусовых ощущений.

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечные кровотечения, диарея, боль в животе, диспепсия; нечасто – геморрагический инсульт, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, гастрит, тошнота, рвота, запор, вздутие кишечника; очень редко – панкреатит, колит (в т.ч. язвенный или лимфоцитарный колит), стоматит, острая печеночная недостаточность, гепатит, нарушения функциональных проб печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – васкулит, артериальная гипотензия.

Со стороны кожных покровов: нечасто – кожный зуд; очень редко – буллезный дерматит (многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), эритематозная сыпь, экзема, плоский лишай.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь; очень редко – крапивница, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, анафилактоидные реакции.

Со стороны органов дыхания: очень редко – бронхоспазм, интерстициальный пневмонит.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – артралгия, артрит, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – повышение содержания сывороточного креатинина, гломерулонефрит.

Прочие: очень редко – повышение температуры тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- активное кровотечение (пептическая язва или внутричерепное кровоизлияние);
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не доказаны);
- повышенная чувствительность к активному веществу или любому вспомогательному компоненту препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при умеренной печеночной недостаточности, хронической почечной недостаточности, при патологических состояниях, повышающих риск развития кровотечения (в т.ч. травма, операции), одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты, НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), варфарина, гепарина и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, низкой активности изофермента CYP2C19 (у таких пациентов при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах образуется меньше активного метаболита клопидогрела и слабее выражено его антиагрегантное действие, в связи с чем при применении клопидогрела в рекомендуемых дозах при остром коронарном синдроме или чрескожном коронарном вмешательстве возможна более высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с нормальной активностью изофермента CYP2C19).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные о применении препарата Эгитромб при беременности отсутствуют, поэтому не следует назначать клопидогрел при беременности.

Сведений о выделении клопидогрела с грудным молоком не имеется, поэтому применение препарата в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять препарат у пациентов, с повышенным риском кровотечения при травме, хирургическом вмешательстве, у пациентов, имеющих повреждения, склонные к кровотечению (особенно желудочно-кишечные и внутриглазные), а также у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, НПВС (в т.ч. ингибиторы ЦОГ-2), гепарин или ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. За пациентами необходимо тщательно наблюдать для выявления любых признаков кровотечения, в т.ч. скрытого, особенно на протяжении первых недель применения препарата и/или после инвазивных процедур на сердце или хирургических операций. Одновременное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется, т.к. возможно усиление кровотечения.

В период лечения необходимо контролировать показатели системы гемостаза (АЧТВ, число тромбоцитов, тесты функциональной активности тромбоцитов); регулярно исследовать функциональную активность печени.

В случае хирургических вмешательств, если антиагрегантное действие нежелательно, курс лечения следует прекратить за 7 дней до операции.

Пациентов следует предупредить о том, что поскольку остановка возникающего на фоне применения клопидогрела (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или без нее) кровотечения требует большего времени, они должны сообщать врачу о каждом случае необычного кровотечения. Пациенты должны также информировать врача о приеме препарата, если им предстоят оперативные вмешательства и до приема любого нового препарата.

После приема клопидогрела тромботическая тромбоцитопеническая пурпура обнаруживалась очень редко, иногда после кратковременного применения. Это состояние характеризуется тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией в сочетании с неврологическими признаками, нарушением функции почек или лихорадкой. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура – потенциально смертельное состояние, требующее немедленного лечения, в т.ч. с применением плазмафереза.

Из-за отсутствия данных клопидогрел нельзя рекомендовать при острых (менее 7 дней) ишемических инсультах.

Опыт применения клопидогрела у пациентов с нарушением функции почек ограничен, поэтому данной категории больных Эгитромб следует назначать с осторожностью.

При тяжелых нарушениях функции печени следует учитывать риск развития геморрагического диатеза. Опыт применения препарата у пациентов с умеренным нарушением функции печени ограничен, поэтому данной категории больных Эгитромб следует назначать с осторожностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не влияет или незначительно влияет на способность управления транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: возможно удлинение времени кровотечения, что может привести к осложнениям, связанным с кровотечением.

Лечение: при необходимости быстрого сокращения удлиненного времени кровотечения переливание тромбоцитов может устранить эффекты клопидогрела. Не обнаружено антидотов фармакологической активности клопидогрела.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты, гепарина, тромболитиков, непрямых антикоагулянтов, НПВС (в т.ч. ингибиторов ЦОГ-2), повышает риск развития кровотечений из ЖКТ, поэтому одновременное применение этих препаратов требует осторожности.

При одновременном применении клопидогрела с ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa следует соблюдать осторожность, т.к. у пациентов возрастает риск усиления кровотечения при травме или хирургическом вмешательстве.

Одновременное применение клопидогрела и варфарина не рекомендуется, т.к. при этом возможно усиление кровотечения.

Не обнаружено клинически значимого фармакодинамического взаимодействия в случаях одновременного применения клопидогрела с атенололом, нифедипином или сочетанием атенолола с нифедипином. Кроме того, фармакодинамическая активность клопидогрела существенно не изменялась при одновременном применении фенобарбитала, циметидина или эстрогенов.

Фармакокинетика дигоксина или теофиллина не изменялась при одновременном введении клопидогрела.

Антацидные препараты не влияют на всасывание клопидогрела.

Исследование печеночных микросом человека показало, что метаболит клопидогрела, относящийся к карбоновым кислотам, может подавлять активность изофермента CYP2C9. Это может повысить концентрации в плазме крови таких препаратов как фенитоин, толбутамид и НПВС, которые метаболизируются при участии изофермента CYP2C9. Применение фенитоина и толбутамида совместно с клопидогрелом является безопасным.

Т.к. клопидогрел метаболизируется до образования своего активного метаболита частично при помощи системы CYP2C19, использование препаратов, ингибирующих эту систему, может привести к снижению концентрации активного метаболита клопидогрела. Следует избегать одновременного применения с клопидогрелом сильных или умеренных ингибиторов изофермента CYP2C19 (например, омепразола). Если ингибиторы протоновой помпы необходимо применять одновременно с клопидогрелом, следует назначать препарат с наименьшим ингибированием изофермента CYP2C19, такой как пантопразол.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

ЭГЛОНИЛ® (EGLONYL®)

SULPIRIDE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №4, непрозрачные, белого или белого с желтовато-сероватым оттенком цвета; содержимое капсул – однородный порошок желтовато-белого цвета.

	1 капс.
сульпирид	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 66.92 мг, метилцеллюлоза – 580 мкг, тальк – 1.3 мг, магния стеарат – 1.2 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин – 98%, титана диоксид (E171) – 2%.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, с риской с одной стороны, гравировкой "SLP200" с другой стороны и фаской с двух сторон.

	1 таб.
сульпирид	200 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 53.36 мг, лактозы моногидрат – 23 мг, метилцеллюлоза – 2.64 мг, кремния диоксид коллоидный – 15 мг, тальк – 2 мг, магния стеарат – 4 мг.

12 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
12 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Раствор для в/м введения прозрачный, бесцветный или почти бесцветный, без запаха или почти без запаха.

	1 мл	**1 амп.**
сульпирид	50 мг	100 мг

Вспомогательные вещества: серная кислота – 14.36 мг, натрия хлорид – 9.5 мг, вода д/и – до 2 мл.

2 мл – ампулы с точкой разлома и двумя кольцами (6) – упаковки контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

ЭГОЛАНЗА (EGOLANZA®)

OLANZAPINE

зарегистрировано и произведено
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне и гравировкой "Е 402" – на другой, без или почти без запаха.

	1 таб.
оланзапина дигидрохлорида тригидрат	7.03 мг,
что соответствует содержанию оланзапина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 40.99 мг, лактозы моногидрат – 40.98 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 5 мг, кросповидон – 5 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.4 мг, краситель хинолиновый желтый – 14 мкг, опадрай Y-1-700 белый – 2.79 мг (гипромеллоза – 62.5%, титана диоксид – 31.25%, макрогол 400 – 6.25%).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "Е 403" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
оланзапина дигидрохлорида тригидрат	10.55 мг,
что соответствует содержанию оланзапина	7.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 61.48 мг, лактозы моногидрат – 61.47 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 7.5 мг, кросповидон – 7.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 1.9 мг, краситель хинолиновый желтый – 19 мкг, опадрай Y-1-700 белый – 3.78 мг (гипромеллоза – 62.5%, титана диоксид – 31.25%, макрогол 400 – 6.25%).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "Е 404" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
оланзапина дигидрохлорида тригидрат	14.06 мг,
что соответствует содержанию оланзапина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 81.97 мг, лактозы моногидрат – 81.97 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 10 мг, кросповидон – 10 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 2.4 мг, краситель хинолиновый желтый – 23 мкг, опадрай Y-1-700 белый – 4.68 мг (гипромеллоза – 62.5%, титана диоксид – 31.25%, макрогол 400 – 6.25%).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "Е 405" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
оланзапина дигидрохлорида тригидрат	21.09 мг,
что соответствует содержанию оланзапина	15 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 122.96 мг, лактозы моногидрат – 122.95 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 15 мг, кросповидон – 15 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3.1 мг, краситель хинолиновый желтый – 31 мкг, опадрай Y-1-700 белый – 6.27 мг (гипромеллоза – 62.5%, титана диоксид – 31.25%, макрогол 400 – 6.25%).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "Е 406" на одной стороне, без или почти без запаха.

	1 таб.
оланзапина дигидрохлорида тригидрат	28.12 мг,
что соответствует содержанию оланзапина	20 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 163.94 мг, лактозы моногидрат – 163.94 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 20 мг, кросповидон – 20 мг, магния стеарат – 4 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза – 3.8 мг, краситель хинолиновый желтый – 38 мкг, опадрай Y-1-700 белый – 7.66 мг (гипромеллоза – 62.5%, титана диоксид – 31.25%, макрогол 400 – 6.25%).

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (8) – пачки картонные.

Эголанза
10 мг
Оланзапин
28 таблеток покрытых пленочной оболочкой
10
EGIS

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем.

Обладает сродством с серотониновыми (5-$HT_{2A/C}$, $5HT_3$, $5HT_6$), допаминовыми (D_1, D_2, D_3, D_4, D_5), мускариновыми (M_{1-5}), адренергическими (α_1) и гистаминовыми (H_1) рецепторами.

Выявлен антагонизм к серотониновым (5HT), допаминовым и холинергическим рецепторам. Обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых $5HT_2$-рецепторов, в сравнении с допаминовыми D_2-рецепторами.

Селективно снижает возбудимость мезолимбических (А10) допаминергических нейронов, оказывает незначительное действие на стриатные (А9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Снижает условный защитный рефлекс в более низких дозах, чем дозы вызывающие каталепсию. Усиливает противотревожный эффект при проведении анксиолитического теста. Достоверно снижает продуктивную (в т.ч. бред, галлюцинации) и негативную симптоматику.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Оланзапин хорошо всасывается после приема внутрь. C_{max} после перорального приема достигается через 5-8 ч. Пища не влияет на всасывание препарата.

При приеме в диапазоне доз 1-20 мг концентрация в плазме изменяется линейно, пропорционально дозе.

При концентрации в плазме 7-1000 нг/мл связывание с белками – 93%; в основном с альбумином и альфа$_1$-кислым гликопротеином.

Метаболизм и выведение

Метаболизируется в печени путем конъюгации и окисления. Основной циркулирующий метаболит – 10-N-глюкуронид, не проникает через ГЭБ. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 участвуют в образовании N-дезметил и 2-гидроксиметил метаболитов оланзапина.

Основная фармакологическая активность препарата обусловлена оланзапином, активность его метаболитов выражена менее значительно.

Выводится почками – 57% (в основном в виде метаболитов).

У здоровых добровольцев после приема внутрь $T_{1/2}$ оланзапина составляет 33 ч (21-54 ч), а средний плазменный клиренс – 26 л/ч (12-47 л/ч). $T_{1/2}$ оланзапина может меняться в зависимости от возраста и пола, а также статуса курения: некурящие (клиренс – 18.6 л/ч, $T_{1/2}$ – 38.6 ч), курящие (клиренс – 27.7 л/ч, $T_{1/2}$ – 30.4 ч), женщины (клиренс – 18.9 л/ч, $T_{1/2}$ – 36.7 ч), мужчины (клиренс – 27.3 л/ч, $T_{1/2}$ – 32.3 ч), пациенты 65 лет и старше (клиренс – 17.5 л/ч, $T_{1/2}$ – 51,8 ч), пациенты до 65 лет (клиренс – 18.2 л/ч, $T_{1/2}$ – 33.8 ч).

Степень изменений $T_{1/2}$ и плазменного клиренса под влиянием каждого из указанных факторов значительно уступает степени индивидуальных различий этих показателей. Достоверных различий между средними значениями $T_{1/2}$ и плазменного клиренса оланзапина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и у лиц с нормальной функцией почек не установлено.

ПОКАЗАНИЯ

- шизофрения (обострение, поддерживающая и длительная противорецидивная терапия);
- биполярное аффективное расстройство (монотерапия или в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой): острые маниакальные или смешанные эпизоды с/без психотических проявлений и с/без быстрой смены фаз;
- рецидив биполярного расстройства и профилактика рецидивов биполярного расстройства (при эффективности препарата при лечении маниакальной фазы).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, однократно – 5-20 мг/сут.

При *шизофрении* у **взрослых** рекомендуемая начальная доза – 10 мг/сут.

При *острой мании, связанной с биполярными расстройствами*, у **взрослых** – 15 мг/сут (1 раз) в качестве монотерапии или 10 мг/сут (1 раз) в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой (поддерживающая терапия в той же дозе).

Профилактика рецидивов биполярного расстройства: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг/сут. Пациентам, ранее получавшим оланзапин для лечения маниакального эпизода, следует продолжать лечение в той же дозе для профилактики рецидива. При наличии нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода прием оланзапина следует продолжать (при необходимости уточняя дозу); при наличии клинических показаний следует дополнительно назначить препараты для устранения расстройств настроения.

При *лечении шизофрении, маниакального эпизода, а также для профилактики рецидивов биполярного расстройства,* суточную дозу можно впоследствии корректировать в пределах от 5 до 20 мг с учетом клинического состояния конкретного пациента. Коррекция дозы сверх значения, рекомендованного в качестве начальной дозы, рекомендуется только после тщательного клинического анализа, и должно, как правило, происходить с интервалами не менее 24 ч.

Перед прекращением приема оланзапина следует постепенно снижать дозу. Максимальная суточная доза оланзапина – 20 мг.

Более низкая начальная доза (5 мг/сут) не обязательна для всех пациентов, но возможна для **пациентов в возрасте 65 лет и старше** при наличии клинических показаний.

Для **пациентов с нарушениями функции печени/или почек** может потребоваться снижение начальной дозы (до 5 мг/сут). При **умеренной печеночной недостаточности (цирроз, класс А или В по Чайлд-Пью)** следует назначать начальную дозу 5 мг и повышать ее с осторожностью.

Женщинам следует назначать препарат в тех же дозах, что и мужчинам.

Курящим пациентам следует назначать препарат в тех же дозах, что и некурящим пациентам. При наличии более чем одного фактора, способного вызвать замедление метаболизма (женский пол, пожилой возраст, некурящие пациенты), следует рассмотреть необходимость снижения начальной дозы до 5 мг/сут. При необходимости возможно дальнейшее увеличение дозы с осторожностью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме препарата, приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (>1/10), часто (>1/100 и < 1/10), нечасто (>1/1000 и < 1/100), редко (>1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные сообщения).

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость; часто – головокружение, акатизия, паркинсонизм, астения, дискинезия; редко – судорожный синдром (чаще на фоне судорожного синдрома в анамнезе); очень редко – дистония (включая окулогирный криз) и позднюю дискинезию. Очень редко может развиться ЗНС. Клиническими проявлениями ЗНС являются повышение температуры, ригидность мышц, изменение психического состояния, нестабильность вегетативных функций (непостоянные уровни ЧСС и АД, тахикардия, потливость, сердечная аритмия). Дополнительными признаками могут быть повышение уровней креатинфосфокиназы, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При развитии у пациента симптомов и признаков ЗНС или появлении необъяснимой лихорадки без дополнительных клинических проявлений ЗНС следует отменить все антипсихотические средства, в т.ч. оланзапин.

При резкой отмене препарата очень редко отмечены такие симптомы, как повышенное потоотделение, бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – артериальная гипотензия (в т.ч. ортостатическая); нечасто – брадикардия с коллапсом или без; очень редко – увеличение интервала QT_c на ЭКГ, желудочковая тахикардия/фибрилляция и внезапная смерть; очень редко – тромбоэмболия (включая эмболию легочных артерий и тромбоз глубоких вен).

Со стороны пищеварительной системы: часто – транзиторные антихолинергические эффекты, в т.ч. запор и сухость слизистой оболочки полости рта, транзиторное, бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), особенно в начале терапии; редко – гепатит (в т.ч. гепатоклеточное, холестатическое или смешанное поражение печени); очень редко – панкреатит, повышение активности ЩФ и общего билирубина.

Со стороны обмена веществ: очень часто – увеличение массы тела; часто – повышение аппетита, гипертриглицеридемия; очень редко – гипергликемия и/или декомпенсация сахарного диабета, иногда проявляющаяся кетоацидозом или комой, включая летальный исход; гиперхолестеринемия, гипотермия.

Со стороны органов кроветворения: часто – эозинофилия; редко – лейкопения; очень редко – тромбоцитопения, нейтропения; в единичных случаях – асимптоматическая эозинофилия.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – рабдомиолиз.

Со стороны мочеполовой системы: очень редко – задержка мочи, приапизм.

Со стороны кожных покровов: нечасто – реакции фотосенсибилизации; очень редко – алопеция.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь; очень редко – анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, кожный зуд или крапивница.

Лабораторные показатели: очень часто – гиперпролактинемия, но клинические проявления (например, гинекомастия, галакторея и увеличение молочных желез) редко; у большинства пациентов уровень пролактина спонтанно нормализуется без отмены терапии. Нечасто – повышение активности КФК; в единичных случаях наблюдалось повышение концентрации глюкозы в плазме крови, триглицеридов, холестерина.

Прочие: часто – астения, периферические отеки; очень редко – синдром отмены.

У пожилых пациентов с деменцией зарегистрирована в исследованиях большая частота смертей и цереброваскулярных нарушений (инсульт, транзиторные ишемические атаки). Очень частыми у этой категории пациентов были нарушения походки и падения. Также часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

Среди пациентов с лекарственными (на фоне приема агонистов допамина) психозами на фоне болезни Паркинсона часто регистрировались ухудшение паркинсонической симптоматики и развитие галлюцинаций.

Есть данные о развитии нейтропении (4.1%) на фоне комбинированной терапии с вальпроевой кислотой у пациентов с биполярной манией. Одновременная терапия с вальпроевой кислотой или литием способствует увеличению частоты (более 10%) тремора, сухости слизистой оболочки полости рта, повышения аппетита или увеличение массы тела. Также регистрировались нарушения речи (от 1 до 10%).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- закрытоугольная глаукома;
- психозы и/или нарушения поведения связанные с деменцией;
- период лактации;
- детский возраст (до 18 лет из-за недостаточности клинических данных);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из компонентов препарата.

С *осторожностью*

Печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гиперплазия предстательной железы, эпилепсия, судорожный синдром в анамнезе, миелосупрессия (в т.ч. лейкопения, нейтропения), миелопролиферативные заболевания, гиперэозинофильный синдром, паралитическая кишечная непроходимость, беременность, кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания или другие состояния, предрасполагающие к артериальной гипотензии, врожденное увеличение интервала QT на ЭКГ (увеличение интервала QT_c на ЭКГ), или при наличии условий, потенциально способных вызвать увеличение интервала QT (например, одновременное назначение препаратов, удлиняющих интервал QT, застойная сердечная недостаточность, гипокалиемия, гипомагниемия), пожилой возраст, а также одновременный прием других лекарственных средств центрального действия; иммобилизация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Строго контролируемых клинических исследований безопасности применения оланзапина при беременности не проводилось. Применение возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери значительно превышает потенциальный риск для плода.

Оланзапин может выделяться с грудным молоком. Не рекомендуется кормление грудью на фоне терапии препаратом Эголанза.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время приема антипсихотических препаратов улучшение клинического состояния пациентов может произойти в течение нескольких дней или недель. На протяжении этого периода пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

Психоз и/или нарушения поведения, связанные с деменцией

Оланзапин не разрешен к применению для лечения психоза и/или нарушений поведения, связанных с деменцией, и этот препарат не рекомендуется применять у таких пациентов из-за повышенной смертности и риска нарушения мозгового кровообращения. При приеме оланзапина у пожилых пациентов с психозом на фоне деменции отмечались цереброваскулярные нарушения (инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая летальные исходы. Данные пациенты имели предшествующие факторы риска (цереброваскулярные нарушения (в анамнезе), транзиторные ишемические атаки, артериальную гипертензию, курение), а также сопутствующие заболевания и/или прием ЛС, по времени связанные с церебро-васкулярными нарушениями.

Применение оланзапина не рекомендуется для лечения психозов, связанных с приемом агонистов дофамина, у пациентов с болезнью Паркинсона.

Злокачественный нейролептический синдром

При лечении нейролептиками (в т.ч. оланзапином) может развиться ЗНС. Клиническими проявлениями ЗНС являются повышение температуры, ригидность мышц, изменение психического состояния, нестабильность вегетативных функций (непостоянные уровни частоты сердечных сокращений и артериального давления, тахикардия, потливость, сердечная аритмия). Дополнительными признаками могут быть повышение уровней КФК, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При развитии у пациента симптомов и признаков ЗНС или появлении необъяснимой лихорадки без дополнительных клинических проявлений ЗНС следует отменить все антипсихотические средства, в т.ч. оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Отмечается более высокая распространенность сахарного диабета у пациентов с шизофренией. Очень редко отмечались случаи гипергликемии, развития сахарного диабета или обострения ранее существовавшего сахарного диабета, кетоацидоза и диабетической комы. Не установлена причинная взаимосвязь между антипсихотическими лекарственными средствами и этими состояниями. Рекомендуется клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом или с факторами риска его развития.

Изменения уровня липидов

При изменении уровней липидов на фоне приема оланзапина следует назначать соответствующее лечение, особенно у пациентов с дислипидемией или факторами риска развития нарушений жирового обмена.

Антихолинергическая активность

Несмотря на то, что оланзапин in vitro имеет антихолинергическую активность, вследствие ограниченности клинического опыта применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями, рекомендуется осторожность при назначении этого препарата пациентам с гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и другими аналогичными состояниями.

Функция печени

Особая осторожность необходима при повышении активности печеночных трансаминаз, АЛТ и/или АСТ у пациентов с печеночной недостаточностью или получающих лечение потенциально гепатотоксичными лекарственными средствами. Требуется наблюдение за пациентом и, при необходимости, снижение дозы. При выявлении гепатита (в т.ч. гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного поражения печени) прием оланзапина следует прекратить.

Нейтропения

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов со снижением числа лейкоцитов в том числе нейтрофилов; с признаками угнетения или токсического нарушения функции костного мозга под воздействием лекарственных средств (в анамнезе); с угнетением функции костного мозга, обусловленного сопутствующим заболеванием, радио- или химиотерапией (в анамнезе); с гиперэозинофилией или миелопролиферативным заболеванием.

Нейтропения часто наблюдается при сочетанном применении оланзапина и вальпроата. Применение оланзапина у больных с клозапинзависимой нейтропенией или агранулоцитозом (в анамнезе) не сопровождалось рецидивами указанных нарушений.

Прекращение приема препарата

При резком прекращении приема оланзапина в очень редких случаях (<0.01%) были зарегистрированы острые симптомы, например, бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота.

Интервал QT

Как и в случае применения других антипсихотических препаратов, во время курса лечения оланзапином следует соблюдать осторожность, если этот препарат назначается одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT_c, особенно у пожилых пациентов, пациентов с синдромом врожденного удлинения QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией, гипомагнезиемией или удлинением QT в семейном анамнезе.

Следует избегать одновременного применения других нейролептиков или лекарственных средств, также удлиняющих интервал QT или вызывающих гипокалиемию.

Тромбоэмболия

Совпадение во времени приема оланзапина и тромбоэмболии вен зарегистрировано в редких случаях (менее 0.01%). Причинная связь симптомов тромбоэмболии вен и приемом оланзапина не установлена. Однако поскольку больные шизофренией часто имеют приобретенные факторы риска тромбоэмболии вен, следует выявлять все возможные факторы риска тромбоэмболии вен, например, неподвижность пациентов, и принимать профилактические меры.

Судорожные припадки

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе судорожные припадки или подвергающихся воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности. Судорожные припадки у пациентов, получающих оланзапин, наблюдаются редко. В большинстве этих случаев зарегистрированы судорожные припадки в анамнезе или факторы риска судорожных припадков.

Поздняя дискинезия

При развитии признаков поздней дискинезии рекомендуется снижение дозы или отмена оланзапина. Симптомы поздней дискинезии могут нарастать или манифестировать после отмены препарата.

Ортостатическая гипотензия

В клинических испытаниях оланзапина ортостатическая гипотензия нечасто наблюдалась у пожилых пациентов. Как и в случае приема других антипсихотических препаратов, рекомендуется периодически измерять АД пациентам старше 65 лет.

Использование в педиатрии

Оланзапин не рекомендуется применять при лечении детей и подростков. Исследования, проведенные у **пациентов в возрасте 13-17 лет**, выявили различные нежелательные реакции, в т.ч. увеличение массы тела, изменение параметров метаболизма и повышение уровня пролактина. Долгосрочные исходы этих явлений не были изучены и остаются неизвестными.

Лактоза

Этот препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактазы саами или глюкозо-галактозная мальабсорбции.

Дополнительная информация

Следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими препаратами центрального действия и этанолом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тахикардия, возбуждение/агрессивность, расстройство артикуляции, экстрапирамидные нарушения, угнетение сознания различной степени тяжести (от седативного эффекта до комы), делирий, судороги, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирация, повышение или снижение АД, аритмии, остановка сердца и дыхания.

Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза с благоприятным исходом (выживание) – 1500 мг.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическое лечение, поддержание функции дыхания. Не следует применять симпатомиметики (в т.ч. норадреналин, допамин), которые являются агонистами β-адренорецепторов (стимуляция этих рецепторов может усугублять снижение АД). Тщательное медицинское наблюдение и мониторирование следует продолжать до выздоровления пациента.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Индукторы или ингибиторы изофермента CYP1A2 могут изменять метаболизм оланзапина.

Индукторы изофермента CYP1A2: клиренс оланзапина повышается у курящих пациентов и при одновременном применении карбамазепина, что приводит к снижению концентрации оланзапина в плазме крови. Может потребоваться повышение дозы препарата.

Ингибиторы изофермента CYP1A2: флувоксамин значительно подавляет метаболизм оланзапина. Снижая клиренс оланзапина, повышает C_{max} оланзапина у некурящих женщин на 54% и на 77% – у курящих мужчин, AUC – на 52% и 108% соответственно, поэтому у пациентов принимающих флувоксамин или любой другой ингибитор изофермента CYP1A2 (например, ципрофлоксацин) следует рассмотреть возможность применения более низкой начальной дозы оланзапина.

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина на 50-60% и его следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор CYP2D6), а также однократный прием антацидных препаратов (алюминия или магния) или циметидина, не оказывали значительного влияния на фармакокинетику оланзапина.

Этанол не влиял на фармакокинетику оланзапина в равновесном состоянии, однако, прием этанола совместно с оланзапином может сопровождаться усилением фармакологических эффектов оланзапина (седативного действия).

Оланзапин незначительно подавляет процесс образования глюкуронида вальпроевой кислоты (основной путь метаболизма). Вальпроевая кислота незначительно влияет на метаболизм оланзапина. Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между оланзапином и вальпроевой кислотой маловероятно.

Необходима осторожность при применении оланзапина с препаратами, удлиняющими интервал QT_c (амитриптилином, хлорпромазином, дроперидолом, тиоридазином, пимозидом, хинидином, прокаинамидом, соталолом, эфедрином, адреналином, тербутатином, эритромицином, триметоприм/сульфаметоксазолом, кетоконазолом, флуконазолом и другими), нарушающими электролитный батане или тормозящими метаболизм оланзапина в печени.

Одновременное применение оланзапина и антипаркинсонических препаратов у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется.

Оланзапин проявляет антагонизм в отношении допамина и, теоретически, может подавлять действие леводопы и агонистов допамина.

Оланзапин не подавляет основные изоферменты CYP in vitro (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4), клинически значимое взаимодействие маловероятно.

Не обнаружено подавления метаболизма следующих активных веществ: трициклических антидепрессантов (представляющих в основном путь CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) или диазепама (CYP3A4 и 2C19).

Не выявлено взаимодействия при одновременном применении с литием или бипериденом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ЭГИС ЗАО
фармацевтический завод
Представительство в Москве
121108 Москва, Ивана Франко ул. 8
Тел.: (495) 363-39-66; Факс: (495) 789-66-31

☆ЭДАРБИ® (EDARBI)

AZILSARTAN MEDOXOMIL

зарегистрировано
TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTRE (EUROPE) Ltd. (Великобритания)
произведено
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY Limited (Япония)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ASL" на одной стороне и "20" на другой.

	1 таб.
азилсартана медоксомил калия	21.34 мг,
что соответствует содержанию азилсартана медоксомила	20 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 47.815 мг, фумаровая кислота – 1 мг, натрия гидроксид – 0.345 мг, гипролоза – 2.7 мг, кроскармеллоза натрия – 6.9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 9 мг, магния стеарат – 0.9 мг.

14 шт. – блистеры алюминиевые (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (7) – пачки картонные.

Таблетки от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ASL" на одной стороне и "40" на другой.

	1 таб.
азилсартана медоксомил калия	42.68 мг,
что соответствует содержанию азилсартана медоксомила	40 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 95.63 мг, фумаровая кислота – 2 мг, натрия гидроксид – 0.69 мг, гипролоза – 5.4 мг, кроскармеллоза натрия – 13.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 18 мг, магния стеарат – 1.8 мг.

14 шт. – блистеры алюминиевые (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (7) – пачки картонные.

Таблетки от белого до почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ASL" на одной стороне и "80" на другой.

	1 таб.
азилсартана медоксомил калия	85.36 мг,
что соответствует содержанию азилсартана медоксомила	80 мг

Вспомогательные вещества: маннитол – 191.26 мг, фумаровая кислота – 4 мг, натрия гидроксид – 1.38 мг, гипролоза – 10.8 мг, кроскармеллоза натрия – 27.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 36 мг, магния стеарат – 3.6 мг.

14 шт. – блистеры алюминиевые (1) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (3) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (4) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры алюминиевые (7) – пачки картонные.

Takeda
Эдарби® 40 мг Таблетки
Азилсартана медоксомил
Для приема внутрь
28 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Специфический антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT_1). Азилсартана медоксомил является пролекарством. Быстро превращается в активную молекулу азилсартана, которая избирательно препятствует развитию эффектов ангиотензина II путем блокирования его связывания с рецепторами AT_1 в различных тканях. Ангиотензин II является первичным вазоактивным гормоном РААС с эффектами, включающими вазоконстрикцию, сердечную стимуляцию, стимуляцию синтеза и высвобождение альдостерона, и, как следствие, почечную реабсорбцию натрия.

Takeda
Эдарби® 80 мг Таблетки
Азилсартана медоксомил
Для приема внутрь
28 таблеток

Блокада рецепторов AT_1 ингибирует отрицательный регулирующий ответ ангиотензина II на секрецию ренина, но итоговое повышение в плазме активности ренина и уровня циркулирующего ангиотензина II не подавляет антигипертензивный эффект азилсартана.

Антигипертензивный эффект азилсартана медоксомила развивается в течение первых 2 недель применения с достижением максимального терапевтического эффекта через 4 недели. Снижение АД после приема внутрь однократной дозы обычно достигается в течение нескольких часов и сохраняется в течение 24 ч.

Синдром отмены после внезапного прекращения приема при длительной терапии (в течение 6 мес) препаратом Эдарби® не наблюдался.

Безопасность и эффективность применения препарата не зависят от возраста пациентов, но большая чувствительность к снижению АД у некоторых пациентов пожилого возраста не может быть исключена. Как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ, антигипертензивный эффект менее выражен у пациентов негроидной расы (обычно популяция с низкой активностью ренина в плазме крови). Одновременное применение Эдарби® 40 мг и 80 мг с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов (амлодипин) или тиазидными диуретиками (хлорталидон) приводит к дополнительному снижению АД по сравнению с терапией антигипертензивными средствами, применяемыми в монотерапии.

Влияние на процессы реполяризации

Оценка потенциала препарата Эдарби® увеличивать интервал QT/QT_c проводилась у здоровых добровольцев во время исследования QT/QT_c. При применении препарата Эдарби® в дозе 320 мг увеличения интервала QT/QT_c не отмечено. QT_c – корригированная (относительно ЧСС) величина интервала QT, относительная величина. Т.к. длительность интервала QT зависит от частоты сердечного ритма (удлиняясь при его замедлении), для оценки она должна быть скорригирована относительно ЧСС. Удлинение интервала QT отражает неоднородность процессов реполяризации миокарда желудочков, и расценивается как независимый показатель, указывающий на возможность появления фатальных нарушений ритма сердца.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила при приеме внутрь составляет примерно 60% по данным профиля концентраций в плазме крови. C_{max} азилсартана в плазме крови в среднем достигается в течение 1.5-3 ч после приема препарата внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность азилсартана.

Распределение

Фармакокинетика азилсартана медоксомила пропорциональна дозировке в диапазоне доз от 20 мг до 320 мг после однократного или многократного приема внутрь.

V_d азилсартана составляет около 16 л. Азилсартан связывается с белками плазмы крови (более 99%), преимущественно с альбуминами. Связь с белками плазмы крови сохраняется постоянной при концентрации азилсартана в плазме крови, значительно превышающей диапазон, достигаемый при приеме в рекомендуемых дозах. C_{ss} азилсартана достигается в течение 5 дней, его кумуляции в плазме крови при ежедневном применении 1 раз/сут не происходит.

Исследования на животных с радиоактивными метками показали, что количество азилсартана, проникающего через ГЭБ, минимально.

Метаболизм

После приема внутрь во время абсорбции из ЖКТ азилсартана медоксомил превращается в фармакологически активный метаболит азилсартан под действием фермента карбоксиметиленбутенолидазы в кишечнике и печени. Азилсартан метаболизируется до двух первичных метаболитов преимущественно в печени. Основной метаболит в плазме крови формируется О-деалкилированием и обозначается как метаболит М-II, второстепенный метаболит образовывается декарбоксилированием и обозначается как метаболит М-I. Значения AUC для этих метаболитов у человека составляет соответственно 50% и менее 1% по сравнению с азилсартаном. М-I и М-II не влияют на фармакологическую активность препарата Эдарби®. Основным ферментом, обеспечивающим метаболизм азилсартана, является изофермент CYP2C9.

Выведение

Азилсартан и его метаболиты выводятся из организма, как через кишечник, так и почками. Исследования показали, что после приема внутрь азилсартана медоксомила, около 55% (преимущественно в виде метаболита М-I) обнаруживается в кале и около 42% (15% – в виде азилсартана, 19% – в виде метаболита М-II) – в моче. $T_{1/2}$ азилсартана составляет около 11 ч, почечный клиренс – около 2.3 мл/мин.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетика азилсартана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучалась.

Фармакокинетика азилсартана у молодых пациентов (18-45 лет) и пациентов пожилого возраста (65-85 лет) значительно не отличается.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени AUC была увеличена на 30%, 25% и 95% соответственно. Увеличения AUC (5%) у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не наблюдалось. Клинические данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелой степенью или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствуют. Азилсартан не выводится из системного кровотока посредством гемодиализа.

Применение препарата Эдарби® более 5 дней у пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степенью тяжести печеночной недостаточности ведет к небольшому увеличению AUC (в 1.3-1.6 раз, соответственно). Фармакокинетика препарата Эдарби® у пациентов с тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности не изучалась.

Фармакокинетика азилсартана у мужчин и женщин значительно не отличается. Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется.

Фармакокинетика азилсартана в зависимости от расы пациентов значительно не отличается. Коррекции дозы в зависимости от расы не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

– эссенциальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи.

Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз/сут. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

В случае неадекватного контроля АД при применении препарата Эдарби® в качестве монотерапии возможно его одновременное применение с другими антигипертензивными препаратами, включая диуретики (хлорталидон и гидрохлоротиазид) и дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин).

Препарат Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациенту следует сообщить об этом врачу.

В случае пропуска приема очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®.

Не требуется коррекция начальной дозы препарата Эдарби® у **пациентов пожилого возраста**. Однако у пациентов в возрасте старше 75 лет доза 20 мг может рассматриваться как начальная (повышается риск развития артериальной гипотензии).

Не требуется коррекции режима дозирования у **пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести**. Нет клинического опыта применения Эдарби® у **пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени** и **терминальной стадией почечной недостаточности**, поэтому применять препарат у данной категории пациентов следует с осторожностью.

Из-за ограниченного опыта применения препарата Эдарби® у **пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести** рекомендуется начинать лечение с дозы 20 мг 1 раз/сут и проводить его под тщательным наблюдением. Не рекомендуется применение препарата у **пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени** по причине отсутствия клинического опыта.

Препарат Эдарби® следует назначать пациентам со снижением ОЦК и/или гипонатриемией (например, пациентам с длительной рвотой, диареей, или принимающим диуретики в больших дозах) только в условиях строгого медицинского контроля. Рекомендуется начинать лечение с дозировки 20 мг 1 раз/сут.

По причине отсутствия клинического опыта следует с осторожностью применять препарат Эдарби® у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA).

Не требуется коррекция дозы у пациентов негроидной расы. Как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II (AT_1) и ингибиторов АПФ, у пациентов негроидной расы наблюдается меньшее снижение АД по сравнению с остальной популяцией. В связи с этим для адекватного контроля АД у пациентов негроидной расы может потребоваться увеличение дозы препарата Эдарби® и комплексная терапия чаще, чем у других пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций определялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100; редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны нервной системы: часто – головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – выраженное снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея; нечасто – тошнота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечные спазмы.

Со стороны лабораторных и инструментальных исследований: часто – повышение активности КФК; нечасто – повышение концентрации креатинина, гиперурикемия.

Прочие: нечасто – повышенная утомляемость, периферические отеки.

Описание отдельных побочных реакций

При одновременном применении препарата Эдарби® с хлорталидоном частота побочных реакций – выраженное снижение АД и повышение концентрации креатинина – увеличивается по частоте встречаемости с нечастого до частого.

При одновременном применении препарата Эдарби® с амлодипином частота нежелательной реакции – периферические отеки – увеличивается с нечастого до частого, но встречается реже, чем при монотерапии амлодипином.

Редко наблюдается ангионевротический отек, включающий отек лица, губ и периорбитальный отек.

Также как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ, одновременное применение препарата Эдарби® с диуретиками (например, хлорталидоном) ведет к учащению случаев повышения концентрации креатинина. Увеличение концентрации креатинина при одновременном применении препарата Эдарби® с диуретиками связано с более выраженным снижением АД по сравнению с монотерапией препаратом Эдарби®. Большинство этих эффектов были кратковременными или не прогрессирующими, пока пациенты продолжали терапию. После отмены препарата большинство случаев увеличения концентрации креатинина, не проходивших во время лечения, были обратимыми. Концентрация креатинина у большинства пациентов возвращалась к значениям, находящимся на базовой линии, или значениям, находящимся близко к базовой линии.

При лечении препаратом Эдарби® наблюдалось небольшое увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (10.8 мкмоль/л) по сравнению с приемом плацебо (4.3 мкмоль/л).

Также как и при применении других ингибиторов РААС, при применении препарата Эдарби® в качестве монотерапии наблюдалось небольшое снижение гемоглобина и гематокрита (в среднем снижались на около 3 г/л и 1 об.%, соответственно).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или пациент отмечает другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, следует сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения);
- беременность;
- одновременный прием алискирена у пациентов с сахарным диабетом;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата.

С осторожностью следует применять препарат при тяжелой хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин); двустороннем стенозе почечных артерий и стенозе артерии единственной функционирующей почки; ишемической кардиомиопатии; ишемических цереброваскулярных заболеваниях; состоянии после трансплантации почки; состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в т.ч. рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с диуретиками в высоких дозах; первичном гиперальдостеронизме; гиперкалиемии; стенозе аортального и митрального клапанов; гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОКМП); у пациентов в возрасте старше 75 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность

В исследованиях на животных выявлено, что азилсартан и M-II проникают через плацентарный барьер.

У пациенток, планирующих беременность, следует начать терапию альтернативными антигипертензивными препаратами с установленным профилем безопасности для беременных. Сразу после подтверждения беременности следует прекратить прием препарата Эдарби® и, если это необходимо, начать курс лечения препаратами, разрешенными для применения при беременности.

У новорожденных, матери которых получали терапию препаратом Эдарби®, может развиться артериальная гипотензия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Период лактации

Отсутствуют сведения о способности азилсартана и/или его метаболитов проникать в грудное молоко. В исследованиях на животных выявлено, что азилсартан и M-II выделяются с молоком актирующих крыс.

По причине отсутствия опыта применения препарата Эдарби® у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется его применение у данной категории пациентов. Предпочтительно применение препаратов с наиболее изученным профилем безопасности, особенно в период ухода за новорожденным или недоношенным ребенком.

Фертильность

Данные о воздействии препарата Эдарби® на фертильность у человека отсутствуют. Доклинические исследования показали отсутствие эффекта на мужскую или женскую фертильность у крыс.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят в большой степени от активности РААС (например, у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA), тяжелой степенью почечной недостаточности или стенозом почечных артерий), лечение лекарственными средствами, действующими на РААС, такими как ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, связано с возможностью развития острой артериальной гипотензии, азотемии, олигурии или, редко, острой почечной недостаточности. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при применении Эдарби®.

Резкое снижение АД у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическими цереброваскулярными заболеваниями может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Данные о применении препарата Эдарби® у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствуют.

Данные о клиническом опыте применения препарата Эдарби® у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени отсутствуют, поэтому применение препарата у данной категории пациентов не рекомендуется.

У пациентов со сниженным ОЦК и/или с гипонатриемией (в результате рвоты, диареи, приема диуретиков в высоких дозах или соблюдения диеты с ограничением приема поваренной соли) может развиваться клинически значимая артериальная гипотензия после начала терапии препаратом Эдарби®. Гиповолемию следует скорректировать перед началом лечения препаратом Эдарби® или начать лечение с дозировки 20 мг.

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на РААС. В связи с этим препарат Эдарби® не рекомендуется назначать таким пациентам.

Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на РААС, показывает, что одновременное назначение препарата Эдарби® с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями солей, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в крови (например, гепарин), может привести к гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертензией. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом и/или у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями увеличивается риск развития гиперкалиемии, которая может быть фатальной. У таких пациентов рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

При применении препарата Эдарби® у пациентов с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией необходимо соблюдать осторожность.

Как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II, не рекомендуется одновременное применение препаратов лития и препарата Эдарби®.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На основании фармакодинамических свойств ожидается, что азилсартана медоксомил будет незначительно влиять на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Необходимо соблюдать осторожность, как и при применении любых антигипертензивных препаратов (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Опыт применения препарата Эдарби® у взрослых в дозах до 320 мг/сут на протяжении 7 дней показывает, что препарат хорошо переносится.

Симптомы: выраженное снижение АД, головокружение.

Лечение: при выраженном снижении АД следует перевести пациента в горизонтальное положение с низким изголовьем; рекомендуется проведение мероприятий по увеличению ОЦК и симптоматической терапии. Гемодиализ не эффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Было отмечено обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и проявление токсичности при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ и препаратов лития с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Поэтому одновременное применение азилсартана медоксомила в комбинации с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости применения данной комбинации рекомендуется регулярный контроль содержания лития в сыворотке крови.

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВС (например, селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут) и неселективных НПВС) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВС может возрастать риск нарушения функции почек и увеличения содержания калия в сыворотке крови. Поэтому в начале лечения пациентам рекомендуется регулярный прием достаточного количества жидкости и контроль функции почек.

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей солей, содержащих калий и других лекарственных средств (например, гепарина) с азилсартана медоксомилом может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови. Пациентам во время комбинированной терапии следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Двойная блокада РААС антагонистами рецепторов ангиотензина II, ингибиторами АПФ или алискиреном связана с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии, и нарушением функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией.

Не наблюдалось фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении азилсартана медоксомила или азилсартана с амлодипином, антацидными препаратами (магния и алюминия гидроксидом), хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибенкламидом, кетоконазолом, метформином и варфарином.

Азилсартана медоксомил превращается в фармакологически активный метаболит азилсартан во время абсорбции из ЖКТ под действием фермента карбоксиметиленбутенолидазы в кишечнике и печени. Исследования in vitro показали, что взаимодействия, основанные на ингибировании ферментов, являются маловероятными.

Антигипертензивный эффект от терапии азилсартана медоксомилом может быть усилен при комбинированном применении с другими антигипертензивными средствами, включая диуретики (хлорталидон и гидрохлоротиазид) и дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в оригинальной упаковке для защиты от света и влаги, в недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

ЭДНИТ® (EDNYT®)

ENALAPRIL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с риской на одной стороне и маркировкой "ED2.5" – на другой.

	1 таб.
эналаприла малеат	2.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, повидон, тальк, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с риской на одной стороне и маркировкой "ED5" – на другой.

	1 таб.
эналаприла малеат	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, повидон, тальк, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с риской на одной стороне и маркировкой "ED10" – на другой.

	1 таб.
эналаприла малеат	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, повидон, тальк, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с риской на одной стороне и маркировкой "ED20" – на другой.

	1 таб.
эналаприла малеат	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, повидон, тальк, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

☆ЭКВАТОР® (EKVATOR®)

LISINOPRIL, AMLODIPINE

зарегистрировано
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)
или ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, с фаской, с риской на одной стороне и с гравировкой "A+L" – на другой.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	10.88 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	10 мг
амлодипина безилат	6.94 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат – 1 мг, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А) – 4 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 90.54 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 12) – 86.64 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "CF2" на одной стороне.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	21.76 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	20 мг
амлодипина безилат	6.94 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 181.08 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 12) – 173.28 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 8 мг, магния стеарат – 2 мг.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

EKVATOR
ЭКВАТОР®
5 мг+10 мг
амлодипин + лизиноприл
30 таблеток
30

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий лизиноприл и амлодипин.

Лизиноприл – ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает ОПСС, АД, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевую РААС.

При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.

При резкой отмене препарата не отмечено выраженного повышения АД. Несмотря на первичный эффект, проявляющийся в воздействии на РААС, эффективен и при артериальной гипертензии с низкой активностью ренина.

Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у больных сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Начало действия – через 1 ч после приема внутрь. Максимальный антигипертензивный эффект определяется через 6 ч и сохраняется в течение 24 ч. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 мес.

Амлодипин – блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина. Оказывает антиангинальное и антигипертензивное действие. Блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванный курением).

У больных стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие стенокардии и ишемической депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительный дозозависимый антигипертензивный эффект. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении больного лежа и стоя). Ортостатическая гипотензия при назначении амлодипина встречается достаточно редко. Не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка.

Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения ЧСС, тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием.

При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии.

Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6-10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

Лизиноприл+Амлодипин

Сочетание лизиноприла с амлодипином в одном лекарственном препарате позволяет предупредить развитие возможных нежелательных эффектов, вызванных одним из действующих веществ. Так, блокатор кальциевых каналов, непосредственно расширяя артериолы, может приводить к задержке натрия и жидкости в организме, и, следовательно, может активизировать РААС. Ингибитор АПФ блокирует этот процесс.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Лизиноприл

Всасывание

После приема внутрь лизиноприл всасывается из ЖКТ, его абсорбция может варьировать от 6 до 60%. Биодоступность – 29%. Прием пищи не влияет на всасывание лизиноприла. C_{max} в плазме крови составляет 90 нг/мл и достигается через 6 ч.

Распределение

Почти не связывается с белками плазмы крови. Проницаемость через ГЭБ и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм

Лизиноприл не метаболизируется в организме.

Выведение

Выводится с мочой в неизмененном виде, $T_{1/2}$ – 12.6 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и AUC в 2 раза больше, чем у пациентов молодого возраста.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью абсорбция и клиренс лизиноприла снижены.

У пациентов с почечной недостаточностью концентрация лизиноприла в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови у здоровых добровольцев, причем отмечается увеличение времени достижения C_{max} в плазме крови и увеличение $T_{1/2}$.

Лизиноприл выводится из организма путем гемодиализа.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин медленно и почти полностью (90%) абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность амлодипина составляет 64%-80%. C_{max} в сыворотке крови наблюдается через 6-10 ч. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Распределение

Большая часть амлодипина, находящегося в крови (95%-98%), связывается с белками плазмы крови. C_{ss} достигаются после 7-8 дней терапии. Средний V_d составляет 20 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть амлодипина находится в тканях, а меньшая – в крови. Амлодипин проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта "первого прохождения". Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

Выведение

10% амлодипина выводится с мочой в неизмененном виде, 60% – в виде метаболитов; 20-25% – в виде метаболитов с желчью через кишечник. Выведение имеет двухфазный характер. $T_{1/2}$ конечной фазы 30-50 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

У пациентов с печеночной недостаточностью удлинение $T_{1/2}$ предполагает, что при длительном применении кумуляция амлодипина в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 ч).

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. При гемодиализе не удаляется.

Амлодипин и лизиноприл

Взаимодействие между действующими веществами, входящими в состав препарата, маловероятно. AUC, время достижения и величины C_{max} в плазме крови, $T_{1/2}$ не претерпевают изменений по сравнению с показателями каждого отдельно взятого действующего вещества. Прием пищи не влияет на всасываемость активных веществ.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

Рекомендуемая доза составляет 1 таб. 1 раз/сут. Максимальная суточная доза – 1 таб.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для определения оптимальной начальной и поддерживающей дозы для пациентов с почечной недостаточностью дозы необходимо титровать и определять в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин. Экватор® 10 мг/5 мг показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 10 мг и 5 мг соответственно. Экватор® 20 мг/5 мг показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 20 мг и 5 мг соответственно. Во время лечения препаратом Экватор® необходимо контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек прием препарата Экватор® следует прекратить и заменить его на лизиноприл и амлодипин в адекватных дозах.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Выведение амлодипина может быть замедлено у пациентов с нарушением функции печени. Четкие рекомендации по режиму дозирования в таких случаях не установлены, поэтому препарат Экватор® следует назначать с осторожностью пациентам с печеночной недостаточностью.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

В клинических исследованиях не было обнаружено связанных с возрастом изменений эффективности или профиля безопасности для амлодипина и лизиноприла. Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо определять режим дозирования в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин. Экватор® 10 мг/5 мг показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 10 мг и 5 мг соответственно. Экватор® 20 мг/5 мг показан только тем пациентам, у которых оптимальная поддерживающая доза лизиноприла и амлодипина титрована до 20 мг и 5 мг соответственно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота побочных реакций у пациентов, получавших комбинированный препарат, была не выше, чем у пациентов, получавших одно из действующих веществ. Побочные реакции соответствовали полученным ранее данным по амлодипину и/или лизиноприлу. Побочные реакции были легкими, транзиторными и редко требовали отмены лечения. Наиболее часто встречающимися побочными реакциями при приеме комбинации препаратов были: головная боль (8%), кашель (5%), головокружение (3%).

Частота побочных реакций приведена отдельно для лизиноприла и амлодипина.

Данные представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и со следующей частотой: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Лизиноприл

Со стороны системы кроветворения: очень редко – угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, анемия, лимфаденопатия.

Со стороны иммунной системы: очень редко – васкулит, положительный тест на антинуклеарные антитела.

Со стороны метаболизма и питания: очень редко – гипогликемия.

Психические расстройства: нечасто – изменение настроения, нарушения сна; редко – нарушение психики.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль, сонливость; нечасто – системное головокружение, парестезии, дисгевзия, судорожные подергивания мышц конечностей и губ; редко – спутанность сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; нечасто – инфаркт миокарда, нарушение AV-проводимости, брадикардия, тахикардия, учащенное сердцебиение, усугубление течения хронической сердечной недостаточности, боль в груди, нарушение мозгового кровообращения, синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы: часто – сухой кашель; нечасто – ринит; редко – одышка; очень редко – бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, синусит.

Со стороны пищеварительного тракта: часто – диарея, рвота; нечасто – боль в животе, тошнота, расстройство пищеварения; редко – сухость во рту; очень редко – панкреатит, интестинальный ангионевротический отек.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – печеночная недостаточность, холестатическая желтуха, гепатит.

Аллергические реакции: нечасто – аллергические реакции/ангионевротическийо отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани, кожная сыпь, кожный зуд, фотосенсибилизация; редко – псориаз, уртикарная сыпь, алопеция; очень редко – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, вульгарная пузырчатка, повышенное потоотделение, псевдолимфома кожи*.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия, миалгия, артрит.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нарушение функции почек; редко – острая почечная недостаточность, уремия; очень редко – олигурия/анурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – импотенция; редко – гинекомастия.

Общие реакции: нечасто – повышенная утомляемость, астения.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение активности печеночных ферментов; редко – снижение гемоглобина и гематокрита, эритропения, гипербилирубинемия, гипонатриемия.

Амлодипин

Со стороны системы кроветворения: очень редко – тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень редко – повышенная чувствительность.

Со стороны метаболизма и питания: очень редко – гипергликемия.

Психические расстройства: нечасто – бессонница, необычные сновидения, изменение настроения, повышенная возбудимость, депрессия, тревожность; редко – апатия, ажитация.

Со стороны нервной системы: часто – сонливость, головокружение, головная боль; нечасто – синкопе, тремор, парестезии, дисгевзия, гипестезии; редко – мигрень; очень редко – периферическая невропатия, атаксия, амнезия, паросмия.

Со стороны органа зрения: нечасто – расстройство зрения (диплопия, нарушение аккомодации), ксерофтальмия, конъюнктитвит, боль в глазах.

Со стороны органа слуха: нечасто – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – учащенное сердцебиение, гиперемия кожи; нечасто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; редко – усугубление течения хронической сердечной недостаточности; очень редко – инфаркт миокарда, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, аритмия, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – диспноэ, ринит, носовое кровотечение; очень редко – кашель.

Со стороны пищеварительного тракта: часто – боль в животе, тошнота; нечасто – рвота, диспепсия, запор или диарея, сухость во рту, анорексия, жажда; редко – повышение аппетита; очень редко – панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – холестаз, желтуха, гепатит.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь, кожный зуд, пурпура, ксеродермия; редко – дерматит; очень редко – ангионевротический отек, уртикарная сыпь, многоформная эритема, повышенное потоотделение, холодный пот, алопеция, изменение цвета кожи.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – расстройство мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, миалгия, судороги в мышцах, боль в спине, артроз; редко – миастения.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – импотенция, гинекомастия.

Общие реакции: часто – периферические отеки, повышенная утомляемость; нечасто – боль в груди, боль, недомогание, астения.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – увеличение или снижение массы тела; очень редко – повышение активности печеночных ферментов.

* Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, который может включать все или некоторые из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, позитивный тест на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- отек Квинке в анамнезе, в т.ч. на фоне применения ингибиторов АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- гемодинамически значимый стеноз аорты или митрального клапана;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- кардиогенный шок;
- нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала);
- сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда (в течение первых 28 дней);
- беременность;
- период лактации;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены препарата в данной возрастной группе);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к лизиноприлу и другим ингибиторам АПФ;
- повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина.

С *осторожностью* следует применять у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, при азотемии, первичном гиперальдостеронизме, при выраженных нарушениях функции почек, состоянием после трансплантации почки, гиперкалиемии, нарушениях функции печени, артериальной гипотензии, цереброваскулярных заболеваниях (в т.ч. при недостаточности мозгового кровообращения), ИБС, при коронарной недостаточности, СССУ (выраженная брадикардия, тахикардия), хронической сердечной недостаточности неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, при аортальном стенозе, митральном стенозе, остром инфаркте миокарде (и в течение 1 месяца после инфаркта миокарда), аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. при склеродермии, системной красной волчанке), при угнетении костномозгового кроветворения, сахарном диабете, диете с ограничением поваренной соли, при гиповолемических состояниях (в т. ч. в результате диареи, рвоты), у пациентов пожилого возраста, при гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности.

При диагностировании беременности прием препарата Экватор® следует немедленно прекратить.

Лизиноприл проникает через плацентарный барьер. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная гибель плода). Данных о негативном влиянии препарата на плод в случае применения в I триместре беременности нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена, поэтому его применение у этой категории пациентов противопоказано.

Лизиноприл может выделяться с грудным молоком. Отсутствуют данные, свидетельствующие о выделении амлодипина в грудное молоко. Однако известно, что другие блокаторы кальциевых каналов производные дигидропиридина экскретируются с грудным молоком. Применение препарата Экватор® в период лактации не рекомендуется. При необходимости применения препарата Экватор® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Артериальная гипотензия

Выраженное снижение АД с развитием клинических симптомов может наблюдаться у пациентов со сниженным ОЦК и/или содержанием натрия вследствие приема диуретиков, потери жидкости или по другим причинам, например, при обильном потоотделении, длительной рвоте и/или диарее. В случае артериальной гипотензии пациента следует уложить и восполнить потерю жидкости (в/в вливание 0.9% раствора натрия хлорида) при необходимости. Предпочтительно, чтобы восстановление потери жидкости и/или натрия было проведено до начала терапии Экватором. Необходимо мониторировать АД после приема начальной дозы. Особенно это касается пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, когда выраженное снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Аортальный и митральный стеноз

Как и все сосудорасширяющие препараты, Экватор® следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка и стенозом митрального клапана.

Нарушение функции почек

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженных проявлений реноваскулярных заболеваний наблюдали повышение содержания креатинина и мочевины в сыворотке крови, в большинстве случаев минимальное или транзиторное, более выраженное при одновременном приеме ингибиторов АПФ и диуретика. Это наиболее характерно для пациентов с заболеваниями почек в анамнезе.

Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо режим дозирования определять в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин, с одновременным мониторированием функции почек. В случае снижения функции почек прием препарата Экватор® следует прекратить и заменить его на монотерапию препаратами в адекватных дозах. Кроме того, может потребоваться снижение дозы или отмена диуретиков.

Ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых складок и/или гортани зарегистрирован у пациентов, принимавших ингибитор АПФ, включая лизиноприл. В этих случаях прием Экватора следует немедленно прекратить и за пациентом вести тщательное медицинское наблюдение до полного исчезновения симптомов. Отеки лица, губ и конечностей обычно проходят самостоятельно, тем не менее, для уменьшения выраженности симптомов следует применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. При выявлении отека языка, глотки или гортани, которые являются причиной обструкции дыхательных путей, необходимо срочно начать мероприятия неотложной помощи. К надлежащим мерам относятся: п/к введение 0.3-0.5 мг или медленное в/в введение 0.1 мг 0.1% раствора эпинефрина (адреналина), с последующим в/в введением ГКС и антигистаминных препаратов и одновременным наблюдением за жизненно важными функциями.

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, редко встречался интестинальный ангионевротический отек кишечника. Эти пациенты предъявляли жалобы на боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях предшествующего отека лица не наблюдали, и активность С-1 эстеразы была в пределах нормы. Интестинальный ангионевротический отек кишечника диагностирован по данным компьютерной томографии ЖКТ, или после ультразвукового исследования, или при хирургическом вмешательстве, симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. При проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует учитывать и интестинальный ангионевротический отек кишечника.

Анафилактические реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

У пациентов, которым проводился гемодиализ через полиакрилнитриловые мембраны (например, AN69) и которые одновременно получали ингибиторы АПФ, зарегистрированы случаи анафилактического шока, поэтому необходимо избегать такой комбинации. Пациентам рекомендуется применять либо другой вид диализной мембраны, либо гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Анафилактические реакции у пациентов во время афереза ЛПНП

Редко у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП декстрана сульфатом, развивались жизнеугрожающие анафилактические реакции. Такие реакции предотвращали путем отмены приема ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация осиным или пчелиным ядом

Иногда у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, при десенсибилизации ядом перепончатокрылых (например, ос или пчел) развивались анафилактические реакции. Таких жизнеугрожающих ситуаций можно избежать при своевременной отмене ингибиторов АПФ.

Гепатотоксичность

В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи или гепатита и перерастал в фульминантный некроз печени и в нескольких случаях привел к летальному исходу. Механизм этого синдрома неясен. У пациентов, получающих Экватор®, при развитии желтухи или повышении активности печеночных ферментов следует отменить Экватор® с последующим наблюдением за их состоянием.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ амлодипина удлинен. В настоящий момент рекомендации по режиму дозирования не разработаны, поэтому Экватор® следует назначать с осторожностью, предварительно оценив ожидаемую пользу и потенциальный риск лечения.

Гематологическая токсичность

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, зарегистрированы нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения встречается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ. Экватор® следует применять с особой осторожностью у пациентов с коллагенозом сосудов, при проведении иммуносупрессивной терапии, во время лечения аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в нескольких случаях не подверглись коррекции при антибиотикотерапии. Во время лечения препаратом Экватор® рекомендуется периодически контролировать уровень лейкоцитов у таких пациентов, а также предупредить их о необходимости сообщать о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Кашель

Во время применения ингибиторов АПФ часто регистрировали кашель. Как правило, кашель непродуктивный, постоянный и прекращался после отмены препарата. При дифференциальном диагнозе кашля следует учитывать и кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, которым проводится обширное оперативное вмешательство или во время общей анестезии препаратами, приводящими к артериальной гипотензии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного выброса ренина. Если развивается артериальная гипотензия, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением ОЦК.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста с нарушением функции почек следует провести коррекцию дозы препарата Экватор®.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, наблюдали повышение уровня сывороточного калия. Группу риска по развитию гиперкалиемии составляют пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, острой сердечной недостаточностью, дегидратацией, метаболическим ацидозом или при одновременном приеме калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок с калием, калийсодержащих заменителей соли или любых других медицинских препаратов, приводящих к повышению уровня калия в сыворотке крови (например, гепарина). При необходимости одновременного приема с вышеперечисленными препаратами следует контролировать концентрацию калия в сыворотке крови.

Пациентам со сниженной массой тела, пациентам невысокого роста и пациентам с выраженным нарушением функции печени может потребоваться уменьшение дозы.

Экватор® не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и липиды плазмы крови и может применяться при лечении больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Во время лечения необходим контроль массы тела и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применять препарат Экватор® необходимо с осторожностью (риск развития выраженного снижения АД и головокружения). Поэтому в начале лечения рекомендуется избегать управления транспортными средствами, работы с механизмами и выполнения другой работы, требующей повышенной концентрации внимания.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Амлодипин

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля, поддержание функции сердечно-сосудистой системы, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); с целью устранения последствий блокады кальциевых каналов – в/в введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

Лизиноприл

Симптомы: выраженное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, восполнение ОЦК – в/в введение плазмозамещающих растворов, симптоматическая терапия, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ОЦК, мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза. Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лизиноприл

Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, амилорид и триамтерен), пищевые добавки с калием, калийсодержащие заменители соли и другие медицинские препараты, способные повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин), могут привести к гиперкалиемии при сочетании с ингибиторами АПФ, особенно у пациентов с почечной недостаточностью и другими заболеваниями почек в анамнезе. При назначении лекарственного препарата, влияющего на концентрацию калия, одновременно с лизиноприлом следует контролировать концентрацию калия в сыворотке крови. Поэтому одновременное назначение должно быть тщательно обосновано и произведено с особой осторожностью и регулярным контролем как уровня калия в сыворотке крови, так и функции почек. Калийсберегающие диуретики можно принимать совместно с препаратом Экватор® только при условии медицинского контроля.

В случае назначения диуретика пациенту, получающему Экватор®, гипотензивный эффект, как правило, усиливается. Поэтому необходимо с особой осторожностью принимать Экватор® в сочетании с диуретиками. Лизиноприл смягчает калийуретический эффект диуретиков.

При одновременном применении других антигипертензивных препаратов возможно усиление гипотензивного эффекта препарата Экватор®.

При одновременном приеме с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами возможно более выраженное снижение АД.

При одновременном применении с ингибиторами АПФ, трициклическими антидепрессантами/антипсихотическими препаратами, средствами для общей анестезии, опиоидными анальгетиками возможно более выраженное снижение АД.

Этанол усиливает гипотензивный эффект препарата.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики или иммунодепрессанты (системные ГКС) могут повышать риск развития лейкопении при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Антациды и колестирамин при одновременном приеме с ингибиторами АПФ снижают биодоступность последних.

Симпатомиметики могут уменьшить гипотензивный эффект ингибиторов АПФ; необходимо проводить тщательный контроль достижения желаемого эффекта.

При одновременном приеме ингибиторов АПФ и гипогликемических лекарственных препаратов (инсулинов и гипогликемических средств для приема внутрь) возможно повышение вероятности снижения концентрации глюкозы в крови и риск гипогликемии. Наиболее часто этот феномен наблюдается во время первой недели комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

При длительном применении НПВС, включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах возможно снижение эффективности ингибиторов АПФ. Аддитивный эффект при приеме НПВС и ингибиторов АПФ проявляется повышением уровня калия в сыворотке крови и может привести к ухудшению функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. Очень редко возможно развитие острой почечной недостаточности, особенно у пожилых пациентов и пациентов в состоянии дегидратации.

Выведение лития может быть замедлено во время одновременного приема с ингибиторами АПФ и поэтому следует контролировать концентрацию лития в сыворотке крови в этот период. При совместном применении с препаратами лития возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (натрия ауротиомалат) в/в описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Амлодипин

Исследования среди пациентов пожилого возраста показали, что дилтиазем подавляет метаболизм амлодипина, вероятно, вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 (концентрация в плазме повышается практически на 50% и эффект амлодипина увеличивается). Нельзя исключить вероятность, что более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (т.е. кетоконазол, итраконазол, ритонавир) способны повышать концентрацию амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Одновременное применение следует проводить с осторожностью.

При одновременном применении с индукторами изофермента CYP3A4 – с противоэпилептическими средствами (например, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоином, фосфенитоином, примидоном), рифампицином, растительными препаратами, содержащими зверобой продырявленный – возможно снижение концентрации амлодипина в плазме крови. Показан клинический контроль с возможной коррекцией дозы амлодипина во время лечения с индукторами изофермента CYP3A4 и после их отмены. Одновременное применение следует проводить с осторожностью.

В качестве монотерапии амлодипин хорошо сочетался с тиазидными и "петлевыми" диуретиками, средствами для общей анестезии, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, длительно действующими нитратами, сублингвальным нитроглицерином, дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидными препаратами (алюминия гидроксид, магния гидроксид), симетиконом, циметидином, НПВС, антибиотиками и пероральными гипогликемическими препаратами.

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия блокаторов медленных кальциевых каналов при совместном применении с тиазидными и "петлевыми" диуретиками, верапамилом, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их антигипертензивного действия при совместном применении с альфа-адреноблокаторами, нейролептиками.

Однократный прием 100 мг силденафила у больных эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Противовирусные средства (ритонавир) увеличивают плазменные концентрации блокаторов медленных кальциевых каналов, в т.ч. амлодипина.

Нейролептики и изофлуран усиливают антигипертензивное действие производных дигидропиридина.

Амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетику этанола.

Препараты кальция могут уменьшить эффект блокаторов медленных кальциевых каналов.

При совместном применении амлодипина с препаратами лития возможно усиление проявления нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах). Амлодипин не вызывает значительных изменений фармакокинетики циклоспорина.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияние на действие варфарина (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

Возможно снижение антигипертензивного эффекта препарата Экватор® при одновременном применении с эстрогенами, симпатомиметиками.

Прокаинамид, хинидин и другие лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, могут способствовать его значительному удлинению.

В исследованиях in vitro амлодипин не влияет на связывание с белками крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Прием амлодипина с грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов это может привести к увеличению биодоступности амлодипина, в результате чего повышается его антигипертензивный эффект.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности препарата Экватор® 10 мг/5 мг – 3 года, препарата Экватор® 20 мг/5 мг – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ЭКВАТОР® (EKVATOR®)

LISINOPRIL, AMLODIPINE

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "CF3" на одной стороне.

	1 таб.
лизиноприла дигидрат	21.76 мг,
что соответствует содержанию лизиноприла	20 мг
амлодипина безилат	13.88 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 101, целлюлоза микрокристаллическая 12, карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ЭКВАТОР 10 мг+20 мг
амлодипин + лизиноприл
30 таблеток
30

ЭКЗИФИН® (EXIFINE)

TERBINAFINE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гладкой поверхностью с обеих сторон.

	1 таб.
тербинафина гидрохлорид	281.31 мг,
что соответствует содержанию тербинафина	250 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 47 мг, натрия крахмала гликолат (тип А) – 36.96 мг, крахмал прежелатинизированный – 25 мг, кремний коллоидный безводный – 3 мг, магния стеарат – 7 мг.

4 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (7) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

ЭКЗИФИН® (EXIFINE) для наружного применения

TERBINAFINE

зарегистрировано и произведено
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения 1%*** белого или почти белого цвета, однородный.

	1 г
тербинафина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: цетиловый спирт – 40 мг, стеариловый спирт – 40 мг, цетилпальмитат – 20 мг, бензиловый спирт – 10 мг, сорбитана стеарат – 19 мг, изопропилмиристат – 80 мг, натрия гидроксид – 2 мг, полисорбат 60 – 61 мг, вода очищенная – 718 мг.

10 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ЭКЗОДЕРИЛ® (EXODERIL®)

NAFTIFINE

зарегистрировано
SANDOZ GmbH (Австрия)
произведено
GLOBOPHARM Pharmazeutische Productions und Handels GmbH (Австрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Раствор для наружного применения 1%*** прозрачный, бесцветный или слегка желтого цвета, с запахом этанола.

	1 мл
нафтифина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 50 мг, этанол – 400 мг, вода очищенная – 475 мг.

10 мл – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковый препарат для наружного применения из группы аллиламинов. Механизм действия связан с ингибированием синтеза сквален-2,3-эпоксидазы, что приводит к снижению образования эргостерола, входящего в состав клеточной стенки гриба.

Экзодерил
нафтифин
лечение грибковой инфекции ногтей и кожи
1% раствор для наружного применения
10 мл
SANDOZ

Препарат *активен в отношении* дерматофитов Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum, дрожжевых (Candida spp., Pityrosporum), плесневых грибов (Aspergillus spp.) и других грибов (Sporotrix schenckii). В отношении дерматофитов и аспергилл нафтифин действует фунгицидно. В отношении дрожжевых грибов проявляет фунгицидную и фунгистатическую активность в зависимости от штамма микроорганизма. Препарат оказывает антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, которые могут вызывать вторичные бактериальные инфекции.

Препарат оказывает противовоспалительное действие, которое способствует быстрому исчезновению симптомов воспаления, особенно зуда.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Нафтифин быстро проникает в кожу, создавая устойчивые противогрибковые концентрации в разных ее слоях, возможно его местное применение 1 раз/сут.

ПОКАЗАНИЯ

- грибковые инфекции кожи и кожных складок (tinea corporis, tinea inguinalis), в т.ч. межпальцевые микозы (tinea manum, tinea pedum);
- грибковые инфекции ногтей (онихомикозы);
- кандидозы кожи;
- отрубевидный лишай;
- дерматомикозы (с сопутствующим зудом или без него).

Экзодерил® эффективен при лечении микозов, поражающих область кожи с гиперкератозом, а также в зоне роста волос.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Экзодерил® следует наносить на пораженную поверхность кожи и соседние с ней участки 1 раз/сут, после тщательной очистки и высушивания, захватывая приблизительно 1 см здорового участка кожи по краям зоны поражения.

Длительность лечения при *дерматомикозах* – 2-4 недели (при необходимости – до 8 недель), при *кандидозах* – 4 недели.

При *онихомикозах* перед первым применением раствора необходимо максимально удалить пораженную часть ногтя ножницами и пилкой для ногтей. Препарат следует применять 2 раза/сут, длительность лечения – до 6 мес.

Для *предупреждения рецидивов инфекции* следует проводить терапию в течение не менее 2 недель после клинического излечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: в отдельных случаях – сухость кожи, гиперемия, жжение.

Побочные эффекты обратимы и не требуют отмены терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность (безопасность и эффективность не определена);
- период лактации (безопасность и эффективность не определена);
- повышенная чувствительность к нафтифину или пропиленгликолю.

Противопоказано нанесение препарата на раневую поверхность.

С *осторожностью*: детский возраст (опыт клинического применения ограничен).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата Экзодерил® при беременности и в период лактации (безопасность и эффективность не определена).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат не предназначен для применения в офтальмологии. Следует избегать попадания препарата в глаза.

Не требуется специальных мер по уничтожению препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает отрицательного влияния на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не отмечено лекарственного взаимодействия препарата Экзодерил® с другими препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

ЭКЗОДЕРИЛ® (EXODERIL®) крем

NAFTIFINE

зарегистрировано
SANDOZ GmbH (Австрия)
произведено
MERCK KGaA & Co (Австрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Крем для наружного применения*** белого цвета, однородный или слегка зернистый, блестящий, со слабым характерным запахом.

	1 г
нафтифина гидрохлорид	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидроксид – 1.2 мг, бензиловый спирт – 10 мг, сорбитана стеарат – 19 мг, цетилпальмитат – 20 мг, цетиловый спирт – 40 мг, стеариловый спирт – 40 мг, полисорбат 60 – 61 мг, изопропилмиристат – 80 мг, вода очищенная – 718.8 мг.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Экзодерил®
нафтифин
лечение грибковой инфекции ногтей и кожи
1%
15 г
SANDOZ
Exoderil®
Экзодерил®
Нафтифин
15 г
Крем для наружного применения 1%
SANDOZ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковый препарат для наружного применения из группы аллиламинов. Механизм действия связан с ингибированием синтеза сквален-2,3-эпоксидазы, что приводит к снижению образования эргостерола, входящего в состав клеточной стенки гриба.

Препарат *активен в отношении* дерматофитов Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum, дрожжевых (Candida spp., Pityrosporum), плесневых грибов (Aspergillus spp.) и других грибов (Sporotrix schenckii). В отношении дерматофитов и аспергилл нафтифин действует фунгицидно. В отношении дрожжевых грибов проявляет фунгицидную и фунгистатическую активность в зависимости от штамма микроорганизма. Препарат оказывает антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, которые могут вызывать вторичные бактериальные инфекции.

Препарат оказывает противовоспалительное действие, которое способствует быстрому исчезновению симптомов воспаления, особенно зуда.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При наружном применении нафтифин хорошо проникает в различные слои кожи, достигая достаточных для осуществления противогрибкового действия концентраций.

После аппликации на кожу крема системной абсорбции подвергается лишь 6% действующего вещества.

Метаболизм и выведение

Всосавшееся количество частично подвергается метаболизму и выводится с мочой и с желчью. $T_{1/2}$ составляет 2-3 дня.

ПОКАЗАНИЯ

- грибковые инфекции кожи и кожных складок (tinea corporis, tinea inguinalis), в т.ч. межпальцевые микозы (tinea manum, tinea pedum);
- грибковые инфекции ногтей (онихомикозы);
- кандидозы кожи;
- отрубевидный лишай;
- дерматомикозы (с сопутствующим зудом или без него).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Экзодерил® следует наносить на пораженную поверхность кожи и соседние с ней участки 1 раз/сут, после тщательной очистки и высушивания, захватывая приблизительно 1 см здорового участка кожи по краям зоны поражения.

Длительность лечения при *дерматомикозах* – 2-4 недели (при необходимости – до 8 недель), при *кандидозах* – 4 недели.

При *онихомикозах* перед первым применением крема необходимо максимально удалить пораженную часть ногтя ножницами и пилкой для ногтей. Препарат следует применять 2 раза/сут, длительность лечения – до 6 мес.

Для *предупреждения рецидивов инфекции* следует проводить терапию в течение не менее 2 недель после клинического излечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: в отдельных случаях – сухость кожи, гиперемия, жжение.

Побочные эффекты обратимы и не требуют отмены терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- беременность (безопасность и эффективность не определена);
- период лактации (безопасность и эффективность не определена);
- повышенная чувствительность к нафтифину, бензиловому спирту или другим компонентам препарата.

С *осторожностью*: детский возраст (опыт клинического применения ограничен).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата Экзодерил® при беременности и в период лактации (безопасность и эффективность не определена).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат не предназначен для применения в офтальмологии. Следует избегать попадания препарата в глаза.

Не требуется специальных мер по уничтожению препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Препарат не оказывает отрицательного влияния на способность управлять транспортными средствами и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не отмечено лекарственного взаимодействия препарата Экзодерил® с другими препаратами.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНДОЗ
Представительство в России ЗАО "Сандоз"
123315 Москва, Ленинградский пр-т 72, корп. 3
Тел.: (495) 660-75-09; Факс: (495) 660-75-10

Указатель
международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

ЭКСЕЛОН® (EXELON®)

RIVASTIGMINE

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (Германия)
завершающие стадии производства и серийный выпуск
NOVARTIS PHARMA GmbH (Германия)
или NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) с подложкой бежевого цвета, двойным адгезивным слоем и прямоугольной защитной пленкой внахлест, с углублениями, круглая, с надпечаткой "AMCX" на подложке пластыря.

	1 ТТС	выделение в течение 24 ч
ривастигмин	9 мг	4.6 мг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол – 0.03 мг, сополимер метилметакрилата и бутилметакрилата – 6 мг, сополимер акриловой кислоты – 14.97 мг.

Состав клеящего слоя: сополимер силиконовый – 14.84 мг, диметикон (силиконовое масло 12.500 cSt) – 0.15 мг, D,L-α-токоферол – 0.015 мг.

Полимерные пленки: подложка из полиэтилентерефталата 23 мкм – 5 см², защитная фторполимерная полиэтилентерефталатная пленка 75 мкм – 10.13 см².

1 шт. – пакетики из многослойного ламината (3) – пачки картонные.
1 шт. – пакетики из многослойного ламината (7) – пачки картонные.
1 шт. – пакетики из многослойного ламината (30) – пачки картонные.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) с подложкой бежевого цвета, двойным адгезивным слоем и прямоугольной защитной пленкой внахлест, с углублениями, круглая, с надпечаткой "BHDI" на подложке пластыря.

	1 ТТС	выделение в течение 24 ч
ривастигмин	18 мг	9.5 мг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол – 0.06 мг, сополимер метилметакрилата и бутилметакрилата – 12 мг, сополимер акриловой кислоты – 29.94 мг.

Состав клеящего слоя: сополимер силиконовый – 29.67 мг, диметикон (силиконовое масло 12.500 cSt) – 0.3 мг, D,L-α-токоферол – 0.03 мг.

Полимерные пленки: подложка из полиэтилентерефталата 23 мкм – 10 см², защитная фторполимерная полиэтилентерефталатная пленка 75 мкм – 20.25 см².

1 шт. – пакетики из многослойного ламината (3) – пачки картонные.
1 шт. – пакетики из многослойного ламината (7) – пачки картонные.
1 шт. – пакетики из многослойного ламината (30) – пачки картонные.

Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) с подложкой бежевого цвета, двойным адгезивным слоем и прямоугольной защитной пленкой внахлест, с углублениями, круглая, с надпечаткой "CNFU" на подложке пластыря.

	1 ТТС	выделение в течение 24 ч
ривастигмин	27 мг	13.3 мг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол – 0.09 мг, сополимер метилметакрилата и бутилметакрилата – 18 мг, сополимер акриловой кислоты – 44.91 мг.

Состав клеящего слоя: сополимер силиконовый – 44.505 мг, диметикон (силиконовое масло 12.500 cSt) – 0.45 мг, D,L-α-токоферол – 0.045 мг.

Полимерные пленки: подложка из полиэтилентерефталата 23 мкм – 15 см², защитная фторполимерная полиэтилентерефталатная пленка 75 мкм – 29.16 см².

1 шт. – пакетики из многослойного ламината (7) – пачки картонные.
1 шт. – пакетики из многослойного ламината (30) – пачки картонные.

ЭКСИДЖАД (EXJADE®)

DEFERASIROX

зарегистрировано
NOVARTIS PHARMA AG (Швейцария)
произведено
NOVARTIS PHARMA STEIN AG (Швейцария)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки диспергируемые почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенным краем и оттиском "J 125/NVR".

	1 таб.
деферазирокс	125 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 0.9 мг, кросповидон – 85 мг, лактозы моногидрат (200 оснований) – 72.6 мг, лактозы моногидрат (сухой аэрозоль) – 63.3 мг, магния стеарат, натрия лаурилсульфат – 2.1 мг, повидон K30 – 12.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 63.3 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.

Таблетки диспергируемые почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенным краем и оттиском "J 250/NVR".

	1 таб.
деферазирокс	250 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 1.8 мг, кросповидон – 170 мг, лактозы моногидрат (200 оснований) – 145.2 мг, лактозы моногидрат (сухой аэрозоль) – 126.6 мг, магния стеарат, натрия лаурилсульфат – 4.2 мг, повидон K30 – 25.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 126.6 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.

Таблетки диспергируемые почти белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, со скошенным краем и оттиском "J 500/NVR".

	1 таб.
деферазирокс	500 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 3.6 мг, кросповидон – 340 мг, лактозы моногидрат (200 оснований) – 290.4 мг, лактозы моногидрат (сухой аэрозоль) – 253.2 мг, магния стеарат, натрия лаурилсульфат – 8.4 мг, повидон K30 – 51.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 253.2 мг.

7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (12) – пачки картонные.

⭑ЭЛАДОН® (ELADON)

FENSPIRIDE

зарегистрировано и произведено
ВЕРТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые; на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
фенспирида гидрохлорид	80 мг

Вспомогательные вещества: коллидон SR (поливинилацетат 80%, повидон 19%, натрия лаурилсульфат 0.8%, кремния диоксид 0.2%) – 120 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 95.5 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.5 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки: гипромеллоза – 4.5 мг, тальк – 1.764 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 1.746 мг, титана диоксид – 0.99 мг или сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (50%), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) (19.4%), тальк (19.6%),титана диоксид (11%) – 0.99 мг.

15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

ЭЛАДОН®
фенспирид
30 таблеток
таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
80 мг
ВЕРТЕКС

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовоспалительная и антибронхоконстрикторная активность фенспирида обусловлена уменьшением продукции ряда биологически активных веществ (цитокинов, особенно фактора некроза опухолей α (ФНО-α), производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), играющих важную роль в развитии воспаления и бронхоспазма.

Ингибирование фенспиридом метаболизма арахидоновой кислоты потенцируется его H_1-антигистаминным действием, т.к. гистамин стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и лейкотриенов. Фенспирид блокирует α-адренорецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением секреции бронхиальных желез. Таким образом, фенспирид уменьшает действие ряда факторов, которые способствуют гиперсекреции провоспалительных факторов, развитию воспаления и обструкции бронхов. Фенспирид также оказывает спазмолитическое действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь C_{max} в плазме крови достигается через 6 ч.

$T_{1/2}$ составляет 12 ч. Выводится преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

Заболевания верхних и нижних дыхательных путей:
- ринофарингит и ларингит;
- трахеобронхит;
- бронхит (на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее);
- бронхиальная астма (в составе комплексной терапии);
- респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше и гриппе;
- при инфекционных заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся кашлем, когда показана стандартная антибиотикотерапия.

Отит и синусит различной этиологии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают внутрь. **Взрослым** – по 1 таб. 2-3 раза/сут. Максимальная суточная доза составляет 240 мг.

Продолжительность лечения определяется врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота развития побочных эффектов, которые могут возникать во время терапии, приведена в следующей градации: очень часто – ≥1/10 (>10%); часто – от ≥1/100 до <1/10 (>1% и <10%); нечасто – от ≥1/1000 до <1/100 (>0.1% и <1%); редко – от ≥1/10000 до <1/1000 (>0.01% и <0.1%); очень редко – <1/10000 (<0.01%); неустановленной частоты – частота не может быть подсчитана по доступным данным.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – умеренная тахикардия, выраженность которой уменьшается при снижении дозы препарата.

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии; неустановленной частоты – диарея, рвота.

Со стороны ЦНС: редко – сонливость; неустановленной частоты – головокружение.

Со стороны кожных покровов: редко – эритема, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фиксированная пигментная эритема; неустановленной частоты – кожный зуд.

Прочие: неустановленной частоты – астения, повышенная усталость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к активному веществу и/или какому-либо из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Прием препарата во время беременности не рекомендуется.

Терапия фенспиридом не является основанием для прерывания наступившей беременности.

Клинические данные о фетотоксическом действии фенспирида или его способности вызывать пороки развития при приеме во время беременности отсутствуют.

Не следует применять Эладон® в период грудного вскармливания в связи с отсутствием данных о проникновении фенспирида в грудное молоко.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Эладон®на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами не проводилось. Пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии сонливости при приеме препарата Эладон®, особенно в начале терапии или при сочетании с приемом алкоголя, и должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами и при выполнении работ, требующих высокой скорости психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке препарата (отмечены случаи передозировки при приеме препарата в дозе более 2320 мг) следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Симптомы: сонливость или возбуждение, тошнота, рвота, синусовая тахикардия.

Лечение: промывание желудка, мониторинг ЭКГ. Поддержание жизненно важных функций организма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальных исследований по взаимодействию фенспирида с другими лекарственными средствами не проводилось. Из-за возможного усиления седативного эффекта при приеме блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов не рекомендуется применение препарата Эладон® в сочетании с лекарственными средствами, обладающими седативным действием, или совместно с алкоголем.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ВЕРТЕКС ЗАО
199106 Санкт-Петербург, 24 линия В.О., 27, лит. А
Тел./Факс: (812) 322-76-38

ЭЛАФРА (EHLAFRA)

LEFLUNOMIDE

зарегистрировано
S.C. ROMPHARM Company S.R.L. (Румыния)
произведено
HAUPT PHARMA MUNSTER GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
лефлуномид	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 80.0 мг, гипролоза низкозамещенная – 5.0 мг, винная кислота – 3.0 мг, натрия лаурилсульфат – 0.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

Состав пленочной оболочки: поливиниловый спирт – 1.3656 мг, титана диоксид – 0.9600 мг, тальк – 0.6000 мг, лецитин – 0.0600 мг, камедь ксантановая – 0.0144 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с односторонней риской.

	1 таб.
лефлуномид	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 160.0 мг, гипролоза низкозамещенная – 10.0 мг, винная кислота – 6.0 мг, натрия лаурилсульфат – 1.0 мг, магния стеарат – 3.0 мг.

Состав оболочки: поливиниловый спирт – 2.7312 мг, титана диоксид – 1.9200 мг, тальк – 1.2000 мг, лецитин – 0.1200 мг, камедь ксантановая – 0.0288 мг.

30 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

ЭЛАФРА
Лефлуномид
30 таблеток
10 мг
таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг
ЭЛАФРА
Лефлуномид
Для приема

ЭЛАФРА
Лефлуномид
30 таблеток
20 мг
таблетки покрытые пленочной оболочкой 20 мг
ЭЛАФРА
Лефлуномид
Для приема

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Элафра является базисным противоревматическим препаратом, модифицирующим течение болезни, с антипролиферативным действием. Активный метаболит лефлуномида – A771726 – ингибирует фермент дигидрооротатдегидрогеназу и обладает антипролиферативной активностью. A771726 in vitro тормозит вызванную митогенами пролиферацию и синтез ДНК Т-лимфоцитов. Антипролиферативная активность A771726 проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина, поскольку добавление в клеточную культуру уридина устраняет тормозящее действие метаболита A771726. С использованием радиоизотопных лигандов показано, что A771726 избирательно связывается с ферментом дигидрооротатдегидрогеназой, чем объясняется его свойство тормозить этот фермент и пролиферацию лимфоцитов на стадии G1. Одновременно A771726 тормозит экспрессию рецепторов к интерлейкину-2 и антигенов ядра Ki-67 и PCNA, связанных с клеточным циклом.

Терапевтическое действие лефлуномида было показано на нескольких экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний, включая ревматоидный артрит.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Абсорбция препарата составляет 82-95% и не зависит от приема пищи. Период достижения стабильной концентрации препарата в плазме крови составляет приблизительно 2 мес ежедневного приема, при условии, что в начале лечения не применяется ударная доза. Из-за длительного $T_{1/2}$ A771726 использовалась нагрузочная доза 100 мг в течение 3 дней. Это позволило быстро достигнуть равновесного состояния плазменной концентрации A771726.

Фармакокинетические параметры A771726 имеют линейную зависимость при применении в дозах от 5 мг до 25 мг. В этих исследованиях клинический эффект тесно связан с плазменной концентрацией A771726 и суточной дозой лефлуномида. При применении в дозе 20 мг/сут средние плазменные концентрации A771726 в равновесном состоянии имели значение 35 мкг/мл. Концентрация препарата в плазме крови при многократном приеме повышается в 33-35 раз по сравнению с однократным приемом.

В плазме A771726 быстро связывается с альбумином. Несвязанная фракция A771726 составляет 0.62%. Связывание A771726 более вариабельно и несколько снижается у больных ревматоидным артритом или хронической почечной недостаточностью.

Метаболизм и выведение

Лефлуномид быстро метаболизируется в кишечной стенке и печени до одного главного (A771726) метаболита и нескольких второстепенных метаболитов, включая 4-трифлуорометилаланин. Биотрансформация лефлуномида в A771726 и последующий метаболизм самого A771726 контролируются несколькими ферментами и происходят в микросомальных и других клеточных фракциях.

В плазме, моче и кале определяются следовые количества лефлуномида. Выведение A771726 медленное и характеризуется клиренсом 31 мл/ч. $T_{1/2}$ – около 2 недель.

ПОКАЗАНИЯ

– активная форма ревматоидного артрита.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки принимают внутрь, проглотывая целиком и запивая достаточным количеством жидкости. Прием пищи не влияет на всасывание лефлуномида.

Лечение лефлуномидом должно начинаться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ревматоидного артрита. Лечение лефлуномидом начинают с ударной дозы 100 мг в течение 3 дней.

Поддерживающая доза при *ревматоидном артрите* – 10-20 мг 1 раз/сут.

Терапевтический эффект обычно проявляется через 4-6 недель и может нарастать в дальнейшем до 4-6 мес.

Нет рекомендаций относительно дозирования препарата у **пациентов с почечной недостаточностью легкой степени**.

Не требуется коррекции дозы у **пациентов старше 65 лет**.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые побочные эффекты (1-10%): лейкопения; аллергические реакции; потеря аппетита, снижение массы тела (как правило, незначительное); усталость (слабость), головная боль, головокружение, парестезия; умеренное повышение АД; диарея, тошнота, рвота, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, боли в животе, повышение показателей печеночных проб; усиленное выпадение волос, экзема, сухость кожи, сыпь, зуд; тендовагинит, увеличение активности некоторых ферментов в крови (креатинфосфокиназы).

Нетипичные побочные эффекты (0.1-1%): уменьшение числа эритроцитов в крови, тромбоцитопения; снижение уровня калия в крови; беспокойство; нарушение вкусовых ощущений; крапивница; повышение концентрации липидов в крови (холестерин и триглицериды), снижение уровня фосфатов в крови.

Редкие побочные эффекты (0.01-0.1%): эозинофилия, лейкопения, панцитопения; резкое увеличение АД; нарушения функции печени в виде гепатита, холестаза, желтухи; сепсис (возможно с летальным исходом).

Очень редкие побочные эффекты (0.001% и менее): агранулоцитоз, тяжелые аллергические реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема, васкулит, периферическая невропатия, панкреатит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- печеночная недостаточность;
- тяжелые иммунодефицитные состояния (в т.ч. СПИД);
- выраженные нарушения функции костного мозга или анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения вследствие других причин (кроме ревматоидного артрита);
- тяжелые инфекции;
- умеренная или тяжелая почечная недостаточность;
- тяжелая гипопротеинемия (в т.ч. при нефротическом синдроме);
- беременность (необходимо исключить беременность перед началом лечения лефлуномидом);
- грудное вскармливание;
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- гиперчувствительность к компонентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и **женщинам детородного возраста**, которые не используют надежные противозачаточные средства.

Женщинам необходимо предохраняться от беременности в течение 2 лет после прекращения применения препарата.

Необходимо убедиться в отсутствии беременности до начала лечения. Женщинам, которые принимают лефлуномид и хотят забеременеть (или уже при наступившей беременности), рекомендуется проводить процедуру "отмывания" препарата, которая позволит быстро снизить уровень содержания активного метаболита в плазме крови (после прекращения лечения лефлуномидом назначают колестирамин в дозе 8 г 3 раза/сут в течение 11 дней или 50 г активированного угля, измельченного в порошок, 4 раза/сут в течение 11 дней). Далее необходимо определить концентрацию метаболита A771726 2 раза с интервалом 14 дней. С момента, когда концентрация препарата впервые будет зафиксирована ниже 20 мкг/л до момента оплодотворения должно пройти 1.5 мес. Следует учитывать, что без процедуры "отмывания" препарата снижение концентрации метаболита ниже 20 мкг/л происходит через 2 года. Колестирамин и активированный уголь могут влиять на абсорбцию эстрогена и прогестерона таким образом, что надежные пероральные противозачаточные средства не гарантируют необходимой контрацепции в период выведения препарата. Рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции.

Лефлуномид и его метаболиты проникают в грудное молоко. Поэтому применение лефлуномида в период грудного вскармливания противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Элафра может назначаться пациентам только после тщательного медицинского обследования.

Перед началом лечения препаратом Элафра необходимо помнить о возможном увеличении числа побочных эффектов у пациентов, ранее получавших другие базисные средства для лечения ревматоидного артрита, которые обладают гепато- и гематотоксическими действиями.

Активный метаболит лефлуномида – A771726 – характеризуется длительным $T_{1/2}$, обычно составляющим 1-4 недели, вследствие чего даже при прекращении лечения лефлуномидом могут возникнуть или сохраняться серьезные нежелательные эффекты (например, гепатотоксичность, гематоксичность или аллергические реакции). В этом случае следует проводить процедуру "отмывания" (после прекращения лечения лефлуномидом назначают колестирамин в дозе 8 г 3 раза/сут в течение 11 дней или 50 г активированного угля, измельченного в порошок, 4 раза/сут в течение 11 дней). Процедуру можно повторить по клиническим показаниям.

При подозрении на тяжелые иммунологические/аллергические реакции типа синдрома Стивенса-Джонсона или синдрома Лайелла проведение полной процедуры "отмывания" обязательно.

При возникновении подобных случаев токсичности или при переходе к приему другого базисного препарата (например, метотрексата) после лечения лефлуномидом необходимо проводить процедуру "отмывания".

Поскольку активный метаболит лефлуномида, A771726, связывается с белками и выводится посредством печеночного метаболизма и секреции желчи, предполагается, что уровень содержания A771726 в плазме крови может повышаться у больных с гипопротеинемией.

Сообщалось о редких случаях развития тяжелого поражения печени, в отдельных случаях со смертельным исходом, при лечении лефлуномидом. Большинство этих случаев наблюдалось в течение первых 6 мес лечения. Хотя не установлена причинная взаимосвязь этих нежелательных явлений с лефлуномидом, и в большинстве случаев имелось несколько дополнительных подозрительных факторов, точное выполнение рекомендаций контроля лечения считается обязательным.

Уровень АЛТ следует проверять перед началом терапии лефлуномидом, а затем каждые 2 недели в течение первых 6 мес лечения, с последующей проверкой 1 раз в 6-8 недель.

Имеются следующие рекомендации по коррекции режима дозирования или прекращению приема препарата в зависимости от выраженности и стойкости повышения уровня АЛТ. При подтвержденном 2-3-кратном превышении ВГН снижение дозы с 20 мг/сут до 10 мг/сут может позволить продолжить прием лефлуномида при условии тщательного контроля этого показателя. Если 2-3-кратное превышение ВГН АЛТ сохраняется или если имеется подтвержденный подъем уровня АЛТ, превышающий ВГН более чем в 3 раза, прием лефлуномида следует прекратить и начать процедуру "отмывания".

Из-за возможных дополнительных гепатотоксических эффектов рекомендуется воздержаться от приема алкоголя при лечении лефлуномидом.

Полный клинический анализ крови, включая определение лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, следует проводить до начала лечения лефлуномидом, а также каждые 2 недели в течение первых 6 мес лечения и затем каждые 6-8 недель.

У пациентов с ранее имевшей место анемией, лейкопенией и/или тромбоцитопенией, а также у пациентов с нарушениями функции костного мозга или с риском развития таких нарушений, возрастает опасность возникновения гематологических нарушений. При возникновении подобного рода явлений следует использовать процедуру "отмывания" для снижения уровня A771726 в плазме крови.

В случае развития серьезных гематологических реакций, включая панцитопению, необходимо прекратить прием препарата Элафра и любого другого сопутствующего препарата, подавляющего костно-мозговое кроветворение, и начать процедуру "отмывания".

Поскольку лефлуномид долго сохраняется в организме, переход на прием другого базисного препарата (например, метотрексата) без соответствующего проведения процедуры "отмывания" может увеличить возможность возникновения дополнительного риска даже спустя длительное время после перехода (например, кинетическое взаимодействие, органотоксичность). Аналогичным образом недавнее лечение гепатотоксичными или гематотоксичными препаратами (например, метотрексатом) может привести к увеличению числа побочных явлений, поэтому начиная лечение лефлуномидом, необходимо тщательно рассмотреть все положительные и отрицательные аспекты, связанные с приемом данного препарата.

В случае развития язвенного стоматита следует прекратить прием лефлуномида.

Сообщалось об очень редких случаях возникновения синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза у пациентов, получавших лефлуномид. В случае возникновения кожных реакций и/или реакций со стороны слизистых оболочек необходимо отменить прием препарата Элафра и любого другого связанного с ним препарата и немедленно начать процедуру "отмывания". Необходимо достигнуть полного выведения препарата из организма. В подобных случаях повторное назначение препарата противопоказано.

Известно, что препараты, подобные лефлуномиду и обладающие иммуносупрессивными свойствами, повышают восприимчивость организма пациента к различного рода инфекциям, включая оппортунистические инфекции (возникающие только в условиях снижения иммунитета). Инфекционные заболевания протекают, как правило, тяжело и требуют раннего и интенсивного лечения. При возникновении тяжелого инфекционного заболевания может понадобиться прервать лечение лефлуномидом и начать процедуру "отмывания".

Необходимо тщательно следить за пациентами с положительной реакцией на туберкулин из-за риска реактивации туберкулеза.

При терапии лефлуномидом были отмечены редкие случаи интерстициального легочного процесса. Такие симптомы, как кашель и диспноэ могут служить причиной прекращения приема лефлуномида.

Перед началом лечения лефлуномидом и периодически после его начала следует контролировать уровень АД.

Отсутствуют данные о риске возникновения фетотоксичности (связанной с токсическим влиянием препарата на сперматозоиды отца) при использовании лефлуномида мужчинами. Для максимального уменьшения возможного риска мужчинам при планировании появления ребенка необходимо прекратить прием лефлуномида и использовать процедуру "отмывания". В период применения препарата мужчинам необходимо принимать меры по предохранению от беременности партнерши.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При управлении транспортными средствами и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, следует соблюдать осторожность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: диарея, боли в животе, лейкопения, анемия и повышение показателей тестов функционального состояния печени.

Лечение: в случае передозировки или токсичности рекомендуется принимать колестирамин или активированный уголь, чтобы ускорить очищение организма. Колестирамин, принимаемый тремя здоровыми добровольцами перорально по 8 г 3 раза/сут в течение 24 ч, снизил уровень содержания A771726 в плазме крови примерно на 40% – через 24 ч и на 49-65% – через 48 ч. Показано, что введение активированного угля (порошка, превращенного в суспензию) перорально или через желудочный зонд (50 г каждые 6 ч в течение суток) уменьшило концентрацию активного метаболита A771726 в плазме на 37% – через 24 ч и на 48% – через 48 ч.

Данные процедуры "отмывания" можно повторить по клиническим показаниям. Исследования с гемодиализом и хроническим амбулаторным перитонеальным диализом (ХАПД) указывают, что A771726 – главный метаболит лефлуномида – не выводится путем диализа.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиление побочных реакций может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных или гематотоксичных препаратов или когда прием этих препаратов начинают после лечения лефлуномидом без процедуры "отмывания".

Не обнаружено фармакокинетического взаимодействия между лефлуномидом (10-20 мг/сут) и метотрексатом (10-25 мг в неделю).

Не установлено клинически значимого взаимодействия при одновременном применении лефлуномида и трехфазных пероральных контрацептивов, НПВС, циметидина, рифампицина.

Исследования in vitro показали, что метаболит лефлуномида A771726 угнетает активность CYP2C9. С осторожностью следует назначать лефлуномид с препаратами, метаболизирующимися данной ферментной системой (фенитоин, варфарин, толбутамид).

Пациентам, получающим лечение лефлуномидом, не рекомендуется назначать колестирамин или активированный уголь, поскольку это приводит к быстрому и значительному снижению концентрации A771726 (активного метаболита лефлуномида) в плазме крови. Считается, что это обусловлено нарушением рециркуляции A771726 в печени и тонкой кишке и/или нарушением его желудочно-кишечного диализа.

После сопутствующего введения однократной дозы лефлуномида пациентам, получавшим многократные дозы рифампицина (неспецифического индуктора цитохрома P450), C_{max} A771726 возросли примерно на 40%, тогда как AUC существенно не изменилась. Механизм данного эффекта не ясен.

В исследовании, в котором лефлуномид назначали здоровым добровольцам женского пола совместно с трехфазными пероральными противозачаточными препаратами, содержащими 30 мкг этинилэстрадиола, снижения контрацептивного эффекта таблеток обнаружено не было, а фармакокинетика A771726 полностью укладывалась в предусмотренный диапазон.

В настоящее время нет сведений относительно совместного применения лефлуномида с противомалярийными препаратами, используемыми в ревматологии (например, хлорохина и гидроксихлорина), препаратами золота (в/м или перорально), D-пеницилламином, азатиоприном и другими иммунодепрессивными средствами (за исключением метотрексата). Неизвестен риск, связанный с проведением комплексной терапии, особенно при длительном лечении. Поскольку такого рода терапия может привести к развитию дополнительной или даже синергичной токсичности (например, гепато- или гематоксичности), комбинации препарата Элафра с другими базисными препаратами (например, метотрексатом) нежелательны. Недавнее сопутствующее или последующее применение потенциально миелотоксичных препаратов может быть связано с большей степенью риска гематологических воздействий. Иммунодепрессанты повышают риск развития инфекций, а также злокачественных, особенно лимфопролиферативных заболеваний.

Нет клинических данных относительно действенности и безопасности вакцинации в условиях лечения лефлуномидом. Тем не менее, не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. Следует учитывать длительный $T_{1/2}$ лефлуномида при планировании вакцинации живой вакциной после отмены препарата Элафра.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

РОМФАРМ КОМПАНИ С.Р.Л.
Представительство в России
121596 Москва
Горбунова ул. 2, стр. 204, оф. 612
Тел.: (495) 269-00-39

ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ (ELEVIT® PRONATAL)

зарегистрировано
BAYER CONSUMER CARE AG (Швейцария)
произведено
ROTTENDORF PHARMA GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые оболочкой*** серовато-желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с риской для разламывания на одной стороне; запах отсутствует или слегка обнаруживается.

	1 таб.
ретинол (вит. А)	3600 МЕ
токоферол (вит. Е)	15 мг
колекальциферол (вит. D_3)	500 МЕ
аскорбиновая кислота (вит. С)	100 мг
тиамин (вит. B_1)	1.6 мг
рибофлавин (вит. B_2)	1.8 мг
кальция пантотенат (вит. B_5)	10 мг
пиридоксин (вит. B_6)	2.6 мг
фолиевая кислота (вит. B_c)	800 мкг
цианокобаламин (вит. B_{12})	4 мкг
никотинамид (вит. PP)	19 мг
биотин (вит. H)	200 мкг
кальций (в форме фосфата и пантотената)	125 мг
магний (в форме оксида, фосфата, стеарата)	100 мг
фосфор (в форме кальция и магния фосфата)	125 мг
железо (в форме фумарата)	60 мг
медь (в форме сульфата)	1 мг
цинк (в форме сульфата)	7.5 мг
марганец (в форме сульфата)	1 мг

Вспомогательные вещества: полиэтиленгликоль 6000, прецирол Ато 5, желатин, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолат, повидон, лактозы моногидрат, маннитол, магния стеарат, полиэтиленгликоль 400, этилцеллюлоза, гипромеллоза, тальк, титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.
20 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

элевит®
ПРОНАТАЛЬ
комплекс витаминов минералов и микроэлементов для беременных и женщин кормящих грудью
30 таблеток покрытых оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Поливитамины с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Количество минералов, содержащихся в препарате, ниже рекомендованных доз, за исключением железа.

Элевит® Пронаталь специально создан для обеспечения нормальной беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимые для нормального течения беременности.

Витамин А (ретинол) участвует в синтезе различных веществ (белков, липидов, мукополисахаридов) и обеспечивает нормальную функцию кожи, слизистых оболочек, а также органа зрения.

Витамин B_1 (тиамин) нормализует деятельность сердца и способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин B_2 (рибофлавин) способствует процессам регенерации тканей, в т.ч. клеток кожи.

Витамин B_5 (кальция пантотенат) участвует в процессах метаболизма жиров, белков и углеводов.

Витамин B_c (фолиевая кислота) стимулирует эритропоэз.

Витамин B_6 (пиридоксин) способствует поддержанию структуры и функции костей, зубов, десен, оказывает влияние на эритропоэз, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамин B_{12} (цианокобаламин) участвует в эритропоэзе, способствует нормальному функционированию нервной системы.

Витамины группы В участвуют в образовании различных ферментов, которые регулируют разные виды обмена веществ в организме, способствуют снижению приступов тошноты и рвоты при токсикозе у беременных женщин.

Витамин С (аскорбиновая кислота) участвует в окислении ряда биологически активных веществ, регуляции обмена в соединительной ткани, углеводного обмена, свертываемости крови и регенерации тканей, стимулирует образование стероидных гормонов, нормализует проницаемость капилляров. Витамин С повышает устойчивость организма к инфекциям, снижает воспалительные реакции.

Витамин D_3 (колекальциферол) играет важную роль в поддержании баланса кальция и фосфора в организме беременной. При его недостатке у детей возникает рахит, а у взрослых в костной ткани уменьшается содержание кальция (остеопороз).

Витамин Е (токоферол) является природным антиоксидантом. Он предотвращает повышенную свертываемость крови и благоприятно влияет на периферическое кровообращение. Участвует в синтезе белков и гемоглобина, в процессе роста клеток, функции скелетных мышц, сердца и сосудов, половых желез. Недостаток витамина Е на ранних стадиях беременности может явиться причиной выкидыша.

Биотин (витамин Н) принимает участие в обменных процессах, способствует усвоению белка.

Никотинамид (витамин PP) принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, обеспечивает перенос водорода и фосфата.

Кальций участвует в формировании костной ткани, свертываемости крови, передаче нервных импульсов, сокращении скелетных и гладких мышц, нормальной работе сердца. Он также способствует абсорбции железа.

Магний участвует в формировании мышечной и костной тканей, а также принимает участие в синтезе белка.

Железо является частью молекулы гемоглобина, участвует в переносе кислорода в организме и предупреждает развитие анемии у беременной женщины, особенно в период II и III триместров.

Фосфор, наряду с кальцием, участвует в формировании костей и зубов, а также участвует в процессах энергетического обмена.

Марганец содействует правильной минерализации костей.

Медь необходима для нормальной функции эритроцитов и обмена железа.

Цинк необходим для нормального формирования скелета плода и регенерации тканей, входит в состав некоторых гормонов, включая инсулин, снижает вероятность ряда внутриутробных аномалий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Действие препарата Элевит® Пронаталь является совокупным действием его компонентов, поэтому проведение кинетических наблюдений не представляется возможным. Все вместе компоненты не могут быть прослежены с помощью маркеров или биоисследований.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика и лечение гиповитаминоза, авитаминоза, недостатка минеральных веществ и микроэлементов при беременности, после родов и в период грудного вскармливания.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Женщинам до беременности, при беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таб./сут после приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Курс приема препарата – по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны желудочно-кишечные нарушения (запор), которые не требуют отмены препарата; аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата.

Не рекомендуется длительно использовать при гипервитаминозе витамина A и/или D, гиперкальциемии, гиперкальциурии, мочекаменной болезни, нарушениях усвояемости железа.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат применяется по показаниям при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае необходимости приема других лекарственных препаратов в сочетании с Элевит® Пронаталь, между приемами следует соблюдать интервал около 2 ч.

Возможно окрашивание мочи в желтый цвет, что обусловлено наличием в препарате рибофлавина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Вероятность передозировки витаминов и минералов, содержащихся в препарате в рекомендованной дозе, отсутствует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат содержит железо и кальций, поэтому задерживает всасывание в кишечнике антибиотиков из группы тетрациклинов, производных фторхинолонов.

Аскорбиновая кислота усиливает действие и побочные эффекты противомикробных средств из группы сульфаниламидов (в т.ч. кристаллурия).

Антацидные препараты, содержащие алюминий, магний, кальций, а также колестирамин уменьшают всасывание железа.

При одновременном назначении мочегонных средств из группы тиазидов увеличивается вероятность гиперкальциемии.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

★ЭЛИКВИС® (ELIQUIS)

APIXABAN

зарегистрировано
BRISTOL-MYERS SQUIBB Company (США)
произведено
BRISTOL-MYERS SQUIBB Manufacturing Company (Пуэрто-Рико)
упаковано
BRISTOL-MYERS SQUIBB S.r.L. (Италия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "893" на одной стороне и "$2^{1}/_{2}$" – на другой.

	1 таб.
апиксабан	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 50.25 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 41 мг, кроскармеллоза натрия – 4 мг, натрия лаурилсульфат – 1 мг, магния стеарат – 1.25 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II желтый – 4 мг (гипромеллоза 15 cps – 1.48 мг, лактозы моногидрат – 1.24 мг, титана диоксид – 0.8 мг, триацетин – 0.32 мг, краситель железа оксид желтый – 0.16 мг).

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ пленки (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ пленки (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры перфорированные из ПВХ/ПВДХ пленки (6) – пачки картонные.

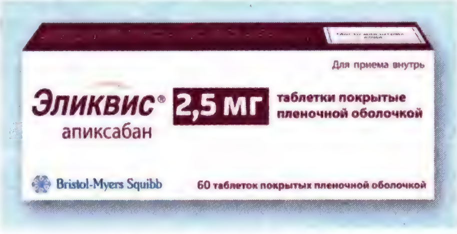
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой "894" на одной стороне и "5" – на другой.

	1 таб.
апиксабан	5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза – 100.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 82 мг, кармеллоза натрия – 8 мг, натрия лаурилсульфат – 2 мг, магния стеарат – 2.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II розовый – 8 мг (гипромеллоза 15 cps – 2.96 мг, лактозы моногидрат – 2.48 мг, титана диоксид – 1.87 мг, триацетин – 0.64 мг, краситель железа оксид красный – 0.046 мг).

10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры перфорированные из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры перфорированные из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги (6) – пачки картонные.


Для приема внутрь
Эликвис® 2,5 мг
таблетки покрытые пленочной оболочкой
апиксабан
Bristol-Myers Squibb
60 таблеток покрытых пленочной оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт прямого действия. Апиксабан представляет собой мощный прямой ингибитор FXa, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента. Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботического эффекта апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный FXa, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности FXa апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов.

В результате подавления FXa изменяются значения показателей системы свертывания крови: удлиняется протромбиновое время, АЧТВ и происходит увеличение МНО. Изменения этих показателей при применении препарата в терапевтической дозе незначительны и индивидуальны. Поэтому использование их с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется.

Ингибирование апиксабаном активности FXa доказано с помощью хромогенного теста с использованием гепарина Rotachrom. Изменение анти-FXa активности прямо пропорционально повышению концентрации апиксабана в плазме крови, при этом максимальные значения активности наблюдаются при достижении C_{max} апиксабана в плазме крови. Линейная зависимость между концентрацией и анти-FXa активностью апиксабана регистрируется в широком диапазоне терапевтических доз препарата. Изменения анти-FXa активности при изменении дозы и концентрации апиксабана более выражены и менее вариабельны, чем показатели свертывания крови.

У пациентов, получающих апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, максимальная и минимальная анти-FXa активность апиксабана в равновесном состоянии составляет 1.3 МЕ/мл (5/95 процентили – 0.67 МЕ/мл – 2.4 МЕ/мл) и 0.84 МЕ/мл (5/95 процентили – 0.37 МЕ/мл – 1.8 МЕ/мл), таким образом, отношение максимального и минимального уровня анти-FXa активности в интервале между приемом доз препарата не превышает 1.6.

На фоне терапии апиксабаном не требуется проведения рутинного мониторинга его антикоагулянтного эффекта, однако выполнение теста анти-FXa активности Rotachrom может быть полезным для принятия решения о продолжении терапии.

В сравнении с варфарином на фоне применения препарата Эликвис® отмечается меньшее число кровотечений, включая внутричерепное кровоизлияние.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При применении апиксабана в дозах до 10 мг его абсолютная биодоступность достигает 50%. Апиксабан быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} достигается в течение 3-4 ч после перорального приема. Прием пищи не оказывает влияния на значения AUC или C_{max} апиксабана. Фармакокинетика апиксабана для доз до 10 мг имеет линейный характер. При приеме апиксабана в дозах выше 25 мг отмечается ограничение всасывания препарата, что сопровождается снижением его биодоступности. Показатели метаболизма апиксабана характеризуются низкой или умеренной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью (соответствующие значения коэффициента вариации составляют примерно 20% и 30% соответственно).

Распределение

Связывание апиксабана с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 87%, V_{ss} – приблизительно 21 л.

Метаболизм и выведение

Приблизительно 25% принятой дозы выводится в виде метаболитов, большая часть – через кишечник. Почечная экскреция апиксабана составляет приблизительно 27% от его общего клиренса.

Общий клиренс апиксабана составляет приблизительно 3.3 л/ч, $T_{1/2}$ – около 12 ч. О-деметилирование и гидроксилирование по 3-оксопиперидиниловому остатку являются основными путями биотрансформации апиксабана. Апиксабан преимущественно метаболизируется с участием изофермента CYP3A4/5, в меньшей степени – изоферментов CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 и 2J2. Неизмененный апиксабан является основным веществом, циркулирующим в плазме крови человека, активные циркулирующие в кровотоке метаболиты отсутствуют. Кроме того, апиксабан является субстратом транспортных белков, P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Нарушение функции почек не оказывает влияния на C_{max} апиксабана. Однако отмечалось повышение концентрации апиксабана, коррелировавшее со степенью снижения функции почек, оценивавшейся по значениям КК. У лиц с нарушением функции почек легкой (КК – от 51 мл/мин до 80 мл/мин), средней (КК – от 30 мл/мин до 50 мл/мин) и тяжелой степени (КК – от 15 мл/мин до 29 мл/мин), значения AUC апиксабана в плазме крови возрастали на 16%, 29% и 44% соответственно, по сравнению с лицами, имевшими нормальные значения КК. При этом нарушение функции почек не оказывало очевидного влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa активностью. Исследования апиксабана у пациентов с КК < 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились.

Исследования апиксабана при тяжелой печеночной недостаточности и активной патологии гепатобилиарной системы не проводились. Не было выявлено значимых изменений параметров фармакокинетики и фармакодинамики при однократном приеме апиксабана в дозе 5 мг у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени выраженности (классы A и B по классификации Чайлд-Пью соответственно) по сравнению со здоровыми добровольцами. Изменения анти-FXa активности и МНО у больных с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести и здоровых добровольцев были сопоставимы.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) отмечались более высокие значения концентрации препарата в плазме крови, чем у более молодых пациентов: среднее значение AUC было приблизительно на 32% выше.

Экспозиция апиксабана у женщин была на 18% выше, чем у мужчин.

Результаты, полученные в рамках исследований I фазы, свидетельствуют об отсутствии значимых различий фармакокинетики апиксабана между представителями европеоидной, монголоидной и негроидной рас. Результаты анализов фармакокинетики в различных популяциях, выполненных в рамках исследований, включавших пациентов, получавших апиксабан после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава, соответствуют результатам исследований I фазы.

У пациентов с массой тела более 120 кг концентрация апиксабана в плазме крови была приблизительно на 30% ниже, чем у пациентов с массой тела от 65 кг до 85 кг; у пациентов с массой тела менее 50 кг данный показатель был приблизительно на 30% выше.

Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики

Зависимость между параметрами фармакокинетики и фармакодинамики (в т.ч. анти-FXa активности, МНО, протромбинового времени, АЧТВ) апиксабана и его концентрацией в плазме крови была изучена для широкого диапазона доз препарата (от 0.5 мг до 50 мг). Было показано, что зависимость между концентрацией апиксабана и активностью FXa наилучшим образом описывается с использованием линейной модели. Зависимость параметров фармакокинетики и фармакодинамики апиксабана, оценивавшаяся у пациентов, получавших апиксабан в клинических исследованиях 2 и 3 фазы, соответствовала таковой у здоровых добровольцев.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава;
- профилактика инсультов, системной тромбоэмболии и снижение смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий. Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренным митральным стенозом или с искусственными клапанами сердца.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи.

В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза/сут в соответствии с исходной схемой.

После планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава назначают по 2.5 мг 2 раза/сут (первый прием через 12-24 ч после оперативного вмешательства).

У *пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава*, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, *коленного сустава* – от 10 до 14 дней.

Пациентам с фибрилляцией предсердий назначают по 5 мг 2 раза/сут.

Применение у особых групп пациентов

1. У **пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с двумя или более из следующих характеристик** – возраст старше 80 лет, масса тела менее 60 кг или концентрация креатинина в плазме крови ≥1.5 мг/дл (133 мкмоль/л) рекомендованная доза препарата Эликвис® снижается до 2.5 мг 2 раза/сут.

2. При **нарушении функции почек легкой, средней или тяжелой степени с КК до 15 мл/мин** коррекции дозы апиксабана не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.1).

У пациентов с **нарушением функции почек тяжелой степени с КК < 15 мл/мин**, а также у пациентов, находящихся на диализе, применение препарата Эликвис® не рекомендуется.

3. Следует соблюдать осторожность при приеме препарата Эликвис® пациентами с **печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класса А или В по классификации Чайлд-Пью)**, при этом коррекции дозы не требуется.

Применение препарата у больных **с тяжелой печеночной недостаточностью** не рекомендуется.

4. Коррекции дозы препарата у **пациентов пожилого возраста** не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.1).

5. Коррекции дозы в зависимости от **массы тела** пациента не требуется (исключение составляют пациенты, указанные в п.1).

6. Коррекции дозы препарата в зависимости от **пола** пациента не требуется.

7. Коррекции дозы препарата в зависимости от **расы или этнического происхождения** пациента не требуется.

Переход с или на терапию парентеральными антикоагулянтами

Перевод с парентеральных антикоагулянтов на препарат Эликвис® и наоборот можно проводить в момент следующего запланированного приема отменяемого препарата (при этом очередная доза отменяемого препарата не принимается).

Переход с или на варфарин или другие антагонисты витамина К

Перевод пациентов с терапии варфарином или другими антагонистами витамина К на терапию препаратом Эликвис® следует проводить при значении МНО у пациента ниже 2.0.

При переводе пациентов с терапии препаратом Эликвис® на варфарин или другие антагонисты витамина К, следует продолжать терапию препаратом Эликвис® в течение 48 ч после приема первой дозы варфарина или других антагонистов витамина К.

Хирургические и инвазивные процедуры

Эликвис® следует отменить за 2-3 дня до плановой операции или инвазивной процедуры. В случае если отложить процедуры невозможно, следует соблюдать особую осторожность, учитывая повышенный риск кровотечения. Также следует оценить соотношение рисков кровотечения и отдаление сроков операции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000).

Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава

Нежелательные реакции были отмечены у 11% пациентов, получавших апиксабан в дозе 2.5 мг 2 раза/сут. Как и при применении других антикоагулянтов, кровотечение может возникнуть у пациентов с факторами риска, такими как органические поражения, которые могут сопровождаться кровотечением. Наиболее частыми побочными эффектами были анемия, кровотечение, гематомы, тошнота. Нежелательные реакции, развившиеся у пациентов, перенесших ортопедическое оперативное вмешательство, на фоне терапии апиксабаном представлены ниже.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто – анемия (в т.ч. послеоперационная и постгеморрагическая, сопровождающаяся соответствующими изменениями результатов лабораторных исследований), кровотечение (в т.ч. гематома, вагинальные и уретральные кровотечения); нечасто – тромбоцитопения (в т.ч. снижение количества тромбоцитов).

Со стороны иммунной системы: редко – гиперчувствительность.

Со стороны органа зрения: редко – кровоизлияния в ткани глазного яблока (в т.ч. кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – артериальная гипотензия (в т.ч. гипотензия во время процедуры).

Со стороны дыхательной системы: нечасто – носовое кровотечение; редко – кровохарканье.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота; нечасто – желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. рвота с примесью крови и мелена), наличие неизмененной крови в кале; редко – ректальное кровотечение, кровотечение из десен.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности трансаминаз, в т.ч. повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТ, патологические изменения функциональных проб печени, повышение активности ЩФ в крови, повышение концентрации билирубина в крови.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – мышечное кровоизлияние.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – гематурия (в т.ч. соответствующие изменения результатов лабораторных исследований).

Прочие: часто – закрытая травма; нечасто – кровоизлияния и кровотечение после выполнения инвазивных процедур (в т.ч. гематома после процедуры, кровотечение из послеоперационной раны, гематома в области пункции сосуда и в месте установки катетера), наличие отделяемого из раны, кровоизлияние в области разреза (в т.ч. гематома в области разреза), кровотечение во время оперативного вмешательства.

Профилактика инсультов и системной эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий

Со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность (включая реакции лекарственной гиперчувствительности, такие как кожная сыпь, анафилактические реакции и аллергический отек).

Со стороны нервной системы: нечасто – внутричерепные кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния, субдуральные гематомы, кровоизлияния в спинномозговой канал, спинальная гематома.

Со стороны органа зрения: часто – кровоизлияния в ткани глазного яблока (в т.ч. кровоизлияние в конъюнктиву).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – другие виды кровотечений, гематомы; нечасто – кровотечение в брюшную полость.

Со стороны дыхательной системы: часто – носовое кровотечение; нечасто – кровохарканье; редко – кровотечения в органы дыхательной системы (в т.ч. легочное альвеолярное кровотечение, гортанное и глоточное кровотечение).

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечное кровотечение (в т.ч. рвота с примесью крови и мелена), ректальное кровотечение, кровотечение из десен; нечасто – геморроидальное кровотечение, наличие неизмененной крови в кале, кровотечение в ротовую полость; редко – ретроперитонеальное кровоизлияние.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – гематурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – межменструальные вагинальные кровотечения, урогенитальные кровотечения.

Реакции в месте введения: нечасто – кровотечение в месте введения.

Лабораторные показатели: нечасто – положительная реакция при анализе кала на скрытую кровь.

Прочие: часто – закрытая травма; нечасто – травматическое кровотечение, кровотечение после проведения процедуры, кровоизлияние в области разреза.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- клинически значимое кровотечение;
- тяжелые нарушения функции печени;
- нарушение функции почек с КК менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- детский и подростковый возраст до 18 лет.

Не рекомендуется одновременно применять апиксабан с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с нарушением функции печени средней и легкой степени тяжести (классы А или В по классификации Чайлд-Пью).

Апиксабан следует применять с осторожностью при выполнении спинальной, эпидуральной анестезии или пункции, а также у пациентов, получающих системную терапию мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина, такими как азоловые противогрибковые средства (в частности кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол), ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Также следует соблюдать осторожность при применении апиксабана с мощными индукторами изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина (в частности, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного).

Препарат рекомендуется применять с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови; при обострениях язвенной болезни ЖКТ; бактериальном эндокардите; тромбоцитопении; тромбоцитопатиях; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавно перенесенном оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии.

Кроме того, следует соблюдать осторожность при одновременном применении апиксабана с НПВП (в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой), в связи с тем, что данные препараты увеличивают риск развития кровотечений.

В рамках клинических исследований Эликвис® не применяли у пациентов, перенесших неотложные оперативные вмешательства по поводу перелома шейки бедра, поэтому его эффективность и безопасность у данной категории пациентов не изучалась.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Имеются лишь ограниченные сведения о применении препарата Эликвис® при беременности. Применение апиксабана при беременности не рекомендуется.

Нет сведений о выведении апиксабана или его метаболитов с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата Эликвис® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с фибрилляцией предсердий и состояниями, требующими применения монотерапии или терапии комбинацией из двух антиагрегантных препаратов, следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск до начала одновременного применения с препаратом Эликвис®.

Эликвис® не рекомендуется применять у пациентов с заболеванием печени, сопровождающимся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений.

У пациентов высокого риска после острого коронарного синдрома, с наличием множественных как кардиальных, так и некардиальных сопутствующих заболеваний, было показано значительное повышение риска кровотечения при совместном применении апиксабана и ацетилсалициловой кислоты или комбинации ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела по сравнению с плацебо.

Как и при применении других антикоагулянтов, необходимо тщательное наблюдение за пациентами, принимающими Эликвис®, на предмет развития кровотечений. При развитии тяжелых кровотечений прием препарата Эликвис® следует отменить.

При развитии геморрагических осложнений необходимо отменить лечение препаратом и выполнить обследование на предмет выявления источника кровотечения. При необходимости назначают соответствующее лечение, в частности, хирургическую остановку кровотечения или трансфузию свежезамороженной плазмы крови.

Отмена терапии антикоагулянтами, в т.ч. апиксабаном, при активном кровотечении, перед плановым оперативным вмешательством или инвазивной процедурой, может приводить к повышенному риску тромбозов. Следует избегать длительного прекращения терапии и, если необходимо временно прекратить терапию апиксабаном, то ее необходимо возобновить как можно скорее.

Выполнение спинальной, эпидуральной анестезии или пункций у пациентов, получающих Эликвис®

При выполнении спинальной или эпидуральной анестезии либо диагностической пункции данных областей у пациентов, получающих антитромботические средства с целью профилактики тромбоэмболии, имеется риск развития эпидуральных или спинальных гематом, которые, в свою очередь, могут являться причиной стойких или необратимых параличей. Данный риск может еще более возрастать при использовании установленного эпидурального катетера в послеоперационном периоде или при параллельном применении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз. Установленные эпидуральные или субарахноидальные катетеры должны быть удалены как минимум за 5 ч до введения первой дозы препарата Эликвис®. Аналогичное повышение риска может отмечаться при выполнении травматичных или многократных пункций эпидурального или субарахноидального пространств. Необходим частый мониторинг пациентов на предмет развития проявлений нарушений функции нервной системы (в частности, онемения или слабости нижних конечностей, нарушения функции кишечника или мочевого пузыря). При развитии таких нарушений необходимо выполнение экстренного обследования и лечения. Перед выполнением вмешательств на эпидуральных или субарахноидальных пространствах у пациентов, получающих антикоагулянты, в т.ч. с целью профилактики тромбозов, необходима оценка соотношения потенциальной пользы и риска.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Эликвис® не оказывает существенного влияния на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке возрастает риск кровотечений. В рамках контролируемых клинических исследований апиксабан принимался перорально здоровыми добровольцами в дозах до 50 мг/сут в течение от 3 до 7 дней (25 мг, 2 раза/сут, в течение 7 дней или 50 мг, 1 раз/сут, в течение 3 дней); клинически значимых нежелательных эффектов при этом не отмечалось.

Лечение: в случае передозировки данного препарата можно рассмотреть вопрос о применении активированного угля. Антидот не известен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние других препаратов на фармакокинетику апиксабана

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

Комбинация апиксабана с кетоконазолом (в дозе 400 мг, 1 раз/сут), являющимся мощным ингибитором как изофермента CYP3A4, так и P-гликопротеина, приводила к повышению среднего значения AUC апиксабана в 2 раза и среднего значения C_{max} – в 1.6 раза. Коррекции дозы апиксабана при его комбинации с кетоконазолом не требуется, однако апиксабан следует применять с осторожностью у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми средствами, в частности кетоконазолом, или другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина.

Препараты, не относящиеся к мощным ингибиторам изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (например, дилтиазем, напроксен, амиодарон, верапамил, хинидин), по-видимому, приведут к повышению концентрации апиксабана в плазме крови в меньшей степени. Например, дилтиазем (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и слабый ингибитор P-гликопротеина) в дозе 360 мг 1 раз/сут, приводил к повышению средних значений AUC апиксабана в 1.4 раза и средних значений C_{max} – в 1.3 раза. Напроксен (ингибитор P-гликопротеина) при применении в дозе 500 мг у здоровых добровольцев вызывал повышение средних значений AUC и C_{max} апиксабана в 1.5 и 1.6 раза соответственно. При этом отмечалось повышение значений показателей свертывающей системы крови (протромбиновое время, МНО и АЧТВ). Однако при этом не наблюдалось влияния напроксена на агрегацию тромбоцитов, связанную с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты, и клинически значимого удлинения времени кровотечения.

Коррекции дозы апиксабана при комбинировании с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или P-гликопротеина не требуется.

Индукторы изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина

Сочетание апиксабана с рифампицином (мощным индуктором изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина) приводило к снижению средних значений AUC и C_{max} апиксабана приблизительно на 54% и 42% соответственно. По-видимому, сочетание апиксабана с другими мощными индукторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина (в частности, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или препаратами зверобоя продырявленного) может также приводить к снижению концентрации апиксабана в плазме крови. Коррекции дозы апиксабана при его комбинировании со средствами данной группы не требуется, однако комбинировать данные средства следует с осторожностью.

Антикоагулянты, ингибиторы агрегации тромбоцитов и НПВП

После совместного введения эноксапарина (однократно, в дозе 40 мг) и апиксабана (однократно, в дозе 5 мг) отмечался аддитивный эффект данных средств на активность FXa.

Признаков фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с ацетилсалициловой кислотой (в дозе 325 мг 1 раз/сут) у здоровых людей отмечено не было.

Комбинирование апиксабана с клопидогрелом (в дозе 75 мг 1 раз/сут) или сочетанием клопидогрела (75 мг) и ацетилсалициловой кислоты (162 мг 1 раз/сут) в I фазе клинического исследования не приводило к увеличению времени кровотечения или дальнейшему угнетению агрегации тромбоцитов по сравнению с применением этих антиагрегантов в монотерапии. Повышение показателей системы свертывания крови (протромбинового времени, МНО и АЧТВ) соответствовали эффектам апиксабана при применении в монотерапии.

Не рекомендуется одновременно применять препараты, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений, таких как нефракционированный гепарин или производные гепарина (включая низкомолекулярные гепарины), олигосахариды, ингибирующие FXa (например, фондапаринукс), прямые ингибиторы тромбина II (например, дезирудин), тромболитические лекарственные средства, антагонисты рецепторов к гликопротеинам IIb/IIIa, дипиридамол, декстран, сульфинпиразон, антагонисты витамина K и другие пероральные антикоагулянты. Необходимо отметить, что нефракционированный гепарин возможно применять в дозах, необходимых для поддержания проходимости венозного или артериального катетера.

У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава совместное назначение апиксабана с другими антиагрегантами или другими антитромботическими препаратами не рекомендуется.

Комбинирование с другими лекарственными средствами

Не было выявлено клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия апиксабана с атенололом или фамотидином. Комбинирование апиксабана (в дозе 10 мг) с атенололом (в дозе 100 мг) не приводило к развитию клинически значимых изменений параметров фармакокинетики апиксабана, однако оно сопровождалось снижением средних значений AUC и C_{max} апиксабана на 15% и 18%, соответственно, по сравнению с режимом монотерапии. Назначение апиксабана (в дозе 10 мг) с фамотидином (в дозе 40 мг) не оказывало влияния на значения AUC или C_{max} апиксабана.

Влияние апиксабана на фармакокинетику других лекарственных средств

В исследованиях in vitro апиксабан не ингибировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 или CYP3A4 (ингибирующая концентрация (IC_{50}) > 45 мкмоль/л), однако было обнаружено слабое подавление активности изофермента CYP2C19 (IC_{50} > 20 мкмоль/л) апиксабаном в концентрации, значительно превышающей C_{max} препарата в плазме крови при его клиническом применении. Апиксабан не является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 в концентрациях до 20 мкмоль/л. В связи с этим ожидается, что при совместном применении он не будет оказывать влияния на клиренс препаратов, метаболизирующихся этими изоферментами. Кроме того, апиксабан не ингибирует в значимой степени активность P-гликопротеина.

В исследованиях у здоровых добровольцев апиксабан не изменял в значимой степени фармакокинетику дигоксина, напроксена или атенолола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок C)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

ЭЛИЦЕЯ® (ELICEYA)

ESCITALOPRAM

зарегистрировано
КРКА-РУС ООО (Россия)
произведено
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с риской на одной стороне; на поперечном разрезе: шероховатая масса с оболочкой белого цвета.

	1 таб.
эсциталопрама оксалат	12.78 мг,
что соответствует содержанию эсциталопрама	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 107.220 мг, кросповидон – 7.5 мг, повидон K30 – 0.75 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, крахмал прежелатинизированный – 3.75 мг, магния стеарат – 3 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый 33G28707 – 3.75 мг (гипромеллоза 6сР – 40%, титана диоксид – 24%, лактозы моногидрат – 22%, макрогол – 3000 8%, триацетин – 6%).

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (4) – пачки картонные.

7 шт. – упаковки ячейковые контурные (8) – пачки картонные.

Элицея
10 мг
таблетки, покрытые
пленочной оболочкой
Эсциталопрам
28 таблеток
KRKA

ЭЛОКОМ® (ELOCOM®)

MOMETASONE

зарегистрировано и произведено
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Крем для наружного применения 0.1% белого или почти белого цвета, однородный, мягкой консистенции, не содержащий видимых частиц.

	1 г
мометазона фуроат	1 мг

Вспомогательные вещества: гексиленгликоль – 120 мг, гидрогенизированный фосфатидилхолин (гидрогенизированный соевый лецитин) – 15 мг, алюминия крахмала октенилсукцинат – 100 мг, титана диоксид – 10 мг, воск пчелиный белый – 50 мг, вазелин – 674 мг, фосфорная кислота – q.s. (до установления рН), вода очищенная – 30 мг.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

Элоком®
мометазон
Крем для наружного применения
MSD
0,1 %
15 г

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС для наружного применения. Оказывает противовоспалительное, противозудное и антиэкссудативное действие. ГКС индуцируют выделение белков, ингибирующих фосфолипазу A_2, и известных под общим названием липокортины, которые контролируют биосинтез таких медиаторов воспаления, как простагландины и лейкотриены, путем торможения высвобождения их общего предшественника, арахидоновой кислоты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция крема незначительна. Через 8 ч после нанесения крема на неповрежденную кожу (без окклюзионной повязки) в системном кровотоке обнаруживается 0.4% мометазона.

ПОКАЗАНИЯ

- воспалительные реакции и зуд при дерматозах, поддающихся терапии ГКС.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Крем наносят тонким слоем на пораженные участки кожи 1 раз/сут.

Продолжительность курса лечения определяется его эффективностью, а также переносимостью пациентом, наличием и выраженностью побочных эффектов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота не установлена (не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: частота не установлена – фолликулит, вторичная инфекция.

Со стороны кожных покровов и подкожных тканей: частота не установлена – раздражение и сухость кожи, ощущение жжения, зуд, фолликулит, гипертрихоз, угревая сыпь, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический контактный дерматит, присоединение вторичной инфекции, мацерация кожи, признаки атрофии кожи, стрии, потница, образование папул, пустул.

Со стороны нервной системы: частота не установлена – парестезии.

При применении наружных форм ГКС в течение длительного времени и/или для лечения больших участков кожи, или с использованием окклюзионных повязок, особенно у детей и подростков, могут возникнуть побочные эффекты, характерные для ГКС системного действия, включая надпочечниковую недостаточность и синдром Кушинга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- розовые угри, периоральный дерматит;
- бактериальная, вирусная (Herpes simplex, Herpes zoster, ветряная оспа), грибковая инфекция кожи;
- туберкулез;
- сифилис;
- поствакцинальные реакции;
- беременность (применение на обширных участках кожи, длительное лечение);
- период лактации (применение в высоких дозах и/или в течение длительного времени);
- детский возраст до 2 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата или ГКС.

С *осторожностью* следует наносить препарат на кожу лица и интертригинозную кожу, использовать окклюзионные повязки, а также применять на больших участках кожи и/или в течение длительного времени (особенно у детей).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения мометазона фуроата при беременности и в период лактации не изучена.

ГКС проникают через плацентарный барьер. Следует избегать длительного лечения и применения в высоких дозах при беременности в связи с риском негативного воздействия на развитие плода.

ГКС выделяются с грудным молоком. При необходимости применения ГКС в высоких дозах и/или в течение длительного времени, следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении на больших участках кожи в течение длительного времени, особенно при использовании окклюзионных повязок, возможно попадание ГКС в системный кровоток и развитие системного действия ГКС. Учитывая это, больные должны наблюдаться в отношении признаков подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Кушинга.

Следует избегать попадания препарата в глаза.

Следует учитывать, что ГКС способны изменять проявления некоторых заболеваний кожи, что может затруднить постановку диагноза. Кроме того, применение ГКС может быть причиной задержки заживления ран.

При длительной терапии ГКС внезапное прекращение терапии может привести к развитию синдрома рикошета, проявляющегося в форме дерматита с интенсивным покраснением кожи и ощущением жжения. Поэтому после длительного курса лечения отмену препарата следует производить постепенно, например, переходя на интермиттирующую схему лечения перед тем, как его полностью прекратить.

Использование в педиатрии

В связи с тем, что у детей величина соотношения площади поверхности и массы тела больше, чем у взрослых, дети подвержены большему риску подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и развития синдрома Кушинга при применении любых ГКС местного действия.

Длительное использование ГКС у детей может привести к нарушениям их роста и развития.

Дети должны получать минимальную дозу препарата, достаточную для достижения эффекта.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, включая вторичную надпочечниковую недостаточность.

Лечение: симптоматическое, при необходимости – коррекция электролитного дисбаланса, отмена препарата (при длительной терапии – постепенная отмена).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Какого-либо взаимодействия препарата Элоком® крем с другими лекарственными средствами не зарегистрировано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

Описание
активных веществ
см. Раздел 3

ЭМАНЕРА (EMANERA®)

ESOMEPRAZOLE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы кишечнорастворимые светло-розового цвета, размер №3; содержимое капсул – пеллеты от белого до почти белого цвета.

	1 капс.
эзомепразол магния	20.645 мг,
что соответствует содержанию эзомепразола	20 мг

Вспомогательные вещества: сахарная крупка* – 35.58 мг, повидон К30 – 7.5 мг, натрия лаурилсульфат – 0.9 мг.

Состав оболочки пеллет: опадрай II белый 85F28751 (поливиниловый спирт – 9.376 мг, титана диоксид (Е171) – 5.86 мг, макрогол 3000 – 4.735 мг, тальк – 3.469 мг) – 23.44 мг, магния гидроксикарбонат (магния карбонат тяжелый) – 3 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) дисперсия 30%** – 127.49 мг, тальк – 11.925 мг, макрогол 6000 – 3.825 мг, титана диоксид (Е171) – 3.825 мг, полисорбат 80 – 1.72 мг.

Желатиновая капсула – 48 мг.

Состав пустых желатиновых капсул: корпус – краситель железа оксид красный (Е172) – 0.014 мг, титана диоксид (Е171) – 0.406 мг, желатин*** – 28.38 мг; крышечка – краситель железа оксид красный (Е172) – 0.01 мг, титана диоксид (Е171) – 0.271 мг, желатин*** – 18.92 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Капсулы кишечнорастворимые розового цвета, размер №1; содержимое капсул – пеллеты от белого до почти белого цвета.

	1 капс.
эзомепразол магния	41.29 мг,
что соответствует содержанию эзомепразола	40 мг

Вспомогательные вещества: сахарная крупка* – 71.16 мг, повидон К30 – 15 мг, натрия лаурилсульфат – 1.8 мг.

Состав оболочки пеллет: опадрай II белый 85F28751 (поливиниловый спирт – 18.752 мг, титана диоксид (Е171) – 11.72 мг, макрогол 3000 – 9.47 мг, тальк – 6.938 мг) – 46.88 мг, магния гидроксикарбонат (магния карбонат тяжелый) – 6 мг, сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1) дисперсия 30%** – 254.98 мг, тальк – 23.85 мг, макрогол 6000 – 7.65 мг, титана диоксид (Е171) – 7.65 мг, полисорбат 80 – 3.44 мг.

Желатиновая капсула – 76 мг.

Состав пустых желатиновых капсул: корпус – краситель железа оксид красный (Е172) – 0.114 мг, титана диоксид (Е171) – 0.458 мг, желатин*** – 45.028 мг; крышечка – краситель железа оксид красный (Е172) – 0.76 мг, титана диоксид (Е171) – 0.305 мг, желатин*** – 30.019 мг.

7 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
7 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

* сахарная крупка содержит сахарозу и патоку крахмальную.

** дисперсия Eudragit L30D содержит помимо метакриловой кислоты, этилакрилата сополимера и воды, также натрия лаурилсульфат (0.7% из расчета на твердое вещество в дисперсии) и полисорбат 80 (2.3% из расчета на твердое вещество в дисперсии) в качестве эмульгаторов.

*** содержит в среднем 14.5% воды (потеря в массе при высушивании).

Эманера 40 мг
капсулы кишечнорастворимые
Эзомепразол
28 капсул
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат, понижающий желудочную секрецию, ингибитор протонового насоса. Эзомепразол является S-изомером омепразола и подавляет секрецию соляной кислоты в желудке за счет специфического и направленного механизма действия. Специфически ингибирует протоновый насос париетальных клеток. Оба изомера омепразола, R- и S-, обладают сходной фармакодинамической активностью.

Механизм действия

Эзомепразол – слабое основание, поэтому он накапливается и переходит в активную форму в условиях сильно кислой среды секреторных канальцев париетальных клеток слизистой оболочки желудка, где подавляет активность фермента

H^+-K^+-АТФ-азы. Подавляет как базальную, так и стимулированную секрецию соляной кислоты.

Влияние на секрецию кислоты в желудке

Эффект развивается уже в течение 1 ч после приема внутрь 20 мг или 40 мг эзомепразола. При повторном приеме 20 мг эзомепразола 1 раз/сут в течение 5 дней, средняя пиковая концентрация соляной кислоты после стимуляции пентагастрином снижается на 90% (на 5 день терапии через 6-7 ч после приема препарата).

У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и наличием клинических симптомов после ежедневного приема эзомепразола в дозе 20 мг или 40 мг в течение 5 дней, уровень pH содержимого желудка выше 4 сохранялся в среднем, в течение 13 и 17 ч, соответственно. Доля больных, принимавших эзомепразол в дозе 20 мг/сут, у которых уровень pH желудочного содержимого превышал 4 в течение 8, 12 и 16 ч соответственно составила 76%, 54% и 24%, а для эзомепразола 40 мг/сут – 97%, 92% и 56%.

Степень подавления секреции кислоты эзомепразолом находится в прямой зависимости от AUC.

Терапевтический эффект, достигаемый в результате подавления секреции кислоты

Излечение рефлюкс-эзофагита, при приеме эзомепразола в дозе 40 мг, наступает примерно у 78% пациентов через 4 недели и у 93% пациентов – через 8 недель терапии. Лечение эзомепразолом в дозе 20 мг 2 раза/сут в течение 1 недели в комбинации с соответствующими антибиотиками приводит к успешной эрадикации Helicobacter pylori у 90% пациентов.

При неосложненной язвенной болезни после эрадикационной терапии (продолжительностью от 7 до 10-14 дней) не требуется продолжения монотерапии антисекреторными препаратами для заживления язвы и устранения симптомов.

Другие эффекты, связанные с подавлением секреции кислоты

На фоне терапии антисекреторными препаратами повышается уровень гастрина в сыворотке крови в ответ на снижение секреции кислоты.

У некоторых пациентов после длительной терапии эзомепразолом отмечено увеличение количества энтерохромаффиноподобных (ELC) клеток, вероятно, связанное с повышением уровня гастрина в плазме крови.

При длительном приеме антисекреторных препаратов отмечено некоторое увеличение частоты образования гландулярных кист желудка. Эти изменения обусловлены физиологическими изменениями в результате длительного подавления секреции кислоты. Кисты доброкачественные и носят обратимый характер.

Снижение кислотности желудочного содержимого на фоне приема антисекреторных средств сопровождается увеличением содержания микробной флоры в желудке, присутствующей в ЖКТ в норме. Терапия ингибиторами протонового насоса может привести к незначительному увеличению риска инфекционных заболеваний ЖКТ, например, вызванных бактериями рода Salmonella spp. и Campylobacter spp.

Эзомепразол более эффективен в отношении заживления язв желудка у пациентов, применявших НПВС, в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2 в сравнении с ранитидином.

Отмечена высокая эффективность эзомепразола в отношении профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, принимающих НПВС (для пациентов старше 60 лет и/или с пептической язвой в анамнезе), в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому предназначен для приема внутрь в форме кишечнорастворимых капсул, содержащих пеллеты препарата, оболочка которых также устойчива к действию желудочного сока. В условиях in vivo незначительная часть эзомепразола переходит в R -изомер. Эзомепразол быстро всасывается, достигая C_{max} в плазме крови примерно через 1-2 ч после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет 64% после приема однократной дозы 40 мг, которая возрастает до 89% на фоне ежедневного приема эзомепразола 1 раз/сут. Биодоступность эзомепразола в дозе 20 мг составляет 50% и 68% соответственно.

V_d в равновесном состоянии у здоровых добровольцев составляет примерно 0.22 л/кг массы тела. Связывание с белками плазмы крови – 97%. Прием пищи замедляет и снижает всасывание эзомепразола, при этом не имеет существенного клинического значения.

Метаболизм и выведение

Эзомепразол полностью метаболизируется с участием системы изоферментов цитохрома P450 в печени. Большая часть метаболизируется с участием полиморфного изофермента CYP2C19, который отвечает за образование гидрокси- и деметилированных метаболитов. Остальная часть эзомепразола метаболизируется изоферментом CYP3A4, отвечающего за образования сульфона эзомепразола, основного метаболита в плазме крови.

Общий плазменный клиренс после приема препарата в однократной дозе составляет примерно 17 л/ч и 9 л/ч – после многоразового приема. $T_{1/2}$ составляет 1.3 ч при длительном приеме препарата 1 раз/сут. AUC увеличивается при повторном приеме. Дозозависимое увеличение AUC при повторном применении носит нелинейный характер вследствие снижения метаболизма при "первом прохождении" через печень, снижения клиренса, вероятно вызванного ингибированием изофермента CYP2C19 эзомепразолом и/или его сульфосодержащего метаболита. При однократном ежедневном приеме эзомепразол полностью выводится из плазмы крови в перерыве между приемами. Эзомепразол не кумулирует.

Основные метаболиты эзомепразола не влияют на секрецию соляной кислоты в желудке.

Почти 80 % принятой внутрь дозы эзомепразола выводится почками в виде метаболитов, а остальная часть – через кишечник. В моче обнаруживается менее 1% неизмененного эзомепразола.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Примерно у 2.9±1.5% населения снижена активность изофермента CYP2C19. У таких пациентов метаболизм эзомепразола осуществляется преимущественно изоферментом CYP3A4. После многократного приема эзомепразола в дозе 40 мг 1 раз/сут сутки среднее значение AUC примерно в 2 раза выше, чем у пациентов со сниженной активностью CYP2C19. Среднее значение C_{max} при этом увеличивается примерно на 60%.

У пациентов пожилого возраста (71-80 лет) метаболизм эзомепразола существенно не изменяется.

После однократного приема эзомепразола в дозе 40 мг среднее значение AUC у женщин примерно на 30% выше, чем у мужчин. В дальнейшем при систематическом ежедневном приеме эзомепразола 1 раз/сут различий в фармакокинетике у пациентов обоих полов не наблюдалось. Указанные особенности не влияют на дозу и способ применения препарата.

Метаболизм эзомепразола может быть нарушен у людей с легкими или умеренными нарушениями функции печени. Скорость метаболизма снижена при тяжелых нарушениях функции печени, что сопровождается двукратным увеличением AUC. Поэтому максимальная суточная доза эзомепразола у этих пациентов составляет 20 мг.

Изучение фармакокинетики у пациентов со сниженной функцией почек не проводилось. Поскольку почками выводится не эзомепразол, а его метаболит, метаболизм эзомепразола у этих пациентов не изменяется.

После повторного приема эзомепразола в дозах 20 мг и 40 мг значения AUC и времени достижения C_{max} у детей и подростков в возрасте 12-18 лет и взрослых были одинаковы.

ПОКАЗАНИЯ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ):

- лечение эрозивного рефлюкс-эзофагита;
- длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита с целью профилактики рецидивов;
- симптоматическое лечение ГЭРБ.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – в составе комбинированной антибактериальной терапии с целью эрадикации Helicobacter pylori:

- язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с Helicobacter pylori;
- профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с Helicobacter pylori.

Пациенты, длительно принимающие НПВС:

- с целью заживления язвы желудка, связанной с приемом НПВС;
- профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВС у пациентов, относящихся к группе риска.

Длительная профилактика рецидивов повторных кровотечений из пептических язв (после в/в введения лекарственных средств, понижающих секрецию желудочных желез);

Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся повышенной желудочной секрецией, в т.ч. идиопатическая гиперсекреция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь. Капсулы принимают не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Для пациентов с затрудненным глотанием содержимое капсул высыпать в половину стакана негазированной воды, размешать и выпить сразу или в течение 30 мин. Затем снова наполнить стакан водой наполовину, ополоснуть стенки стакана и выпить.

Не следует смешивать препарат с другими жидкостями, т.к. это может привести к растворению защитной оболочки пеллет. Пеллеты не следует разжевывать или раздавливать.

Пациентам, которые не могут самостоятельно глотать, содержимое капсул следует растворить в негазированной воде и ввести эзомепразол через назогастральный зонд. Необходимо проверить соответствие шприца для введения препарата и зонда. Указания по подготовке и введению препарата через назогастральный зонд приведены ниже.

Взрослые и подростки старше 12 лет

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Эрозивный рефлюксный эзофагит (лечение): 40 мг 1 раз/сут в течение 4 недель. Если после первого курса терапии заживление эзофагита не наступает или сохраняются симптомы, рекомендуется дополнительный 4-недельный курс лечения эзомепразолом.

Длительное поддерживающее лечение после заживления эрозивного рефлюкс-эзофагита для предотвращения рецидива: 20 мг 1 раз/сут.

Симптоматическое лечение ГЭРБ: 20 мг 1 раз/сут – пациентам без эзофагита. Если после 4 недель терапии не удалось добиться контроля симптомов, необходимо провести повторное обследование пациента. После устранения симптомов можно продолжить прием препарата Эманера, т.е. принимать по 20 мг препарата 1 раз/сут при возникновении симптомов. Пациентам, принимающим НПВС, относящимся к группе риска развития язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, не рекомендуется лечение в режиме "по требованию".

Взрослые

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

В составе комбинированной антибактериальной терапии с целью эрадикации Helicobacter pylori

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с Helicobacter pylori и профилактика рецидивов пептической язвы, ассоциированной с Helicobacter pylori: в состав комбинированной эрадикационной терапии Helicobacter pylori входят Эманера 20 мг, амоксициллин 1 г и кларитромицин 500 мг. Все препараты следует принимать 2 раза/сут в течение 7-14 дней.

Пациенты, длительно принимающие НПВС

Заживление язвы желудка, связанной с приемом НПВС: 20 мг или 40 мг 1 раз/сут в течение 4-8 недель.

Профилактика язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, связанной с приемом НПВС у пациентов, относящихся к группе риска: 20 мг или 40 мг 1 раз/сут.

Длительная профилактика рецидивов повторных кровотечений из пептических язв (после в/в применения лекарственных средств, понижающих секрецию желудочных желез)

Препарат Эманера назначают в дозе 40 мг 1 раз/сут в течение 4 недель после начатой в/в профилактики повторных кровотечений.

Синдром Золлингера-Эллисона и другие состояния, характеризующиеся повышенной желудочной секрецией, в т.ч. идиопатическая гиперсекреция

Начальная доза препарата Эманера – по 40 мг 2 раза/сут. Дозу препарата и длительность лечения подбирают индивидуально в зависимости от клинической картины заболевания. Заболевание у большинства пациентов контролируется приемом препарата в дозе от 80 мг до 160 мг в сут. При необходимости применения препарата Эманера более 80 мг/сут, суточная доза делится на 2 приема.

Пациентам с нарушением функции почек изменения дозы не требуется. Опыт применения эзомепразола у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ограничен. Поэтому при назначении препарата таким пациентам следует соблюдать осторожность.

Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени изменения дозы не требуется. При **тяжелой печеночной недостаточности** максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Правила введения препарата через назогастральный зонд

1. Открыть капсулу и высыпать ее содержимое в специальный шприц. Добавить в шприц 25 мл пить-

евой воды и примерно 5 мл воздуха. Для некоторых зондов может потребоваться разведение препарата в 50 мл питьевой воды для того, чтобы предотвратить засорение зонда пеллетами, содержащимися в капсуле.

2. После добавления воды сразу же следует встряхнуть шприц до получения суспензии.
3. Следует убедиться, что наконечник не засорился (немного надавив на поршень, держа шприц в положении наконечником вверх).
4. Ввести наконечник шприца в зонд, продолжая удерживать его направленным вверх.
5. Встряхнуть шприц и перевернуть его наконечником вниз. Немедленно ввести 5-10 мл растворенного препарата в зонд. После введения раствора вернуть шприц в прежнее положение и встряхнуть (шприц должен удерживаться наконечником вверх, чтобы избежать засорения наконечника).
6. Вновь опустить шприц наконечником вниз и ввести еще 5-10 мл раствора в зонд. Повторить процедуру, пока шприц не будет пуст.
7. В случае остатка части препарата в виде осадка в шприце: наполните шприц 25 мл воды и 5 мл воздуха и повторить процедуры, описанные в пунктах 5 и 6. Для некоторых зондов для этой цели может понадобиться 50 мл питьевой воды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$); очень редко (от $<1/10\,000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – бессонница, головокружение, парестезии, сонливость; редко – депрессия, возбуждение, замешательство; очень редко – галлюцинации, агрессивное поведение.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, рвота; нечасто – сухость слизистой оболочки полости рта, повышение активности печеночных ферментов; редко – стоматит, кандидоз ЖКТ, гепатит (с желтухой или без); очень редко – печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивной системы: очень редко – гинекомастия.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия, миалгия; очень редко – мышечная слабость.

Со стороны кожных покровов: нечасто – дерматит, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница; редко – алопеция, фотосенсибилизация; очень редко – многоформная эритема, синдром Стивена-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны системы кроветворения: редко – лейкопения, тромбоцитопения; очень редко – агранулоцитоз, панцитопения.

Со стороны органов чувств: нечасто – нечеткость зрения; редко – изменение вкуса.

Аллергические реакции: редко – реакции гиперчувствительности (например, лихорадка, ангионевротический отек, анафилактическая реакция/анафилактический шок).

Со стороны лабораторных показателей: редко – гипонатриемия.

Прочие: нечасто – периферические отеки; редко – потливость; очень редко – слабость (недомогание).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- одновременный прием с атазанавиром и нелфинавиром;
- детский возраст до 12 лет (отсутствуют данные об эффективности и безопасности);
- детский возраст старше 12 лет по другим показаниям, кроме ГЭРБ;
- наследственная непереносимость фруктозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции или дефицит сахаразы-изомальтазы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к замещенным бензимидазолам.

С *осторожностью:* почечная недостаточность тяжелой степени (опыт применения ограничен).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Эманера при беременности возможно только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, т.к. недостаточно данных о применении эзомепразола у беременных женщин.

В эпидемиологических исследованиях во время применения рацемической смеси омепразола не выявлено фетотоксических эффектов или нарушений развития плода.

В исследованиях с эзомепразолом у животных не выявлено прямого или опосредованного отрицательного воздействия на развитие эмбриона или плода. Не выявлено прямого или опосредованного отрицательного влияния на течение беременности, родов и в постнатальный период новорожденного.

В настоящее время неизвестно, выделяется ли эзомепразол с грудным молоком, поэтому не следует применять препарат Эманера в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При появлении тревожных симптомов (например, таких как значительная, спонтанная потеря массы тела, повторная рвота, дисфагия, рвота с примесью крови или мелена), а также при подозрении или выявлении язвы желудка необходимо исключить злокачественное новообразование, поскольку применение препарата Эманера может уменьшить выраженность симптомов и отсрочить постановку диагноза.

Пациенты, длительно (особенно, более года) принимающие препарат Эманера должны находиться под регулярным медицинским наблюдением.

Пациенты, принимающие препарат "по требованию" должны быть информированы о необходимости обращения к врачу при изменении характера симптомов. Учитывая колебания концентрации эзомепразола в плазме крови при применении препарата в режиме "по требованию", следует учитывать взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

При применении эзомепразола с целью эрадикации *Helicobacter pylori* следует учитывать возможное взаимодействие между компонентами тройной терапии. Кларитромицин является мощным ингибитором CYP3A4, поэтому следует учитывать противопоказания и лекарственное взаимодействие кларитромицина при назначении тройной терапии пациентам, одновременно принимающим препараты, метаболизирующиеся CYP3A4, такие как цизаприд.

Препарат Эманера содержит сахарозу, поэтому его применение противопоказано пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции или дефицитом сахаразы-изомальтазы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Эманера не влияет на управление транспортными средствами и работу с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени случаи передозировки препаратом Эманера не описаны.

Симптомы: прием внутрь эзомепразола в дозе 280 мг сопровождался общей слабостью и симптомами со стороны ЖКТ. Однократный прием внутрь 80 мг эзомепразола не сопровождался какими-либо симптомами.

Лечение: специфического антидота не существует. Эзомепразол активно связывается с белками плазмы крови, поэтому гемодиализ малоэффективен. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние эзомепразола на фармакокинетику других препаратов

Лекарственные препараты, всасывание которых зависит от уровня pH

Снижение уровня кислотности желудочного сока на фоне лечения эзомепразолом может привести к изменению абсорбции препаратов, всасывание которых зависит от кислотности среды. Как антациды и другие препараты, понижающие секрецию желудочных желез, эзомепразол снижает всасывание *кетоконазола и итраконазола.*

Одновременное применение омепразола (40 мг 1 раз/сут) и некоторых *антиретровирусных препаратов (атазанавир* 300 мг/*ритонавир* 100 мг) у здоровых добровольцев сопровождается выраженным уменьшением экспозиции атазанавира (AUC, C_{max} и C_{min} в плазме крови снизились примерно на 75%. Увеличение дозы атазанавира до 400 мг не компенсировало это снижение экспозиции.

Ингибиторы протонового насоса, в т.ч. эзомепразол, не следует принимать одновременно с атазанавиром.

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP2C19

Эзомепразол подавляет CYP2C19, основной изофермент метаболизма эзомепразола. Таким образом, при одновременном применении эзомепразола с препаратами, в метаболизме которых участвует изофермент CYP2C19, такими как *диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин,* может увеличиться концентрация этих препаратов в плазме крови и, соответственно, потребоваться уменьшение их дозы.

Это особенно необходимо учитывать при назначении препарата Эманера в режиме "по требованию". Так, при одновременном применении с эзомепразолом в дозе 30 мг снижается клиренс диазепама (субстрат CYP2C19) на 45%.

Одновременное применение эзомепразола в дозе 40 мг у пациентов с эпилепсией приводит к снижению концентрации *фенитоина* в плазме крови на 13%. Рекомендуется контролировать концентрации фенитоина в плазме крови в начале терапии и при его отмене.

При применении омепразола в дозе 40 мг увеличивается C_{max} и AUC *вориконозола* (субстрат CYP2C19) на 15% и 41% соответственно.

Эзомепразол не вызывает клинически значимого изменения фармакокинетики *амоксициллина и хинидина.*

Время кровотечения при одновременном приеме варфарина и эзомепразола в дозе 40 мг остается в допустимых пределах. Однако сообщалось о нескольких случаях клинически значимого повышения МНО. Рекомендуется контролировать МНО в тех случаях, когда на фоне терапии *варфарином или другими производными кумарина* начинается или прекращается применение эзомепразола.

Одновременное применение 40 мг эзомепразола с *цизапридом* приводит к повышению значений фармакокинетических параметров цизаприда: AUC – на 32% и $T_{1/2}$ – на 31%, однако C_{max} при этом существенно не изменяется. Незначительное удлинение интервала QT на ЭКГ, которое наблюдается при монотерапии цизапридом, не нарастало при добавлении эзомепразола.

Одновременное непродолжительное применение эзомепразола и *напроксена или рофекоксиба* не выявило клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику эзомепразола

Эзомепразол метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.

При одновременном применении эзомепразола с кларитромицином (500 мг 2 раза/сут) (ингибитор CYP3A4) увеличивается значение AUC эзомепразола в *2* раза.

Одновременное применение эзомепразола и комбинированного ингибитора CYP2C19 и CYP3A4 может сопровождаться увеличением AUC эзомепразола более чем в 2 раза. Ингибиторы CYP2C19 и CYP3A4, например, *вориконазол,* увеличивали AUC эзомепразола на 280%. Обычно в таких ситуациях не требуется изменения дозы эзомепразола, но у пациентов со значительными нарушениями функции печени или при необходимости длительной терапии следует решить вопрос о снижении дозы эзомепразола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

Указатель
фирм-участников
см. стр. 9-12 (вводная часть)

⭑ЭМЕНД® (EMEND®)

APREPITANT

зарегистрировано
MERCK SHARP & DOHME B.V. (Нидерланды)
произведено
MERCK SHARP & DOHME Corp. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, с непрозрачной крышечкой белого цвета и непрозрачным корпусом белого цвета, с надписями "461" и "80mg", нанесенными черными чернилами; содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

	1 капс.
апрепитант	80 мг

Вспомогательные вещества: гидроксипропилцеллюлоза, натрия лаурилсульфат, сахароза, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: титана диоксид, желатин.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, с непрозрачной крышечкой розового цвета и непрозрачным корпусом белого цвета, с надписями "462" и "125mg", нанесенными черными чернилами; содержимое капсул – гранулы белого или почти белого цвета.

	1 капс.
апрепитант	125 мг

Вспомогательные вещества: гидроксипропилцеллюлоза, натрия лаурилсульфат, сахароза, целлюлоза микрокристаллическая.

Состав оболочки: титана диоксид, желатин, оксид железа желтый, оксид железа красный.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
1 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
2 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Дополнительная упаковка:

Капсулы	1 капс.
апрепитант	80 мг

2 шт. – блистеры (1).

Капсулы	1 капс.
апрепитант	125 мг

1 шт. – блистеры (1).

Блистер с капс. 80 мг (1) и блистер с капс. 125 мг (1) – обложки картонные (1) – пачки картонные.

ЭМЕНД® 125 мг
капсулы
апрепитант
ЭМЕНД® 80 мг
капсулы
апрепитант
Упаковка препарата предназначена для 3-х дневного курса лечения и содержит:
1 капсулу Эменд® 125 мг и
2 капсулы Эменд® 80 мг.
MSD

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противорвотный препарат, селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина-1 (NK_1) субстанции Р. Избирательность связывания апрепитанта с NK_1-рецепторами по крайней мере в 3000 раз выше, чем для других ферментов, переносчиков ионных каналов и участков рецепторов, включая допаминовые и серотониновые рецепторы, которые являются мишенями существующих в настоящее время препаратов, применяющихся для лечения тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией.

В доклинических исследованиях было показано, что антагонисты NK_1-рецепторов предупреждают развитие рвоты, вызванной химиотерапевтическими препаратами, (например, цисплатином) за счет центрального механизма действия.

Апрепитант проникает в головной мозг и связывается с мозговыми NK_1-рецепторами. Обладая длительным центральным действием, апрепитант ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, вызванной цисплатином, а также усиливает при этом противорвотное действие ондансетрона и дексаметазона.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь C_{max} в плазме крови достигается приблизительно через 4 ч. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 60-65%. Прием капсулы одновременно с приемом пищи не оказывает клинического значимого влияния на биодоступность апрепитанта.

Фармакокинетика апрепитанта в диапазоне клинических доз является нелинейной.

После приема внутрь препарата Эменд® в дозе 125 мг в 1-й день и затем в дозе 80 мг/сут во 2-й и 3-й дни AUC в течение 24 ч составляла приблизительно 19.5 мкг×ч/мл в 1-й день и 20.1 мкг×ч/мл на 3-й день. C_{max} составила 1.5 мкг/мл и 1.4 мкг/мл в 1-й и 3-й дни соответственно и достигалась приблизительно через 4 ч после приема препарата.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет более 95%. V_d в равновесном состоянии составляет приблизительно 66 л.

В экспериментальных исследованиях показано, что апрепитант проникает через плацентарный барьер у крыс и через ГЭБ у крыс и хорьков.

У человека апрепитант проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Апрепитант подвергается интенсивному метаболизму в печени посредством окисления в морфолиновом кольце и его боковых цепях в основном под действием CYP3A4 и лишь небольшая часть препарата метаболизируется при участии CYP1A2 и CYP2C19 (CYP2D6, CYP2C9 или CYP2E1 в метаболизме апрепитанта не участвуют).

Выведение

Кажущийся $T_{1/2}$ составляет приблизительно от 9 до 13 ч.

Апрепитант выводится главным образом в виде метаболитов через кишечник (86%) и почками (5%). Кажущийся плазменный клиренс апрепитанта составляет приблизительно от 60 до 84 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика препарата Эменд® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучена.

У пациентов в возрасте 65 лет и старше после приема внутрь препарата Эменд® в разовой дозе 125 мг в 1-й день и затем в дозе 80 мг/сут во 2-й и 5-й дни AUC в течение 24 ч была на 21% больше в 1-й день и на 36% больше на 5-й день, чем у лиц моложе 65 лет. C_{max} при этом была на 10% выше в 1-й день и на 24% выше на 5-й день. Данные различия не являлись клинически значимыми.

У пациентов с легкой печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после приема внутрь препарата Эменд® в дозе 125 мг в 1-й день и затем в дозе 80 мг/сут во 2-й и 3-й дни AUC в течение 24 ч была на 11% меньше в 1-й день и на 36% меньше на 3-й день, чем у здоровых добровольцев, получивших те же дозы препарата. У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) AUC в течение 24 ч была на 10% больше в 1-й день и на 18% больше на 3-й день, чем у здоровых добровольцев, получивших те же дозы. Данные различия не признаны клинически значимыми.

Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК<30 мл/мин) и пациенты в терминальной стадии почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе, получали Эменд® однократно в дозе 240 мг. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени AUC для суммарного апрепитанта (как связанного, так и не связанного с белками) была снижена на 21%, а C_{max} была снижена на 32% по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, AUC для суммарного апрепитанта была меньше на 42%, а C_{max} на 32%. В связи с небольшим снижением связывания апрепитанта с белками плазмы у пациентов с почечной недостаточностью значения AUC фармакологически активного несвязанного препарата у этих пациентов и у здоровых лиц достоверно не различались. Гемодиализ, проведенный через 4 и 48 ч после приема препарата, не оказывал значимого влияния на фармакокинетику апрепитанта. В диализате обнаруживалось менее 0.2% дозы апрепитанта.

После однократного приема внутрь препарата Эменд® AUC_{0-24} и C_{max} препарата у женщин были на 9% и 17% соответственно выше, чем у мужчин. $T_{1/2}$ апрепитанта у женщин был на 25% меньше, чем у мужчин, а значимых различий во времени достижения C_{max} между женщинами и мужчинами не отмечалось. Данные различия фармакокинетических параметров не имеют клинического значения.

Коррекция дозы препарата Эменд® в зависимости от расы не требуется.

Индекс массы тела не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

ПОКАЗАНИЯ

- для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызываемых высоко- или умеренноэметогенными противоопухолевыми препаратами (в комбинации с другими противорвотными препаратами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи.

Эменд® назначают в течение 3 дней в комбинации с ГКС и антагонистами серотониновых 5-HT_3-рецепторов.

Перед началом лечения следует ознакомиться с инструкцией по применению антагониста серотониновых 5-HT_3 рецепторов, назначаемого одновременно с препаратом Эменд®. Рекомендуемая доза препарата Эменд® при трехдневном режиме составляет 125 мг за 1 ч до приема химиотерапевтических препаратов в 1-й день и 80 мг 1 раз/сут утром во 2-й и 3-й дни.

В таблицах приводится схема приема препаратов в зависимости от степени эметогенности противоопухолевой терапии.

Высокоэметогенная химиотерапия

Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Эменд®	125 мг внутрь за 1 ч до начала химиотерапии	80 мг (утром)	80 мг (утром)	-
Дексаметазон	12 мг внутрь за 30 мин до начала химиотерапии	8 мг внутрь (утром)	8 мг внутрь (утром)	8 мг внутрь (утром)
Антагонисты серотониновых 5-HT_3 рецепторов	см. соответствующие инструкции по медицинскому применению	-	-	-

Умеренноэметогенная химиотерапия

Препарат	День 1	День 2	День 3
Эменд®	125 мг внутрь за 1 ч до начала химиотерапии	80 мг (утром)	80 мг (утром)
Дексаметазон	12 мг внутрь за 30 мин до начала химиотерапии	-	-
Антагонисты серотониновых 5-HT_3 рецепторов	см. соответствующие инструкции по медицинскому применению	-	-

У **пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (от 5 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** коррекция дозы не требуется. Клинические данные по применению препарата у **пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** отсутствуют.

У **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК<30 мл/мин),** а также у пациентов в **терминальной стадии почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе**, коррекции дозы не требуется.

Коррекция дозы в зависимости от **пола, возраста, расовой принадлежности или индекса массы тела** не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность апрепитанта оценивалась приблизительно у 6500 пациентов.

Профилактика тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Высокоэметогенная терапия

В клиническом исследовании принимали участие 544 пациента, получавших высокоэметогенную терапию и апрепитант в первом цикле. 413 пациентов из данной группы продолжили терапию (максимальное число курсов химиотерапии – 6). Трехдневный режим приема препарата Эменд® в комбинации с ондансетроном и дексаметазоном хорошо переносился пациентами. Большинство побочных реакций, зафиксированных в клинических исследованиях, были определены как реакции легкой и средней степени тяжести.

Наиболее частые побочные реакции на фоне высокоэметогенной химиотерапии у пациентов, получавших апрепитант в комбинации с антагонистами серотониновых 5-HT_3-рецепторов и дексаметазоном (наблюдались с большей частотой, чем при терапии антагонистами серотониновых 5-HT_3-рецепторов и дексаметазоном): икота (4.6%), повышение активности АЛТ (2.8%), диспепсия (2.6%), запор (2.4%), головная боль (2%) и снижение аппетита (2%).

В дополнительном клиническом исследовании у 1169 пациентов, получавших различные виды высокоэметогенной химиотерапии и режимы профилактики тошноты и рвоты с применением апрепитанта и антагонистов серотониновых 5-HT_3-рецепторов и дексаметазона либо только антагонистов серотониновых 5-HT$_3$-рецепторов и дексаметазона, профиль побочных реакций был одинаковым.

Умеренноэметогенная терапия

В клиническом исследовании с участием 868 пациентов наиболее частой побочной реакцией на фоне умеренноэметогенной химиотерапии у пациентов, получавших апрепитант в комбинации с антагонистами 5-HT$_3$-рецепторов и дексаметазоном (наблюдалась с большей частотой, чем при терапии антагонистами 5-HT$_3$ рецепторов и дексаметазоном), была утомляемость (1.4%).

В объединенном анализе исследований высокоэметогенной и умеренноэметогенной химиотерапии у пациентов, получавших лечение апрепитантом, наблюдались следующие, связанные с приемом препарата побочные эффекты, причем с большей частотой, чем при стандартной терапии: часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до < 1/1000).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко – кандидоз, стафилококковая инфекция.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия, фебрильная нейтропения.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – снижение аппетита; редко – полидипсия.

Нарушения психики: нечасто – тревожность; редко – дезориентация, эйфория.

Со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, сонливость; редко – когнитивные нарушения, заторможенность, извращение вкуса.

Со стороны органов чувств: редко – конъюнктивит, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – учащенное сердцебиение, приступообразные ощущении жара ("приливы"); редко – брадикардия, сердечно сосудистые нарушения.

Со стороны дыхательной системы: часто – икота; редко – боль в горле, чиханье, кашель, постназальный синдром, раздражение глотки.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия; нечасто – отрыжка, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, боль в животе, сухость во рту, метеоризм; редко – твердый кал, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, нейтропенический колит, стоматит, вздутие живота.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто – сыпь, акне; редко – фотосенсибилизация, повышенная потливость, себорея, повышение жирности кожи, зудящая сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – мышечные спазмы, мышечная слабость.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – дизурия; редко – поллакиурия.

Изменения со стороны лабораторных показателей: часто – повышение активности АЛТ; нечасто – повышение активности АСТ, повышение активности ЩФ; редко – увеличение диуреза, наличие эритроцитов в моче, гипонатриемия, уменьшение массы тела, глюкозурия, нейтропения.

Общие расстройства: часто – утомляемость; нечасто – астения, недомогание; редко – отеки, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, нарушение походки.

Профиль побочных эффектов у пациентов, получающих высокоэметогенную и умеренноэметогенную химиотерапию, при проведении повторных курсов (максимальное число курсов – 6) с применением апрепитанта был сопоставим с таковым во время 1-го цикла химиотерапии.

В другом исследовании применения апрепитанта для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, было получено сообщение о серьезных побочных эффектах – синдроме Стивенса-Джонсона, токсическом эпидермальном некролизе (синдром Лайелла).

Данные пострегистрационных исследований

Вследствие того, что отчеты поступали от добровольцев из групп населения с неопределенной численностью, невозможно достоверно определить ожидаемую частоту или причинную связь с приемом препарата.

Со стороны кожи и кожных придатков: зуд, сыпь, крапивница, редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая печеночная недостаточность (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять Эменд® у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, которые метаболизируются главным образом при участии изофермента CYP3A4. Одновременное назначение препарата Эменд® с варфарином может привести к клинически значимому снижению МНО. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно мониторировать значение МНО в течение 2 недель при каждом цикле химиотерапии и особенно через 7-10 дней после начала приема препарата Эменд® по 3-дневной схеме. Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться во время и в течение 28 дней после лечения препаратом Эменд®. Во время лечения препаратом Эменд® и в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата Эменд® следует использовать альтернативные и резервные методы контрацепции.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности препарата при беременности не проводилось, поэтому применение препарата Эменд® при беременности не рекомендуется.

Неизвестно, выделяется ли апрепитант с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания в связи с риском нежелательного влияния на грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ингибирование CYP3A4 апрепитантом может привести к повышению концентрации в плазме крови препаратов, которые метаболизируются главным образом при участии изофермента CYP3A4 (в т.ч. некоторые химиотерапевтические препараты).

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата Эменд® у детей не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Эменд® на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось. Однако следует учитывать профиль побочных действий препарата, которые могут повлиять на способность пациентов управлять механизмами. У пациентов возможны различные реакции на Эменд®.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: имеющиеся данные по применению апрепитанта в высоких дозах без химиотерапии (однократно до 600 мг или по 375 мг ежедневно в течение 42 дней) свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. У 1 пациента, принявшего 1440 мг апрепитанта, наблюдались сонливость и головная боль.

Лечение: терапию препаратом Эменд® следует прекратить и обеспечить контроль состояния пациента. При необходимости проводят симптоматическую терапию. В связи с противорвотным действием апрепитанта лекарственные препараты, вызывающие рвоту, скорее всего, не будут эффективны. Антидот к препарату неизвестен. Гемодиализ не эффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Апрепитант является субстратом, умеренным ингибитором и индуктором изофермента CYP3A4, а также индуктором изофермента CYP2C9.

При одновременном назначении апрепитант может повышать концентрацию в плазме лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит при участии изофермента CYP3A4. Эменд® не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом, цизапридом, производными алкалоидов спорыньи. Ингибирование изофермента CYP3A4 под влиянием апрепитанта может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным и опасным для жизни реакциям.

Апрепитант индуцирует метаболизм варфарина и толбутамида. Одновременное назначение препарата Эменд® с этими или другими препаратами, которые метаболизируются при участии изофермента CYP2C9 (например, с фенитоином), может привести к снижению их концентрации в плазме. Не отмечено влияния препарата Эменд® на AUC R(+)- или S(-)-варфарина, однако при совместном применении наблюдалось снижение минимальной концентрации S(-)-варфарина, которое сопровождалось снижением МНО на 14% через 5 дней после окончания приема препарата Эменд®. У пациентов, получающих терапию варфарином в течение длительного времени, следует тщательно мониторировать уровень МНО в течение 2 недель, и особенно на 7–10 дни после начала приема препарата Эменд® по 3-дневной схеме, во время каждого цикла химиотерапии.

Эменд® уменьшает AUC толбутамида, являющегося субстратом изофермента CYP2C9, на 23% в 4-й день, на 28% в 8-й день и на 15% в 15-й день. При этом толбутамид в однократной дозе 500 мг назначали перед началом 3-дневной схемы терапии препаратом Эменд® в 4-й, 8-й и 15-й дни.

Взаимодействие препарата Эменд® с препаратами, являющимися субстратами переносчика Р-гликопротеина, маловероятно (отсутствие взаимодействия препарата Эменд® с дигоксином). Апрепитант не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики антагонистов серотониновых 5HT$_3$-рецепторов – ондансетрона, гранисетрона и гидродоласетрона (активного метаболита доласетрона).

При одновременном приеме препарата Эменд® и ГКС отмечено увеличение AUC дексаметазона (при приеме внутрь) в 2.2 раза, метилпреднизолона, вводимого в/в – в 1.3 раза и метилпреднизолона принимаемого внутрь – в 2.5 раза. В связи с этим для достижения необходимого эффекта стандартную дозу дексаметазона при его приеме внутрь в комбинации с апрепитантом снижают на 50%, метилпреднизолона при введении в/в снижают приблизительно на 25%, при назначении внутрь – на 50%.

При применении препарата Эменд® вместе с химиотерапевтическими препаратами, метаболизм которых главным образом или частично происходит при участии изофермента CYP3A4 (этопозид, винорелбин, доцетаксел и паклитаксел) дозы этих препаратов можно не корректировать. Однако рекомендуется соблюдать осторожность при применении у пациентов, получающих данные препараты, и обеспечить дополнительное наблюдение. В постргистрационных исследованиях были зафиксированы случаи нейротоксичности, которые могут рассматриваться как возможное побочное действие ифосфамида, применяемого совместно с апрепитантом.

Влияние препарата Эменд® на фармакокинетику доцетаксела не выявлено.

Эффективность гормональных контрацептивов в период приема и в течение 28 дней после окончания приема препарата Эменд® может быть снижена (во время лечения препаратом Эменд® и в течение 1 мес после приема последней дозы препарата Эменд® следует применять альтернативные или резервные методы контрацепции).

При одновременном пероральном приеме мидазолама и препарата Эменд® отмечено увеличение AUC мидазолама. Возможное повышение концентрации в плазме крови мидазолама или других бензодиазепинов, метаболизм которых осуществляется при участии изофермента CYP3A4 (алпразолам, триазолам), следует принимать во внимание при одновременном назначении этих препаратов с препаратом Эменд®.

Одновременный прием препарата Эменд® с препаратами, которые ингибируют активность изофермента CYP3A4, может привести к увеличению концентрации апрепитанта в плазме крови. Следовательно, необходимо с осторожностью назначать Эменд® в комбинации с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, с кетоконазолом). Однако одновременный прием препарата Эменд® с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, с дилтиаземом, итраконазолом, вориконазолом, позаконазолом, кларитромицином, телитромицином и ингибиторами протеазы) не вызывает клинически значимых изменений концентрации апрепитанта в плазме крови.

Одновременный прием препарата Эменд® с препаратами, которые являются сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, с рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом), может привести к уменьшению концентрации апрепитанта в плазме и, таким образом, к снижению эффективности препарата Эменд®. Также одновременное применение апрепитанта с препаратами зверобоя продырявленного не рекомендуется.

У пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией прием таблетки апрепитанта, содержащей дозу, сопоставимую с 230 мг препарата в капсулах, в комбинации с дилтиаземом в дозе 120 мг 3 раза/сут в течение 5 дней приводил к увеличению AUC апрепитанта в 2 раза и одновременному увеличению AUC дилтиазема в 1.7 раза. Эти фармакокинетические эффекты не приводили к клинически значимым изменениям на ЭКГ, ЧСС или АД по сравнению с изменениями данных показателей при приеме только дилтиазема.

Одновременный прием апрепитанта 1 раз/сут в форме таблеток в дозе, сопоставимой с 85 мг или 170 мг препарата в капсулах, и пароксетина в дозе 20 мг 1 раз/сут приводил к уменьшению AUC приблизительно на 25% и C_{max} приблизительно на 20% как для апрепитанта, так и для пароксетина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 4 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД
Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

☆ЭМЕНД® В/В (EMEND IV)

FOSAPREPITANT

зарегистрировано
MERCK SHARP & DOHME B.V. (Нидерланды)
произведено
DSM Pharmaceuticals Inc. (США)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий от белого до почти белого цвета.

	1 фл.
фосапрепитанта димеглумин	257.6 мг,
что эквивалентно фосапрепитанту	157.5 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат – 19.7 мг, полисорбат 80 – 78.8 мг, лактоза безводная – 393.8 мг, натрия гидроксид или хлористоводородная кислота – до pH 9.2 мг.

Флаконы из стекла типа I вместимостью 10 мл (1) – пачки картонные.

MSD
ЭМЕНД В/В
150 мг
фосапрепитант
лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
10 мл 1 флакон

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противорвотный препарат. Активным метаболитом фосапрепитанта является апрепитант – селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина 1 (NK_1) субстанции P. Изотопные исследования показали, что избирательность связывания апрепитанта с NK_1-рецепторами по крайней мере в 3000 раз выше, чем с другими ферментами, транспортными белками, ионными каналами и рецепторами, включая допаминовые и серотониновые рецепторы, которые являются мишенями существующих препаратов для предотвращения тошноты и рвоты при химиотерапии.

В доклинических исследованиях показано, что антагонисты NK_1-рецепторов предотвращают рвоту, вызванную химиотерапевтическими препаратами такими как цисплатин, за счет центрального механизма действия. По данным, полученным в исследованиях позитрон-эмиссионной томографией (ПЭТ), апрепитант проникает в головной мозг и связывается с NK_1-рецепторами мозга. Центральное действие апрепитанта обладает большой продолжительностью, причем он ингибирует как острую, так и отсроченную фазы рвоты, вызванной цисплатином, а также повышает противорвотную активность антагонистов 5-HT_3-рецепторов (например, ондансетрона) и ГКС (дексаметазона).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании интервала QT_c однократное введение фосапрепитанта в дозе 200 мг не влияло на величину QT_c интервала.

При однократном в/в введении фосапрепитанта в дозе 150 мг у здоровых добровольцев связывание NK_1-рецепторов головного мозга составляло 100% через 24 ч, не менее 97% – через 48 ч и 75% – через 120 ч. Доля связанных NK_1-рецепторов коррелировала с концентрацией апрепитанта в плазме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократной в/в 20-минутной инфузии 150 мг фосапрепитанта здоровым добровольцам средняя $AUC_{0-\infty}$ апрепитанта равна 35 мкг×ч/мл и средняя C_{max} апрепитанта равна 4.01 мкг/мл.

Распределение

Апрепитант связывается с белками плазмы более чем на 95%. Среднее геометрическое кажущегося V_d в равновесном состоянии у человека составляет приблизительно 66 л.

Данные исследований ПЭТ показали, что апрепитант проникает через ГЭБ.

Метаболизм

Фосапрепитант быстро метаболизируется до апрепитанта (при в/в введении в течение 30 мин после окончания инфузии). Превращение фосапрепитанта в апрепитант может происходить в различных тканях.

Апрепитант подвергается активному метаболизму. В плазме человека идентифицировано семь метаболитов апрепитанта, которые обладают слабой активностью. Метаболизм апрепитанта происходит в большей степени путем окисления морфолинового кольца и его боковых цепей. Исследования in vitro с использованием микросом печени человека показывают, что апрепитант метаболизируется преимущественно CYP3A4, незначительно – при участии CYP1A2 и CYP2C19, а CYP2D6, CYP2C9 и CYP2E1 не участвуют в его метаболизме.

Все метаболиты, которые определялись в моче, кале и плазме после в/в введения 100 мг $[^{14}C]$-фосапрепитанта также определялись после применения $[^{14}C]$-апрепитанта внутрь. После превращения 245.4 мг фосапрепитанта димеглумина (эквивалентно 150 мг фосапрепитанта свободной кислоты) в апрепитант высвобождается 23.9 мг фосфорной кислоты и 95.3 мг меглумина.

Выведение

После однократного в/в введения 100 мг $[^{14}C]$-фосапрепитанта здоровым добровольцам 57% радиоактивности определялось в моче и 45% – в кале.

Апрепитант выводится в основном в виде метаболитов, неизмененный апрепитант не выводится почками. Конечный $T_{1/2}$ апрепитанта составляет примерно от 9 до 13 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

После однократного приема апрепитанта внутрь $AUC_{0-24ч}$ и C_{max} для апрепитанта были на 9% и 17% соответственно выше у женщин, чем у мужчин. $T_{1/2}$ апрепитанта у женщин был на 25% короче, чем у мужчин, а T_{max} отмечалась примерно в одно и то же время. Это различие не было признано клинически значимым. Коррекции дозы в зависимости от половой принадлежности не требуется.

После однократного применения апрепитанта внутрь, $AUC_{0-24ч}$ приблизительно на 27% и 31% выше у латиноамериканцев по сравнению с пациентами европеоидной расы и афроамериканцами, соответственно. C_{max} на 19% и 29% выше у латиноамериканцев по сравнению с пациентами европеоидной расы и афроамериканцами, соответственно. После однократного перорального применения апрепитанта у пациентов азиатской расы отмечено увеличение $AUC_{0-24ч}$ и C_{max} на 74% и 47%, соответственно, по сравнению с пациентами европеоидной расы. Коррекции дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется.

После однократного применения апрепитанта внутрь в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг/сут со 2-го по 5-й дни $AUC_{0-24ч}$ апрепитанта у пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше) была на 21% больше в 1-й день и на 36% больше в 5-й день, чем у более молодых взрослых. У пациентов пожилого возраста C_{max} была на 10% выше в 1-й день и на 24% выше в 5-й день, чем у более молодых взрослых. Эти различия не были признаны клинически значимыми. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение фосапрепитанта у пациентов в возрасте до 18 лет не изучалось.

Индекс массы тела (ИМТ) не влияет на фармакокинетику апрепитанта.

Фосапрепитант не метаболизируется в печени, следовательно, не ожидается влияния печеночной недостаточности на превращение фосапрепитанта в апрепитант. Пациенты с печеночной недостаточностью легкой и средней степени хорошо переносили апрепитант при пероральном применении. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после однократного приема апрепитанта внутрь в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг 1 раз/сут во 2-й и 3-й дни $AUC_{0-24ч}$ апрепитанта была на 11% меньше в 1-й день и на 36% ниже в 3-й день, чем у здоровых добровольцев, получавших препарат в таком же режиме. У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (7 – 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) $AUC_{0-24ч}$ апрепитанта была на 10% больше в 1-й день и на 18% больше в 3-й день, чем у здоровых добровольцев, получавших препарат в таком же режиме. Эти различия в $AUC_{0-24ч}$ не были сочтены клинически значимыми, поэтому коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени не требуется. Для пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) клинических и фармакокинетических данных не имеется.

Пациенты с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) и пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе, получали апрепитант в разовой дозе 240 мг. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени $AUC_{0-\infty}$ для суммарного апрепитанта (не связанного и связанного с белками) была снижена на 21%, а C_{max} была снижена на 32% по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, $AUC_{0-\infty}$ для суммарного апрепитанта была снижена на 42%, а C_{max} была снижена на 32%. В связи с небольшим снижением связывания апрепитанта с белками у пациентов с почечной недостаточностью AUC для фармакологически активного несвязанного апрепитанта у таких пациентов значительно не отличалась от таковой у здоровых добровольцев. Гемодиализ, проведенный через 4 или 48 ч после приема препарата, не оказывал значительного влияния на фармакокинетику апрепитанта: в диализате обнаруживалось менее 0.2% дозы. Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не требуется.

ПОКАЗАНИЯ

- для предупреждения острой и отсроченной тошноты и рвоты, обусловленных высоко- или умеренноэметогенной противоопухолевой химиотерапией (в комбинации с другими противорвотными средствами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат Эменд® В/В (фосапрепитант) применяют в 1-й день химиотерапии в виде в/в инфузии продолжительностью от 20 до 30 мин примерно за 30 мин до проведения химиотерапии. Препарат Эменд® В/В следует применять в комбинации с кортикостероидами и 5-HT_3-антагонистами.

Рекомендованный режим дозирования *для предупреждения тошноты и рвоты, связанных с применением высокоэметогенной противоопухолевой химиотерапии*

	1-й день	**2-й день**	**3-й день**	**4-й день**
Эменд® В/В	150 мг в/в	-	-	-
Дексаметазон*	12 мг внутрь	8 мг внутрь	8 мг 2 раза/сут внутрь	8 мг 2 раза/сут внутрь
Антагонисты 5-HT_3-рецепторов	в соответствии с режимом дозирования подходящего антагониста 5-HT_3-рецепторов	-	-	-

* Дексаметазон следует принимать за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день и утром во 2-й, 3-й и 4-й дни. Дексаметазон следует принимать вечером в 3-й и 4-й дни. Доза дексаметазона указана с учетом лекарственного взаимодействия.

Рекомендованный режим дозирования *для предупреждения тошноты и рвоты, связанных с применением умеренноэметогенной противоопухолевой химиотерапии*

	1-й день
Эменд® В/В	150 мг в/в
Дексаметазон*	12 мг перорально
Антагонисты 5-HT_3-рецепторов	в соответствии с режимом дозирования подходящего антагониста 5-HT_3-рецепторов

* Дексаметазон следует принимать за 30 мин до химиотерапии в 1-й день. Доза дексаметазона выбиралась с учетом лекарственного взаимодействия.

Не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности, а также индекса массы тела (ИМТ).

Приготовление раствора для инфузии препарата Эменд® В/В 150 мг

1. Содержимое флакона необходимо растворить в 5 мл 0.9% раствора натрия хлорида (во избежание вспенивания раствор следует направлять по стенке

флакона). Следует осторожно вращать флакон (не встряхивать!).

2. Полученный раствор необходимо добавить в мешок для инфузии или флакон, содержащий 145 мл 0.9% раствора натрия хлорида, для получения итогового объема 150 мл. Следует осторожно перемешать содержимое мешка или флакона. Перед введением раствор для инфузии необходимо осмотреть на наличие осадка или изменения цвета. Приготовленный раствор следует хранить при температуре до 25°С и использовать в течение 24 ч.

Все лекарственные препараты для парентерального введения следует тщательно осматривать перед применением на предмет наличия механических включений и изменения окраски во всех случаях, когда это позволяют свойства раствора и материал контейнера.

Несовместимость

Фосапрепитант несовместим с растворами, содержащими двухвалентные катионы (например, Са, Mg), в т.ч. с раствором Хартмана и раствором Рингера с лактатом. Препарат Эменд® В/В нельзя разводить или смешивать с растворами, физическая и химическая совместимость с которыми не была доказана.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ввиду того, что фосапрепитант метаболизируется до апрепитанта, при применении препарата возможны те же нежелательные реакции, что и для апрепитанта.

Апрепитант для применения внутрь

Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с высокоэметеогенной химиотерапией, у пациентов, получавших апрепитант в трехдневном режиме и наблюдаемыми с большей частотой, нежели при стандартной терапии, были: икота (4.6%), повышение активности АЛТ (2.8%), диспепсия (2.6%), запор (2.4%), головная боль (2%) и снижение аппетита (2%). Наиболее часто встречаемым нежелательным явлением, связанным с умеренноэметеогенной химиотерапией, у пациентов, получавших апрепитант, и отмечаемым с большей частотой, нежели при стандартной терапии, была утомляемость (1.4%).

При объединенном анализе исследований высокоэметогенной и умеренноэметогенной химиотерапии у пациентов, получавших лечение апрепитантом в трехдневном режиме, наблюдались следующие, связанные с применением препарата нежелательные явления, причем с большей частотой, чем при стандартной терапии.

Частота определялась следующим образом: часто (>1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000).

Инфекционные и паразитарные заболевания: редко – кандидоз, стафилококковая инфекция.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия, фебрильная нейтропения.

Психические нарушения: нечасто – тревожность; редко – эйфория, дезориентация.

Со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, сонливость; редко – когнитивные нарушения, заторможенность, извращение вкуса.

Со стороны органа зрения: редко – конъюнктивит.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – учащенное сердцебиение, приступообразные ощущения жара (приливы); редко – брадикардия, сердечно-сосудистые нарушения.

Со стороны дыхательной системы: часто – икота; редко – боль в горле, чиханье, кашель, синдром постназального затекания, раздражение глотки.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия; нечасто – отрыжка, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, боль в животе, сухость во рту, метеоризм; редко – твердый стул, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, нейтропенический колит, стоматит, вздутие живота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, акне; редко – фотосенсибилизация, повышенная потливость, себорея, повышение жирности кожи, зудящая сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – мышечные спазмы, мышечная слабость.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – дизурия; редко – поллакиурия.

Общие расстройства и нарушение в месте введения: часто – утомляемость, снижение аппетита; нечасто – слабость, дискомфорт; редко – полидипсия, отеки, ощущение дискомфорта в области грудной клетки, нарушение походки.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение активности АЛТ; нечасто – повышение активности АСТ, ЩФ; редко – увеличение диуреза, наличие эритроцитов в моче, гипонатриемия, уменьшение массы тела, глюкозурия, уменьшение числа нейтрофилов.

Профиль нежелательных явлений при проведении 6 циклов химиотерапии в исследованиях высокоэметогенной и умеренноэметогенной химиотерапии с применением апрепитанта был сопоставим с таковым во время первого цикла химиотерапии.

В другом исследовании с применением апрепитанта для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией, было получено сообщение о серьезном нежелательном явлении – синдроме Стивенса-Джонсона.

Фосапрепитант для в/в введения

В ходе контролируемого клинического исследования у пациентов, получавших высокоэметогенную химиотерапию, профили безопасности препарата Эменд® В/В (фосапрепитант), назначаемого в 1-й день, были сопоставимы с таковыми при проведении исследований применения апрепитанта внутрь в трехдневном режиме.

Далее представлены дополнительные, клинически значимые, связанные с применением фосапрепитанта в дозе 150 мг побочные явления, и не отмеченные в описанных выше клинических исследованиях с применением апрепитанта внутрь (трехдневный режим).

Общие расстройства и нарушения вместе введения: нечасто – эритема, зуд, боль в месте введения; редко – уплотнение в месте введения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – эритема.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение АД, приступообразные ощущения жара (приливы), тромбофлебиты (преимущественно, тромбофлебиты в месте введения).

Другие исследования

Было изучено однократное применение препарата Эменд® (апрепитант) в дозе 40 мг для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов (не получающих химиотерапию) после проведения общей анестезии. В этих исследованиях наблюдались следующие побочные реакции, количество которых было больше, чем при применении препарата сравнения (ондансетрон): увеличение активности АЛТ, боль в верхней части живота, атипичный шум в кишечнике, дизартрия, диспноэ, гипестезия, бессонница, миоз, тошнота, нарушения чувствительности, дискомфорт в области кишечника, снижение остроты зрения, свистящее дыхание (хрип).

Были получены сообщения о 2 серьезных нежелательных явлениях при изучении применения апрепитанта в более высоких дозах для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты – 1 случай запора и 1 случай частичной кишечной непроходимости.

Одно сообщение об ангионевротическом отеке и крапивнице было получено как серьезное нежелательное явление при исследовании применения апрепитанта не для предотвращения послеоперационной или вызванной химиотерапией тошноты и рвоты.

Данные пострегистрационных исследований

В пострегистрационный период были получены сообщения о побочных эффектах, приведенных ниже. Вследствие того, что отчеты поступали от добровольцев из групп населения с неопределенной численностью, невозможно достоверно определить ожидаемую частоту или причинную связь с применением препарата.

Со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, сыпь, крапивница, редко – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции.

Были получены сообщения об аллергических реакциях немедленного типа, таких как покраснение, эритема и диспноэ, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- печеночная недостаточность тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- одновременное применение с пимозидом, терфенадином, астемизолом и цизапридом;
- беременность;
- детский возраст;
- повышенная чувствительность к фосапрепитанту, апрепитанту, полисорбату-80 или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью

Ввиду того, что фосапрепитант быстро метаболизируется в апрепитант (является слабым или умеренным ингибитором изофермента CYP3A4), его следует с осторожностью применять у пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, которые метаболизируются главным образом при участии изофермента CYP3A4; некоторые химиотерапевтические препараты метаболизируются при участии изофермента CYP3A4. Слабое ингибирующее действие фосапрепитанта в дозе 150 мг на изофермент CYP3A4 может приводить к повышению концентраций этих одновременно принимаемых внутрь лекарственных препаратов.

Есть единичные данные об аллергических реакциях немедленного типа, таких как покраснение, эритема и диспноэ, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта и исчезали обычно после прекращения инфузии и проведения соответствующей терапии. Не рекомендуется возобновлять инфузию препарата пациентам, у которых отмечались подобные аллергические реакции.

Одновременное назначение фосапрепитанта перорально с варфарином может привести к клинически значимому снижению протромбинового времени (МНО). У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать МНО в течение 2 недель, особенно через 7-10 дней после начала приема фосапрепитанта при каждом цикле химиотерапии.

Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться во время и в течение 28 дней после приема фосапрепитанта. Во время лечения фосапрепитантом и в течение 1 месяца после приема фосапрепитанта следует использовать альтернативные или дополнительные методы контрацепции.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по применению препарата у беременных женщин и женщин в период лактации не проводилось. Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Данные о выделение препарата с грудным молоком отсутствуют. Ввиду того, что многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком и в связи с риском нежелательного влияния на грудного ребенка, вопрос о прекращении грудного вскармливания или прекращении применения препарата следует решать с учетом необходимости препарата для матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата Эменд® В/В в комбинации с другими противорвотными препаратами необходимо следовать инструкции по применению данных препаратов.

Согласно данным, полученным в клинических исследованиях, эффективность и безопасность апрепитанта у пациентов пожилого возраста (≥65 лет) были сопоставимы с таковыми у более молодых пациентов (<65 лет). Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не изучались.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования о влиянии препарата Эменд® В/В на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. Однако некоторые побочные эффекты, связанные с применением препарата Эменд® В/В, могут повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению других видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При однократном введении добровольцам фосапрепитанта в дозе до 200 мг в/в или приеме апрепитанта внутрь в дозе до 600 мг была отмечена хорошая переносимость. У 3 из 33 добровольцев, получавших фосапрепитант в дозе 200 мг, отмечались тромбозы в месте инъекции слабой степени выраженности.

В ходе исследований, не связанных с изучением индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты, была отмечена хорошая переносимость апрепитанта при назначении в дозе 375 мг 1 раз/сут в течение 42 дней. У 33 онкологических пациентов была отмечена хорошая переносимость апрепитанта при однократном применении в дозе 375 мг в 1-й день и 250 мг 1 раз/сут со 2-го по 5-й дни.

Сообщалось о возникновении сонливости и головной боли у 1 пациента, принявшего 1440 мг апрепитанта.

Лечение: специальная информация по устранению симптомов передозировки препаратом Эменд® В/В отсутствует; препарат следует отменить и обеспечить общую поддерживающую терапию и контроль состояния пациента. В связи с противорвотным действием апрепитанта лекарственные препараты, вызывающие рвоту, могут оказаться неэффективными. При передозировке апрепитанта гемодиализ неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие после применения фосапрепитанта наиболее вероятно происходит с препаратами, которые взаимодействуют с апрепитантом. Дальнейшая информация получена по данным исследований, выполненных с апрепитантом для приема внутрь и исследований комбинированного применения фосапрепитанта вместе с дексаметазоном, мидазоламом или дилтиаземом.

Апрепитант является субстратом, слабым или умеренным ингибитором и индуктором CYP3A4. Апрепитант также является индуктором CYP2C9. При однократном применении препарат Эменд® В/В 150 мг является слабым ингибитором CYP3A4 и не вызывает индукцию CYP3A4. Предполагается, что препарат Эменд® В/В 150 мг при в/в введении будет вызывать меньшую или аналогичную индукцию CYP2C9 по сравнению с апрепитантом для приема внутрь.

Влияние фосапрепитанта/апрепитанта на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Ввиду того, что апрепитант является слабым или умеренным ингибитором CYP3A4, а фосапрепитант является слабым ингибитором CYP3A4, при одновременном применении лекарственных препаратов, метаболизм которых происходит при участии CYP3A4, их концентрации в плазме крови могут повышаться.

Фосапрепитант не следует применять одновременно с пимозидом, терфенадином, астемизолом или цизапридом. Ингибирование CYP3A4 под влиянием апрепитанта может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным или опасным для жизни реакциям.

Было установлено, что апрепитант индуцирует метаболизм S(-) варфарина и толбутамида, которые метаболизируются CYP2C9. Одновременное применение фосапрепитанта с этими или другими препаратами, которые также метаболизируются при участии CYP2C9 (например, с фенитоином), может привести к снижению концентрации в плазме этих препаратов.

Взаимодействие фосапрепитанта с препаратами, являющимися субстратами переносчика P-гликопротеина, маловероятно ввиду того, что в клинических исследованиях было отмечено отсутствие взаимодействия апрепитанта с дигоксином при приеме внутрь.

Антагонисты серотониновых 5-HT$_3$-рецепторов

В ходе клинических исследований лекарственного взаимодействия было установлено, что апрепитант при применении в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг во 2-й и 3-й дни не вызывает клинически значимых изменений фармакокинетики антагонистов серотониновых 5-HT$_3$-рецепторов – ондансетрона, гранисетрона и гидродоласетрона (активного метаболита доласетрона).

Кортикостероиды

Дексаметазон: при одновременном применении фосапрепитанта в дозе 150 мг и дексаметазона для приема внутрь в дозе 8 мг в 1-й, 2-й и 3-й дни, введение фосапрепитанта в 1-й день вызвало повышение AUC дексаметазона приблизительно в 2 раза в 1-й и 2-й дни. Стандартную дозу дексаметазона (при его пероральном применении) в сочетании с фосапрепитантом 150 мг (в/в в 1-й день) следует снизить приблизительно на 50% для достижения экспозиции дексаметазона аналогичной таковой при назначении без фосапрепитанта 150 мг в/в в 1-й день.

Метилпреднизолон: при одновременном применении апрепитанта для приема внутрь в дозе 125 мг в 1-й день и в дозе 80 мг/сут во 2-й и 3-й дни было отмечено увеличение AUC метилпреднизолона, субстрата CYP3A4, в 1.3 раза в 1-й день и в 2.5 раза в 3-й день, при в/в введении метилпреднизолона в дозе 125 мг в 1-й день и при пероральном применении в дозе 40 мг во 2-й и 3-й дни.

Химиотерапевтические препараты

В клинических исследованиях после приема апрепитанта внутрь назначались химиотерапевтические препараты, метаболизм которых главным образом или частично происходит при участии CYP3A4: этопозид, винорелбин, доцетаксел, ифосфамид, циклофосфамид, иринотекан и паклитаксел. Дозы указанных препаратов не корректировались с учетом потенциального лекарственного взаимодействия. Следует соблюдать осторожность и тщательно контролировать состояние пациента при применении химиотерапевтических препаратов, метаболизм которых главным образом или частично происходит при участии CYP3A4. В пострегистрационных исследованиях были зафиксированы случаи нейротоксичности, как возможное побочное действие ифосфамида, применяемого одновременно с апрепитантом.

Доцетаксел: в отдельном исследовании фармакокинетики при пероральном применении апрепитанта (для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией) какого-либо влияния на фармакокинетику доцетаксела отмечено не было.

Винорелбин: в отдельном исследовании фармакокинетики при пероральном применении апрепитанта (для предупреждения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией) какого-либо влияния на фармакокинетику винорелбина отмечено не было.

Варфарин

Апрепитант назначался здоровым добровольцам, получавшим длительную терапию варфарином, однократно в дозе 125 мг перорально в 1-й день и в дозе 80 мг/сут во 2-й и 3-й дни. Несмотря на отсутствие какого-либо влияния на AUC R(+) или S(-) варфарина в 3-й день при пероральном применении апрепитанта, отмечалось уменьшение минимальной концентрации S(-) варфарина (субстрата CYP2C9) на 34%, которое сопровождалось уменьшением протромбинового времени на 14% (МНО) через 5 дней после окончания перорального приема апрепитанта. У пациентов, получающих длительную терапию варфарином, следует тщательно контролировать протромбиновое время (МНО) в течение 2 недель при каждом цикле химиотерапии и особенно через 7-10 дней после начала применения фосапрепитанта.

Толбутамид

Апрепитант при применении внутрь в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг во 2-й и 3-й дни вызывает уменьшение AUC толбутамида (субстрат CYP2C9) на 23% в 4-й день, на 28% в 8-й день и на 15% в 15-й день, при этом толбутамид в однократной дозе 500 мг назначали перед началом трехдневного режима перорального применения апрепитанта и в 4-й, и в 8-й, и в 15-й дни.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении апрепитанта в капсулах по 100 мг 1 раз/сут в течение 14 дней и перорального контрацептива, содержащего 35 мкг этинилэстрадиола и 1 мг норэтиндрона, отмечалось уменьшение AUC этинилэстрадиола на 43% и уменьшение AUC норэтиндрона на 8%. В другом исследовании применение перорального контрацептива, содержащего этинилэстрадиол и норэтиндрон, назначенного с 1-го по 21-й дни сочеталось с применением апрепитанта для приема внутрь по схеме 125 мг на 8-й день и 80 мг/сут на 9-й и 10-й дни, ондансетрона – в/в в дозе 32 мг на 8-й день и дексаметазона для приема внутрь в дозе 12 мг на 8-й день и 8 мг/сут на 9-й, 10-й, 11-й дни. В исследовании AUC этинилэстрадиола уменьшалась на 19% на 10-й день, и отмечалось снижение минимальной концентрации этинилэстрадиола на 64% с 9-го по 21-й дни. Несмотря на отсутствие влияния апрепитанта для приема внутрь на AUC норэтиндрона на 10-й день, отмечалось снижение минимальной концентрации норэтиндрона до 60% с 9-го по 21-й дни. Эффективность гормональных контрацептивов в период применения и в течение 28 дней после окончания приема фосапрепитанта может быть снижена. Во время лечения фосапрепитантом и в течение 1 мес после окончания применения фосапрепитанта следует применять альтернативные или дополнительные методы контрацепции.

Мидазолам

При одновременном применении фосапрепитанта в/в в дозе 150 мг и мидазолама однократно перорально в дозе 2 мг в 1-й день наблюдалось увеличение AUC$_{0-\infty}$ мидазолама примерно в 1.8 раз. При аналогичном режиме дозирования в 4-й день отсутствовало влияние на AUC. Фосапрепитант для в/в применения в дозе 150 мг является слабым ингибитором CYP3A4, т.к. применение его однократно в разовой дозе в 1-й день не приводило ни к ингибированию, ни к индукции CYP3A4, в отличие от результатов, полученных в 4-й день.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику апрепитанта

Апрепитант является субстратом CYP3A4, вследствие чего одновременное применение фосапрепитанта с препаратами, которые ингибируют активность CYP3A4, может привести к увеличению концентрации апрепитанта в плазме крови. Следовательно, необходимо с осторожностью назначать фосапрепитант в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, с кетоконазолом), но одновременное применение апрепитанта с умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, с дилтиаземом) не вызывает клинически значимых изменений концентрации апрепитанта в плазме крови.

Апрепитант является субстратом CYP3A4, вследствие чего одновременное применение фосапрепитанта с препаратами, которые являются сильными индукторами CYP3A4 (например, с рифампицином), может привести к уменьшению его концентрации в плазме и к снижению эффективности.

Кетоконазол

При применении апрепитанта внутрь однократно в дозе 125 мг в 5-й день 10-дневной схемы лечения кетоконазолом (400 мг/сут), являющимся сильным ингибитором CYP3A4, AUC апрепитанта увеличилась приблизительно в 5 раз, а конечный T$_{1/2}$ апрепитанта увеличился приблизительно в 3 раза. Необходимо с осторожностью назначать фосапрепитант в комбинации с сильными ингибиторами CYP3A4.

Рифампицин

При назначении апрепитанта внутрь однократно в дозе 375 мг в 9-й день 14-дневной схемы лечения рифампицином, являющимся сильным индуктором CYP3A4, AUC апрепитанта уменьшилась приблизительно в 11 раз, а конечный T$_{1/2}$ апрепитанта уменьшился приблизительно в 3 раза. Одновременное применение фосапрепитанта с препаратами, которые являются сильными индукторами CYP3A4, может привести к уменьшению концентрации в плазме и к снижению эффективности.

Дополнительные данные о взаимодействии

Дилтиазем

У пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией инфузия фосапрепитанта в дозе 100 мг в течение 15 мин в комбинации с дилтиаземом в дозе 120 мг 3 раза/сут приводила к увеличению AUC апрепитанта в 1.5 раза и увеличению AUC дилтиазема в 1.4 раза. Фармакокинетические эффекты приводили к небольшому, но клинически значимому понижению диастолического АД (понижение на 16.8 мм рт.ст. при применении фосапрепитанта и на 10.5 мм рт.ст. без фосапрепитанта) и к небольшому, но клинически значимому понижению систолического АД (понижение на 24.4 мм рт.ст. при назначении фосапрепитанта и на 18.8 мм рт.ст. без фосапрепитанта), но не вызывали клинически значимых изменений ЧСС, интервала PR по сравнению с изменением данных показателей при применении только дилтиазема. В том же исследовании апрепитант назначался 1 раз/сут в виде таблеток в дозе, сопоставимой с 230 мг препарата в капсулах, и дилтиазем в дозе 120 мг 3 раза/сут в течение 5 дней, что приводило к увеличению AUC апрепитанта в 2 раза и одновременному увеличению AUC дилтиазема в 1.7 раза. Эти фармакокинетические эффекты не приводили к клинически значимым изменениям на ЭКГ, ЧСС или АД по сравнению с изменениями данных показателей при применении только дилтиазема.

Пароксетин

Одновременное применение апрепитанта 1 раз/сут в форме таблеток в дозе, сопоставимой с 85 мг или 170 мг препарата в капсулах, и пароксетина в дозе 20 мг 1 раз/сут приводило к уменьшению AUC приблизительно на 25% и C$_{max}$ приблизительно на 20% как для апрепитанта, так и для пароксетина.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C. Срок годности – 2 года.

Приготовленный раствор следует хранить при температуре до 25°C и использовать в течение 24 ч.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

МСД

Представительство в России
ООО "МСД Фармасьютикалс"
115093 Москва, Павловская ул. 7, стр. 1
Бизнес-Центр "Павловский"
Тел.: (495) 916-71-00; Факс: (495) 916-70-94

Указатель
клинико-фармакологических групп
см. Раздел Г (желтые страницы)

ЭМЕСЕТ® (EMESET)

ONDANSETRON

зарегистрировано и произведено
CIPLA Ltd. (Индия)
продвижение в РФ
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выдавленной цифрой "4" на одной стороне.

	1 таб.
ондансетрон (в форме гидрохлорида дигидрата)	4 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 22 мг, крахмал – 15.5 мг, лактоза – 47 мг, магния стеарат – 0.5 мг, гипромеллоза – 2.07 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 0.77 мг, тальк – 0.43 мг, пропиленгликоль – 0.36 мг.

6 шт. – стрипы (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с выдавленной цифрой "8" на одной стороне и линией разлома – на другой.

	1 таб.
ондансетрон (в форме гидрохлорида дигидрата)	8 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 44 мг, крахмал – 31 мг, лактоза – 94 мг, магния стеарат – 1 мг, гипромеллоза – 4 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 1.56 мг, тальк – 0.83 мг, пропиленгликоль – 0.72 мг.

6 шт. – стрипы (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения бесцветный, прозрачный.

	1 мл
ондансетрон (в форме гидрохлорида дигидрата)	2 мг

Вспомогательные вещества: лимонная кислота безводная – 0.46 мг, тринатрия цитрат дигидрат – 0.33, натрия хлорид – 8.3 мг, вода д/и – q.s.

2 мл – ампулы (5) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

4 мл – ампулы (5) – поддоны пластиковые (1) – пачки картонные.

ЭМЕТРОН® (EMETRON®)

ONDANSETRON

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "8" на одной стороне и "RG" – на другой; на поперечном разрезе видны два слоя, цвет внутреннего слоя белый или почти белый.

	1 таб.
ондансетрона гидрохлорида дигидрат	10 мг,
что соответствует содержанию ондансетрона	8 мг

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный – 0.6 мг, магния стеарат – 1.3 мг, тальк – 7.1 мг, крахмал прежелатинизированный – 18 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 40 мг, крахмал кукурузный – 54.5 мг, лактоза безводная – 118.5 мг.

Состав оболочки: кремния диоксид коллоидный – 0.07 мг, краситель железа оксид желтый – 0.12 мг, титана диоксид – 0.27 мг, макрогол 6000 – 0.79 мг, сепифильм 003 – 8.75 мг (макрогола-40 стеарат (моно и диэфиры стеариновой кислоты и ПЭГ-40) (Е431) – 8-12%, целлюлоза микрокристаллическая (Е460) – 35-45%, гипромеллоза (Е464) – 45-55%).

10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

Раствор для в/в и в/м введения прозрачный, бесцветный или почти бесцветный.

	1 мл	1 амп.
ондансетрона гидрохлорида дигидрат	2.5 мг	10 мг,
что соответствует содержанию ондансетрона	2 мг	8 мг

Вспомогательные вещества: натрия цитрат – 1.6 мг, лимонной кислоты моногидрат – 2.2 мг, сорбитол – 192 мг, вода д/и – до 4 мл.

4 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – пачки картонные.

Указатель международных наименований
см. Раздел Д (синие страницы)

⋆ЭНАНОРМ (ENANORM)

ENALAPRIL, NITRENDIPINE

зарегистрировано и произведено
FERRER INTERNACIONAL S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с тиснением на одной стороне "E/N".

	1 таб.
эналаприла малеат	10 мг
нитрендипин	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, крахмал кукурузный – 20 мг, натрия лаурилсульфат – 8 мг, повидон К25 – 6 мг, магния стеарат – 1.2 мг, лактозы моногидрат – 63.58 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Энанорм
Нитрендипин +
Эналаприл
Таблетки 20 мг + 10 мг
30 таблеток
NYCOMED
ferrer

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комбинированный антигипертензивный препарат, состоящий из двух гипотензивных средств с дополняющим друг друга механизмом снижения АД: эналаприл – ингибитор АПФ и нитрендипин – блокатор медленных кальциевых каналов.

Эналаприл является пролекарством. В результате его гидролиза образуется активный метаболит эналаприлат, который и ингибирует АПФ. Механизм действия связан с уменьшением образования из ангиотензина I ангиотензина II, снижение содержания которого ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. При этом снижается ОПСС, систолическое и диастолическое АД, постнагрузка и преднагрузка на миокард.

Эналаприл расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного повышения ЧСС не отмечается.

Антигипертензивный эффект более выражен при высокой активности ренина плазмы крови, чем при нормальной или сниженной его активности. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение: кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении уменьшается гипертрофия левого желудочка миокарда и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращается прогрессирование сердечной недостаточности и замедляется развитие дилатации левого желудочка. Эналаприл улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Время наступления антигипертензивного эффекта при приеме внутрь составляет 1 ч, достигает максимума через 4-6 ч и сохраняется в течение суток.

Нитрендипин – блокатор медленных кальциевых каналов из группы производных дигидропиридина, оказывает антигипертензивное действие. Уменьшает ток ионов кальция в гладкомышечные клетки коронарных и периферических артерий. Вызывает некоторое увеличение экскреции натрия и воды. Уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде, не угнетает проводимость сердечной мышцы.

Уменьшает количество функционирующих каналов, не оказывая воздействия на время их активации, инактивации и восстановления. Разобщает процессы возбуждения и сокращения в миокарде, опосредуемое тропомиозином и тропонином, и в гладких мышцах сосудов, опосредуемое кальмодулином. В терапевтических дозах нормализует трансмембранный ток ионов кальция, нарушенный при ряде патологических состояний, прежде всего при артериальной гипертензии.

Результаты клинического изучения **препарата Энанорм** у пациентов с артериальной гипертензией, у которых не был достигнут удовлетворительный контроль АД при монотерапии эналаприлом в дозе 10 мг или нитрендипином в дозе 20 мг, показали, что препарат Энанорм обладает более выраженным действием в отношении снижения как диастолического, так и систолического АД и степени выраженности терапевтического ответа на проводимую терапию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Эналаприл

Всасывание

После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ на 60%. Биодоступность эналаприла – 40%. C_{max} эналаприла в плазме крови достигается через 1 ч, эналаприлата – через 3-4 ч.

Прием пищи не влияет на всасывание эналаприла.

Распределение

Связывание эналаприла с белками плазмы крови составляет 50-60%. Эналаприлат легко проходит через гистогематические барьеры, за исключением ГЭБ. Небольшое количество проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизм

Эналаприл быстро метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – эналаприлата.

Выведение

$T_{1/2}$ эналаприлата составляет около 11 ч. Выводится эналаприл преимущественно почками – 60% (20% – в виде эналаприла и 40% – в виде эналаприлата), через кишечник – 33% (6% – в виде эналаприла и 27% – в виде эналаприлата).

Удаляется при гемодиализе (скорость 62 мл/мин) и перитонеальном диализе.

Нитрендипин

Всасывание

Быстро абсорбируется из ЖКТ на 88%. Биодоступность составляет 20-30% из-за выраженного эффекта "первого прохождения" через печень. T_{max} в плазме крови составляет 1-3 ч после применения.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови (альбумином) – 96-98%. V_d в равновесном состоянии составляет 5-9 л/кг, поэтому гемодиализ и плазмаферез неэффективны.

Нитрендипин и его метаболиты не кумулируют в организме.

Метаболизм

Метаболизируется в печени, в основном, путем окисления. Метаболиты фармакологически неактивны.

Выведение

$T_{1/2}$ нитрендипина после приема внутрь составляет 8-12 ч. Нитрендипин выводится преимущественно почками: в виде метаболитов выводится примерно 77% принятой дозы, менее 0.1% принятой дозы выводится в неизмененном виде. Остальная часть нитрендипина выводится через кишечник.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов пожилого возраста увеличивается $T_{1/2}$.

При циррозе печени увеличиваются C_{max} в плазме крови и AUC.

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Энанорм

Изучение взаимодействия эналаприла и нитрендипина у здоровых добровольцев не выявили изменения фармакокинетики нитрендипина. Что касается эналаприлата, то его биодоступность несколько увеличивается при одновременном применении с нитрендипином, но это, по-видимому, не имеет клинического значения. Биодоступность нитрендипина при применении комбинированного препарата выше, чем при применении двух препаратов в отдельности.

ПОКАЗАНИЯ

– эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь не более 1 таб./сут.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разламывать и не разжевывать, запивая достаточным количеством воды.

Рекомендуется индивидуально подбирать дозы компонентов.

Пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени монотерапия ни эналаприлом, ни нитрендипином не противопоказана, но в связи с тем, что опыт применения Энанорма у таких пациентов отсутствует, препарат следует назначать с осторожностью.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК >30 мл/мин, креатинин сыворотки крови ≤3 мг/мл) нет необходимости в коррекции дозы; в период лечения следует контролировать функцию почек.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация нежелательных побочных реакций по частоте развития: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (1/10 000, включая отдельные сообщения), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Неблагоприятные реакции, наблюдающиеся при применении препарата Энанорм, сходны с реакциями на прием каждого из компонентов препарата в отдельности.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – приливы крови к коже лица, периферические отеки; нечасто – тахикардия, головокружение, выраженное снижение АД; очень редко – нарушение периферического кровообращения, одышка.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; очень редко – астения, гипотермия, сонливость, парестезия, тремор, судороги.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель; очень редко – фарингит, трахеит, диспноэ.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота, диспепсия; очень редко – метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – эритематозная сыпь.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – гематурия.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – мышечный спазм.

Со стороны обмена веществ: очень редко – гипокалиемия.

Следующие побочные реакции отмечались при приеме препаратов, содержащих аналогичные компоненты.

Эналаприл

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто, особенно в начале лечения и у пациентов со сниженным ОЦК и/или солей, – ухудшение течения болезни Рейно, у пациентов с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией тяжелой степени тяжести или почечной гипертензией после повышения дозы эналаприла и/или применения диуретиков и/или в положении стоя – головокружение, слабость, нарушения зрения; редко – обморок; очень редко – в связи с усилением антигипертензивного эффекта возникала тахикардия, учащенное сердцебиение, предсердная брадикардия, фибрилляция предсердий, боль в груди, стенокардия, инфаркт миокарда, преходящее нарушение мозгового кровообращения; остановка сердца, эмболия и инфаркт легких, отек легких.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – появление или усиление нарушений функции почек, повышение концентрации мочевины, креатинина, усиление экскреции альбумина почками (особенно у пациентов с нарушением функции почек, тяжелой сердечной недостаточностью, реноваскулярной гипертензией); очень редко – острая почечная недостаточность; редко – олигурия, протеинурия, в некоторых случаях с сопутствующим ухудшением функции почек, боль в подвздошной области.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – сухой кашель, боль в горле, охриплость, бронхит; редко – одышка, синусит, ринит; очень редко – бронхоспазм/приступ бронхиальной астмы, легочные инфильтраты, стоматит, глоссит, сухость во рту, пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота, боль в верхней части живота, нарушение пищеварения; редко – рвота, диарея, запор, потеря аппетита, изменение или преходящая потеря вкусовых ощущений, аносмия; очень редко – повышение концентрации билирубина и повышение активности печеночных трансаминаз, панкреатит, кишечная непроходимость, стоматит, глоссит, нарушение функции печени, гепатит, печеночная недостаточность, синдром, начинающийся с холестатической желтухи и прогрессирующий до некроза печени, в некоторых случаях со смертельным исходом.

Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, слабость; редко – головокружение, депрессия, нарушения сна, импотенция, периферическая невропатия с парестезией, нарушение равновесия, мышечные спазмы, нервозность, спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: редко – шум в ушах, затуманенное зрение, сухость глаз, повышенное слезотечение.

Со стороны эндокринной системы: очень редко – гинекомастия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – экзантема; очень редко – тяжелые кожные реакции, например, пемфигус, пузырчатка, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз; явления, напоминающие псориаз, фоточувствительность, приливы крови к коже лица, повышенное потоотделение, алопеция, онихолизис. Кожные проявления могут сопровождаться лихорадкой, миалгией/миозитом, артралгией/артритом, васкулитом, серозитом, эозинофилией, лейкоцитозом, повышением СОЭ и/или появлением титров антинуклеарных антител. При подозрении на тяжелую кожную реакцию лечение прекращают.

Аллергические реакции: редко – крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек губ, лица и/или верхних и нижних конечностей; очень редко – ангионевротический отек, затрагивающий глотку, гортань и/или язык и приводящий в отдельных случаях к летальному исходу (чаще у пациентов негроидной расы).

Со стороны системы кроветворения: нечасто – снижение гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов или тромбоцитов; редко – анемия, тромбоцитемия, нейтропения, эозинофилия (в отдельных случаях агранулоцитоз или панцитопения), особенно у пациентов с нарушением функции почек, с системными заболеваниями соединительной ткани, пациентов, получающих аллопуринол, прокаинамид или иммунодепрессанты; очень редко – гемолиз/гемолитическая анемия (также в сочетании с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы),

Со стороны обмена веществ: нечасто – повышение содержания калия в сыворотке крови, снижение содержания натрия в сыворотке крови, гиперкалиемия (у пациентов с сахарным диабетом).

Нитрендипин

Со стороны иммунной системы: нечасто – гриппоподобный синдром.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, периферические отеки, приливы крови к коже лица, усиление симптомов вазодилатации; редко – выраженное снижение АД, стенокардия, боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота, диарея; редко – боль в животе, запор, диспепсия, рвота; очень редко – гиперплазия десен, повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны эндокринной системы: очень редко – гинекомастия.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – миалгия.

Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, астения; редко – нервозность, парестезии, тремор, головокружение.

Со стороны дыхательной системы: редко – одышка.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко – кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны органа зрения: редко – нарушения зрения.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко – увеличение частоты мочеиспускания, полиурия.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или пациент отметил любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- указание в анамнезе на ангионевротический отек, связанный с лечением ингибиторами АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- шок, коллапс;
- острая сердечная недостаточность;
- различные патологические синдромы (хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии) и состояния, если при их течении отмечается нестабильная гемодинамика (например, сердечно-сосудистый шок, острая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, острый период инсульта);
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.);
- при условиях нестабильной гемодинамики: острый инфаркт миокарда (в первые 4 недели после перенесенного инфаркта миокарда), хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (по классификации NYHA);
- гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана и гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- двусторонний стеноз почечных артерии или стеноз артерии единственной почки;
- тяжелые нарушения функции почек (КК менее 10 мл/мин) и гемодиализ;
- тяжелые нарушения функции печени;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина.

С *осторожностью* следует применять препарат при аортальном стенозе, цереброваскулярных заболеваниях (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения), ИБС, коронарной недостаточности, тяжелых аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), угнетении костномозгового кроветворения, сахарном диабете, гиперкалиемии, состоянии после трансплантации почки, почечной недостаточности, легких или умеренных нарушениях функции печени, состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота), соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности. Эпидемиологические данные о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ в I триместре беременности не убедительны; однако нельзя исключать увеличение этого риска. Если продолжение применения ингибиторов АПФ при беременности не считается абсолютно необходимым, то при планировании беременности пациентов следует перевести на альтернативную терапию, безопасность которой при беременности установлена. Известно, что применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности оказывает токсическое действие на плод (нарушение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и новорожденных (нарушение функции почек, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибиторы АПФ применялись во II или III триместрах беременности, то рекомендуется проводить ультразвуковое исследование для оценки функции почек и состояния костей черепа. Следует также тщательно наблюдать за новорожденными для выявления артериальной гипотензии, если мать принимала ингибиторы АПФ.

Немногочисленные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низкой концентрации эналаприла в грудном молоке. Хотя эти концентрации представляются клинически не значимыми, не следует применять препарат в период грудного вскармливания недоношенных детей, а также в первые несколько недель после рождения из-за теоретически возможного риска действия на сердечно-сосудистую систему и почки новорожденных и из-за отсутствия достаточного количества клинических данных. У младенцев старшего возраста можно рассмотреть возможность приема препарата кормящими женщинами, если такое лечение необходимо для матери, и если проводится наблюдение за ребенком для выявления любых неблагоприятных явлений.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат следует применять строго по назначению врача.

Отек Квинке

При применении ингибиторов АПФ, особенно в первые недели, а также в редких случаях после длительного применения, возможно развитие ангионевротического отека конечностей, лица, губ, слизистых оболочек, языка, гортани или глотки. В таких случаях лечение следует сразу отменить.

При ангионевротическом отеке языка, гортани или глотки возможен летальный исход; в этих случаях следует проводить экстренную терапию с госпитализацией пациента, наблюдение за пациентом, по крайней мере, 12-24 ч, и его можно выписать из больницы только после полного исчезновения симптомов.

Нейтропения/агранулоцитоз

Эналаприл следует крайне осторожно применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, у пациентов, получающих иммунодепрессанты, аллопуринол или прокаинамид, либо их комбинацию, особенно при наличии нарушения функции почек. При применении препарата Энанорм у таких пациентов рекомендуется контролировать лейкоцитарную формулу. В период лечения следует проинструктировать пациентов о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции. Энанорм следует отменить при выявлении нейтропении или подозрении на нее (содержание нейтрофилов менее 1000/мкл).

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек при применении ингибиторов АПФ необходим контроль функции почек, особенно на первых неделях лечения. Следует проявлять осторожность в отношении пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системой.

Для пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК >30 мл/мин, креатинин сыворотки ≤3 мг/мл) коррекции дозы не требуется, но необходим контроль функции почек.

У некоторых пациентов выраженное снижение АД в начале лечения ингибиторами АПФ может привести к небольшому дальнейшему ухудшению функции почек. При таких обстоятельствах наблюдались случаи острой почечной недостаточности, которая обычно была обратимой.

Опыта применения препарата Энанорм у пациентов, недавно подвергавшихся пересадке почки, нет.

Протеинурия

У пациентов с нарушением функции почек в редких случаях развивалась протеинурия. У пациентов с клинически значимой протеинурией (>1 г/сут) Энанорм можно применять только после тщательной оценки соотношения риска и пользы терапии и под регулярным контролем клинических и биохимических показателей крови.

Пациенты с нарушением функции печени

Опыта применения препарата Энанорм у пациентов со слабым или умеренно выраженным нарушением функции печени нет, поэтому этот препарат следует применять у таких пациентов с осторожностью, если для этого есть показания.

Поскольку описаны отдельные случаи синдрома, начинающегося с холестатической желтухи и прогрессирующего до некроза печени со смертельным исходом, то при появлении желтухи или выраженного повышения активности печеночных трансаминаз необходимо прекратить лечение и наблюдать за пациентами.

Ортостатическая гипотензия

В некоторых случаях препарат Энанорм может вызывать ортостатическую гипотензию, риск которой повышен у пациентов с активированной РААС. Например, при сниженном ОЦК или нарушении водно-электролитного баланса крови, или дефицита солей из-за применения диуретиков, соблюдения низкосолевой диеты, проведения гемодиализа, наличия диареи или рвоты, а также при ослаблении функции левого желудочка и при реноваскулярной гипертензии. У таких пациентов сначала нужно скорректировать ОЦК или концентрацию солей. У пациентов с сердечной недостаточностью (с сопутствующим нарушением функций почек или без него) может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Риск развития артериальной гипотензии у таких пациентов повышен при выраженной сердечной недостаточности, при применении "петлевых" диуретиков в высоких дозах и при наличии гипонатриемии или нарушения функции почек.

Преходящая гипотензивная реакция не является противопоказанием для продолжения применения препарата Энанорм, и обычно не представляет затруднений после восстановления ОЦК и АД.

Стеноз аортального клапана

У пациентов со стенозом аортального клапана ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью. При гемодинамически значимом стенозе эналаприл противопоказан.

Первичный гиперальдостеронизм

Применение эналаприла у пациентов с первичным альдостеронизмом не рекомендуется.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Применение препарата Энанорм при проведении диализа через высокопроточные мембраны (из полиакрилонитрила, метилаллил-сульфоната натрия, например, AN69) может приводить к анафилактическим реакциям, в т.ч. вызвать отек лица, приливы крови к коже лица, выраженную ортостатическую гипотензию и одышку в течение нескольких минут после начала диализа. Поэтому таких комбинаций следует избегать.

Анафилактоидные реакции в процессе афереза ЛПНП и десенсибилизации к яду перепончатокрылых

Применение АПФ при проведении афереза ЛПНП с помощью сульфата декстрана может сопровождаться угрожающими жизни анафилактоидными реакциями. Применение ингибиторов АПФ при проведении специфической иммунотерапии (десенсибилизации) к ядам насекомых (пчелы, осы) может сопровождаться анафилактоидными реакциями, которые в некоторых случаях могут угрожать жизни. При необходимости афереза ЛПНП или специфической иммунотерапии (десенсибилизации) к ядам насекомых АПФ следует временно заменить другими средствами лечения артериальной гипертензии или сердечной недостаточности.

Хирургия/анестезия

При проведении крупных хирургических операций или анестезии с применением препаратов, вызывающих ортостатическую гипотензию, эналаприл приводит к блокированию синтеза ангиотензина II, вследствие компенсаторного выброса ренина. В таких случаях, если развивается ортостатическая гипотензия (и предполагается, что развитие ортостатической гипотензии происходит по этому механизму), то ее следует скорригировать увеличением объема плазмы крови.

Влияние на фертильность у мужчин

В отдельных случаях оплодотворения in vitro блокаторы медленных кальциевых каналов, сходные с нитрендипином, вызывали обратимые биохимические изменения в головках сперматозоидов, что может привести к нарушению функции спермы. При повторяющихся неудачных попытках искусственного оплодотворения следует принимать во внимание, помимо других факторов, и прием мужчиной блокаторов медленных кальциевых каналов, таких как нитрендипин.

Расовые различия

Как и другие ингибиторы АПФ, эналаприл как компонент фиксированной дозовой комбинации, вероятно, менее эффективно снижает АД у представителей негроидной расы, чем у пациентов других рас. Возможно, это связано с более высокой распространенностью низкой активности ренина у представителей негроидной расы с артериальной гипертензией.

Использование в педиатрии

Энанорм не следует назначать **детям и подросткам в возрасте до 18 лет** из-за отсутствия данных по применению.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата Энанорм необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и сложными механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

До настоящего времени случаи передозировки данной комбинации не зарегистрированы.

Симптомы: наиболее вероятно выраженное снижение АД.

Лечение: специфического антидота нет. Промывание желудка, введение адсорбентов (по возможности, в первые 30 мин). Следует контролировать жизненные функции организма. В случае выраженного снижения АД пациента переводят в горизонтальное положение с низким изголовьем. В легких случаях показаны промывание желудка и прием внутрь солевого раствора натрия хлорида, в более тяжелых случаях – мероприятия, направленные на стабилизацию АД: в/в введение 0.9% раствора натрия хлорида; плазмозамещающие растворы; при необходимости – введение ангиотензина II, гемодиализ (скорость выведения эналаприлата – 62 мл/мин).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный эффект препарата Энанорм может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными средствами, например, диуретиками, бета-адреноблокаторами или альфа-адреноблокаторами.

Эналаприл

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Калийсберегающие диуретики и препараты калия. Ингибиторы АПФ снижают вызываемую диуретиками потерю калия. Калийсберегающие диуретики, препараты калия и другие препараты, способные повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин), могут оказывать аддитивное влияние на содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Если совместное применение таких препаратов необходимо, например, для устранения гипокалиемии, то при этом следует проявлять осторожность и часто контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Литий. Применение эналаприла в комбинации с литием не рекомендуется из-за риска значительного повышения концентрации лития в сыворотке крови с последующим развитием тяжелой нейротоксичности. Если совместное применение этих препаратов необходимо, то следует тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

НПВС и ингибиторы АПФ аддитивно повышают содержание калия в сыворотке крови, что может приводить к ухудшению функции почек. У пациентов пожилого возраста и пациентов со сниженным ОЦК такая комбинация может вызывать острую почечную недостаточность за счет прямого влияния на скорость клубочковой фильтрации. Более того, НПВС могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Гипогликемические средства для приема внутрь. Эналаприл может усиливать гипогликемическое действие этих препаратов, поэтому следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Баклофен может усиливать антигипертензивный эффект. При необходимости сочетанного применения следует контролировать АД и корректировать дозу.

Применение препарата Энанорм совместно с *нейролептиками* может вызывать ортостатическую гипотензию.

Применение совместно с трициклическими *антидепрессантами* может вызывать ортостатическую гипотензию.

Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты, системные кортикостероиды (применяемые парентерально или внутрь), прокаинамид. При одновременном применении с препаратом Энанорм возможно развитие лейкопении.

Комбинации, которые следует учитывать

При одновременном применении Энанорма с амифостином усиливается антигипертензивное действие.

Нитрендипин

Циметидин и, в меньшей степени, *ранитидин*, способны повышать концентрацию нитрендипина в плазме крови, но клиническое значение этих данных неизвестно.

Дигоксин. Эналаприл применялся совместно с дигоксином без каких-либо признаков клинически значимого неблагоприятного взаимодействия. Одновременное применение нитрендипина и дигоксина может приводить к повышению концентрации дигоксина в плазме крови. Поэтому следует контролировать появление симптомов передозировки дигоксина или, если необходимо, контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови.

Миорелаксанты. Применение нитрендипина может увеличивать длительность и выраженность эффектов миорелаксантов, например, панкурония бромид.

Грейпфрутовый сок подавляет окислительный метаболизм нитрендипина. Прием последнего с грейпфрутовым соком повышает концентрацию нитрендипина в плазме крови, что может усиливать его антигипертензивное действие.

Нитрендипин метаболизируется изоферментом CYP3A4 в слизистой оболочке кишечника и в печени. *Индукторы изофермента CYP3A4*, например, противосудорожные средства (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин) и рифампицин, могут значительно уменьшать биодоступность нитрендипина. *Ингибиторы изофермента CYP3A4*, например, противогрибковые имидазолы (в т.ч. итраконазол) могут повышать концентрацию нитрендипина в плазме крови.

Нитрендипин и *бета-адреноблокаторы* действуют синергически. Это может иметь особое значение для пациентов, у которых дополнительная блокада β-адренорецепторов не позволяет компенсировать симпатические сосудистые реакции, и в отношении таких пациентов рекомендуется проявлять осторожность.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Такеда Фармасьютикалс ООО
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-Центр "Фьюжн Парк", эт. 5
Тел.: (495) 933-55-11; Факс: (495) 502-16-25

Нозологический указатель
см. Раздел Е (оранжевые страницы)

☆ЭНАП® (ENAP®)

ENALAPRIL

зарегистрировано
KRKA d.d. (Словения)
произведено
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)
фасовка и упаковка
КРКА-РУС ООО (Россия)
или ВЕКТОР-МЕДИКА ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с фаской.

	1 таб.
эналаприла малеат	2.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 1.3 мг, лактозы моногидрат – 64.9 мг, крахмал кукурузный – 11.2 мг, гипролоза – 1.25 мг, тальк – 3 мг, магния стеарат – 0.85 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской.

	1 таб.
эналаприла малеат	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 2.6 мг, лактозы моногидрат – 129.8 мг, крахмал кукурузный – 22.4 мг, гипролоза – 2.5 мг, тальк – 6 мг, магния стеарат – 1.7 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

Таблетки красно-коричневого цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской; на поверхности и в массе таблетки допускаются белые и бордовые вкрапления.

	1 таб.
эналаприла малеат	10 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 5.1 мг, лактозы моногидрат – 124.6 мг, крахмал кукурузный – 21.4 мг, тальк – 6 мг, магния стеарат – 1.7 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 1.2 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (50) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (100) – пачки картонные.

Таблетки светло-оранжевого цвета, плоскоцилиндрические, с риской и фаской; на поверхности и в массе таблетки допускаются белые и коричнево-бордовые вкрапления.

	1 таб.
эналаприла малеат	20 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат – 10.2 мг, лактозы моногидрат – 117.8 мг, крахмал кукурузный – 13.9 мг, тальк – 6 мг, магния стеарат – 1.7 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.1 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.3 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (50) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (100) – пачки картонные.

Энап 10 мг
таблетки
Эналаприл
20 таблеток
KRKA

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивный препарат, ингибитор АПФ. Механизм действия связан с угнетением активности АПФ, что приводит к уменьшению образования ангиотензина II.

Эналаприл является производным двух аминокислот: L-аланина и L-пролина. После всасывания эналаприл, принятый внутрь, гидролизуется до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Механизм его действия связан с уменьшением образования из ангиотензина I ангиотензина II, снижение содержания в плазме крови которого ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (за счет устранения отрицательной обратной реакции на изменение продукции ренина) и снижению секреции альдостерона. Поскольку АПФ идентичен ферменту кининазе II, эналаприл так же может блокировать разрушение брадикинина, пептида, оказывающего мощное вазопрессорное действие. Значение этого эффекта в механизме действия эналаприла окончательно не установлено.

Антигипертензивное действие эналаприла связывают, в первую очередь, с подавлением активности РААС, которая играет важную роль в регуляции АД. Несмотря на это, эналаприл оказывает антигипертензивное действие даже у пациентов с артериальной гипертензией и низкой концентрацией ренина.

На фоне применения эналаприла уровень АД снижается независимо от положения тела (как в положении лежа, так и в положении стоя) без существенного увеличения ЧСС. Симптоматическая ортостатическая гипотензия развивается редко. У некоторых пациентов достижение оптимального снижения АД может потребовать несколько недель терапии. Резкая отмена эналаприла не сопровождалась подъемом АД.

Эффективное ингибирование активности АПФ обычно происходит через 2-4 ч после однократного приема эналаприла внутрь. Время наступления антигипертензивного действия при приеме внутрь обычно составляет 1 ч, достигает максимума – через 4-6 ч. Продолжительность действия зависит от дозы. При применении в рекомендуемых дозах антигипертензивное действие и гемодинамические эффекты поддерживаются, по крайней мере, в течение 24 ч.

У пациентов с эссенциальной гипертензией снижение АД сопровождается снижением ОПСС и увеличением сердечного выброса, при этом ЧСС не изменяется или изменяется незначительно. Увеличивается почечный кровоток, но скорость клубочковой фильтрации не изменяется. Однако у пациентов с исходно низкой скоростью клубочковой фильтрации уровень ее, обычно, увеличивался.

У пациентов с диабетической/недиабетической нефропатией на фоне приема эналаприла уменьшались альбуминурия/протеинурия и выведение почками IgG.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне терапии сердечными гликозидами и диуретиками применение эналаприла сопровождается снижением ОПСС и АД, увеличением сердечного выброса, при этом снижается ЧСС (обычно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ЧСС увеличена). Так же снижается давление заклинивания легочных капилляров. При длительном применении эналаприл повышает толерантность к физической нагрузке и снижает степень тяжести сердечной недостаточности (оцененные по критериям NYHA). Эналаприл у пациентов с сердечной недостаточностью легкой и средней степени замедляет ее прогрессирование, а так же замедляет развитие дилатации левого желудочка. При дисфункции левого желудочка эналаприл снижает риск развития основных ишемических исходов (в т.ч. частоту развития инфаркта миокарда и число госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема препарата внутрь всасывается около 60% эналаприла. C_{max} эналаприла в сыворотке крови достигается через 1 ч после приема внутрь. Прием пищи не влияет на абсорбцию.

Распределение и метаболизм

Эналаприл быстро и активно гидролизуется с образованием эналаприлата, мощного ингибитора АПФ. C_{max} эналаприлата в сыворотке крови наблюдаются через 3-4 ч после приема внутрь. У пациентов с нормальной функцией почек C_{ss} эналаприлата в плазме крови достигались на 4-й день терапии.

Связывание эналаприлата с белками плазмы крови в диапазоне терапевтических доз составляет 60%.

Кроме превращения в эналаприлат эналаприл не подвергается значительной биотрансформации.

Выведение

$T_{1/2}$ эналаприла при многократном применении составляет 11 ч. Эналаприлат выводится в основном почками. В моче преимущественно определяются эналаприлат (около 40% дозы) и неизмененный эналаприл (около 20%).

Эналаприлат удаляется при гемодиализе, скорость выведения – 1.03 мл/с (62 мл/мин).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 30-60 мл/мин (0.6-1 мл/сек)) после приема эналаприла в дозе 5 мг 1 раз/сут AUC эналаприлата примерно в 2 раза больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. При почечной недостаточности тяжелой степени (КК ≤30 мл/мин) показатель AUC увеличивался примерно в 8 раз. $T_{1/2}$ эналаприлата после многократного применения при почечной недостаточности тяжелой степени удлиняется, а время достижения C_{ss} задерживается.

ПОКАЗАНИЯ

- эссенциальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);
- профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (в составе комбинированной терапии);
- профилактика коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка с целью уменьшения частоты развития инфаркта миокарда и снижения частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи, желательно в одно и то же время суток. Таблетки следует запивать небольшим количеством жидкости.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет от 5 до 20 мг 1 раз/сут, в зависимости от степени тяжести артериальной гипертензии. При артериальной гипертензии легкой степени тяжести рекомендуемая начальная доза составляет 5-10 мг/сут.

У пациентов с выраженной активацией РААС (например, с реноваскулярной гипертензией, потерей электролитов и/или дегидратацией, декомпенсацией сердечной недостаточности или тяжелой артериальной гипертензией) возможно чрезмерное снижение АД в начале лечения. В таких ситуациях рекомендовано начинать терапию с низкой начальной дозы – 5 мг/сут или менее, под контролем врача.

Предшествующая терапия диуретиками в высоких дозах может привести к дегидратации и увеличению риска развития артериальной гипотензии в начале терапии препаратом Энап®; рекомендуемая начальная доза – 5 мг/сут. Лечение диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала применения препарата Энап®. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Энап®, контролировать функцию почек и содержание калия в сыворотке крови.

Обычно поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз/сут.

Доза подбирается индивидуально, при необходимости можно увеличить до максимальной суточной дозы – 40 мг.

Хроническая сердечная недостаточность и дисфункция левого желудочка

Начальная доза составляет – 2.5 мг 1 раз/сут, лечение при этом следует начинать под тщательным контролем врача.

Препарат Энап® для лечения сердечной недостаточности можно применять одновременно с диуретиками и/или бета-адреноблокаторами, при необходимости – с сердечными гликозидами. При отсутствии симптоматической артериальной гипотензии в начале терапии или после ее коррекции, дозу следует повышать постепенно (на 2.5-5 мг каждые 3-4 дня) до обычной поддерживающей дозы – 20 мг/сут, которую назначают либо однократно, либо в 2 приема, в зависимости от переносимости препарата. Подбор дозы проводится в течение 2-4 недель. Максимальная суточная доза – 40 мг в 2 приема.

Неделя	Доза в мг/сутки
Неделя 1	1-3 день: 2.5 мг/сут* в 1 прием 4-7 день: 5 мг/сут в 2 приема
Неделя 2	10 мг в 1-2 приема
Неделя 3 и 4	20 мг в 1-2 приема

* Особые меры предосторожности следует соблюдать у пациентов с нарушением функции почек, принимающих диуретики.

Учитывая риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (наблюдается гораздо реже), следует тщательно контролировать АД и функцию почек до и после начала применения препарата Энап®. У пациентов, принимающих диуретики, дозы последних, по возможности, следует снизить до начала приема препарата Энап®. Развитие артериальной гипотензии после приема первой дозы не означает, что артериальная гипотензия сохранится при длительном применении, и не указывает на необходимость прекращения применения препарата.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек следует увеличить интервалы между приемами и/или уменьшить дозу препарата Энап®.

КК	Начальная суточная доза
от 80 мл/мин до 30 мл/мин	5 мг-10 мг
от 30 мл/мин до 10 мл/мин	2.5-5 мг
менее 10 мл/мин	2.5 мг в дни диализа*

* Эналаприлат выводится при гемодиализе. В интервал между сеансами гемодиализа дозу препарата следует подбирать под контролем АД.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста чаще наблюдается более выраженный антигипертензивный эффект и удлинение времени действия препарата, что связано с уменьшением скорости выведения эналаприла, поэтому рекомендуемая начальная доза составляет 1.25 мг.

У пациентов пожилого возраста доза подбирается в зависимости от функции почек.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их тяжести.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – анемия (включая апластическую и гемолитическую), редко – нейтропения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костномозгового кроветворения, панцитопения, лимфоаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Со стороны обмена веществ: нечасто – гипогликемия.

Со стороны нервной системы: очень часто – головокружение; часто – головная боль, депрессия; нечасто – спутанность сознания, бессонница, сонливость, парестезия, повышенная возбудимость, вертиго; редко – изменение характера сновидений, нарушения сна.

Со стороны органов чувств: часто – изменение вкусового восприятия; нечасто – шум в ушах; очень редко – нечеткость зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное снижение АД (в т.ч. ортостатическая гипотензия), синкопе, боль в груди, нарушения ритма сердца, стенокардия; нечасто – ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда или инсульт (вследствие резкого снижения АД у пациентов из группы высокого риска); редко – синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – кашель; нечасто – ринорея, боль в горле и охриплость, бронхоспазм/бронхиальная астма; редко – одышка, инфильтраты в легких, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота; часто – диарея, боль в животе, метеоризм; нечасто – илеит, кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, запор, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, пептическая язва; редко – нарушение функции печени и желчевыделения, гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), включая некроз печени, холестатическая желтуха, стоматит/афтозные язвы, глоссит; очень редко – ангионевротический отек кишечника.

Со стороны кожных покровов: часто – кожная сыпь; нечасто – повышенное потоотделение, кожный зуд, алопеция; редко – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пузырчатка, эритродермия.

Описан симптомокомплекс, который может включать лихорадку, миалгию/миозит, артралгию/артрит, серозит, васкулит, повышение СОЭ, лейкоцитоз и эозинофилию, положительный тест на антинуклеарные антитела. Могут иметь место кожная сыпь, реакции фотосенсибилизации или другие кожные проявления.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – нарушение функции почек, протеинурия, почечная недостаточность; редко – олигурия.

Со стороны половой системы: нечасто – снижение потенции; редко – гинекомастия.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – мышечные судороги.

Со стороны лабораторных показателей: часто – гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; нечасто – гипонатриемия, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови; редко – повышение активности печеночных трансаминаз и концентрации билирубина.

Аллергические реакции: часто – реакции повышенной чувствительности/ангионевротический отек лица, губ, языка, глотки и/или гортани; нечасто – кожный зуд, крапивница.

Прочие: частота неизвестна – синдром неадекватной секреции АДГ.

Нежелательные явления, выявленные в ходе постмаркетингового применения препарата Энап®, однако причинно-следственной связи с приемом препарата не установлено: инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, остановка сердца, фибрилляция предсердий, опоясывающий лишай, мелена, атаксия, тромбоэмболия ветвей легочной артерии и инфаркт легкого, гемолитическая анемия, включая случаи гемолиза у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ;
- наследственный отек Квинке или идиопатический ангионевротический отек;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК <60 мл/мин);
- порфирия;
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- повышенная чувствительность к эналаприлу и другим компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим ингибиторам АПФ.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; с первичным гиперальдостеронизмом; гиперкалиемией; после трансплантации почки; с аортальным стенозом и/или митральным стенозом (с нарушениями гемодинамики); гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМП); с уменьшенным ОЦК (в т.ч. при диарее, рвоте); с системными заболеваниями соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); ИБС; с угнетением костномозгового кроветворения; цереброваскулярными заболеваниями (в т.ч. при недостаточности мозгового кровообращения); с сахарным диабетом; почечной недостаточностью (протеинурия – более 1 г/сут); печеночной недостаточностью; у пациентов, соблюдающих диету с ограничением соли или находящихся на гемодиализе; одновременно с иммунодепрессантами и диуретиками; у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата Энап®, как и других ингибиторов АПФ, в I триместре беременности не рекомендуется. Применение ингибиторов АПФ, в т.ч. препарата Энап®, в II и III триместрах беременности противопоказано.

Эпидемиологические данные о риске тератогенных эффектов ингибиторов АПФ при беременности не дают возможность сделать окончательные выводы. Тем не менее, нельзя исключить вероятность развития тератогенных эффектов. При необходимости применения ингибиторов АПФ, пациентку необходимо перевести на терапию другим антигипертензивным препаратом с доказанным профилем безопасности для беременных.

При подтверждении беременности препарат Энап® необходимо отменить как можно раньше.

Прием ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности может вызвать фетотоксические эффекты (нарушение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) и неонатальные токсические эффекты (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка принимала ингибитор АПФ во II и III триместрах беременности, рекомендуется провести УЗИ почек и костей черепа плода.

В тех редких случаях, когда применение ингибитора АПФ при беременности считается необходимым, следует проводить периодические УЗИ для оценки индекса амниотической жидкости. В случае выявления в ходе УЗИ олигогидрамниона, необходимо прекратить прием препарата. Пациенты и врач должны знать, что олигогидрамнион развивается при необратимом повреждении плода. Если ингибиторы АПФ применяются при беременности и наблюдается развитие олигогидрамниона, то в зависимости от срока беременности для оценки функционального состояния плода может потребоваться проведение стрессового теста, нестрессового теста или определение биофизического профиля плода.

Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ при беременности, должны находиться под наблюдением из-за возможной артериальной гипотензии. Эналаприл, который проникает через плаценту, может быть частично удален из кровообращения новорожденного с помощью перитонеального диализа, теоретически он может быть удален посредством обменного переливания крови.

Эналаприл и эналаприлат определяются в грудном молоке в следовых концентрациях, поэтому при необходимости применения препарата Энап® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия развивается редко у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Артериальная гипотензия со всеми клиническими проявлениями может наблюдаться после первого приема препарата Энап® у пациентов с гиповолемией, в результате терапии диуретиками, бессолевой диеты, диареи, рвоты или гемодиализа. Развитие симптоматической артериальной гипотензии более вероятно у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности вследствие применения диуретиков в высоких дозах, гипонатриемии или нарушении функции почек. У таких пациентов лечение следует начинать под наблюдением врача вплоть до оптимальной коррекции дозы препарата Энап® и/или диуретика. Аналогичная тактика может применяться к пациентам с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, у которых резкое чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития выраженной артериальной гипотензии необходимо перевести пациента в горизонтальное положение с низким изголовьем и, при необходимости, в/в ввести 0.9% раствор натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего лечения препаратом Энап®. После стабилизации АД и ОЦК терапию можно продолжить.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или низким АД возможно дополнительное его снижение при приеме препарата Энап®. Этот эффект является предсказуемым и не является основанием для прекращения терапии. Если артериальная гипотензия сопровождается клиническими симптомами, следует уменьшить дозы и/или отменить диуретик и/или Энап®.

Аортальный или митральный стеноз, ГОКМП

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью у пациентов с клапанной обструкцией и гипертрофией выносящего тракта левого желудочка. Не следует назначать пациентам с кардиогенным шоком и гемодинамически значимой обструкцией левого желудочка.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью (КК <80 мл/мин (1.33 мл/с)) начальную дозу препарата Энап® следует подбирать, в первую очередь, с учетом КК и, затем, клинического ответа на лечение. У таких пациентов следует регулярно контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии, при лечении препаратом Энап® возможно развитие почечной недостаточности. Изменения обычно были обратимы после отмены препарата Энап®.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых не обнаруживалось заболеваний почек до начала лечения, наблюдалось незначительное и преходящее увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови при применении препарата Энап®. В таких случаях может потребоваться снижение дозы препарата Энап® и/или отмена диуретика. Подобная ситуация указывает на возможность скрытого стеноза почечной артерии.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при лечении ингибиторами АПФ повышен риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. На снижение функции почек могут указывать только незначительные изменения сывороточной концентрации креатинина. У таких пациентов лечение следует начинать с малых доз под тщательным наблюдением врача. Необходимо осторожно титровать дозу и контролировать функцию почек.

Трансплантация почки

Опыт применения препарата Энап® у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует. Поэтому лечение таких пациентов препаратом Энап® не рекомендуется.

Нарушение функции печени

В редких случаях терапия ингибиторами АПФ сопровождалась развитием синдрома, начинающегося с холестатической желтухи и гепатита вплоть до развития фульминантного некроза печени. Механизм развития этого синдрома неизвестен. При появлении желтухи или значительном повышении активности печеночных ферментов следует немедленно прекратить лечение ингибитором АПФ, тщательно наблюдать за состоянием пациента и, при необходимости, провести лечение.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, применявших ингибиторы АПФ, описаны случаи нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения развивается редко. Препарат Энап® необходимо с очень большой осторожностью применять у пациентов с заболеваниями соединительной ткани (в т.ч. системной красной волчанкой, склеродермией), одновременно получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид, а также с сочетанием этих факторов, особенно при существующих нарушениях функции почек. У таких пациентов могут развиваться тяжелые инфекции, не поддающиеся интенсивной антибиотикотерапии. Если пациенты все же принимают препарат Энап®, то рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациента необходимо предупредить о том, что в случае появления каких-либо признаков инфекции следует немедленно обратиться к врачу.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая препарат Энап®, зарегистрированы сообщения о развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ, голосовых складок и/или гортани в любое время после начала лечения. Следует немедленно отменить препарат Энап® и наблюдать за пациентом до полного исчезновения симптомов. Даже в случае наличия отека языка, когда возникает только затруднение глотания без респираторного дистресс-синдрома, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, т.к. применение антигистаминных средств и ГКС может оказаться недостаточным.

Ангионевротический отек гортани или языка может быть в очень редких случаях фатальным. Отек языка, голосовых складок или гортани могут привести к обструкции дыхательных путей, особенно после операции на дыхательных путях в анамнезе.

При наличии отека языка, голосовых складок или гортани показана соответствующая терапия, которая может включать в себя: п/к введение 0.1% раствора эпинефрина (адреналина) (0.3 мл-0.5 мл) и/или меры, направленные на восстановление проходимости дыхательных путей (интубация или трахеостомия).

Среди пациентов негроидной расы, получающих терапию ингибитором АПФ, частота развития ангионевротического отека выше, чем среди пациентов другой расовой принадлежности.

Пациенты с указанием в анамнезе на ангионевротический отек, не связанный с ингибиторами АПФ, имеют повышенный риск развития ангионевротического отека при применении любого ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции при десенсибилизации ядом перепончатокрылых (гименоптера)

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизации ядом перепончатокрылых, в редких случаях развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для профилактики таких реакций необходимо временно прекратить прием ингибитора АПФ при проведении процедур десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции во время афереза ЛПНП

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП с помощью декстран сульфата, в редких случаях развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Препарат следует временно заменить лекарственными средствами другой группы.

Гемодиализ

Вследствие повышенного риска анафилактоидных реакций не следует применять препарат у пациентов, находящихся на гемодиализе с применением высокопроточных полиакрилонитриловых мембран (AN69®). При необходимости проведения гемодиализа целесообразно применять диализные мембраны другого типа либо антигипертензивные препараты другой группы.

Гипогликемия

У пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические препараты для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы крови.

Кашель

При применении препарата Энап® может возникнуть сухой, непродуктивный, длительный кашель, который исчезает после прекращения применения ингибиторов АПФ, что необходимо учитывать при дифференциальном диагнозе кашля на фоне применения ингибитора АПФ.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологические процедуры) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении препарата Энап®. При обширных хирургических вмешательствах или проведении общей анестезии с применением средств, вызывающих артериальную гипотензию, ингибиторы АПФ могут блокировать образование ангиотензина II в ответ на компенсаторное высвобождение ренина. Если при этом развивается выраженное снижение АД, объясняемое подобным механизмом, его можно корректировать введением плазмозаменителей.

Гиперкалиемия

Может развиться во время лечения ингибиторами АПФ, в т.ч. препаратом Энап®. Факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременное применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин).

Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков и заменителей пищевой соли, содержащих калий, может привести к значительному увеличению сывороточного содержания калия, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Одновременное применение перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью под контролем содержания калия в сыворотке крови.

Литий

Одновременное применение солей лития и препарата Энап® не рекомендуется.

Этнические особенности

Препарат Энап®, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Энап® содержит лактозу, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата Энап® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении других потенциально опасных видов работ, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможно развитие головокружения вследствие резкого снижения АД, особенно после приема начальной дозы препарата Энап® у пациентов, принимающих диуретики).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: примерно через 6 ч после приема внутрь – выраженное снижение АД вплоть до развития коллапса, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревожность, кашель, судороги, ступор. После приема внутрь эналаприла в дозе 300 и 440 мг сывороточные концентрации эналаприлата в плазме крови превышали обычные терапевтические концентрации в 100 и в 200 раз, соответственно.

Лечение: пациента следует перевести в горизонтальное положение с низким изголовьем. В легких случаях показаны промывание желудка и прием внутрь активированного угля; в более серьезных случаях – в/в инфузия 0.9% раствора натрия хлорида, плазмозаменителей, при необходимости – в/в введение катехоламинов. Возможно выведение эналаприлата путем гемодиализа, скорость выведения – 62 мл/мин. Пациентам с брадикардией, устойчивой к терапии, показана постановка водителя ритма. Следует тщательно контролировать сывороточное содержание электролитов и сывороточную концентрацию креатинина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в т.ч. острой почечной недостаточности) выше в случае двойной блокады РААС, т.е. при одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или алискирена, по сравнению с применением препарата одной из перечисленных групп. При необходимости одновременного применения препаратов рекомендовано контролировать АД, функцию почек и водно-электролитный баланс.

Одновременное применение эналаприла с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК <60 мл/мин) противопоказано.

Ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия под действием диуретиков. Одновременное применение эналаприла и калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей поваренной соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин) может привести к гиперкалиемии. При необходимости одновременного применения следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать сывороточное содержание калия.

Предшествующая терапия диуретиками в высоких дозах может привести к уменьшению ОЦК и увеличению риска развития артериальной гипотензии во время начала терапии эналаприлом. Чрезмерное антигипертензивное действие можно уменьшить путем отмены диуретика, увеличения потребления воды или поваренной соли, а так же при условии начала лечения эналаприлом в низкой дозе.

Одновременное с эналаприлом применение бета-адреноблокаторов, альфа-адреноблокаторов, ганглиоблокирующих средств, метилдопы, блокаторов медленных кальциевых каналов, нитроглицерина или других нитратов может дополнительно снижать АД.

При одновременном применении ингибиторов АПФ с препаратами лития наблюдали преходящее повышение сывороточной концентрации лития и развитие интоксикации литием. Применение тиазидных диуретиков может привести к дополнительному повышению сывороточной концентрации лития и риска интоксикаций литием при одновременном применении ингибиторов АПФ. Одновременное применение эналаприла с литием не рекомендуется. При необходимости применения такой комбинации, следует тщательно контролировать сывороточные концентрации лития.

Одновременное применение некоторых анестезирующих средств, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств (нейролептиков) с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению АД.

Одновременное применение НПВС (в т.ч. селективных ингибиторов ЦОГ-2) может ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II. НПВС и ингибиторы АПФ оказывают аддитивный эффект в отношении повышения содержания калия в сыворотке крови, что может привести к обратимому ухудшению функции почек, особенно у пациентов с имеющимися нарушениями функции почек.

В редких случаях возможно развитие острой почечной недостаточности, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пациентов пожилого возраста или с выраженной гиповолемией, в т.ч. на фоне применения диуретиков). Перед началом терапии необходимо восполнить ОЦК. Во время лечения рекомендуется контролировать функцию почек.

Эпидемиологические исследования дают основания полагать, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулин и гипогликемические препараты для приема внутрь) может приводить к усилению гипогликемического эффекта с риском развития гипогликемии. Чаще гипогликемия развивается в первые недели терапии у пациентов с нарушенной функцией почек.

Этанол усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Безопасно одновременное применение эналаприла с ацетилсалициловой кислотой (в качестве антиагрегантного средства), тромболитиками и бета-адреноблокаторами.

Ослабляет действие лекарственных препаратов, содержащих теофиллин.

Одновременное применение аллопуринола, цитостатиков и иммунодепрессантов (в т.ч. метотрексата, циклофосфамида) с ингибиторами АПФ может повышать риск развития лейкопении. При одновременном применении с аллопуринолом повышается риск развития аллергической реакции, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

Одновременное применение циклоспорина с ингибиторами АПФ может увеличить риск развития гиперкалиемии.

Антациды могут уменьшать биодоступность ингибиторов АПФ.

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. эналаприла, у пациентов, получающих в/в препараты золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия эналаприла с гидрохлоротиазидом, фуросемидом, дигоксином, тимололом, метилдопой, варфарином, индометацином, сулиндаком и циметидином.

При одновременном применении с пропранололом снижается концентрация эналаприлата в сыворотке крови, но данный эффект клинически незначим.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от влаги месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

КРКА ФАРМА ООО
123022 Москва, 2-я Звенигородская ул. 13
стр. 41, эт. 5; стр. 43, эт. 6
Тел.: (495) 981-10-95; Факс: (495) 981-10-91

ЭНАП® Р (ENAP R)

ENALAPRILAT

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения прозрачный, бесцветный.

	1 мл
эналаприлат	1.25 мг

Вспомогательные вещества: бензиловый спирт, натрия хлорид, натрия гидроксид, вода д/и.

1 мл – ампулы (5) – блистеры (1) – пачки картонные.

ЭНАП®-Н (ENAP-H)

ENALAPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)
или ВЕКТОР-МЕДИКА ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки желтого цвета, круглые, плоские, со скошенным краем и риской на одной стороне.

	1 таб.
эналаприла малеат	10 мг
гидрохлоротиазид	25 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, краситель хинолиновый желтый (Е104), лактозы моногидрат, кальция гидрофосфат безводный, крахмал кукурузный, тальк, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ЭНАП®-НЛ (ENAP-HL)

ENALAPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)
или ВЕКТОР-МЕДИКА ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, со скошенным краем и насечкой на одной стороне.

	1 таб.
эналаприла малеат	10 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, кальция гидрофосфат безводный, крахмал кукурузный, тальк, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ЭНАП®-НЛ 20 (ENAP-HL 20)

ENALAPRIL, HYDROCHLOROTHIAZIDE

зарегистрировано и произведено
KRKA d.d. (Словения)
фасовка и упаковка
KRKA d.d. (Словения)
или КРКА-РУС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, плоские, с фаской на обеих сторонах и риской на одной стороне.

	1 таб.
эналаприла малеат	20 мг
гидрохлоротиазид	12.5 мг

Вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат, лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, тальк, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ЭНГИСТОЛ® (ENGYSTOL®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки подъязычные гомеопатические*** круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, от белого до желтовато-белого цвета, иногда с желтоватыми или сероватыми вкраплениями; без запаха.

	1 таб.
Vincetoxicum hirundinaria (винцетоксикум гирундинария) D6	75 мг
Vincetoxicum hirundinaria (винцетоксикум гирундинария) D10	75 мг
Vincetoxicum hirundinaria (винцетоксикум гирундинария) D30	75 мг
Sulfur (сульфур) D4	37.5 мг
Sulfur (сульфур) D10	37.5 мг

Вспомогательные вещества: магния стеарат, лактоза.

50 шт. – пеналы полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ЭНЕРИОН® (ENERION®)

SULBUTIAMINE

зарегистрировано
Les Laboratoires SERVIER (Франция)
произведено
Les Laboratoires SERVIER INDUSTRIE (Франция)
экспортер
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, допускается незначительная неоднородность поверхности (по степени глянцевости), окрашивания и наличие незначительных вкраплений.

	1 таб.
сульбутиамин	200 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 12 мг, крахмальная паста высушенная – 40 мг, глюкоза (декстроза) безводная – 20 мг, лактозы моногидрат – 65.5 мг, магния стеарат – 3.5 мг, тальк – 9 мг.

Состав оболочки: натрия гидрокарбонат – 0.603 мг, натрия карбоксиметилцеллюлоза- 0.556 мг, белый пчелиный воск – 0.201 мг, титана диоксид (Е171) – 8.43 мг, этилцеллюлоза – 0.485 мг, сансет желтый FCF (Е110) – 3 мг, глицерола моноолеат – 0.242 мг, полисорбат 80 – 0.302 мг, повидон – 0.692 мг, сахароза – 106.956 мг, кремния диоксид коллоидный безводный (Aerosil 130®), тальк 28.21 мг.

10 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
15 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

ЭНЗАПРОСТ®-Ф (ENZAPROST®-F)

DINOPROST

зарегистрировано и произведено
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для интраамниального введения прозрачный, от бесцветного до слегка зеленовато-желтого цвета.

	1 мл
динопрост	5 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат, вода д/и.

1 мл – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

ЭНЗИКС (ENZIX)

INDAPAMIDE, ENALAPRIL

зарегистрировано
HEMOFARM A.D. (Сербия)
произведено
ХЕМОФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблеток набор.

Таблетки индапамида, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые (5 шт. в блистере).

	1 таб.
индапамид	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К30, кросповидон, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, тальк.

Состав оболочки таблеток индапамида: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (Е171).

Таблетки эналаприла, белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне (5 шт. в блистере).

	1 таб.
эналаприла малеат	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния карбонат, желатин, кросповидон, магния стеарат.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ЭНЗИКС ДУО (ENZIX DUO)

INDAPAMIDE, ENALAPRIL

зарегистрировано
HEMOFARM A.D. (Сербия)
произведено
ХЕМОФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблеток набор.

Таблетки индапамида, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые (5 шт. в блистере).

	1 таб.
индапамид	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К30, кросповидон, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, тальк.

Состав оболочки таблеток индапамида: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (Е171).

Таблетки эналаприла, белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне (10 шт. в блистере).

	1 таб.
эналаприла малеат	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния карбонат, желатин, кросповидон, магния стеарат.

15 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ (ENZIX DUO FORTE)

INDAPAMIDE, ENALAPRIL

зарегистрировано
HEMOFARM A.D. (Сербия)
произведено
ХЕМОФАРМ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблеток набор.

Таблетки индапамида, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые (5 шт. в блистере).

	1 таб.
индапамид	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К30, кросповидон, магния стеарат, натрия лаурилсульфат, тальк.

Состав пленочной оболочки таблеток индапамида: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (Е171).

Таблетки эналаприла, белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне (10 шт. в блистере).

	1 таб.
эналаприла малеат	20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния карбонат, желатин, кросповидон, магния стеарат.

15 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

☆ЭНИКСУМ® (ENIXUM)

ENOXAPARIN SODIUM

зарегистрировано и произведено
ФармФирма СОТЕКС ЗАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или желтоватый, или коричневато-желтоватый.

	1 шприц
эноксапарин натрия	2000 анти-Ха МЕ (20 мг)

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 0.2 мл.

0.2 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
0.2 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.
0.2 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
0.2 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или желтоватый, или коричневато-желтоватый.

	1 шприц
эноксапарин натрия	3000 анти-Ха МЕ (30 мг)

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 0.3 мл.

0.3 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.
0.3 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.
0.3 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

0.3 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или желтоватый, или коричневато-желтоватый.

	1 шприц
эноксапарин натрия	4000 анти-Ха МЕ (40 мг)

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 0.4 мл.

0.4 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

0.4 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

0.4 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

0.4 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или желтоватый, или коричневато-желтоватый.

	1 шприц
эноксапарин натрия	6000 анти-Ха МЕ (60 мг)

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 0.6 мл.

0.6 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

0.6 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

0.6 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

0.6 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или желтоватый, или коричневато-желтоватый.

	1 шприц
эноксапарин натрия	8000 анти-Ха МЕ (80 мг)

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 0.8 мл.

0.8 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

0.8 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

0.8 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

0.8 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

Раствор для инъекций прозрачный, бесцветный или желтоватый, или коричневато-желтоватый.

	1 шприц
эноксапарин натрия	10000 анти-Ха МЕ (100 мг)

Вспомогательные вещества: вода д/и – до 1 мл.

1 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

1 мл – шприцы стеклянные (1) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

1 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (1) – пачки картонные.

1 мл – шприцы стеклянные (2) в комплекте с иглой и устройством защиты иглы или без него – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

10 шприцев по 0,3 мл с устройством защиты иглы
Эниксум®
Эноксапарин натрия
Раствор для инъекций
10000 анти-Ха МЕ/мл
Низкомолекулярный гепарин
sotex

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт прямого действия. Эноксапарин натрия – низкомолекулярный гепарин. Средняя молекулярная масса около 4500 дальтон. In vitro эноксапарин натрия обладает высокой активностью в отношении фактора Ха свертывания крови (анти-Ха активность примерно 100 МЕ/мл) и низкой активностью в отношении фактора IIa свертывания (анти-IIa или антитромбиновая активность примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность опосредована антитромбином III (AT-III). Кроме анти-Ха/IIa активности также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия, как у человека, так и на моделях животных, которые включают AT-III зависимое ингибирование других факторов свертывания, таких как фактор VIIa, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект эноксапарина натрия в целом.

При применении в профилактических дозах эноксапарин натрия незначительно изменяет АЧТВ, практически не оказывает воздействия на агрегацию тромбоцитов и на степень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов.

Анти-IIa активность в плазме примерно в 10 раз ниже, чем анти-Ха активность. Средняя максимальная анти-IIa активность наблюдается примерно через 3-4 ч после п/к введения и достигает 0.13 МЕ/мл и 0.19 МЕ/мл после повторного введения 1 мг/кг массы тела – при двукратном введении и 1.5 мг/кг массы тела – при однократном введении, соответственно.

Средняя максимальная анти-Ха активность плазмы наблюдается через 3-5 ч после п/к введения препарата и составляет примерно 0.2; 0.4; 1.0 и 1.3 анти-Ха МЕ/мл после п/к введения 20, 40 мг и 1 мг/кг и 1.5 мг/кг, соответственно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика эноксапарина натрия в терапевтических дозах носит линейный характер. Вариабельность внутри и между группами пациентов низкая.

Всасывание и распределение

После однократного п/к введения препарата Эниксум® в дозе 1 мг/кг C_{max} составляет 0.49±0.07 МЕ/мл, T_{max} составляет 3.19±1.08 ч, AUC_{0-24}=4.44±0.91 МЕ×мл/час. Согласно данным литературы, после повторного п/к введения эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз/сут и п/к введения эноксапарина натрия в дозе 1.5 мг/кг 1 раз/сут C_{ss} достигается ко 2 дню, причем AUC в среднем на 15% выше, чем после однократного введения. После повторных п/к введений эноксапарина натрия в суточной дозе 1 мг/кг 2 раза/сут C_{ss} достигается через 3-4 дня, причем AUC в среднем на 65% выше, чем после однократного введения. Биодоступность эноксапарина натрия при п/к введении, оцениваемая на основании анти-Ха активности, близка к 100%.

V_d, оцениваемый на основании анти-Ха активности эноксапарина натрия, составляет примерно 5 л и приближается к объему крови.

Метаболизм и выведение

Эноксапарин натрия в основном метаболизируется в печени путем десульфатирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью.

Эноксапарин натрия является препаратом с низким клиренсом. После в/в введения в течение 6 ч в дозе 1.5 мг/кг массы тела среднее значение клиренса анти-Ха в плазме составляло 0.74 л/ч.

Выведение препарата носит монофазный характер с $T_{1/2}$ 4 ч (после однократного п/к введения) и 7 ч (после многократного введения препарата). Выведение через почки активных фрагментов препарата составляет примерно 10% от введенной дозы и общая экскреция активных и неактивных фрагментов составляет примерно 40% от введенной дозы.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Выведение препарата у пациентов пожилого возраста замедлено ввиду физиологического снижения функции почек. Это изменение не влияет на дозирование и режим введения при профилактической терапии, если функция почек таких пациентов остается в приемлемых пределах, то есть, снижена незначительно.

Клиренс эноксапарина натрия снижается у пациентов со сниженной функцией почек. Отмечено снижение клиренса эноксапарина натрия при почечной недостаточности. После повторного п/к введения эноксапарина натрия в дозе 40 мг 1 раз/сут происходит повышение активности анти-Ха, представленной AUC при почечной недостаточности легкой (КК 50-80 мл/мин) и средней степени (КК 30-50 мл/мин). У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин) AUC в равновесном состоянии в среднем на 65% выше при повторном п/к введении препарата в дозе 40 мг 1 раз/сут.

У пациентов с избыточной массой тела при п/к введении препарата клиренс несколько меньше. Если не делать поправку дозы с учетом массы тела пациента, то после однократного п/к введения эноксапарина натрия в дозе 40 мг анти-Ха активность будет на 50% выше у женщин с массой тела менее 45 кг и на 27 % выше у мужчин с массой тела менее 57 кг по сравнению с пациентами с обычной средней массой тела.

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика венозных тромбозов и эмболии при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях;
- профилактика венозных тромбозов и эмболии у пациентов, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями (включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс NYHA), острую дыхательную недостаточность, острые инфекционные заболевания, острые стадии ревматических заболеваний в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования;
- лечение тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбоэмболией легочной артерии;
- лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой;
- лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству;
- профилактика тромбообразования в экстракорпоральной системе кровообращения во время гемодиализа (обычно, при продолжительности сеанса не более 4 ч).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

За исключением особых случаев эноксапарин натрия вводится глубоко п/к. Препарат нельзя вводить в/м.

Инъекции желательно проводить в положении пациента лежа. Инъекции следует проводить поочередно в левую или правую переднелатеральную или заднелатеральную поверхность живота.

Иглу необходимо вводить вертикально (не сбоку) в кожную складку на всю длину, собранную и удерживаемую до завершения инъекции между большим и указательным пальцами. Складку кожи отпускают только после завершения инъекции. Не следует массировать место инъекции после введения препарата. Предварительно заполненный одноразовый шприц готов к применению.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях

У пациентов с умеренным риском развития тромбозов и эмболии (общехирургические операции) рекомендуемая доза препарата составляет 20 мг 1 раз/сут п/к. Первая инъекция производится за 2 ч до хирургического вмешательства. Пациентам с высоким риском развития тромбозов и эмболии (общехирургические и ортопедические операции) препарат рекомендуется в дозе 40 мг 1 раз/сут п/к; первая доза вводится за 12 ч до хирургического вмешательства, или 30 мг 2 раза/сут с началом введения через 12-24 ч после операции.

Длительность лечения препаратом в среднем – 7-10 дней. При необходимости терапию можно продолжать до тех пор, пока сохраняется риск развития тромбоза и эмболии (например, в ортопедии эноксапарин натрия применяют 40 мг 1 раз/сут в течение 5 недель).

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у пациентов, находящихся на постельном режиме в связи с острыми терапевтическими заболеваниями

Рекомендуемая доза эноксапарина натрия – 40 мг 1 раз/сут п/к в течение 6-14 дней.

Лечение тромбоза глубоких вен, который сопровождается или не сопровождается тромбоэмболией легочной артерии

Эниксум® вводится п/к из расчета 1.5 мг/кг 1 раз/сут или в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут. У пациентов с осложненными тромбоэмболическими нарушениями препарат рекомендуется применять в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут.

Длительность лечения составляет в среднем 10 дней. Желательно сразу же начать терапию антикоагулянтами для приема внутрь, при этом терапию эноксапарином натрия следует продолжать до достижения достаточного антикоагулянтного эффекта, т.е. МНО должно составлять 2.0-3.0. При необходимости контроль антикоагулянтного эффекта следует оценивать по анти-Xa активности.

Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой

Эниксум® вводится из расчета 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч п/к, при одновременном назначении ацетилсалициловой кислоты внутрь в дозе 100-325 мг 1 раз/сут.

Средняя продолжительность лечения составляет 2-8 дней (до стабилизации клинического состояния пациента).

Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, медикаментозное или с помощью чрескожного коронарного вмешательства

Лечение начинают с в/в болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг и сразу же после него (в пределах 15 мин) вводят п/к в дозе 1 мг/кг (причем при проведении первых 2 п/к инъекций максимально может вводиться по 100 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы следует вводить каждые 12 ч из расчета 1 мг/кг (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 100 мг).

У пациентов в возрасте 75 лет и старше не применяется первоначальное в/в болюсное введение. Эноксапарин натрия вводится п/к в дозе 0.75 мг/кг каждые 12 ч (причем, при проведении первых 2 п/к инъекций максимально может вводиться по 75 мг эноксапарина натрия). Затем все последующие п/к дозы следует вводить каждые 12 ч из расчета 0.75 мг/кг (т.е. при массе тела более 100 кг доза может превышать 75 мг).

При комбинации с тромболитиками (фибрин-специфическими и фибрин-неспецифическими) эноксапарин натрия должен вводиться в интервале от 15 мин до начала тромболитической терапии до 30 мин после нее. После выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST как можно скорее следует начинать одновременное применение ацетилсалициловой кислоты, и при отсутствии противопоказаний следует продолжать в течение не менее 30 дней в дозах от 75 до 325 мг ежедневно.

Рекомендуемая продолжительность лечения препаратом составляет 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации составляет менее 8 дней. Болюсное введение эноксапарина натрия следует проводить через венозный катетер и эноксапарин натрия не следует смешивать или вводить вместе с другими лекарственными препаратами. Для того чтобы избежать присутствия в системе следов других лекарственных средств и их взаимодействия с эноксапарином натрия венозный катетер должен промываться достаточным количеством 0.9% раствора натрия хлорида или декстрозы перед и после в/в болюсного введения эноксапарина натрия. Эноксапарин натрия совместим с 0.9% раствором натрия хлорида и 5% раствором декстрозы.

Для проведения болюсного введения эноксапарина натрия в дозе 30 мг при лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST из стеклянных шприцев 60 мг, 80 мг и 100 мг удаляют излишнее количество препарата с тем, чтобы в них оставалось только 30 мг (0.3 мл). Доза 30 мг может непосредственно вводится в/в.

Для проведения в/в болюсного введения эноксапарина натрия через венозный катетер могут использоваться предварительно заполненные шприцы для п/к введения препарата 60 мг, 80 мг и 100 мг. Рекомендуется использовать шприцы 60 мг, т.к. это уменьшает количество удаляемого из шприца препарата. Шприцы 20 мг не используются, т.к. в них недостаточно препарата для болюсного введения 30 мг эноксапарина натрия. Шприцы 40 мг не используются, т.к. на них отсутствуют деления и поэтому невозможно точно отмерить количество в 30 мг.

У пациентов, которым проводится чрезкожное коронарное вмешательство, в случае, если последняя п/к инъекция эноксапарина натрия была проведена менее чем за 8 ч до раздувания введенного в место сужения коронарной артерии баллонного катетера, дополнительного введения эноксапарина натрия не требуется. Если же последняя п/к инъекция эноксапарина натрия была проведена более чем за 8 ч до раздувания баллонного катетера, следует произвести в/в дополнительное болюсное введение эноксапарина натрия в дозе 0.3 мг/кг.

Для повышения точности дополнительного болюсного введения малых объемов в венозный катетер при проведении чрезкожных коронарных вмешательств рекомендуется развести препарат до концентрации 3 мг/мл. Разведение раствора рекомендуется производить непосредственно перед введением.

Для получения раствора эноксапарина натрия с концентрацией 3 мг/мл с помощью предварительно наполненного шприца рекомендуется использовать емкость с инфузионным раствором, из которой с помощью обычного шприца извлекается часть раствора до необходимого объема. Эноксапарин натрия (содержимое шприца для п/к введения) вводится в оставшийся в емкости инфузионный раствор.

Объем предварительно наполненного шприца	Количество оставляемого в емкости инфузионного раствора
0.3 мл	10 мл
0.6 мл	20 мл

Содержимое емкости с разведенным раствором эноксапарина натрия следует осторожно перемешать. Для введения с помощью шприца извлекается необходимый объем разведенного раствора эноксапарина натрия, который рассчитывается по формуле:

Объем разведенного раствора = Масса тела пациента (кг)×0.1

или с помощью представленной ниже таблицы.

Объемы, которые должны вводиться в/в после разведения:

Масса тела пациента (кг)	Необходимая доза (0.3 мг/кг) [мг]	Необходимый для введения объем раствора, разведенного до концентрации 3 мг/мл [мл]
45	13.5	4.5
50	15	5
55	16.5	5.5
60	18	6
65	19.5	6.5
70	21	7
75	22.5	7.5
80	24	8
85	25.5	8.5
90	27	9
95	28.5	9.5
100	30	10

Профилактика тромбообразования в экстракорпоральной системе кровообращения во время гемодиализа (обычно, при продолжительности сеанса не более 4 ч)

Доза эноксапарина натрия составляет в среднем 1 мг/кг. Для пациентов с высоким риском кровотечения дозу следует снизить до 0.5 мг/кг при двойном сосудистом доступе или до 0.75 мг – при одинарном сосудистом доступе.

При гемодиализе Эниксум® следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для 4-часового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе, можно дополнительно ввести препарат из расчета 0.5-1 мг/кг.

За исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (см. выше) для всех других показаний снижения доз эноксапарина натрия у **пациентов пожилого возраста**, если у них отсутствует нарушение функции почек, не требуется.

При **тяжелом нарушении функции почек (КК <30 мл/мин)** доза эноксапарина натрия снижается в соответствии с представленными ниже таблицами, т.к. у этих пациентов происходит накопление препарата.

При применении препарата с лечебной целью рекомендуется следующая коррекция режима дозирования:

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при почечной недостаточности тяжелой степени
1 мг/кг п/к 2 раза/сут	1 мг/кг п/к 1 раз/сут
1.5 мг п/к 1 раз/сут	1 мг/кг п/к 1 раз/сут
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов <75 лет	
Однократно: болюсное в/в введение в дозе 30 мг плюс 1 мг/кг п/к с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут (максимально 100 мг для каждой из двух первых п/к инъекций)	Однократно: болюсное в/в введение в дозе 30 мг плюс 1 мг/кг п/к с последующим п/к введением в дозе 1 мг/кг 1 раз/сут (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)
Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов >75 лет	
0.75 мг/кг п/к, 1 мг/кг п/к 2 раза/сут без первоначального болюсного введения (максимально 75 мг для каждой из двух первых п/к инъекций)	1 мг/кг п/к 1 раз/сут без первоначального болюсного введения (максимально 100 мг для первой п/к инъекции)

При применении препарата с профилактической целью рекомендуется следующая коррекция режима дозирования:

Обычный режим дозирования	Режим дозирования при почечной недостаточности тяжелой степени
40 мг п/к 1 раз/сут	20 мг п/к 1 раз/сут
20 мг п/к 1 раз/сут	20 мг п/к 1 раз/сут

Рекомендованная коррекция режима дозирования не применима при проведении гемодиализа.

При **почечной недостаточности легкой (КК 50-80 мл/мин) и средней степени (КК 30-50 мл/мин)** коррекции дозы не требуется, однако следует более тщательно проводить лабораторный контроль терапии.

В связи с отсутствием клинических исследований следует соблюдать осторожность при применении эноксапарина натрия у **пациентов с нарушениями функции печени**.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные действия классифицировали по частоте следующим образом: очень частые (≥1/10), частые (≥1/100 – <1/10), нечастые (≥1/1000 – <1/100), редкие (≥1/10 000 – <1/1000), очень редкие (<1/10 000).

Кровотечение

Возможно возникновение кровотечения, особенно при наличии сопутствующих факторов риска: органические изменения со склонностью к кровотечению, возраст, почечная недостаточность, низкая масса тела и некоторые комбинации лекарственных препаратов. При развитии кровотечения необходимо отменить введение препарата, установить причину кровотечения и начать соответствующую терапию.

Очень частые – кровотечения при профилактике венозных тромбозов, у хирургических больных и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее.

Частые – кровотечения при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q и инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Нечастые – забрюшинные кровотечения и внутричерепные кровотечения у пациентов при лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Редкие – забрюшинные кровотечения при профилактике венозных тромбозов у хирургических больных и при лечении стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

При применении эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии и послеоперационного использования проникающих катетеров описаны редкие случаи образования нейроаксиальных гематом, приводивших к неврологическим нарушениям различной степени выраженности, включая длительно сохраняющийся или необратимый паралич.

Тромбоцитопения и тромбоцитоз

Очень частые – тромбоцитоз при профилактике венозных тромбозов у хирургических больных и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее.

Частые – тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у хирургических больных и лечении тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией или без нее, а также при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

Нечастые – тромбоцитопения при профилактике венозных тромбозов у пациентов, находящихся на постельном режиме, и при лечении стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

Очень редкие – аутоиммунная тромбоцитопения при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST.

В редких случаях сообщалось о развитии аутоиммунной тромбоцитопении в сочетании с тромбозом. В некоторых из них тромбоз осложнялся инфарктом органа или ишемией конечности.

Прочие

Очень часто – повышение активности печеночных трансаминаз.

Часто – аллергические реакции, крапивница, зуд, покраснение кожных покровов, гематома и боль в месте инъекции.

Нечасто – кожные (буллезные) высыпания, воспалительная реакция в месте введения, некроз кожи в месте введения.

Редко – анафилактические и анафилактоидные реакции, гиперкалиемия.

В месте инъекции может развиться некроз кожи, которому предшествует появление пурпуры или эритематозных болезненных папул. В этих случаях терапию препаратом следует прекратить. Возможно образование твердых воспалительных узелков-инфильтратов в месте инъекций препарата, которые исчезают через несколько дней и не являются основанием для отмены препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения (угрожающий аборт, аневризма сосудов головного мозга или расслаивающаяся аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- и гепарининдуцированная тромбоцитопения);
- применение у беременных женщин с искусственными клапанами сердца;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины.

С осторожностью

- нарушения гемостаза (в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда), тяжелый васкулит;
- язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки или другие эрозивно-язвенные поражения ЖКТ;
- недавно перенесенный ишемический инсульт;
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия;
- диабетическая или геморрагическая ретинопатия;
- сахарный диабет тяжелого течения;
- недавно перенесенная или предполагаемая неврологическая или офтальмологическая операции;
- проведение спинальной или эпидуральной анестезии (потенциальная опасность развития гематомы), спинномозговая пункция (недавно перенесенная);
- недавние роды;
- острый и подострый инфекционный эндокардит;
- перикардит или перикардиальный выпот;
- почечная и/или печеночная недостаточность;
- внутриматочная контрацепция;
- тяжелая травма (особенно ЦНС), открытые раны на больших поверхностях;
- одновременный прием препаратов, оказывающих влияние на систему гемостаза.

Отсутствуют данные по клиническому применению эноксапарина натрия при активном туберкулезе и после недавно проведенной лучевой терапии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В настоящее время имеющиеся клинические данные недостаточны для определения возможного тератогенного или фетотоксического эффектов эноксапарина натрия при назначении его с профилактической целью при беременности. Эниксум® не следует применять при беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Во время лечения препаратом не следует проводить спинальную или эпидуральную анестезию.

Если планируется эпидуральная анестезия, превентивное лечение эноксапарином натрия следует прекратить, если это возможно, по крайней мере, за 12 ч до анестезии. Эноксапарин натрия не рекомендуется применять у беременных с протезированными сердечными клапанами.

На время лечения эноксапарином натрия грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении препарата в профилактических целях не было выявлено тенденции к увеличению кровоточивости. При назначении препарата в лечебных целях существует риск развития кровотечений у пациентов старшего возраста (особенно старше 80 лет).

Рекомендуется прекратить применение препаратов, способных нарушать гемостаз (салицилатов, в т.ч. ацетилсалициловой кислоты, НПВС (включая кеторолак), декстрана с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидина, клопидогрела, ГКС, тромболитиков, антикоагулянтов, антиагрегантов, включая антагонисты гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa), до начала лечения эноксапарином натрия, за исключением случаев, когда их применение является строго показанным. Если показаны комбинации эноксапарина натрия с этими препаратами, то следует проводить тщательное клиническое наблюдение и мониторинг соответствующих лабораторных показателей.

У пациентов с нарушением функции почек существует риск развития кровотечения в результате увеличения активности анти-Ха. В связи с тем, что активность анти-Ха значительно возрастает у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин), рекомендуется проводить коррекцию дозы, как при профилактическом, так и при терапевтическом назначении эноксапарина натрия.

Пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин или 50-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется, но следует тщательно контролировать состояние таких пациентов.

Увеличение анти-Ха активности при профилактическом применении препарата у женщин массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг может привести к повышенному риску развития кровотечений.

Риск аутоиммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, существует и при использовании низкомолекулярных гепаринов. Если развивается тромбоцитопения, то ее обычно выявляют между 5-м и 21-м днями после начала терапии эноксапарином натрия. В связи с этим следует регулярно контролировать количество тромбоцитов до начала применения препарата и в ходе его применения.

При наличии подтвержденного выраженного снижения количества тромбоцитов (на 30-50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Эниксум® и перевести пациента на другую терапию.

Спинальная/эпидуральная анестезия

Как и при применении других антикоагулянтов, описаны случаи возникновения нейроаксиальных гематом при использовании эноксапарина натрия на фоне спинальной/эпидуральной анестезии с развитием стойкого или необратимого паралича. Риск возникновения этих явлений снижается при применении эноксапарина натрия в дозе 40 мг или ниже. Риск повышается при увеличении дозы препарата, а также при использовании проникающих эпидуральных катетеров после операции или при одновременном использовании дополнительных препаратов, оказывающих такое же влияние на гемостаз, как НПВС. Риск также повышается при травматически проведенной или повторной спинномозговой пункции или у пациентов с наличием в анамнезе указания на перенесенные операции в области позвоночника или его деформацию. Для снижения риска кровотечения из спинномозгового канала при эпидуральной или спинальной анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата. Установку или удаление катетера лучше проводить при низком антикоагулянтном эффекте эноксапарина натрия.

Установка или удаление катетера должны проводиться спустя 10-12 ч после применения профилактических доз эноксапарина натрия при тромбозе глубоких вен. В тех случаях, когда пациенты получают более высокие дозы эноксапарина натрия (1 мг/кг 2 раза/сут или 1.5 мг/кг 1 раз/сут), данные процедуры следует отложить на более длительный промежуток времени (24 ч). Последующее введение препарата следует осуществлять не ранее, чем через 2 ч после удаления катетера.

Если пациенту назначена антикоагулянтная терапия во время проведения спинальной/эпидуральной анестезии, необходимо особо тщательное постоянное наблюдение за пациентом для выявления любых неврологических симптомов, таких как боли в спине, нарушения сенсорных и моторных функций (онемение или слабость в нижних конечностях), нарушения функции кишечника и/или мочевого пузыря. Пациента следует проинструктировать о необходимости немедленного информирования врача при возникновении вышеописанных симптомов. При обнаружении симптомов, характерных для гематомы ствола мозга, необходима срочная диагностика и лечение, включающее, при необходимости, декомпрессию спинного мозга.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения

С особой осторожностью Эниксум® следует назначать пациентам, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином, в сочетании с тромбозом или без него. Риск тромбоцитопении, вызванной гепарином, может сохраняться в течение нескольких лет. Если анамнестически предполагается наличие тромбоцитопении, вызванной гепарином, то тесты на агрегацию тромбоцитов in vitro имеют ограниченное значение при прогнозировании риска ее развития. Решение о назначении эноксапарина натрия в таком случае можно принимать только после консультации с соответствующим специалистом.

Чрезкожная коронарная ангиопластика

С целью уменьшения риска кровотечения, связанного с инвазивной сосудистой манипуляцией, при лечении нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q, интродьюсер бедренной артерии не следует удалять в течение 6-8 ч после п/к введения эноксапарина натрия. Следующую расчетную дозу следует вводить не ранее чем через 6-8 ч после удаления катетера. За местом введения следует вести наблюдение, чтобы своевременно выявить признаки кровотечения и образования гематомы.

Искусственные клапаны сердца

Исследования, позволяющие достоверно оценить эффективность и безопасность эноксапарина натрия в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с искусственными клапанами сердца, не проводились. Применение препарата с этой целью не рекомендовано.

Лабораторные тесты

В дозах, используемых для профилактики тромбоэмболических осложнений, Эниксум® существенно не влияет на время кровотечения и общие коагуляционные показатели, а также на агрегацию тромбоцитов или на их связывание с фибриногеном. При повышении дозы может удлиняться АЧТВ и время свертывания. Увеличение этих показателей не находится в прямой линейной зависимости от увеличения антитромботической активности эноксапарина натрия, поэтому нет необходимости в их мониторинге.

Профилактика венозных тромбозов и эмболии у пациентов с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме

В случае развития острой инфекции, острых ревматических состояний профилактическое назначение эноксапарина натрия оправдано, только если вышеперечисленные состояния сочетаются с одним из следующих факторов риска венозного тромбообразования: возраст старше 75 лет, злокачественные новообразования, тромбозы и эмболии в анамнезе, ожирение, гормональная терапия, сердечная недостаточность, хроническая дыхательная недостаточность.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Нет данных, указывающих на отрицательное влияние эноксапарина натрия на способность к вождению автотранспорта и занятию другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: геморрагические осложнения при случайной передозировке при п/к введении эноксапарина натрия. При случайном приеме внутрь даже в высоких дозах всасывание препарата маловероятно.

Лечение: нейтрализуют действие эноксапарина натрия медленным в/в введением протамина сульфата. 1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг эноксапарина натрия, если препарат вводился не более чем за 8 ч до введения протамина сульфата; 0.5 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг эноксапарина натрия, если он вводился более 8 ч назад или при необходимости введения второй дозы протамина сульфата. Если же после введения эноксапарина натрия прошло 12 ч и более, введение протамина сульфата не требуется. Однако даже при введении протамина сульфата в высоких дозах, анти-Ха активность эноксапарина натрия полностью не нейтрализуется (максимально на 60%).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нельзя смешивать Эниксум® с другими лекарственными препаратами в одном шприце.

Не следует чередовать применение эноксапарина натрия с другими низкомолекулярными гепаринами, т.к. они отличаются друг от друга способом производства, молекулярной массой, специфической анти-Ха активностью, единицами измерения и дозировкой, вследствие чего у препаратов различные фармакокинетика, биологическая активность (анти-IIa активность и тромбоцитарное взаимодействие).

При одновременном применении с салицилатами системного действия, в т.ч. ацетилсалициловой кислотой, НПВС (включая кеторолак), декстраном с молекулярной массой 40 кДа, тиклопидином и клопидогрелом, системными ГКС, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антиагрегантными препаратами (включая антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa) возрастает риск развития кровотечения.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Не замораживать. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ФармФирма СОТЕКС ЗАО
115201 Москва
Каширское шоссе 22, корп. 4, стр. 7
Тел.: (495) 231-16-45, 231-15-12
Факс: (495) 231-15-09

☆ЭНТЕРОСГЕЛЬ® (ENTEROSGEL)

зарегистрировано и произведено
ТНК СИЛМА ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Паста для приема внутрь*** в виде однородной массы от белого до почти белого цвета, без запаха.

100 г

полиметилсилоксана полигидрат
(продукт нелинейной поликонденсации
1,1,3,3-тетрагидрокси-1,3-диметилдисилоксана
полигидрат) .... 70 г

Вспомогательные вещества: вода очищенная – 30 г.

22.5 г – пакеты комбинированные (10) – пачки картонные.
22.5 г – пакеты комбинированные (30) – пачки картонные.
225 г – тубы из комбинированного материала (1) – пачки картонные.

Enterosgel®
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®
Полиметилсилоксана полигидрат
Отравления
Кишечные инфекции
Интоксикация
Аллергия
Паста для приема внутрь
10 пакетов по 22,5 г (10 доз)
Паста для приема внутрь
22,5 г

Enterosgel®
ЭНТЕРОСГЕЛЬ
Паста для приема внутрь
225 г

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Энтеросорбент, кишечный адсорбент.

Энтеросгель® имеет пористую структуру кремнийорганической матрицы (молекулярная губка) гидрофобной природы, которая характеризуется сорбционным действием по отношению только к среднемолекулярным токсическим метаболитам (м.м. от 70 до 1000).

Энтеросгель® обладает выраженными сорбционными и детоксикационными свойствами. В просвете ЖКТ препарат связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы, включая бактерии и бактериальные токсины, антигены, пищевые аллергены, лекарственные препараты, яды, соли тяжелых металлов, алкоголь. Препарат сорбирует также некоторые продукты обмена веществ организма, в т.ч. избыток билирубина, мочевины, холестерина, липидных комплексов, а также метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза.

Энтеросгель® не уменьшает всасывание витаминов и микроэлементов, способствует восстановлению нарушенной микрофлоры кишечника и не влияет на его двигательную функцию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Препарат не всасывается из ЖКТ.

Выделяется в неизмененном виде в течение 12 ч.

ПОКАЗАНИЯ

У взрослых и детей в качестве детоксикационного средства:

- острые и хронические интоксикации различного происхождения;
- острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами (в т.ч. лекарственными препаратами, алкоголем, алкалоидами, солями тяжелых металлов);
- острые кишечные инфекции любого генеза в составе комплексной терапии (в т.ч. токсикоинфекции, сальмонеллез, дизентерия, диарейный синдром неинфекционного происхождения, дисбактериоз);
- гнойно-септические заболевания, сопровождающихся выраженной интоксикацией, в составе комплексной терапии;
- пищевая и лекарственная аллергия;
- гипербилирубинемия (вирусный гепатит);
- гиперазотемия (хроническая почечная недостаточность);
- профилактика хронических интоксикаций у работников вредных производств (профессиональные интоксикации химическими агентами политропного действия, ксенобиотиками, инкорпорированными радионуклидами, соединениями свинца, ртути, мышьяка, нефтепродуктами, органическими растворителями, окислами азота, углерода, фторидами, солями тяжелых металлов).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Энтеросгель® принимают внутрь за 1-2 ч до или после еды или приема других лекарственных средств, запивая водой.

Необходимое для приема количество препарата рекомендуется размешать в стакане в тройном объеме воды комнатной температуры или принимать внутрь, запивая водой.

Взрослым – 22.5 г (1 пакет или 1.5 столовой ложки) 3 раза/сут. Суточная доза – 67.5 г (3 пакета).

Детям в возрасте от 5 до 14 лет – 15 г (1 столовая ложка) 3 раза/сут. Суточная доза – 45 г (2 пакета).

Детям в возрасте до 5 лет – 7.5 г (0.5 столовой ложки) 3 раза/сут. Суточная доза – 22.5 г (1 пакет).

Грудным детям рекомендуется 2.5 г (0.5 чайной ложки) препарата размешать в тройном объеме грудного молока или воды и давать перед каждым кормлением – 6 раз/сут.

Для *профилактики хронических интоксикаций* – по 22.5 г (1 пакет) 2 раза/сут в течение 7-10 дней ежемесячно.

При *тяжелых интоксикациях* в течение первых 3 сут доза препарата может быть увеличена вдвое.

Продолжительность лечения при острых отравлениях составляет 3-5 суток, а при хронических интоксикациях и аллергических состояниях – 2-3 недели. Повторный курс по рекомендации врача.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможно – тошнота, запор.

Прочие: при тяжелой почечной или печеночной недостаточности возможно появление чувства отвращения к препарату.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- индивидуальная непереносимость препарата;
- атония кишечника.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Энтеросгель® не противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Энтеросгель® можно применять в комплексной терапии с другими лекарственными средствами при соблюдении правила раздельного во времени приема – 1-2 ч до или после приема других препаратов.

Результаты опубликованных клинических исследований последних лет (см. Клинические рекомендации "Акушерство и гинекология", 4-е издание, переработанное и дополненное, М. "ГЭОТАР-Медиа", 2014), позволяет рекомендовать препарат Энтеросгель® в составе комплексной терапии больных эндометритом и гестационным пиелонефритом.

Энтеросгель® (полиметилсилоксана полигидрат) обладает выраженными сорбционными и детоксикационными свойствами. В просвете ЖКТ полиметилсилоксана полигидрат связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсичные вещества различной природы, включая бактерии и бактериальные токсины, антигены, пищевые аллергены, метаболиты лекарственных препаратов, соли тяжелых металлов. Препарат сорбирует также продукты обмена веществ организма, в т.ч. избыток билирубина, мочевины, холестерина и липидных комплексов, а также метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза. Полиметилсилоксана полигидрат не уменьшает всасывания витаминов и микроэлементов, способствует восстановлению нарушенной микрофлоры кишечника и не влияет на его двигательную функцию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки препарата Энтеросгель® не выявлено.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с Энтеросгелем возможно уменьшение всасывания других препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не ниже 4°C. Не замораживать. Предохранять от высыхания после вскрытия упаковки. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

ТНК СИЛМА ООО
399851 Липецкая обл.
г. Данков, Зайцева ул. 8
Тел./Факс: (495) 223-91-00

ЭРЕКСЕЗИЛ® (EREXESIL)

SILDENAFIL

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
West Pharma Producoes de Especialidades Farmaceuticas S.A.
(Португалия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, овальные, с гравировкой "-" на одной стороне.

1 таб.

силденафила цитрат .... 35.12 мг,
что соответствует содержанию
силденафила .... 25 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 81.13 мг, кальция гидрофосфат – 22.5 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, магния стеарат – 2.25 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F20464 синий (поливиниловый спирт – 1.2 мг, макрогол 3350 – 0.606 мг, титана диоксид – 0.54 мг, тальк – 0.444 мг, индигокармин алюминиевый лак – 0.21 мг) – 3 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, овальные.

1 таб.

силденафила цитрат .... 70.24 мг,
что соответствует содержанию
силденафила .... 50 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 162.26 мг, кальция гидрофосфат – 45 мг, кроскармеллоза натрия – 18 мг, магния стеарат – 4.5 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F20464 синий (поливиниловый спирт – 2.4 мг, макрогол 3350 – 1.212 мг, титана диоксид – 1.08 мг, тальк – 0.888 мг, индигокармин алюминиевый лак – 0.42 мг) – 6 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, овальные, с гравировкой "+" на одной стороне.

1 таб.

силденафила цитрат .... 140.48 мг,
что соответствует содержанию
силденафила .... 100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 324.52 мг, кальция гидрофосфат – 90 мг, кроскармеллоза натрия – 36 мг, магния стеарат – 9 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F20464 синий (поливиниловый спирт – 4.8 мг, макрогол 3350 – 2.424 мг, титана диоксид – 2.16 мг, тальк – 1.776 мг, индигокармин алюминиевый лак – 0.84 мг) – 12 мг.

1 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
4 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ЭРЕМФАТ (EREMFAT) таблетки

RIFAMPICIN

зарегистрировано
RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
произведено
FATOL ARZNEIMITTEL
subsidiary of RIEMSER ARZNEIMITTEL AG (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, круглые, с насечкой на одной стороне.

	1 таб.
рифампицин	150 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 96.625 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 6.25 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.75 мг, кроскармеллоза натрия – 18.75 мг, магния стеарат – 2.625 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 0.81 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 5.14 мг, железа оксид красный – 1.26 мг, макрогол 6000 – 2.1 мг.

100 шт. – контейнеры полипропиленовые (1) – пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета, продолговатые, с насечкой на обеих сторонах.

	1 таб.
рифампицин	600 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол – 386.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, кремния диоксид коллоидный – 7 мг, кроскармеллоза натрия – 75 мг, магния стеарат – 15.5 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 1.9 мг, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 12 мг, железа оксид красный – 2.2 мг, макрогол 6000 – 4.9 мг.

100 шт. – контейнеры полипропиленовые (1) – пачки картонные.

ЭРЕМФАТ (EREMFAT)

RIFAMPICIN

зарегистрировано и произведено
FATOL ARZNEIMITTEL GmbH (Германия)
продвижение на территории РФ
СВИЧ ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий красного цвета, кристаллический.

	1 фл.
рифампицин натрия	616.4 мг,
что соответствует содержанию рифампицина	600 мг

Вспомогательные вещества: натрия аскорбат – 10 мг.

600 мг – флаконы (10) – коробки картонные.

☆ЭРЕСПАЛ® (EURESPAL®)

FENSPIRIDE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
Les Laboratoires Servier Industrie (Франция)
фасовка и упаковка СЕРДИКС ООО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
фенспирида гидрохлорид	80 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат – 104.5 мг, гипромеллоза – 100 мг, повидон-К30 – 12.8 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.5 мг, магния стеарат – 2.2 мг.

Состав оболочки: титана диоксид – 0.841 мг, глицерол – 0.263 мг, гипромеллоза – 4.37 мг, макрогол 6000 – 0.263 мг, магния стеарат – 0.263 мг.

15 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовоспалительная и антибронхоконстрикторная активность фенспирида обусловлена уменьшением продукции ряда биологически активных веществ (цитокинов, особенно ФНОα), производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), играющих важную роль в развитии воспаления и бронхоспазма.

Ингибирование фенспиридом метаболизма арахидоновой кислоты потенцируется блокадой гистаминовых H_1-рецепторов, т.к. гистамин стимулирует метаболизм арахидоновой кислоты, образование простагландинов и лейкотриенов. Фенспирид блокирует α-адренорецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением секреции бронхиальных желез. Таким образом, фенспирид уменьшает действие ряда факторов, которые способствуют гиперсекреции провоспалительных факторов, развитию воспаления и обструкции бронхов.

Фенспирид также оказывает спазмолитическое действие.

Эреспал® 80 мг
Фенспирид
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
30 таблеток
Для приема внутрь

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь C_{max} достигается через 6 ч.

Выведение

$T_{1/2}$ – 12 ч. Выводится преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

Заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей:

- ринофарингит и ларингит;
- трахеобронхит;
- бронхит (на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее);
- бронхиальная астма (в составе комплексной терапии);
- респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе;
- инфекционные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем, когда показана стандартная антибиотикотерапия.

Отит и синусит различной этиологии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым препарат назначают по 80 мг (1 таб.) 2-3 раза/сут.

Максимальная суточная доза составляет 240 мг. Продолжительность лечения определяется врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые побочные реакции на препарат Эреспал® наблюдаются со стороны пищеварительной системы.

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неустановленной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – умеренная тахикардия, выраженность которой уменьшается при снижении дозы препарата; неустановленной частоты* – ощущение сердцебиения и снижение АД, возможно связанные с тахикардией.

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии; неустановленной частоты* – диарея, рвота.

Со стороны ЦНС: редко – сонливость; неустановленной частоты* – головокружение.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: редко – эритема, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фиксированная пигментная эритема; неустановленной частоты* – кожный зуд, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Общие расстройства: неустановленной частоты* – астения, повышенная утомляемость.

* Данные пострегистрационного применения.

Пациент должен быть проинформирован о необходимости сообщать врачу о любых, в т.ч. не упомянутых выше нежелательных реакциях, а также об изменении лабораторных показателей на фоне терапии препаратом Эреспал®.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский и подростковый возраст до 18 лет (для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет следует использовать Эреспал® сироп);
- повышенная чувствительность к активному веществу и/или какому-либо из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении препарата Эреспал® у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Применение препарата при беременности не рекомендуется.

Терапия фенспиридом не является основанием для прерывания наступившей беременности.

Не следует применять Эреспал® во время грудного вскармливания в связи с отсутствием данных о проникновении фенспирида в грудное молоко.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для лечения **детей и подростков в возрасте до 18 лет** следует использовать Эреспал® сироп.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Эреспал® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии сонливости при приеме препарата Эреспал®, особенно в начале терапии или при сочетании с приемом алкоголя, и должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами и при выполнении работ, требующих высокой скорости психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке препарата (отмечены случаи передозировки при приеме препарата в дозе более 2320 мг) пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Симптомы: сонливость или возбуждение, тошнота, рвота, синусовая тахикардия.

Лечение: промывание желудка, мониторинг ЭКГ, поддержание жизненно важных функций организма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальных исследований по взаимодействию фенспирида с другими лекарственными средствами не проводилось.

Из-за возможного седативного эффекта при приеме блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов не рекомендуется применение препарата Эреспал® в сочетании с лекарственными средствами, обладающими седативным действием, или совместно с алкоголем.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года. Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

☆ЭРЕСПАЛ® (EURESPAL®) сироп

FENSPIRIDE

зарегистрировано
Les Laboratoires Servier (Франция)
произведено
Les Laboratoires Servier Industrie (Франция)
или ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Сироп оранжевого цвета, прозрачный; возможно образование осадка, исчезающего при взбалтывании.

	100 мл
фенспирида гидрохлорид	200 мг

Вспомогательные вещества: ароматизирующий состав с оттенками медового запаха – 500 мг, экстракт корней солодки – 200 мг, настойка ванильная – 400 мг, глицерол – 22.5 г, краситель солнечный закат желтый (сансет желтый S) – 10 мг, метилпарагидроксибензоат – 90 мг, пропилпарагидроксибензоат – 35 мг, сахарин – 45 мг, сахароза – 60 мг, калия сорбат – 190 мг, вода очищенная – до 100 мл.

150 мл – флаконы пластиковые коричневого цвета (1) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат с противовоспалительной активностью, оказывает антиэкссудативное действие, препятствует развитию бронхоспазма. Проявляет антагонизм с медиаторами воспаления и аллергии: серотонином, гистамином (блокада гистаминовых H_1-рецепторов), брадикинином. Обладает спазмолитическим миотропным эффектом.

При применении в высоких дозах снижает продукцию различных факторов воспаления (цитокинов, производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Хорошо всасывается из ЖКТ. После приема внутрь C_{max} достигается через 2.3±2.5 ч (от 0.5 до 8 ч).

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 12 ч. Выводится преимущественно почками (90%), через кишечник 10%.

Эреспал
Сироп 150 мл

ПОКАЗАНИЯ

Заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей:

- ринофарингит и ларингит;
- трахеобронхит;
- бронхит (на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее);
- бронхиальная астма (в составе комплексной терапии);
- респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе;
- инфекционные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем, когда показана стандартная антибиотикотерапия.

Отит и синусит различной этиологии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и подросткам препарат назначают по 3-6 столовых ложек (45-90 мл)/сут, принимать перед едой.

Детям в возрасте от 2-х лет препарат назначают из расчета 4 мг/кг массы тела/сут. **Детям с массой тела до 10 кг** – 2-4 чайные ложки (10-20 мл)/сут, можно добавлять в бутылочку с питанием. **Детям с массой тела более 10 кг** – 2-4 столовые ложки (30-60 мл)/сут, принимать перед едой.

Сироп перед употреблением следует взбалтывать.

1 столовая ложка (15 мл) содержит 30 мг фенспирида гидрохлорида и 9 г сахарозы.

1 чайная ложка (5 мл) содержит 10 мг фенспирида гидрохлорида и 3 г сахарозы.

Продолжительность лечения определяется врачом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частые побочные реакции на препарат Эреспал® наблюдаются со стороны пищеварительной системы.

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неустановленной частоты (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – умеренная тахикардия, выраженность которой уменьшается при снижении дозы препарата; неустановленной частоты* – ощущение сердцебиения и артериальная гипотензия, возможно связанные с тахикардией.

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастрии; неустановленной частоты* – диарея, рвота.

Со стороны ЦНС: редко – сонливость; неустановленной частоты* – головокружение.

Со стороны кожных покровов и подкожно-жировой клетчатки: редко – эритема, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фиксированная пигментная эритема; неустановленной частоты* – кожный зуд, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Общие расстройства: неустановленной частоты* – астения, повышенная утомляемость.

* Данные пострегистрационного применения.

При приеме сиропа существует риск развития реакций повышенной чувствительности на краситель сансет желтый S, входящий в состав препарата.

Пациент должен быть проинформирован о необходимости сообщать врачу о любых, в т.ч. не упомянутых выше нежелательных реакциях, а также об изменении лабораторных показателей на фоне терапии препаратом Эреспал®.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 2 лет;
- повышенная чувствительность к активному веществу и/или какому-либо из компонентов препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении препарата Эреспал® у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Применение препарата во время беременности не рекомендуется.

Терапия фенспиридом не является основанием для прерывания наступившей беременности.

Не следует применять Эреспал® во время грудного вскармливания в связи с отсутствием данных о проникновении фенспирида в грудное молоко.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В состав препарата в форме сиропа входят парабены (парагидроксибензоаты), вследствие этого прием данного лекарственного средства может провоцировать развитие аллергических реакций, в т.ч. отсроченных.

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом необходимо учитывать, что Эреспал® сироп содержит сахарозу (1 чайная ложка – 3 г сахарозы = 0.3 ХЕ; 1 столовая ложка – 9 г сахарозы = 0.9 ХЕ).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Эреспал® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Пациенты должны быть осведомлены о возможном развитии сонливости при приеме препарата Эреспал®, особенно в начале терапии или при сочетании с приемом алкоголя, и должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами и при выполнении работ, требующих высокой скорости психомоторных реакций.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке препарата (отмечены случаи передозировки при приеме препарата в дозе более 2320 мг) пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Симптомы: сонливость или возбуждение, тошнота, рвота, синусовая тахикардия.

Лечение: промывание желудка, мониторинг ЭКГ, поддержание жизненно важных функций организма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальных исследований по взаимодействию фенспирида с другими лекарственными средствами не проводилось.

Из-за возможного седативного эффекта при приеме блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов не рекомендуется применение препарата Эреспал® сироп в сочетании с лекарственными средствами, обладающими седативным действием, или совместно с алкоголем.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте. Специальных условий хранения не требуется. Срок годности – 3 года. Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Лаборатории Сервье
115054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 3
Тел.: (495) 937-07-00; Факс: (495) 937-07-01

⭑ЭРИВЕДЖ (ERIVEDGE®)

VISMODEGIB

зарегистрировано
F.Hoffmann-La Roche Ltd. (Швейцария)
произведено
Patheon Inc. (Канада)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Капсулы твердые желатиновые, размер №1, крышечка – серого цвета, непрозрачная, с надписью "VISMO" черного цвета, корпус – светло-розового цвета, непрозрачный, с написью "150mg" черного цвета; содержимое капсул – мелкий порошок белого или почти белого цвета.

1 капс.
висмодегиб .... 150 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 87.3 мг, лактозы моногидрат – 71.5 мг, натрия лаурилсульфат – 7 мг, повидон K29/32 – 10.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 17.5 мг, тальк – 3.5 мг, магния стеарат – 1.7 мг.

Состав оболочки капсул: (корпус – краситель железа оксид красный (E172), титана диоксид (E171), желатин; крышечка – краситель железа оксид черный (E172), титана диоксид (E171), желатин) – 71-81 мг.

Состав чернил: шеллак, краситель железа оксид черный (E172).

28 шт. – флаконы полиэтиленовые (1) – пачки картонные.

Эриведж™
висмодегиб
150 мг
28 капсул
Roche

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Висмодегиб – это низкомолекулярный пероральный ингибитор сигнального пути Hedgehog через белок SMO (Smoothened transmembrane protein, трансмембранный белок Smoothened) приводит к активации и внутриядерной локализации факторов транскрипции GLI (glioma-associated oncogene, онкоген, ассоциированный с глиомой) и индукции генов-мишеней сигнального пути Hedgehog. Многие из этих генов вовлечены в пролиферацию, выживание и дифференцировку клеток. Висмодегиб связывается с трансмембранным белком SMO и препятствует передаче сигнала по пути Hedgehog.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

Висмодегиб – это вещество с высокой проницаемостью и низкой растворимостью в воде (класс 2 по системе биофармацевтической классификации (BCS)). Абсолютная биодоступность висмодегиба после приема одной дозы составляет 31.8% (коэффициент вариации 14.5%). Процесс абсорбции насыщаем, о чем свидетельствует отсутствие пропорционального дозе увеличения экспозиции препарата после однократного приема висмодегиба в дозе 270 мг и в дозе 540 мг. В клинически значимых условиях (равновесное состояние) фармакокинетические параметры висмодегиба не изменяются под воздействием пищи. Таким образом, висмодегиб можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

V_d висмодегиба – от 16.4 до 26.6 л. В клинически значимых концентрациях связывание висмодегиба с белками плазмы крови человека in vitro высокое – 97%. Висмодегиб связывается как с альбумином плазмы, так и с альфа1-кислым гликопротеином. Процесс связывания с альфа1-кислым гликопротеином in vitro насыщаем в клинически значимых концентрациях. Связывание с белками плазмы у пациентов ex vivo составляет >99%. Концентрация висмодегиба в значительной степени коррелирует с концентрацией альфа1-кислого гликопротеина в плазме: изменения концентрации альфа1-кислого гликопротеина и общего количества висмодегиба в плазме происходят параллельно, а концентрация несвязанного висмодегиба в плазме неизменно низка.

Метаболизм

Висмодегиб медленно выводится путем биотрансформации, а также экскреции неизмененного препарата.

В плазме висмодегиб преобладает в неизмененном виде, его концентрация составляет более 98% от всех циркулирующих компонентов (висмодегиб в неизмененном виде и его метаболиты).

Пути метаболизма висмодегиба в организме человека включают окисление, глюкуронизацию и в незначительной степени расщепление пиридинового кольца. Два наиболее распространенных метаболита окислительного процесса, обнаруживаемых в каловых массах, образуются in vitro с участием рекомбинантных изоферментов CYP2C9 и CYP3A4/5.

Выведение

После перорального приема в однократной дозе висмодегиба наблюдается следующий фармакокинетический профиль: концентрация висмодегиба в плазме крови поддерживается на постоянном уровне, а рассчитанный конечный $T_{1/2}$ составляет 12 сут.

При продолжительном приеме висмодегиба 1раз/сут его фармакокинетика, по-видимому, нелинейна. При приеме в однократной дозе C_{ss} достигаются у пациентов быстрее (обычно в течение примерно

7 дней непрерывного ежедневного приема препарата), чем теоретически ожидается, учитывая $T_{1/2}$. При этом кумуляция препарата оказывается ниже ожидаемой. Подсчитано, что при непрерывном ежедневном приеме $T_{1/2}$ висмодегиба в равновесном состоянии составляет 4 дня.

После перорального приема препарата с радиоактивной меткой висмодегиб абсорбируется и медленно выводится как путем биотрансформации, так и в неизмененном виде, при этом 82% введенной дозы определяется в кале и 4.4% – в моче. Висмодегиб и связанные продукты метаболизма выводятся главным образом с желчью.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Данные по фармакокинетике у детей и подростков отсутствуют.

Имеются ограниченные данные о фармакокинетике у пациентов пожилого возраста. Данные популяционного анализа фармакокинетических параметров позволяют предположить, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на C_{ss} висмодегиба.

Препарат выводится почками в незначительных количествах. На основании популяционного анализа фармакокинетических параметров установлено, что функция почек (КК) не влияет на фармакокинетику висмодегиба. В связи с этим не ожидается влияния на экспозицию висмодегиба нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести. Данных о пациентах с тяжелым нарушением функции почек недостаточно.

На основании популяционного анализа фармакокинетических параметров установлено, что функция печени (активность АЛТ, АСТ, концентрация общего белка или общего билирубина) не влияет на фармакокинетику висмодегиба. Согласно ограниченным данным у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести экспозиция висмодегиба не повышается.

На основании популяционного анализа фармакокинетических параметров установлено, что пол не влияет на фармакокинетику висмодегиба.

Данные по фармакокинетике у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, ограничены.

ПОКАЗАНИЯ

Метастатическая или местно-распространенная базальноклеточная карцинома у взрослых:

– при рецидиве после хирургического лечения;

– при нецелесообразности хирургического лечения или лучевой терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Эриведж назначается и применяется только под наблюдением специалиста, обладающего достаточным опытом и знаниями в области лечения данной нозологии.

Принимают внутрь по 150 мг 1 раз/сут, вне зависимости от приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, запивая водой. Вскрывать капсулу нельзя.

При появлении признаков прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности терапию препаратом Эриведж следует прекратить.

Если прием препарата Эриведж был пропущен, то следует возобновить его прием в обычное время; не следует принимать пропущенную дозу или ее увеличивать.

Дозирование в особых случаях

У **пациентов пожилого возраста ≥65 лет** коррекция дозы не требуется.

Безопасность и эффективность препарата Эриведж **у детей и подростков** не установлена. Пациентам детского возраста и подросткам не следует принимать препарат.

Препарат выводится почками в незначительных количествах. Безопасность и эффективность препарата Эриведж у **пациентов с нарушением функции почек не изучалась**. По данным популяционного фармакокинетического анализа нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести не влияют на экспозицию висмодегиба. Данных о пациентах с тяжелым нарушением функции почек недостаточно.

Безопасность и эффективность препарата Эриведж для **пациентов с нарушением функции печени** не изучалась. Согласно ограниченным данным у пациентов с нарушением функции печени экспозиция висмодегиба не повышается, однако в отношении пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени требуется тщательное наблюдение на предмет возникновения побочных реакций.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто (≥30%): мышечные спазмы, алопеция, дисгевзия, снижение массы тела, повышенная утомляемость и тошнота.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%).

В целом у пациентов с метастатической и местно-распространенной базальноклеточной карциномой профиль безопасности не отличался.

Со стороны обмена веществ: очень часто – снижение аппетита; часто – дегидратация.

Со стороны нервной системы: очень часто – дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), агевзия; часто – гипогевзия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, диарея, запор, рвота; часто – боль в животе, боль в верхней части живота, диспепсия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция; часто – выпадение бровей и ресниц, нарушение роста волос, сыпь, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – мышечные спазмы; часто – артралгия, костно-мышечная боль, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди, миалгия, боль в боку.

Со стороны репродуктивной системы: очень часто – аменорея (наблюдалась у 3 из 10 пациенток, находящихся в пременопаузном периоде).

Лабораторные и инструментальные данные: часто – гипокалиемия, гипонатриемия и азотемия (3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI-CTCAE) версия 3.0), повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость, снижение массы тела; часто – слабость, боли.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

– повышенная чувствительность к висмодегибу и другим компонентам препарата;

– тяжелое нарушение функции почек (КК <30 мл/мин);

– одновременное применение с препаратами, содержащими зверобой продырявленный;

– беременность;

– период грудного вскармливания;

– детский и подростковый возраст до 18 лет.

С осторожностью: нарушения функции печени от средней степени тяжести до тяжелых форм (сумма баллов ≥7 по шкале Чайлд-Пью); пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Эриведж противопоказан при беременности, т.к. обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием. Препарат Эриведж при приеме беременными женщинами может вызывать гибель эмбриона или плода, а также тяжелые врожденные пороки развития.

Доклинические исследования показали, что ингибиторы сигнального пути Hedgehog, такие как висмодегиб, являются эмбриотоксичными и/или тератогенными у различных видов животных и могут вызывать тяжелые пороки развития, в т.ч. кранио-фасциальные аномалии, дефекты срединных структур, дефекты конечностей; доклинические данные свидетельствуют о наличии потенциального риска задержки роста и деформации зубов у новорожденных и детей.

Женщины репродуктивного возраста в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения препаратом Эриведж, а также в случае отсутствия менструаций или их нерегулярности, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод).

Пациенты мужского пола. Висмодегиб проникает в семенную жидкость. Для предотвращения потенциального воздействия висмодегиба на плод, пациенты мужского пола (даже после вазэктомии) должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством) при половом акте в период терапии препаратом Эриведж и в течение 2 месяцев после последнего приема препарата.

Рекомендуемые высокоэффективные методы контрацепции (с учетом медицинской целесообразности): комбинированные гормональные контрацептивы; подкожные гормональные импланты; гормональные пластыри; гормональные контрацептивы (левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система, депо-медроксипрогестерона ацетат); трубная стерилизация, вазэктомия; внутриматочная спираль (ВМС).

Рекомендуемые методы барьерной контрацепции: презерватив (по возможности со спермицидным средством); диафрагма (по возможности со спермицидным средством).

Эриведж противопоказан в период грудного вскармливания, т.к. способен вызывать серьезные пороки развития у детей. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. Грудное вскармливание противопоказано и в течение 24 месяцев после последнего приема препарата Эриведж.

Специальные исследования по изучению возможного негативного влияния препарата Эриведж на фертильность не проводились. Однако данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что фертильность у самок и самцов может быть необратимо нарушена в результате терапии препаратом Эриведж. Кроме того, у женщин репродуктивного возраста в клинических исследованиях наблюдалась аменорея.

Вследствие возможности развития необратимой потери фертильности в результате лечения висмодегибом, пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы и яйцеклеток до начала лечения препаратом Эриведж.

Согласно разработанной компанией **Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.** **Программе по предотвращению беременности при терапии препаратом Эриведж** женщина, обладающая репродуктивным потенциалом, определяется как половозрелая женщина при следующих условиях:

-возраст до 50 лет;

-наличие менструаций в предыдущие 12 последовательных месяцев;

-отсутствие гистерэктомии или двусторонней овариэктомии или отсутствие медицински подтвержденного стойкого синдрома преждевременного истощения яичников;

-отсутствие XY генотипа, синдрома Тернера или агенезии матки;

-отсутствие менструаций вследствие проведения противоопухолевой терапии.

Рекомендации для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом

Препарат Эриведж противопоказан пациенткам, которые не способны выполнять рекомендации Программы по предотвращению беременности при терапии препаратом Эриведж. Женщина, обладающая репродуктивным потенциалом:

-должна понимать, что существует риск тератогенного воздействия препарата Эриведж на еще не родившегося ребенка;

-не должна принимать препарат Эриведж при существующей или планируемой беременности;

-должна иметь отрицательный результат достоверного теста на беременность, проведенного под руководством медицинского специалиста в пределах 7 дней до начала терапии препаратом Эриведж и ежемесячно в течение терапии;

-должна избегать беременности во время терапии препаратом Эриведж и в течение 24 месяцев после приема последней дозы;

-должна быть способна следовать рекомендациям по использованию эффективных методов контрацепции;

-должна использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции во время терапии препаратом Эриведж при сохранении половой жизни;

-должна сообщить врачу, если нижеперечисленное произойдет в период терапии или в течение 24 месяцев после приема последней дозы препарата Эриведж:

- если наступила беременность или если есть подозрение на наступление беременности;

- если отсутствует ожидаемая менструация;

- если имел место половой контакт без применения контрацепции, что может привести к беременности;

- если пациентка нуждается в изменении контрацепции;

- должна отказаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом Эриведж и в течение 24 месяцев после приема последней дозы.

Рекомендации для мужчин

Висмодегиб проникает в семенную жидкость. Для предотвращения потенциального воздействия висмодегиба па плод пациент мужского пола:

-должен понимать, что существует риск тератогенного воздействия препарата Эриведж на еще не родившегося ребенка при незащищенном половом контакте с беременной женщиной;

-должен всегда использовать рекомендуемые методы контрацепции;

-должен сообщить врачу в случае наступления беременности у его партнерши во время его терапии препаратом Эриведж или в течение 2 месяцев после приема последней дозы.

Рекомендации для медицинских специалистов

Специалист должен обучить пациентов, чтобы они понимали все вышеперечисленные положения Программы по предотвращению беременности при терапии препаратом Эриведж.

Контрацепция

Женщины репродуктивного возраста в период лечения и в течение 24 месяцев после завершения лечения препаратом Эриведж, а также в случае отсутствия менструаций или их нерегулярности, должны использовать 2 рекомендуемых метода контрацепции (один высокоэффективный метод контрацепции + барьерный метод).

Мужчины должны всегда использовать презерватив (по возможности со спермицидным средством), даже после вазэктомии, при половом контакте во время терапии препаратом Эриведж и в течение 2 месяцев после приема последней дозы.

Тест на беременность

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, в пределах 7 дней до начала терапии и ежемесячно во время проведения терапии должны проводить тест на беременность. Тест на беременность должен обладать чувствительностью как минимум 50 мМЕ/мл и проводиться под руководством медицинского специалиста. При возникновении аменореи во время приема препарата Эриведж пациентки должны продолжать проводить тест на беременность.

Ограничения в назначении и отпуске препарата женщинам, обладающим репродуктивным потенциалом

Первичное назначение и отпуск препарата Эриведж должны проходить в течение 7 дней после отрицательного результата на беременность. Рецепт на препарат Эриведж может быть выписан только на 28 дней лечения, продолжение терапии требует нового назначения препарата врачом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентам не следует сдавать кровь или ее компоненты в период лечения и в течение 24 месяцев после последнего приема препарата Эриведж.

Донорство спермы запрещено в период лечения и в течение 2 месяцев после последнего приема препарата Эриведж.

Эриведж в терапевтической дозе не влияет на QTc. Поскольку в капсулах препарата Эриведж содержится вспомогательное вещество лактоза, пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, следует принимать препарат с осторожностью.

Препарат содержит менее чем 1 ммоль (23 мг) натрия в расчете на одну дозу, т.е. может быть отнесен к препаратам, не содержащим натрий.

Утилизация неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должна проводиться в соответствии с местными требованиями.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Прием препарата не влияет на способность к управлению транспортными средствами и к другим потенциально опасными видам деятельности, требующим повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций с учетом профиля побочных эффектов.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При применении препарата Эриведж в дозе, в 3.6 раза превышающей рекомендованную суточную дозу (150 мг), не наблюдалось повышения концентрации препарата в плазме или усиления токсичности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Влияние лекарственных препаратов на висмодегиб

Препараты, которые изменяют кислотность (pH) в верхних отделах ЖКТ (например, ингибиторы протонового насоса, блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов или антациды), могут изменять растворимость висмодегиба и снижать его биодоступность. Однако специальные клинические исследования для изучения эффекта препаратов, изменяющих pH в желудке, на системную экспозицию висмодегиба не проводились. Маловероятно, что увеличение дозы висмодегиба при одновременном приеме с такими препаратами компенсирует снижение его экспозиции. При одновременном применении висмодегиба с ингибиторами протонового насоса, блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов или антацидами системная экспозиция висмодегиба может снижаться; влияние на эффективность висмодегиба неизвестно. Подобный эффект может также наблюдаться у пациентов с ахлоргидрией.

Результаты исследований in vitro свидетельствуют о том, что висмодегиб является субстратом эффлюксного переносчика Р-гликопротеина (P-gp) и изоферментов CYP2C9 и CYP3A4. Системная экспозиция и частота побочных реакций висмодегиба могут увеличиваться при его одновременном применении с препаратами, способными ингибировать P-gp (например, кларитромицин, эритромицин, азитромицин, верапамил, циклоспорин), изоферменты CYP2C9 (амиодарон, флуконазол) и CYP3A4 (боцепревир, кониваптан, индинавир, интраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол). Экспозиция висмодегиба может уменьшаться при его одновременном применении с индукторами CYP3A4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин, препараты, содержащие зверобой продырявленный); влияние на эффективность висмодегиба неизвестно.

Влияние висмодегиба на другие лекарственные препараты

Системная экспозиция росиглитазона (субстрат изофермента CYP2C8) или пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и норэтистерон) не изменяется при применении совместно с висмодегибом у онкологических пациентов.

Согласно исследованиям in vitro висмодегиб потенциально способен ингибировать BCRP (breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы).

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Рош-Москва ЗАО
Официальный дистрибьютор
Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд. (Швейцария)
107031 Москва, Трубная пл. 2
Бизнес-Центр "Неглинная Плаза"
Тел.: (495) 229-29-99; Факс: (495) 229-79-99

☆ЭРИКА-35 (ERIKA-35)

ETHINYLESTRADIOL, CYPROTERONE

зарегистрировано и произведено
FAMY CARE Limited (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой желто-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые; вид таблеток на поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
этинилэстрадиол	35 мкг
ципротерона ацетат	2 мг

Вспомогательные вещества: лактоза гранулированная – 53.373 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 0.15 мг, алюминия диоксид коллоидный – 0.04 мг, повидон К-25 – 2 мг, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) – 1.2 мг, магния стеарат – 1.16 мг.

Состав сахарной оболочки: повидон К-90 – 0.495 мг, тальк – 6.613 мг, глицерол – 0.24 мг, сахароза – 10.941 мг, кальция карбонат – 1.329 мг, макрогол 6000 – 0.185 мг, титана диоксид – 0.167 мг, краситель железа оксид красный – 0.006 мг, краситель железа оксид желтый – 0.024 мг, воск карнаубский – 0.002 мг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Dr. Reddy's
ЭРИКА-35
Ципротерона ацетат 2,0 мг + Этинилэстрадиол 0,035 мг
21 таблетка, покрытая оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Низкодозированный монофазный пероральный комбинированный гормональный контрацептивный препарат с антиандрогенными свойствами, механизм действия которого проявляется в угнетении гонадотропной функции гипофиза и подавлении овуляции, а также изменении свойств секрета шейки матки, в результате чего он становится непроницаемым для сперматозоидов.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КПК), цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность и интенсивность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Кроме того, есть данные о том, что снижается риск развития рака эндометрия и рака яичников.

Ципротерона ацетат, являясь конкурентным антагонистом рецепторов андрогенов, ингибирует синтез андрогенов и снижает их концентрацию в крови вследствие антигонадотропного эффекта. Антигонадотропный эффект ципротерона ацетата усиливается этинилэстрадиолом, который также регулирует синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в плазме крови. С учетом этого, концентрация несвязанного, биологически доступного андрогена в крови снижается. На фоне приема препарата Эрика-35 уменьшается повышенная секреция сальных желез, способствующая возникновению угревой сыпи и себореи. Исчезновение угрей, обычно, происходит через 3-4 месяца терапии. Выпадение волос, часто сопровождающее себорею, также уменьшается в эти же сроки лечения. Применение препарата Эрика-35 уменьшает легкие проявления гирсутизма (в частности избыточный рост волос на лице) у женщин репродуктивного возраста. Но данный эффект наступает после более длительного лечения.

Наряду с вышеописанным антиандрогенным действием, ципротерона ацетат обладает гестагенным действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ципротерона ацетат

Всасывание

После перорального приема ципротерона ацетат быстро и полностью всасывается. Его C_{max} в плазме крови составляет 15 нг/мл и достигается через 1.6 ч после однократного применения. Абсолютная биодоступность ципротерона ацетата составляет приблизительно 88%.

Распределение

Ципротерона ацетат практически полностью связывается с альбумином в плазме крови. Лишь 3.5-4% общей концентрации ципротерона ацетата остается в несвязанном состоянии. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение концентрации ГСПГ не оказывает влияния на связывание ципротерона ацетата с белками плазмы крови. Во время циклового применения максимальная C_{ss} ципротерона ацетата в плазме крови достигается во второй половине цикла.

Метаболизм

Ципротерона ацетат практически полностью метаболизируется путем гидроксилирования и конъюгирования. Основной метаболит в плазме крови – 15β-гидроксильное производное. Скорость клиренса из плазмы крови составляет приблизительно 3.6 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация ципротерона ацетата в сыворотке крови снижается двухфазно, с $T_{1/2}$ 0.8 ч и 2.3-3.3 дня. Некоторая часть дозы водится в неизмененном виде. Метаболиты выводятся почками и через кишечник в соотношении 1:2. $T_{1/2}$ метаболитов составляет 1.8 сут. С учетом длинного $T_{1/2}$ ципротерона ацетата из плазмы крови его кумуляция в плазме крови может наблюдаться на протяжении одного цикла терапии с коэффициентом 2-2.5.

Этинилэстрадиол

Всасывание

При пероральном приеме этинилэстрадиол быстро и полностью всасывается. C_{max} в плазме крови, составляющая приблизительно 71 пкг/мл, достигается через 1.6 ч. Во время всасывания и "первого прохождения" через печень происходит метаболизм этинилэстрадиола, в результате чего его биодоступность составляет около 45% при приеме внутрь.

Распределение

Этинилэстрадиол связывается с альбумином (приблизительно 98%) и индуцирует повышение концентрации ГСПГ в плазме крови. C_{ss} достигается во второй половине цикла приема, когда концентрация активного вещества в сыворотке крови на 60% выше по сравнению с однократной дозой.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации, как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в печени. Метаболизируется, главным образом, путем ароматического гидроксилирования, при этом образуется большое количество гидроксилированных и метилированных метаболитов, как свободных, так и конъюгатов с глюкуронидами и сульфатами. Скорость клиренса из плазмы крови составляет 2.37 мл/мин/кг.

Выведение

Концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови снижается в 2 фазы с $T_{1/2}$ приблизительно 1 ч и 10-20 ч, соответственно. Этинилэстрадиол не выводится из организма в неизменном виде, его метаболиты выводятся почками и через кишечник в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов составляет приблизительно 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

- контрацепция у женщин с явлениями андрогенизации;
- лечение андрогензависимых заболеваний у женщин: умеренная угревая сыпь (особенно распространенные формы и формы, сопровождающиеся себореей, воспалением или образованием папулезно-пустулезных или узелково-кистозных угрей), андрогенная алопеция и легкие формы гирсутизма.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, ежедневно примерно в одно и то же время, с небольшим количеством воды.

Принимают по 1 таб./сут непрерывно в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки следует начинать после 7-дневного перерыва в приеме таблеток, во время которого обычно имеет место менструальноподобное кровотечение отмены, которое, как правило, начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Препарат Эрика-35 следует принимать регулярно с целью обеспечения эффективной контрацепции и достижения терапевтического эффекта. Если до начала приема препарата Эрика-35 применялся какой-либо другой гормональный контрацептив, его прием следует прекратить. Режим дозирования Эрика-35 совпадает с режимом дозирования большинства других пероральных гормональных контрацептивов.

Нерегулярный прием препарата может приводить к ациклическим кровотечениям, снижению контрацептивной эффективности и терапевтического эффекта.

Начало приема препарата Эрика-35

Если в предыдущем месяце не принимались какие-либо гормональные контрацептивы, прием препарата Эрика-35 следует начинать в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

Переход с других КПК, вагинального кольца или контрацептивного пластыря

Предпочтительно начать прием препарата Эрика-35 на следующий день после приема последней гормональной таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием препарата Эрика-35 следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

Переход с контрацептивов, содержащих только гестагены (мини-пили, инъекционные формы, имплантат), или с высвобождающего гестаген внутриматочного контрацептива

Можно перейти с мини-пили на прием препарата Эрика-35 в любой день (без перерыва), с имплантата или внутриматочного контрацептива с гестагеном — в день его удаления, с инъекционной формы — со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После аборта в I триместре беременности

Женщина может начать прием препарата немедленно — в день проведения аборта. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацепции.

После родов или аборта во II триместре беременности

Начинать прием препарата следует не ранее 21-28 дня после родов или аборта во II триместре беременности. Возможно, начать применение препарата в этот и после родов — при отсутствии грудного вскармливания. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема препарата должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило менее 12 ч, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять таблетку как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время. Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 ч, контрацептивная защита может снижаться. Чем больше таблеток пропущено и чем ближе пропуск к 7-дневному перерыву в приеме таблеток, тем больше вероятность наступления беременности. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

1) прием препарата никогда не должен быть прерван, более чем на 7 дней;

2) 7 дней непрерывного приема таблеток требуются для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции.

Соответственно могут быть даны следующие рекомендации, если опоздание в приеме таблеток составило более 12-36 ч:

- первая неделя приема препарата — женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности;
- вторая неделя приема препарата — женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней;
- третья неделя приема препарата – риск беременности повышается из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток, однако, если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы.

Необходимо строго придерживаться одного из двух следующих вариантов:

1. Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Следующую упаковку следует начать сразу же. Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончится вторая упаковка, но могут отмечаться мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема таблеток.

2. Женщина может также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв на 7 дней, включая день пропуска таблеток и затем начать прием таблеток из новой упаковки. Если женщина пропустила прием таблеток, и затем во время перерыва в приеме у нее нет кровотечения отмены, необходимо исключить беременность.

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

В случае возникновения рвоты или диареи в период до 4 ч после приема таблеток, всасывание может быть неполным, соответственно должны быть приняты дополнительные меры предохранения от нежеланной беременности. В таких случаях следует ориентироваться на вышеизложенные рекомендации при пропуске таблеток.

Изменение дня начала менструальноподобного кровотечения

Для того чтобы отсрочить начало кровотечения отмены, женщина должна продолжить прием таблеток из новой упаковки препарата Эрика-35 сразу после того, как приняты все таблетки из предыдущей упаковки, без перерыва в приеме. Таблетки из этой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо (в т.ч. до тех пор, пока упаковка не закончится). На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться мажущие кровянистые выделения или прорывные маточные кровотечения. Возобновить прием препарата из новой пачки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Для того чтобы перенести день начала менструальноподобного кровотечения на другой день недели, необходимо укоротить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько необходимо. Чем короче интервал, тем выше риск, что у женщины не возникнет кровотечение отмены, и в дальнейшем будут отмечаться мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема таблеток из второй упаковки (также как в случае отсрочки кровотечения).

Длительность применения препарата

Продолжительность приема препарата Эрика-35 зависит от необходимости в контрацепции и тяжести симптомов андрогенизации. В основном, препарат принимается в течение нескольких месяцев. Эффективность воздействия на угревую сыпь и себорею обычно происходит быстрее, чем воздействие на гирсутизм и алопецию. Следует продолжить прием препарата еще не менее 3-4 курсов после исчезновения признаков гиперандрогенизации. В случае рецидива заболевания через несколько недель или месяцев после прекращения приема таблеток, лечение препаратом Эрика-35 может быть возобновлено. В случае возобновления приема препарата (после 4-недельного перерыва и более) следует учитывать повышенный риск возникновения венозных тромбоэмболий (ВТЭ).

Применение препарата у особых групп пациенток

Препарат Эрика-35 может применяться у **подростков** только после наступления регулярных менструальных циклов после менархе.

Препарат Эрика-35 не показан к применению **после наступления менопаузы**.

Препарат Эрика-35 противопоказан **пациенткам с тяжелыми заболеваниями печени** до тех пор, пока показатели функции печени, не придут в норму.

Препарат Эрика-35 специально не изучался у **пациенток с нарушениями функции почек**. Имеющиеся данные не предполагают изменения лечения у таких пациенток.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота возникновения побочных эффектов классифицировалась следующим образом: часто (≥1/100), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (<1/1000).

Со стороны органа зрения: редко — непереносимость контактных линз.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, боль в животе; нечасто — рвота, диарея.

Со стороны иммунной системы: редко — реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ: часто — увеличение массы тела; нечасто — задержка жидкости; редко — снижение массы тела.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль; нечасто — мигрень.

Психические расстройства: часто — снижение/перепады настроения; нечасто — снижение либидо; редко — увеличение либидо.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто — боль/нагрубание в молочных железах, кровотечения/кровянистые выделения из влагалища (в первые три цикла приема таблеток); нечасто — увеличение молочных желез; редко — выделения из влагалища, выделения из сосков молочных желез.

Со стороны кожи и ее придатков: нечасто — сыпь, крапивница; редко — узловатая эритема, многоформная эритема.

Сообщалось о следующих побочных эффектах на фоне применения КПК (к которым относится препарат Эрика-35):

- тромбоз или тромбоэмболия (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболия печеночных, брыжеечных, почечных артерий и вен, артерий сетчатки);
- артериальная гипертензия;
- нарушении зрения;
- головокружение;
- панкреатит;
- холецистит;
- гиперглицеридемия;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- изменение функциональных показателей печени;
- болезнь Крона и язвенный колит;
- гормонозависимые опухоли;
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);
- хлоазма (особенно в случае наличия в анамнезе хлоазмы при беременности);
- ациклические кровянистые выделения, чаще в первые месяцы приема препарата;
- возникновение или обострение желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, холелитиаз, порфирия, системная красная волчанка (СКВ), гемолитико-уремический синдром, хорея Сиденхема, герпес при беременности, потеря слуха, обусловленная отосклерозом, рак шейки матки;
- усиление симптомов наследственного ангионевротического отека.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Эрика-35 противопоказан при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема препарата, его следует немедленно отменить.

– тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения);
– состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
– выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антитела к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
– мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе;
– сахарный диабет с диабетической ангиопатией;
– множественные или выраженные факторы риска венозного тромбоза или артериального тромбоза, в т.ч. заболевания сосудов, головного мозга или коронарных артерий, неконтролируемая артериальная гипертензия, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, легочная гипертензия, фибрилляция предсердий, подострый бактериальный эндокардит, расширенное оперативное вмешательство с длительной иммобилизацией, обширная травма, ожирение (масса тела >30 кг/м^2);
– панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
– тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функциональных проб печени и в течение трех месяцев после возвращения этих показателей к норме);
– опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
– выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
– кровотечение из влагалища неясного генеза;
– беременность или подозрение на нее;
– период лактации (грудного вскармливания);
– курение в возрасте 35 лет и старше;
– дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
– повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С осторожностью

Если какие-либо из состояний/заболеваний, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КПК в каждом индивидуальном случае:

– факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение; тромбозы, инфаркт или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников; ожирение; дислипопротеинемия; артериальная гипертензия; мигрень (без очаговых неврологических симптомов); заболевания клапанов сердца; нарушения сердечного ритма; длительная иммобилизация; серьезные хирургические вмешательства; возраст старше 35 лет у некурящих женщин; курение в любом возрасте, варикозное расширение вен и поверхностный тромбофлебит, порфирия, послеродовый период у не кормящих грудью женщин;
– другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без поражения сосудов; системная красная волчанка (СКВ); гемолитико-уремический синдром; болезнь Крона и язвенный колит; серповидно-клеточная анемия; врожденные гипербилирубинемии (синдром Жильбера, Дубина-Джонсона, Ротора);
– гипертриглицеридемия;
– флебит поверхностных вен;
– заболевания печени при нормальных показателях функциональных проб печени;
– заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, герпес при беременности в анамнезе, хорея Сиденхема).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат Эрика-35 противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Если беременность выявляется во время приема препарата Эрика-35, препарат следует сразу же отменить.

Ципротерона ацетат проникает в грудное молоко, поэтому применение препарата Эрика-35 противопоказано в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата Эрика-35 необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение АД, ЧСС, определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование, включая обследование молочных желез и цитологическое исследование соскоба с шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. Кроме того, следует исключить нарушения системы свертывания крови. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в 6 месяцев. Женщина должна быть информирована о том, что препарат Эрика-35 не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Если у женщины гирсутизм возник недавно и выражен в значительной степени, должен быть проведен дифференциальный диагноз с целью выявления возможной причины заболевания (андроген-продуцирующая опухоль, дефицит гормонов надпочечников). Если какие-либо из указанных состояний, заболеваний и факторов риска имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения КПК в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. При утяжелении, усилении или при первом проявлении факторов риска может потребоваться отмена препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Имеются данные о повышении частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт) при приеме КПК.

Риск развития венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск существует при первоначальном применении КПК или возобновлении применения одного и того же или разных КПК (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более).

Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп женщин показывают, что этот повышенный риск присутствует, в основном, в течение первых 3 месяцев.

Общий риск венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений у женщин, принимающих низкодозированные КПК (<50 мкг этинилэстрадиола), в 2-3 раза выше, чем у женщин, которые не принимают КПК и не беременны, и он остается более низким по сравнению с риском тромбоэмболических осложнений при беременности и родах.

Очень редко ВТЭ может привести к недееспособности или летальному исходу.

Тромбоэмболические осложнения могут возникнуть при применении любых КПК.

Крайне редко при применении КПК возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, вен или артерий печени, мозга или сетчатки, брыжеечных, почечных сосудов. Не существует единой точки зрения относительно связи между возникновением этих событий и применением КПК.

Симптомы тромбоза глубоких вен включают: отек нижней конечности или по ходу вены на нижней конечности, боль или болезненность в нижней конечности только при стоянии или хождении, ощущение тепла в нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии включают: внезапную одышку или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканьем; острую боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное сердцебиение; нарушение сердечного ритма.

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, конечностей, особенно с одной стороны; внезапная спутанность сознания; дезориентация и дизартрия; внезапная полная или частичная потеря зрения; внезапное нарушение походки; головокружение; нарушение координации движений; внезапная сильная или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него.

Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отек и умеренное посинение конечностей, симптомокомплекс "острый живот".

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, чувство тяжести, сжатия или распирания в груди, руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, нижнюю челюсть, гортань, руку, желудок; холодный пот; тошнота, рвота; головокружение; выраженная слабость; чувство тревоги; одышка; учащенное сердцебиение; нарушение сердечного ритма.

Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу.

Риск тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

– с возрастом;
– у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск в дальнейшем повышается, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

– семейного анамнеза (т.е. венозной или артериальной тромбоэмболии у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной предрасположенности женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема КПК;
– ожирения (ИМТ >30 кг/м^2);
– длительной иммобилизации, серьезных хирургических вмешательствах, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях необходимо прекратить применение КПК (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять прием в течение 2 недель после окончания иммобилизации;
– дислипопротеинемии;
– артериальной гипертензии;
– мигрени;
– заболеваний клапанов сердца;
– фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, СКВ, гемолитико-уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести приступов мигрени во время применения КПК (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) должно быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, относятся: резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, недостаточность антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (<50 мкг этинилэстрадиола).

Опухоли

Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КПК. Однако связь с приемом КПК не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны с патологией шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции). Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция.

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КПК в настоящее время (относительный риск 1.24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КПК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Взаимосвязь между развитием рака молочной железы и приемом КПК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КПК. У женщин, когда-либо принимавших КПК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не принимавших.

В редких случаях на фоне применения КПК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. Это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза в случае появления сильных болей в области живота, увеличения размеров печени или признаков внутрибрюшного кровотечения.

Другие состояния

У женщин с гипертриглицеридемией (или при наличии этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КПК.

Несмотря на то, что небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КПК, клинически значимое повышение АД отмечалось редко. Тем не менее, если во время приема КПК развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии. Прием КПК может быть продолжен, если с помощью антигипертензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как при беременности, так и при приеме КПК, но их связь с приемом КПК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; холелитиаз; порфирия; СКВ; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес при беременности; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КПК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

При применении препарата возможно развитие хлоазмы, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема КПК должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

При острых или хронических нарушениях функции печени может потребоваться отмена препарата до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме.

Рецидив холестатической желтухи, которая развилась впервые при беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема КПК.

Хотя КПК могут оказывать влияние на инсулинорезистентность и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, применяющих низкодозированные КПК (<50 мкг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщинам с сахарным диабетом необходим тщательный контроль концентрации глюкозы в крови во время применения препарата.

Эффективность КПК может быть снижена при пропуске таблеток, желудочно-кишечных расстройствах или в результате лекарственного взаимодействия.

Влияние на менструальный цикл

На фоне применения КПК могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценку любых нерегулярных кровотечений следует проводить только после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности. У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение отмены. Если прием КПК проводился в соответствии с указаниями, то беременность маловероятна. Тем не менее, если до этого прием КПК проводился нерегулярно или, если отсутствуют подряд два кровотечения отмены, то до продолжения приема препарата необходимо исключить беременность.

Влияние на показатели лабораторных тестов

Прием КПК может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, содержание транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не выявлено влияния препарата Эрика-35 на способность управления транспортными средствами и механизмами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данных о серьезных нарушениях в случае передозировки препарата Эрика-35 нет. В случае передозировки могут возникать следующие *симптомы:* тошнота, рвота, кровянистые выделения из влагалища.

Лечение: специфического антидота не существует, следует проводить симптоматическую терапию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие между пероральными контрацептивами и другими лекарственными препаратами может привести к ациклическим кровотечениям и/или снижению эффективности контрацептивов.

Влияние на печеночный метаболизм: взаимодействие может возникнуть с лекарственными препаратами, индуцирующими микросомальные ферменты печени (например, гидантоины, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин; и возможно также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, фенитоин, ритонавир, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный), что может привести к увеличению клиренса половых гормонов.

Влияние на печеночно-кишечную циркуляцию: по данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклин) могут снижать печеночно-кишечную циркуляцию эстрогенов, тем самым снижая концентрацию этинилэстрадиола.

Женщинам, которые принимают любой из вышеупомянутых препаратов, следует временно дополнительно использовать метод барьерной контрацепции или выбрать другой метод контрацепции. При одновременном применении индукторов микросомальных ферментов барьерный метод контрацепции следует применять на протяжении всего курса лечения и в течение 28 дней после прекращения лечения. При длительном курсе приема препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты, следует рассмотреть вопрос о выборе иного метода контрацепции. Женщины, применяющие антибиотики (за исключением рифампицина и гризеофульвина, которые также индуцируют микросомальные ферменты), должны применять барьерный метод контрацепции на протяжении всего курса лечения и в течение 7 дней после окончания терапии. Если период, в течение которого применяется барьерный метод контрацепции, продолжается и после окончания таблеток в упаковке, то таблетки из следующей упаковки препарата необходимо начинать без обычного интервала в приеме.

Пероральные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных препаратов. Соответственно, их концентрация в плазме и в тканях может увеличиваться (например, циклоспорина) или уменьшаться (например, ламотриджина).

Для определения возможного взаимодействия необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению соответствующих лекарственных препаратов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Д-Р РЕДДИ'С ЛАБОРАТОРИС ЛТД.
Представительство в России
115035 Москва
Овчинниковская наб. 20, стр. 1, эт. 6
Тел: (495) 795-39-39; Факс: (495) 795-39-08

ЭРИУС® (AERIUS®)

DESLORATADINE

зарегистрировано и произведено
SCHERING-PLOUGH LABO N.V. (Бельгия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** голубого цвета, круглые, двояковыпуклые, с нанесенным методом тиснения торговым знаком фирмы Шеринг-Плау в виде стилизованных букв "SP" на одной стороне.

	1 таб.
дезлоратадин	5 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат – 53 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 28 мг, крахмал кукурузный – 11 мг, тальк – 3 мг.

Состав оболочки: опадрай голубой – 6 мг (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, макрогол, лак алюминиевый голубой); опадрай прозрачный – 0.6 мг (гипромеллоза, макрогол), воск карнаубский – 0.005 мг, воск пчелиный белый – 0.005 мг.

7 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

✧ ***Сироп*** оранжевого цвета, прозрачный.

	1 мл
дезлоратадин (микронизированный)	500 мкг

Вспомогательные вещества: пропиленгликоль – 100 мг, сорбитол – 150 мг, лимонная кислота – 0.5 мг, натрия цитрата дигидрат – 1.26 мг, натрия бензоат – 1 мг, динатрия эдетат – 0.25 мг, сахароза – 490 мг, ароматизатор №15864 – 0.75 мг, краситель солнечный закат желтый – 0.023 мг, вода очищенная – до 1 мл.

30 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозировочной ложкой – пачки картонные.
120 мл – флаконы темного стекла (1) в комплекте с дозировочной ложкой – пачки картонные.

ЭРИУС®
5 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
дезлоратадин
противоаллергическое лекарственное средство
10 таблеток
MSD

ЭРМИТАЛЬ® (ERMYTAL)

PANCREATIN

зарегистрировано
NORDIX PHARMA VERTRIEB GmbH (Германия)
произведено
NORDMARK ARZNEIMITTEL GmbH & Co.KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №2, продолговатые; крышечка коричневого цвета непрозрачная, корпус бесцветный прозрачный; содержимое капсул – микротаблетки, покрытые пленочной оболочкой беловато-серого цвета, выпуклые; допускается наличие характерного запаха у микротаблеток.

	1 капс.
панкреатин	87.28-112.96 мг
с ферментативной активностью:	
липазы	10 000 ЕД
амилазы	9 000 ЕД
протеаз	500 ЕД

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки микротаблетки: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1), триэтилцитрат, тальк, симетикон; полирующее вещество – монтан-гликолевый воск.

Состав крышечки капсулы: желатин, оксид железа красный (E172), оксид железа черный (E172), титана диоксид (E171), лаурилсульфат натрия.

Состав корпуса капсулы: желатин, лаурилсульфат натрия.

20 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.
50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

✧ **Капсулы** твердые желатиновые, размер №0 el, продолговатые; крышечка коричневого цвета непрозрачная, корпус бесцветный прозрачный; содержимое капсул – микротаблетки, покрытые пленочной оболочкой беловато-серого цвета, выпуклые; допускается наличие характерного запаха у микротаблеток.

	1 капс.
панкреатин	218.2-282.4 мг
с ферментативной активностью:	
липазы	25 000 ЕД
амилазы	22 500 ЕД
протеаз	1 250 ЕД

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки микротаблетки: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1), триэтилцитрат, тальк, симетикон; полирующее вещество – монтан-гликолевый воск.

Состав крышечки капсулы: желатин, оксид железа красный (E172), оксид железа черный (E172), титана диоксид (E171), лаурилсульфат натрия.

Состав корпуса капсулы: желатин, лаурилсульфат натрия.

20 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

✧ **Капсулы** твердые желатиновые, размер №00, продолговатые; крышечка коричневого цвета непрозрачная, корпус бесцветный прозрачный; содержимое капсул – микротаблетки, покрытые пленочной оболочкой беловато-серого цвета, выпуклые; допускается наличие характерного запаха у микротаблеток.

	1 капс.
панкреатин	272.02-316.68 мг
с ферментативной активностью:	
липазы	36 000 ЕД
амилазы	18 000 ЕД
протеаз	1 200 ЕД

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Состав пленочной оболочки микротаблетки: сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (1:1), триэтилцитрат, тальк, симетикон; полирующее вещество – монтан-гликолевый воск.

Состав крышечки капсулы: желатин, оксид железа красный (E172), оксид железа черный (E172), титана диоксид (E171), лаурилсульфат натрия.

Состав корпуса капсулы: желатин, лаурилсульфат натрия.

20 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

50 шт. – флаконы темного стекла (1) – пачки картонные.

ЭРСЕФУРИЛ® (ERSEFURYL)

NIFUROXAZIDE

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (Франция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ **Капсулы** твердые желатиновые, размер №1; корпус желтого цвета, крышечка желтого цвета; содержимое капсул – порошок желтого цвета.

	1 капс.
нифуроксазид	200 мг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 88 мг, сахароза – 72 мг, магния стеарат – 1.8 мг.

Состав корпуса капсулы: желатин – до 100%, титана диоксид (E171) – 2%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.6286%.

Состав крышечки капсулы: желатин – до 100%, титана диоксид (E171) – 2%, краситель железа оксид желтый (E172) – 0.6286%.

14 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ЭСКАПЕЛ® (ESCAPELLE®)

LEVONORGESTREL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, плоские, круглые, с фаской и гравировкой "G00" на одной стороне.

	1 таб.
левоноргестрел	1.5 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк, крахмал кукурузный, лактозы моногидрат.

1 шт. – блистеры (1) пачки картонные.

ЭСКАПЕЛ® 1,5 мг
ТАБЛЕТКИ
1 ТАБЛЕТКА
ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Посткоитальный контрацептив с выраженным гестагенным и антиэстрогенным действием. При рекомендуемом режиме дозирования подавляет овуляцию и оплодотворение, если половой акт произошел в преовуляторной фазе менструального цикла, т.е. в период наибольшей вероятности оплодотворения. Кроме того, вызываемая препаратом регрессия пролиферации эндометрия препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. При состоявшейся имплантации препарат неэффективен.

При соблюдении рекомендуемого режима дозирования левоноргестрел не оказывает существенного влияния на факторы свертывания крови, жировой и углеводный обмен.

Прием препарата Эскапел® рекомендуется начать как можно скорее (но не позднее 72 ч) после полового акта, если не применялись никакие защитные меры. Чем больше времени прошло между половым актом и приемом препарата, тем ниже его эффективность (95% в течение первых 24 ч, 85% – от 24 до 48 ч, и 58% – от 48 до 72 ч).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь левоноргестрел быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} активного вещества в плазме достигается через 2 ч и составляет 18.5 нг/мл. Абсолютная биодоступность составляет 100%.

Распределение

Левоноргестрел связывается с альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). 1.5% общего количества в плазме находится в форме свободного стероида, 65% специфически связаны с ГСПГ.

Метаболизм

Биотрансформация левоноргестрела соответствует метаболизму стероидов. Левоноргестрел гидроксилируется в печени и метаболиты выводятся в форме конъюгированных глюкуронидов. Фармакологически активные метаболиты левоноргестрела неизвестны.

Выведение

После достижения C_{max} концентрации левоноргестрела в плазме уменьшается. $T_{1/2}$ составляет 26 ч. Левоноргестрел выводится примерно в равной степени почками и через кишечник исключительно в форме метаболитов.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Заболевания ЖКТ, протекающие с нарушением всасывания, снижают абсорбцию препарата, что может влиять на его эффективность.

ПОКАЗАНИЯ

- экстренная (посткоитальная) контрацепция (после незащищенного полового контакта или ненадежности используемого метода контрацепции).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь по 1.5 мг (1 таб.) как можно скорее, но не позднее 72 ч после незащищенного полового акта (эффективность экстренной контрацепции при отсроченном применении препарата существенно снижается). Если в течение 3 ч после приема произошла рвота, то Эскапел® следует принять повторно в дозе 1.5 мг (1 таб.).

Препарат можно применять в любое время менструального цикла. В случае нерегулярного менструального цикла необходимо исключить беременность.

После приема препарата Эскапел® до наступления следующей менструации следует применять местные барьерные методы контрацепции (например, презерватив). Применение препарата при повторном незащищенном половом акте в течение одного менструального цикла не рекомендуется из-за увеличения частоты ациклических кровянистых выделений/кровотечений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: возможно – крапивница, сыпь, зуд, отек лица.

Ниже представлены преходящие побочные реакции, возникающие с разной частотой и не требующие медикаментозной терапии: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота; часто – рвота, диарея.

Со стороны ЦНС: очень часто – усталость; часто – головная боль, головокружение.

Со стороны половой системы: очень часто – боли внизу живота, ациклические кровянистые выделения (кровотечения); часто – болезненность молочных желез, задержка менструации (не более 5-7 дней). Если менструация задерживается на более длительный срок, необходимо исключить беременность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелая печеночная недостаточность;
- применение у подростков до 16 лет;
- беременность;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы/галактозы;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат у пациентов с заболеваниями печени или желчевыводящих путей, при желтухе (в т.ч. в анамнезе), болезни Крона, в период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эскапел® противопоказан к применению при беременности. На основании имеющихся данных не выявлено неблагоприятного влияния препарата на плод при возникновении беременности на фоне применения экстренного метода контрацепции.

Левоноргестрел выделяется с грудным молоком. После приема препарата кормление грудью следует прекратить на 24 ч.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Данный препарат предназначен исключительно для экстренной контрацепции и не заменяет регулярную контрацепцию. Повторное применение препарата Эскапел® в течение одного менструального цикла не рекомендуется.

Эскапел® следует принять как можно скорее, но не позднее 72 ч после незащищенного полового акта. Эффективность экстренной контрацепции при отсроченном применении препарата существенно снижается.

В большинстве случаев Эскапел® не оказывает влияния на характер менструального цикла. Однако возможно появление ациклических кровянистых выделений и задержка менструации на несколько дней. При задержке менструации более чем на 5-7 дней и изменении ее характера (скудные или обильные выделения) необходимо исключить беременность. Появление болей внизу живота, обморочных состояний может свидетельствовать о внематочной (эктопической) беременности.

Подросткам до 16 лет в исключительных случаях (в т.ч. при изнасиловании) необходима консультация гинеколога для подтверждения беременности.

После проведения экстренной контрацепции рекомендована консультация гинеколога для подбора наиболее приемлемого метода для постоянной контрацепции.

Экстренная контрацепция не защищает от заболеваний, передающихся половым путем.

При нарушениях функции ЖКТ (например, при болезни Крона) эффективность препарата может снижаться.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние препарата на способность к управлению автотранспортом и другими механизмами не изучено.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов.

Лечение: проведение симптоматической терапии, специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении препарата Эскапел® с индукторами ферментов печени метаболизм левоногестрела ускоряется.

Контрацептивный эффект препарата Эскапел® уменьшается при одновременном применении со следующими лекарственными средствами: ампренавир, лансопразол, невирапин, окскарбазепин, такролимус, топирамат, третиноин, барбитураты, включая примидон, фенитоин и карбамазепин, препараты, содержащие зверобой продырявленный, а также рифампицин, ритонавир, ампициллин, тетрациклин, рифабутин, гризеофульвин.

Эскапел® снижает эффективность гипогликемических и антикоагулянтных (производные кумарина, фениндион) препаратов.

Левоноргестрел повышает плазменные концентрации ГКС.

Препараты, содержащие левоноргестрел, могут повышать риск токсичности циклоспорина, вследствие подавления его метаболизма.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 15° до 25°С. Срок годности – 5 лет.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ЭСКИНОР-Ф (ESCINOR-F)

LEVONORGESTREL

зарегистрировано и произведено
FAMY CARE Limited (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

	1 таб.
левоноргестрел	750 мкг

Вспомогательные вещества: лактоза гранулированная (лактоза, сукроза (сахароза), крахмал кукурузный) – 95.25 мг, полакрилин калия – 3 мг, магния стеарат – 1 мг.

2 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.

ЭсКорди Кор (EsCordi Cor)

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
EMCURE PHARMACEUTICALS Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки светло-желтого цвета с вкраплениями, плоские, сердцевидной формы со скошенными краями, с надписью "А" на одной стороне и "2.5" – на другой.

	1 таб.
S(-) амлодипин (в форме безилата)	2.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 50 мг, лактоза – 41.427 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.4 мг, магния стеарат – 4.2 мг, кроскармеллоза натрия – 4.2 мг, железа оксид желтый – 0.14 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

Таблетки желтого цвета с вкраплениями, плоские, сердцевидной формы со скошенными краями, с надписью "А" на одной стороне и "5" – на другой.

	1 таб.
S(-) амлодипин (в форме безилата)	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 46.367 мг, лактоза – 40.767 мг, кремния диоксид коллоидный – 1.4 мг, магния стеарат – 4.2 мг, кроскармеллоза натрия – 4.2 мг, железа оксид желтый – 0.8 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (5) – пачки картонные.

ЭСКУЛЮС КОМПОЗИТУМ (AESCULUS COMPOSITUM)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капли для приема внутрь гомеопатические*** от бесцветного до светло-желтого цвета, прозрачные, с запахом этанола.

	100 г
Aesculus hippocastanum (эскулюс гипокастанум) D1	10 г
Secale cornutum (секале корнутум) D3	1 г
Viscum album (вискум альбум) D2	1 г
Nicotiana tabacum (никотиана табакум) D10	1 г
Solanum nigrum (солянум нигрум) D6	1 г
Arnica montana (арника монтана) D3	1 г
Echinacea (эхинацея) D2	1 г
Baptisia tinctoria (баптизия тинктория) D4	1 г
Rhus toxicodendron (рус токсикодендрон) D4	1 г
Cuprum metallicum (купрум металликум) D13	1 г
Ruta graveolens (рута гравеоленс) D4	1 г
Solanum dulcamara (солянум дулькамара) D4	1 г
Colchicum autumnale (колхикум отумнале) D4	1 г
Barium jodatum (бариум йодатум) D6	1 г
Hamamelis virginiana (гамамелис виргиниана) D4	1 г
Apis mellifica (апис меллифика) D4	1 г
Acidum benzoicum e resina (ацидум бензоикум и резина) D4	1 г
Eupatorium cannabinum (эупаториум каннабинум) D3	1 г
Arteria suis (артерия суис) D10	1 г
Natrium pyruvicum (натриум пирувикум) D8	1 г

Вспомогательные вещества: этанол (около 35 об.%).

30 мл – флакон-капельницы темного стекла (1) – пачки картонные.

ЭСЛИДИН® (ESLIDINE)

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, №0, с корпусом светло-коричневого цвета и крышечкой коричневого цвета; содержимое капсул – желто-коричневая или коричневая однородная масса от мазеобразной до более плотной консистенции с характерным запахом.

	1 капс.
метионин	100 мг
фосфолипиды полиненасыщенные из соевого лецитина (липоид ППЛ-400)	300 мг

Вспомогательные вещества: масло соевое.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид, железа оксид черный, железа оксид красный, железа оксид желтый, вода очищенная, желатин.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (2, 3, 4, 5, 6, 9, 10) – пачки картонные.
15 шт. – упаковки ячейковые контурные (2, 3, 4, 5, 6, 9, 10) – пачки картонные.

ЭСМИЯ® (ESMYA®)

ULIPRISTAL

зарегистрировано и произведено
GEDEON RICHTER Plc. (Венгрия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого или почти белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ES5" на одной стороне.

	1 таб.
улипристала ацетат	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 93.5 мг, маннитол – 43.5 мг, тальк – 4 мг, кроскармеллоза натрия – 2.5 мг, магния стеарат – 1.5 мг.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
14 шт. – блистеры (6) – пачки картонные.

ЭСМИЯ® 5 мг
улипристал таблетки, 5 мг
ГЕДЕОН РИХТЕР
2 x 14 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический селективный модулятор прогестероновых рецепторов, характеризующийся тканеспецифичным частичным антипрогестероновым эффектом, активный при приеме внутрь.

Эндометрий

Улипристал оказывает прямое действие на эндометрий. При начале ежедневного приема препарата в дозе 5 мг в течение менструального цикла у большинства женщин (включая пациенток с миомой) заканчивается очередное менструальное кровотечение, а следующее не наступает. Когда прием препарата прекращается, менструальный цикл обычно возобновляется в течение 4 недель. Прямое действие на эндометрий приводит к специфичным для этого класса препаратов изменениям в эндометрии, связанным с антагонистическим действием на рецепторы прогестерона (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (PAEC)). Как правило, гистологические изменения представлены неактивным и слабо пролиферирующим эпителием, сопровождающимся асимметрией роста стромы и эпителия, выраженным кистозным расширением желез со смешанными эстрогенными (митотическими) и прогестагенными (секреторными) влияниями на эпителий. Такие изменения отмечались примерно у 60% пациенток, получавших улипристала ацетат в течение 3 месяцев. Эти изменения обратимы и исчезают после прекращения лечения, их не следует принимать за гиперплазию эндометрия.

Примерно у 5% пациенток детородного возраста с тяжелыми формами менструальных кровотечений толщина эндометрия больше 16 мм. У 10-15% пациенток, получающих улипристала ацетат, эндометрий может утолщаться (>16 мм) в ходе лечения. Это утолщение исчезает после прекращения приема препарата и возобновления менструальных кровотечений. Если утолщение эндометрия остается в течение 3 месяцев после окончания лечения и восстановления менструаций, следует провести дополнительное обследование для исключения других заболеваний.

Лейомиома

Улипристал оказывает прямое действие на лейомиомы, подавляя клеточную пролиферацию и индуцируя апоптоз, что приводит к уменьшению их размеров.

Гипофиз

При ежедневном приеме улипристала в дозе 5 мг происходит подавление овуляции у большинства пациенток, о чем свидетельствует поддержание концентрации прогестерона на уровне около 0.3 нг/мл.

При ежедневном приеме улипристала в дозе 5 мг частично снижается концентрация ФСГ, однако концентрация эстрадиола в сыворотке крови у большинства пациенток поддерживается на уровне средней фолликулярной фазы и соответствует таковой в группе плацебо.

Улипристал не влияет на концентрацию тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), АКТГ и пролактина в плазме крови на протяжении 3 месяцев лечения.

Доклинические данные по безопасности

В доклинических исследованиях фармакологической безопасности, токсичности многократных доз и генотоксичности потенциальных угроз для человека не выявлено.

Основные находки в исследованиях общей токсичности связаны с влиянием на рецепторы прогестерона (а также на рецепторы ГКС при применении препарата в более высоких концентрациях), с антипрогестероновой активностью при экспозициях, близких к терапевтическим у человека. В 39-недельном исследовании на обезьянах с применением низких доз были выявлены изменения, сходные с PAEC. В связи со своим механизмом действия улипристал вызывает гибель плода у крыс, кроликов (при многократных дозах выше 1 мг/кг), морских свинок и обезьян. Безопасность препарата в отношении эмбриона человека не установлена. В дозах, достаточно малых для сохранения беременности у животных, тератогенный потенциал не выявлен. В исследованиях репродукции у крыс с использованием доз, обеспечивающих такую же экспозицию, как у человека, не выявлено доказательств влияния на репродуктивную способность животных, получавших улипристал, а также на их потомство.

В исследованиях, проведенных на мышах и крысах, канцерогенного действия улипристала не выявлено.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность фиксированных доз улипристала 5 мг и 10 мг 1 раз/сут оценивалась в двух исследованиях фазы 3, в которых участвовали пациентки с очень тяжелыми менструальными кровотечениями, вызванными миомой матки.

В сравнении с плацебо было выявлено клинически значимое уменьшение объема менструальной кровопотери у пациенток, принимавших улипристал. Это позволяло быстро и более эффективно проводить коррекцию анемии, чем при назначении только препаратов железа. Уменьшение менструальной кровопотери у пациенток группы улипристала было сопоставимо с группой, получавшей агонист ГнРГ (лейпрорелин). У большинства пациенток, получавших улипристал, кровотечение прекращалось в течение первой недели приема (развивалась аменорея).

По данным МРТ в группе улипристала было значительно большее уменьшение размеров миомы матки, чем в группе плацебо. У пациенток, которым не была выполнена гистерэктомия или миомэктомия, при УЗ-контроле в конце лечения (неделя 13) оценивалось уменьшение размеров миомы матки. Как правило, оно сохранялось на протяжении 25 недель последующего наблюдения у пациенток группы улипристала, тогда как в группе, получавшей лейпрорелин, отмечалось некоторое увеличение размеров миомы матки.

В рамках еще одного исследования Фазы 3, в ходе которого пациентки получали по 2 курса терапии улипристалом 10 мг продолжительностью 3 месяца, частота аменореи была сопоставима в конце обоих курсов терапии. Уменьшение объема лейомиомы, зарегистрированное во время первого курса, сохранялось во время второго курса. С учетом результатов ранее проведенных исследований эффективность препарата в дозе 5 мг во время первого курса терапии будет такой же во время второго курса терапии, аналогично дозе 10 мг.

Несмотря на ограниченное число пациенток, завершивших четыре 3-месячных курса лечения, полученных данных по безопасности достаточно для обоснования одного дополнительного 3-месячного курса терапии в предоперационном периоде.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После однократного приема внутрь в дозе 5 мг или 10 мг улипристал быстро всасывается, достигая примерно через 1 ч после приема C_{max} 23.5±14.2 нг/мл и 50.0±34.4 нг/мл, соответственно. $AUC_{0-\infty}$ составляет 61.3±31.7 и 134.0±83.8 нг×ч/мл, соответственно. Улипристал быстро трансформируется в фармакологически активный метаболит, при этом через 1 ч после приема C_{max} составляет 9.0±4.4 нг/мл и 20.6±10.9 нг/мл, $AUC_{0-\infty}$ – 26.0±12.0 и 63.6 ± 30.1 нг×ч/мл, соответственно. Прием улипристала в дозе 30 мг вместе с завтраком с высоким содержанием жиров приводит к снижению средней C_{max} примерно на 45%, удлинению времени достижения C_{max} (от медианы 0.75 ч до 3 ч) и 25% повышению $AUC_{0-\infty}$, по сравнению с приемом натощак. Такие же результаты получены для активного моно-N-деметилированного метаболита. Этот кинетический эффект пищи не расценивается как значимый для ежедневного приема таблеток улипристала.

Распределение

Улипристал в высокой степени (>98 %) связывается с белками плазмы, включая альбумин, α-1-кислый гликопротеин, липопротеины высокой плотности и липопротеины низкой плотности.

Улипристал и его активный N-деметилированный метаболит проникают в грудное молоко; среднее соотношение AUC_t для молока/плазмы составляет 0.74±0.32 для улипристала.

Метаболизм

Улипристала ацетат быстро превращается в моно-N-деметилированный и затем в ди-N-деметилированный метаболиты. Данные in vitro показывают, что этот процесс происходит в системе цитохрома P450 с участием изофермента 3A4 (CYP3A4). Исходя из того, что метаболизм улипристала ацетата опосредован цитохромом P450, ожидается влияние печеночной недостаточности на выведение улипристала ацетата, что приведет к увеличению его воздействия.

Выведение

Основной путь выведения – через кишечник, менее 10% вещества выводится почками. Конечный $T_{1/2}$ улипристала ацетата после однократного приема 5 мг или 10 мг составляет примерно 38 ч, средний клиренс около 100 л/ч. Данные in vitro показывают, что в клинически значимых концентрациях улипристала ацетат и его активный метаболит не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцируют изофермент CYP1A2. Таким образом, применение улипристала ацетата не должно влиять на клиренс лекарственных препаратов, которые метаболизируются при участии данных изоферментов.

Данные in vitro показывают, что улипристала ацетат и его активный метаболит не являются субстратами P-гликопротеина (ABCB1).

ПОКАЗАНИЯ

- предоперационная терапия симптомов миомы матки средней тяжести и тяжелой степени у взрослых женщин репродуктивного возраста старше 18 лет (длительность терапии – не более 2 курсов).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Назначают внутрь по 1 таб. 1 раз/сут независимо от приема пищи в течение не более 3 месяцев.

Допускается однократное повторное проведение 3-х месячного курса терапии. Повторный курс терапии надо начинать не ранее второго менструального цикла после окончания первого курса, в течение первой недели.

Отсутствуют данные по безопасности длительных курсов терапии, поэтому длительность лечения не должна превышать двух курсов продолжительностью по 3 месяца.

В случае пропуска таблетки следует принять таблетку препарата Эсмия® как можно быстрее. Если прием пропущен более чем на 12 ч, то пропущенная таблетка не принимается, и следует просто возобновить обычный режим приема.

У **пациенток с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности** коррекции дозы не требуется. Препарат Эсмия® не рекомендован для применения у **пациенток с тяжелой почечной недостаточностью** при невозможности постоянного наблюдения.

У **пациенток с легкой степенью печеночной недостаточности** коррекции дозы не требуется. Препарат Эсмия® не рекомендован для применения у **пациенток с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью** при невозможности постоянного наблюдения.

Применение улипристала ацетата по соответствующим показаниям у **детей** не предусмотрено. Безопасность и эффективность улипристала ацетата установлены только для женщин от 18 лет и старше.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Безопасность улипристала оценивалась у 602 женщин с миомами матки, получавших 5 мг или 10 мг улипристала ацетата в ходе исследований фазы 3. Наиболее частым наблюдаемым явлением в клинических исследованиях была аменорея (80.8%), которая считается желаемым исходом.

Наиболее частой побочной реакцией было появление приливов. Подавляющее большинство побочных реакций были легкими или умеренными (93.6%), не приводили к прекращению лечения препаратом (99.5%) и разрешались самостоятельно.

Безопасность 2-х курсов лечения улипристалом 10 мг, каждый продолжительностью 3 месяца, оценивалась в исследовании фазы 3 с участием женщин с миомами матки. Полученные данные сопоставимы с профилем безопасности при проведении лечения в рамках одного курса.

В ходе трех исследований фазы 3 у пациенток с миомами матки, получавших препарат в течение 3 месяцев, сообщалось о следующих побочных реакциях. Неблагоприятные побочные реакции представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В пределах каждой частотной группы побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Со стороны психики: нечасто – беспокойство, эмоциональные расстройства.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль* (*- см. Описание отдельных побочных реакций); нечасто – головокружение.

Со стороны обмена веществ: нечасто – увеличение массы тела.

Со стороны органа слуха и равновесия: часто – вертиго.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боли в животе, тошнота; нечасто – диспепсия, сухость во рту, метеоризм, запор.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – акне, повышенная потливость; нечасто – алопеция, сухость кожи.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боли в костях и мышцах; нечасто – боли в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – недержание мочи.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень часто – аменорея, утолщение эндометрия*; часто – приливы*, тазовая боль, киста яичника*, напряженность/болезненность молочных желез; нечасто – метроррагия*, разрыв кисты яичника, выделения из влагалища, увеличение и неприятные ощущения в области молочных желез.

Со стороны организма в целом: часто – отеки, повышенная утомляемость; нечасто – астения.

Со стороны лабораторных показателей: часто – повышение концентрации холестерина в крови; нечасто – повышение концентрации триглицеридов в крови.

Описание отдельных побочных реакций

Утолщение эндометрия

У 10-15% пациенток, получавших улипристал, может происходить утолщение эндометрия (>16 мм по данным УЗИ или МРТ на момент окончания лечения). Это явление обратимо после прекращения лечения и возобновления менструального цикла.

Кроме того, обратимые изменения в эндометрии, обозначаемые как PAEC, отличаются от гиперплазии эндометрия. Патоморфолог должен быть информирован о приеме пациенткой улипристала ацетата при проведении гистологического исследования при гистерэктомии или биопсии эндометрия.

Приливы

Приливы отмечались у 9.8% пациенток, но их частота варьировала в разных исследованиях. В исследовании с активным контролем их частота составила 24% (10.5% средней или тяжелой степени тяжести) для группы улипристала ацетата и 60.4% (39.6% средней или тяжелой степени тяжести) для группы лейпрорелина. В плацебо-контролируемом исследовании частота приливов составила 1.0% для улипристала и 0% для плацебо.

В рамках открытого исследования фазы 3 частота приливов составила 4.3% в группе улипристала.

Головная боль

Головная боль легкой или умеренной степени отмечалась у 6.8% пациенток.

Киста яичника

У 1.2% пациенток в ходе лечения были обнаружены функциональные кисты яичника, которые спонтанно исчезли в течение нескольких недель.

Маточное кровотечение

Пациентки с тяжелым менструальным кровотечением, обусловленным лейомиомой матки, находятся в группе риска повышенной кровопотери, что может потребовать хирургического вмешательства. Было несколько таких сообщений, как в ходе терапии, так и через 2-3 месяца после окончания лечения улипристалом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- кровотечение из влагалища неясной этиологии или по причинам, не связанным с миомой матки;
- рак матки, шейки матки, яичников или молочной железы;
- продолжительность терапии более 2 курсов;
- бронхиальная астма, тяжелая форма, не поддающаяся коррекции пероральными ГКС;
- беременность;
- период лактации;
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к улипристала ацетату или любому из вспомогательных веществ.

С *осторожностью* следует назначать препарат при почечной и/или печеночной недостаточности, бронхиальной астме.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Улипристал противопоказан при беременности. Данные о применении улипристала у беременных отсутствуют или ограничены.

Несмотря на то, что в ходе исследований на животных тератогенный потенциал не выявлен, данных в отношении репродуктивной токсичности недостаточно.

В исследованиях на животных показано, что улипристал выделяется с грудным молоком. Улипристал выделяется и с женским грудным молоком. Воздействие препарата на новорожденных и детей младшего возраста не изучалось, поэтому нельзя исключить риск для детей в период грудного вскармливания. Улипристал противопоказан в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Улипристала ацетат назначается только после тщательного обследования. До начала лечения следует исключить беременность.

Контрацепция

В связи с возможностью нежелательных взаимодействий сопутствующее применение только гестагенсодержащих препаратов, гестаген высвобождающих систем или комбинированных пероральных контрацептивов не рекомендуется. Хотя у большинства женщин, получавших терапевтические дозы улипристала, наблюдалась ановуляция, рекомендовано дополнительное использование негормонального метода контрацепции в ходе лечения.

Почечная недостаточность

Нет оснований предполагать, что почечная недостаточность может значительно влиять на выведение улипристала. Не рекомендуется применять улипристала ацетат без постоянного наблюдения у пациенток с тяжелой почечной недостаточностью, так как специальные исследования не проводились.

Печеночная недостаточность

Отсутствует опыт терапевтического применения улипристала ацетата у пациенток с печеночной недостаточностью. Ожидается, что печеночная недостаточность может влиять на выведение улипристала ацетата, что приведет к увеличению воздействия препарата. Это несущественно для пациенток с печеночной недостаточностью легкой степени. Не рекомендуется назначать улипристала ацетат пациенткам с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью при невозможности постоянного наблюдения.

Сопутствующая терапия

Не рекомендуется сопутствующее применение улипристала и ингибиторов CYP3A4 средней мощности (например, эритромицина, грейпфрутового сока, верапамила) или мощных ингибиторов (например, кетоконазола, ритонавира, нефазодона, итраконазола, телитромицина, кларитромицина).

Не рекомендуется совместное применение улипристала и мощных индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, рифабутина, карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фосфенитоина, фенобарбитала, примидона, зверобоя продырявленного, эфавиренза, невирапина, ритонавира – на фоне долгосрочного применения).

Изменения эндометрия

Улипристала ацетат оказывает специфическое фармакодинамическое действие на эндометрий. Может отмечаться увеличение толщины эндометрия. Если утолщение эндометрия сохраняется в течение 3 месяцев после окончания лечения и возобновления менструаций, следует провести дополнительное обследование для исключения других заболеваний.

У пациенток, получающих улипристал, при гистологическом исследовании могут наблюдаться изменения строения эндометрия. Такие изменения обратимы после завершения лечения. Эти гистологические изменения обозначаются как изменения в эндометрии, связанные с антагонистическим действием на рецепторы прогестерона (PAEC), и они не должны быть ошибочно оценены как гиперплазия эндометрия. Рекомендуется проводить не более двух курсов терапии. Продолжительность каждого курса не должна превышать 3 месяцев, поскольку риск нежелательного воздействия на эндометрий на фоне более длительной терапии неизвестен.

Кровотечение

Пациентки должны быть проинформированы о том, что лечение улипристала ацетатом обычно приводит к значительному уменьшению менструальной кровопотери или аменорее в течение первых 10 дней лечения. При сохраняющихся чрезмерных кровотечениях пациентке следует обратиться к врачу. Как правило, менструальный цикл возобновляется в течение 4 недель после окончания курса лечения.

Фертильность

У большинства женщин, принимавших улипристала ацетат в терапевтических дозах, наблюдалась ановуляция. Однако фертильность при длительном применении улипристала ацетата не изучалась.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Улипристал может оказывать минимальное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, т.к. после приема улипристала может наблюдаться легкое головокружение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные о передозировке улипристала ацетата ограничены.

Однократный прием в дозе до 200 мг и ежедневный прием в дозе 50 мг на протяжении 10 дней назначались ограниченному числу добровольцев, при этом не отмечено тяжелых или серьезных нежелательных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможное влияние других лекарственных препаратов на действие улипристала ацетата

Гормональные контрацептивы

Улипристала ацетат обладает стероидной структурой и действует как селективный модулятор прогестероновых рецепторов с преобладающим ингибирующим эффектом в отношении рецепторов прогестерона. Таким образом, гормональные контрацептивы и гестагены могут снижать эффективность улипристала ацетата путем конкурентного воздействия на рецептор прогестерона. Поэтому не рекомендуется одновременное применение препаратов, содержащих гестагены.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

После применения ингибитора изофермента CYP3A4 средней мощности – эритромицина пропионата (500 мг 2 раза/сут в течение 9 дней) у здоровых женщин-добровольцев показатели C_{max} и AUC улипристала повышались в 1.2 и 2.9 раза, соответственно; величина AUC активного метаболита улипристала ацетата повышалась в 1.5 раза, в то время как C_{max} активного метаболита снижалась (в 0.52 раза). На фоне применения кетоконазола (400 мг 1 раз/сут, 7 дней), мощного ингибитора CYP3A4, у здоровых женщин-добровольцев отмечалось увеличение показателей C_{max} и AUC улипристала в 2 и 5,9 раз соответственно. Отмечалось увеличение показателей AUC для активного метаболита улипристала в 2,4 раза при снижении его C_{max} (изменение в 0,53 раза). Коррекции дозы при применении улипристала у пациенток, получающих слабые ингибиторы изофермента CYP3A4, не требуется. Совместное применение ингибиторов средней мощности или мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 с улипристалом не рекомендуется.

Индукторы изофермента CYP3A4

На фоне применения мощного индуктора CYP3A4 рифампицина (300 мг 2 раза/сут, 9 дней) у здоровых женщин-добровольцев отмечалось выраженное снижение показателей C_{max} и AUC улипристала и его активного метаболита более чем на 90%. Также отмечено снижение $T_{1/2}$ улипристала в 2.2 раза, что соответствует уменьшению его экспозиции примерно в 10 раз. Сопутствующее применение улипристала и мощных индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, рифабутина, карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фосфенитоина, фенобарбитала, примидона, зверобоя продырявленного, эфавиренза, невирапина, ритонавира – на фоне долгосрочного применения) не рекомендуется.

Препараты, влияющие на pH желудочного сока

Применение улипристала (10 мг/сут) вместе с ингибитором протонной помпы эзомепразолом (20 мг 1 раз/сут в течение 6 дней) приводит к снижению средней C_{max} на 65%, удлинению T_{max} (от медианы 0.75 ч до 1.0 ч) и повышению средней AUC на 13%. Такое действие лекарственных препаратов, повышающих pH желудочного сока, не считается клинически значимым для ежедневного приема таблеток улипристала ацетата.

Возможное влияние улипристала ацетата на действие других лекарственных препаратов

Гормональные контрацептивы

Улипристал может препятствовать действию гормональных контрацептивов (только гестагенсодержащих таблеток, гестаген высвобождающих систем или комбинированных пероральных контрацептивов) и препаратов гестагена, применяемых по иным показаниям. Поэтому сопутствующее применение лекарственных препаратов, содержащих гестаген, не рекомендовано. Гестагенсодержащие препараты не следует применять в течение 12 дней после прекращения лечения улипристалом.

Субстраты P-гликопротеина

Данные in vitro показывают, что в клинически значимых концентрациях улипристала ацетат в процессе всасывания в стенке ЖКТ может являться ингибитором P-гликопротеина (P-gp). Одновременное применение улипристала и субстрата P-gp не исследовалось, поэтому нельзя исключить вероятность взаимодействий. Данные in vivo свидетельствуют о том, что прием улипристала (таблетка 10 мг) за 1.5 ч до приема субстрата P-gp фексофенадина (60 мг) не оказывает клинически значимого воздействия на фармакокинетику фексофенадина. Таким образом, рекомендуется соблюдать интервал не менее 1.5 ч между приемом улипристала и субстратов P-gp (например, дабигатрана этексилата, дигоксина, фексофенадина). Пациентка должна сообщить лечащему врачу о всех лекарственных препаратах, которые она принимает, даже если они отпускаются без рецепта.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 30°С. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ГЕДЕОН РИХТЕР ОАО
119049 Москва, 4-й Добрынинский пер. 8
Тел.: (495) 987-15-55; Факс: (495) 987-15-56

ЭСПЕРАЛЬ® (ESPERAL®)

DISULFIRAM

зарегистрировано
SANOFI-AVENTIS France (Франция)
произведено
Sofarimex Industria Quimica e Farmaceutica Lda
(Португалия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого с кремовым оттенком цвета, круглые, с гравировкой "ESPERAL" на одной стороне и крестообразной риской на другой.

	1 таб.
дисульфирам	500 мг

Вспомогательные вещества: повидон К30, кармеллоза натрия, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

20 шт. – флаконы полипропиленовые, укупоренные пробкой с влагопоглотителем и контролем первого вскрытия (1) – пачки картонные.

ЭСПОЛ® (ESPOL)

зарегистрировано и произведено
НИЖФАРМ ОАО (Россия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Мазь для наружного применения***	**1 г**
масло эфирное кориандровое	2.5 мг
масло эфирное лавандовое	2.5 мг
экстракт перца стручкового густой	100 мг
диметилсульфоксид	30 мг
хлороформ	25 мг

Вспомогательные вещества: ланолин безводный, вазелин медицинский.

15 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
20 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
25 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
30 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
35 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.
40 г – тубы алюминиевые (1) – пачки картонные.

ЭССЕНЦИАЛЕ® Н (ESSENTIALE® N)

зарегистрировано
АВЕНТИС ФАРМА ЗАО (Россия)
произведено
SANOFI-AVENTIS S.A. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/в введения прозрачный, желтого цвета.

	1 амп. (5 мл)
фосфатидилхолин из соевых бобов высушенной субстанции, содержащей 93% (3-sn-фосфатидил) холина (синонимы – "эссенциальные" фосфолипиды, EPL®)	250 мг

Вспомогательные вещества: дезоксихолевая кислота – 126.50 мг, натрия гидроксид – 13.40 мг, спирт бензиловый – 45.00 мг, натрия хлорид – 12.00 мг, рибофлавин – 0.50 мг, вода д/и – до 5 мл.

5 мл – ампулы темного стекла с пережимом (5) – упаковки контурные (1) – пачки картонные.

ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н (ESSENTIALE® FORTE N)

зарегистрировано и произведено
A.NATTERMANN and Cie. GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, коричневого цвета, непрозрачные; содержимое капсул – маслянистая пастообразная масса желтовато-коричневого цвета.

	1 капс.
фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-sn-фосфатидил) холина (синонимы – "эссенциальные" фосфолипиды, EPL®)	300 мг

Вспомогательные вещества: жир твердый – 57.000 мг, соевых бобов масло – 36.000 мг, касторовое масло гидрированное – 1.600 мг, этанол 96% – 8.100 мг, этилванилин – 1.500 мг, 4-метоксиацетофенон – 0.800 мг, α-токоферол – 0.750 мг.

Состав капсулы: желатин – 67.945 мг, вода очищенная – 11.495 мг, титана диоксид (E171) – 0.830 мг, краситель железа оксид желтый (E172) – 2.075 мг, краситель железа оксид черный (E172) – 0.332 мг, краситель железа оксид красный (E172) – 0.198 мг, натрия лаурилсульфат – 0.125 мг.

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (10) – пачки картонные.

Эссенциале®
форте Н
30 капсул
sanofi aventis

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гепатопротектор. Эссенциальные фосфолипиды являются основными элементами в структуре клеточной оболочки и клеточных органелл печени.

Оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на дезинтоксикационную функцию печени; восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые ферментные системы, тормозят формирование соединительной ткани в печени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание, распределение, метаболизм

Более 90% принятых внутрь фосфолипидов всасывается в тонком кишечнике. Большая часть их расщепляется фосфолипазой А до 1-ацил-лизофосфатидилхолина, 50% которого немедленно подвергается обратному ацетилированию в полиненасыщенный фосфатидилхолин еще в ходе процесса всасывания в слизистой оболочке кишечника. Этот полиненасыщенный фосфатидилхолин с током лимфы попадает в кровь и оттуда, главным образом, в связанном с ЛПВП виде поступает в печень.

Исследования фармакокинетики у людей проводились с помощью дилинолеил фосфатидилхолина с радиоактивной меткой (^3H и ^{14}C). Холиновая часть была мечена ^3H, а остаток линолевой кислоты имел в качестве метки ^{14}C.

C_{max} ^3H достигается через 6-24 ч после введения и составляет 19.9% от назначенной дозы.

$T_{1/2}$ холинового компонента составляет 66 ч.

C_{max} ^{14}C достигается через 4-12 ч после введения и составляет до 27.9% от назначенной дозы. $T_{1/2}$ этого компонента составляет 32 ч.

Оба изотопа более чем на 90% всасываются в кишечнике.

Выведение

В кале обнаруживается 2% от введенной дозы ^3H и 4.5% от введенной дозы ^{14}C, в моче – 6% от ^3H и лишь минимальное количество ^{14}C.

ПОКАЗАНИЯ

- хронические гепатиты;
- цирроз печени;
- жировая дистрофия печени различной этиологии;
- токсические поражения печени;
- алкогольный гепатит;
- нарушения функции печени при других соматических заболеваниях;
- токсикоз беременности;
- профилактика рецидивов образования желчных камней;
- псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии);
- радиационный синдром.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды (примерно 1 стакан).

Для **подростков старше 12 лет и с массой тела более 43 кг**, а также для **взрослых** Эссенциале® форте Н рекомендуется принимать по 2 капсулы 3 раза/сут во время еды.

Как правило, продолжительность применения не ограничена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Эссенциале® форте Н обычно хорошо переносится.

Со стороны пищеварительной системы: возможно – чувство дискомфорта в желудке, мягкий стул, диарея.

Аллергические реакции: в очень редких случаях – сыпь, экзантема, крапивница, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы);
- известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение препарата при беременности по показаниям.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время о случаях передозировки препарата не сообщалось.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие препарата не описано.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 21°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

САНОФИ
Представительство
АО "Санофи-авентис груп" (Франция)
125009 Москва, Тверская ул. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11

ЭССЛИВЕР ФОРТЕ® (ESSLIVER FORTE)

зарегистрировано
НИЖФАРМ ОАО (Россия)
произведено
NABROS PHARMA Pvt. Ltd. (Индия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Капсулы*** твердые желатиновые, размер №0, с красным корпусом и коричневой крышечкой; содержимое капсул – порошок от розовато-желтого до оранжевого цвета, допускается наличие частиц в виде уплотненной порошкообразной массы от желтовато-белого до коричневого цвета, со специфическим запахом.

	1 капс.
"эссенциальные" фосфолипиды (содержащие в т.ч. фосфатидилхолин 29%, фосфатидилэтаноламин)	300 мг
α-токоферола ацетат*	6 мг
тиамина мононитрат	6 мг
рибофлавин	6 мг
пиридоксина гидрохлорид	6 мг
цианокобаламин	6 мкг
никотинамид	30 мг

* в виде полуфабриката 50%: α-токоферола ацетат, желатин.

Вспомогательные вещества: метилпарагидроксибензоат натрия – 0.4 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия – 0.2 мг, динатрия эдетат – 0.1 мг, бутилгидрокситолуол – 1 мг, магния алюмосиликата моногидрат (алюминия-магния силиката гидрат) – 5 мг, тальк – до 400 мг.

Состав твердой желатиновой капсулы: натрия лаурилсульфат (натрия додецилсульфат), титана диоксид, краситель азорубин (краситель кармазин), краситель солнечный закат желтый, краситель бриллиантовый голубой, краситель хинолиновый желтый, краситель пунцовый (Понсо-4R), метилпарагидроксибензоат натрия, пропилпарагидроксибензоат натрия, вода, желатин.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (3) – пачки картонные.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

ЭСТАРИЗОЛ (ESTARIZOL)

ANASTROZOLE

зарегистрировано
ACTAVIS GROUP hf. (Исландия)
произведено
SYNTHON HISPANIA S.L. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "ANA" и "1" на одной стороне; на изломе – ядро белого или почти белого цвета.

	1 таб.
анастрозол	1 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 93 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 3 мг, повидон – 2 мг, магния стеарат – 1 мг.

Состав оболочки: опадрай белый Y-1-7000 (макрогол (ПЭГ 400) – 0.16 мг, гипромеллоза (HPMC) – 1.56 мг, титана диоксид – 0.78 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

14 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.

ЭСТРОКАД® (ESTROKAD)

ESTRIOL

зарегистрировано и произведено
Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Суппозитории вагинальные*** белого цвета, гомогенные, без запаха.

	1 супп.
эстриол	500 мкг

Вспомогательные вещества: витепсол S 51: твердый жир, макрогола цетостеариловый эфир, глицерола мондирицинолеат.

5 шт. – стрипы алюминиевые (2) – пачки картонные.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Эстриол – эстроген, синтезируемый в организме человека. Попадая в кровоток, образует комплекс со специфическими рецепторами (в матке, влагалище, мочеиспускательном канале, молочной железе, печени, гипоталамусе, гипофизе), стимулирует синтез ДНК и протеинов.

10 вагинальных суппозиториев
Для вагинального применения
Рег. №: ЛС-001609
Эстрокад®
суппозитории вагинальные 0,5 мг
Активный компонент: Эстриол
DR. KADE
K

Обладает селективным действием, преимущественно на шейку матки, влагалище, вульву, вызывает усиление пролиферации эпителия влагалища и шейки матки, стимулирует его кровоснабжение, способствует восстановлению эпителия при его атрофических изменениях в периоды пременопаузы и менопаузы, нормализует pH влагалищной среды, микрофлору влагалища, повышает сопротивляемость его эпителия к инфекционным и воспалительным процессам, оказывает влияние на качество и количество цервикальной слизи. Воздействие на эндометрий незначительно (незначительный риск маточных кровотечений).

Оказывает гиполипидемическое действие, незначительно увеличивает концентрацию в крови бета-липопротеинов, повышает чувствительность к действию инсулина, улучшает утилизацию глюкозы, стимулирует выработку печенью глобулинов, связывающих половые гормоны, ренин, ЛПВП и факторы свертывания крови.

Благодаря участию в реализации положительной и отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе эстриол способен вызвать умеренно выраженные центральные эффекты; стимулирует парасимпатомиметические реакции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

C_{max} в плазме крови при интравагинальном применении достигается через 1-2 ч. Связывание с белками плазмы – 90%.

Метаболизм и выведение

Выведение осуществляется в основном с мочой в виде метаболитов (через несколько часов после применения и продолжается до 18 ч), 2% выводится с калом в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

- заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для лечения атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта, связанной с дефицитом эстрогенов;
- пред- и послеоперационная терапия у женщин в постменопаузе при хирургических вмешательствах влагалищным доступом;
- с диагностической целью при неясных результатах мазка из влагалища на фоне атрофических изменений.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Следует применять препарат по 1 супп./сут (дозу превышать нельзя). Суппозиторий вводят глубоко во влагалище вечером перед сном.

Атрофия слизистой оболочки нижних отделов урогенитального тракта – по 0.5 мг/сут (1 суппозиторий) ежедневно в первые 2-3 недели, затем постепенно снижают дозу, основываясь на симптоматике, до 0.5 мг/сут (1 суппозиторий) 2 раза в неделю.

Пред- и послеоперационная терапия у женщин в постменопаузе – по 0.5 мг/сут (1 суппозиторий) в течение 2 недель до и после операции.

В качестве *диагностического средства* – 0.5 мг/сут (1 суппозиторий) через день в течение недели перед взятием следующего мазка.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: иногда – в начале лечения возможны межменструальные мажущие влагалищные выделения, болезненность, чувствительность и увеличение размеров молочных желез, гиперсекреция цервикальной слизи, влагалищные выделения, временное увеличение массы тела вследствие задержки жидкости.

Со стороны пищеварительной системы: иногда – кишечная или желчная колика, желтуха, тошнота, метеоризм, анорексия, диарея.

Местные реакции: иногда – раздражение в области влагалища, сопровождающееся зудом, жжением, чувством жара и покраснением.

Прочие: редко – мигренеподобная головная боль; очень редко – чувство тяжести в ногах, судороги икроножных мышц.

Побочные эффекты, связанные с эндокринной системой, могут свидетельствовать о передозировке препарата и вследствие этого, как правило, исчезают после снижения дозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- эстрогензависимые злокачественные новообразования матки или молочных желез или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясной этиологии;
- тромбофлебит или тромбоэмболические заболевания в активной фазе;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- предшествующая идиопатическая или имеющаяся в настоящее время венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия);
- активная или недавно перенесенная артериальная тромбоэмболия (в т.ч. стенокардия, инфаркт миокарда);
- острые заболевания печени или наличие заболеваний печени в анамнезе до тех пор, пока показатели печеночной функции не вернутся в норму;
- порфирия;
- беременность;
- период лактации;
- повышенная чувствительность к эстриолу или к другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при тромбофлебитах, тромбозах или тромбоэмболии на фоне применения эстрогенов в анамнезе; семейной гиперлипопротеинемии, панкреатите, эндометриозе, заболеваниях желчного пузыря в анамнезе (особенно холелитиазе), тяжелой печеночной недостаточности, желтухе (в т.ч. в анамнезе во время предшествующей беременности), лейомиоме, тромбоэмболии в анамнезе или факторах риска ее развития, факторах риска эстрогензависимых опухолей, в т.ч. 1 степени наследственности рака молочной железы, артериальной гипертензии, заболеваниях печени (в т.ч. аденоме), сахарном диабете с или без вовлечения сосудов, мигрени или тяжелой головной боли, системной красной волчанке, гиперплазии эндометрия в анамнезе, эпилепсии, бронхиальной астме, отосклерозе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение вагинальных суппозиториев Эстрокад® следует проводить исключительно под регулярным наблюдением врача. Перед началом приема и каждые 6 мес лечения рекомендуется тщательное общее медицинское и гинекологическое обследование, включая исследование молочных желез.

Необходимо отменить применение препарата Эстрокад® при появлении впервые мигренеподобной головной боли или при повторных непривычно сильных головных болях, первых признаках флебита или тромбоэмболических симптомах, как местное покраснение, отек и боль, при появлении желтухи, повышении АД и острых нарушениях зрения и обратиться к врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка маловероятна.

Симптомы (при случайном приеме внутрь): тошнота, рвота, кровотечения "отмены".

Лечение: симптоматическое. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении Эстрокада с барбитуратами, противоэпилептическими средствами (в т.ч. карбамазепин, фенитоин) усиливается метаболизм стероидных гормонов, что может привести к снижению эффективности эстриола.

При одновременном применении Эстрокада с антибиотиками (в т.ч. ампициллин, рифампицин), лекарственными средствами для общей анестезии, опиоидными анальгетиками, анксиолитиками, некоторыми гипотензивными препаратами, этанолом снижается эффективность эстриола.

При одновременном применении эстриол усиливает действие гиполипидемических препаратов.

При одновременном применении эстриол ослабляет эффекты мужских половых гормонов, антикоагулянтов, антидепрессантов, диуретических, гипотензивных и гипогликемических лекарственных средств.

При одновременном применении фолиевая кислота и препараты щитовидной железы усиливают действие эстриола.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска.

Др. Каде Фармацевтическая Фабрика ГмбХ
Германия, 12277 Берлин, Ригиштрассе 2
Тел.: +49 30 72082-0
Факс: +49 30 72082215

ЭТАЦИЗИН (ETHACYZIN)

зарегистрировано и произведено
OLAINFARM AS (Латвия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета, круглые, на поперечном разрезе видны два слоя.

	1 таб.
диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид	50 мг

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный – 9.57 мг, сахароза – 19.3 мг, метилцеллюлоза – 0.33 мг, кальция стеарат – 0.8 мг.

Состав оболочки: сахароза – 37.695 мг, повидон – 0.753 мг, краситель хинолиновый желтый (Е104) – 0.025 мг, краситель солнечный закат желтый (Е110) – 0.003 мг, кальция карбонат – 6.308 мг, магния гидроксикарбонат основной – 3.678 мг, титана диоксид (Е171) – 0.665 мг, кремния диоксид – 0.827 мг, воск карнаубский – 0.046 мг.

10 шт. – упаковки ячейковые контурные (5) – пачки картонные.

ЭТАЦИЗИН
Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина
50 таблеток, покрытых оболочкой по 50 мг
OlainFarm

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиаритмический препарат класса IC. Обладает длительным антиаритмическим действием. Угнетает скорость нарастания фронта потенциала действия (V_{max}), не изменяет потенциал покоя.

В зависимости от дозы может уменьшать длительность потенциала действия. Существенно не изменяет эффективные рефрактерные периоды желудочков и предсердий. Угнетает быстрый входящий натриевый ток и, в меньшей степени, медленный входящий кальциевый ток.

Этацизин замедляет проведение возбуждения по проводящей системе миокарда. На ЭКГ появляется удлинение интервала PR и комплекса QRS; интервал ST, отражающий реполяризацию желудочков, не изменяется или имеет тенденцию к укорачиванию.

Этацизин повышает порог фибрилляции миокарда. В отличие от многих антиаритмических препаратов Этацизин не вызывает достоверного снижения ЧСС или удлинения продолжительности интервала QT на ЭКГ.

Антиаритмический эффект при приеме внутрь развивается обычно на 1-2 день, длительность курса лечения зависит от формы аритмии, эффективности и переносимости препарата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

При приеме внутрь препарат быстро всасывается из ЖКТ и определяется в крови через 30-60 мин. C_{max} в плазме крови достигается через 2.5-3 ч. Биодоступность – 40%.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет около 90%. Этацизин проникает через плацентарный барьер. Выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Интенсивно метаболизируется при "первом прохождении" через печень. Некоторые из образующихся метаболитов обладают антиаритмической активностью.

Выведение

Из организма активное вещество выводится с мочой в виде метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 2.5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Параметры фармакокинетики Этацизина подвержены значительным индивидуальным колебаниям и требуют индивидуального изучения у отдельных пациентов для определения оптимальной концентрации препарата в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

- наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия;
- пароксизмы мерцания и трепетания предсердий;
- желудочковая и наджелудочковая тахикардия (в т.ч. и при синдроме WPW).

Показания к применению ограничиваются наличием тяжелого органического поражения сердца.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат следует принимать внутрь независимо от приема пищи по 50 мг 2-3 раза/сут.

При недостаточном клиническом эффекте дозу увеличивают (под обязательным контролем ЭКГ) до 50 мг 4 раза/сут (200 мг) или 100 мг 3 раза/сут (300 мг).

По достижении стойкого противоаритмического эффекта проводят поддерживающую терапию в индивидуально подобранных минимально эффективных дозах.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка синусового узла, AV-блокада, нарушение внутрижелудочковой проводимости, снижение сократимости миокарда, уменьшение коронарного кровотока, аритмия, изменения на ЭКГ (удлинение интервала PQ, расширение зубца P и комплекса QRS). Аритмогенное действие, вероятность которого наиболее велика после перенесенного инфаркта миокарда и при других видах сердечной патологии, приводящей к снижению сократимости мышцы сердца и развитию сердечной недостаточности.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, пошатывание при ходьбе или поворотах головы, небольшая сонливость; в отдельных случаях отмечалась диплопия, парез аккомодации.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Возможно уменьшение побочных эффектов или их исчезновение после применения препарата в течение 3-4 дней. При длительном лечении Этацизином эти побочные эффекты не усиливаются, а с прекращением приема препарата быстро исчезают.

Побочные эффекты зависят от величины дозы и, чтобы избежать их, не следует назначать максимальные дозы препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- выраженные нарушения проводимости (в т.ч. синоатриальная блокада, AV-блокада II и III степени при отсутствии искусственного водителя ритма), нарушение внутрижелудочковой проводимости;
- нарушения ритма сердца в сочетании с блокадами проведения по системе Гиса – волокнам Пуркинье;
- выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка;
- наличие постинфарктного кардиосклероза;
- кардиогенный шок;
- выраженная артериальная гипотензия;
- хроническая сердечная недостаточность II и III функционального класса по классификации NYHA;
- выраженные нарушения функций печени и/или почек;
- одновременный прием ингибиторов МАО;
- одновременный прием с антиаритмическими средствами класса IC (пропафенон, аллапинин) и класса IA (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *особой осторожностью* применяют препарат при СССУ, брадикардии, AV-блокаде I степени, ИБС, тяжелых нарушениях периферического кровообращения, хронической сердечной недостаточности I функционального класса, закрытоугольной глаукоме, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, кардиомегалии (повышается риск развития аритмогенного действия), почечной недостаточности, печеночной недостаточности, нарушении электролитного баланса (гипокалиемии, гиперкалиемии, гипомагниемии).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Этацизин проникает через плацентарный барьер. Выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Также как и другие антиаритмические препараты, Этацизин может действовать аритмогенно. Поэтому при назначении Этацизина следует:

- строго учитывать противопоказания к применению препарата;
- заранее выявить и устранить гипокалиемию;
- избегать применения Этацизина в сочетании с антиаритмическими препаратами класса IA и класса IC;
- курсовое лечение предпочтительно начинать в стационаре (особенно в первые 3-5 дней приема препарата, с учетом динамики ЭКГ после пробной и повторной доз Этацизина или данных мониторинга ЭКГ);
- прекратить лечение при учащении эктопических желудочковых комплексов, появлении блокад или брадикардии;
- прекратить лечение при расширении желудочковых комплексов более чем на 25%, уменьшении их амплитуды, продолжительности зубца P на ЭКГ более 0.12 сек.

Факторы риска аритмогенного действия Этацизина: органическое поражение сердца (особенно перенесенный инфаркт миокарда), снижение фракции выброса левого желудочка, максимальные дозы препарата. Кроме того, следует соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями печени.

При лечении Этацизином нельзя употреблять алкоголь.

Во время терапии необходимо регулярно контролировать состояние пациента и функции сердечно-сосудистой системы (АД, ЭКГ, ЭхоКГ).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Из-за риска развития головокружения не рекомендуется управлять транспортными средствами или обслуживать сложные механизмы, требующие повышенного внимания, способности к концентрации.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: удлинение интервала PR и расширение комплекса QRS, увеличение амплитуды зубца T, брадикардия, синоатриальная и AV-блокада, асистолия, пароксизмы полиморфной и мономорфной желудочковой тахикардии, снижение сократимости миокарда, стойкое снижение АД, головокружение, затуманенность зрения, головная боль, расстройства ЖКТ.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Для лечения желудочковой тахикардии не следует использовать антиаритмические препараты классов IA и IC. Натрия гидрокарбонат способен устранить расширение комплекса QRS, брадикардию и артериальную гипотензию.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказано применение Этацизина с другими антиаритмическими препаратами класса IC (пропафенон, аллапинин) и класса IA (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин).

Этацизин не следует назначать одновременно с ингибиторами МАО.

Комбинация бета-адреноблокаторов с Этацизином усиливает противоаритмический эффект, в особенности по отношению к аритмиям, провоцируемым физической нагрузкой или стрессом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ОЛАЙНФАРМ АО
Представительство в России
115193 Москва, 7-я Кожуховская ул. 20
Тел./Факс: (495) 679-07-83, 679-67-83

ПОПУЛЯРНАЯ СЕРИЯ
КОМПАКТНЫХ СПРАВОЧНИКОВ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
VIDAL
VIDAL
VIDAL

ЭТРУЗИЛ® (ETRUZIL®)

LETROZOLE

зарегистрировано
EGIS PHARMACEUTICALS Plc (Венгрия)
произведено
SYNTHON HISPANIA S.L. (Испания)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой "L900" на одной стороне и "2.5" – на другой; на поперечном разрезе ядро белого цвета.

	1 таб.
летрозол	2.5 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 61.5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 20 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9.5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 5 мг, магния стеарат – 1 мг, кремния диоксид коллоидный – 0.5 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай желтый 03F32518 – 4 мг (гипромеллоза – 1.84 мг, тальк – 1.33 мг, макрогол 8000 – 0.33 мг, титана диоксид – 0.25 мг, краситель железа оксид желтый – 0.25 мг).

10 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.
10 шт. – блистеры (9) – пачки картонные.

☆ЭУТИРОКС® (EUTHYROX)

LEVOTHYROXINE SODIUM

зарегистрировано и произведено
MERCK KGaA (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки белого цвета, круглые, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "EM+дозировка".

	1 таб.
левотироксин натрия	25 мкг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.00 мг, желатин – 5.00 мг, кроскармеллоза натрия – 3.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг, лактозы моногидрат – 65.975 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "EM+дозировка".

	1 таб.
левотироксин натрия	50 мкг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.00 мг, желатин – 5.00 мг, кроскармеллоза натрия – 3.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг, лактозы моногидрат – 65.95 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "EM+дозировка".

	1 таб.
левотироксин натрия	75 мкг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.00 мг, желатин – 5.00 мг, кроскармеллоза натрия – 3.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг, лактозы моногидрат – 65.925 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "EM+дозировка".

	1 таб.
левотироксин натрия	88 мкг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.00 мг, желатин – 5.00 мг, кроскармеллоза натрия – 3.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг, лактозы моногидрат – 65.912 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "EM+дозировка".

	1 таб.
левотироксин натрия	100 мкг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.00 мг, желатин – 5.00 мг, кроскармеллоза натрия – 3.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг, лактозы моногидрат – 65.90 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "EM+дозировка".

	1 таб.
левотироксин натрия	112 мкг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.00 мг, желатин – 5.00 мг, кроскармеллоза натрия – 3.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг, лактозы моногидрат – 65.888 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "EM+дозировка".

	1 таб.
левотироксин натрия	125 мкг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.00 мг, желатин – 5.00 мг, кроскармеллоза натрия – 3.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг, лактозы моногидрат – 65.875 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "EM+дозировка".

	1 таб.
левотироксин натрия	137 мкг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.00 мг, желатин – 5.00 мг, кроскармеллоза натрия – 3.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг, лактозы моногидрат – 65.863 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Таблетки белого цвета, круглые, плоские с двух сторон, с фаской. На обеих сторонах таблетки находится разделительная риска, на одной стороне таблетки – гравировка "EM+дозировка".

	1 таб.
левотироксин натрия	150 мкг

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 25.00 мг, желатин – 5.00 мг, кроскармеллоза натрия – 3.50 мг, магния стеарат – 0.50 мг, лактозы моногидрат – 65.85 мг.

25 шт. – блистеры (2) – пачки картонные.
25 шт. – блистеры (4) – пачки картонные.

Эутирокс® 25 мкг
Левотироксин натрия 25 мкг
Таблетки 25 мкг
Для приема внутрь
Условия хранения: в защищенном от света месте
при температуре не выше 25 °C
Хранить в недоступном для детей месте
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Отпускается по рецепту
Рег. уд. №: П N015039/01
NYCOMED
Мерк КГаА, Германия

Эутирокс® 50 мкг
Левотироксин натрия 50 мкг
Таблетки 50 мкг
Для приема внутрь
Условия хранения: в защищенном от света месте
при температуре не выше 25 °C
Хранить в недоступном для детей месте
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Отпускается по рецепту
Рег. уд. №: П N015039/01
NYCOMED
Мерк КГаА, Германия

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат гормонов щитовидной железы. Синтетический левовращающий изомер тироксина. После частичного превращения в трийодтиронин (в печени и почках) и перехода в клетки организма,

Эутирокс® 75 мкг
Левотироксин натрия 75 мкг
Таблетки 75 мкг
Для приема внутрь
Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С
Хранить в недоступном для детей месте
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Отпускается по рецепту
Рег. уд. №: П N015039/01
Мерк КГаА, Германия
NYCOMED

Эутирокс® 88 мкг
Левотироксин натрия 88 мкг
Таблетки 88 мкг
Для приема внутрь
Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С
Хранить в недоступном для детей месте
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Отпускается по рецепту
Рег. уд. №: ЛП-000910
Мерк КГаА, Германия
NYCOMED

Эутирокс® 100 мкг
Левотироксин натрия 100 мкг
Таблетки 100 мкг
Для приема внутрь
Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С
Хранить в недоступном для детей месте
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Отпускается по рецепту
Рег. уд. №: П N015039/01
Мерк КГаА, Германия
NYCOMED

Эутирокс® 112 мкг
Левотироксин натрия 112 мкг
Таблетки 112 мкг
Для приема внутрь
Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С
Хранить в недоступном для детей месте
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Отпускается по рецепту
Рег. уд. №: ЛП-000910
Мерк КГаА, Германия
NYCOMED

оказывает влияние на развитие и рост тканей, на обмен веществ. В малых дозах обладает анаболическим действием на белковый и жировой обмен. В средних дозах стимулирует рост и развитие, повышает потребность тканей в кислороде, стимулирует метаболизм белков, жиров и углеводов, повышает функциональную активность сердечно-сосудистой системы и ЦНС. В больших дозах угнетает выработку тиреотропин-рилизинг гормона гипоталамуса и тиреотропного гормона гипофиза.

Эутирокс® 125 мкг
Левотироксин натрия 125 мкг
Таблетки 125 мкг
Для приема внутрь
Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С
Хранить в недоступном для детей месте
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Отпускается по рецепту
Рег. уд. №: П N015039/01
Мерк КГаА, Германия
NYCOMED

Эутирокс® 137 мкг
Левотироксин натрия 137 мкг
Таблетки 137 мкг
Для приема внутрь
Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С
Хранить в недоступном для детей месте
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Отпускается по рецепту
Рег. уд. №: ЛП-000910
Мерк КГаА, Германия
NYCOMED

Эутирокс® 150 мкг
Левотироксин натрия 150 мкг
Таблетки 150 мкг
Для приема внутрь
Условия хранения: в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С
Хранить в недоступном для детей месте
Перед применением проконсультируйтесь с врачом
Отпускается по рецепту
Рег. уд. №: П N015039/01
Мерк КГаА, Германия
NYCOMED

Терапевтический эффект наблюдается через 7-12 дней, в течение этого же времени сохраняется действие после отмены препарата. Клинический эффект при гипотиреозе проявляется через 3-5 сут. Диффузный зоб уменьшается или исчезает в течение 3-6 мес.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

При приеме внутрь левотироксин натрия всасывается преимущественно в верхнем отделе тонкой кишки. Всасывается до 80% принятой дозы препарата. Прием пищи снижает всасываемость левотироксина натрия.

C_{max} в сыворотке крови достигается примерно через 5-6 ч после приема внутрь.

Более 99% всосавшегося препарата связывается с белками сыворотки (тироксин-связывающим глобулином, тироксин-связывающим преальбумином и альбумином).

Метаболизм и выведение

В различных тканях происходит монодейодирование примерно 80% левотироксина с образованием трийодтиронина (T_3) и неактивных продуктов. Тиреоидные гормоны метаболизируются главным образом в печени, почках, головном мозге и в мышцах. Небольшое количество препарата подвергается дезаминированию и декарбоксилированию, а также конъюгированию с серной и глюкуроновой кислотами (в печени). Метаболиты выводятся почками и через кишечник.

$T_{1/2}$ составляет 6-7 дней.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

При тиреотоксикозе $T_{1/2}$ укорачивается до 3-4 сут, а при гипотиреозе удлиняется до 9-10 сут.

ПОКАЗАНИЯ

- гипотиреоз;
- эутиреоидный зоб;
- в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы;
- рак щитовидной железы (после оперативного лечения);
- диффузный токсический зоб после достижения эутиреоидного состояния тиреостатиками (в качестве комбинированной терапии или монотерапии);
- в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний.

Эутирокс® в суточной дозе принимают внутрь утром натощак, по крайней мере, за 30 мин до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (половина стакана воды) и не разжевывая.

При проведении *заместительной терапии при гипотиреозе* у **пациентов в возрасте до 55 лет** при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний Эутирокс® назначают в суточной дозе 1.6-1.8 мкг/кг массы тела; у **пациентов в возрасте старше 55 лет** или при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях – 0.9 мкг/кг массы тела.

При *заместительной терапии при гипотиреозе* начальная доза для **пациентов в возрасте до 55 лет (при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний)** составляет для женщин 75-100 мкг/сут, для мужчин – 100-150 мкг/сут. Для **пациентов старше 55 лет или при сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваниях** начальная доза составляет 25 мкг/сут; увеличивать дозу следует на 25 мкг с интервалом 2 мес до нормализации уровня ТТГ в крови; при появлении или ухудшении симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо провести коррекцию терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

При *тяжелом длительно существующем гипотиреозе* лечение следует начинать с особой осторожностью с малых доз – 12.5 мкг/сут. Дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12.5 мкг/сут каждые 2 недели – и чаще определяют уровень ТТГ в крови.

При *лечении врожденного гипотиреоза* у **детей** дозы препарата зависят от возраста.

Возраст	Суточная доза левотироксина (мкг)	Доза левотироксина в расчете на массу тела (мкг/кг)
0-6 мес	25-50	10-15
6-12 мес	50-75	6-8
1-5 лет	75-100	5-6
6-12 лет	100-150	4-5
старше 12 лет	100-200	2-3

Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу препарата Эутирокс® дают в 1 прием за 30 мин до первого кормления. Таблетку растворяют в воде до тонкой взвеси непосредственно перед приемом препарата.

При *лечении эутиреоидного зоба* назначают 75-200 мкг/сут.

Для *профилактики рецидива после хирургического лечения эутиреоидного зоба* – 75-200 мкг/сут.

В *комплексной терапии тиреотоксикоза* – 50-100 мкг/сут.

Для *супрессивной терапии рака щитовидной железы* – 150-300 мкг/сут.

При *проведении теста тиреоидной супрессии* используют следующую схему дозирования препарата:

Дозы препарата Эутирокс®			
за 4 недели до теста	за 3 недели до теста	за 2 недели до теста	за 1 неделю до теста
75 мкг/сут	75 мкг/сут	150-200 мкг/сут	150-200 мкг/сут

При гипотиреозе Эутирокс® принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе Эутирокс® используют в комплексной терапии с тиреостатиками после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяется индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При правильном применении препарата Эутирокс® под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются.

При повышенной чувствительности к препарату могут наблюдаться аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная индивидуальная чувствительность к препарату;
- нелеченый тиреотоксикоз;
- нелеченая гипофизарная недостаточность;
- нелеченая надпочечниковая недостаточность;
- применение при беременности в комбинации с антитиреоидными средствами.

Не следует начинать лечение при остром инфаркте миокарда, остром миокардите, остром панкардите.

Не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции (в связи с наличием в составе препарата лактозы).

С *осторожностью* следует назначать препарат при ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии, при сахарном диабете, при тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период грудного вскармливания терапия препаратом, назначенным по поводу гипотиреоза, должна продолжаться. При беременности может потребоваться увеличение дозы препарата из-за повышения уровня содержания тироксин-связывающего глобулина.

Нет данных о возникновении тератогенных и фетотоксичных эффектов при применении препарата в рекомендуемых терапевтических дозах. Применение препарата при беременности в чрезмерно высоких дозах может негативно влиять на плод и постнатальное развитие.

Применение при беременности препарата в комбинации с тиреостатиками противопоказано, т.к. прием левотироксина натрия может потребовать увеличения доз тиреостатиков. Поскольку тиреостатики, в отличие от левотироксина натрия, могут проникать через плацентарный барьер, то у плода может развиться гипотиреоз.

В период грудного вскармливания препарат следует принимать строго в рекомендуемых дозах под наблюдением врача. При применении препарата в рекомендуемых терапевтических дозах концентрация тиреоидного гормона, секретируемого с грудным молоком, недостаточна для того, чтобы вызвать гипертиреоз и подавление секреции ТТГ у ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала заместительной терапии гормонами щитовидной железы или до выполнения теста тиреоидной супрессии необходимо исключить или провести лечение следующих заболеваний или патологических состояний: острой коронарной недостаточности, стенокардии, атеросклероза, артериальной гипертензии, недостаточности гипофиза или надпочечниковой недостаточности. Также до начала терапии гормонами щитовидной железы следует исключить или провести лечение функциональной автономии щитовидной железы.

Необходимо исключить возможность возникновения даже незначительного лекарственно-обусловленного гипертиреоза у пациентов с коронарной недостаточностью, сердечной недостаточностью или тахиаритмиями. Поэтому в этих случаях необходим регулярный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов.

До проведения заместительной терапии гормонами щитовидной железы необходимо выяснить этиологию вторичного гипотиреоза. При необходимости следует начать заместительную терапию с целью компенсации надпочечниковой недостаточности.

При подозрении на развитие функциональной автономии щитовидной железы до начала терапии рекомендуется выполнение ТРГ-теста или супрессивной сцинтиграфии.

У женщин в постменопаузе с диагностированным гипотиреозом и имеющих повышенный риск остеопороза, необходимо исключить наличие превышающих физиологические концентраций левотироксина натрия в сыворотке. В этом случае рекомендован тщательный мониторинг функции щитовидной железы.

Применение левотироксина натрия не рекомендуется при наличии метаболических нарушений, сопровождающихся гипертиреозом. Исключением является применение во время терапии гипертиреоза антитиреоидными препаратами.

С момента начала терапии левотироксином натрия в случае перехода с одного препарата на другой рекомендуется скорректировать дозу в зависимости от клинического ответа пациента на терапию и результатов лабораторного исследования.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Тем не менее, т.к. левотироксин натрия идентичен природному тиреоидному гормону, влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не ожидается.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке препарата наблюдаются значительное увеличение скорости обмена веществ. Клинические признаки гипертиреоза могут возникнуть в случае передозировки, если превышен индивидуальный порог переносимости левотироксина натрия, или если доза препарата с момента начала терапии повышается слишком быстро.

Симптомы, характерные для гипертиреоза: нарушение ритма сердца, тахикардия, ощущение сердцебиения, стенокардия, головная боль, мышечная слабость и мышечные судороги, гиперемия (особенно кожи лица), лихорадка, рвота, нарушение менструального цикла, доброкачественная внутричерепная гипертензия, тремор, беспокойство, бессонница, повышенная потливость, снижение массы тела, диарея. Были зарегистрированы случаи внезапной остановки сердечной деятельности у пациентов, которые принимали чрезмерно высокие дозы левотироксина натрия в течение многих лет. У предрасположенных пациентов отмечались отдельные случаи возникновения судорог при превышении индивидуального порога переносимости.

Лечение: в зависимости от выраженности симптомов показано уменьшение суточной дозы препарата, перерыв в лечении на несколько дней, назначение бета-адреноблокаторов. При применении препарата в предельно высоких дозах может быть назначен плазмаферез. После исчезновения побочных эффектов лечение следует начинать с осторожностью с более низкой дозы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение трициклических антидепрессантов с левотироксином натрия может привести к усилению действия антидепрессантов.

Левотироксин натрия снижает действие сердечных гликозидов.

При одновременном применении колестирамин и колестипол (ионообменные смолы), а также алюминия гидроксид уменьшают плазменную концентрацию левотироксина натрия за счет торможения всасывания его в кишечнике. В связи с этим левотироксин натрия необходимо применять за 4-5 ч до приема указанных препаратов.

При одновременном применении с анаболическими стероидами, аспарагиназой, тамоксифеном возможно фармакокинетическое взаимодействие на уровне связывания с белками плазмы.

Ингибиторы протеазы (например, ритонавир, индинавир, лопинавир) могут оказывать влияние на эффективность левотироксина натрия. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов. При необходимости следует скорректировать дозу левотироксина натрия.

Фенитоин может оказывать влияние на эффективность левотироксина натрия вследствие вытеснения левотироксина натрия из связи с белками плазмы, что может привести к повышению концентрации свободного T_4 и T_3. С другой стороны, фенитоин повышает интенсивность метаболизма левотироксина натрия в печени. Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации тиреоидных гормонов.

Левотироксин натрия может способствовать снижению эффективности гипогликемических препаратов. Поэтому необходим частый мониторинг концентрации глюкозы в крови с момента начала заместительной терапии гормоном щитовидной железы. При необходимости дозу гипогликемического препарата следует скорректировать.

Левотироксин натрия может усиливать эффект антикоагулянтов (производные кумарина) путем вытеснения их из связи с белками плазмы, что может повысить риск развития кровотечения, например, кровоизлияния в ЦНС или желудочно-кишечного кровотечения, особенно у пациентов пожилого возраста. Поэтому необходим регулярный мониторинг параметров коагуляции как в начале, так и в ходе сочетанной терапии указанными препаратами. При необходимости дозу антикоагулянта следует скорректировать.

Салицилаты, дикумарол, фуросемид в высоких дозах (250 мг), клофибрат и другие препараты могут вытеснять левотироксин натрия из связи с белками плазмы, что приводит к повышению концентрации фракции свободного T_4.

Севеламер может уменьшать всасывание левотироксина натрия. Ингибиторы тирозинкиназы (например, иматиниб, сунитиниб) могут снижать эффективность левотироксина натрия. Поэтому в начале или в конце курса сопутствующей терапии указанными препаратами рекомендуется мониторинг изменения функции щитовидной железы у пациентов. При необходимости дозу левотироксина натрия корректируют.

Алюминийсодержащие лекарственные препараты (антациды, сукральфат), железосодержащие лекарственные препараты, карбонат кальция в литературе описаны как потенциально снижающие эффективность левотироксина натрия. Поэтому прием левотироксина натрия рекомендуется осуществлять, по меньшей мере, за 2 ч до применения таких лекарственных препаратов.

Соматропин при одновременном применении с левотироксином натрия может ускорить закрытие эпифизарных зон роста.

Пропилтиоурацил, ГКС, бета-симпатолитики, йодсодержащие контрастные препараты, амиодарон ингибируют периферическое превращение T_4 в T_3. Ввиду высокого содержания йода, применение амиодарона может сопровождаться развитием как гипертиреоза, так и гипотиреоза. Особое внимание следует уделять узловому зобу с возможным развитием нераспознанной функциональной автономии.

Сертралин, хлорохин/прогуанил снижают эффективность левотироксина натрия и повышают уровень ТТГ в сыворотке.

Лекарственные препараты, способствующие индукции печеночных ферментов (например, барбитураты, карбамазепин) могут способствовать печеночному клиренсу левотироксина натрия.

У женщин, применяющих эстрогенсодержащие контрацептивы, или у женщин в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию, может возрастать потребность в левотироксине натрия.

Употребление соесодержащих продуктов может способствовать снижению всасывания в кишечнике левотироксина натрия. Поэтому может потребоваться коррекция дозы, особенно в начале или после прекращения употребления продуктов, содержащих сою.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

ООО "Никомед Дистрибъюшн Сентэ"
119048 Москва, Усачева ул. 2, стр. 1
Бизнес-центр "Фьюжн Парк"
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 937-33-05

ЭУФОРБИУМ КОМПОЗИТУМ® НАЗЕНТРОПФЕН С (EUPHORBIUM COMPOSITUM NASENTROPFEN S®)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

✧ ***Спрей назальный гомеопатический*** в виде прозрачной или слабоопалесцирующей, бесцветной или светло-желтой жидкости без запаха.

	100 г
Euphorbium (эуфорбиум) D4	1 г
Pulsatilla pratensis (Pulsatilla) (пульсатилла пратензис (пульсатилла)) D2	1 г
Luffa operculata (люффа оперкулята) D2	1 г
Hydrargyrum biiodatum (Mercurius bijodatus) (гидраргирум бийодатум (меркуриус бийодатус)) D8	1 г
Mucosa nasalis suis (мукоза назалис суис) D8	1 г
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис калькареум) D10	1 г
Argentum nitricum (аргентум нитрикум) D10	1 г
Sinusitis-Nosode (синуситис-Нозоде) D13	1 г

Вспомогательные вещества: раствор бензалкония хлорида – 0.02 г, натрия хлорид 0.8292 г, натрия дигидрофосфата дигидрат – 0.0628 г, натрия гидрофосфата дигидрат – 0.02 г, вода очищенная – 91.068 г.

20 мл – флаконы темного стекла с дозатором-распылителем (1) – пачки картонные.

Указатель
кодов АТХ
см. Раздел Ж (красные страницы)

ЭХИНАЦЕЯ КОМПОЗИТУМ СН (ECHINACEA COMPOSITUM SN)

зарегистрировано и произведено
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Раствор для в/м введения гомеопатический бесцветный, прозрачный, без запаха.

	1 амп.
Echinacea (эхинацея) D3	22 мкл
Aconitum napellus (Aconitum) (аконитум напеллюс (аконитум)) D3	22 мкл
Sanguinaria canadensis (Sanguinaria) (сангвинария канаденсис (сангвинария)) D4	22 мкл
Sulfur (сульфур) D8	22 мкл
Baptisia tinctoria (Baptisia) (баптизия тинктория (баптизия)) D4	22 мкл
Lachesis mutus (Lachesis) (ляхезис мутус (ляхезис)) D10	22 мкл
Bryonia cretica (Bryonia) (бриония кретика (бриония)) D6	22 мкл
Eupatorium perfoliatum (эупаториум перфолиатум) D6	22 мкл
Pulsatilla pratensis (Pulsatilla) (пульсатилла пратенсис (пульсатилла)) D8	22 мкл
Hydrargyrum bichloratum (Mercurius sublimatus corrosivus) (гидраргирум бихлоратум (меркуриус сублиматус коррозивус)) D8	22 мкл
Thuja occidentalis (Thuja) (туя окциденталис (туя)) D8	22 мкл
Phosphorus (фосфорус) D8	22 мкл
Cortisonum aceticum (кортизонум ацетикум) D13	22 мкл
Streptococcus haemolyticus-Nosode (стрептококкус гемолитикус-нозод) D18	22 мкл
Staphylococcus-Nosode (Staphylococcinum) (стафилококкус-нозод (стафилококцинум)) D18	22 мкл
Phytolacca americana (Phytolacca) (фитолакка американа (фитолакка)) D6	22 мкл
Zincum metallicum (цинкум металликум) D10	22 мкл
Gelsemium sempervirens (Gelsemium) (гельземиум семпервиренс (гельземиум)) D6	22 мкл
Hepar sulfuris (Hepar sulfuris calcareum) (гепар сульфурис (гепар сульфурис калькареум)) D10	22 мкл
Toxicodendron quercifolium (Rhus toxicodendron) (токсикодендрон кверцифолиум (рус токсикодендрон)) D4	22 мкл
Arnica montana (Arnica) (арника монтана (арника)) D4	22 мкл
Acidum arsenicosum (Arsenicum album) (ацидум арсеникозум (арсеникум альбум)) D8	22 мкл
Argentum nitricum (аргентум нитрикум) D8	22 мкл
Euphorbium (эуфорбиум) D8	22 мкл

Вспомогательные вещества: натрия хлорид (для установления изотонии), вода д/и.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (1) – пачки картонные.

2.2 мл (2.2 г) – ампулы бесцветного стекла (5) – упаковки ячейковые контурные пластиковые (20) – пачки картонные.

Я

⭐ЯКВИНУС (JAQUINUS)

TOFACITINIB

зарегистрировано и произведено
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
(Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "JKI 5" – на другой; ядро таблетки белого или почти белого цвета.

	1 таб.
тофацитиниба цитрат	8.078 мг,
что соответствует содержанию тофацитиниба	5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 122.615 мг, лактозы моногидрат – 61.307 мг, кроскармеллоза натрия – 6 мг, магния стеарат – 2 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай белый – 6 мг (гипромеллоза – 2.4 мг, титана диоксид – 1.5 мг, лактозы моногидрат – 1.26 мг, макрогол – 0.48 мг, триацетин – 0.36 мг).

14 шт. – блистеры из алюминиевой фольги (4) – пачки картонные.

Яквинус 5 мг
таблетки покрытые
пленочной оболочкой
Тофацитиниб
56 таблеток

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный иммунодепрессант. Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ тофацитиниб ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 и в меньшей степени – тирозин-киназу-2. В тех клетках, где янус-киназы передают сигнал парами, тофацитиниб предпочтительно ингибирует передачу сигнала гетеродимерных рецепторов, связанных с янус-киназой-3 и/или янус-киназой-1, обладая функциональной селективностью в отношении рецепторов, которые передают сигналы через пары янус-киназы-2. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4,-7,-9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН-γ. При более высокой экспозиции препарата ингибирование передачи сигнала янус-киназы-2 приводит к ингибированию передачи сигнала эритропоэтина.

Фармакодинамические эффекты

Лечение препаратом Яквинус сопровождается дозозависимым снижением циркулирующих натуральных киллеров CD16/56+. Расчетное максимальное снижение достигается по прошествии около 8-10 недель после начала терапии. Описанные изменения обычно разрешаются спустя 2-6 недель после окончания терапии. Лечение препаратом Яквинус сопровождалось дозозависимым повышением количества В-клеток. Изменения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и их субпопуляций были незначительными и непостоянными. Клиническое значение этих изменений неизвестно. Изменение общего сывороточного уровня IgG, M и A на протяжении 6-месячного периода лечения пациентов с ревматоидным артритом было небольшим, независимым от дозы и сходным с таковым при применении плацебо.

После лечения препаратом Яквинус пациентов с ревматоидным артритом отмечалось быстрое снижение сывороточного С-реактивного белка (С-РБ), что сохранялось на протяжении всего периода лечения. Изменения уровня С-РБ, отмеченные при лечении препаратом Яквинус, не проходили в течение 2 недель после отмены терапии, что свидетельствует о большей продолжительности фармакодинамической активности по сравнению с периодом полувыведения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание и распределение

Профиль фармакокинетики тофацитиниба характеризуется быстрым всасыванием (C_{max} достигается в течение 0.5-1 ч), быстрым выведением ($T_{1/2}$ около 3 ч) и пропорциональным дозе увеличением системной экспозиции. C_{ss} достигается в течение 24-48 ч с незначительным накоплением после приема 2 раза/сут.

Тофацитиниб хорошо всасывается, его биодоступность составляет 74%. Применение тофацитиниба с пищей, богатой жирами, не сопровождалось изменениями AUC, тогда как C_{max} в плазме крови снижается на 32%. В клинических исследованиях тофацитиниб применяли вне зависимости от приема пищи.

Связывание тофацитиниба с белками плазмы крови составляет приблизительно 40%. Тофацитиниб преимущественно связывается с альбумином и не связывается с α_1-кислым гликопротеином. В равной степени распределяется между эритроцитами и плазмой крови.

Метаболизм и выведение

Выведение тофацитиниба примерно на 70% осуществляется посредством метаболизма в печени и на 30% – экскрецией почками в виде неизмененного тофацитиниба. Метаболизм тофацитиниба преимущественно опосредуется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2C19. В исследовании меченного радиоактивным изотопом тофацитиниба, более 65% от общей циркулирующей радиоактивности приходилось на неизмененный тофацитиниб, а остальные 35% – на 8 метаболитов (каждый – менее 8% от общей радиоактивности). Фармакологическая активность связана с неметаболизированным тофацитинибом.

Фармакокинетика у пациентов с ревматоидным артритом

Было установлено, что у пациентов с ревматоидным артритом AUC тофацитиниба при минимальной и максимальной массе тела (40 и 140 кг) оказались сходными с таковой у пациентов массой тела 70 кг.

У пожилых пациентов в возрасте 80 лет показатель AUC оказался менее чем на 5% выше по сравнению с пациентами в возрасте 55 лет.

У женщин AUC тофацитиниба на 7% ниже по сравнению с мужчинами.

Полученные данные также показали отсутствие существенных различий (<5%) AUC тофацитиниба у пациентов европеоидной, негроидной и азиатской расы.

Отмечена почти линейная взаимосвязь между массой тела и V_d, что приводит к достижению более высокой C_{max} и более низкой C_{min} в плазме крови у пациентов с меньшей массой тела. Однако это различие не рассматривается как клинически значимое. Межиндивидуальная вариабельность (% коэффициент вариабельности) показателя AUC для тофацитиниба составляет около 27%.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек показатели AUC оказались выше на 37%, 43% и 123%, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности вклад диализа в общий клиренс тофацитиниба относительно небольшой.

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени показатели AUC на 3% и 65% превышали аналогичные показатели у здоровых добровольцев. Пациенты с тяжелым нарушением функции печени не изучались.

Исследований фармакокинетики, безопасности и эффективности тофацитиниба у детей не проводили.

ПОКАЗАНИЯ

- умеренный или тяжелый активный ревматоидный артрит у взрослых с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь вне зависимости от приема пищи.

Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП.

Рекомендованная доза составляет 5 мг 2 раза/сут. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг 2 раза/сут, в зависимости от клинического ответа на терапию.

Коррекция дозы в связи с лабораторными отклонениями

Может потребоваться коррекция дозы или прекращение терапии в случае развития дозозависимых отклонений лабораторных показателей, включая нейтропению и анемию (таблицы 1 и 2).

Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) менее 1000/мкл и/или с уровнем гемоглобина менее 90 г/л.

Таблица 1. Коррекция дозы при нейтропении

Низкий уровень АЧН	
Лабораторное значение (клеток/мкл)	**Рекомендации**
АЧН > 1000	Доза остается на прежнем уровне.
АЧН 500-1000	При стойком снижении в этом диапазоне, следует снизить дозу или отменить прием. При увеличении АЧН более 1000 клеток/мкл возможно возобновление терапии в дозе 5 мг 2 раза/сут; в дальнейшем в зависимости от клинического ответа можно увеличить дозу до 10 мг 2 раза/сут.
АЧН <500 (подтверждено при повторной оценке)	Отменить терапию.

Таблица 2. Коррекция дозы при анемии

Низкий уровень гемоглобина	
Лабораторное значение (г/л)	**Рекомендации**
≥ 90 и снижение менее, чем на 20 г/л	Доза остается на прежнем уровне.
< 80 или снижение на 20 г/л и более (подтверждено при повторной оценке)	Следует прекратить применение препарата Яквинус до нормализации уровня гемоглобина.

Особые категории пациентов

Пациентам с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести не требуется коррекция дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут.

Не следует применять Яквинус у **пациентов с тяжелым нарушением функции печени**. Доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут у **пациентов с умеренным нарушением функции печени**.

У **пациентов пожилого возраста 65 лет и старше** коррекция дозы не требуется.

У пациентов, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут.

У пациентов, получающих один или несколько сопутствующих препаратов, способных умеренно ингибировать изофермент CYP3A4 и активно ингибировать изофермент CYP2C19 (например, флуконазол), доза препарата Яквинус не должна превышать 5 мг 2 раза/сут.

Одновременное применение препарата Яквинус и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 может приводить к снижению или утрате клинической эффективности.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом, были серьезные инфекции.

Самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемых клинических исследований (с развитием более чем у 2% пациентов, получавших монотерапию препаратом Яквинус или его комбинацию с БПВП), включали инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, назофарингит и диарею.

Отмена терапии в связи с любой нежелательной реакцией на протяжении двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, потребовалась в 6.8% случаев для пациентов из группы препарата Яквинус и 3.7% для пациентов из группы плацебо.

Самыми частыми нежелательными реакциями, которые привели к отмене препарата Яквинус, были инфекции. Самые частые инфекции, приводящие к отмене терапии, включали опоясывающий герпес и пневмонию.

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%), нет сведений (невозможно определить на основе имеющихся данных).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Инфекции и паразитарные инвазии: очень часто – назофарингит; часто – пневмония, опоясывающий герпес, бронхит, грипп, синусит, инфекции мочевыводящих путей, фарингит; нечастое – сепсис, бактериальная пневмония, пневмококковая пневмония, пиелонефрит, воспаление подкожной жировой клетчатки, вирусный гастроэнтерит, вирусная инфекция, простой герпес; редко – туберкулез ЦНС, энцефалит, некротизирующий фасциит, криптококковый менингит, диссеминированный туберкулез, уросепсис, пневмония, вызванная Pneumocystis jirovеci, стафилококковая бактериемия, туберкулез, бактериальный артрит, атипичная инфекция, вызванная микобактериями, инфекция, вызванная комплексом Mycobacterium avium, цитомегаловирусная инфекция, бактериемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, рвота, гастрит, диарея, тошнота, диспепсия; нечасто – стеатоз печени.

Со стороны обмена веществ: часто – гиперлипидемия, дислипидемия; нечасто – дегидратация.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, бессонница; нечасто – парестезия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в мышцах и костях, артралгии; нечасто – тендинит, отек суставов, мышечное напряжение.

Со стороны системы гемостаза: часто – лейкопения, анемия; нечасто – нейтропения.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка, кашель; нечасто – застойные явления в придаточных пазухах носа.

Со стороны кожных покровов: часто – сыпь; нечасто – эритема, кожный зуд.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): нечасто – рак кожи, не связанный с меланомой.

Лабораторные и инструментальные показатели: часто – повышение активности ферментов печени, КФК, повышение концентрации ЛПНП, холестерина крови (в клинических исследованиях впервые отмечались после первого месяца терапии и в дальнейшем оставались стабильными), повышение массы тела; нечасто – повышение активности трансаминаз, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение концентрации ГГТП, нарушение функциональных проб печени.

Прочие: часто – лихорадка, утомляемость, периферические отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тяжелое нарушение функции печени;
- инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции);
- КК менее 40 мл/мин;
- одновременное применение живых вакцин;
- следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы ФНО, антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции;
- тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные;
- беременность (безопасность и эффективность не исследовались);
- период грудного вскармливания;
- детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата.

С осторожностью:

- при повышенном риске перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе);
- у пациентов пожилого возраста в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус у беременных женщин не проводились.

Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить грудное вскармливание в период терапии препаратом Яквинус.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Серьезные инфекции

У пациентов с ревматоидным артритом, получающих иммуномодуляторы, включая биологические препараты и Яквинус, отмечены серьезные, а иногда и смертельные инфекции, вызванные бактериальными, микобактериальными, грибковыми, вирусными или иными оппортунистическими возбудителями. Самые частые серьезные инфекции, отмеченные при применении препарата Яквинус, включают пневмонию, воспаление подкожной клетчатки, опоясывающий герпес и инфекцию мочевых путей. Из числа оппортунистических инфекций при применении препарата Яквинус отмечены случаи развития туберкулеза и других микобактериальных инфекций, криптококкоза, кандидоза пищевода, опоясывающего лишая с поражением различных дерматомов, цитомегаловирусной инфекции, а также ВК-вирусной инфекции. У некоторых пациентов отмечали диссеминированные, заболевания, чаще всего при одновременном применении иммуномодуляторов – метотрексата или кортикостероидов, которые сами по себе и в дополнение к основному заболеванию ревматоидному артриту могут предрасполагать к развитию инфекций. Также возможно развитие и иных серьезных инфекций, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях (например, гистоплазмоза, кокцидиоидомикоза и листериоза).

Яквинус не следует применять у пациентов с активной инфекцией, включая локальные инфекции. Перед применением препарата Яквинус следует оценить соотношение риск/польза от терапии у пациентов с хронической или рецидивирующей инфекцией, после контакта с больным туберкулезом наличием тяжелой или оппортунистической инфекции в анамнезе, у пациентов, которые жили или недавно посетили эндемичные районы по туберкулезу или микозам, а также у пациентов с предрасположенностью к развитию инфекции. Пациенты подлежат внимательному наблюдению на предмет развития признаков и симптомов инфекции во время и после терапии препаратом Яквинус. Яквинус следует временно отменить, если у пациента развилась серьезная инфекция, оппортунистическая инфекция или сепсис. При развитии новой инфекции на фоне применения препарата Яквинус пациент подлежит быстрому и полному диагностическому обследованию по аналогии с пациентом, страдающим иммунодефицитом. Показано назначение соответствующей антибактериальной терапии, а также тщательное динамическое наблюдение.

Поскольку пожилые пациенты обычно характеризуются более высокой частотой развития инфекций, в подобных случаях также следует соблюдать осторожность.

Туберкулез

Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции.

Перед началом терапии препаратом Яквинус у пациентов с латентным или активным туберкулезом в анамнезе, при отсутствии подтверждения адекватного курса противотуберкулезной терапии, а также у пациентов с отрицательным результатом исследования на латентный туберкулез, но наличием факторов риска туберкулезной инфекции, следует провести соответствующую противотуберкулезную терапию. При принятии решения относительно необходимости проведения противотуберкулезной терапии у каждого конкретного пациента рекомендуется проконсультироваться с фтизиатром.

Пациенты подлежат тщательному наблюдению на предмет развития признаков туберкулеза, включая пациентов с отрицательным результатом теста на латентный туберкулез до начала терапии.

Частота развития туберкулеза при применении препарата Яквинус в рамках мировой программы клинической разработки составила 0.1-0.2%. Пациенты с латентным туберкулезом перед началом терапии препаратом Яквинус подлежат стандартной антимикобактериальной терапии.

Реактивация вирусных инфекций

Реактивация вирусных инфекций описана при применении терапии БПВП. Случаи реактивации вируса герпеса (например, опоясывающего герпеса) также описаны в клинических исследованиях препарата Яквинус. Влияние препарата Яквинус на реактивацию хронического вирусного гепатита неизвестно. Пациентов с положительным результатом тестирования на гепатиты В и С исключили из клинических исследований. Перед началом терапии препаратом Яквинус следует провести скрининг на предмет наличия вирусного гепатита.

Злокачественные и лимфопролиферативные заболевания (за исключением рака кожи, не относящегося к меланоме)

Существует возможность, что Яквинус влияет на защиту организма от злокачественных новообразований. Влияние терапии препаратом Яквинус на развитие и течение злокачественных новообразований неизвестно, однако в клинических исследованиях данного препарата регистрировали случаи развития злокачественных новообразований.

Рак кожи, не относящийся к меланоме (РКНМ)

Сообщалось о случаях развития РКНМ у пациентов, получающих терапию тофацитинибом. Рекомендуется проводить периодическое обследование кожи у пациентов с повышенным риском развития рака кожи.

Случаи перфорации органов ЖКТ

В клинических исследованиях пациентов с ревматоидным артритом описаны случаи перфорации органов ЖКТ, хотя роль ингибирования янус-киназы при этих явлениях неизвестна. Такие случаи в основном были описаны как перфорация дивертикула, перитонит, абсцесс и аппендицит. Все пациенты, у которых развилась перфорация органов ЖКТ, получали сопутствующую терапию НПВС и/или ГКС. Относительный вклад сопутствующей терапии и применения препарата Яквинус при развитии перфорации органов ЖКТ неизвестен.

Яквинус следует с осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации органов ЖКТ (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе). Пациенты с новыми симптомами со стороны органов ЖКТ подлежат немедленному обследованию для раннего выявления перфорации органов ЖКТ.

Лабораторные показатели

Нейтрофилы: лечение препаратом Яквинус сопровождалось увеличением частоты развития нейтропении (< 2000/мкл) по сравнению с плацебо. Лечение препаратом Яквинус пациентов с низкой концентрацией нейтрофилов (АЧП менее 1000 /мкл) не рекомендуется. У пациентов со стойким снижением АЧН до 500-1000/мкл следует снизить дозу препарата Яквинус или прекратить лечение до достижения концентрации АЧН более 1000 клеток/мкл. У пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее 500 /мкл лечение не рекомендуется. Уровень нейтрофилов следует контролировать после 4-8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца.

Гемоглобин: не рекомендуется начинать терапию препаратом Яквинус у пациентов с низким уровнем гемоглобина (менее 90 г/л). Лечение препаратом Яквинус следует прекратить у пациентов с уровнем гемоглобина менее 80 г/л, либо при снижении уровня гемоглобина на 20 г/л и более на фоне лечения. Гемоглобин следует контролировать на начальном этапе терапии, после 4-8 недель терапии, а затем каждые 3 месяца.

Липиды: лечение препаратом Яквинус сопровождается повышением уровня липидов крови – общего холестерина, холестерина ЛПНП, а также холестерина ЛПВП. Максимальный эффект обычно отмечался в течение 6 недель. Оценку липидных параметров следует выполнять по прошествии около 4-8 недель после начала терапии. Применение статинов у пациентов с повышенной концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП на фоне терапии препаратом Яквинус позволяет достичь исходных показателей.

Вакцинация

Информация по ответу на вакцинацию или вторичной трансмиссии инфекции при введении живых вакцин пациентам, получающим Яквинус, до настоящего времени отсутствует. Не рекомендуется вводить живые вакцины одновременно с препаратом Яквинус. Рекомендуется, чтобы до начала применения препарата Яквинус все пациенты выполнили необходимую иммунизацию в соответствии с современными рекомендациями по вакцинации.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях препарат Яквинус не изучали у пациентов с исходным КК < 40 мл/мин.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования влияния препарата Яквинус на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводились.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Опыт передозировки при применении препарата Яквинус отсутствует. Лечение – симптоматическое и поддерживающее. В случае передозировки рекомендуется контроль состояния пациента на предмет развития признаков и симптомов нежелательных реакций. При развитии нежелательных реакций, следует назначить соответствующую терапию. Специфического антидота не существует.

Данные по фармакокинетике у здоровых добровольцев, получавших однократные дозы до 100 мг, свидетельствуют, что около 95% от введенной дозы выводится в течение 24 ч.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие, влияющее на применение препарата Яквинус

Поскольку тофацитиниб метаболизируется под действием изофермента CYP3A4, весьма вероятно взаимодействие с препаратами, которые ингибируют или индуцируют данный изофермент. При одновременном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазолом), а также при одновременном применении с одним или несколькими умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными ингибиторами изофермента CYP2C19 (например, флуконазолом) экспозиция тофацитиниба увеличивается. Одновременное применение кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) и однократной дозы тофацитиниба повышает AUC и C_{max} тофацитиниба на 103% и 16% соответственно. Одновременное применение флуконазола (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, а также мощного ингибитора изофермента CYP2C19) увеличивает AUC и C_{max} тофацитиниба на 79% и 27% соответственно.

При одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) экспозиция тофацитиниба уменьшается. Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора изофермента CYP3A4) снижает AUC и C_{max} тофацитиниба на 84% и 74% соответственно.

Вероятность влияния ингибиторов изофермента CYP2C19 или P-гликопротеина на фармакокинетику тофацитиниба мала.

Одновременное применение такролимуса (слабого ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 21% и снижает C_{max} тофацитиниба на 9%. Одновременное применение циклоспорина (умеренного ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC тофацитиниба на 73% и снижает C_{max} тофацитиниба на 17%. Одновременное многократное применение тофацитиниба и мощных иммунодепрессантов у пациентов с ревматоидным артритом не изучалось.

Одновременное применение с метотрексатом (15-25 мг метотрексата 1 раз в неделю) не оказывает влияния на фармакокинетику тофацитиниба.

Взаимодействие, при котором Яквинус влияет на фармакокинетику других препаратов

Исследования in vitro показали, что тофацитиниб в концентрациях, даже более чем в 150 раз превышающих C_{ss}^{max}, которая достигается при применении в рекомендуемых терапевтических дозах, существенно не ингибирует и не индуцирует активность основных препаратов, метаболизирующихся изоферментами CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Данные результаты были подтверждены исследованиями in vitro лекарственного взаимодействия, которые показали отсутствие изменений фармакокинетики мидазолама, высокоселективного субстрата изофермента CYP3A4, при одновременном применении с тофацитинибом. Данные in vitro показали, что способность тофацитиниба в терапевтических концентрациях ингибировать такие переносчики как P-гликопротеин, органические анионные или катионные переносчики очень низка.

Одновременное применение с тофацитинибом не оказывало влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов, левоноргестрела и этинилэстрадиола у здоровых женщин.

Одновременное применение тофацитиниба с метотрексатом в дозе 15-25 мг 1 раз/нед. снижало показатели AUC и C_{max} метотрексата на 10% и 13% соответственно. Данные изменения фармакокинетики метотрексата не требовали коррекции дозы, либо подбора индивидуальных доз метотрексата.

У пациентов с ревматоидным артритом клиренс тофацитиниба с течением времени не изменялся. Это свидетельствует о том, что тофацитиниб не влияет на активность изоферментов CYP у пациентов с ревматоидным артритом. Таким образом, маловероятно, что одновременное применение субстратов изоферментов CYP с тофацитинибом приведет к клинически значимому увеличению их метаболизма у пациентов с ревматоидным артритом.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 2 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Пфайзер ООО
123317 Москва, Пресненская наб. 10
Бизнес-Центр "Башня на Набережной" (Блок С)
Тел.: (495) 287-50-00; Факс: (495) 287-53-00

ЯРИНА® (YARINA)

ETHINYLESTRADIOL, DROSPIRENONE

зарегистрировано
BAYER PHARMA AG (Германия)
произведено
SCHERING GmbH & Co. Produktions KG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с одной стороны гравировка в виде букв "DO" в шестиугольнике.

	1 таб.
этинилэстрадиол	30 мкг
дроспиренон	3 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48.17 мг, крахмал кукурузный – 14.4 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 9.6 мг, повидон K25 – 4 мг, магния стеарат – 800 мкг.

Состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1.0112 мг, макрогол 6000 – 202.4 мкг, тальк (магния гидросиликат) – 202.4 мкг, титана диоксид (E171) – 55605 мкг, железа (II) оксид (E172) – 27.5 мкг.

21 шт. – блистеры (1) – пачки картонные.
21 шт. – блистеры (3) – пачки картонные.

Ярина
Ярина®
BAYER

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат.

Контрацептивный эффект Ярины осуществляется посредством взаимодополняющих механизмов, к наиболее важным из которых относятся подавление овуляции и повышение вязкости цервикальной слизи.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, менструальный цикл становится более регулярным, реже наблюдаются болезненные менструации, уменьшается интенсивность кровотечения, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Кроме того, есть данные о том, что снижается риск развития рака эндометрия и рака яичников.

Дроспиренон, содержащийся в Ярине, обладает антиминералокортикоидным действием и способен предупреждать увеличение массы тела и появление других симптомов (например, отеков), связанных с вызываемой гормонами задержкой жидкости. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению симптомов акне (угрей), жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого женским организмом. Это следует учитывать при выборе контрацептива, особенно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с угревой сыпью (акне) и себореей.

При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дроспиренон

Всасывание

После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ. После однократного приема препарата C_{max} дроспиренона в плазме достигается через 1-2 ч и составляет 37 нг/мл. Биодоступность колеблется от 76% до 85%. Прием пищи не влияет на биодоступность.

Распределение

После приема внутрь наблюдается двухфазное снижение концентрации дроспиренона в сыворотке.

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПГ) или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Индуцированное эстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона с белками плазмы.

Во время циклового лечения C_{ss}^{max} дроспиренона достигается во второй половине цикла.

Дальнейшее увеличение концентрации отмечается приблизительно через 1-6 циклов приема препарата, последующего увеличения концентрации не наблюдается.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон полностью метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, которые образуются без участия изоферментов системы цитохрома P450.

Выведение

Выводится в виде метаболитов с калом и мочой в соотношении примерно 1.2-1.4. $T_{1/2}$ метаболитов составляет примерно 40 ч.

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема препарата внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ.

C_{max} в плазме достигается через 1-2 ч и составляет 54-100 пг/мл. Этинилэстрадиол подвергается эффекту "первого прохождения" через печень, в результате этого его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем 45%.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови (с альбумином) – около 98%.

Этинилэстрадиол индуцирует синтез ГСПГ.

Уменьшение концентрации этинилэстрадиола в сыворотке крови носит двухфазный характер.

C_{ss} устанавливается в течение второй половины первого цикла приема препарата.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в слизистой оболочке тонкой кишки и в печени. Основной путь метаболизма – ароматическое гидроксилирование.

Выведение

Этинилэстрадиол выводится в виде метаболитов с мочой и желчью в соотношении примерно 4:6. $T_{1/2}$ метаболитов около 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

– контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таб./сут непрерывно в течение 21 дня. Прием таблеток из следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого обычно развивается менструальноподобное кровотечение (кровотечение отмены). Как правило, оно начинается на 2-3 день после приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки.

Начало приема препарата Ярина®

При отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце прием Ярины начинается в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5-й день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

При переходе с других комбинированных пероральных контрацептивов, вагинального кольца или контрацептивного пластыря предпочтительно начать прием Ярины на следующий день после приема последней активной таблетки из предыдущей упаковки, но, ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней неактивной таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). Прием Ярины следует начинать в день удаления вагинального кольца или пластыря, но не позднее дня, когда должно быть введено новое кольцо или наклеен новый пластырь.

При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены ("мини-пили", инъекционные формы, имплант), или с высвобождающего гестаген внутриматочного контрацептива (Мирена®). Можно перейти с "мини-пили" на Ярину в любой день (без перерыва), с импланта или внутриматочного контрацептива с гестагеном – в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

После аборта в I триместре беременности. Можно начать прием препарата немедленно – в день аборта. При соблюдении этого условия женщина не нуждается в дополнительной контрацепции.

После родов или аборта во II триместре беременности. Начинать прием препарата следует не ранее 21-28 дня после родов (при отсутствии грудного вскармливания) или аборта во II триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема Ярины должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме препарата составило *менее 12 ч*, контрацептивная защита не снижается. Женщина должна принять таблетку как можно скорее, следующая таблетка принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме препарата составило *более 12 ч*, контрацептивная защита снижается. Чем больше таблеток пропущено, и чем ближе пропуск к 7-дневному перерыву в приеме таблеток, тем больше вероятность наступления беременности.

При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

1. Прием препарата никогда не должен быть прерван, более чем на 7 дней.

2. 7 дней непрерывного приема таблеток требуются для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции.

Соответственно, могут быть даны следующие советы, если опоздание в приеме таблеток превышает 12 ч (интервал с момента приема последней таблетки – более 36 ч).

Первая неделя приема препарата

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже, если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половое сношение имело место в течение недели перед пропуском таблетки, необходимо учитывать вероятность наступления беременности.

Вторая неделя приема препарата

Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже, если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. При условии, что женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

Третья неделя приема препарата

Риск беременности повышается из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток. Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов. При этом если в течение 7 дней, предшествующих первой пропущенной таблетке, все таблетки принимались правильно, нет необходимости использовать дополнительные контрацептивные методы.

1. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только женщина вспомнит об этом (даже, если для этого нужно принять две таблетки одновременно). Следующие таблетки принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Следующую упаковку следует начать сразу же без перерыва. Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончится вторая упаковка, но могут отмечаться мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема таблеток.

2. Можно прервать прием таблеток из текущей упаковки, начав, таким образом, 7-дневный перерыв (включая и день пропуска таблеток), а затем начать прием таблеток из новой упаковки.

Если женщина пропустила прием таблеток, и затем во время перерыва в приеме у нее нет кровотечения отмены, необходимо исключить беременность.

Рекомендации в случае рвоты и диареи

В случае рвоты или диареи в период до 4 ч после приема таблеток, всасывание может быть не полным и должны быть приняты дополнительные меры предохранения от нежеланной беременности. В таких случаях следует ориентироваться на вышеизложенные рекомендации при пропуске таблеток.

Изменение дня начала менструального цикла

Для того, чтобы отложить начало менструации, необходимо продолжить дальнейший прием таблеток из новой упаковки Ярины без 7-дневного перерыва. Таблетки из новой упаковки могут приниматься так долго, как это необходимо, в том числе до тех пор, пока упаковка не закончится. На фоне приема препарата из второй упаковки возможны мажущие кровянистые выделения из влагалища или прорывные маточные кровотечения. Возобновить прием Ярины из очередной упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва. Для того чтобы перенести день начала менструации на другой день недели, женщине следует сократить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько она хочет. Чем короче интервал, тем выше риск, что у нее не будет кровотечения отмены, и в дальнейшем будут наблюдаться мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема второй упаковки (так же как в случае, когда она хотела бы отсрочить начало менструации).

Дополнительная информация для особых категорий пациентов

Детям и подросткам препарат Ярина® показан только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной группы пациентов.

После наступления менопаузы препарат Ярина® не показан.

Препарат Ярина® противопоказан **женщинам с тяжелыми заболеваниями печени** до тех пор, пока показатели функции печени не нормализуются.

Препарат Ярина® противопоказан **женщинам с тяжелой почечной недостаточностью или с острой почечной недостаточностью.**

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов у женщин наблюдались нежелательные эффекты, которые классифицировали следующим образом: часто (≥1/100), иногда (≥1/1000, но <1/100), редко (<1/1000).

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, боль в животе; иногда – рвота, диарея.

Со стороны половой системы: часто – нагрубание, болезненность молочных желез; иногда – гипертрофия молочных желез; редко – выделения из влагалища, выделения из молочных желез.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, снижение настроения, перепады настроения; иногда – снижение либидо, мигрень; редко – усиление либидо.

Со стороны органа зрения: редко – непереносимость контактных линз (неприятные ощущения при их ношении).

Со стороны обмена веществ: часто – увеличение массы тела; иногда – задержка жидкости в организме; редко – снижение массы тела.

Дерматологические реакции: иногда – сыпь, крапивница; редко – узловатая эритема, многоформная эритема.

Прочие: аллергические реакции.

Как и при приеме других комбинированных пероральных контрацептивов в редких случаях возможно развитие тромбозов и тромбоэмболий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- тромбозы (венозные и артериальные) в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения);
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные нарушения мозгового кровообращения, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза (в т.ч. осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия, серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией, курение в возрасте старше 35 лет);
- панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб);
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- тяжелая и/или острая почечная недостаточность;
- выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- вагинальное кровотечение неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- лактация (грудное вскармливание);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Если какие-либо из перечисленных выше заболеваний или состояний развиваются впервые на фоне приема препарата, то его следует немедленно отменить.

С *осторожностью*

Следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии (курение, ожирение, дислипопротеинемия, артериальная гипертензия, мигрень, пороки клапанов сердца, длительная иммобилизация, серьезные хирургические вмешательства, обширная травма, наследственная предрасположенность к тромбозу /тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников/);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения (сахарный диабет, СКВ, гемолитический уремический синдром, болезнь Крона, НЯК, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен);

- наследственный ангионевротический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха, холестаз, заболевания желчного пузыря, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденхема);
- послеродовый период.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат не назначается при беременности и в период кормления грудью.

Если беременность выявляется во время приема Ярины, препарат следует сразу же отменить. Однако обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, получавших половые гормоны до беременности, или тератогенного действия, когда половые гормоны принимались по неосторожности в ранние сроки беременности.

В то же время, данные о результатах приема препарата Ярина® при беременности ограничены, что не позволяет сделать какие-либо выводы о негативном влиянии препарата на беременность, здоровье новорожденного и плода. В настоящее время какие-либо значимые эпидемиологические данные отсутствуют.

Прием комбинированных пероральных контрацептивов может уменьшать количество грудного молока и изменять его состав, поэтому их использование не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых стероидов и/или их метаболитов может выводиться с молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом или возобновлением применения препарата Ярина® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное общемедицинское (включая измерение АД, ЧСС, определение индекса массы тела) и гинекологическое обследование, включая исследование молочных желез и цитологическое исследование соскоба с шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. Объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально. Обычно контрольные обследования следует проводить не реже 1 раза в год.

Женщина должна быть информирована о том, что Ярина® не предохраняет от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем.

Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, то следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения комбинированных пероральных контрацептивов в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата. При утяжелении, усилении или при первом проявлении факторов риска может потребоваться отмена препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением комбинированных пероральных контрацептивов и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные заболевания) при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального использования пероральных контрацептивов или возобновления использования одного и того же или разных комбинированных пероральных контрацептивов (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Общий риск ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (<50 мкг этинилэстрадиола), в 2-3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают комбинированные пероральные контрацептивы, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах. ВТЭ может привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен, или эмболия легочной артерии, может произойти при использовании любых комбинированных пероральных контрацептивов.

Крайне редко при использовании комбинированных пероральных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением комбинированных пероральных контрацептивов отсутствует. Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) включают: односторонний отек нижней конечности или вдоль вены на ноге, боль или дискомфорт в ноге только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной ноге, покраснение или изменение окраски кожных покровов на ноге.

Симптомы тромбоэмболии легочной тромбоэмболии (ТЭЛА) следующие: затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как симптомы других более или менее тяжелых событий (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, руки или ноги, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, острый живот.

Симптомы инфаркта миокарда включают: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может привести к летальному исходу.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);
- при ожирении (ИМТ более 30 кг/м^2);
- при наличии семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема комбинированных пероральных контрацептивов;
- при длительной иммобилизации, серьезном хирургическом вмешательстве, любой операции на ногах или обширной травмы. В этих ситуациях желательно прекратить использование комбинированных пероральных контрацептивов (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять прием в течение 2 недель после окончания иммобилизации;
- при дислипопротеинемии;
- при артериальной гипертензии;
- при мигрени;
- при заболеваниях клапанов сердца;
- при фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии остается спорным. Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитическом уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидноклеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения комбинированных пероральных контрацептивов (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этих препаратов.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, относятся: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, недостаток антитромбина III, дефицит белка С, дефицит белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, антикоагулянт волчанки).

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (< 50 мкг этинилэстрадиола).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки, является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении комбинированных пероральных контрацептивов. Однако связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана. Сохраняются противоречия относительно того, в какой степени эти данные связаны со скринингом на предмет патологии шейки матки или с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы в настоящее время (относительный риск 1.24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Взаимосвязь между развитием рака молочной железы и приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть также следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы. У женщин, когда-либо использовавших комбинированные пероральные контрацептивы, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких – злокачественных опухолей печени, которые в отдельных случаях приводили к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению. В случае появлении сильных болей в области живота, увеличения печени или признаков внутрибрюшного кровотечения это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в сыворотке крови у больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Существует теоретический риск развития гиперкалиемии у больных с нарушением почечной функции и изначальным содержанием калия на уровне ВГН или на фоне приема лекарственных средств, приводящих к задержке калия в организме.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличием этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Несмотря на то, что небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы, клинически значимая артериальная гипертензия отмечалась редко. Тем не менее, если во время приема комбинированных пероральных контрацептивов развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить эти препараты и начать лечение артериальной гипертензии.

Прием комбинированных пероральных контрацептивов может быть продолжен, если с помощью антигипертензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как при беременности, так и при приеме комбинированных пероральных контрацептивов, но их связь с приемом комбинированных пероральных контрацептивов не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; СКВ; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и НЯК на фоне применения комбинированных пероральных контрацептивов.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

При острых или хронических нарушениях функции печени может потребоваться отмена препарата до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые при беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема комбинированных пероральных контрацептивов.

Хотя комбинированные пероральные контрацептивы могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, применяющих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (<50 мкг этинилэстрадиола). Тем не менее, женщинам с сахарным диабетом необходим тщательный контроль во время приема препарата.

При применении препарата возможно развитие хлоазмы, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема комбинированных пероральных контрацептивов должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Эффективность комбинированных пероральных контрацептивных препаратов может быть снижена при пропуске таблеток, рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Влияние на менструальный цикл

На фоне приема комбинированных пероральных контрацептивов могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровотечения (мажущие кровянистые выделения или прорывные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценку любых нерегулярных кровотечений следует проводить только после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение отмены. Если прием комбинированных пероральных контрацептивов проводился в соответствии с указаниям, то беременность маловероятна. Тем не менее, если до этого прием комбинированных пероральных контрацептивов проводился нерегулярно или, если отсутствуют подряд два кровотечения отмены, то до продолжения приема препарата необходимо исключить беременность.

Влияние на показатели лабораторных тестов

Прием комбинированных пероральных контрацептивов может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, уровень транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры коагуляции и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не выявлено.

Результаты экспериментальных исследований

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований с целью изучения токсичности при многократном приеме препарата, а также гепатотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует учитывать, что половые стероиды могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О серьезных нарушениях при передозировке не сообщалось. На основании суммарного опыта применения комбинированных оральных контрацептивов *симптомы*, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения из влагалища или метроррагия.

Лечение: проводят симптоматическую терапию. Специфического антидота нет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами может привести к прорывным кровотечениям и/или снижению контрацептивной надежности. Женщины, принимающие эти препараты, должны временно использовать барьерные методы контрацепции дополнительно к препарату Ярина®, или выбрать другой метод контрацепции.

В литературе сообщалось о следующих типах взаимодействия.

Влияние на печеночный метаболизм

Применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов, что в свою очередь может привести к прорывным кровотечениям или снижению надежности контрацепции. К таким лекарственным средствам относятся фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, возможно также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой.

Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невирапин) и их комбинации также потенциально могут влиять на печеночный метаболизм.

Влияние на кишечно-печеночную циркуляцию

По данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную циркуляцию эстрогенов, тем самым, понижая концентрацию этинилэстрадиола. Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Во время приема антибиотиков (таких как пенициллины и тетрациклины) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если в течение этих 7 дней барьерного метода контрацепции заканчиваются таблетки в текущей упаковке, то следует начать прием таблеток из следующей упаковки Ярины без обычного перерыва в приеме таблеток.

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому маловероятно влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона.

Пероральные комбинированные контрацептивы могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях.

На основании исследований взаимодействия in vitro, а также исследовании in vivo на женщинах-добровольцах, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве маркеров, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных субстанций маловероятен.

Имеется теоретическая возможность повышения сывороточного уровня калия у женщин, получающих Ярину одновременно с другими препаратами, которые могут увеличивать сывороточный уровень калия. К этим препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II, некоторые противовоспалительные препараты, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между сывороточной концентрацией калия в сравнении с плацебо.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

☆ЯРИНА® ПЛЮС (YARINA PLUS)

ETHINYLESTRADIOL, DROSPIRENONE, LEVOMEFOLATE CALCIUM

зарегистрировано и произведено
BAYER PHARMA AG (Германия)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОСТАВ И УПАКОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (активные комбинированные) оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне с тиснением "Y+" в правильном шестиугольнике (21 шт. в блистере).

	1 таб.
этинилэстрадиол (микронизированный, в форме бетадекс клатрата)	30 мкг
дроспиренон (микронизированный)	3 мг
кальция левомефолат (микронизированный)	451 мкг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 45.319 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 24.8 мг, кроскармеллоза натрия – 3.2 мг, гипролоза (5 cP) – 1.6 мг, магния стеарат – 1.6 мг.

Состав оболочки: лак оранжевый – 2 мг или (альтернативно): гипромеллоза (5 cP) – 1.0112 мг, макрогол 6000 – 202.4 мкг, тальк – 202.4 мкг, титана диоксид – 527.1 мкг, краситель железа оксид желтый – 44.6 мкг, краситель железа оксид красный – 12.3 мкг.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой (вспомогательные витаминные) светло-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, на одной стороне с тиснением "M+" в правильном шестиугольнике (7 шт. в блистере).

	1 таб.
кальция левомефолат (микронизированный)	451 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 48.349 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 24.8 мг, кроскармеллоза натрия – 3.2 мг, гипролоза (5 cP) – 1.6 мг, магния стеарат – 1.6 мг.

Состав оболочки: лак светло-оранжевый – 2 мг или (альтернативно): гипромеллоза (5 cP) – 1.0112 мг, макрогол 6000 – 202.4 мкг, тальк – 202.4 мкг, титана диоксид – 572.3 мкг, краситель железа оксид желтый – 8.9 мкг, краситель железа оксид красный – 2.8 мкг.

28 шт. – блистеры (1) в комплекте с блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема – пачки картонные.

28 шт. – блистеры (3) в комплекте с блоком самоклеящихся наклеек для оформления календаря приема – пачки картонные.

Ярина Плюс
BAYER
Таблетки покрытые пленочной оболочкой
28 таблеток покрытых пленочной оболочкой
Для приема внутрь

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ярина® Плюс – низкодозированный монофазный пероральный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, включающий активные таблетки и вспомогательные витаминные таблетки, содержащие кальция левомефолат.

Контрацептивный эффект препарата Ярина® Плюс в основном осуществляется за счет подавления овуляции и повышения вязкости цервикальной слизи.

У женщин, принимающих комбинированные пероральные контрацептивы (КПК), цикл становится более регулярным, уменьшаются болезненность, интенсивность и продолжительность менструальноподобных кровотечений, в результате чего снижается риск железодефицитной анемии. Имеются также данные о снижении риска рака эндометрия и яичников.

Дроспиренон, содержащийся в препарате Ярина® Плюс, обладает антиминералокортикоидным действием и способствует предупреждению гормонозависимой задержки жидкости, что может проявляться в снижении массы тела и уменьшении вероятности появления периферических отеков. Дроспиренон также обладает антиандрогенной активностью и способствует уменьшению акне (угрей), жирности кожи и волос. Такой эффект дроспиренона подобен действию естественного прогестерона, вырабатываемого в женском организме. Это следует учитывать при выборе контрацептива, особенно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости, а также женщинам с акне и себореей. При правильном применении индекс Перля (показатель, отражающий число беременностей у 100 женщин, применяющих контрацептив в течение года) составляет менее 1. При пропуске таблеток или неправильном применении индекс Перля может возрастать.

Кислотная форма кальция левомефолата, по своей структуре идентична естественному L-5-метилтетрагидрофолату (L-5-метил-ТГФ), основной фолатной форме содержащейся в пище. Средняя концентрация в плазме крови людей, не употребляющих пищу, обогащенную фолиевой кислотой, составляет около 15 нмоль/л. Левомефолат, в отличие от фолиевой кислоты, является биологически активной формой фолата. Благодаря этому он усваивается лучше, чем фолиевая кислота. Левомефолат показан для удовлетворения повышенной потребности и обеспечения необходимого содержания фолатов в организме женщины во время беременности и в период кормления грудью. Введение кальция левомефолата в состав перорального контрацептивного препарата снижает риск развития дефекта нервной трубки плода, если женщина забеременеет неожиданно, сразу же после прекращения применения контрацепции (или, в очень редких случаях, при применении пероральной контрацепции).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дроспиренон

Всасывание

После приема внутрь дроспиренон быстро и почти полностью абсорбируется. После однократного приема внутрь C_{max} дроспиренона в плазме крови, равная 37 нг/мл, достигается через 1-2 ч. Биодоступность колеблется от 76 до 85%. По сравнению с приемом дроспиренона натощак, прием пищи не влияет на его биодоступность.

Распределение

Дроспиренон связывается с сывороточным альбумином и не связывается с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), или кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ). Лишь 3-5% от общей концентрации вещества в сыворотке присутствует в качестве свободного гормона. Индуцированное этинилэстрадиолом повышение ГСПГ не влияет на связывание дроспиренона белками плазмы крови. Средний кажущийся V_d составляет 3.7±4.2 л/кг.

Концентрация ГСПГ не оказывает влияния на показатели фармакокинетики дроспиренона. При ежедневном применении препарата внутрь концентрация дроспиренона в плазме крови повышается в 2-3 раза, равновесное состояние достигается во второй половине циклового лечения.

Метаболизм

После приема внутрь дроспиренон экстенсивно метаболизируется. Большинство метаболитов в плазме представлены кислотными формами дроспиренона, которые образуются без вовлечения системы цитохрома P450. По данным изучения in vitro в минимальной степени в метаболизме дроспиренона участвует изофермент 3А4 цитохрома P450. При одновременном применении с этинилэстрадиолом не установлено взаимодействия.

Выведение

Клиренс дроспиренона составляет 1.2-1.5 мл/мин/кг. Концентрация дроспиренона в плазме крови снижается в 2 фазы. $T_{1/2}$ дроспиренона во второй фазе около 31 ч. В неизменном виде дроспиренон не экскретируется. Его метаболиты выводятся через ЖКТ и почки в соотношении примерно 1.2:1.4. $T_{1/2}$ метаболитов – около 1.7 дней.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Концентрация дроспиренона в плазме крови при достижении равновесного состояния была сопоставима у женщин с легким нарушением функции почек (КК 50-80 мл/мин) и у женщин с сохранной функцией почек (КК более 80 мл/мин). Тем не менее, у женщин с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин) средняя концентрация дроспиренона в плазме крови была на 37% выше, чем у пациенток с сохранной функцией почек. Не отмечено изменения концентрации калия в плазме крови при применении дроспиренона.

У женщин с умеренным нарушением функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) AUC сопоставима с соответствующим показателем у здоровых женщин с близкими значениями C_{max} в фазы абсорбции и распределения. $T_{1/2}$ дроспиренона у больных с умеренным нарушением функции печени оказался в 1.8 раз выше, чем у здоровых добровольцев с сохранной функцией печени.

У больных с умеренным нарушением функции печени отмечено снижение клиренса дроспиренона около 50% по сравнению с женщинами с сохранной функцией печени, при этом не отмечено различий в концентрации калия в плазме крови в изучаемых группах. Не отмечено изменений концентрации калия даже в случае сочетания факторов, предрасполагающих к его повышению (сопутствующий сахарный диабет или лечение спиронолактоном). Переносимость дроспиренона у женщин с легким и умеренным нарушением функции печени хорошая (класс В по шкале Чайлд-Пью).

Этинилэстрадиол

Всасывание

После приема внутрь этинилэстрадиол быстро и полностью абсорбируется. C_{max} – около 54-100 пг/мл, достигается в течение 1-2 ч. Препарат подвергается пресистемному метаболизму в печени, его биодоступность при приеме внутрь составляет в среднем около 45% при высокой межиндивидуальной вариабельности – от 20 до 65%. Одновременный прием пищи в отдельных случаях сопровождается снижением биодоступности этинилэстрадиола на 25%.

Распределение

Этинилэстрадиол обладает неспецифическим, но прочным связыванием с альбумином плазмы крови (около 98%) и индуцирует повышение концентрации в плазме ГСПГ. Предполагаемый V_d составляет около 2.8-8.6 л/кг.

Равновесное состояние достигается во второй половине курса лечения, когда концентрация этинилэстрадиола в плазме крови повышается на 40-110% по сравнению с применением разовой дозы.

Метаболизм

Этинилэстрадиол подвергается пресистемной конъюгации в печени и в слизистой тонкой кишки. Основной путь метаболизма этинилэстрадиола – ароматическое гидроксилирование с образованием многочисленных метаболитов, которые находятся как в связанном (с глюкуронидами и сульфатом), так и несвязанном состоянии. Скорость выведения этинилэстрадиола – около 2.3-7 мл/мин/кг.

Выведение

Этинилэстрадиол выводится только в виде метаболитов почками и через ЖКТ в соотношении 4:6. $T_{1/2}$ этинилэстрадиола составляет около 24 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Изучалось влияние этнической принадлежности на параметры фармакокинетики в исследованиях при однократном и многократном дозировании дроспиренона и этинилэстрадиола у здоровых женщин европеоидной расы, а также у японок. Не установлено влияния этнической принадлежности на параметры фармакокинетики дроспиренона и этинилэстрадиола.

Кальция левомефолат

Всасывание

После приема внутрь кальция левомефолат быстро абсорбируется и включается в пул фолатов организма. После однократного приема внутрь 451 мкг кальция левомефолата через 0.5-1.5 ч C_{max} становится на 50 нмоль/л выше исходной концентрации.

Распределение

Фармакокинетика фолатов имеет двухфазный характер: определяются пул фолатов с быстрым и с медленным метаболизмом. Пул с быстрым метаболизмом, вероятно, представляют вновь поступившие в организм фолаты, что согласуется с $T_{1/2}$ кальция левомефолата, который составляет около 4-5 ч после его однократного приема внутрь в дозе 451 мкг. Пул с медленным метаболизмом отражает превращение полиглутамата фолата, $T_{1/2}$ которого составляет около 100 дней. Поступающие извне фолаты и фолаты, проходящие кишечно-печеночный цикл, обеспечивают поддержание постоянной концентрации L-5-метил-ТГФ в организме.

L-5-метил-ТГФ представляет основную форму существования фолатов в организме, в которой они доставляются к периферическим тканям для участия в клеточном фолатном метаболизме.

Равновесное состояние L-5-метил-ТГФ в плазме крови после приема внутрь 451 мкг кальция левомефолата достигается через 8-16 недель и зависит от его исходной концентрации. В эритроцитах C_{ss} достигается в более поздние сроки из-за продолжительности жизни эритроцитов, которая составляет около 120 дней.

Метаболизм

L-5-метил-ТГФ представляет основную фолатную транспортируемую форму в плазме крови. При сравнении 451 мкг кальция левомефолата и 400 мкг фолиевой кислоты, были установлены сходные механизмы метаболизма и для других значимых фолатов. Коферменты фолатов вовлечены в 3 основные сопряженные цикла метаболизма в цитоплазме клеток. Эти циклы необходимы для синтеза тимидина и пуринов, предшественников ДНК и РНК кислот, а также для синтеза метионина из гомоцистеина и превращения серина в глицин.

Выведение

L-5-метил-ТГФ выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов, а также через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

- контрацепция, предназначенная, в первую очередь, для женщин с симптомами гормонозависимой задержки жидкости в организме;
- контрацепция и лечение умеренной формы акне (acne vulgaris);
- контрацепция у женщин с дефицитом фолатов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таб./сут непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема предыдущей.

Прием препарата Ярина® Плюс начинают в 1-й день менструального цикла (т.е. в 1-й день менструального кровотечения).

В случае *рвоты или диареи* в период до 4 ч после приема таблеток, всасывание может быть неполным, и должны быть приняты дополнительные меры предохранения от нежелательной беременности.

Эффективность и безопасность препарата Ярина® Плюс в качестве контрацептивного средства изучены у **женщин репродуктивного возраста**. Предполагается, что эффективность и безопасность препарата в постпубертатном **возрасте до 18 лет** аналогичны таковым у женщин после 18 лет. Применение препарата до наступления менархе не показано.

Препарат Ярина® Плюс не применяется после менопаузы.

Препарат противопоказан к применению у женщин с **тяжелыми нарушениями функции печени**.

Препарат противопоказан к применению у **женщин с тяжелыми нарушениями функции почек и при острой почечной недостаточности.**

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные о частоте возникновения побочных реакций, о которых сообщалось в ходе клинических исследований препарата Ярина® с участием 2614 пациенток, приведены ниже. Побочные реакции, описанные для Ярины, также можно отнести и к препарату Ярина® Плюс (разница состоит только в наличии кальция левомефолата, который является стабилизированной солью естественных фолатов, содержащихся в пище). В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения, побочные реакции представлены в порядке уменьшения их тяжести. По частоте они разделяются на частые (≥1/100 и <1/10), нечастые (≥1/1000 и <1/100) и редкие (≥1/10 000 и <1/1000). Для дополнительных побочных реакций, выявленных только в процессе постмаркетинговых исследований, и для которых оценку частоты возникновения провести не представлялось возможным, указано "частота неизвестна".

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, мигрень.

Психические расстройства: часто – подавленное настроение; нечасто – изменение либидо; частота неизвестна – перепады настроения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – повышение АД, снижение АД; редко – тромбоэмболия.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхиальная астма.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота; нечасто – рвота; частота неизвестна – боли в животе, диарея.

Со стороны кожи: нечасто – акне, экзема, зуд; частота неизвестна – сыпь, крапивница, узловатая эритема, многоформная эритема.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – непереносимость контактных линз.

Со стороны органа слуха: гипоакузия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто – боль в молочных железах (включая нагрубание молочных желез), бели (включая вагинальные выделения), вагинальный кандидоз, нарушение менструального цикла, ациклические кровотечения (ациклические кровотечения обычно уменьшаются при длительном применении препарата); нечасто – вагинит; редко – выделения из молочных желез; частота неизвестна – увеличение молочных желез.

Прочие: нечасто – изменение массы тела, задержка жидкости; частота неизвестна – реакции гиперчувствительности.

Нежелательные явления были классифицированы с использованием словаря MedDRA (Медицинский Словарь Регуляторной Деятельности). Синонимы или взаимосвязанные с побочными реакциями состояния не перечислены, но их также следует принимать во внимание.

Сообщалось о следующих серьезных побочных реакциях явлениях у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы:

- венозные тромбоэмболические нарушения;
- артериальные тромбоэмболические нарушения;
- цереброваскулярные нарушения;
- повышение АД;
- гиперкалиемия (у пациентов с нарушениями функции почек и уровнем калия, превышающим референсные значения перед началом назначения);
- гипертриглицеридемия;
- изменение толерантности к глюкозе или влияние на периферическую инсулинорезистентность;
- опухоли печени (доброкачественные и злокачественные);
- нарушение функциональных показателей печени;
- хлоазма;
- у женщин с наследственным ангионевротическим отеком экзогенные эстрогены могут вызвать или усилить симптомы ангионевротического отека;
- наступление или ухудшение состояний, для которых связь с использованием комбинированных пероральных контрацептивов не является неоспоримой: желтуха и /или зуд, связанные с холестазом; образование камней желчного пузыря; порфирия; системная красная волчанка; гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом; болезнь Крона; язвенный колит; рак шейки матки.

Частота диагностирования рака молочной железы у женщин, использующих пероральные контрацептивы, повышена весьма незначительно. Рак молочной железы редко наблюдается у женщин до 40 лет, превышение частоты незначительно по отношению к общему риску возникновения рака молочной железы. Причинная связь возникновения рака молочной железы с использованием комбинированных пероральных контрацептивов не установлена.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат Ярина® Плюс противопоказан при наличии какого-либо из состояний/заболеваний, перечисленных ниже. Если какие-либо из этих состояний/заболеваний развиваются впервые на фоне приема, препарат должен быть немедленно отменен.

- тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения;
- состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе;
- наличие множественных или выраженных факторов риска венозного или артериального тромбоза;
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе;
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями;
- печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб);
- тяжелая и/или острая почечная недостаточность;
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе;
- выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в т.ч. половых органов или молочных желез) или подозрение на них;
- кровотечение из влагалища неясного генеза;
- беременность или подозрение на нее;
- период кормления грудью;
- редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (из-за содержания лактозы);
- повышенная чувствительность или непереносимость любого из компонентов препарата Ярина® Плюс.

С *осторожностью*

Следует оценивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Ярина® Плюс в каждом индивидуальном случае при наличии следующих заболеваний/состояний и факторов риска:

- факторы риска развития тромбоза и тромбоэмболии: курение, ожирение, дислипопротеинемия, контролируемая артериальная гипертензия, мигрень без очаговой неврологической симптоматики, неосложненные пороки клапанов сердца, наследственная предрасположенность к тромбозу (тромбозы, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения в молодом возрасте у кого-либо из ближайших родственников);
- другие заболевания, при которых могут отмечаться нарушения периферического кровообращения: сахарный диабет без сосудистых осложнений, системная красная волчанка, гемолитико-уремический синдром, болезнь Крона и язвенный колит, серповидно-клеточная анемия, флебит поверхностных вен;
- наследственный ангионеврогический отек;
- гипертриглицеридемия;
- заболевания печени, не относящиеся к противопоказаниям;
- заболевания, впервые возникшие или усугубившиеся во время беременности или на фоне предыдущего приема половых гормонов (например, желтуха и/или зуд, связанные с холестазом, холелитиаз, отосклероз с ухудшением слуха, порфирия, герпес беременных, хорея Сиденхема);
- послеродовый период.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности. Если беременность выявляется вовремя приема препарата Ярина® Плюс, препарат следует сразу же отменить. Данные о результатах приема препарата Ярина® Плюс при беременности ограничены, и не позволяют сделать какие-либо выводы о негативном влиянии препарата на беременность, здоровье плода и новорожденного ребенка. В то же время, обширные эпидемиологические исследования не выявили повышенного риска дефектов развития у детей, рожденных женщинами, принимавшими КПК до беременности или тератогенного действия в случаях приема КПК по неосторожности в ранние сроки беременности. Конкретных эпидемиологических исследований в отношении препарата Ярина® Плюс не проводилось.

Препарат противопоказан в период кормления грудью. Прием КПК может уменьшать количества грудного молока и изменять его состав, поэтому их применение не рекомендуется до прекращения грудного вскармливания. Небольшое количество половых гормонов и/или их метаболитов может выводиться с молоком, однако не имеется подтверждения их негативного воздействия на здоровье ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Если какие-либо из состояний, заболеваний и факторов риска, указанных ниже, имеются в настоящее время, следует тщательно взвешивать потенциальный риск и ожидаемую пользу применения препарата Ярина® Плюс в каждом индивидуальном случае и обсудить его с женщиной до того, как она решит начать прием препарата данного препарата.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Результаты эпидемиологических исследований указывают на наличие взаимосвязи между применением КПК и повышением частоты развития венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболии (таких как тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения) при приеме комбинированных пероральных контрацептивов. Данные заболевания отмечаются редко.

Риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) максимален в первый год приема таких препаратов. Повышенный риск присутствует после первоначального использования комбинированных пероральных контрацептивов или возобновления использования одного и того же или разных комбинированных пероральных контрацептивов (после перерыва между приемами препарата в 4 недели и более). Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что этот повышенный риск присутствует преимущественно в течение первых 3 месяцев.

Общий риск венозной тромбоэмболии ВТЭ у пациенток, принимающих низкодозированные комбинированные пероральные контрацептивы (<50 мкг этинилэстрадиола) в 2-3 раза выше, чем у небеременных пациенток, которые не принимают КПК, тем не менее, этот риск остается более низким по сравнению с риском ВТЭ при беременности и родах.

Данные крупного проспективного исследования с участием 3 групп пациентов показывают, что у женщин с факторами риска ВТЭ или без них, использующих этинилэстрадиол/дроспиренон содержащие контрацептивы в дозировке 0.03 мг/3 мг соответственно, частота возникновения ВТЭ та же, что и при применении левоноргестрел-содержащих пероральных контрацептивов.

ВТЭ может угрожать жизни или привести к летальному исходу (в 1-2% случаев).

ВТЭ, проявляющаяся как тромбоз глубоких вен, или эмболия легочной артерии, может произойти при использовании любых комбинированных пероральных контрацептивов.

Крайне редко при использовании комбинированных пероральных контрацептивов возникает тромбоз других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных, мозговых вен и артерий или сосудов сетчатки. Единое мнение относительно связи между возникновением этих событий и применением комбинированных пероральных контрацептивов отсутствует.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ): односторонний отек нижней конечности или вдоль вены нижней конечности, боль или дискомфорт в нижней конечности только в вертикальном положении или при ходьбе, локальное повышение температуры в пораженной нижней конечности, покраснение или изменение окраски кожных покровов на нижней конечности.

Симптомы тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): затрудненное или учащенное дыхание; внезапный кашель, в т.ч. с кровохарканием; острая боль в грудной клетке, которая может усиливаться при глубоком вдохе; чувство тревоги; сильное головокружение; учащенное или нерегулярное сердцебиение. Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть истолкованы неверно как признаки других более или менее тяжелых событий (например, инфекция дыхательных путей).

Артериальная тромбоэмболия может привести к инсульту, окклюзии сосудов или инфаркту миокарда. Симптомы инсульта: внезапная слабость или потеря чувствительности лица, верхних или нижних конечностей, особенно с одной стороны тела, внезапная спутанность сознания, проблемы с речью и пониманием; внезапная одно- или двухсторонняя потеря зрения; внезапное нарушение походки, головокружение, потеря равновесия или координации движений; внезапная, тяжелая или продолжительная головная боль без видимой причины; потеря сознания или обморок с эпилептическим припадком или без него. Другие признаки окклюзии сосудов: внезапная боль, отечность и слабое посинение конечностей, острый живот.

Симптомы инфаркта миокарда: боль, дискомфорт, давление, тяжесть, чувство сжатия или распирания в груди, в руке или за грудиной; дискомфорт с иррадиацией в спину, скулу, гортань, руку, желудок; холодный пот, тошнота, рвота или головокружение, сильная слабость, тревога или одышка; учащенное или нерегулярное сердцебиение.

Артериальная тромбоэмболия может угрожать жизни или привести к летальному исходу.

Риск развития тромбоза (венозного и/или артериального) и тромбоэмболии повышается:

- с возрастом;
- у курящих (с увеличением количества сигарет или повышением возраста риск нарастает, особенно у женщин старше 35 лет);

при наличии:

- ожирения (ИМТ более 30 кг/м^2);
- семейного анамнеза (например, венозной или артериальной тромбоэмболии когда-либо у близких родственников или родителей в относительно молодом возрасте). В случае наследственной или приобретенной предрасположенности, женщина должна быть осмотрена соответствующим специалистом для решения вопроса о возможности приема препарата Ярина® Плюс;
- длительной иммобилизации, серьезного хирургического вмешательства, любой операции на нижних конечностях или обширной травмы. В этих ситуациях желательно прекратить использование препарата Ярина® Плюс (в случае планируемой операции, по крайней мере, за 4 недели до нее) и не возобновлять прием в течение 2 недель после окончания иммобилизации;
- дислипопротеинемии;

– артериальной гипертензии;
– мигрени;
– заболеваний клапанов сердца;
– фибрилляции предсердий.

Вопрос о возможной роли варикозного расширения вен и поверхностного тромбофлебита в развитии венозной тромбоэмболии остается спорным.

Следует учитывать повышенный риск развития тромбоэмболии в послеродовом периоде.

Нарушения периферического кровообращения также могут отмечаться при сахарном диабете, системной красной волчанке, гемолитическом уремическом синдроме, хронических воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит) и серповидно-клеточной анемии.

Увеличение частоты и тяжести мигрени во время применения препарата Ярина® Плюс (что может предшествовать цереброваскулярным нарушениям) может быть основанием для немедленного прекращения приема этого препарата.

К биохимическим показателям, указывающим на наследственную или приобретенную предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу относится следующее: резистентность к активированному белку С, гипергомоцистеинемия, недостаток антитромбина III, недостаток белка С, недостаток белка S, антифосфолипидные антитела (антикардиолипиновые антитела, антикоагулянт волчанки).

При оценке соотношения риска и пользы, следует учитывать, что адекватное лечение соответствующего состояния может уменьшить связанный с ним риск тромбоза. Также следует учитывать, что риск тромбозов и тромбоэмболии при беременности выше, чем при приеме низкодозированных пероральных контрацептивов (< 50 мкг этинилэстрадиола).

Опухоли

Наиболее существенным фактором риска развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция. Имеются сообщения о некотором повышении риска развития рака шейки матки при длительном применении КПК. Однако связь с приемом КПК не доказана. Обсуждается возможность взаимосвязи этих данных со скринингом заболеваний шейки матки и с особенностями полового поведения (более редкое применение барьерных методов контрацепции).

Мета-анализ 54 эпидемиологических исследований показал, что имеется несколько повышенный относительный риск развития рака молочной железы, диагностированного у женщин, принимающих КПК в настоящее время (относительный риск 1.24). Повышенный риск постепенно исчезает в течение 10 лет после прекращения приема этих препаратов. В связи с тем, что рак молочной железы отмечается редко у женщин до 40 лет, увеличение числа диагнозов рака молочной железы у женщин, принимающих КПК в настоящее время или принимавших недавно, является незначительным по отношению к общему риску этого заболевания. Его связь с приемом КПК не доказана. Наблюдаемое повышение риска может быть следствием тщательного наблюдения и более ранней диагностики рака молочной железы у женщин, применяющих КПК. У женщин, когда-либо применявших КПК, выявляются более ранние стадии рака молочной железы, чем у женщин, никогда их не применявших.

В редких случаях на фоне применения КПК наблюдалось развитие доброкачественных, а в крайне редких случаях – злокачественных новообразований печени, которые у отдельных пациенток привели к угрожающему жизни внутрибрюшному кровотечению.

При появлении сильных болей в области живота, увеличении печени или признаках внутрибрюшного кровотечения, это следует учитывать при проведении дифференциального диагноза.

Другие состояния

Клинические исследования показали отсутствие влияния дроспиренона на концентрацию калия в плазме больных с легкой и умеренной почечной недостаточностью. Тем не менее, у больных с нарушением функции почек и исходной концентрацией калия на верхней границе нормы нельзя исключить риск развития гиперкалиемии на фоне приема лекарственных средств, приводящих к задержке калия в организме.

У женщин с гипертриглицеридемией (или наличия этого состояния в семейном анамнезе) возможно повышение риска развития панкреатита во время приема КПК.

Несмотря на то, что небольшое повышение АД было описано у многих женщин, принимающих КПК, клинически значимые повышения отмечались редко. Тем не менее, если во время приема препарата Ярина® Плюс развивается стойкое, клинически значимое повышение АД, следует отменить этот препарат и начать лечение артериальной гипертензии. Прием препарата может быть продолжен, если с помощью гипотензивной терапии достигнуты нормальные значения АД.

Следующие состояния, как сообщалось, развиваются или ухудшаются как во время беременности, так и при приеме КПК, но их связь с приемом КПК не доказана: желтуха и/или зуд, связанный с холестазом; формирование камней в желчном пузыре; порфирия; системная красная волчанка: гемолитико-уремический синдром; хорея Сиденхема; герпес беременных; потеря слуха, связанная с отосклерозом. Также описаны случаи болезни Крона и язвенного колита на фоне применения КПК.

У женщин с наследственными формами ангионевротического отека экзогенные эстрогены могут вызывать или ухудшать симптомы ангионевротического отека.

Острые или хронические нарушения функции печени могут потребовать прекращения приема препарата Ярина® Плюс до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к норме. Рецидивирующая холестатическая желтуха, которая развивается впервые во время беременности или предыдущего приема половых гормонов, требует прекращения приема препарата Ярина® Плюс.

Хотя КПК могут оказывать влияние на резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе, нет необходимости изменения терапевтического режима у больных сахарным диабетом, применяющих препарат Ярина® Плюс. Тем не менее, женщины с сахарным диабетом должны тщательно наблюдаться во время приема данного препарата.

Иногда может развиться хлоазма, особенно у женщин с наличием в анамнезе хлоазмы беременных. Женщины со склонностью к хлоазме во время приема препарата Ярина® Плюс должны избегать длительного пребывания на солнце и воздействия ультрафиолетового излучения.

Фолаты могут маскировать нехватку витамина B_{12}.

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований для выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека. Тем не менее, следует помнить, что половые гормоны могут способствовать росту некоторых гормонозависимых тканей и опухолей.

Доклинические данные, полученные в ходе стандартных исследований кальция левомефолата для выявления токсичности при многократном приеме доз препарата, а также генотоксичности и токсичности для репродуктивной системы, не указывают на наличие особого риска для человека.

Лабораторные тесты

Прием препарата Ярина® Плюс может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов, включая показатели функции печени, почек, щитовидной железы, надпочечников, концентрацию транспортных белков в плазме, показатели углеводного обмена, параметры свертывания крови и фибринолиза. Изменения обычно не выходят за границы нормальных значений. Дроспиренон увеличивает активность ренина плазмы и концентрацию альдостерона, что связано с его антиминералокортикоидным эффектом.

Имеется теоретическая возможность повышения концентрации калия в плазме крови у женщин, получающих препарат Ярина® Плюс одновременно с другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в плазме крови. К этим препаратам относятся антагонисты рецепторов ангиотензина II, калийсберегающие диуретики и антагонисты альдостерона. Однако в исследованиях, оценивающих взаимодействие дроспиренона с ингибиторами АПФ или индометацином, не было выявлено достоверного различия между концентрацией калия в плазме в сравнении с плацебо.

Снижение эффективности

Эффективность препарата Ярина® Плюс может быть снижена в следующих случаях: при пропуске таблеток, при рвоте и диарее или в результате лекарственного взаимодействия.

Частота и выраженность менструальноподобных кровотечений

На фоне приема препарата Ярина® Плюс могут отмечаться нерегулярные (ациклические) кровянистые выделения и кровотечения из влагалища (мажущие кровянистые выделения или "прорывные" маточные кровотечения), особенно в течение первых месяцев применения. Поэтому оценка любых нерегулярных кровотечений должна проводиться после периода адаптации, составляющего приблизительно 3 цикла.

Если нерегулярные кровотечения повторяются или развиваются после предшествующих регулярных циклов, следует провести тщательное обследование для исключения злокачественных новообразований или беременности.

У некоторых женщин во время перерыва в приеме таблеток может не развиться кровотечение "отмены". Если препарат Ярина® Плюс принимался согласно рекомендациям, маловероятно, что женщина беременна. Тем не менее, при нерегулярном применении препарата Ярина® Плюс и отсутствии двух подряд кровотечений "отмены", прием препарата не может быть продолжен до исключения беременности.

Медицинские осмотры

Перед началом или возобновлением применения препарата необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное физикальное обследование (включая измерение АД, ЧСС, определение индекса массы тела, обследование молочных желез), гинекологическое обследование, цитологическое исследование шейки матки (тест по Папаниколау), исключить беременность. При возобновлении приема препарата Ярина® Плюс объем дополнительных исследований и частота контрольных осмотров определяется индивидуально, но не реже 1 раза в 6 месяцев.

Следует предупредить женщину, что препарат Ярина® Плюс не предохраняет от ВИЧ-инфекции и других заболеваний, передающихся половым путем.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не сообщалось о случаях неблагоприятного влияния препарата Ярина® Плюс на скорость психомоторных реакций; исследований по изучению влияния препарата на скорость психомоторных реакций не проводилось.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

О случаях передозировки препарата Ярина® Плюс не сообщалось.

Симптомы, которые могут отмечаться при передозировке: тошнота, рвота, мажущие кровянистые выделения из влагалища или метроррагия (чаще у молодых женщин).

Лечение: специфического антидота нет, следует проводить симптоматическое лечение. Кальция левомефолат и его метаболиты идентичны фолатам, входящим в состав натуральных продуктов, ежедневное потребление которых не наносит вреда организму. Прием кальция левомефолата в дозе 17 мг/сут (доза в 37 раз выше содержащейся в 1 таблетке препарата Ярина® Плюс) в течение 12 недель хорошо переносился.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами может привести к "прорывным" маточным кровотечениям и/или снижению надежности контрацепции.

Взаимодействия, приводящие к снижению эффективности препарата Ярина® Плюс

Влияние на печеночный метаболизм: применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени, может привести к возрастанию клиренса половых гормонов. К таким лекарственным средствам относятся: фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин. рифампицин, возможно также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризеофульвин и препараты, содержащие зверобой продырявленный. Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, невираин) и их комбинации также потенциально могут влиять на метаболизм в печени.

Влияние на кишечно-печеночную рециркуляцию: по данным отдельных исследований, некоторые антибиотики (например, пенициллины и тетрациклин) могут снижать кишечно-печеночную рециркуляцию эстрогенов, тем самым снижая концентрацию этинилэстрадиола.

Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты печени, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Во время приема антибиотиков (за исключением рифампицина и гризеофульвина) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно применять барьерный метод контрацепции. Если период применения барьерного метода контрацепции заканчивается позже, чем гормоносодержащие оранжевые таблетки в упаковке, следует пропустить прием оставшихся вспомогательных светло-оранжевых таблеток и начать прием препарата Ярина® Плюс из новой упаковки без перерыва в приеме таблеток.

Взаимодействия, снижающие эффективность кальция левомефолата

Влияние на метаболизм фолатов: некоторые лекарственные препараты снижают концентрацию фолатов в крови или уменьшают эффективность кальция левомефолата путем ингибирования фермента дигидрофолатредуктазы (например, метотрексат, триметоприм, сульфасалазин и триамтерен) или за счет уменьшения абсорбции фолатов (например, колестирамин) или за счет неизвестных механизмов (например, противоэпилептические препараты: карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, примидон и вальпроевая кислота).

Влияние на метаболизм КПК (ингибиторы ферментов)

Основные метаболиты дроспиренона образуются в плазме без участия системы цитохрома P450. Поэтому влияние ингибиторов системы цитохрома P450 на метаболизм дроспиренона маловероятно.

Влияние КПК или кальция левомефолата на активность других лекарственных препаратов

КПК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме крови и тканях.

На основании исследований взаимодействия, а также исследований с участием женщин-добровольцев, принимающих омепразол, симвастатин и мидазолам в качестве исследуемых субстратов, можно заключить, что влияние дроспиренона в дозе 3 мг на метаболизм других лекарственных средств маловероятно.

Фолаты могут изменять фармакокинетику или фармакодинамику некоторых препаратов, влияющих на обмен фолатов, например, противоэпилептических препаратов (фенитоин), метотрексата или пириметамина, что может сопровождаться снижением (в основном, обратимым, при условии увеличении дозы влияющего на обмен фолатов препарата) их терапевтического действия. Назначение фолатов на фоне лечения такими препаратами рекомендуется, главным образом, для снижения токсичности последних.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОКИ ГОДНОСТИ

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C. Срок годности – 3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Препарат отпускается по рецепту.

Байер ХелсКэр АГ
Представительство в России
107113 Москва, 3-я Рыбинская ул. 18, стр. 2
Тел.: (495) 231-12-00; Факс: (495) 231-12-02

РАЗДЕЛ В

СВОДНАЯ ТАБЛИЦА СОСТАВА ПОЛИВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В таблицу включен **21** поливитаминный препарат.

- Обращаем внимание читателей, что критерием для включения является наличие в составе не менее 3 витаминов.

Состав поливитаминных препаратов

№	Торговое название	Средняя разовая доза	ВИТАМИНЫ																	МАКРО-ЭЛЕМЕНТЫ**				МИКРОЭЛЕМЕНТЫ**															ПРОЧИЕ
			A		E		D		K	C	B_1	B_2	B_5	B_6	B_c	B_{12}	PP	P	H	калий	кальций	магний	фосфор	железо	медь	цинк	фтор	марганец	йод	молибден	селен	хром	никель	ванадий	бор	олово	кобальт	кремний	
			МЕ	мкг	МЕ	мг	МЕ	мкг	мкг	мг	мг	мг	мг	мг	мкг	мкг	мг	мг	мкг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	
1	БЕРОККА® ПЛЮС	1 ТАБЛЕТКА ШИПУЧАЯ								500	15	15	23	10	400	10	50		150		100	100				10													
2	БЕРОККА® ПЛЮС	1 ТАБЛЕТКА								500	15	15	23	10	400	10	50		150		100	100				10													
3	ВИТРУМ®	1 ТАБЛЕТКА	5000	1515	30	30	400	10	25	60	1.5	1.7	10	2	400	6	20		30	40	162	100	125	18	2	15		2.5	150	25	25	25	5	10		10		10	ХЛОРИД - 36.3 МГ
4	ВИТРУМ® БЬЮТИ	1 ТАБЛЕТКА	1700	1020	10	10	67	1.68		40	2	2	10	5	133	4	10	10	133		200	50	155	2		5		3.3	75		8.3				500				*1
5	ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС	1 ТАБЛЕТКА	3000	1030	10	10	200	5	70	60	1.5	1.7	6	2	150	2	15		15	20	35.5	10	22	9	2	15		2.5	150	12.5	30	12.5	2.5	5		5		5	ХЛОРИД - 20 мг; ЛЮТЕИН - 100 мкг; ПОРОШОК ЛИСТЬЕВ ГИНКГО ДВУЛОПАСТНОГО - 20 мг
6	ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ	1 ТАБЛЕТКА	1700	1020	13.6	10	67.2	1.68		40	2	2	10	5	133	4	10	10	133		150	50	155	10		5		3.33	75		8.3				500				*2
7	ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ	1 ТАБЛЕТКА		1500	10	10				60		1.2						25								5					25								ЛЮТЕИН - 6 МГ; ЗЕАКСАНТИН- 500 МКГ; ЭКСТРАКТ ЧЕРНИКИ - 60 МГ
8	ВИТРУМ® КИДС	1 ТАБЛЕТКА ЖЕВАТЕЛЬНАЯ	2500	860	15	15	400	10		60	1.05	1.2	5	1.05	300	4.5	13.5		20		100	40	50	15	1	10		1	150		25	20							
9	ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ	1 ТАБЛЕТКА	5000	2360	30	30	400	10		120	3	3.4	10	10	800	12	20		30		200	25		60	2	25		5	150	25	20	25							
10	ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ	1 ТАБЛЕТКА	6000	2112	45	45	400	10	10	60	1.5	1.7	10	3	200	25	20		30	80	200	100	48	9	2	15		2.5	150	25	20	100	5	10	150			10	ХЛОРИД - 72 мг
11	ВИТРУМ® ЮНИОР	1 ТАБЛЕТКА ЖЕВАТЕЛЬНАЯ	5000	1720	30	30	400	10	10	300	1.5	1.7	10	2	400	6	20		45		160	40	50	18	2	15		1	150	20		20							
12	ДУОВИТ®	1 ДРАЖЕ КРАСНОГО ЦВЕТА		2940		10		200		60	1	1.2	5	2	400	$3^{\#}$	13																						
		1 ДРАЖЕ ГОЛУБОГО ЦВЕТА																			15	20	12	10	1	3		1		100									
13	КОМБИЛИПЕН®	1 АМПУЛА									100			100		1000																							ЛИДОКАИН - 20 МГ
14	КОМБИЛИПЕН® ТАБС	1 ТАБЛЕТКА									100			100		2																							
15	Комплигам В®	1 АМПУЛА									100			100		1000																							ЛИДОКАИН - 20 МГ
16	МАКСАМИН ФОРТЕ	1 ТАБЛЕТКА	10 000			15	1000			150	10	10	10	3	1500	15	45				51.3	33.16		32	3.93	50		4.06											
17	МИЛЬГАММА®	1 АМПУЛА									100			100		1000																							ЛИДОКАИН - 20 МГ
18	ПИКОВИТ®	5 мл СИРОПА Д/ДЕТЕЙ	900				100			50	1	1	2	0.6		1	5																						

№	Торговое название	Средняя разовая доза	ВИТАМИНЫ																		МАКРО-ЭЛЕМЕНТЫ**				МИКРОЭЛЕМЕНТЫ**															ПРОЧИЕ
			A		E		D		K	C	B_1	B_2	B_5	B_6	B_c	B_{12}	PP	P	H	калий	кальций	магний	фосфор	железо	медь	цинк	фтор	марганец	йод	молибден	селен	хром	никель	ванадий	бор	олово	кобальт	кремний	
			МЕ	мкг	МЕ	мг	МЕ	мкг	мкг	мг	мг	мг	мг	мг	мкг	мкг	мг	мг	мкг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	мкг	
19	ПИКОВИТ® ФОРТЕ	1 ТАБЛЕТКА		2940		30		400		60	1.5	1.7	10	2	400	$6^{\#}$	20																						
20	СУПРАДИН®	1 ТАБЛЕТКА ШИПУЧАЯ	3333			10	500			150	20	5	11.6	10	1000	5	50		250		51.3	5	47	1.25	0.1	0.5		0.5		100									
21	ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ	1 ТАБЛЕТКА	3600			15	500			100	1.6	1.8	10	2.6	800	4	19		200		125	100	125	60	1	7.5		1											

Примечания

**** Дозы указаны как на чистый элемент, так и на его соединения (соли либо окиси)**
# Цианокобаламин 0.1% в маннитоле

*1 – инозит - 20 мг
холина тартрат - 50 мг
бетаина гидрохлорид - 10 мг
пара-аминобензойная кислота - 10 мг
цистеин - 3.3 мг
метионин - 3.3 мг
папаин - 3.3 мг
биофлавоноиды - 20 мг
трава хвоща полевого - 20 мг

*2 – инозитол - 20 мг
холин - 50 мг
бетаина гидрохлорид - 10 мг
пара-аминобензойная кислота -10 мг
цистеин - 20 мг
аргинин - 10 мг
лизин - 20 мг
метионин - 20 мг
папаин - 3.3 мг
листья алоэ барбадосского - 25 мг
экстракт листьев чая - 20 мг
экстракт виноградных косточек - 20 мг
биофлавоноиды лимона - 20 мг
экстракт листьев маслины европейской - 20 мг
слоевища ламинарии - 9 мг
экстракт листьев мяты перечной - 5 мг
экстракт корневищ имбиря лекарственного - 3 мг
экстракт листьев крапивы двудомной - 3 мг
экстракт плодов аниса - 3 мг
экстракт корневищ куркумы длинной - 2 мг
экстракт травы хвоща полевого - 2 мг
экстракт цветков лаванды - 2 мг
экстракт коры коричника китайского - 1 мг
экстракт листьев розмарина аптечного - 1 мг

РАЗДЕЛ Г

УКАЗАТЕЛЬ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

- Указатель содержит международные наименования и торговые названия **1710** лекарственных препаратов и активных веществ, распределенных по **33** основным и **266** вспомогательным разделам.
- Торговые названия лекарственных препаратов, имеющие полные описания (см. **раздел Б**), набраны более крупным шрифтом (например, АВАМИС).
- Рекомендованные (принятые к употреблению) международные наименования набраны курсивом (например, *propranolol*)
  - — для лекарственных препаратов, имеющих более трех активных веществ, международные наименования не указываются;
  - — для лекарственных препаратов с отсутствием рекомендованных (принятых к употреблению) международных наименований, курсивом набрано *non appropriated.*
- Отсутствие торговых названий лекарственных препаратов после приведенного международного наименования означает, что фирмы-производители данных лекарственных препаратов не участвуют в издании.
  В этом случае обобщающая научная информация об активном веществе приведена в разделе **«Описание активных веществ»** (*раздел З*).

ПЕРЕЧЕНЬ РАЗДЕЛОВ

КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА 1087
АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1087
БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ 1087
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ 1087
ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ 1087
КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1087
ДИУРЕТИКИ 1087
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА 1087
ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА 1088
ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 1088
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ 1088
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА 1089
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 1089
СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ 1090
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ 1090

НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ) 1090
АНТИДЕПРЕССАНТЫ 1090
НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1091
АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ) 1091
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА 1091
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1091
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА 1091
СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА 1091
СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЦНС 1091
МИОРЕЛАКСАНТЫ 1091
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 1091
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ 1091
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДЕМЕНЦИИ (В Т.Ч. АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА) 1091
СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ МОЗГОВОЙ МЕТАБОЛИЗМ 1092
СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ 1092
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ МИГРЕНИ 1092
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ 1092
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ 1092
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ 1092

АНАЛЬГЕТИКИ

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ 1092
НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ 1092
СПАЗМОАНАЛЬГЕТИКИ 1093

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ СРЕДСТВА (ГКС)

ГКС ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ 1093
ГКС ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1093
ГКС ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1093

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС) 1093
БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА 1094
СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА И ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ 1094
ПРОЧИЕ СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ 1094
ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ 1094

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ПЕНИЦИЛЛИНА 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ КАРБАПЕНЕМОВ 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ АМИНОГЛИКОЗИДОВ 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ РИФАМИЦИНА 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ЛИНКОЗАМИДОВ 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНА 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ХЛОРАМФЕНИКОЛА 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ПОЛИПЕПТИДОВ 1094
АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ 1094
АНТИБИОТИКИ РАЗНЫХ ГРУПП 1094
ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАНИЛАМИДА 1094
ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА 1094
ОКСАЗОЛИДИНОНЫ 1095
ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА 1095
ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА 1095
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА 1095

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОИМИДАЗОЛА 1095
ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОХИНОЛИНА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ МАЛЯРИИ 1095
СОЕДИНЕНИЯ СУРЬМЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЙШМАНИОЗЕ 1095
СУЛЬФОНЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕПРЕ 1095

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЗОЛОВ 1095
ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЛЛИЛАМИНОВ 1095
ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ 1095
ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ 1095

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ ВИЧ 1096
ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ 1096

ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ СРЕДСТВА 1096
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕДИКУЛЕЗА 1096
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЧЕСОТКИ 1096

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ КИСЛОТНО-ПЕПТИЧЕСКОГО ФАКТОРА 1096
СРЕДСТВА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА 1096
ФЕРМЕНТНЫЕ СРЕДСТВА 1096
ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА 1096
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС И МОТОРИКУ ЖКТ 1097
СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА 1097
СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ МЕТЕОРИЗМ 1097
ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ 1097
СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ РАВНОВЕСИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ 1097
ПРОТИВОДИАРЕЙНЫЕ СРЕДСТВА 1097
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И НЯК 1097
ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА 1097
СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАСТВОРЕНИЮ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ 1097
ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ 1097
СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ 1097

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

БРОНХОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1098
МУКОЛИТИЧЕСКИЕ И ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА 1098
ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА 1098
СРЕДСТВА ДЛЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 1098
СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ 1098

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_1-РЕЦЕПТОРОВ 1098
СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК 1099
РАЗЛИЧНЫЕ СРЕДСТВА С ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ 1099

ИММУНОЛОГИЯ

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА 1099
ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЕ СРЕДСТВА 1099
ВАКЦИНЫ 1099

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 1099
ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1099
АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА (ГПП) 1100
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ 1100
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 1100
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ 1100
ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА 1100
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОДУКЦИЮ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА 1100
ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНА ЭПИФИЗА 1100
ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ 1100
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОДУКЦИЮ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ 1100
ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ 1100
СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ 1101
АНТАГОНИСТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ 1101

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1101
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ 1101
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ. ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1101
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН. РЕГУЛЯТОРЫ ОБМЕНА В КОСТНОЙ ТКАНИ 1101
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ (ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ) 1101
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ТКАНЯХ 1101
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН 1102
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ 1102
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ АСТЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ 1102
АНТИГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1102

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩИЕ СРЕДСТВА 1102
ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ 1102
ВИТАМИННЫЕ КОМПЛЕКСЫ 1102
ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ 1102

ВИТАМИНЫ. ПОЛИВИТАМИНЫ. МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ 1102
ВИТАМИННЫЕ КОМПЛЕКСЫ 1102
ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ 1102

ГЕМАТОЛОГИЯ

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ГЕМОПОЭЗ 1102
АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1102

ГЕМОСТАЗ

АНТИГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1102
АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩИЕ СРЕДСТВА 1102

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ. РЕАНИМАТОЛОГИЯ. ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА 1103
МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ 1103
МИОРЕЛАКСАНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ 1103
АНТАГОНИСТЫ НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИХ МИОРЕЛАКСАНТОВ 1103
СРЕДСТВА ДЛЯ РЕГИДРАТАЦИИ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1103
СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ 1103

ОНКОЛОГИЯ

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА 1103
АНТИМЕТАБОЛИТЫ 1103
СРЕДСТВА ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ 1103
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ 1103
МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА 1103
ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНТИРОЗИНКИНАЗЫ 1104
ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ 1104
ИНГИБИТОРЫ ГИСТОН-ДЕАЦЕТИЛАЗ 1104
ПРОЧИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА 1104
ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ 1104
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОЛИЗА И КОРРЕКЦИИ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ 1104
СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ 1104

АКУШЕРСТВО. ГИНЕКОЛОГИЯ

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ 1104
СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ 1104
СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1104
СРЕДСТВА С МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ 1104
СРЕДСТВА С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ 1104
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ 1104
ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1104
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ВЛАГАЛИЩА 1104
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА 1105
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ 1105
СРЕДСТВА ДЛЯ КОНТРАЦЕПЦИИ 1105
ПРОТИВОКЛИМАКТЕРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА 1105

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1105
СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1105
СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1105
СРЕДСТВА С МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ 1105
СОСУДОСУЖИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА 1105
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1105
СРЕДСТВА С ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1106
СРЕДСТВА ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ, УВЛАЖНЕНИЯ И ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ЛОР-ОРГАНОВ 1106
СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ЛОР-ПРАКТИКЕ 1106

СТОМАТОЛОГИЯ

СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1106
СРЕДСТВА С ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1106
СРЕДСТВА С МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ 1106
СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В СТОМАТОЛОГИИ 1106

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ СРЕДСТВА 1106
МИДРИАТИКИ 1106
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ КАТАРАКТЕ 1106
СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС ЦИЛИАРНОЙ МЫШЦЫ ГЛАЗА 1106
СОСУДОСУЖИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1106
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1106
СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1106
СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1106
СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1107
СРЕДСТВА ДЛЯ УВЛАЖНЕНИЯ И ЗАЩИТЫ РОГОВИЦЫ (КЕРАТОПРОТЕКТОРЫ) 1107
СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ ТКАНЕЙ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ РЕГЕНЕРАЦИИ, ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1107
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ 1107
СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ 1107

ПРОКТОЛОГИЯ

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1107
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1107

УРОЛОГИЯ. НЕФРОЛОГИЯ

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 1107
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ 1107
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ 1107
СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН 1107
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 1108
СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ 1108
СРЕДСТВА С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ 1108
СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН 1108

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ. ДЕРМАТОЛОГИЯ

СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ 1108
СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ 1108
СРЕДСТВА С ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ 1108
СРЕДСТВА С АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИМ И МЕСТНЫМ РАЗДРАЖАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ 1108
СРЕДСТВА С МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ 1109
СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ТРОФИКУ И РЕГЕНЕРАЦИЮ ТКАНЕЙ 1109
СРЕДСТВА С АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ 1109
СРЕДСТВА С ПРИЖИГАЮЩИМ И МУМИФИЦИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ 1109
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ 1109
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И ДРУГИХ ГИПЕРКЕРАТОЗОВ 1109
СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ 1109
СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ 1109

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПАРАМАГНИТНЫЕ КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА 1109
РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА 1109

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1109
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1109
ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 1109

ТОКСИКОЛОГИЯ

АНТИДОТЫ 1110
ДЫХАТЕЛЬНЫЕ АНАЛЕПТИКИ 1110
СРЕДСТВА С ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫМ ДЕЙСТВИЕМ 1110

СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ

АДРЕНОБЛОКИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- **БЕТА$_1$-, БЕТА$_2$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

propranolol
sotalol

С ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

pindolol

С АЛЬФА$_1$-АДРЕНОБЛОКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

carvedilol
КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

- **БЕТА$_1$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

atenolol
betaxolol
ЛОКРЕН®, *SANOFI-AVENTIS France*
bisoprolol
КОНКОР®, *MERCK KGaA*
КОРОНАЛ, *ZENTIVA a.s.*
НИПЕРТЕН, *КРКА-РУС ООО*
БИДОП®, *GEDEON RICHTER Plc.*
БИПРОЛ, *НИЖФАРМ ОАО*
БИСОГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КОРДИНОРМ, *ACTAVIS GROUP hf.*
esatenolol
esmolol
metoprolol
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
МЕТОЗОК®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЭГИЛОК® РЕТАРД, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
metoprolol succinate
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

С ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

nebivolol
НЕВОТЕНЗ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- **АЛЬФА$_1$-, АЛЬФА$_2$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

dihydroergotamine
nicergoline
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*

- **АЛЬФА$_1$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

doxazosin
ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
prazosin
terazosin
СЕТЕГИС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
urapidil
ЭБРАНТИЛ®, *NYCOMED DEUTSCHLAND GmbH*
ЭБРАНТИЛ® капсулы, *NYCOMED GmbH*
УРАПИДИЛ КАРИНО, *CARINOPHARM GmbH*

СИМПАТОЛИТИКИ

guanethidine
reserpine

АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

АЛЬФА-,БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ

epinephrine

АЛЬФА-АДРЕНОМИМЕТИКИ

midodrine
phenylephrine

БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ

- **БЕТА$_1$-, БЕТА$_2$-АДРЕНОМИМЕТИКИ**

isoprenaline
orciprenaline

- **БЕТА$_1$-АДРЕНОМИМЕТИКИ**

dobutamine

СИМПАТОМИМЕТИКИ

ephedrine

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ I КЛАССА

verapamil
ИЗОПТИН® СР 240, *ABBOTT GmbH & Co. KG*

СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ II КЛАССА

amlodipine
НОРВАСК®, *PFIZER GmbH*
АМЛОДИПИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АМЛОТОП, *МАКИЗ-ФАРМА ООО*
КАРДИЛОПИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КОРДИ КОР®, *ACTAVIS hf.*
НОРМОДИПИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТЕНОКС, *KRKA d.d.*
felodipine
ФЕЛОДИП, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
lercanidipine
nifedipine
АДАЛАТ®, *BAYER PHARMA AG*
КОРДАФЛЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КОРДАФЛЕКС® РД, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НИФЕДИПИН, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ОСМО-АДАЛАТ®, *BAYER PHARMA AG*
nimodipine
НИМОТОП®, *BAYER PHARMA AG*
non appropriated
ЭсКорди Кор, *ACTAVIS GROUP hf.*

СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ III КЛАССА

diltiazem

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ IV КЛАССА

cinnarizine

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

ИНГИБИТОРЫ АПФ

- **ЛИПОФИЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

captopril
КАПОТЕН®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*

- **ГИДРОФИЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

lisinopril
ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИЗИГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ЛИЗИНОПРИЛ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*

- **ЛИПОФИЛЬНЫЕ ПРОЛЕКАРСТВА**

enalapril
ЭНАП®, *KRKA d.d.*
ЭДНИТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
enalaprilat
ЭНАП® Р, *KRKA d.d.*
fosinopril
ФОЗИКАРД, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
perindopril
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*
ПЕРИНДОПРИЛ, *ВЕРТЕКС ЗАО*
quinapril
АККУПРО®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ramipril
ДИЛАПРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
АМПРИЛАН®, *KRKA d.d.*
trandolapril

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

azilsartan medoxomil
ЭДАРБИ®, *TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTRE (EUROPE) Ltd.*
candesartan
eprosartan
ТЕВЕТЕН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
irbesartan
АПРОВЕЛЬ®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
losartan
ЛОЗАП®, *ZENTIVA a.s.*
ЛОРИСТА®, *КРКА-РУС ООО*
БЛОКТРАН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ВАЗОТЕНЗ, *ACTAVIS hf.*
ЛОЗАРТАН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЛОЗАРТАН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
telmisartan
МИКАРДИС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
valsartan
ВАЛЗ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ВАЛЬСАКОР®, *KRKA d.d.*
ВАЛСАРТАН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
НОРТИВАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕЦИИ РЕНИНА

aliskiren

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА ВЕНЫ

- **ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ**

ДЛЯ СУБЛИНГВАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

isosorbide dinitrate
ИЗАКАРДИН® спрей, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
nitroglycerin
НИТРОМИНТ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НИТРОСПРИНТ, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
НИТРОСПРЕЙ, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*

ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ – ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ФОРМЫ

isosorbide mononitrate
ПЕКТРОЛ®, *КРКА-РУС ООО*

ДЛЯ ИНФУЗИЙ

isosorbide dinitrate
ИЗАКАРДИН®, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*

- **СИДНОНИМИНЫ**

molsidomine

- **АНАЛОГИ РЕЛАКСИНА-2**

serelaxin
РЕАСАНЗ, *NOVARTIS PHARMA AG*

С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА АРТЕРИОЛЫ

dihydralazine

СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ

sodium nitroprusside

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

digitoxin
digoxin

БЕТА$_1$-АДРЕНОМИМЕТИКИ

dobutamine

ДОПАМИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ И БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

dopamine

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗ

levosimendan
theophylline

ДИУРЕТИКИ

СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

- **"ПЕТЛЕВЫЕ" ДИУРЕТИКИ**

etacrynic acid
furosemide
ЛАЗИКС®, *SANOFI INDIA Limited*
torasemide
БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

- **ОСМОТИЧЕСКИЕ ДИУРЕТИКИ**

mannitol

ДИУРЕТИКИ СРЕДНЕЙ СИЛЫ ДЕЙСТВИЯ

- **ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ**

chlortalidone
clopamide
indapamide
АРИФОН® РЕТАРД, *Les Laboratoires Servier*
ИНДАПАМИД МВ ШТАДА, *НИЖФАРМ ОАО*
РАВЕЛ® СР, *КРКА-РУС ООО*

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

eplerenone
ИНСПРА®, *PFIZER PGM*
spironolactone
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
triamterene

ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

acetazolamide
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ, УГНЕТАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА

- **ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЦЕНТРАЛЬНЫЕ АЛЬФА$_2$-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЫ**

clonidine
guanfacine
methyldopa
ДОПЕГИТ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

- **СЕЛЕКТИВНЫЕ АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

moxonidine
МОКСАРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ФИЗИОТЕНЗ®, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
МОКСОГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ТЕНЗОТРАН, *ACTAVIS GROUP hf.*
rilmenidine
АЛЬБАРЕЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

atenolol
betaxolol
ЛОКРЕН®, *SANOFI-AVENTIS France*
bisoprolol
КОНКОР®, *MERCK KGaA*
КОРОНАЛ, *ZENTIVA a.s.*

НИПЕРТЕН, *КРКА-РУС ООО*
БИДОП®, *GEDEON RICHTER Plc.*
БИПРОЛ, *НИЖФАРМ ОАО*
БИСОГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КОРДИНОРМ, *ACTAVIS GROUP hf.*
carvedilol
КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
esatenolol
esmolol
metoprolol
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
МЕТОЗОК®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЭГИЛОК® РЕТАРД, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
metoprolol succinate
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
nebivolol
НЕВОТЕНЗ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
pindolol
propranolol

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

doxazosin
ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
nicergoline
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
prazosin
terazosin
СЕТЕГИС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
urapidil
ЭБРАНТИЛ®, *NYCOMED DEUTSCHLAND GmbH*
ЭБРАНТИЛ® капсулы, *NYCOMED GmbH*
УРАПИДИЛ КАРИНО, *CARINOPHARM GmbH*

СИМПАТОЛИТИКИ

guanethidine
reserpine

ИНГИБИТОРЫ АПФ

captopril
КАПОТЕН®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
enalapril
ЭНАП®, *KRKA d.d.*
ЭДНИТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
enalaprilat
ЭНАП® Р, *KRKA d.d.*
fosinopril
ФОЗИКАРД, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
lisinopril
ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИЗИГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ЛИЗИНОПРИЛ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
perindopril
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*
ПЕРИНДОПРИЛ, *ВЕРТЕКС ЗАО*
quinapril
АККУПРО®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ramipril
ДИЛАПРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
АМПРИЛАН®, *KRKA d.d.*
trandolapril

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

azilsartan medoxomil
ЭДАРБИ®, *TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTRE (EUROPE) Ltd.*
candesartan
eprosartan
ТЕВЕТЕН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
irbesartan
АПРОВЕЛЬ®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
losartan
ЛОЗАП®, *ZENTIVA a.s.*
ЛОРИСТА®, *КРКА-РУС ООО*
БЛОКТРАН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ВАЗОТЕНЗ, *ACTAVIS hf.*
ЛОЗАРТАН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЛОЗАРТАН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
telmisartan
МИКАРДИС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
valsartan
ВАЛЗ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ВАЛЬСАКОР®, *KRKA d.d.*
ВАЛСАРТАН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
НОРТИВАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕЦИИ РЕНИНА

aliskiren

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

amlodipine
НОРВАСК®, *PFIZER GmbH*
АМЛОДИПИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АМЛОТОП, *МАКИЗ-ФАРМА ООО*
КАРДИЛОПИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КОРДИ КОР®, *ACTAVIS hf.*
НОРМОДИПИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТЕНОКС, *KRKA d.d.*
diltiazem
felodipine
ФЕЛОДИП, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
lercanidipine
nifedipine
АДАЛАТ®, *BAYER PHARMA AG*
КОРДАФЛЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КОРДАФЛЕКС® РД, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НИФЕДИПИН, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ОСМО-АДАЛАТ®, *BAYER PHARMA AG*
non appropriated
ЭсКорди Кор, *ACTAVIS GROUP hf.*
verapamil
ИЗОПТИН® СР 240, *ABBOTT GmbH & Co. KG*

ПРЕПАРАТЫ С МИОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

bendazol
dihydralazine
magnesium sulfate
papaverine
platyphylline
sodium nitroprusside

ДИУРЕТИКИ

chlortalidone
clopamide
etacrynic acid
furosemide
ЛАЗИКС®, *SANOFI INDIA Limited*
indapamide
АРИФОН® РЕТАРД, *Les Laboratoires Servier*
ИНДАПАМИД МВ ШТАДА, *НИЖФАРМ ОАО*
РАВЕЛ® СР, *КРКА-РУС ООО*
spironolactone
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
torasemide
БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
triamterene

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

- **СОДЕРЖАЩИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР И БЛОКАТОР КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

bisoprolol + amlodipine
КОНКОР® АМ, *MERCK KGaA*

- **СОДЕРЖАЩИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР И ДИУРЕТИК**

atenolol + chlortalidone
ТЕНОРОКС, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
bisoprolol + hydrochlorothiazide
ЛОДОЗ, *MERCK SANTE s.a.s.*

- **СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР АПФ И ДИУРЕТИК**

captopril + hydrochlorothiazide
КАПОЗИД®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
enalapril + hydrochlorothiazide
ЭНАП®-Н, *KRKA d.d.*
ЭНАП®-НЛ, *KRKA d.d.*
ЭНАП®-НЛ 20, *KRKA d.d.*
enalapril + indapamide
ЭНЗИКС, *HEMOFARM A.D.*
ЭНЗИКС ДУО, *HEMOFARM A.D.*
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ, *HEMOFARM A.D.*
fosinopril + hydrochlorothiazide
ФОЗИКАРД Н, *ACTAVIS hf.*
lisinopril + hydrochlorothiazide
КО-ДИРОТОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
perindopril + indapamide
КО-ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
НОЛИПРЕЛ® А, *Les Laboratoires Servier*
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ, *Les Laboratoires Servier*
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ, *Les Laboratoires Servier*
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ, *Les Laboratoires Servier*
quinapril + hydrochlorothiazide
АККУЗИД®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ramipril + hydrochlorothiazide
АМПРИЛАН® НД, *KRKA d.d.*
АМПРИЛАН® НЛ, *KRKA d.d.*
ХАРТИЛ®-Д, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

- **СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР АПФ И БЛОКАТОР КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

enalapril + nitrendipine
ЭНАНОРМ, *FERRER INTERNACIONAL S.A.*
lisinopril + amlodipine
ЭКВАТОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭКВАТОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*
perindopril + amlodipine
ДАЛЬНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАНС, *Les Laboratoires Servier*
ramipril + amlodipine
ЭГИПРЕС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

- **СОДЕРЖАЩИЕ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II И ДИУРЕТИК**

eprosartan + hydrochlorothiazide
ТЕВЕТЕН® ПЛЮС, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
irbesartan + hydrochlorothiazide
КОАПРОВЕЛЬ®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
losartan + hydrochlorothiazide
ЛОЗАП® ПЛЮС, *ZENTIVA k.s.*
ЛОРИСТА® Н 100, *KRKA d.d.*
БЛОКТРАН® ГТ, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ВАЗОТЕНЗ Н, *ACTAVIS GROUP hf.*
ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛОРИСТА® Н, *KRKA d.d.*
ЛОРИСТА® НД, *KRKA d.d.*
telmisartan + hydrochlorothiazide
МикардисПлюс®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
valsartan + hydrochlorothiazide
ВАЛЗ Н, *ACTAVIS GROUP hf.*
ВАЛЬСАКОР® Н80, *KRKA d.d.*
ВАЛЬСАКОР® Н160, *KRKA d.d.*
ВАЛЬСАКОР® НД160, *KRKA d.d.*

- **СОДЕРЖАЩИЕ АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II И БЛОКАТОР КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

telmisartan + amlodipine
ТВИНСТА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
valsartan + amlodipine
ВАМЛОСЕТ, *КРКА-РУС ООО*

- **СОДЕРЖАЩИЕ БЛОКАТОР КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ИНГИБИТОР СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА**

amlodipine + atorvastatin
ДУПЛЕКОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВАЗОМОТОРНОМ КОЛЛАПСЕ И ШОКЕ

- **СТИМУЛЯТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

angiotensinamide

- **АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

epinephrine
phenylephrine

- **СИМПАТОМИМЕТИКИ**

ephedrine

- **ДОПАМИНОМИМЕТИЧЕСКИЕ И АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

dopamine

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ

- **АЛЬФА-АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

midodrine

- **МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ**

fludrocortisone

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АНТАГОНИСТЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ambrisentan
bosentan
ТРАКЛИР®, *ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.*

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПРОСТАЦИКЛИНА

iloprost
ВЕНТАВИС, *BAYER PHARMA AG*

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗ

sildenafil
РЕВАЦИО®, *PFIZER PGM*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- **КЛАСС I. "МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ" ПРЕПАРАТЫ**

КЛАСС I A

procainamide

КЛАСС I B

lidocaine
phenytoin

КЛАСС I C

moracizine
non appropriated
ЭТАЦИЗИН, *OLAINFARM AS*
propafenone
РИТМОНОРМ®, *ABBOTT GmbH & Co. KG*

- **КЛАСС II. БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

atenolol
esatenolol
esmolol
metoprolol
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
МЕТОЗОК®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЭГИЛОК® РЕТАРД, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
metoprolol succinate
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
pindolol
propranolol

- **КЛАСС III. ПРЕПАРАТЫ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ**

amiodarone
КОРДАРОН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОРДАРОН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
sotalol

- **КЛАСС IV. БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ I КЛАССА

verapamil
ИЗОПТИН® СР 240, *ABBOTT GmbH & Co. KG*

СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ III КЛАССА

diltiazem

ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА

- **СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ**

digitoxin
digoxin

- **ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА**

inosine

ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ИОНЫ КАЛИЯ И МАГНИЯ

МАГНЕ В6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ В6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
magnesium sulfate
orotic acid, magnesium salt
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
potassium aspartate & magnesium aspartate
ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

apixaban
ЭЛИКВИС®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
dabigatran etexilate
ПРАДАКСА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
rivaroxaban
КСАРЕЛТО®, *BAYER PHARMA AG*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ПРОВОДИМОСТИ МИОКАРДА

- **БЛОКАТОРЫ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ**

atropine

- **БЕТА$_1$- И БЕТА$_2$-АДРЕНОМИМЕТИКИ**

isoprenaline
orciprenaline

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА ВЕНЫ

- **ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ**

isosorbide dinitrate
ИЗАКАРДИН®, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
ИЗАКАРДИН® спрей, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
isosorbide mononitrate
ПЕКТРОЛ®, *КРКА-РУС ООО*
nitroglycerin
НИТРОМИНТ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НИТРОСПРИНТ, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
НИТРОСПРЕЙ, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*

- **СИДНОНИМИНЫ**

molsidomine

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

atenolol
betaxolol
ЛОКРЕН®, *SANOFI-AVENTIS France*
bisoprolol
КОНКОР®, *MERCK KGaA*
КОРОНАЛ, *ZENTIVA a.s.*
НИПЕРТЕН, *КРКА-РУС ООО*
БИДОП®, *GEDEON RICHTER Plc.*
БИПРОЛ, *НИЖФАРМ ОАО*
БИСОГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КОРДИНОРМ, *ACTAVIS GROUP hf.*
carvedilol
КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
esatenolol
metoprolol
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
МЕТОЗОК®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЭГИЛОК® РЕТАРД, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
metoprolol succinate
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
nebivolol
НЕВОТЕНЗ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
pindolol
propranolol

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

amlodipine
НОРВАСК®, *PFIZER GmbH*
АМЛОДИПИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АМЛОТОП, *МАКИЗ-ФАРМА ООО*
КАРДИЛОПИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КОРДИ КОР®, *ACTAVIS hf.*
НОРМОДИПИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТЕНОКС, *KRKA d.d.*
diltiazem
felodipine
ФЕЛОДИП, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
nifedipine
АДАЛАТ®, *BAYER PHARMA AG*
КОРДАФЛЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КОРДАФЛЕКС® РД, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НИФЕДИПИН, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ОСМО-АДАЛАТ®, *BAYER PHARMA AG*
verapamil
ИЗОПТИН® СР 240, *ABBOTT GmbH & Co. KG*

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

nicorandil

ПРЕПАРАТЫ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ

amiodarone
КОРДАРОН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОРДАРОН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ IF-КАНАЛОВ СИНУСОВОГО УЗЛА

ivabradine
КОРАКСАН®, *Les Laboratoires Servier*

ИНГИБИТОРЫ АПФ

captopril
КАПОТЕН®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
enalapril
ЭНАП®, *KRKA d.d.*
lisinopril
ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИЗИГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ЛИЗИНОПРИЛ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
perindopril
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*
ramipril
ДИЛАПРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
АМПРИЛАН®, *KRKA d.d.*
trandolapril

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

losartan
ЛОЗАРТАН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
valsartan
ВАЛЗ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ВАЛЬСАКОР®, *KRKA d.d.*
ВАЛСАРТАН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
НОРТИВАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

АНТИАГРЕГАНТЫ

acetylsalicylic acid
АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ТРОМБОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
acetylsalicylic acid + magnesium hydroxide
КАРДИОМАГНИЛ, *NYCOMED DANMARK ApS*
clopidogrel
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ПЛАГРИЛ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
clopidogrel + acetylsalicylic acid
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
eptifibatide
ticagrelor
ticlopidine

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

atorvastatin
АТОРИС®, *KRKA d.d.*
ЛИПОФОРД, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЛИПРИМАР®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ТОРВАКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
colestyramine
lovastatin
omega-3 acid ethyl esters
ОМАКОР, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
rosuvastatin
МЕРТЕНИЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
РОЗАРТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
РОЗИСТАРК®, *BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d.*
РОЗУКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
РОЗУЛИП®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
РОКСЕРА®, *KRKA d.d.*
ТЕВАСТОР®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КРЕСТОР®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*
simvastatin
ВАЗИЛИП®, *KRKA d.d.*
СИМВАСТАТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
СИМВАСТОЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

КАРДИОПРОТЕКТОРЫ

trimetazidine
ПРЕДИЗИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПРЕДУКТАЛ® МВ, *СЕРВЬЕ ЗАО*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*
РИМЕКОР, *НИЖФАРМ ОАО*
РИМЕКОР МВ, *НИЖФАРМ ОАО*

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

acenocoumarol
dalteparin sodium
enoxaparin sodium
КЛЕКСАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
ЭНИКСУМ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
nadroparin calcium
rivaroxaban
КСАРЕЛТО® 2.5 мг, *BAYER PHARMA AG*
warfarin
ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*

ТРОМБОЛИТИКИ

alteplase
tenecteplase

КОРОНАРОРАСШИРЯЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ МИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ

dipyridamole
ДИПИРИДАМОЛ, *ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.*

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

- **СОДЕРЖАЩИЕ БЛОКАТОР КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ИНГИБИТОР СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА**

amlodipine + atorvastatin
ДУПЛЕКОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР АПФ И БЛОКАТОР КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

perindopril + amlodipine
ДАЛЬНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАНС, *Les Laboratoires Servier*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИБС

eplerenone
ИНСПРА®, *PFIZER PGM*

- **ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА**

cocarboxylase
inosine
meldonium
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
КАРДИОНАТ®, *НИЖФАРМ ОАО*
КАРДИОНАТ® капсулы, *НИЖФАРМ ОАО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
non appropriated
НЕОТОН, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
orotic acid, magnesium salt
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
potassium aspartate & magnesium aspartate
ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ubidecarenone
ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*

- **АНТИОКСИДАНТЫ**

non appropriated
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИКОР®, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕКСИКОР® капсулы, *ЭкоФармИнвест ООО*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

КРАЛОНИН®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

- **СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ**

digitoxin
digoxin

- **БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

dobutamine

- **ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗ**

levosimendan

ДИУРЕТИКИ

acetazolamide
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
chlortalidone
clopamide
eplerenone
ИНСПРА®, *PFIZER PGM*
etacrynic acid
furosemide
ЛАЗИКС®, *SANOFI INDIA Limited*
spironolactone
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*

torasemide
БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
triamterene

ИНГИБИТОРЫ АПФ

captopril
КАПОТЕН®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
enalapril
ЭНАП®, *KRKA d.d.*
ЭДНИТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
fosinopril
ФОЗИКАРД, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
lisinopril
ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИЗИГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ЛИЗИНОПРИЛ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
perindopril
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*
ПЕРИНДОПРИЛ, *ВЕРТЕКС ЗАО*
quinapril
АККУПРО®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ramipril
ДИЛАПРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
АМПРИЛАН®, *KRKA d.d.*
trandolapril

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

losartan
ЛОЗАП®, *ZENTIVA a.s.*
ЛОРИСТА®, *КРКА-РУС ООО*
БЛОКТРАН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ВАЗОТЕНЗ, *ACTAVIS hf.*
ЛОЗАРТАН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЛОЗАРТАН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
valsartan
ВАЛЗ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ВАЛЬСАКОР®, *KRKA d.d.*
ВАЛСАРТАН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

АЛЬФА$_1$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

prazosin

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

bisoprolol
КОНКОР®, *MERCK KGaA*
НИПЕРТЕН, *КРКА-РУС ООО*
metoprolol
МЕТОЗОК®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЭГИЛОК® РЕТАРД, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
metoprolol succinate
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
nebivolol
НЕВОТЕНЗ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ С АЛЬФА$_1$-АДРЕНОБЛОКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

carvedilol
КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

isosorbide dinitrate
ИЗАКАРДИН®, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
isosorbide mononitrate
ПЕКТРОЛ®, *КРКА-РУС ООО*
serelaxin
РЕАСАНЗ, *NOVARTIS PHARMA AG*
sodium nitroprusside

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ IF-КАНАЛОВ СИНУСОВОГО УЗЛА

ivabradine
КОРАКСАН®, *Les Laboratoires Servier*

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА

cocarboxylase
meldonium
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
КАРДИОНАТ®, *НИЖФАРМ ОАО*
КАРДИОНАТ® капсулы, *НИЖФАРМ ОАО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
non appropriated
НЕОТОН, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
orotic acid, magnesium salt
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
potassium aspartate & magnesium aspartate
ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ubidecarenone
ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*

СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ. АНГИОПРОТЕКТОРЫ

calcium dobesilate
ДОКСИ-ХЕМ®, *HEMOFARM A.D.*
pentoxifylline
sulodexide
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

- **ПРЕПАРАТЫ ПРОСТАГЛАНДИНА Е$_1$**

alprostadil
АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

- **АНАЛОГИ ПРОСТАЦИКЛИНА**

iloprost
ИЛОМЕДИН, *BAYER PHARMA AG*

АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

nicergoline
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
prazosin

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

cinnarizine
felodipine
nifedipine
КОРДАФЛЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

СТИМУЛЯТОРЫ ДОПАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

piribedil
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*

МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ

bencyclane
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
papaverine

ФИТОПРЕПАРАТЫ

Ginkgo biloba
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ГИНКГО БИЛОБА, *ВЕРТЕКС ЗАО*
Ginkgo leaf
МЕМОПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ЭСКУЛЮС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ТРОМБОЗЕ ГЛУБОКИХ ВЕН

- **АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

dabigatran etexilate
ПРАДАКСА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
enoxaparin sodium
КЛЕКСАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
ЭНИКСУМ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
parnaparin sodium
ФЛЮКСУМ®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
rivaroxaban
КСАРЕЛТО®, *BAYER PHARMA AG*
КСАРЕЛТО® 10 мг, *BAYER PHARMA AG*

ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **БИОФЛАВОНОИДЫ**

diosmin + hesperidin
ДЕТРАЛЕКС®, *Les Laboratoires Servier*
troxerutin
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

Horse chestnut
ВЕНОПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*
non appropriated
АНТИСТАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ЭСКУЛЮС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **БИОФЛАВОНОИДЫ**

troxerutin
ТРОКСЕВАЗИН® гель, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

aescine
ВЕНИТАН®, *LEK d.d.*
ВЕНИТАН® Н, *LEK d.d.*

- **ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА**

aescine + heparin sodium
ВЕНИТАН® ФОРТЕ, *LEK d.d.*
troxerutin + heparin sodium + dexpanthenol
ВЕНОЛАЙФ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
troxerutin + indometacin
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*

НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (НЕЙРОЛЕПТИКИ)

"ТИПИЧНЫЕ" НЕЙРОЛЕПТИКИ

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА**

alimemazine
chlorpromazine
fluphenazine
levomepromazine
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
periciazine
НЕУЛЕПТИЛ®, *SANOFI-AVENTIS France*
НЕУЛЕПТИЛ® капсулы, *SANOFI-AVENTIS France*
perphenazine
thioridazine

- **ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА**

droperidol
haloperidol
ГАЛОПЕРИДОЛ, *BIOKANOL PHARMA GmbH*
ГАЛОПЕРИДОЛ ДЕКАНОАТ, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОКСАНТЕНА**

chlorprothixene
ХЛОРПРОТИКСЕН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
flupentixol

"АТИПИЧНЫЕ" НЕЙРОЛЕПТИКИ

- **БЕНЗАМИДЫ**

amisulpride
СОЛИАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
СОЛИАН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
sulpiride
СУЛЬПИРИД, *ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.*
ЭГЛОНИЛ®, *SANOFI-AVENTIS France*
tiapride
ТИАПРИДАЛ®, *SANOFI-AVENTIS France*

- **ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА**

asenapine
clozapine
olanzapine
ПАРНАСАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭГОЛАНЗА, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗАЛАСТА®, *KRKA d.d.*

- **ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИЗОКСАЗОЛА**

paliperidone
risperidone
РИДОНЕКС®, *GEDEON RICHTER Plc.*
РИЛЕПТИД®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ТОРЕНДО® КУ-ТАБ, *KRKA d.d.*

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ДИБЕНЗОТИАЗЕПИНА**

quetiapine
КВЕНТИАКС®, *КРКА-РУС ООО*
КЕТИЛЕПТ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НАНТАРИД®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СЕРОКВЕЛЬ® ПРОЛОНГ, *ASTRAZENECA UK Ltd.*

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА**

sertindole
ziprasidone
ЗЕЛДОКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ

aripiprazole
АМДОАЛ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ЗИЛАКСЕРА®, *КРКА-РУС ООО*

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

amitriptyline
clomipramine
imipramine
МЕЛИПРАМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
pipofezine
АЗАФЕН®, *НИЖФАРМ ОАО*
АЗАФЕН® МВ, *НИЖФАРМ ОАО*

ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

maprotiline
mirtazapine

ИНГИБИТОРЫ МАО

- **ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО ТИПА А**

moclobemide

- **НЕОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО**

nialamide

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

citalopram
escitalopram
ЛЕНУКСИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭЛИЦЕЯ®, *КРКА-РУС ООО*
fluoxetine
fluvoxamine
ФЕВАРИН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
paroxetine
РЕКСЕТИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
sertraline
ЗОЛОФТ®, *PFIZER Inc.*
СТИМУЛОТОН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА НОРАДРЕНАЛИНА И СЕРОТОНИНА

duloxetine
СИМБАЛТА®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*
milnacipran
venlafaxine
ВЕЛАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ВЕЛАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ВЕНЛАКСОР®, *GRINDEX AO*

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ

agomelatine
ВАЛЬДОКСАН®, *Les Laboratoires Servier*

ПРЕПАРАТЫ С АНТИДЕПРЕССИВНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

ademetionine
ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

Hyperici herba
ДЕПРИМ®, *SANDOZ d.d.*
ДЕПРИМ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
НЕГРУСТИН®, *SANDOZ d.d.*
St. John's wort
НЕЙРОПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

НОРМОТИМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

lithium carbonate

АНКСИОЛИТИКИ (ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ)

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

alprazolam
diazepam
lorazepam
medazepam
midazolam
МИДАЗОЛАМ-ХАМЕЛЬН, *HAMELN PHARMA PLUS GmbH*
oxazepam
tofisopam
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАСПИРОДЕКАНЕДИОНА

buspirone
СПИТОМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОКСАЗИНА

etifoxine

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ

non appropriated
АДАПТОЛ, *OLAINFARM AS*

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

БАРБИТУРАТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

phenobarbital

ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДАНТОИНА

phenytoin

СУКЦИНИМИДЫ

ethosuximide

ИМИНОСТИЛЬБЕНЫ

carbamazepine
oxcarbazepine
ТРИЛЕПТАЛ®, *NOVARTIS PHARMA AG*
ТРИЛЕПТАЛ® таблетки, *NOVARTIS PHARMA AG*

ВАЛЬПРОАТЫ

valproic acid
ДЕПАКИН®, *SANOFI-AVENTIS France*
ДЕПАКИН® ХРОНО,
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™,
SANOFI-AVENTIS France

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛТРИАЗИНА

lamotrigine
ЛАМОЛЕП, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДОНА

levetiracetam
ЛЕВЕТИНОЛ®, *ГЕРОФАРМ ООО*

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

clonazepam

АНАЛОГИ GABA

gabapentin
ГАБАГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КОНВАЛИС, *Фармацевтическая фирма ЛЕККО ЗАО*
НЕЙРОНТИН®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ТЕБАНТИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
pregabalin
АЛЬГЕРИКА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ЛИРИКА®, *PFIZER Inc.*
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

СУЛЬФАМАТ-ЗАМЕЩЕННЫЕ МОНОСАХАРИДЫ

topiramate

ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ, АКТИВИРУЮЩИЕ ДОПАМИНЕРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ В ЦНС

- **ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ДОПАМИНА**

levodopa

- **СТИМУЛЯТОРЫ ДОПАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

bromocriptine
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
piribedil
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*
pramipexole
МИРАПЕКС®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
МИРАПЕКС® ПД,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ropinirole

- **ИНГИБИТОРЫ МАО ТИПА В**

rasagiline

ПРЕПАРАТЫ, УГНЕТАЮЩИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ В ЦНС

biperiden
АКИНЕТОН®, *DESMA GmbH*
АКИНЕТОН® таблетки, *DESMA GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, УГНЕТАЮЩИЕ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКУЮ ПЕРЕДАЧУ В ЦНС

amantadine

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

- **ИНГИБИТОРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ДОПА – ДЕКАРБОКСИЛАЗЫ**

benserazide
carbidopa

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

СНОТВОРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **БАРБИТУРАТЫ**

phenobarbital

- **ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА**

midazolam
nitrazepam

- **ПРЕПАРАТЫ ПИРРОЛОНОВОГО РЯДА**

zopiclone
ИМОВАН®, *SANOFI-AVENTIS France*

- **ПРЕПАРАТЫ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВОГО РЯДА**

zaleplon
АНДАНТЕ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ ЭТАНОЛАМИНОВ**

doxylamine
ДОНОРМИЛ®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB*

ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП, ОБЛАДАЮЩИЕ СНОТВОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- **ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНА ЭПИФИЗА**

melatonin
МЕЛАКСЕН, *UNIPHARM, Inc.*
ЦИРКАДИН, *RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd.*

- **БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_1-РЕЦЕПТОРОВ**

diphenhydramine
promethazine

СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

ФИТОПРЕПАРАТЫ

Melissa + Peppermint + Valerian
ПЕРСЕН®, *SANDOZ d.d.*
Melissa leaf + Valerian root
ДОРМИПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*
Valerian root
ДОРМИПЛАНТ-ВАЛЕРИАНА,
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

ПРОЧИЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА
ВАЛЕМИДИН®, *ЕВРОМЕД ООО*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ВАЛЕРИАНАХЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
НЕРВОХЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЦНС

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

deanol aceglumate

АНАЛЕПТИКИ

bemegride
nikethamide

МИОРЕЛАКСАНТЫ

МИОРЕЛАКСАНТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

baclofen
БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
tizanidine
СИРДАЛУД®, *NOVARTIS PHARMA AG*
СИРДАЛУД® МР, *NOVARTIS PHARMA AG*
tolperisone
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
tolperisone + lidocaine
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

СПАСКУПРЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- **ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ НЕРВНОЙ ТКАНИ**

КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КОМБИЛИПЕН®, *ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО*
benfotiamine
БЕНФОГАММА® 150,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
benfotiamine + cyanocobalamin + pyridoxine
КОМБИЛИПЕН® ТАБС, *ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО*
benfotiamine + pyridoxine
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
calcium pantothenate
cocarboxylase
pyridoxine + thiamine
НЕЙРОГАММА, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
thioctic acid
ТИОГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ТИОГАММА® таблетки,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ОКТОЛИПЕН®, *ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО*
ОКТОЛИПЕН® капсулы, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ОКТОЛИПЕН® таблетки,
ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ

- **ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

galantamine
ipidacrine
АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*
neostigmine methylsulphate
pyridostigmine bromide

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

fingolimod
ГИЛЕНИА®, *NOVARTIS PHARMA AG*
glatiramer acetate

ИНТЕРФЕРОНЫ

interferon beta-1b
БЕТАФЕРОН, *BAYER PHARMA AG*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДЕМЕНЦИИ (В Т.Ч. АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА)

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

donepezil
АЛЗЕПИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ipidacrine
АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
rivastigmine
ЭКСЕЛОН®, *NOVARTIS PHARMA AG*

БЛОКАТОРЫ ГЛУТАМАТНЫХ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ

memantine
МЕМАНТИНОЛ®, *ФАРМ-ХОЛДИНГ ЗАО*
НООДЖЕРОН, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
МЕМОРЕЛЬ®, *МАКИЗ-ФАРМА ООО*

СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ МОЗГОВОЙ МЕТАБОЛИЗМ

ЦИТОФЛАВИН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
ЦИТОФЛАВИН® таблетки, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*

meldonium
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
КАРДИОНАТ®, *НИЖФАРМ ОАО*
КАРДИОНАТ® капсулы, *НИЖФАРМ ОАО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*

non appropriated
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*

НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

citicoline
ЦЕРАКСОН®, *FERRER INTERNACIONAL S.A.*

deanol aceglumate

idebenone

non appropriated
НООПЕПТ®, *ОТИСИФАРМ ОАО*

non appropriated
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*
АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*

piracetam
ЛУЦЕТАМ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

piracetam + cinnarizine
ОМАРОН®, *НИЖФАРМ ОАО*
ФЕЗАМ®, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*

pyritinol

- **ПРЕПАРАТЫ ГИДРОЛИЗАТА МОЗГА ЖИВОТНЫХ**

КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

ХОЛИНОМИМЕТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

choline alfoscerate
НООХОЛИН РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

СИМПАТОМИМЕТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

atomoxetine

СТИМУЛЯТОРЫ ДОПАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В ЦНС

piribedil
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*

АНТИОКСИДАНТЫ

non appropriated
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИКОР®, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕКСИКОР® капсулы, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕКСИПРИМ®, *НИЖФАРМ ОАО*

ПРЕПАРАТЫ ДИАЛИЗАТА КРОВИ ЖИВОТНЫХ

АКТОВЕГИН®, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
АКТОВЕГИН® р-р д/инъекций, *ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

vinpocetine
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
ВИНПОЦЕТИН-АКРИ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

dihydroergotamine

nicergoline
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*

- **БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

cinnarizine

cinnarizine + piracetam
ОМАРОН®, *НИЖФАРМ ОАО*
ФЕЗАМ®, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*

nimodipine
НИМОТОП®, *BAYER PHARMA AG*

- **ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ, И АНГИОПРОТЕКТОРЫ**

dipyridamole

pentoxifylline

sulodexide
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

- **ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗ**

theophylline

- **МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ**

bencyclane
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

drotaverine
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
НО-ШПА® ФОРТЕ, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*

papaverine

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

Ginkgo biloba
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ГИНКГО БИЛОБА, *ВЕРТЕКС ЗАО*

Ginkgo leaf
МЕМОПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ПЛАЦЕНТА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТА

- **АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

apixaban
ЭЛИКВИС®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*

dabigatran etexilate
ПРАДАКСА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

rivaroxaban
КСАРЕЛТО®, *BAYER PHARMA AG*

warfarin
ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*

- **ТРОМБОЛИТИКИ**

alteplase

- **АНТИАГРЕГАНТЫ**

acetylsalicylic acid
АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ТРОМБОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

acetylsalicylic acid + clopidogrel
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*

clopidogrel
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ПЛАГРИЛ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

clopidogrel + acetylsalicylic acid
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*

dipyridamole
ДИПИРИДАМОЛ, *ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.*

ticlopidine

- **ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

atorvastatin
АТОРИС®, *KRKA d.d.*
ЛИПОФОРД, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЛИПРИМАР®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ТОРВАКАРД®, *ZENTIVA k.s.*

rosuvastatin
МЕРТЕНИЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
РОЗАРТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
РОЗИСТАРК®, *BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d.*
РОЗУКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
РОЗУЛИП®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
РОКСЕРА®, *KRKA d.d.*
ТЕВАСТОР®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КРЕСТОР®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*

simvastatin
СИМВАСТАТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

- **ИНГИБИТОРЫ АПФ**

perindopril
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*

ramipril
АМПРИЛАН®, *KRKA d.d.*

- **АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II**

losartan
ЛОРИСТА®, *КРКА-РУС ООО*
ЛОЗАРТАН, *ВЕРТЕКС ЗАО*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ МИГРЕНИ

- **АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

dihydroergotamine

- **БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

metoprolol
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
МЕТОЗОК®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЭГИЛОК® РЕТАРД, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

metoprolol succinate
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

propranolol

- **БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**

cinnarizine

cinnarizine + piracetam
ОМАРОН®, *НИЖФАРМ ОАО*
ФЕЗАМ®, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

СПИГЕЛОН®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПОВ МИГРЕНИ

- **АГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ 5-НТ$_1$-РЕЦЕПТОРОВ**

eletriptan
РЕЛПАКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

sumatriptan
РАПИМЕД, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
СУМАМИГРЕН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

zolmitriptan

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

nicotine
НИКОРЕТТЕ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
НИКОРЕТТЕ® пластырь, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
НИКОРЕТТЕ® резинки жевательные Свежие фрукты, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

varenicline
ЧАМПИКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

ИНГИБИТОРЫ АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ

disulfiram
ЭСПЕРАЛЬ®, *SANOFI-AVENTIS France*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

КОНКУРЕНТНЫЕ АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

nalorphine

naloxone

naltrexone

АНАЛЬГЕТИКИ

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

СОБСТВЕННО АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

fentanyl

morphine

АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

butorphanol

ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

buprenorphine

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ СО СМЕШАННЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

tramadol

tramadol + paracetamol
ЗАЛДИАР®, *GRUNENTHAL GmbH*

НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

flupirtine
КАТАДОЛОН®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

АНАЛЬГЕТИКИ-АНТИПИРЕТИКИ

- **ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО В ЦНС**

paracetamol

- **ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТКАНЯХ И ЦНС**

metamizole sodium

- **ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА**

metamizole sodium + thiamine + caffeine
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*

paracetamol + chlorphenamine + ascorbic acid
АНТИФЛУ® КИДС, *БАЙЕР ЗАО*
paracetamol + chlorphenamine + phenylephrine
АНТИФЛУ, *SAGMEL, Inc.*
paracetamol + dextromethorphan + pseudoephedrine
ГРИППЕКС®, *UNIPHARM, Inc.*
paracetamol + diclofenac
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
paracetamol + ibuprofen
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУКЛИН ЮНИОР®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

ПРОЧИЕ АНАЛЬГЕТИКИ-АНТИПИРЕТИКИ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

АНВИМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНВИМАКС® капсулы, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНТИГРИППИН-АНВИ®, *АнвиЛаб ООО*
ИНФЛЮНЕТ®, *АнвиЛаб ООО*

СПАЗМОАНАЛЬГЕТИКИ

ibuprofen + fenpiverinium bromide + pitofenone
НОВИГАН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
metamizole sodium + fenpiverinium bromide + pitofenone
СПАЗМАЛГОН®, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ СРЕДСТВА (ГКС)

ГКС ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ

beclometasone
БЕКЛОСПИР®, *Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО*
budesonide
БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ, *NORTON HEALTHCARE Ltd.*
budesonide + formoterol
ФОРАДИЛ КОМБИ, *NOVARTIS PHARMA AG*
ciclesonide
АЛЬВЕСКО®, *NYCOMED GmbH*
fluticasone propionate + salmeterol
ТЕВАКОМБ, *CIPLA Ltd.*
mometasone
АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
mometasone + formoterol
ЗЕНХЕЙЛ®, *ORGANON (Ireland) Ltd.*

ГКС ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

В ЛОР-ПРАКТИКЕ

dexamethasone + framycetin + gramicidin
СОФРАДЕКС®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*
fluticasone propionate
НАЗАРЕЛ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
mometasone
НАЗОНЕКС®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

dexamethasone
ОФТАН® ДЕКСАМЕТАЗОН, *SANTEN OY*
dexamethasone + framycetin + gramicidin
СОФРАДЕКС®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*
dexamethasone + tobramycin
ДЕКСАТОБРОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

В ПРОКТОЛОГИИ

hydrocortisone + zinc sulfate
РЕЛИФ® УЛЬТРА, *БАЙЕР ЗАО*
prednisolone + dexpanthenol + lidocaine
АУРОБИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА**

СОДЕРЖАЩИЕ ПРЕДНИЗОЛОН

ГЕПАТРОМБИН Г, *HEMOFARM A.D.*

СОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОКОРТИЗОН

ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*

ГКС ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

betamethasone
АКРИДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
БЕТЛИБЕН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
betamethasone + clotrimazole + gentamicin
ТРИДЕРМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
betamethasone + gentamicin
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В с ГАРАМИЦИНОМ, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
betamethasone dipropionate + clotrimazole + gentamicin
АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
betamethasone dipropionate + gentamicin
АКРИДЕРМ® ГЕНТА, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
betamethasone dipropionate + salicylic acid
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
АКРИДЕРМ® СК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДИПРОСАЛИК®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
ДИПРОСАЛИК® ЛОСЬОН, *SCHERING-PLOUGH*
clobetasol
methylprednisolone aceponate
АДВАНТАН, *INTENDIS GmbH*
mometasone
СИЛКАРЕН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
УНИДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЭЛОКОМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
ГИСТАН-Н, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
triamcinolone acetonide
ФТОРОКОРТ, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

НПВС ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРЕПАРАТЫ**

acetylsalicylic acid + ascorbic acid
АСПИРИН®-С, *BAYER CONSUMER CARE AG*
acetylsalicylic acid + chlorphenamine + phenylephrine
АСПИРИН® КОМПЛЕКС, *БАЙЕР ЗАО*
acetylsalicylic acid + glycine
АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

АНТИГРИППИН-АНВИ®, *АнвиЛаб ООО*

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

aceclofenac
АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
АЭРТАЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
diclofenac
ВОЛЬТАРЕН®, *NOVARTIS PHARMA AG*
ВОЛЬТАРЕН® раствор для в/м введения, *NOVARTIS PHARMA AG*
ВОЛЬТАРЕН® суппозитории, *NOVARTIS PHARMA AG*
ВОЛЬТАРЕН® таблетки, *NOVARTIS PHARMA AG*
ДИКЛОВИТ®, *НИЖФАРМ ОАО*
diclofenac + paracetamol
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

indometacin

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИЗИНКАРБОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ. ПРЕПАРАТЫ С ВЫРАЖЕННЫМ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ**

ketorolac
КЕТОРОЛ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
КЕТОРОЛАК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

ibuprofen
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ibuprofen + paracetamol
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУКЛИН ЮНИОР®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ibuprofen + pitofenone + fenpiverinium bromide
НОВИГАН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ibuprofen + chondroitine sulfate sodium + glucosamine
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
ketoprofen
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АРКЕТАЛ РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
naproxen
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*

- **ОКСИКАМЫ**

lornoxicam
КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
КСЕФОКАМ РАПИД, *NYCOMED DANMARK ApS*
piroxicam

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

meloxicam
АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АМЕЛОТЕКС® таблетки, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МОВАЛИС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® раствор для в/м введения, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® суспензия для приема внутрь, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
АРТРОЗАН®, *ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО*
АРТРОЗАН® таблетки, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
МЕЛОФЛЕКС РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
МЕСИПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
meloxicam + chondroitine sulfate sodium
ХОНДРОКСИД® ФОРТЕ, *НИЖФАРМ ОАО*

- **КОКСИБЫ**

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

celecoxib
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER Inc.*
etoricoxib

- **СУЛЬФОНАНИЛИДЫ**

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

nimesulide
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

- **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛОНА**

phenazone

- **ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ**

amtolmetin guacil
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
diacerein
ДИАФЛЕКС РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

НПВС ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

aceclofenac
АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
diclofenac
ДИКЛОВИТ® гель, *НИЖФАРМ ОАО*
ДИКЛОФЕНАК-АКРИ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
indometacin + troxerutin
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ketoprofen
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
ФЕБРОФИД®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ketorolac
КЕТОРОЛ® для наружного применения, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
meloxicam
АМЕЛОТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
meloxicam + Capsicum
МАТАРЕН® ПЛЮС, *НИЖФАРМ ОАО*
nimesulide
НАЙЗ® для наружного применения, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

НПВС ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ**

phenazone + lidocaine
ОТИРЕЛАКС, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

- **В ПРОКТОЛОГИИ**

ПРОКТОЗАН®, *STADA Arzneimittel AG*
bufexamac

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

sulfasalazine

ИНГИБИТОРЫ ДЕГИДРООРОТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ

leflunomide
ЭЛАФРА, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

adalimumab
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*
canakinumab
ИЛАРИС®, *NOVARTIS PHARMA AG*
golimumab
СИМПОНИ®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
infliximab
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
rituximab
МАБТЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
tocilizumab
АКТЕМРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СЕМЕЙСТВА ЯНУС-КИНАЗ

tofacitinib
ЯКВИНУС,
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

ПРЕПАРАТЫ ЗОЛОТА

auranofin
aurotioprol

ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОХИНОЛИНА

chloroquine
hydroxychloroquine

КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

penicillamine

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ДИСКУС КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ЦЕЛЬ® Т, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЦЕЛЬ® Т раствор для в/м введения гомеопатический,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ЦЕЛЬ® Т таблетки для рассасывания гомеопатические,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА И ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ

ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА

pimecrolimus
tacrolimus

ПРОЧИЕ СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

dimethyl sulfoxide
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ТРАУМЕЛЬ® С капли гомеопатические для приема внутрь,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ТРАУМЕЛЬ® С раствор для в/м и околосуставного введения
гомеопатический, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТРАУМЕЛЬ® С таблетки для рассасывания
гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ТРАУМЕЛЬ® С,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ПЕНИЦИЛЛИНА

БИОСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ (ПЕНИЦИЛЛИНЫ, РАЗРУШАЮЩИЕСЯ ПЕНИЦИЛЛИНАЗОЙ)

benzathine benzylpenicillin
benzylpenicillin
phenoxymethylpenicillin

ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕНИЦИЛЛИНЫ

- **ПЕНИЦИЛЛИНЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ, РАЗРУШАЮЩИЕСЯ ПЕНИЦИЛЛИНАЗОЙ**

АМИНОПЕНИЦИЛЛИНЫ

ampicillin

- **ПЕНИЦИЛЛИНЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ, РАЗРУШАЮЩИЕСЯ ПЕНИЦИЛЛИНАЗОЙ; АКТИВНЫЕ В Т.Ч. В ОТНОШЕНИИ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ**

УРЕИДОПЕНИЦИЛЛИНЫ

azlocillin

КАРБОКСИПЕНИЦИЛЛИНЫ

ticarcillin

- **ПЕНИЦИЛЛИНЫ, РЕЗИСТЕНТНЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНАЗЕ**

ИЗОКСАЗОЛИЛПЕНИЦИЛЛИНЫ

oxacillin

- **ПЕНИЦИЛЛИНЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ, РЕЗИСТЕНТНЫЕ К ПЕНИЦИЛЛИНАЗЕ**

КОМБИНАЦИЯ ПЕНИЦИЛЛИНА С ИНГИБИТОРОМ БЕТА-ЛАКТАМАЗ

amoxicillin + clavulanic acid
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ПАНКЛАВ, *HEMOFARM A.D.*
ПАНКЛАВ 2X, *HEMOFARM A.D.*

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ I ПОКОЛЕНИЯ

cefazolin

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ II ПОКОЛЕНИЯ

cefuroxime

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ

cefotaxime
КЛАФОРАН®, *AVENTIS PHARMA Limited*
ceftibuten
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ceftriaxone
АЗАРАН, *HEMOFARM A.D.*

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ IV ПОКОЛЕНИЯ

cefepime

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ V ПОКОЛЕНИЯ

ceftaroline fosamil
ЗИНФОРО®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ КАРБАПЕНЕМОВ

ertapenem
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
imipenem + cilastatin
ТИЕНАМ®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
meropenem

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

gentamicin
kanamycin
streptomycin
tobramycin

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

gentamicin + betamethasone
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В с ГАРАМИЦИНОМ,
SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
gentamicin + betamethasone + clotrimazole
ТРИДЕРМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
gentamicin + betamethasone dipropionate
АКРИДЕРМ® ГЕНТА,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
gentamicin + betamethasone dipropionate + clotrimazole
АКРИДЕРМ® ГК,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
neomycin + bacitracin
БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*

ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

framycetin + gramicidin + dexamethasone
СОФРАДЕКС®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*
tobramycin
ТОБРОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
tobramycin + dexamethasone
ДЕКСАТОБРОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

azithromycin
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
АЗИТРОМИЦИН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
СУМАМОКС, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ХЕМОМИЦИН, *HEMOFARM A.D.*
azithromycin + fluconazole + secnidazole
САФОЦИД, *LYKA LABS Ltd.*
clarithromycin
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
КЛАРИТРОМИЦИН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
КЛАРИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА,
ZENTIVA SAGLIK URUNLERI SANAYI VE TICARET A.S.
КЛАЦИД®, *ABBOTT SRL*
ФРОМИЛИД®, *KRKA d.d.*
erythromycin
midecamycin
МАКРОПЕН®, *KRKA d.d.*
roxithromycin
РУЛИД®, *SANOFI-AVENTIS France*
spiramycin
РОВАМИЦИН®, *SANOFI-AVENTIS France*

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ РИФАМИЦИНА

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

rifabutin
rifampicin
ЭРЕМФАТ, *FATOL ARZNEIMITTEL GmbH*
ЭРЕМФАТ таблетки, *RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*
rifamycin
rifapentine

ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ПРОСВЕТЕ КИШЕЧНИКА

rifaximin
АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ЛИНКОЗАМИДОВ

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

lincomycin

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

clindamycin
ДАЛАЦИН® гель для наружного применения,
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
ЗЕРКАЛИН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

clindamycin
ДАЛАЦИН®, *PHARMACIA & UPJOHN COMPANY*
ДАЛАЦИН® крем вагинальный,
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ТЕТРАЦИКЛИНА

doxycycline
oxytetracycline

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ХЛОРАМФЕНИКОЛА

chloramphenicol

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ПОЛИПЕПТИДОВ

capreomycin
daptomycin
vancomycin

АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

fosfomycin

АНТИБИОТИКИ РАЗНЫХ ГРУПП

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

bacitracin + neomycin
БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
mupirocin

ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

gramicidin + framycetin + dexamethasone
СОФРАДЕКС®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*
fusafungine
БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАНИЛАМИДА

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

co-trimoxazole
БИСЕПТОЛ, *MEDANA PHARMA S.A.*
sulfathiazole

ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ПРОСВЕТЕ КИШЕЧНИКА

phthalylsulfathiazole

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

sulfadiazine

ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

sulfacetamide

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

nalidixic acid
НЕВИГРАМОН®,
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd.
pipemidic acid

ФТОРХИНОЛОНЫ

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ciprofloxacin
- ЦИПРОБАЙ®, *BAYER PHARMA AG*
- ЦИПРОБАЙ® раствор для инфузий, *BAYER SCHERING PHARMA AG*
- ЦИПРОЛЕТ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
- ЦИПРОЛЕТ® раствор для инфузий, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

ciprofloxacin + tinidazole
- ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

gemifloxacin

levofloxacin
- ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
- ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
- ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
- ЛЕВОСТАР, *ACTAVIS GROUP hf.*
- ЛЕВОФЛОКСАЦИН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
- ЛЕОБЭГ, *АКТАВИС ООО*
- ТАВАНИК® для инфузий, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*

lomefloxacin

moxifloxacin
- АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*

norfloxacin
- НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*

ofloxacin
- ТАРИВИД®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*

sparfloxacin
- СПАРФЛО®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

- **ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ciprofloxacin
- ЦИПРОЛЕТ® капли глазные, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

levofloxacin
- Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
- ОФТАКВИКС, *SANTEN OY*

ОКСАЗОЛИДИНОНЫ

linezolid

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

nitroxoline

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

furazidin
- ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*

furazolidone

nifuratel

ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ПРОСВЕТЕ КИШЕЧНИКА

nifuroxazide
- СТОПДИАР, *GEDEON RICHTER Plc.*
- СТОПДИАР таблетки, *GEDEON RICHTER Plc.*
- ЭРСЕФУРИЛ®, *SANOFI-AVENTIS France*

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

furazidin
- ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*

ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

furazidin
- ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СРЕДСТВА

АНТИБИОТИКИ

capreomycin

rifabutin

rifampicin
- ЭРЕМФАТ, *FATOL ARZNEIMITTEL GmbH*
- ЭРЕМФАТ таблетки, *RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*

rifamycin

rifapentine

streptomycin

terizidone
- ТЕРИЗИДОН, *RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*

ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

ftivazide

isoniazid

ФТОРХИНОЛОНЫ

levofloxacin
- ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
- ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
- ТАВАНИК® для инфузий, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*

lomefloxacin

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ

aminosalicylic acid
- ПАС-ФАТОЛ Н, *RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*

ethambutol
- ЕМБ-ФАТОЛ 400, *RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*

protionamide
- ПЕТЕХА, *RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*

pyrazinamide
- ПИРАФАТ, *RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

isoniazid + pyridoxine
- ИЗОЗИД КОМП., *FATOL ARZNEIMITTEL GmbH*

isoniazid + rifampicin
- ИЗО-ЭРЕМФАТ, *RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*

- **ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА**
  - ЛОМЕКОМБ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
  - ПРОТИОКОМБ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ СРЕДСТВА

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОИМИДАЗОЛА

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

metronidazole
- ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
- КЛИОН, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
- КЛИОН раствор д/инфузий, *GEDEON RICHTER Plc.*
- ТРИХОПОЛ® для инфузий, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
- ФЛАГИЛ® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*

ornidazole
- ОРНИДАЗОЛ, *ВЕРТЕКС ЗАО*

secnidazole + azithromycin + fluconazole
- САФОЦИД, *LYKA LABS Ltd.*

tinidazole + ciprofloxacin
- ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

- **ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

metronidazole
- РОЗАМЕТ, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

- **ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

metronidazole
- ТРИХОПОЛ® таблетки вагинальные, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
- ФЛАГИЛ®, *SANOFI-AVENTIS France*

metronidazole + chlorhexidine
- МЕТРОГИЛ ДЕНТА®, *UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories*

metronidazole + miconazole
- КЛИОН-Д 100, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОХИНОЛИНА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ МАЛЯРИИ

chloroquine

hydroxychloroquine

mefloquine

СОЕДИНЕНИЯ СУРЬМЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЙШМАНИОЗЕ

meglumine

СУЛЬФОНЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕПРЕ

dapsone
- ДАПСОН-ФАТОЛ, *RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЗОЛОВ

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

fluconazole
- ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
- МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
- МИКОФЛЮКАН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
- ФЛУКОНАЗОЛ САНДОЗ®, *SANDOZ d.d.*

fluconazole + secnidazole + azithromycin
- САФОЦИД, *LYKA LABS Ltd.*

itraconazole
- ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

miconazole

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

bifonazole
- МИКОСПОР®, *BAYER HealthCare AG*
- МИКОСПОР®, *BAYER PHARMA AG*

bifonazole + urea
- МИКОСПОР® НАБОР, *BAYER HealthCare AG*

clotrimazole + gentamicin + betamethasone
- ТРИДЕРМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

clotrimazole + gentamicin + betamethasone dipropionate
- АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

ketoconazole
- НИЗОРАЛ® шампунь, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
- НИЗОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

sertaconazole
- ЗАЛАИН® крем, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

butoconazole
- ГИНОФОРТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

ketoconazole
- ЛИВАРОЛ®, *НИЖФАРМ ОАО*

miconazole + metronidazole
- КЛИОН-Д 100, *GEDEON RICHTER Plc.*

sertaconazole
- ЗАЛАИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЛЛИЛАМИНОВ

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

terbinafine
- ТЕРБИЗИЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
- ФУНГОТЕРБИН®, *НИЖФАРМ ОАО*
- ЭКЗИФИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

naftifine
- ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*
- ЭКЗОДЕРИЛ® крем, *SANDOZ GmbH*

terbinafine
- ТЕРБИЗИЛ® для наружного применения, *GEDEON RICHTER Plc.*
- ТЕРБИНАФИН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
- ЭКЗИФИН® для наружного применения, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

terbinafine + urea
- ФУНГОТЕРБИН® НЕО, *НИЖФАРМ ОАО*

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

amphotericin B

natamycin

nystatin

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

caspofungin

micafungin

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ciclopirox
- БАТРАФЕН®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*
- БАТРАФЕН®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

aciclovir
entecavir
ganciclovir
lamivudine
valaciclovir
  ВАЛВИР, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
  ВАЛЦИКОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
valganciclovir
  ВАЛЬЦИТ®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

- **ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

aciclovir
  АЦИКЛОВИР САНДОЗ®, *SANDOZ d.d.*
  АЦИКЛОВИР-АКРИ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ribavirin
  ДЕВИРС®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

- **ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ganciclovir
  ЗИРГАН®, *Laboratoires THÉA*

ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА

amantadine

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА, СОДЕРЖАЩИЕ РИМАНТАДИН
  АНВИМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
  АНВИМАКС® капсулы, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ

oseltamivir

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ

telaprevir

ИНГИБИТОРЫ ФУЗИИ

umifenovir
  АРБИДОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*

ПРЕПАРАТЫ, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ ВИЧ

ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

- **НУКЛЕОЗИДЫ**

lamivudine
stavudine
zidovudine

- **НЕНУКЛЕОЗИДЫ**

efavirenz
etravirine
nevirapine

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ

darunavir
indinavir
lopinavir
ritonavir

ИНГИБИТОРЫ ФУЗИИ

enfuvirtide

ИНГИБИТОРЫ ИНТЕГРАЗЫ

raltegravir

АНТАГОНИСТЫ ХЕМОКИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ CCR5

maraviroc

ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

ИНТЕРФЕРОНЫ

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

interferon alfa-2b
  ИНТРОН® А, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
peginterferon alfa-2a
  ПЕГАСИС®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

ИНДУКТОРЫ СИНТЕЗА ИНТЕРФЕРОНОВ

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

dipyridamole
  ДИПИРИДАМОЛ, *ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.*
non appropriated
  КАГОЦЕЛ®, *НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО*
non appropriated
  ЦИКЛОФЕРОН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
  ЦИКЛОФЕРОН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
tilorone
  ЛАВОМАКС®, *НИЖФАРМ ОАО*

- **ДЛЯ НАРУЖНОГО И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

non appropriated
  ЦИКЛОФЕРОН® линимент, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

inosine pranobex
  ГРОПРИНОСИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
  ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
non appropriated
  МОЛИКСАН®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*

ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ СРЕДСТВА

albendazole
  САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*
levamisole
  ДЕКАРИС, *GEDEON RICHTER Plc.*
mebendazole
  ВЕРМОКС, *GEDEON RICHTER Plc.*
praziquantel
  БИЛЬТРИЦИД®, *BAYER PHARMA AG*
pyrantel
  ПИРАНТЕЛ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
pyrvinium embonate

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕДИКУЛЕЗА

permethrin

piperonyl butoxide

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЧЕСОТКИ

benzyl benzoate

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ

СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ КИСЛОТНО-ПЕПТИЧЕСКОГО ФАКТОРА

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_2-РЕЦЕПТОРОВ

famotidine
  КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
  КВАМАТЕЛ® МИНИ, *GEDEON RICHTER Plc.*
ranitidine

БЛОКАТОРЫ M_1-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА РЕЦЕПТОРЫ ЖЕЛУДКА

pirenzepine

ИНГИБИТОРЫ H^+-K^+-АТФ-АЗЫ

esomeprazole
  НЕКСИУМ®, *ASTRAZENECA AB*
  НЕКСИУМ® лиофилизат, *ASTRAZENECA AB*
  НЕО-ЗЕКСТ, *SANDOZ d.d.*
  ЭМАНЕРА, *KRKA d.d.*
lansoprazole
omeprazole
  ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
  ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
  УЛЬТОП®, *KRKA d.d.*
  ЛОСЕК® МАПС®, *ASTRAZENECA AB*
  ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
  ОМЕЗ® лиофилизат, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
  ОМЕЗ® ИНСТА, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
  ОМЕПРАЗОЛ-РИХТЕР, *Laboratorios LICONSA S.A.*
omeprazole + domperidone
  ОМЕЗ® Д, *TORRENT PHARMACEUTICALS Ltd.*
pantoprazole
  НОЛЬПАЗА, *KRKA d.d.*
rabeprazole
  ЗУЛЬБЕКС®, *КРКА-РУС ООО*
  НОФЛЮКС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
  ОНТАЙМ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

АНТАЦИДНЫЕ СРЕДСТВА

algeldrate
algeldrate + magnesium hydroxide
  АЛМАГЕЛЬ®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
  МААЛОКС®, *SANOFI-AVENTIS France*
  МААЛОКС® суспензия, *SANOFI-AVENTIS France*
  МААЛОКС® МИНИ, *SANOFI-AVENTIS France*
calcium carbonate + magnesium carbonate
  РЕННИ®, *БАЙЕР ЗАО*
hydrotalcite
simaldrate

- **АНТАЦИДЫ В КОМБИНАЦИИ С МЕСТНЫМ АНЕСТЕТИКОМ**

algeldrate + magnesium hydroxide + benzocaine
  АЛМАГЕЛЬ® А, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*

- **АНТАЦИДЫ В КОМБИНАЦИИ С КОМПОНЕНТОМ, УМЕНЬШАЮЩИМ МЕТЕОРИЗМ**

algeldrate + magnesium hydroxide + simeticone
  АЛМАГЕЛЬ® НЕО, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
guaiazulene + dimeticone
  ПЕПСАН-Р, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

  ДУОДЕНОХЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА

bismuth subgallate
bismuthate, tripotassium dicitrato
guaiazulene + dimeticone
  ПЕПСАН-Р, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*
diosmectite
  НЕОСМЕКТИН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
  СМЕКТА®, *IPSEN PHARMA*

АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНА E_1

misoprostol

ФЕРМЕНТНЫЕ СРЕДСТВА

pancreatin
  КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
  МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
  ПАНЗИНОРМ® 10 000, *KRKA d.d.*
  ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*
  КРЕОН® 25 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
  КРЕОН® 40 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
  ЭРМИТАЛЬ®, *NORDIX PHARMA VERTRIEB GmbH*

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

  ФЕСТАЛ®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*

ПРОТИВОРВОТНЫЕ СРЕДСТВА

АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

granisetron
  НОТИРОЛ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ondansetron
  ОСЕТРОН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
  ЭМЕСЕТ®, *CIPLA Ltd.*
  ЭМЕТРОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

АНТАГОНИСТЫ ДОПАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

domperidone
  МОТИЛИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
  МОТИЛИУМ® суспензия, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
itopride
  ГАНАТОН, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
metoclopramide

АНТАГОНИСТЫ NK_1-РЕЦЕПТОРОВ

aprepitant
  ЭМЕНД®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
fosaprepitant
  ЭМЕНД® В/В, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_1-РЕЦЕПТОРОВ

dimenhydrinate
  ДРАМИНА, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

diphenhydramine
promethazine
ПИПОЛЬФЕН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС И МОТОРИКУ ЖКТ

ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС И МОТОРИКУ ЖКТ

- **МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ**

bencyclane
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
bendazol
drotaverine
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
НО-ШПА® ФОРТЕ, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
mebeverine
ДЮСПАТАЛИН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
papaverine

МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ С КОМПОНЕНТОМ, УМЕНЬШАЮЩИМ МЕТЕОРИЗМ

alverine + simeticone
МЕТЕОСПАЗМИЛ, *Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*

- **БЛОКАТОРЫ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ**

atropine
hyoscine butylbromide
БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

- **СПАЗМОЛИТИКИ С МИОТРОПНЫМ И М-ХОЛИНОБЛОКИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ**

pinaverium bromide
ДИЦЕТЕЛ®, *ABBOTT HEALTHCARE SAS*
platyphylline

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

НУКС ВОМИКА-ГОМАККОРД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
СПАСКУПРЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС И МОТОРИКУ ЖКТ

- **СТИМУЛЯТОРЫ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЭНДОГЕННОГО АЦЕТИЛХОЛИНА**

itopride
ГАНАТОН, *ABBOTT GmbH & Co. KG*

- **ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

ipidacrine
АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*
neostigmine methylsulphate
pyridostigmine bromide

ПРЕПАРАТЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖКТ

- **АНТАГОНИСТЫ ДОПАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

domperidone
МОТИЛИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
МОТИЛИУМ® суспензия, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
domperidone + omeprazole
ОМЕЗ® Д, *TORRENT PHARMACEUTICALS Ltd.*
metoclopramide

- **ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ КИШЕЧНИКА**

loperamide
ИМОДИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
trimebutine

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПЕРИСТАЛЬТИКУ КИШЕЧНИКА

bisacodyl
ДУЛЬКОЛАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ДУЛЬКОЛАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
magnesium sulfate
sodium picosulfate
ГУТТАЛАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГУТТАЛАКС® таблетки, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗМЯГЧЕНИЮ КАЛОВЫХ МАСС

docusate sodium

- **ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

МИКРОЛАКС®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

ПРЕПАРАТЫ С ОСМОТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

lactitol
lactulose
ДЮФАЛАК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ГУДЛАК, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
НОРМАЗЕ®, *L.Molteni & C. dei F.Lli Alitti Societa di Esercizio S.p.A.*
lactulose + paraffin, liquid + paraffin, white soft
ТРАНСУЛОЗА, *Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*
lactulose + simeticone
ДИНОЛАК®, *АВВА РУС ОАО*
macrogol
ФОРЛАКС®, *IPSEN PHARMA*
ФОРЛАКС® для детей, *IPSEN PHARMA*

- **ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛАВАЖА КИШЕЧНИКА**

macrogol
ФОРТРАНС®, *IPSEN PHARMA*

ФИТОПРЕПАРАТЫ

Senna
sennosides
СЕНАДЕ®, *CIPLA Ltd.*

СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ МЕТЕОРИЗМ

dimeticone
dimeticone + guaiazulene
ПЕПСАН-Р, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*
simeticone
БОБОТИК®, *MEDANA PHARMA S.A.*
САБ® СИМПЛЕКС, *PFIZER Inc.*
simeticone + alverine
МЕТЕОСПАЗМИЛ, *Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*
simeticone + lactulose
ДИНОЛАК®, *АВВА РУС ОАО*
simeticone + magnesium hydroxide + algeldrate
АЛМАГЕЛЬ® НЕО, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ

non appropriated
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
non appropriated
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
non appropriated
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

ПРЕПАРАТА КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, *АВВА РУС ОАО*

СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ РАВНОВЕСИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

БАКТЕРИЙНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ПРОБИОТИКИ)

АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ЛИНЕКС®, *SANDOZ d.d.*
БАКТИСУБТИЛ®, *Laboratoires AVENTIS*

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ

ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, *АВВА РУС ОАО*

ПРОТИВОДИАРЕЙНЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ С АДСОРБИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

diosmectite
НЕОСМЕКТИН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
СМЕКТА®, *IPSEN PHARMA*

ПРЕПАРАТЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ МОТОРИКУ ЖКТ

loperamide
ИМОДИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ПРОСВЕТЕ КИШЕЧНИКА

kanamycin
nifuroxazide
СТОПДИАР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СТОПДИАР таблетки, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭРСЕФУРИЛ®, *SANOFI-AVENTIS France*
phthalylsulfathiazole
rifaximin
АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

ПРЕПАРАТЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ РАВНОВЕСИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ЛИНЕКС®, *SANDOZ d.d.*
БАКТИСУБТИЛ®, *Laboratoires AVENTIS*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И НЯК

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

mesalazine
sulfasalazine

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

- **МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА**

adalimumab
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*
golimumab
СИМПОНИ®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
infliximab
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*

ЖЕЛЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

magnesium sulfate

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

Cynara
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*

ПРЕПАРАТЫ С ЖЕЛЧЕГОННЫМ И СПАЗМОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

hymecromone

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

БЕРБЕРИС-ГОМАККОРД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛЕПТАНДРА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ХЕЛИДОНИУМ-ГОМАККОРД Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАСТВОРЕНИЮ ХОЛЕСТЕРИНОВЫХ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ

ursodeoxycholic acid

ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ

ademetionine
ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
non appropriated
ЛАЕННЕК, *Клиника РАНА ООО*
non appropriated
МОЛИКСАН®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
non appropriated
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*
ЭССЕНЦИАЛЕ® Н, *АВЕНТИС ФАРМА ЗАО*
ursodeoxycholic acid

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

РЕМАКСОЛ®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
ЭСЛИДИН®, *НИЖФАРМ ОАО*
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ®, *НИЖФАРМ ОАО*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

Cynara
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ГЕПАР КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛЕПТАНДРА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ХЕПЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПЕРАММОНИЕМИИ

- **ИНФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ АМИНОКИСЛОТ**

ГЕПАСОЛ-НЕО, *HEMOFARM A.D.*

- **ГИПОАММОНИЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ornithine

ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВЫВЕДЕНИЮ АММИАКА КИШЕЧНИКОМ

lactitol
lactulose
ДЮФАЛАК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ГУДЛАК, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
НОРМАЗЕ®, *L.Molteni & C. dei F.Lli Alitti Societa di Esercizio S.p.A.*

СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

ПОЛИВАЛЕНТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНАЗ ПЛАЗМЫ

aprotinin

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА

lanreotide
octreotide
ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ОКТРЕОТИД-АКТАВИС, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ГАСТРИКУМЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
МОМОРДИКА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

БРОНХОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ

- **БЕТА$_1$-,БЕТА$_2$-АДРЕНОМИМЕТИКИ**

isoprenaline
orciprenaline

- **БЕТА$_2$-АДРЕНОМИМЕТИКИ**

ПРЕПАРАТЫ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

fenoterol
БЕРОТЕК®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОТЕК® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
salbutamol

ПРЕПАРАТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

formoterol
ФОРАДИЛ, *NOVARTIS PHARMA AG*
indacaterol
ОНБРЕЗ® БРИЗХАЛЕР®, *NOVARTIS PHARMA AG*
olodaterol
СТРИВЕРДИ® РЕСПИМАТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

СИМПАТОМИМЕТИКИ

ephedrine

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗ

theophylline

БЛОКАТОРЫ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

atropine
glycopyrronium bromide
СИБРИ® БРИЗХАЛЕР®, *NOVARTIS PHARMA AG*
ipratropium bromide
АТРОВЕНТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
АТРОВЕНТ® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
tiotropium bromide
СПИРИВА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
СПИРИВА® РЕСПИМАТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

fenoterol + ipratropium bromide
БЕРОДУАЛ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОДУАЛ® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА С БРОНХОЛИТИЧЕСКИМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

formoterol + budesonide
ФОРАДИЛ КОМБИ, *NOVARTIS PHARMA AG*
formoterol + mometasone
ЗЕНХЕЙЛ®, *ORGANON (Ireland) Ltd.*
salmeterol + fluticasone propionate
ТЕВАКОМБ, *CIPLA Ltd.*

МУКОЛИТИЧЕСКИЕ И ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

МУКОЛИТИКИ

acetylcysteine
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
АЦЦ® ЛОНГ, *SANDOZ d.d.*
carbocisteine
mesna

- **ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

dornase alfa

МУКОРЕГУЛЯТОРЫ

ambroxol
АМБРОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
ЛАЗОЛВАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛАЗОЛВАН® сироп, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
АМБРОГЕКСАЛ®, *SANDOZ d.d.*
ЛАЗОЛВАН® пастилки, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛАЗОЛВАН® раствор для приема внутрь и ингаляций, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ХАЛИКСОЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
bromhexine

ОТХАРКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

БРОНХИКУМ® ТП, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, *KRKA d.d.*
ДОКТОР МОМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

БРОНХАЛИС-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА С ОТХАРКИВАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ И ДРУГИМИ ЭФФЕКТАМИ:

- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ**

ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, *KRKA d.d.*

ДЛЯ РАССАСЫВАНИЯ В ПОЛОСТИ РТА

ДОКТОР МОМ® РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ ОТ КАШЛЯ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

butamirate
ОМНИТУС, *HEMOFARM A.D.*

- **АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

codeine

ПРЕПАРАТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

prenoxdiazine

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА С ПРОТИВОКАШЛЕВЫМ, ЖАРОПОНИЖАЮЩИМ И СОСУДОСУЖИВАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

dextromethorphan + paracetamol + pseudoephedrine
ГРИППЕКС®, *UNIPHARM, Inc.*

СРЕДСТВА ДЛЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

acetylsalicylic acid + chlorphenamine + phenylephrine
АСПИРИН® КОМПЛЕКС, *БАЙЕР ЗАО*
paracetamol + chlorphenamine + ascorbic acid
АНТИФЛУ® КИДС, *БАЙЕР ЗАО*
paracetamol + chlorphenamine + phenylephrine
АНТИФЛУ, *SAGMEL, Inc.*
paracetamol + pseudoephedrine + dextromethorphan
ГРИППЕКС®, *UNIPHARM, Inc.*

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

АНВИМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНВИМАКС® капсулы, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНТИГРИППИН-АНВИ®, *АнвиЛаб ООО*
ИНФЛЮНЕТ®, *АнвиЛаб ООО*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ВИБУРКОЛ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ГИРЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТАРТЕФЕДРЕЛЬ Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЭНГИСТОЛ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

montelukast
МОНТЕЛАСТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
СИНГЛОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СИНГУЛЯР®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СИНГУЛЯР® таблетки жевательные 4 мг, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СИНГЛОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

omalizumab
КСОЛАР, *NOVARTIS PHARMA AG*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНТИБРОНХОКОНСТРИКТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

fenspiride
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4

roflumilast
ДАКСАС, *TAKEDA GmbH*

ЛЕГОЧНЫЕ СУРФАКТАНТЫ

poractant alfa

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

- **ПРЕПАРАТЫ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

azoximer bromide
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
pidotimod
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*

- **ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
ИСМИГЕН®, *НИЖФАРМ ОАО*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

Echinacea
ИММУНАЛ®, *SANDOZ d.d.*
Echinacea + ascorbic acid
ИММУНАЛ® плюс С, *SANDOZ d.d.*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ЭХИНАЦЕЯ КОМПОЗИТУМ СН, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

non appropriated
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

ФИТОПРЕПАРАТЫ

Pelargonium root
УМКАЛОР, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ГАЛИУМ-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ Н$_1$-РЕЦЕПТОРОВ

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **ПРЕПАРАТЫ I ПОКОЛЕНИЯ**

chloropyramine
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
chlorphenamine
clemastine
diphenhydramine
promethazine
ПИПОЛЬФЕН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
quifenadine
ФЕНКАРОЛ, *OLAINFARM AS*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*

- **ПРЕПАРАТЫ II ПОКОЛЕНИЯ**

astemizole
cetirizine
ЗОДАК®, *ZENTIVA k.s.*
ЗОДАК® ЭКСПРЕСС, *ZENTIVA k.s.*
ПАРЛАЗИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЦЕТИРИЗИН ГЕКСАЛ, *HEXAL AG*
ЦЕТРИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
dimetindene
levocetirizine
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
loratadine
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
КЛАРИТИН®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
КЛАРОТАДИН®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЛОРАГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
rupatadine
РУПАФИН®, *J.URIACH & CIA S.A.*

АКТИВНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ ПРЕПАРАТОВ II ПОКОЛЕНИЯ

desloratadine
ДЕЗАЛ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ДЕЗАЛ таблетки, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ЛОРДЕСТИН, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ДЕЗЛОРАТАДИН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРИУС®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
fexofenadine
АЛЛЕГРА®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*

- **БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ Н$_1$-РЕЦЕПТОРОВ С АНТИСЕРОТОНИНОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

sequifenadine
ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*

- **ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА**

СОДЕРЖАЩИЕ ХЛОРФЕНАМИН
АНТИФЛУ, *SAGMEL, Inc.*
АНТИФЛУ® КИДС, *БАЙЕР ЗАО*
АСПИРИН® КОМПЛЕКС, *БАЙЕР ЗАО*

СОДЕРЖАЩИЕ ЛОРАТАДИН
АНВИМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНВИМАКС® капсулы, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

СОДЕРЖАЩИЕ ДИФЕНГИДРАМИН
АНТИГРИППИН-АНВИ®, *АнвиЛаб ООО*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
diphenhydramine
ПСИЛО-БАЛЬЗАМ®, *STADA Arzneimittel AG*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- **В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

levocabastine
ВИЗИН® АЛЕРДЖИ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ
ketotifen

ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ
cromoglicic acid
ИНТАЛ®, *Laboratoires AVENTIS*
КРОМОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
nedocromil
ТАЙЛЕД® МИНТ, *AVENTIS PHARMA Ltd.*

ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
- **В ЛОР-ПРАКТИКЕ**

cromoglicic acid
КРОМОГЕКСАЛ® спрей назальный, *SANDOZ d.d.*
levocabastine
ТИЗИН® АЛЕРДЖИ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

- **В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

cromoglicic acid
КРОМ-АЛЛЕРГ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
КРОМОГЕКСАЛ® капли глазные, *HEXAL AG*
ЛЕКРОЛИН®, *SANTEN OY*

РАЗЛИЧНЫЕ СРЕДСТВА С ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

СЕЛЕКТИВНЫЕ АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ D_4- РЕЦЕПТОРОВ
montelukast
МОНТЕЛАСТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
СИНГЛОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СИНГУЛЯР®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СИНГУЛЯР® таблетки жевательные 4 мг, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СИНГЛОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ
calcium carbonate + calcium lactate gluconate
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
calcium pantothenate

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
ГАЛИУМ-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛЮФФЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛЮФФЕЛЬ Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ИММУНОЛОГИЯ

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

ИНТЕРФЕРОНЫ
interferon alfa-2b
ИНТРОН® А, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
interferon beta-1b
БЕТАФЕРОН, *BAYER PHARMA AG*
interferon gamma
peginterferon alfa-2a
ПЕГАСИС®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

ИНДУКТОРЫ СИНТЕЗА ИНТЕРФЕРОНОВ
dipyridamole
ДИПИРИДАМОЛ, *ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.*
non appropriated
КАГОЦЕЛ®, *НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО*
non appropriated
ЦИКЛОФЕРОН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
ЦИКЛОФЕРОН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
ЦИКЛОФЕРОН® линимент, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
tilorone
ЛАВОМАКС®, *НИЖФАРМ ОАО*

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ
non appropriated
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*

ПРЕПАРАТЫ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
azoximer bromide
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
glatiramer acetate
inosine pranobex
ГРОПРИНОСИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
lenalidomide
levamisole
ДЕКАРИС, *GEDEON RICHTER Plc.*
non appropriated
ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
non appropriated
МОЛИКСАН®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
non appropriated
СТЕМОКИН®, *ПЕПТОС ФАРМА ООО*
pidotimod
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*

ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
ИСМИГЕН®, *НИЖФАРМ ОАО*

ПРЕПАРАТЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
ЛАЕННЕК, *Клиника РАНА ООО*

ФИТОПРЕПАРАТЫ
Echinacea
ИММУНАЛ®, *SANDOZ d.d.*
Echinacea + ascorbic acid
ИММУНАЛ® плюс С, *SANDOZ d.d.*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
ЭНГИСТОЛ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЭХИНАЦЕЯ КОМПОЗИТУМ СН, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЕ СРЕДСТВА

azathioprine
ciclosporin
everolimus
fingolimod
ГИЛЕНИА®, *NOVARTIS PHARMA AG*
leflunomide
ЭЛАФРА, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
mycophenolate mofetil
sirolimus
tacrolimus
tofacitinib
ЯКВИНУС, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА
adalimumab
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*
basiliximab
belimumab
canakinumab
ИЛАРИС®, *NOVARTIS PHARMA AG*
infliximab
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
omalizumab
КСОЛАР, *NOVARTIS PHARMA AG*
ranibizumab
ЛУЦЕНТИС, *NOVARTIS PHARMA AG*
rituximab
МАБТЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
tocilizumab
АКТЕМРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

ВАКЦИНЫ

ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА
inactivated influenza vaccine (surface antigen) + azoximer bromide
ГРИППОЛ® ПЛЮС, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
rotavirus vaccine (live, oral)
РОТАТЕК®, *MERCK SHARP & DOHME Corp.*

ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE
pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (absorbed)
ПРЕВЕНАР® 13, *PFIZER Inc.*

ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА
human papillomavirus quadrivalent vaccine, recombinant
ГАРДАСИЛ®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ИНСУЛИНЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ И ИХ АНАЛОГИ
- **КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ**

insulin aspart
НовоРапид® ФлексПен®, *NOVO NORDISK A/S*
НовоРапид® Пенфилл®, *NOVO NORDISK A/S*
insulin glulisine
АПИДРА® СолоСтар®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
insulin human
ИНСУМАН® РАПИД ГТ, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
РИНСУЛИН® Р, *ГЕРОФАРМ-Био ОАО*
Актрапид® НМ Пенфилл®, *NOVO NORDISK A/S*
ХУМУЛИН® РЕГУЛЯР, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*
insulin lispro
ХУМАЛОГ®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*

- **СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ**

human insulin isophane suspension
ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
РИНСУЛИН® НПХ, *ГЕРОФАРМ-Био ОАО*
Протафан® НМ Пенфилл®, *NOVO NORDISK A/S*
insulin human
ХУМУЛИН® НПХ, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*

- **СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ С БЫСТРЫМ НАЧАЛОМ ДЕЙСТВИЯ**

insulin aspart
НовоМикс® 30 ФлексПен®, *NOVO NORDISK A/S*
НовоМикс® 30 Пенфилл®, *NOVO NORDISK A/S*
insulin human
ХУМУЛИН® М3, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*
insulin lispro
ХУМАЛОГ® МИКС 25, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*
ХУМАЛОГ® МИКС 50, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*

- **ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ**

insulin detemir
Левемир® ФлексПен®, *NOVO NORDISK A/S*
insulin glargine
ЛАНТУС® СолоСтар®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*

- **СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ**

insulin degludec
Тресиба® ФлексТач®, *NOVO NORDISK A/S*

ГЛЮКАГОН
glucagon
ГлюкаГен® 1 мг ГипоКит, *NOVO NORDISK A/S*

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
- **ПРЕПАРАТЫ I ПОКОЛЕНИЯ**

carbutamide
chlorpropamide

- **ПРЕПАРАТЫ II ПОКОЛЕНИЯ**

gliclazide
ДИАБЕТОН® МВ, *Les Laboratoires Servier*
ГЛИДИАБ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ГЛИДИАБ® МВ, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

gliquidone
ГЛЮРЕНОРМ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

- **ПРЕПАРАТЫ III ПОКОЛЕНИЯ**

glimepiride
АМАРИЛ®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ДИАМЕРИД®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

БИГУАНИДЫ

metformin
ГЛЮКОФАЖ®, *MERCK SANTE s.a.s.*
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 500 мг, *MERCK SANTE s.a.s.*
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 750 мг, *MERCK SANTE s.a.s.*
МЕТФОГАММА® 1000, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МЕТФОГАММА® 850, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МЕТФОГАММА® 1000, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

ТИАЗОЛИДИНДИОНЫ

pioglitazone
ДИАГЛИТАЗОН®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
rosiglitazone

ИНГИБИТОРЫ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗЫ

acarbose
ГЛЮКОБАЙ®, *BAYER SCHERING PHARMA AG*

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ 4

linagliptin
ТРАЖЕНТА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
saxagliptin
vildagliptin
ГАЛВУС, *NOVARTIS PHARMA AG*

ПРОЧИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

repaglinide
ДИАГЛИНИД®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

glibenclamide + metformin
ГЛЮКОВАНС®, *MERCK SANTE s.a.s.*
gliclazide + metformin
ГЛИМЕКОМБ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
glimepiride + metformin
АМАРИЛ® М, *HANDOK Inc.*
vildagliptin + metformin
ГАЛВУС МЕТ, *NOVARTIS PHARMA AG*

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА (ГПП)

exenatide
liraglutide
Виктоза®, *NOVO NORDISK A/S*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КОМБИЛИПЕН®, *ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО*
benfotiamine + pyridoxine
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
non appropriated
АКТОВЕГИН®, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
thioctic acid
ТИОГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ТИОГАММА® таблетки, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ОКТОЛИПЕН®, *ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО*
ОКТОЛИПЕН® капсулы, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ОКТОЛИПЕН® таблетки, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ

calcium dobesilate
ДОКСИ-ХЕМ®, *HEMOFARM A.D.*
pentoxifylline
sulodexide
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
troxerutin
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*
calcium dobesilate
ДОКСИ-ХЕМ®, *HEMOFARM A.D.*
Ginkgo biloba
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
non appropriated
РЕТИНАЛАМИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
troxerutin
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

captopril
КАПОТЕН®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
irbesartan
АПРОВЕЛЬ®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
lisinopril
ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИЗИГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ЛИЗИНОПРИЛ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
losartan
ЛОЗАП®, *ZENTIVA a.s.*
ЛОРИСТА®, *КРКА-РУС ООО*
ЛОЗАРТАН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЛОЗАРТАН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
perindopril + indapamide
НОЛИПРЕЛ® А, *Les Laboratoires Servier*
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ, *Les Laboratoires Servier*
ramipril
ДИЛАПРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
АМПРИЛАН®, *KRKA d.d.*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

levothyroxine sodium
ЭУТИРОКС®, *MERCK KGaA*

ПРЕПАРАТЫ ЙОДА

potassium iodide
ЙОДБАЛАНС®, *MERCK KGaA*

АНТИТИРЕОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

thiamazole
ТИРОЗОЛ®, *MERCK KGaA*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

СТРУМЕЛЬ® Т, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

АНАЛОГИ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

teriparatide
ФОРСТЕО®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*

АНТАГОНИСТЫ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

cinacalcet

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

ПРЕПАРАТЫ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА

somatropin
Нордитропин® НордиЛет®, *NOVO NORDISK A/S*

АНАЛОГИ ВАЗОПРЕССИНА

desmopressin

АНАЛОГИ ОКСИТОЦИНА

oxytocin
ОКСИТОЦИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ

- **ГОНАДОТРОПИНЫ С ФОЛЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ**

follitropin alfa

- **ГОНАДОТРОПИНЫ С ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ**

lutropin alfa

- **ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ ХОРИОНИЧЕСКИЕ ГОНАДОТРОПИНЫ**

chorionic gonadotrophin

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОДУКЦИЮ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА

lanreotide
octreotide
ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ОКТРЕОТИД-АКТАВИС, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*

АНАЛОГИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА

buserelin
goserelin
leuprorelin
triptorelin

АНТАГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА

cetrorelix

СТИМУЛЯТОРЫ ПРОДУКЦИИ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ

clomifene
КЛОСТИЛБЕГИТ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ИНГИБИТОРЫ ПРОДУКЦИИ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ

danazol

ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

- **СТИМУЛЯТОРЫ ДОПАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

bromocriptine
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

СЕЛЕКТИВНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ ДОПАМИНОВЫХ D_2-РЕЦЕПТОРОВ

cabergoline
ДОСТИНЕКС®, *PFIZER ITALIA S.r.L.*

ПРЕПАРАТЫ ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПОГАЛАКТИИ

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ПУЛЬСАТИЛЛА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНА ЭПИФИЗА

melatonin
МЕЛАКСЕН, *UNIPHARM, Inc.*
ЦИРКАДИН, *RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd.*

ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

см. стр. 1093

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

fludrocortisone

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОДУКЦИЮ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ

spironolactone
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

aminoglutethimide

ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

ЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

estradiol
КЛИМАРА®, *BAYER PHARMA AG*
estradiol valerate
ПРОГИНОВА®, *BAYER PHARMA AG*
estriol
ОВИПОЛ КЛИО®, *ФАРМАПРИМ ООО*
ЭСТРОКАД®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*
tibolone
ЛЕДИБОН®, *ZENTIVA k.s.*

АНДРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

testosterone
НЕБИДО®, *BAYER PHARMA AG*
testosterone, mixture of esthers

ГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

desogestrel
ЛАКТИНЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
dienogest
ВИЗАННА, *BAYER PHARMA AG*
dydrogesterone
ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
levonorgestrel
МИРЕНА®, *BAYER OY*
ЭСКАПЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПОСТИНОР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭСКИНОР-Ф, *FAMY CARE Limited*
medroxyprogesterone
norethisterone
norgestrel
progesterone

ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

- **СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН И ГЕСТАГЕН**

estradiol + drospirenone
АНЖЕЛИК®, *BAYER PHARMA AG*
estradiol + dydrogesterone
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ФЕМОСТОН® 1/10, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ФЕМОСТОН® 2/10, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
estradiol + nomegestrol
ЗОЭЛИ®, *N.V. ORGANON*
estradiol valerate + dienogest
КЛАЙРА®, *BAYER PHARMA AG*
estradiol valerate + levonorgestrel
КЛИМОНОРМ®, *BAYER PHARMA AG*
estradiol valerate + norgestrel
ЦИКЛО-ПРОГИНОВА, *BAYER SCHERING PHARMA AG*
ethinylestradiol + chlormadinone
БЕЛАРА®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ethinylestradiol + desogestrel
НОВИНЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
РЕГУЛОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ethinylestradiol + dienogest
БОНАДЭ®, *ZENTIVA k.s.*
СИЛУЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЖАНИН®, *BAYER SCHERING PHARMA AG*

ethinylestradiol + drospirenone
ДЖЕС®, *BAYER PHARMA AG*
ДИМИА®, *GEDEON RICHTER Plc.*
МИДИАНА®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЯРИНА®, *BAYER PHARMA AG*
ethinylestradiol + drospirenone + levomefolate calcium
ДЖЕС® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*
ЯРИНА® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*
ethinylestradiol + etonogestrel
НоваРинг®, *N.V. ORGANON*
ethinylestradiol + gestodene
ГЕСТАРЕЛЛА®, *ZENTIVA k.s.*
ЛИНДИНЕТ 20, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИНДИНЕТ 30, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛОГЕСТ®, *BAYER PHARMA AG*
ФЕМОДЕН®, *BAYER PHARMA AG*
ethinylestradiol + levonorgestrel
МИКРОГИНОН®, *BAYER PHARMA AG*
МИНИЗИСТОН® 20 ФЕМ, *BAYER PHARMA AG*
ОРАЛКОН, *FAMY CARE Limited*
РИГЕВИДОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТРИГЕСТРЕЛ, *FAMY CARE Limited*
ТРИКВИЛАР®, *BAYER PHARMA AG*
ТРИ-РЕГОЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ethinylestradiol + levonorgestrel + ferrous fumarate
ТРИ-РЕГОЛ® 21+7, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН И АНТИАНДРОГЕН**

estradiol valerate + cyproterone
КЛИМЕН®, *SCHERING SAS*
ethinylestradiol + cyproterone
ЭРИКА-35, *FAMY CARE Limited*
ДИАНЕ-35®, *BAYER SCHERING PHARMA AG*
ХЛОЕ®, *ZENTIVA k.s.*

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ulipristal
ЭСМИЯ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

АНТАГОНИСТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

АНТИЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

tamoxifen

АНТИГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

mifepristone
ГИНЕПРИСТОН®, *НИЖФАРМ ОАО*
ГИНЕСТРИЛ®, *НИЖФАРМ ОАО*
МИРОПРИСТОН®, *НИЖФАРМ ОАО*

АНТИАНДРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- **ПРЕПАРАТЫ СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ**

cyproterone
АНДРОКУР®, *BAYER PHARMA AG*
АНДРОКУР® таблетки 100 мг, *BAYER PHARMA AG*
АНДРОКУР® ДЕПО, *BAYER PHARMA AG*

- **ПРЕПАРАТЫ НЕСТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ**

bicalutamide
КАЛУМИД®, *GEDEON RICHTER Plc.*
flutamide
ФЛУТАМИД, *ACTAVIS GROUP hf.*

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

- **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ**

anastrozole
ЭГИСТРАЗОЛ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭСТАРИЗОЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
exemestane
letrozole
ЛЕСТРОДЕКС, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ЭТРУЗИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА

atorvastatin
АТОРИС®, *KRKA d.d.*
ЛИПОФОРД, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЛИПРИМАР®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ТОРВАКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
АТОМАКС®, *НИЖФАРМ ОАО*
ТУЛИП®, *SANDOZ d.d.*
atorvastatin + amlodipine
ДУПЛЕКОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*
lovastatin
rosuvastatin
МЕРТЕНИЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
РОЗАРТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
РОЗИСТАРК®, *BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d.*
РОЗУКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
РОЗУЛИП®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
РОКСЕРА®, *KRKA d.d.*
ТЕВАСТОР®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
АКОРТА, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КРЕСТОР®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*
simvastatin
ВАЗИЛИП®, *KRKA d.d.*
СИМВАСТАТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
СИМВАСТОЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

ФИБРАТЫ

fenofibrate
ТРАЙКОР, *Laboratoires FOURNIER S.A.*

ПРЕПАРАТЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЮ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И ХОЛЕСТЕРИНА В КИШЕЧНИКЕ

colestipol
colestyramine

ПРЕПАРАТЫ НЕЗАМЕНИМЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

omega-3 acid ethyl esters
ОМАКОР, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

АНОРЕКСИГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

sibutramine

ИНГИБИТОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ЛИПАЗ

orlistat
ОРСОТЕН, *КРКА-РУС ООО*
ОРСОТЕН® СЛИМ, *КРКА-РУС ООО*

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ. ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

allopurinol
АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

УРИКОЗУРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

probenecid

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОСТРЫХ ПРИСТУПАХ ПОДАГРЫ

colchicin

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН. РЕГУЛЯТОРЫ ОБМЕНА В КОСТНОЙ ТКАНИ

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ D

- **ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА D_3**

alfacalcidol
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
colecalciferol
АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
colecalciferol + calcium carbonate
КАЛЬЦИЙ-$Д_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*
colecalciferol + calcium carbonate + alendronic acid
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА D_2**

ergocalciferol

ПРЕПАРАТЫ, ВОСПОЛНЯЮЩИЕ ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ

calcium carbonate + calcium lactate gluconate
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
calcium carbonate + colecalciferol
КАЛЬЦИЙ-$Д_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*
calcium carbonate + colecalciferol + alendronic acid
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА**
  КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*
  КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**
  КАЛЬКОХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ИНГИБИТОРЫ КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ

- **ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ**

alendronic acid
ОСТЕРЕПАР®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
alendronic acid + calcium carbonate + colecalciferol
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, *GEDEON RICHTER Plc.*
ibandronic acid
risedronic acid
РИЗЕНДРОС®, *ZENTIVA k.s.*

- **ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ**

clodronic acid
БОНЕФОС®, *BAYER OY*
КЛОБИР, *ACTAVIS GROUP hf.*
pamidronic acid
zoledronic acid
БЛАЗТЕРА®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

СТИМУЛЯТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

strontium ranelate
БИВАЛОС®, *Les Laboratoires Servier*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ОСТЕОХЕЛЬ С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ (ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ)

СТИМУЛЯТОРЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

chondroitine sulfate sodium
МУКОСАТ®, *ГИКиМП ФГУ*
ХОНДРОГАРД®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ХОНДРОКСИД® таблетки, *НИЖФАРМ ОАО*
chondroitine sulfate sodium + glucosamine
АРТРА®, *UNIPHARM, Inc.*
ТЕРАФЛЕКС®, *SAGMEL, Inc.*
chondroitine sulfate sodium + glucosamine + ibuprofen
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*

- **ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

chondroitine sulfate sodium
ХОНДРОКСИД®, *НИЖФАРМ ОАО*
chondroitine sulfate sodium + meloxicam
ХОНДРОКСИД® ФОРТЕ, *НИЖФАРМ ОАО*
glucosamine
ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ, *SPRING VAST INVESTMENTS Limited*

ПРЕПАРАТЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

АДГЕЛОН®, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*
АЛФЛУТОП, *S.C. BIOTEHNOS S.A.*

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ТКАНЯХ

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ И ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЕ ТКАНЕЙ, УМЕНЬШАЮЩИЕ ГИПОКСИЮ ТКАНЕЙ

ЦИТОФЛАВИН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
ЦИТОФЛАВИН® таблетки, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
cocarboxylase
inosine
levocarnitine
meldonium
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
КАРДИОНАТ®, *НИЖФАРМ ОАО*
КАРДИОНАТ® капсулы, *НИЖФАРМ ОАО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
non appropriated
ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
non appropriated
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
non appropriated
НЕОТОН, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
orotic acid, magnesium salt
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
trimetazidine
ПРЕДИЗИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПРЕДУКТАЛ® МВ, *СЕРВЬЕ ЗАО*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*
РИМЕКОР, *НИЖФАРМ ОАО*
РИМЕКОР МВ, *НИЖФАРМ ОАО*
ubidecarenone
ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**
  КОЭНЗИМ КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
  УБИХИНОН КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10, *UNIPHARM, Inc.*
non appropriated
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИКОР®, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕКСИКОР® капсулы, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕКСИПРИМ®, *НИЖФАРМ ОАО*
tocopherol

ПРЕПАРАТЫ, АКТИВИЗИРУЮЩИЕ ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ТКАНЯХ, УЛУЧШАЮЩИЕ ТРОФИКУ И СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕСС РЕГЕНЕРАЦИИ

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ПРЕПАРАТЫ ДИАЛИЗАТА КРОВИ ЖИВОТНЫХ
АКТОВЕГИН®, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
АКТОВЕГИН® р-р д/инъекций, *ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*

- **ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

КУРИОЗИН®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
КУРИОЗИН® гель, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
dexpanthenol
БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
ПАНТОДЕРМ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
Д-ПАНТЕНОЛ, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
dexpanthenol + chlorhexidine
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
ДЕПАНТОЛ® крем, *НИЖФАРМ ОАО*

- **ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

dexpanthenol + chlorhexidine
ДЕПАНТОЛ®, *НИЖФАРМ ОАО*
non appropriated
АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ ОБМЕН

ПРЕПАРАТЫ, ВОСПОЛНЯЮЩИЕ ДЕФИЦИТ КАЛИЯ В ОРГАНИЗМЕ

potassium aspartate & magnesium aspartate
ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПРЕПАРАТЫ, ВОСПОЛНЯЮЩИЕ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ

МАГНЕ В6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ В6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
magnesium sulfate
orotic acid, magnesium salt
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ

ИНГИБИТОРЫ ГЛЮКОЗИЛЦЕРАМИДСИНТАЗЫ

miglustat
ЗАВЕСКА®, *ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ АСТЕНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

non appropriated
КОГИТУМ, *АВЕНТИС ФАРМА ЗАО*
non appropriated
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
sulbutiamine
ЭНЕРИОН®, *Les Laboratoires Servier*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

УБИХИНОН КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

ВИТАМИНЫ. ПОЛИВИТАМИНЫ. МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

- **ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В**

calcium pantothenate
folic acid
ФОЛАЦИН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
riboflavin

ЖИРОРАСТВОРИМЫЙ АНАЛОГ ВИТАМИНА В$_1$

benfotiamine
БЕНФОГАММА® 150,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ, ИХ АНАЛОГИ И ПРОИЗВОДНЫЕ

alfacalcidol
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
colecalciferol
АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ergocalciferol
menadione
tocopherol

ВИТАМИННЫЕ КОМПЛЕКСЫ

КОМПЛЕКСЫ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КОМБИЛИПЕН®, *ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО*
pyridoxine + thiamine
НЕЙРОГАММА, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

КОМПЛЕКСЫ ВОДОРАСТВОРИМЫХ И ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ

benfotiamine + cyanocobalamin + pyridoxine
КОМБИЛИПЕН® ТАБС, *ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО*
benfotiamine + pyridoxine
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

КОМПЛЕКСЫ ВИТАМИНОВ С МАКРОЭЛЕМЕНТАМИ

colecalciferol + calcium carbonate
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*

КОМПЛЕКСЫ ВИТАМИНОВ С МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

МАЛЬТОФЕР® ФОЛ, *VIFOR (International) Inc.*
ascorbic acid + ferrous sulfate
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС,
EGIS PHARMACEUTICALS Plc
cyanocobalamin + folic acid + ferrous sulfate
ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

- **КОМПЛЕКСЫ ВИТАМИНОВ С МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ И КОМПОНЕНТАМИ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*

КОМПЛЕКСЫ ВИТАМИНОВ С МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*

ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ПОЛИВИТАМИНЫ БЕЗ МИНЕРАЛОВ

ПИКОВИТ®, *KRKA d.d.*
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*

ПОЛИВИТАМИНЫ С МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

ВИТРУМ®, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® КИДС, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЮНИОР, *UNIPHARM, Inc.*
СУПРАДИН®, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ,
BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие,
BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, *KRKA d.d.*
МАКСАМИН ФОРТЕ,
ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.

- **ПОЛИВИТАМИНЫ С МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ И РАСТИТЕЛЬНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ**

ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, *UNIPHARM, Inc.*

- **ПОЛИВИТАМИНЫ С МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ, АМИНОКИСЛОТАМИ И РАСТИТЕЛЬНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ**

ВИТРУМ® БЬЮТИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, *UNIPHARM, Inc.*

ГЕМАТОЛОГИЯ

СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ГЕМОПОЭЗ

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

- **КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ**

filgrastim
lenograstim
pegfilgrastim

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЭРИТРОПОЭЗ

- **РЕКОМБИНАНТНЫЕ ЭРИТРОПОЭТИНЫ ЧЕЛОВЕКА И ИХ АНАЛОГИ**

darbepoetin alfa
epoetin alfa
epoetin beta
РЕКОРМОН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

- **АКТИВАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭРИТРОПОЭТИНА**

methoxy polyethylene glycol-epoetin beta
МИРЦЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

- **ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В**

folic acid
ФОЛАЦИН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ТРОМБОПОЭЗ

eltrombopag
romiplostim

АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

- **ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ**

ferrous sulfate + ascorbic acid
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС,
EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ferrous sulfate + folic acid + cyanocobalamin
ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ferrous sulfate + folic acid + serine
АКТИФЕРРИН КОМПОЗИТУМ,
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
ferrous sulfate + serine
АКТИФЕРРИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
non appropriated
МАЛЬТОФЕР®, *VIFOR (International) Inc.*
МАЛЬТОФЕР®, *VIFOR (International) Inc.*

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

МАЛЬТОФЕР® ФОЛ, *VIFOR (International) Inc.*

- **ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ferric carboxymaltose
ФЕРИНЖЕКТ®, *VIFOR (International) Inc.*
non appropriated
МАЛЬТОФЕР® для инъекций,
VIFOR (International) Inc.

ГЕМОСТАЗ

АНТИГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА К

menadione

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

- **ПОЛИВАЛЕНТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНАЗ ПЛАЗМЫ**

aprotinin
ГОРДОКС®, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **ИНГИБИТОРЫ ПЕРЕХОДА ПЛАЗМИНОГЕНА В ПЛАЗМИН**

aminocaproic acid
tranexamic acid
ТРАНЕКСАМ®, *НИЖФАРМ ОАО*
ТРАНЕКСАМ® таблетки, *НИЖФАРМ ОАО*

АКТИВАТОРЫ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОПЛАСТИНА

etamsylate

АНТАГОНИСТЫ ГЕПАРИНА

protamine sulfate

АНАЛОГИ ВАЗОПРЕССИНА

desmopressin

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕДОСТАТКЕ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ

eptacog alfa (activated)
НовоСэвен®, *NOVO NORDISK A/S*

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

sodium alginate
НАТАЛЬСИД®, *НИЖФАРМ ОАО*

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

- **СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫЕ**

sulodexide
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

ДЛЯ НАРУЖНОГО И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

heparin sodium
ЛАВЕНУМ®, *ПОЛЛО ООО*
ТРОМБЛЕСС®, *НИЖФАРМ ОАО*
heparinoids
ГЕПАРОИД ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

- **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ**

dalteparin sodium
enoxaparin sodium
КЛЕКСАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
ЭНИКСУМ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
nadroparin calcium
parnaparin sodium
ФЛЮКСУМ®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
reviparin sodium

- **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА ХА**

apixaban
ЭЛИКВИС®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
fondaparinux sodium
rivaroxaban
КСАРЕЛТО®, *BAYER PHARMA AG*
КСАРЕЛТО® 2.5 мг, *BAYER PHARMA AG*
КСАРЕЛТО® 10 мг, *BAYER PHARMA AG*

- **ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРОВ VA И VIIIA**

protein C

- **ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА**

dabigatran etexilate
ПРАДАКСА®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

acenocoumarol
warfarin
ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*

ТРОМБОЛИТИКИ

- **АКТИВАТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА**

alteplase
tenecteplase

АНТИАГРЕГАНТЫ

acetylsalicylic acid
АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ТРОМБОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
acetylsalicylic acid + magnesium hydroxide
КАРДИОМАГНИЛ, *NYCOMED DANMARK ApS*
clopidogrel
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ПЛАВИКС®,
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ПЛАГРИЛ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
clopidogrel + acetylsalicylic acid
КОПЛАВИКС®,
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
dipyridamole
ДИПИРИДАМОЛ, *ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.*
eptifibatide
iloprost
ВЕНТАВИС, *BAYER PHARMA AG*
ИЛОМЕДИН, *BAYER PHARMA AG*
ticagrelor
ticlopidine

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ. РЕАНИМАТОЛОГИЯ. ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРКОЗА

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

isoflurane
sevoflurane

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

ketamine
propofol

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРЕМЕДИКАЦИИ И ВВОДНОГО НАРКОЗА

droperidol
midazolam
МИДАЗОЛАМ-ХАМЕЛЬН, *HAMELN PHARMA PLUS GmbH*
promethazine
ПИПОЛЬФЕН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

articaine
bupivacaine
lidocaine
ЛИДОКАИН р-р д/инъекций, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
procaine

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СПИННОМОЗГОВОЙ АНЕСТЕЗИИ

ropivacaine
НАРОПИН®, *ASTRAZENECA AB*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

benzocaine
lidocaine
ЛИДОКАИН, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
lidocaine + Matricaria flowers
КАМИСТАД®, *STADA Arzneimittel AG*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

lidocaine
ВЕРСАТИС, *GRUNENTHAL GmbH*

МИОРЕЛАКСАНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ

- **КОНКУРЕНТНОГО ТИПА**

atracurium besilate
НОТРИКСУМ, *PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES*
cisatracurium besilate
pipecuronium bromide
АРДУАН, *GEDEON RICHTER Plc.*
rocuronium bromide

АНТАГОНИСТЫ НЕДЕПОЛЯРИЗУЮЩИХ МИОРЕЛАКСАНТОВ

ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

galantamine
neostigmine methylsulphate
pyridostigmine bromide

КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

sugammadex

СРЕДСТВА ДЛЯ РЕГИДРАТАЦИИ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

non appropriated
РЕАМБЕРИН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
sodium chloride

СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

РАСТВОРЫ АМИНОКИСЛОТ БЕЗ ЭЛЕКТРОЛИТОВ

АМИНОСОЛ-НЕО, *HEMOFARM A.D.*

РАСТВОРЫ АМИНОКИСЛОТ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ГЕПАСОЛ-НЕО, *HEMOFARM A.D.*

ОНКОЛОГИЯ

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОЗОМОЧЕВИНЫ

carmustine
fotemustine
МЮСТОФОРАН®, *Laboratories Servier*
lomustine

ПРОИЗВОДНЫЕ ПЛАТИНЫ

carboplatin
ПАРАКТ, *ACTAVIS GROUP hf.*
cisplatin
oxaliplatin
ГЕССЕДИЛ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ПЛАКСАТ, *ACTAVIS GROUP hf.*

ХЛОРЭТИЛАМИНЫ

melphalan

ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

busulfan

ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗАФОСФОРИНОВ

cyclophosphamide
ifosfamide

ПРОЧИЕ АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

bendamustine
dacarbazine
procarbazine
temozolomide
ТЕМОДАЛ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

АНТАГОНИСТЫ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

methotrexate
pemetrexed
АЛИМТА®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*
АЛИМТА®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*
raltitrexed

АНТАГОНИСТЫ ПУРИНА

fludarabine
fludarabine phosphate
ФЛУДАРАБИН-АКТАВИС, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ФЛУДАРАБИН-ТЕВА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
mercaptopurine

АНТАГОНИСТЫ ПИРИМИДИНА

azacitidine
capecitabine
cytarabine
decitabine
gemcitabine
ГЕМЗАР®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*
ГЕМЦИТАБИН-АКТАВИС, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ЦИТОГЕМ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
tegafur

СРЕДСТВА ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

АЛКАЛОИДЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

etoposide
vinorelbine
ВЕЛБИН, *ACTAVIS GROUP hf.*

- **ТАКСОИДЫ**

cabazitaxel
docetaxel
paclitaxel
МИТОТАКС®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ПАКЛИТАКСЕЛ-ТЕВА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
СИНДАКСЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*

- **КАМПТОТЕЦИНЫ**

irinotecan
ИРИНОТЕКАН, *ACTAVIS GROUP hf.*
ИРИНОТЕКАН-ТЕВА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ИРНОКАМ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
topotecan
ТОПОТЕКАН-АКТАВИС, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*

АЛКАЛОИДЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

trabectedin

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

АКТИНОМИЦИНЫ

dactinomycin
АКНОМИД Д®, *АДИКОМ ООО*

МИТОЗАНЫ

mitomycin

АНТРАЦИКЛИНЫ

daunorubicin
doxorubicin
СИНДРОКСОЦИН, *ACTAVIS GROUP hf.*
epirubicin
idarubicin

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ

bleomycin

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

bevacizumab
АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
cetuximab
pertuzumab
ПЕРЬЕТА™, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
rituximab
МАБТЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
trastuzumab
ГЕРЦЕПТИН® 150 мг, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ГЕРЦЕПТИН® 440 мг, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНТИРОЗИНКИНАЗЫ

afatinib
ГИОТРИФ®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
dasatinib
erlotinib
lapatinib
nilotinib
ТАСИГНА®, *NOVARTIS PHARMA AG*
pazopanib
ruxolitinib
ДЖАКАВИ, *NOVARTIS PHARMA AG*
sorafenib
НЕКСАВАР, *BAYER PHARMA AG*
temsirolimus
vemurafenib
ЗЕЛБОРАФ®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАСОМ

bortezomib

ИНГИБИТОРЫ ГИСТОН-ДЕАЦЕТИЛАЗ

vorinostat
ЗОЛИНЗА®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*

ПРОЧИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

hydroxycarbamide
vismodegib
ЭРИВЕДЖ, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ГРУПП, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

methoxsalen

ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

asparaginase
pegaspargase

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

- **ИНТЕРФЕРОНЫ**

interferon alfa-2b
ИНТРОН® А, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

- **ИНТЕРЛЕЙКИНЫ**

non appropriated
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*

- **ПРЕПАРАТЫ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

lenalidomide

ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ИХ АНАЛОГИ

- **АНДРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

testosterone, mixture of esthers

- **ГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

medroxyprogesterone

ПРЕПАРАТЫ – АНТАГОНИСТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

- **ПРЕПАРАТЫ С АНТИЭСТРОГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

tamoxifen

- **ПРЕПАРАТЫ С АНТИАНДРОГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ

cyproterone
АНДРОКУР® таблетки 100 мг, *BAYER PHARMA AG*
АНДРОКУР® ДЕПО, *BAYER PHARMA AG*

НЕСТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ

bicalutamide
КАЛУМИД®, *GEDEON RICHTER Plc.*
flutamide
ФЛУТАМИД, *ACTAVIS GROUP hf.*

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

- **СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ**

anastrozole
ЭГИСТРАЗОЛ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭСТАРИЗОЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
exemestane
letrozole
ЛЕСТРОДЕКС, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ЭТРУЗИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

- **АНАЛОГИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА**

buserelin
goserelin
leuprorelin
triptorelin

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- **НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ**

aminoglutethimide

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОЛИЗА И КОРРЕКЦИИ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

ИНГИБИТОРЫ КОСТНОЙ РЕЗОРБЦИИ

clodronic acid
БОНЕФОС®, *BAYER OY*
КЛОБИР, *ACTAVIS GROUP hf.*
ibandronic acid
pamidronic acid
zoledronic acid
БЛАЗТЕРА®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

АНТИДОТЫ АНТАГОНИСТОВ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

calcium folinate

АНТИДОТЫ АКРОЛЕИНА – УРОТОКСИЧНОГО МЕТАБОЛИТА ОКСАЗАФОСФОРИНОВ

mesna

ПРОТИВОРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ТЕРАПИИ ЦИТОСТАТИКАМИ

aprepitant
ЭМЕНД®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
fosaprepitant
ЭМЕНД® В/В, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
granisetron
НОТИРОЛ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ondansetron
ОСЕТРОН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭМЕСЕТ®, *CIPLA Ltd.*
ЭМЕТРОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ – СТИМУЛЯТОРЫ ЛЕЙКОПОЭЗА

filgrastim
lenograstim
pegfilgrastim

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

УБИХИНОН КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

АКУШЕРСТВО. ГИНЕКОЛОГИЯ

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

ОКСИТОЦИН, ЕГО АНАЛОГИ И ПРОИЗВОДНЫЕ

oxytocin
ОКСИТОЦИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

dinoprost
ЭНЗАПРОСТ®-Ф,
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.
dinoprostone
misoprostol
МИРОЛЮТ®, *НИЖФАРМ ОАО*

АНТИГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

mifepristone
МИРОПРИСТОН®, *НИЖФАРМ ОАО*

ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ СПОРЫНЬИ

methylergometrine

СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ

СТИМУЛЯТОРЫ БЕТА$_2$-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

hexoprenaline
salbutamol

МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ

drotaverine
НО-ШПА®,
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.
НО-ШПА® ФОРТЕ,
CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.

БЛОКАТОРЫ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

hyoscine butylbromide
БУСКОПАН®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

АНТИБИОТИКИ

clindamycin
ДАЛАЦИН®, *PHARMACIA & UPJOHN COMPANY*
ДАЛАЦИН® крем вагинальный,
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

metronidazole
РОЗАМЕТ, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
ТРИХОПОЛ® таблетки вагинальные,
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
ФЛАГИЛ®, *SANOFI-AVENTIS France*

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

butoconazole
ГИНОФОРТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ketoconazole
ЛИВАРОЛ®, *НИЖФАРМ ОАО*
sertaconazole
ЗАЛАИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

- **ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОГРИБКОВЫМ, ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫМ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

miconazole + metronidazole
КЛИОН-Д 100, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ribavirin
ДЕВИРС®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

АНТИСЕПТИКИ

chlorhexidine
ГЕКСИКОН®, *НИЖФАРМ ОАО*
chlorhexidine + dexpanthenol
ДЕПАНТОЛ®, *НИЖФАРМ ОАО*
povidone-iodine
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® суппозитории,
EGIS PHARMACEUTICALS Plc

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

azoximer bromide
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории,
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
non appropriated
ЦИКЛОФЕРОН® линимент, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ГИНЕКОХЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА С МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

lidocaine
ЛИДОКАИН, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

СРЕДСТВА С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

non appropriated
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории,
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

dexpanthenol + chlorhexidine
ДЕПАНТОЛ®, *НИЖФАРМ ОАО*
policresulen

ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

estriol
ЭСТРОКАД®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НОРМАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ВЛАГАЛИЩА

ascorbic acid
ВАГИНОРМ-С®, *POLICHEM S.A.*
lactic acid
ФЕМИЛЕКС®, *НИЖФАРМ ОАО*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ГОРМЕЛЬ СН, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ОВАРИУМ КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ

chorionic gonadotrophin
follitropin alfa
lutropin alfa

АНАЛОГИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА

buserelin
goserelin
triptorelin

АНТАГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА

cetrorelix

СТИМУЛЯТОРЫ ПРОДУКЦИИ ГОНАДОТРОПИНОВ

clomifene
КЛОСТИЛБЕГИТ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

bromocriptine
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
cabergoline
ДОСТИНЕКС®, *PFIZER ITALIA S.r.L.*

ГЕСТАГЕНЫ

dydrogesterone
ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
norethisterone

СРЕДСТВА ДЛЯ КОНТРАЦЕПЦИИ

ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

- **ДЛЯ ПОСТОЯННОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

МОНОФАЗНЫЕ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН И ГЕСТАГЕН

estradiol + nomegestrol
ЗОЭЛИ®, *N.V. ORGANON*
ethinylestradiol + chlormadinone
БЕЛАРА®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ethinylestradiol + desogestrel
НОВИНЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
РЕГУЛОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ethinylestradiol + dienogest
БОНАДЭ®, *ZENTIVA k.s.*
СИЛУЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЖАНИН®, *BAYER SCHERING PHARMA AG*
ethinylestradiol + drospirenone
ДЖЕС®, *BAYER PHARMA AG*
ДИМИА®, *GEDEON RICHTER Plc.*
МИДИАНА®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЯРИНА®, *BAYER PHARMA AG*
ethinylestradiol + drospirenone + levomefolate calcium
ДЖЕС® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*
ЯРИНА® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*
ethinylestradiol + gestodene
ГЕСТАРЕЛЛА®, *ZENTIVA k.s.*
ЛИНДИНЕТ 20, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИНДИНЕТ 30, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛОГЕСТ®, *BAYER PHARMA AG*
ФЕМОДЕН®, *BAYER PHARMA AG*
ethinylestradiol + levonorgestrel
МИКРОГИНОН®, *BAYER PHARMA AG*
МИНИЗИСТОН® 20 ФЕМ, *BAYER PHARMA AG*
ОРАЛКОН, *FAMY CARE Limited*
РИГЕВИДОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

ТРЕХФАЗНЫЕ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН И ГЕСТАГЕН

ethinylestradiol + levonorgestrel
ТРИГЕСТРЕЛ, *FAMY CARE Limited*
ТРИКВИЛАР®, *BAYER PHARMA AG*
ТРИ-РЕГОЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ethinylestradiol + levonorgestrel + ferrous fumarate
ТРИ-РЕГОЛ® 21+7, *GEDEON RICHTER Plc.*

ЧЕТЫРЕХФАЗНЫЕ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН И ГЕСТАГЕН

estradiol valerate + dienogest
КЛАЙРА®, *BAYER PHARMA AG*

СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН И АНТИАНДРОГЕН

ethinylestradiol + cyproterone
ЭРИКА-35, *FAMY CARE Limited*
ДИАНЕ-35®, *BAYER SCHERING PHARMA AG*
ХЛОЕ®, *ZENTIVA k.s.*

СОДЕРЖАЩИЕ ГЕСТАГЕНЫ

desogestrel
ЛАКТИНЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
medroxyprogesterone
norethisterone
norgestrel
progesterone

- **ДЛЯ ЭПИЗОДИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ (ПОСТКОИТАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ)**

ГЕСТАГЕНЫ

levonorgestrel
ЭСКАПЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПОСТИНОР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭСКИНОР-Ф, *FAMY CARE Limited*

АНТИГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

mifepristone
ГИНЕПРИСТОН®, *НИЖФАРМ ОАО*

- **ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

ethinylestradiol + etonogestrel
НоваРинг®, *N.V. ORGANON*

- **ДЛЯ ВНУТРИМАТОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ (ВМС)**

levonorgestrel
МИРЕНА®, *BAYER OY*

- **ИМПЛАНТЫ ДЛЯ П/К ВВЕДЕНИЯ**

etonogestrel
ИМПЛАНОН НКСТ®, *N.V. ORGANON*

ВАГИНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ СО СПЕРМИЦИДНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

benzalkonium chloride
БЕНАТЕКС®, *НИЖФАРМ ОАО*

ПРОТИВОКЛИМАКТЕРИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ЭСТРОГЕНЫ

estradiol
КЛИМАРА®, *BAYER PHARMA AG*
estradiol valerate
ПРОГИНОВА®, *BAYER PHARMA AG*
estriol
ОВИПОЛ КЛИО®, *ФАРМАПРИМ ООО*
tibolone
ЛЕДИБОН®, *ZENTIVA k.s.*

ГЕСТАГЕНЫ

dydrogesterone
ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
levonorgestrel
МИРЕНА®, *BAYER OY*
norethisterone
norgestrel

ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН И ГЕСТАГЕН

- **МОНОФАЗНЫЕ**

estradiol + drospirenone
АНЖЕЛИК®, *BAYER PHARMA AG*
estradiol + dydrogesterone
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

- **ДВУХФАЗНЫЕ**

estradiol + dydrogesterone
ФЕМОСТОН® 1/10, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ФЕМОСТОН® 2/10, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
estradiol valerate + levonorgestrel
КЛИМОНОРМ®, *BAYER PHARMA AG*
estradiol valerate + norgestrel
ЦИКЛО-ПРОГИНОВА, *BAYER SCHERING PHARMA AG*

ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЭСТРОГЕН И АНТИАНДРОГЕН

estradiol valerate + cyproterone
КЛИМЕН®, *SCHERING SAS*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

КЛИМАКТ-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

АНТИБИОТИКИ

fusafungine
БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
gramicidin
mupirocin

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

furazidin
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*

АНТИСЕПТИКИ

amylmetacresol
cetylpyridinium chloride
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
chlorhexidine
hexetidine
ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

ГЕКСОРАЛ® ТАБС КЛАССИК, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

cetylpyridinium chloride + benzocaine
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
chlorhexidine + benzocaine
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ГКС

fluticasone propionate
НАЗАРЕЛ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
mometasone
НАЗОНЕКС®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

phenazone + lidocaine
ОТИРЕЛАКС, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

framycetin + gramicidin + dexamethasone
СОФРАДЕКС®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*

ФИТОПРЕПАРАТЫ

ПИНОСОЛ®, *ZENTIVA a.s.*
ПИНОСОЛ®, *ZENTIVA a.s.*

СРЕДСТВА С МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

lidocaine
ЛИДОКАИН, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

СОСУДОСУЖИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА

ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

oxymetazoline
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*
АФРИН®, *MSD CONSUMER CARE Inc.*
АФРИН® УВЛАЖНЯЮЩИЙ, *MSD CONSUMER CARE Inc.*
АФРИН® ЭКСТРО, *MSD CONSUMER CARE Inc.*
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*
НАЗОЛ®, *БАЙЕР ЗАО*
НАЗОЛ® АДВАНС, *БАЙЕР ЗАО*
phenylephrine
НАЗОЛ® БЭБИ, *БАЙЕР ЗАО*
НАЗОЛ® КИДС, *БАЙЕР ЗАО*
tetryzoline
tramazoline
ЛАЗОЛВАН® РИНО, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
xylometazoline
ГАЛАЗОЛИН®, *WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.*
РИНОМАРИС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
ТИЗИН® КСИЛО БИО, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
СНУП®, *STADA Arzneimittel AG*
ТИЗИН® КСИЛО, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С СОСУДОСУЖИВАЮЩИМ И ЖАРОПОНИЖАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ**

ГРИППЕКС®, *UNIPHARM, Inc.*
ИНФЛЮНЕТ®, *АнвиЛаб ООО*

- **КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С СОСУДОСУЖИВАЮЩИМ, ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИМ И ЖАРОПОНИЖАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ**

phenylephrine + chlorphenamine + acetylsalicylic acid
АСПИРИН® КОМПЛЕКС, *БАЙЕР ЗАО*
phenylephrine + chlorphenamine + paracetamol
АНТИФЛУ, *SAGMEL, Inc.*

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_1-РЕЦЕПТОРОВ

levocabastine
ТИЗИН® АЛЕРДЖИ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК

cromoglicic acid
КРОМОГЕКСАЛ® спрей назальный, *SANDOZ d.d.*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
ЛЮФФЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА С ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

azoximer bromide
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*

СРЕДСТВА ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ, УВЛАЖНЕНИЯ И ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ЛОР-ОРГАНОВ

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ УВЛАЖНЕНИЯ, ОЧИЩЕНИЯ И ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ НОСА
АКВА МАРИС назальный, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
АКВА МАРИС ПЛЮС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
АКВА МАРИС Стронг, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
sodium chloride
НАЗОЛ® АКВА, *БАЙЕР ЗАО*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОЧИЩЕНИЯ И ЗАЩИТЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛОТКИ И ГОРТАНИ
АКВА МАРИС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ЛОР-ПРАКТИКЕ

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПАТОЛОГИИ ВЕСТИБУЛЯРНОГО АППАРАТА

- **СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ГИСТАМИНА**

betahistine
БЕТАСЕРК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
ТАГИСТА®, *НИЖФАРМ ОАО*

- **БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_1-РЕЦЕПТОРОВ**

dimenhydrinate
ДРАМИНА, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
diphenhydramine
promethazine
ПИПОЛЬФЕН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

- **ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ И МЕТАБОЛИЗМ ВНУТРЕННЕГО УХА**

cinnarizine
cinnarizine + piracetam
ОМАРОН®, *НИЖФАРМ ОАО*
ФЕЗАМ®, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
Ginkgo biloba
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ГИНКГО БИЛОБА, *ВЕРТЕКС ЗАО*
Ginkgo leaf
МЕМОПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*
non appropriated
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*
pentoxifylline
trimetazidine
ПРЕДИЗИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*
РИМЕКОР, *НИЖФАРМ ОАО*
РИМЕКОР МВ, *НИЖФАРМ ОАО*
vinpocetine
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
ВИНПОЦЕТИН-АКРИ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ВЕРТИГОХЕЛЬ® капли для приема внутрь гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ВЕРТИГОХЕЛЬ® таблетки для рассасывания гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СИНУСИТАХ
fenspiride
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

ФИТОПРЕПАРАТЫ
Pelargonium root
УМКАЛОР, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
АНГИН-ХЕЛЬ СД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛИМФОМИОЗОТ® капли для приема внутрь гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛИМФОМИОЗОТ® раствор для в/м введения гомеопатический, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛЮФФЕЛЬ Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТОНЗИЛЛА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЭУФОРБИУМ КОМПОЗИТУМ® НАЗЕНТРОПФЕН С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СТОМАТОЛОГИЯ

СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА
furazidin
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*

АНТИСЕПТИКИ
amylmetacresol
cetylpyridinium chloride
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
chlorhexidine + metronidazole
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®, *UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories*
hexetidine
ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
povidone-iodine
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА
ГЕКСОРАЛ® ТАБС КЛАССИК, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ
cetylpyridinium chloride + benzocaine
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
chlorhexidine + benzocaine
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

СРЕДСТВА С ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

non appropriated
ЦИКЛОФЕРОН® линимент, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*

ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*

СРЕДСТВА С МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ
lidocaine
ЛИДОКАИН, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
lidocaine + Matricaria flowers
КАМИСТАД®, *STADA Arzneimittel AG*

СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
ВИБУРКОЛ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ СРЕДСТВА

ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **М-ХОЛИНОМИМЕТИКИ**

carbachol
pilocarpine

- **БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

betaxolol
БЕТОФТАН, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
timolol
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ, *SANTEN OY*
ОФТАН® ТИМОЛОЛ, *SANTEN OY*

- **СИМПАТОЛИТИКИ**

guanethidine

- **ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ**

dorzolamide
ДОРЗОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

- **АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНА $F_{2\text{АЛЬФА}}$**

latanoprost
ГЛАУПРОСТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
КСАЛАТАМАКС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
КСАЛАТАН®, *PFIZER MFG. BELGIUM N.V.*
tafluprost
ТАФЛОТАН®, *SANTEN OY*

- **ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

galantamine
neostigmine methylsulphate

- **ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА**

dorzolamide + timolol
ДОРЗОПТ ПЛЮС, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
latanoprost + timolol
ДУОПРОСТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
КСАЛАКОМ®, *PFIZER MFG. BELGIUM N.V.*
pilocarpine + timolol
ФОТИЛ®, *SANTEN OY*
ФОТИЛ® ФОРТЕ, *SANTEN OY*

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ**

acetazolamide
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

МИДРИАТИКИ

М-ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ
atropine
cyclopentolate
platyphylline
tropicamide

АЛЬФА-АДРЕНОМИМЕТИКИ
phenylephrine

СИМПАТОМИМЕТИКИ
ephedrine

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ КАТАРАКТЕ

adenosine + cytochrom C + nicotinamide
ОФТАН® КАТАХРОМ, *SANTEN OY*

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС ЦИЛИАРНОЙ МЫШЦЫ ГЛАЗА

digitoxin

СОСУДОСУЖИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

tetryzoline
ВИЗИН® КЛАССИЧЕСКИЙ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ВИЗОПТИК, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
МОНТЕВИЗИН, *HEMOFARM A.D.*

ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_1-РЕЦЕПТОРОВ
levocabastine
ВИЗИН® АЛЕРДЖИ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

СТАБИЛИЗАТОРЫ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК
cromoglicic acid
КРОМ-АЛЛЕРГ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
КРОМОГЕКСАЛ® капли глазные, *HEXAL AG*
ЛЕКРОЛИН®, *SANTEN OY*

СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ГКС
dexamethasone
ОФТАН® ДЕКСАМЕТАЗОН, *SANTEN OY*

СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

dexamethasone + framycetin + gramicidin
СОФРАДЕКС®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*
dexamethasone + tobramycin
ДЕКСАТОБРОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

АНТИБИОТИКИ

tobramycin
ТОБРОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

ФТОРХИНОЛОНЫ

ciprofloxacin
ЦИПРОЛЕТ® капли глазные, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
levofloxacin
Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ОФТАКВИКС, *SANTEN OY*

ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАНИЛАМИДА

sulfacetamide

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

aciclovir
ganciclovir
ЗИРГАН®, *Laboratoires THÉA*

СРЕДСТВА ДЛЯ УВЛАЖНЕНИЯ И ЗАЩИТЫ РОГОВИЦЫ (КЕРАТОПРОТЕКТОРЫ)

carbomer
ОФТАГЕЛЬ®, *SANTEN OY*
hypromellose + dextran 70
СЛЕЗИН, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ МЕТАБОЛИЗМ ТКАНЕЙ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРОЦЕССЫ РЕГЕНЕРАЦИИ, ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

non appropriated
АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРОВ РОСТА НОВООБРАЗОВАННЫХ СОСУДОВ

ranibizumab
ЛУЦЕНТИС, *NOVARTIS PHARMA AG*

СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ И МЕТАБОЛИЗМ ТКАНЕЙ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА

Ginkgo biloba
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ГИНКГО БИЛОБА, *ВЕРТЕКС ЗАО*
meldonium
КАРДИОНАТ®, *НИЖФАРМ ОАО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
non appropriated
РЕТИНАЛАМИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
pentoxifylline
piribedil
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*
trimetazidine
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*
РИМЕКОР, *НИЖФАРМ ОАО*
РИМЕКОР МВ, *НИЖФАРМ ОАО*
vinpocetine
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
ВИНПОЦЕТИН-АКРИ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ НАГРУЗКЕ НА ГЛАЗА

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ОКУЛОХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРОКТОЛОГИЯ

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ПРЕПАРАТЫ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ И ДРУГИМИ ЭФФЕКТАМИ:

- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И ВЕНОСКЛЕРОЗИРУЮЩИМ**

ГЕПАТРОМБИН Г, *HEMOFARM A.D.*

- **МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ**

heparin sodium + benzocaine
НИГЕПАН®, *НИЖФАРМ ОАО*

ПРЕПАРАТЫ С ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

non appropriated
ПОСТЕРИЗАН®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*

- **ПРЕПАРАТЫ С ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

bufexamac

- **ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ И ДРУГИМИ ЭФФЕКТАМИ:**

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ
ПРОКТОСЕДИЛ® М, *SANOFI INDIA Limited*
АУРОБИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ, АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМ И МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ
ПРОКТОСЕДИЛ®, *SANOFI INDIA Limited*

СОСУДОСУЖИВАЮЩИМ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ
РЕЛИФ®, *БАЙЕР ЗАО*
РЕЛИФ® мазь, *SAGMEL, Inc.*

ГЕМОСТАТИЧЕСКИМ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ
НАТАЛЬСИД®, *НИЖФАРМ ОАО*

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ
РЕЛИФ® АДВАНС мазь, *БАЙЕР ЗАО*

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ
РЕЛИФ® АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*

МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ, ВЯЖУЩИМ И ПОДСУШИВАЮЩИМ
ПРОКТОЗАН®, *STADA Arzneimittel AG*

ВЯЖУЩИМ, ПОДСУШИВАЮЩИМ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИМ
РЕЛИФ® УЛЬТРА, *БАЙЕР ЗАО*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

diosmin + hesperidin
ДЕТРАЛЕКС®, *Les Laboratoires Servier*
troxerutin
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*

УРОЛОГИЯ. НЕФРОЛОГИЯ

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- **ИНГИБИТОРЫ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗЫ**

dutasteride
finasteride
ПЕНЕСТЕР®, *ZENTIVA k.s.*
ПРОСТЕРИД®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ФИНАСТ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
finasteride + tamsulosin
СОНИРИД ДУО, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ МОЧЕИСПУСКАНИЯ, СВЯЗАННЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- **АЛЬФА$_1$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ**

alfuzosin
doxazosin
ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
prazosin
silodosin
tamsulosin
ФОКУСИН®, *ZENTIVA k.s.*
СОНИЗИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТАНИЗ®-К, *KRKA d.d.*
ТУЛОЗИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
tamsulosin + finasteride
СОНИРИД ДУО, *GEDEON RICHTER Plc.*
terazosin
СЕТЕГИС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

Pygeum africanum
Saw Palmetto fruit
ПРОСТАПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

САБАЛЬ-ГОМАККОРД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ФИТОПРЕПАРАТЫ

ЦЕРНИЛТОН®, *Граминэкс-фарма Группа компаний ООО*
ЦЕРНИЛТОН® ФОРТЕ, *Граминэкс-фарма Группа компаний ООО*
ПРОСТАГУТ ФОРТЕ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

ПРЕПАРАТЫ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ВИТАПРОСТ® ПЛЮС, *НИЖФАРМ ОАО*
non appropriated
ВИТАПРОСТ®, *НИЖФАРМ ОАО*
ВИТАПРОСТ® ФОРТЕ, *НИЖФАРМ ОАО*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ПОПУЛЮС КОМПОЗИТУМ СР, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОНУС ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ТОНУС ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

- **БЛОКАТОРЫ М-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ**

atropine
hyoscine butylbromide
БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
solifenacin
tolterodine
УРОТОЛ, *ZENTIVA k.s.*
trospium chloride

- **МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ**

bencyclane
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
drotaverine
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
НО-ШПА® ФОРТЕ, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
papaverine

- **СПАЗМОЛИТИКИ С М-ХОЛИНОБЛОКИРУЮЩИМ И МИОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

oxybutynin
platyphylline

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

СПАСКУПРЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

- **ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ**

neostigmine methylsulphate
pyridostigmine bromide

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

allopurinol
АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ФИТОПРЕПАРАТЫ

РОВАТИНЕКС, *ROWA PHARMACEUTIKALS Ltd.*
ФИТОЛИЗИН®, *HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

БЕРБЕРИС-ГОМАККОРД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
РЕНЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АЗОТИСТЫЙ ОБМЕН

ПРЕПАРАТЫ, УМЕНЬШАЮЩИЕ АЗОТЕМИЮ

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ**

Cynara
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРФОСФАТЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

lanthanum carbonate
sevelamer
РЕНАГЕЛЬ®, *GENZYME EUROPE B.V.*

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

АНТИБИОТИКИ

fosfomycin

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

nalidixic acid
НЕВИГРАМОН®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd.*
pipemidic acid

ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

nitroxoline

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

furazidin
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
nifuratel

- **ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

metronidazole
РОЗАМЕТ, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ribavirin
ДЕВИРС®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

pidotimod
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ЭХИНАЦЕЯ КОМПОЗИТУМ СН, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ФИТОПРЕПАРАТЫ

ФИТОЛИЗИН®, *HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

БЕРБЕРИС-ГОМАККОРД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ПОПУЛЮС КОМПОЗИТУМ СР, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
РЕНЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
СОЛИДАГО КОМПОЗИТУМ С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

non appropriated
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ У МУЖЧИН

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ (ИМПОТЕНЦИИ)

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5

sildenafil
ВИАГРА®, *PFIZER PGM*
ВИЗАРСИН®, *KRKA d.d.*
ДИНАМИКО, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАКСИЕР®, *ZENTIVA a.s.*
ТОРНЕТИС®, *SANDOZ d.d.*
ЭРЕКСЕЗИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
tadalafil
СИАЛИС®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*
vardenafil
ЛЕВИТРА® ОДТ, *BAYER PHARMA AG*
ЛЕВИТРА®, *BAYER PHARMA AG*

АНДРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЭНДОКРИННОЙ ИМПОТЕНЦИИ

testosterone
НЕБИДО®, *BAYER PHARMA AG*
testosterone, mixture of esthers

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ТЕСТИС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

- **ДЛЯ ИНТРАКАВЕРНОЗНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

alprostadil

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

- **СТИМУЛЯТОРЫ ПРОДУКЦИИ ГОНАДОТРОПИНОВ**

clomifene
КЛОСТИЛБЕГИТ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

СРЕДСТВА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ. ДЕРМАТОЛОГИЯ

СРЕДСТВА С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

АНТИБИОТИКИ

bacitracin + neomycin
БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
clindamycin
ЗЕРКАЛИН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА

furazidin
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*

ПРЕПАРАТЫ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ И ДРУГИМИ ЭФФЕКТАМИ:

- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ**

gentamicin + betamethasone
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В с ГАРАМИЦИНОМ, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
gentamicin + betamethasone dipropionate
АКРИДЕРМ® ГЕНТА, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- **ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЗОЛОВ**

bifonazole
МИКОСПОР®, *BAYER HealthCare AG*
МИКОСПОР®, *BAYER PHARMA AG*
bifonazole + urea
МИКОСПОР® НАБОР, *BAYER HealthCare AG*
ketoconazole
НИЗОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
sertaconazole
ЗАЛАИН® крем, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

- **ПРЕПАРАТЫ ГРУППЫ АЛЛИЛАМИНОВ**

naftifine
ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, *SANDOZ GmbH*
terbinafine
ТЕРБИЗИЛ® для наружного применения, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТЕРБИНАФИН, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭКЗИФИН® для наружного применения, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
terbinafine + urea
ФУНГОТЕРБИН® НЕО, *НИЖФАРМ ОАО*

- **ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ**

amphotericin B
natamycin
nystatin

- **ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ciclopirox
БАТРАФЕН®, *AVENTIS PHARMA Ltd.*
БАТРАФЕН®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
pyrithione zinc

ПРЕПАРАТЫ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ, ПРОТИВОГРИБКОВЫМ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

gentamicin + clotrimazole + betamethasone
ТРИДЕРМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
gentamicin + clotrimazole + betamethasone dipropionate
АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

metronidazole
РОЗАМЕТ, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

aciclovir
АЦИКЛОВИР САНДОЗ®, *SANDOZ d.d.*
АЦИКЛОВИР-АКРИ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
non appropriated
ЦИКЛОФЕРОН® линимент, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
ribavirin
ДЕВИРС®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

АНТИСЕПТИКИ

benzalkonium chloride
benzoyl peroxide
chlorhexidine
povidone-iodine
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

СРЕДСТВА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ГКС

betamethasone
АКРИДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
БЕТЛИБЕН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
methylprednisolone aceponate
АДВАНТАН, *INTENDIS GmbH*
mometasone
СИЛКАРЕН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
УНИДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЭЛОКОМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
ГИСТАН-Н, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
triamcinolone acetonide
ФТОРОКОРТ, *GEDEON RICHTER Plc.*

НПВС

aceclofenac
АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
diclofenac
ДИКЛОВИТ® гель, *НИЖФАРМ ОАО*
ДИКЛОФЕНАК-АКРИ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ketoprofen
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
ФЕБРОФИД®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ketorolac
КЕТОРОЛ® для наружного применения, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
meloxicam
АМЕЛОТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
nimesulide
НАЙЗ® для наружного применения, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦИТОКИНОВ И МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ

pimecrolimus
tacrolimus

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

ТРАУМЕЛЬ® С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ И ДРУГИМИ ЭФФЕКТАМИ:

- **УЛУЧШАЮЩИМ ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ**

chondroitine sulfate sodium
ХОНДРОКСИД®, *НИЖФАРМ ОАО*
chondroitine sulfate sodium + meloxicam
ХОНДРОКСИД® ФОРТЕ, *НИЖФАРМ ОАО*
glucosamine
ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ, *SPRING VAST INVESTMENTS Limited*

- **КЕРАТОЛИТИЧЕСКИМ**

betamethasone dipropionate + salicylic acid
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
АКРИДЕРМ® СК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДИПРОСАЛИК®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
ДИПРОСАЛИК® ЛОСЬОН, *SCHERING-PLOUGH*

- **АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИМ**

dimethyl sulfoxide
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*

- **АНГИОПРОТЕКТОРНЫМ**

indometacin + troxerutin
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*

СРЕДСТВА С ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

- **БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_1-РЕЦЕПТОРОВ**

diphenhydramine
ПСИЛО-БАЛЬЗАМ®, *STADA Arzneimittel AG*

СРЕДСТВА С АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИМ И МЕСТНЫМ РАЗДРАЖАЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

Capsicum + meloxicam
МАТАРЕН® ПЛЮС, *НИЖФАРМ ОАО*

nicoboxil + nonivamide
ФИНАЛГОН®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА
ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ЭСПОЛ®, *НИЖФАРМ ОАО*

СРЕДСТВА С МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

lidocaine
ЛИДОКАИН, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ТРОФИКУ И РЕГЕНЕРАЦИЮ ТКАНЕЙ

dexpanthenol
БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
ПАНТОДЕРМ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
Д-ПАНТЕНОЛ, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ ТРОФИКУ И РЕГЕНЕРАЦИЮ ТКАНЕЙ, С ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
КУРИОЗИН®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
dexpanthenol + chlorhexidine
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
ДЕПАНТОЛ® крем, *НИЖФАРМ ОАО*

СРЕДСТВА С АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

heparin sodium
ЛАВЕНУМ®, *ПОЛЛО ООО*
ТРОМБЛЕСС®, *НИЖФАРМ ОАО*
heparinoids
ГЕПАРОИД ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

ПРЕПАРАТЫ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ И ДРУГИМИ ЭФФЕКТАМИ:

- **ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИМ**

heparin sodium + aescine
ВЕНИТАН® ФОРТЕ, *LEK d.d.*

- **УЛУЧШАЮЩИМ РЕГЕНЕРАЦИЮ ТКАНЕЙ**

heparin sodium + dexpanthenol + allantoin
ГЕПАТРОМБИН, *HEMOFARM A.D.*

- **ВЕНОТОНИЗИРУЮЩИМ И УЛУЧШАЮЩИМ РЕГЕНЕРАЦИЮ ТКАНЕЙ**

heparin sodium + troxerutin + dexpanthenol
ВЕНОЛАЙФ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*

СРЕДСТВА С ПРИЖИГАЮЩИМ И МУМИФИЦИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ

podophyllotoxin

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
КУРИОЗИН® гель, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
azelaic acid
АЗЕЛИК®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
СКИНОРЕН, *INTENDIS GmbH*
benzoyl peroxide

- **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

clindamycin
ДАЛАЦИН® гель для наружного применения,
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
ЗЕРКАЛИН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
metronidazole
РОЗАМЕТ, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **РЕТИНОИДЫ**

isotretinoin
АКНЕКУТАН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

- **ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ**

cyproterone
АНДРОКУР®, *BAYER PHARMA AG*
cyproterone + ethinylestradiol
ЭРИКА-35, *FAMY CARE Limited*
ДИАНЕ-35®, *BAYER SCHERING PHARMA AG*
ХЛОЕ®, *ZENTIVA k.s.*
dienogest + ethinylestradiol
СИЛУЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
drospirenone + ethinylestradiol
ДЖЕС®, *BAYER PHARMA AG*
drospirenone + ethinylestradiol + levomefolate calcium
ДЖЕС® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*
ЯРИНА® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

КУТИС КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И ДРУГИХ ГИПЕРКЕРАТОЗОВ

ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- **ПРЕПАРАТЫ С АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

calcipotriol

- **ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ И КЕРАТОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ**

betamethasone dipropionate + salicylic acid
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
АКРИДЕРМ® СК,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ДИПРОСАЛИК®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
ДИПРОСАЛИК® ЛОСЬОН, *SCHERING-PLOUGH*

ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
acitretin
НЕОТИГАЗОН®, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*

- **МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА**

adalimumab
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*
infliximab
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*

- **ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

ПСОРИНОХЕЛЬ Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ

- **ПРЕПАРАТЫ С ПРОТИВОГРИБКОВЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

ketoconazole
НИЗОРАЛ® шампунь, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
pyrithione zinc

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ АЛОПЕЦИИ

- **ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

minoxidil

- **ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

cyproterone
АНДРОКУР®, *BAYER PHARMA AG*
cyproterone + ethinylestradiol
ЭРИКА-35, *FAMY CARE Limited*
ДИАНЕ-35®, *BAYER SCHERING PHARMA AG*
ХЛОЕ®, *ZENTIVA k.s.*

СРЕДСТВА РАЗНЫХ ГРУПП ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

АНТИОКСИДАНТЫ
ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10, *UNIPHARM, Inc.*

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ
non appropriated
СТЕМОКИН®, *ПЕПТОС ФАРМА ООО*

ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ
methoxsalen

ПРЕПАРАТЫ С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ
non appropriated
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории,
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ
ГАЛИУМ-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ГЕПАР КОМПОЗИТУМ®,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ШВЕФ-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПАРАМАГНИТНЫЕ КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

НЕИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
gadodiamide

ИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
gadobutrol
ГАДОВИСТ®, *BAYER SCHERING PHARMA AG*
gadopentetate dimeglumine
МАГНЕВИСТ®, *BAYER PHARMA AG*
gadoxetic acid
ПРИМОВИСТ®, *BAYER PHARMA AG*

РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

НЕИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
iopromide
УЛЬТРАВИСТ®, *BAYER SCHERING PHARMA AG*

ИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
sodium amidotrizoate

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

chlorhexidine + dexpanthenol
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
ДЕПАНТОЛ® крем, *НИЖФАРМ ОАО*
povidone-iodine
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО И МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

benzalkonium chloride
policresulen
povidone-iodine
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

amylmetacresol
cetylpyridinium chloride
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
cetylpyridinium chloride + benzocaine
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
chlorhexidine
ГЕКСИКОН®, *НИЖФАРМ ОАО*
chlorhexidine + benzocaine
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
chlorhexidine + metronidazole
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®,
UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories
hexetidine
ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения,
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
povidone-iodine
БЕТАДИН® суппозитории,
EGIS PHARMACEUTICALS Plc

ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА
ГЕКСОРАЛ® ТАБС КЛАССИК, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

ТОКСИКОЛОГИЯ

АНТИДОТЫ

calcium folinate
mesna

КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

calcium trisodium pentetate
deferasirox
ЭКСИДЖАД, *NOVARTIS PHARMA AG*
penicillamine
sodium thiosulphate
sugammadex

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ АНАЛЕПТИКИ

ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ БАРБИТУРАТАМИ

bemegride

СРЕДСТВА С ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

non appropriated
РЕАМБЕРИН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*

ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ

ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, *АВВА РУС ОАО*
non appropriated
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
non appropriated
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
non appropriated
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ФИТОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАРДИОЛОГИИ И АНГИОЛОГИИ

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ**

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ГИНКГО БИЛОБА, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МЕМОПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

АНТИСТАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ВЕНИТАН®, *LEK d.d.*
ВЕНИТАН® Н, *LEK d.d.*
ВЕНОПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

ФИТОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ С СЕДАТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

ВАЛЕМИДИН®, *ЕВРОМЕД ООО*
ПЕРСЕН®, *SANDOZ d.d.*
ДОРМИПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*
ДОРМИПЛАНТ-ВАЛЕРИАНА, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ С АНТИДЕПРЕССИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

ДЕПРИМ®, *SANDOZ d.d.*
ДЕПРИМ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
НЕГРУСТИН®, *SANDOZ d.d.*
НЕЙРОПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ МОЗГОВОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ**

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ГИНКГО БИЛОБА, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МЕМОПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

ФИТОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

- **СЛАБИТЕЛЬНЫЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ**

СЕНАДЕ®, *CIPLA Ltd.*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ С ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМ И ЖЕЛЧЕГОННЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*

ФИТОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

БРОНХИКУМ® ТП, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, *KRKA d.d.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, *KRKA d.d.*
ДОКТОР МОМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ДОКТОР МОМ® РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ ОТ КАШЛЯ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
УМКАЛОР, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

ФИТОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ АКТИВАЦИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА

ИММУНАЛ®, *SANDOZ d.d.*
ИММУНАЛ® плюс С, *SANDOZ d.d.*

ФИТОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

ПИНОСОЛ®, *ZENTIVA a.s.*
ПИНОСОЛ®, *ZENTIVA a.s.*
УМКАЛОР, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

ФИТОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В НЕФРОЛОГИИ И УРОЛОГИИ

РОВАТИНЕКС, *ROWA PHARMACEUTIKALS Ltd.*
ФИТОЛИЗИН®, *HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*

- **ФИТОПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ЦЕРНИЛТОН®, *Граминэкс-фарма Группа компаний ООО*
ЦЕРНИЛТОН® ФОРТЕ, *Граминэкс-фарма Группа компаний ООО*
ПРОСТАГУТ ФОРТЕ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*
ПРОСТАПЛАНТ, *Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG*

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАРДИОЛОГИИ

КРАЛОНИН®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЭСКУЛЮС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ВЕНОЗНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ЭСКУЛЮС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

ЛИМФОМИОЗОТ® капли для приема внутрь гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛИМФОМИОЗОТ® раствор для в/м введения гомеопатический, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ВАЛЕРИАНАХЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
НЕРВОХЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ПЛАЦЕНТА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
СПИГЕЛОН®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

- **ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ КИНЕТОЗАХ**

ВЕРТИГОХЕЛЬ® капли для приема внутрь гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ВЕРТИГОХЕЛЬ® таблетки для рассасывания гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ТРАВМАХ

ДИСКУС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЦЕЛЬ® Т, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
КАЛЬКОХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ОСТЕОХЕЛЬ С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЦЕЛЬ® Т раствор для в/м введения гомеопатический, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЦЕЛЬ® Т таблетки для рассасывания гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

- **С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

ТРАУМЕЛЬ® С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТРАУМЕЛЬ® С капли гомеопатические для приема внутрь, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТРАУМЕЛЬ® С раствор для в/м и околосуставного введения гомеопатический, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТРАУМЕЛЬ® С таблетки для рассасывания гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

БЕРБЕРИС-ГОМАККОРД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ГАСТРИКУМЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ГЕПАР КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ДУОДЕНОХЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛЕПТАНДРА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
МОМОРДИКА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
НУКС ВОМИКА-ГОМАККОРД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
СПАСКУПРЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ХЕЛИДОНИУМ-ГОМАККОРД Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ХЕПЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

БРОНХАЛИС-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В АЛЛЕРГОЛОГИИ

ГАЛИУМ-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛЮФФЕЛЬ Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ВИБУРКОЛ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ГИРЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТАРТЕФЕДРЕЛЬ Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ АКТИВАЦИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА

ЭНГИСТОЛ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЭХИНАЦЕЯ КОМПОЗИТУМ СН, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ПУЛЬСАТИЛЛА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
СТРУМЕЛЬ® Т, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

КАЛЬКОХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
КОЭНЗИМ КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ОСТЕОХЕЛЬ С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
УБИХИНОН КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ГИНЕКОЛОГИИ

ГИНЕКОХЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ГОРМЕЛЬ СН, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
КЛИМАКТ-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ОВАРИУМ КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГИПОГАЛАКТИИ

ПУЛЬСАТИЛЛА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ

АНГИН-ХЕЛЬ СД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛИМФОМИОЗОТ® капли для приема внутрь гомеопатические, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛИМФОМИОЗОТ® раствор для в/м введения гомеопатический, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЛЮФФЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТОНЗИЛЛА КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЭУФОРБИУМ КОМПОЗИТУМ® НАЗЕНТРОПФЕН С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ОКУЛОХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В УРОЛОГИИ

БЕРБЕРИС-ГОМАККОРД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ПОПУЛЮС КОМПОЗИТУМ СР, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
РЕНЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
САБАЛЬ-ГОМАККОРД, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
СОЛИДАГО КОМПОЗИТУМ С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
СПАСКУПРЕЛЬ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТЕСТИС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ДЕРМАТОЛОГИИ

ГАЛИУМ-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ГЕПАР КОМПОЗИТУМ®, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
КУТИС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ПСОРИНОХЕЛЬ Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ШВЕФ-ХЕЛЬ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

РАЗДЕЛ Д

УКАЗАТЕЛЬ МЕЖДУНАРОДНЫХ НАИМЕНОВАНИЙ

- Указатель содержит **936** рекомендованных (принятых к употреблению) международных наименований и составлен на основе *"International Nonproprietary Names (INN) for Pharaceutical Substances"*, Edition WHO, "Index Nominum: International Drug Directory", 20th Edition; *"MARTINDALE The Complete Drug Reference"*, 37th Edition; *"USP DICTIONARY of International Drug Names"* 2014, национальных Фармакопей.
- Международные наименования представлены в алфавитном порядке и имеют следующие обозначения:
  (Rec. INN) - международное наименование активного вещества, рекомендованное ВОЗ
  (Prop. INN) - международное наименование активного вещества, предложенное к употреблению ВОЗ
  (BAN) - международное наименование, принятое к употреблению в Великобритании
  (USAN) - международное наименование, принятое к употреблению в США
  (DCF) - международное наименование, принятое к употреблению во Франции
  (DAC) - международное наименование, принятое к употреблению в Германии
  (JAN) - международное наименование, принятое к употреблению в Японии.
- Наименования активных веществ, рекомендованных к употреблению Фармакопеями различных стран:
  (BP) - Британская Фармакопея
  (USP) - Фармакопея США
  (Fr. Ph.) - Фармакопея Франции
  (DAB) - Фармакопея Германии
  (Ph. Eur.) - Европейская Фармакопея
  (P. Ph.) - Фармакопея Польши
  (Swiss Ph.) - Фармакопея Швейцарии
  (ГФ) - Государственная Фармакопея РФ
  (FDA) - Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США
  (Mod.) - модифицированное наименование.
- Торговые названия лекарственных препаратов, имеющие полные описания (см. **раздел Б**), набраны более крупным шрифтом (например, АВАМИС).
- Торговые названия комбинированных препаратов, имеющих полные описания (см. **раздел Б**), в состав которых входит данное активное вещество, набраны курсивом (например, *АККУЗИД*).
- Отсутствие торговых названий под приведенными международными наименованиями означает, что фирмы-производители данных лекарственных препаратов не участвуют в издании.

  В этом случае обобщающая научная информация об активном веществе приведена в разделе **"Описание активных веществ"** (*раздел З*).

ACARBOSE (Rec.INN)
ГЛЮКОБАЙ®, BAYER SCHERING PHARMA AG

ACECLOFENAC (Rec.INN)
АЭРТАЛ®, ALMIRALL S.A.
АЭРТАЛ® крем, ALMIRALL S.A.
АЭРТАЛ®, GEDEON RICHTER Plc.

ACENOCOUMAROL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ACETAZOLAMIDE (Rec.INN)
ДИАКАРБ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

ACETYLCYSTEINE (Rec.INN)
АЦЦ®, HEXAL AG
АЦЦ® таблетки шипучие, SANDOZ d.d.
АЦЦ® ЛОНГ, SANDOZ d.d.

ACETYLSALICYLIC ACID (Ph.Eur.)
АСПИРИН® КАРДИО, BAYER CONSUMER CARE AG
ТРОМБОПОЛ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
АЛЬКА-ПРИМ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
АНТИГРИППИН-АНВИ®, АнвиЛаб ООО
КАРДИОМАГНИЛ, NYCOMED DANMARK ApS
КОПЛАВИКС®, SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
АСПИРИН® КОМПЛЕКС, БАЙЕР ЗАО
АСПИРИН®-С, BAYER CONSUMER CARE AG

ACICLOVIR (Rec.INN)
АЦИКЛОВИР САНДОЗ®, SANDOZ d.d.
АЦИКЛОВИР-АКРИ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

ACITRETIN (Rec.INN)
НЕОТИГАЗОН®, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

ADALIMUMAB (Rec.INN)
ХУМИРА®, ЭббВи ООО

ADEMETIONINE (Rec.INN)
ГЕПТРАЛ®, ABBOTT SRL
ГЕПТРАЛ® таблетки, ABBOTT SrL

ADENOSINE (Rec.INN)
ОФТАН® КАТАХРОМ, SANTEN OY

AESCINE (DCF)
ВЕНИТАН®, LEK d.d.
ВЕНИТАН® Н, LEK d.d.
ВЕНИТАН® ФОРТЕ, LEK d.d.

AFATINIB (Rec.INN)
ГИОТРИФ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

AGOMELATINE (Rec.INN)
ВАЛЬДОКСАН®, Les Laboratoires Servier

ALANINE (Rec.INN)
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

ALBENDAZOLE (Rec.INN)
САНОКСАЛ, PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.

ALENDRONIC ACID (Rec.INN)
ОСТЕРЕПАР®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, GEDEON RICHTER Plc.

ALFACALCIDOL (Rec.INN)
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

ALFUZOSIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ALGELDRATE (Rec.INN)
АЛМАГЕЛЬ®, BALKANPHARMA-TROYAN AD
АЛМАГЕЛЬ® А, BALKANPHARMA-TROYAN AD
АЛМАГЕЛЬ® НЕО, BALKANPHARMA-TROYAN AD
МААЛОКС®, SANOFI-AVENTIS France
МААЛОКС® суспензия, SANOFI-AVENTIS France
МААЛОКС® МИНИ, SANOFI-AVENTIS France

ALIMEMAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ALISKIREN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ALLANTOIN (USAN)
ГЕПАТРОМБИН, HEMOFARM A.D.

ALLOPURINOL (Rec.INN)
АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

ALOE (USP)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ДОКТОР МОМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

ALPRAZOLAM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ALPROSTADIL (Rec.INN)
АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

ALTEPLASE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ALVERINE (Rec.INN)
МЕТЕОСПАЗМИЛ, Laboratoires MAYOLY-SPINDLER

AMANTADINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AMBRISENTAN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AMBROXOL (Rec.INN)
АМБРОГЕКСАЛ®, HEXAL AG
ЛАЗОЛВАН®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ЛАЗОЛВАН® сироп, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
АМБРОГЕКСАЛ®, SANDOZ d.d.
ЛАЗОЛВАН® пастилки, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ЛАЗОЛВАН® раствор для приема внутрь и ингаляций, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ХАЛИКСОЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

AMINOBENZOIC ACID (Rec.INN)
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.

AMINOCAPROIC ACID (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AMINOGLUTETHIMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AMINOSALICYLIC ACID (USP)
ПАС-ФАТОЛ Н, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

AMIODARONE (Rec.INN)
КОРДАРОН®, SANOFI-AVENTIS France
КОРДАРОН® таблетки, SANOFI-AVENTIS France

AMISULPRIDE (Rec.INN)
СОЛИАН®, SANOFI-AVENTIS France
СОЛИАН® таблетки, SANOFI-AVENTIS France

AMITRIPTYLINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AMLODIPINE (Rec.INN)
НОРВАСК®, PFIZER GmbH
АМЛОДИПИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
АМЛОТОП, МАКИЗ-ФАРМА ООО
КАРДИЛОПИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
КОРДИ КОР®, ACTAVIS hf.
НОРМОДИПИН®, GEDEON RICHTER Plc.
ТЕНОКС, KRKA d.d.
ВАМЛОСЕТ, КРКА-РУС ООО
ДАЛЬНЕВА®, КРКА-РУС ООО
ДУПЛЕКОР®, GEDEON RICHTER Plc.
КОНКОР® АМ, MERCK KGaA
ПРЕСТАНС, Les Laboratoires Servier
ТВИНСТА®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ЭГИПРЕС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЭКВАТОР®, GEDEON RICHTER Plc.
ЭКВАТОР®, GEDEON RICHTER Plc.

AMOXICILLIN (Rec.INN)
АРЛЕТ®, СИНТЕЗ ОАО
ПАНКЛАВ, HEMOFARM A.D.
ПАНКЛАВ 2Х, HEMOFARM A.D.

AMPHOTERICIN B (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AMPICILLIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AMTOLMETIN GUACIL (Rec.INN)
НАЙЗИЛАТ, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

AMYLMETACRESOL (Rec.INN)
ГЕКСОРАЛ® ТАБС КЛАССИК, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

ANASTROZOLE (Rec.INN)
ЭГИСТРАЗОЛ, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЭСТАРИЗОЛ, ACTAVIS GROUP hf.

ANGIOTENSINAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

APIXABAN (Rec.INN)
ЭЛИКВИС®, BRISTOL-MYERS SQUIBB Company

APREPITANT (Rec.INN)
ЭМЕНД®, MERCK SHARP & DOHME B.V.

APROTININ (Rec.INN)
ГОРДОКС®, GEDEON RICHTER Plc.

ARGININE (Rec.INN)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

ARIPIPRAZOLE (Rec.INN)
АМДОАЛ®, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО
ЗИЛАКСЕРА®, КРКА-РУС ООО

ARTICAINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ASCORBIC ACID (Rec.INN)
ВАГИНОРМ-С®, POLICHEM S.A.
АНВИМАКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНВИМАКС® капсулы, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНТИГРИППИН-АНВИ®, АнвиЛаб ООО
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, KRKA d.d.
ИНФЛЮНЕТ®, АнвиЛаб ООО
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
АНТИФЛУ® КИДС, БАЙЕР ЗАО
АСПИРИН®-С, BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
ИММУНАЛ® плюс С, SANDOZ d.d.
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.

ASENAPINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ASPARAGINASE (USAN)
(см. раздел 3)

ASTEMIZOLE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ATENOLOL (Rec.INN)
ТЕНОРОКС, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.

ATOMOXETINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ATORVASTATIN (Rec.INN)
АТОРИС®, KRKA d.d.
ЛИПОФОРД, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.
ЛИПРИМАР®, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
ТОРВАКАРД®, ZENTIVA k.s.
АТОМАКС®, НИЖФАРМ ОАО
ТУЛИП®, SANDOZ d.d.
ДУПЛЕКОР®, GEDEON RICHTER Plc.

ATRACURIUM BESILATE (Rec.INN)
НОТРИКСУМ, PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES

ATROPINE (BAN)
(см. раздел 3)

AURANOFIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AUROTIOPROL (BP)
(см. раздел 3)

AZACITIDINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AZATHIOPRINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AZELAIC ACID (Rec.INN)
АЗЕЛИК®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
СКИНОРЕН, INTENDIS GmbH

AZILSARTAN MEDOXOMIL (Rec.INN)
ЭДАРБИ®, TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTRE (EUROPE) Ltd.

AZITHROMYCIN (Rec.INN)
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
СУМАМЕД®, PLIVA HRVATSKA d.o.o.
СУМАМЕД® для инфузий, PLIVA HRVATSKA d.o.o.
СУМАМЕД® ФОРТЕ, PLIVA HRVATSKA d.o.o.
АЗИТРОМИЦИН, ВЕРТЕКС ЗАО
СУМАМОКС, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.
ХЕМОМИЦИН, HEMOFARM A.D.
САФОЦИД, LYKA LABS Ltd.

AZLOCILLIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

AZOXIMER BROMIDE (Rec.INN)
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
ГРИППОЛ® ПЛЮС, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО

BACITRACIN (Rec.INN)
БАНЕОЦИН®, SANDOZ GmbH
БАНЕОЦИН® мазь, SANDOZ GmbH

BACLOFEN (Rec.INN)
БАКЛОСАН®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

BASIL (DAB)
ДОКТОР МОМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

BASILIXIMAB (USAN)
(см. раздел 3)

BECLOMETASONE (Rec.INN)
БЕКЛОСПИР®, Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО

BELIMUMAB (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BEMEGRIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BENCYCLANE (Rec.INN)
ГАЛИДОР®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

BENDAMUSTINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BENDAZOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BENFOTIAMINE (Rec.INN)
БЕНФОГАММА® 150, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
КОМБИЛИПЕН® ТАБС, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО

BENSERAZIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BENZALKONIUM CHLORIDE (Rec.INN)
БЕНАТЕКС®, НИЖФАРМ ОАО

BENZATHINE BENZYLPENICILLIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BENZOCAINE (Rec.INN)
РЕЛИФ® АДВАНС мазь, БАЙЕР ЗАО
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ПРОКТОСЕДИЛ®, SANOFI INDIA Limited
ПРОКТОСЕДИЛ® М, SANOFI INDIA Limited
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, KRKA d.d.
АЛМАГЕЛЬ® А, BALKANPHARMA-TROYAN AD
НИГЕПАН®, НИЖФАРМ ОАО
РЕЛИФ® АДВАНС, SAGMEL, Inc.

BENZOYL PEROXIDE (USAN)
(см. раздел 3)

BENZYL BENZOATE (USP)
(см. раздел 3)

BENZYLPENICILLIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BETACAROTENE (Rec.INN)
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.

BETAHISTINE (Rec.INN)
БЕТАСЕРК®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
ВЕСТИБО, ACTAVIS GROUP hf.
ТАГИСТА®, НИЖФАРМ ОАО

BETAINE HYDROCHLORIDE (USP)
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.

BETAMETHASONE (Rec.INN)
АКРИДЕРМ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
БЕТЛИБЕН, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
ТРИДЕРМ®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В с ГАРАМИЦИНОМ, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

BETAMETHASONE DIPROPIONATE (USAN)
АКРИДЕРМ® ГК, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
РЕДЕРМ®, ВЕРТЕКС ЗАО
АКРИДЕРМ® ГЕНТА, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
АКРИДЕРМ® СК, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ДИПРОСАЛИК®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
ДИПРОСАЛИК® ЛОСЬОН, SCHERING-PLOUGH

BETAXOLOL (Rec.INN)
ЛОКРЕН®, SANOFI-AVENTIS France
БЕТОФТАН, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

BEVACIZUMAB (Rec.INN)
АВАСТИН®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

BICALUTAMIDE (Rec.INN)
КАЛУМИД®, GEDEON RICHTER Plc.

BIFONAZOLE (Rec.INN)
МИКОСПОР®, BAYER HealthCare AG
МИКОСПОР®, BAYER PHARMA AG
МИКОСПОР® НАБОР, BAYER HealthCare AG

BIOTIN (Rec.INN)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие, BAYER CONSUMER CARE AG

BIPERIDEN (Rec.INN)
АКИНЕТОН®, DESMA GmbH
АКИНЕТОН® таблетки, DESMA GmbH

BISACODYL (Rec.INN)
ДУЛЬКОЛАКС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ДУЛЬКОЛАКС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

BISMUTH SUBGALLATE (USAN)
ПРОКТОЗАН®, STADA Arzneimittel AG

BISMUTHATE, TRIPOTASSIUM DICITRATO (BP)
(см. раздел 3)

BISOPROLOL (Rec.INN)
КОНКОР®, MERCK KGaA
КОРОНАЛ, ZENTIVA a.s.
НИПЕРТЕН, КРКА-РУС ООО
БИДОП®, GEDEON RICHTER Plc.
БИПРОЛ, НИЖФАРМ ОАО
БИСОГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
КОРДИНОРМ, ACTAVIS GROUP hf.
КОНКОР® АМ, MERCK KGaA
ЛОДОЗ, MERCK SANTE s.a.s.

BLEOMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BORTEZOMIB (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BOSENTAN (Rec.INN)
ТРАКЛИР®, ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.

BROMHEXINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BROMOCRIPTINE (Rec.INN)
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.

BUDESONIDE (Rec.INN)
БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ, NORTON HEALTHCARE Ltd.
ФОРАДИЛ КОМБИ, NOVARTIS PHARMA AG

BUFEXAMAC (Rec.INN)
ПРОКТОЗАН®, STADA Arzneimittel AG

BUPIVACAINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BUPRENORPHINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BUSERELIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BUSPIRONE (Rec.INN)
СПИТОМИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

BUSULFAN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

BUTAMBEN (USAN)
ПРОКТОСЕДИЛ®, SANOFI INDIA Limited
ПРОКТОСЕДИЛ® М, SANOFI INDIA Limited

BUTAMIRATE (Rec.INN)
ОМНИТУС, HEMOFARM A.D.

BUTOCONAZOLE (Rec.INN)
ГИНОФОРТ®, GEDEON RICHTER Plc.

BUTORPHANOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CABAZITAXEL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CABERGOLINE (Rec.INN)
ДОСТИНЕКС®, PFIZER ITALIA S.r.L.

CAFFEINE (Ph.Eur.)
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

CALCIPOTRIOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CALCIUM CARBONATE (Ph.Eur.)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
КАЛЬЦЕМИН, SAGMEL, Inc.
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, SAGMEL, Inc.
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, SANDOZ d.d.
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, NYCOMED PHARMA AS
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, GEDEON RICHTER Plc.
РЕННИ®, БАЙЕР ЗАО

CALCIUM DOBESILATE (Rec.INN)
ДОКСИ-ХЕМ®, HEMOFARM A.D.

CALCIUM FOLINATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CALCIUM GLUCONATE (Ph.Eur.)
АНВИМАКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНВИМАКС® капсулы, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНТИГРИППИН-АНВИ®, АнвиЛаб ООО

CALCIUM HYDROGEN PHOSPHATE (Ph.Eur.)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.

CALCIUM LACTATE GLUCONATE (BP)
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, SANDOZ d.d.

CALCIUM PANTOTHENATE (Rec.INN)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.

CALCIUM PHOSPHATE (Ph.Eur.)
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.

CALCIUM TRISODIUM PENTETATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CAMPHOR (Ph.Eur.)
ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

CANAKINUMAB (Rec.INN)
ИЛАРИС®, NOVARTIS PHARMA AG

CANDESARTAN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CAPECITABINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CAPREOMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CAPSICUM (Rec.INN)
МАТАРЕН® ПЛЮС, НИЖФАРМ ОАО
ЭСПОЛ®, НИЖФАРМ ОАО

CAPTOPRIL (Rec.INN)
КАПОТЕН®, BRISTOL-MYERS SQUIBB Company
КАПОЗИД®, BRISTOL-MYERS SQUIBB Company

CARBACHOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CARBAMAZEPINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CARBIDOPA (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CARBOCISTEINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CARBOMER (Rec.INN)
ОФТАГЕЛЬ®, SANTEN OY

CARBOPLATIN (Rec.INN)
ПАРАКТ, ACTAVIS GROUP hf.

CARBUTAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CARMUSTINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CARVEDILOL (Rec.INN)
КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

CASPOFUNGIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CEFAZOLIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CEFEPIME (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CEFOTAXIME (Rec.INN)
КЛАФОРАН®, AVENTIS PHARMA Limited

CEFTAROLINE FOSAMIL (Rec.INN)
ЗИНФОРО®, ASTRAZENECA UK Ltd.

CEFTIBUTEN (Rec.INN)
ЦЕДЕКС®, МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО

CEFTRIAXONE (Rec.INN)
АЗАРАН, HEMOFARM A.D.

CEFUROXIME (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CELECOXIB (Rec.INN)
ЦЕЛЕБРЕКС®, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
ЦЕЛЕБРЕКС®, PFIZER Inc.

CETIRIZINE (Rec.INN)
ЗОДАК®, ZENTIVA k.s.
ЗОДАК® ЭКСПРЕСС, ZENTIVA k.s.
ПАРЛАЗИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЦЕТИРИЗИН ГЕКСАЛ, HEXAL AG
ЦЕТРИН®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

CETRORELIX (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CETUXIMAB (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE (Rec.INN)
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, KRKA d.d.
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, KRKA d.d.

CHLORAMPHENICOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CHLORHEXIDINE (Rec.INN)
ГЕКСИКОН®, НИЖФАРМ ОАО
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®, UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories
ДЕПАНТОЛ®, НИЖФАРМ ОАО
ДЕПАНТОЛ® крем, НИЖФАРМ ОАО

CHLORMADINONE (Rec.INN)
БЕЛАРА®, GEDEON RICHTER Plc.

CHLOROFORM (BP)
ЭСПОЛ®, НИЖФАРМ ОАО

CHLOROPYRAMINE (Rec.INN)
СУПРАСТИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

CHLOROQUINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CHLORPHENAMINE (Rec.INN)
АНТИФЛУ, SAGMEL, Inc.
АНТИФЛУ® КИДС, БАЙЕР ЗАО
АСПИРИН® КОМПЛЕКС, БАЙЕР ЗАО

CHLORPROMAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CHLORPROPAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CHLORPROTHIXENE (Rec.INN)
ХЛОРПРОТИКСЕН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

CHLORTALIDONE (Rec.INN)
ТЕНОРОКС, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.

CHOLINE ALFOSCERATE (Rec.INN)
НООХОЛИН РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

CHONDROITINE SULFATE SODIUM (Ph.Eur.)
МУКОСАТ®, ГИКиМП ФГУ
ХОНДРОГАРД®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
ХОНДРОКСИД®, НИЖФАРМ ОАО
ХОНДРОКСИД® таблетки, НИЖФАРМ ОАО
АРТРА®, UNIPHARM, Inc.
ТЕРАФЛЕКС®, SAGMEL, Inc.
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, SAGMEL, Inc.
ХОНДРОКСИД® ФОРТЕ, НИЖФАРМ ОАО

CHORIONIC GONADOTROPHIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CHROMIC CHLORIDE (USP)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.

CICLESONIDE (Rec.INN)
АЛЬВЕСКО®, NYCOMED GmbH

CICLOPIROX (Rec.INN)
БАТРАФЕН®, AVENTIS PHARMA Ltd.
БАТРАФЕН®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

CICLOSPORIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CILASTATIN (Rec.INN)
ТИЕНАМ®, MERCK SHARP & DOHME B.V.

CINACALCET (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CINNAMON (Ph.Eur.)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.

CINNARIZINE (Rec.INN)
ОМАРОН®, НИЖФАРМ ОАО
ФЕЗАМ®, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

CIPROFLOXACIN (Rec.INN)
ЦИПРОБАЙ®, BAYER PHARMA AG
ЦИПРОБАЙ® раствор для инфузий, BAYER SCHERING PHARMA AG
ЦИПРОЛЕТ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ЦИПРОЛЕТ® капли глазные, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ЦИПРОЛЕТ® раствор для инфузий, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ЦИПРОЛЕТ® А, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

CISATRACURIUM BESILATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CISPLATIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CITALOPRAM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CITICOLINE (Rec.INN)
ЦЕРАКСОН®, FERRER INTERNACIONAL S.A.

CLARITHROMYCIN (Rec.INN)
КЛАЦИД® для инфузий, ABBOTT FRANCE
КЛАЦИД® таблетки, ABBOTT SRL
КЛАЦИД® СР, ABBOTT LABORATORIES Limited
ФРОМИЛИД® УНО, KRKA d.d.
КЛАРИТРОМИЦИН, ВЕРТЕКС ЗАО
КЛАРИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA SAGLIK URUNLERI SANAYI VE TICARET A.S.
КЛАЦИД®, ABBOTT SRL
ФРОМИЛИД®, KRKA d.d.

CLAVULANIC ACID (Rec.INN)
АРЛЕТ®, СИНТЕЗ ОАО
ПАНКЛАВ, HEMOFARM A.D.
ПАНКЛАВ 2Х, HEMOFARM A.D.

CLEMASTINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CLINDAMYCIN (Rec.INN)
ДАЛАЦИН®, PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
ДАЛАЦИН® гель для наружного применения, PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
ДАЛАЦИН® крем вагинальный, PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
ЗЕРКАЛИН, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.

CLOBETASOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CLODRONIC ACID (Rec.INN)
БОНЕФОС®, BAYER OY
КЛОБИР, ACTAVIS GROUP hf.

CLOMIFENE (Rec.INN)
КЛОСТИЛБЕГИТ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

CLOMIPRAMINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CLONAZEPAM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CLONIDINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CLOPAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CLOPIDOGREL (Rec.INN)
ЗИЛТ®, КРКА-РУС ООО
ЛОПИРЕЛ, ACTAVIS GROUP hf.
ПЛАВИКС®, SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
ПЛОГРЕЛЬ, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.
ЭГИТРОМБ, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ПЛАГРИЛ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
КОПЛАВИКС®, SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

CLOTRIMAZOLE (Rec.INN)
АКРИДЕРМ® ГК, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ТРИДЕРМ®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

CLOZAPINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

COCARBOXYLASE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CODEINE (Ph.Eur.)
(см. раздел 3)

COLCHICIN (Ph.Eur.)
(см. раздел 3)

COLECALCIFEROL (Rec.INN)
АКВАДЕТРИМ®, MEDANA PHARMA S.A.
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
КАЛЬЦЕМИН, SAGMEL, Inc.
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, SAGMEL, Inc.
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ *НИКОМЕД, NYCOMED PHARMA AS*
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, GEDEON RICHTER Plc.
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.

COLESTIPOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

COLESTYRAMINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

COPPER SULPHATE, ANHYDROUS (Ph.Eur.)
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.

CORIANDER OIL (Ph.Eur.)
ЭСПОЛ®, НИЖФАРМ ОАО

CO-TRIMOXAZOLE (BAN)
БИСЕПТОЛ, MEDANA PHARMA S.A.

CRATAEGUS FRUIT (BHP)
ВАЛЕМИДИН®, ЕВРОМЕД ООО

CROMOGLICIC ACID (Rec.INN)
ИНТАЛ®, Laboratoires AVENTIS
КРОМ-АЛЛЕРГ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
КРОМОГЕКСАЛ®, HEXAL AG
КРОМОГЕКСАЛ® капли глазные, HEXAL AG
КРОМОГЕКСАЛ® спрей назальный, SANDOZ d.d.
ЛЕКРОЛИН®, SANTEN OY

CURCUMAE LONGAE RHIZOMA (DAB)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ДОКТОР МОМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

CYANOCOBALAMIN (Rec.INN)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
КомплигамВ®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
МИЛЬГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
КОМБИЛИПЕН®, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
КОМБИЛИПЕН® ТАБС, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.
ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ®, НИЖФАРМ ОАО

CYCLOPENTOLATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CYCLOPHOSPHAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

CYNARA (BAN)
ХОФИТОЛ, Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA

CYPROTERONE (Rec.INN)
АНДРОКУР®, BAYER PHARMA AG
АНДРОКУР® таблетки 100 мг, BAYER PHARMA AG
АНДРОКУР® ДЕПО, BAYER PHARMA AG
ЭРИКА-35, FAMY CARE Limited
ДИАНЕ-35®, BAYER SCHERING PHARMA AG
КЛИМЕН®, SCHERING SAS
ХЛОЕ®, ZENTIVA k.s.

CYSTEINE (Rec.INN)
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

CYTARABINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DABIGATRAN ETEXILATE (Rec.INN)
ПРАДАКСА®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

DACARBAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DACTINOMYCIN (Rec.INN)
АКНОМИД Д®, АДИКОМ ООО

DALTEPARIN SODIUM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DANAZOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DAPSONE (Rec.INN)
ДАПСОН-ФАТОЛ, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

DAPTOMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DARBEPOETIN ALFA (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DARUNAVIR (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DASATINIB (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DAUNORUBICIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DEANOL ACEGLUMATE (Prop.INN)
(см. раздел 3)

DECITABINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DEFERASIROX (Rec.INN)
ЭКСИДЖАД, NOVARTIS PHARMA AG

DESLORATADINE (Rec.INN)
ДЕЗАЛ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ДЕЗАЛ таблетки, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ЛОРДЕСТИН, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО
ДЕЗЛОРАТАДИН, ВЕРТЕКС ЗАО
ЭРИУС®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

DESMOPRESSIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DESOGESTREL (Rec.INN)
ЛАКТИНЕТ®, GEDEON RICHTER Plc.
НОВИНЕТ®, GEDEON RICHTER Plc.
РЕГУЛОН, GEDEON RICHTER Plc.

DEXAMETHASONE (Rec.INN)
ОФТАН® ДЕКСАМЕТАЗОН, SANTEN OY
ДЕКСАТОБРОПТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
СОФРАДЕКС®, AVENTIS PHARMA Ltd.

DEXPANTHENOL (Rec.INN)
БЕПАНТЕН®, БАЙЕР ЗАО
БЕПАНТЕН® мазь, БАЙЕР ЗАО
ПАНТОДЕРМ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
Д-ПАНТЕНОЛ, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
ВЕНОЛАЙФ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
АУРОБИН®, GEDEON RICHTER Plc.
ГЕПАТРОМБИН, HEMOFARM A.D.
ДЕПАНТОЛ®, НИЖФАРМ ОАО
ДЕПАНТОЛ® крем, НИЖФАРМ ОАО

DEXTRAN 70 (Rec.INN)
СЛЕЗИН, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

DEXTROMETHORPHAN (Rec.INN)
ГРИППЕКС®, UNIPHARM, Inc.

DIACEREIN (Rec.INN)
ДИАФЛЕКС РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

DIAZEPAM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DICLOFENAC (Rec.INN)
ВОЛЬТАРЕН®, NOVARTIS PHARMA AG
ВОЛЬТАРЕН® раствор для в/м введения, NOVARTIS PHARMA AG
ВОЛЬТАРЕН® суппозитории, NOVARTIS PHARMA AG
ВОЛЬТАРЕН® таблетки, NOVARTIS PHARMA AG
ДИКЛОВИТ®, НИЖФАРМ ОАО
ДИКЛОВИТ® гель, НИЖФАРМ ОАО
ДИКЛОФЕНАК-АКРИ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ПАНОКСЕН, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.

DIENOGEST (Rec.INN)
ВИЗАННА, BAYER PHARMA AG
БОНАДЭ®, ZENTIVA k.s.
КЛАЙРА®, BAYER PHARMA AG
СИЛУЕТ®, GEDEON RICHTER Plc.
ЖАНИН®, BAYER PHARMA AG

DIGITOXIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DIGOXIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DIHYDRALAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DIHYDROERGOTAMINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DILTIAZEM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DIMENHYDRINATE (Rec.INN)
ДРАМИНА, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.

DIMETHYL SULFOXIDE (Rec.INN)
ДИМЕКСИД, БИОФАРМАКС ООО
ЭСПОЛ®, НИЖФАРМ ОАО

DIMETICONE (Rec.INN)
ПЕПСАН-Р, Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA

DIMETINDENE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DINOPROST (Rec.INN)
ЭНЗАПРОСТ®-Ф, CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.

DINOPROSTONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DIOSMECTITE (Ph.Eur.)
НЕОСМЕКТИН®, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
СМЕКТА®, IPSEN PHARMA

DIOSMIN (Rec.INN)
ДЕТРАЛЕКС®, Les Laboratoires Servier

DIPHENHYDRAMINE (Rec.INN)
ПСИЛО-БАЛЬЗАМ®, STADA Arzneimittel AG
АНТИГРИППИН-АНВИ®, АнвиЛаб ООО
ВАЛЕМИДИН®, ЕВРОМЕД ООО

DIPYRIDAMOLE (Rec.INN)
ДИПИРИДАМОЛ, ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.

DISULFIRAM (Rec.INN)
ЭСПЕРАЛЬ®, SANOFI-AVENTIS France

DOBUTAMINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DOCETAXEL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DOCUSATE SODIUM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DOMPERIDONE (Rec.INN)
МОТИЛИУМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
МОТИЛИУМ® суспензия, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ОМЕЗ® Д, TORRENT PHARMACEUTICALS Ltd.

DONEPEZIL (Rec.INN)
АЛЗЕПИЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

DOPAMINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DORNASE ALFA (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DORZOLAMIDE (Rec.INN)
ДОРЗОПТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
ДОРЗОПТ ПЛЮС, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

DOXAZOSIN (Rec.INN)
ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

DOXORUBICIN (Rec.INN)
СИНДРОКСОЦИН, ACTAVIS GROUP hf.

DOXYCYCLINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DOXYLAMINE (Rec.INN)
ДОНОРМИЛ®, BRISTOL-MYERS SQUIBB

DROPERIDOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DROSPIRENONE (Rec.INN)
АНЖЕЛИК®, BAYER PHARMA AG
ДЖЕС®, BAYER PHARMA AG
ДЖЕС® ПЛЮС, BAYER PHARMA AG
ДИМИА®, GEDEON RICHTER Plc.
МИДИАНА®, GEDEON RICHTER Plc.
ЯРИНА®, BAYER PHARMA AG
ЯРИНА® ПЛЮС, BAYER PHARMA AG

DROTAVERINE (Rec.INN)
НО-ШПА®, CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.
НО-ШПА® ФОРТЕ, CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.

DULOXETINE (Rec.INN)
СИМБАЛТА®, ELI LILLY VOSTOK S.A.

DUTASTERIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

DYDROGESTERONE (Rec.INN)
ДЮФАСТОН®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
ФЕМОСТОН® 1/10, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
ФЕМОСТОН® 2/10, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

ECHINACEA (BP)
ИММУНАЛ®, SANDOZ d.d.
ИММУНАЛ® плюс С, SANDOZ d.d.

EFAVIRENZ (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ELETRIPTAN (Rec.INN)
РЕЛПАКС®, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

ELTROMBOPAG (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ENALAPRIL (Rec.INN)
ЭНАП®, KRKA d.d.
ЭДНИТ®, GEDEON RICHTER Plc.
ЭНАНОРМ, FERRER INTERNACIONAL S.A.
ЭНАП®-Н, KRKA d.d.
ЭНАП®-НЛ, KRKA d.d.
ЭНАП®-НЛ 20, KRKA d.d.
ЭНЗИКС, HEMOFARM A.D.
ЭНЗИКС ДУО, HEMOFARM A.D.
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ, HEMOFARM A.D.

ENALAPRILAT (Rec.INN)
ЭНАП® Р, KRKA d.d.

ENFUVIRTIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ENOXAPARIN SODIUM (Rec.INN)
КЛЕКСАН®, SANOFI-AVENTIS France
ЭНИКСУМ®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО

ENTECAVIR (Rec.INN)
(см. раздел 3)

EPHEDRINE (BAN)
(см. раздел 3)

EPINEPHRINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

EPIRUBICIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

EPLERENONE (Rec.INN)
ИНСПРА®, PFIZER PGM

EPOETIN ALFA (Rec.INN)
(см. раздел 3)

EPOETIN BETA (Rec.INN)
РЕКОРМОН®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

EPROSARTAN (Rec.INN)
ТЕВЕТЕН®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
ТЕВЕТЕН® ПЛЮС, ABBOTT PRODUCTS GmbH

EPTACOG ALFA (ACTIVATED) (Rec.INN)
НовоСэвен®, NOVO NORDISK A/S

EPTIFIBATIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

EQUISETI HERBA (DAB)
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.

ERGOCALCIFEROL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ERLOTINIB (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ERTAPENEM (Rec.INN)
ИНВАНЗ®, Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret

ERYTHROMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ESATENOLOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ESCITALOPRAM (Rec.INN)
ЛЕНУКСИН®, GEDEON RICHTER Plc.
ЭЛИЦЕЯ®, КРКА-РУС ООО

ESMOLOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ESOMEPRAZOLE (Rec.INN)
НЕКСИУМ®, ASTRAZENECA AB
НЕКСИУМ® лиофилизат, ASTRAZENECA AB
НЕО-ЗЕКСТ, SANDOZ d.d.
ЭМАНЕРА, KRKA d.d.

ESTRADIOL (Rec.INN)
КЛИМАРА®, BAYER PHARMA AG
АНЖЕЛИК®, BAYER PHARMA AG
ЗОЭЛИ®, N.V. ORGANON
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
ФЕМОСТОН® 1/10, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
ФЕМОСТОН® 2/10, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

ESTRADIOL VALERATE (Rec.INN)
ПРОГИНОВА®, BAYER PHARMA AG
КЛАЙРА®, BAYER PHARMA AG
КЛИМЕН®, SCHERING SAS
КЛИМОНОРМ®, BAYER PHARMA AG
ЦИКЛО-ПРОГИНОВА, BAYER SCHERING PHARMA AG

ESTRIOL (Ph.Eur.)
ОВИПОЛ КЛИО®, ФАРМАПРИМ ООО
ЭСТРОКАД®, Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH

ETACRYNIC ACID (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ETAMSYLATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ETHAMBUTOL (Rec.INN)
ЕМБ-ФАТОЛ 400, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG
ЛОМЕКОМБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ПРОТИОКОМБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

ETHINYLESTRADIOL (Rec.INN)
БЕЛАРА®, GEDEON RICHTER Plc.
БОНАДЭ®, ZENTIVA k.s.
ГЕСТАРЕЛЛА®, ZENTIVA k.s.
ДЖЕС®, BAYER PHARMA AG
ДЖЕС® ПЛЮС, BAYER PHARMA AG
ДИМИА®, GEDEON RICHTER Plc.
ЛИНДИНЕТ 20, GEDEON RICHTER Plc.
ЛИНДИНЕТ 30, GEDEON RICHTER Plc.
МИДИАНА®, GEDEON RICHTER Plc.
НоваРинг®, N.V. ORGANON
СИЛУЕТ®, GEDEON RICHTER Plc.
ЭРИКА-35, FAMY CARE Limited
ЯРИНА®, BAYER PHARMA AG
ЯРИНА® ПЛЮС, BAYER PHARMA AG
ДИАНЕ-35®, BAYER SCHERING PHARMA AG
ЖАНИН®, BAYER PHARMA AG
ЛОГЕСТ®, BAYER PHARMA AG
МИКРОГИНОН®, BAYER PHARMA AG
МИНИЗИСТОН® 20 ФЕМ, BAYER PHARMA AG
НОВИНЕТ®, GEDEON RICHTER Plc.
ОРАЛКОН, FAMY CARE Limited
РЕГУЛОН, GEDEON RICHTER Plc.
РИГЕВИДОН®, GEDEON RICHTER Plc.
ТРИГЕСТРЕЛ, FAMY CARE Limited
ТРИКВИЛАР®, BAYER PHARMA AG
ТРИ-РЕГОЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
ТРИ-РЕГОЛ® 21+7, GEDEON RICHTER Plc.
ФЕМОДЕН®, BAYER PHARMA AG
ХЛОЕ®, ZENTIVA k.s.

ETHOSUXIMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ETIFOXINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ETONOGESTREL (Rec.INN)
ИМПЛАНОН НКСТ®, N.V. ORGANON
НоваРинг®, N.V. ORGANON

ETOPOSIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ETORICOXIB (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ETRAVIRINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

EUCALYPTUS OIL (BP)
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.
ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.

EVEROLIMUS (Rec.INN)
(см. раздел 3)

EXEMESTANE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

EXENATIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FAMOTIDINE (Rec.INN)
КВАМАТЕЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
КВАМАТЕЛ® МИНИ, GEDEON RICHTER Plc.

FELODIPINE (Rec.INN)
ФЕЛОДИП, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

FENOFIBRATE (Rec.INN)
ТРАЙКОР, Laboratoires FOURNIER S.A.

FENOTEROL (Rec.INN)
БЕРОТЕК®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
БЕРОТЕК® Н, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
БЕРОДУАЛ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
БЕРОДУАЛ® Н, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

FENPIVERINIUM BROMIDE (Rec.INN)
НОВИГАН®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
СПАЗМАЛГОН®, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

FENSPIRIDE (Rec.INN)
ЭЛАДОН®, ВЕРТЕКС ЗАО
ЭРЕСПАЛ®, Les Laboratoires Servier
ЭРЕСПАЛ® сироп, Les Laboratoires Servier

FENTANYL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FERRIC CARBOXYMALTOSE (Rec.INN)
ФЕРИНЖЕКТ®, VIFOR (International) Inc.

FERROUS FUMARATE (Ph.Eur.)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
ТРИ-РЕГОЛ® 21+7, GEDEON RICHTER Plc.

FERROUS SULFATE (USP)
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
АКТИФЕРРИН, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
АКТИФЕРРИН КОМПОЗИТУМ, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

FEXOFENADINE (Rec.INN)
АЛЛЕГРА®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

FILGRASTIM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FINASTERIDE (Rec.INN)
ПЕНЕСТЕР®, ZENTIVA k.s.
ПРОСТЕРИД®, GEDEON RICHTER Plc.
ФИНАСТ®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
СОНИРИД ДУО, GEDEON RICHTER Plc.

FINGOLIMOD (Rec.INN)
ГИЛЕНИА®, NOVARTIS PHARMA AG

FLUCONAZOLE (Rec.INN)
ДИФЛЮКАН®, PFIZER PGM
МИКОСИСТ®, GEDEON RICHTER Plc.
МИКОФЛЮКАН®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
ФЛУКОНАЗОЛ САНДОЗ®, SANDOZ d.d.
САФОЦИД, LYKA LABS Ltd.

FLUDARABINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FLUDARABINE PHOSPHATE (USAN)
ФЛУДАРАБИН-АКТАВИС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ФЛУДАРАБИН-ТЕВА, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

FLUDROCORTISONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FLUOXETINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FLUPENTIXOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FLUPHENAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FLUPIRTINE (Rec.INN)
КАТАДОЛОН®, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

FLUTAMIDE (Rec.INN)
ФЛУТАМИД, ACTAVIS GROUP hf.

FLUTICASONE PROPIONATE (USAN)
НАЗАРЕЛ, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
ТЕВАКОМБ, CIPLA Ltd.

FLUVOXAMINE (Rec.INN)
ФЕВАРИН®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

FOLIC ACID (Rec.INN)
ФОЛАЦИН, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
МАЛЬТОФЕР® ФОЛ, VIFOR (International) Inc.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
АКТИФЕРРИН КОМПОЗИТУМ, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.
ФЕРРО-ФОЛЬГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

FOLLITROPIN ALFA (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FONDAPARINUX SODIUM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FORMOTEROL (Rec.INN)
ФОРАДИЛ, NOVARTIS PHARMA AG
ЗЕНХЕЙЛ®, ORGANON (Ireland) Ltd.
ФОРАДИЛ КОМБИ, NOVARTIS PHARMA AG

FOSAPREPITANT (Rec.INN)
ЭМЕНД® В/В, MERCK SHARP & DOHME B.V.

FOSFOMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FOSINOPRIL (Rec.INN)
ФОЗИКАРД, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ФОЗИКАРД Н, ACTAVIS hf.

FOTEMUSTINE (Rec.INN)
МЮСТОФОРАН®, Laboratories Servier

FRAMYCETIN (Rec.INN)
ПРОКТОСЕДИЛ®, SANOFI INDIA Limited
ПРОКТОСЕДИЛ® М, SANOFI INDIA Limited
СОФРАДЕКС®, AVENTIS PHARMA Ltd.

FTIVAZIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FURAZIDIN (BP)
ФУРАМАГ®, OLAINFARM AS
ФУРАСОЛ, OLAINFARM AS

FURAZOLIDONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

FUROSEMIDE (Rec.INN)
ЛАЗИКС®, SANOFI INDIA Limited

FUSAFUNGINE (Rec.INN)
БИОПАРОКС®, Les Laboratoires Servier

GABAPENTIN (Rec.INN)
ГАБАГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
КОНВАЛИС, Фармацевтическая фирма ЛЕККО ЗАО
НЕЙРОНТИН®, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
ТЕБАНТИН®, GEDEON RICHTER Plc.

GADOBUTROL (Rec.INN)
ГАДОВИСТ®, BAYER SCHERING PHARMA AG

GADODIAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

GADOPENTETATE DIMEGLUMINE (USAN)
МАГНЕВИСТ®, BAYER PHARMA AG

GADOXETIC ACID (Rec.INN)
ПРИМОВИСТ®, BAYER PHARMA AG

GALANTAMINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

GANCICLOVIR (Rec.INN)
ЗИРГАН®, Laboratoires THÉA

GEMCITABINE (Rec.INN)
ГЕМЗАР®, ELI LILLY VOSTOK S.A.
ГЕМЦИТАБИН-АКТАВИС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ЦИТОГЕМ®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

GEMIFLOXACIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

GENTAMICIN (Rec.INN)
АКРИДЕРМ® ГК, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
АКРИДЕРМ® ГЕНТА, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ТРИДЕРМ®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В с ГАРАМИЦИНОМ, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

GESTODENE (Rec.INN)
ГЕСТАРЕЛЛА®, ZENTIVA k.s.
ЛИНДИНЕТ 20, GEDEON RICHTER Plc.
ЛИНДИНЕТ 30, GEDEON RICHTER Plc.
ЛОГЕСТ®, BAYER PHARMA AG
ФЕМОДЕН®, BAYER PHARMA AG

GINGER (BP)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ДОКТОР МОМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ДОКТОР МОМ® РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ ОТ КАШЛЯ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

GINKGO BILOBA (BP)
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, KRKA d.d.
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, KRKA d.d.
ТАНАКАН®, IPSEN PHARMA
ГИНКГО БИЛОБА, ВЕРТЕКС ЗАО
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.

GINKGO LEAF (Ph.Eur.)
МЕМОПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

GLATIRAMER ACETATE (USAN)
(см. раздел 3)

GLIBENCLAMIDE (Rec.INN)
ГЛЮКОВАНС®, MERCK SANTE s.a.s.

GLICLAZIDE (Rec.INN)
ДИАБЕТОН® МВ, Les Laboratoires Servier
ГЛИДИАБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ГЛИДИАБ® МВ, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ГЛИМЕКОМБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

GLIMEPIRIDE (Rec.INN)
АМАРИЛ®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH
ДИАМЕРИД®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
АМАРИЛ® М, HANDOK Inc.

GLIQUIDONE (Rec.INN)
ГЛЮРЕНОРМ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

GLUCAGON (Rec.INN)
ГлюкаГен® 1 мг ГипоКит, NOVO NORDISK A/S

GLUCOSAMINE (Rec.INN)
ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ, SPRING VAST INVESTMENTS Limited
АРТРА®, UNIPHARM, Inc.
ТЕРАФЛЕКС®, SAGMEL, Inc.
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, SAGMEL, Inc.

GLYCINE (Rec.INN)
АЛЬКА-ПРИМ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

GLYCOPYRRONIUM BROMIDE (Rec.INN)
СИБРИ® БРИЗХАЛЕР®, NOVARTIS PHARMA AG

GOLIMUMAB (Rec.INN)
СИМПОНИ®, МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО

GOSERELIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

GRAMICIDIN (Rec.INN)
СОФРАДЕКС®, AVENTIS PHARMA Ltd.

GRANISETRON (Rec.INN)
НОТИРОЛ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

GUAIAZULENE (BP)
ПЕПСАН-Р, Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.

GUANETHIDINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

GUANFACINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

HALOPERIDOL (Rec.INN)
ГАЛОПЕРИДОЛ, BIOKANOL PHARMA GmbH
ГАЛОПЕРИДОЛ ДЕКАНОАТ, GEDEON RICHTER Plc.

HELENII RHIZOMA (DAB)
ДОКТОР МОМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

HEPARIN SODIUM (Rec.INN)
ЛАВЕНУМ®, ПОЛЛО ООО
ТРОМБЛЕСС®, НИЖФАРМ ОАО
ВЕНОЛАЙФ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ПРОКТОСЕДИЛ®, SANOFI INDIA Limited
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ВЕНИТАН® ФОРТЕ, LEK d.d.
ГЕПАТРОМБИН, HEMOFARM A.D.
ГЕПАТРОМБИН Г, HEMOFARM A.D.
НИГЕПАН®, НИЖФАРМ ОАО

HEPARINOIDS (BP)
ГЕПАРОИД ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

HESPERIDIN (BP)
ДЕТРАЛЕКС®, Les Laboratoires Servier

HEXETIDINE (Rec.INN)
ГЕКСОРАЛ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

HEXOPRENALINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

HISTIDINE (Rec.INN)
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

HORSE CHESTNUT (USP)
ВЕНОПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

HUMAN INSULIN ISOPHANE SUSPENSION (USP)
ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH
РИНСУЛИН® НПХ, ГЕРОФАРМ-Био ОАО
Протафан® НМ Пенфилл®, NOVO NORDISK A/S

HUMAN PAPILLOMAVIRUS QUADRIVALENT VACCINE, RECOMBINANT (FDA)
ГАРДАСИЛ®, MERCK SHARP & DOHME B.V.

HYDROCHLOROTHIAZIDE (Rec.INN)
АККУЗИД®, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
ВАЛЗ Н, ACTAVIS GROUP hf.
КОАПРОВЕЛЬ®, SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
ЛОЗАП® ПЛЮС, ZENTIVA k.s.
ЛОРИСТА® Н 100, KRKA d.d.
МикардисПлюс®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ТЕВЕТЕН® ПЛЮС, ABBOTT PRODUCTS GmbH
АМПРИЛАН® НД, KRKA d.d.
АМПРИЛАН® НЛ, KRKA d.d.
БЛОКТРАН® ГТ, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
ВАЗОТЕНЗ Н, ACTAVIS GROUP hf.
ВАЛЬСАКОР® Н80, KRKA d.d.
ВАЛЬСАКОР® Н160, KRKA d.d.
ВАЛЬСАКОР® НД160, KRKA d.d.
КАПОЗИД®, BRISTOL-MYERS SQUIBB Company
КО-ДИРОТОН, GEDEON RICHTER Plc.
ЛОДОЗ, MERCK SANTE s.a.s.
ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.
ЛОРИСТА® Н, KRKA d.d.
ЛОРИСТА® НД, KRKA d.d.
ФОЗИКАРД Н, ACTAVIS hf.
ХАРТИЛ®-Д, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЭНАП®-Н, KRKA d.d.
ЭНАП®-НЛ, KRKA d.d.
ЭНАП®-НЛ 20, KRKA d.d.

HYDROCORTISONE (Rec.INN)
ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ, Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
ПРОКТОСЕДИЛ®, SANOFI INDIA Limited
ПРОКТОСЕДИЛ® М, SANOFI INDIA Limited
РЕЛИФ® УЛЬТРА, БАЙЕР ЗАО

HYDROTALCITE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

HYDROXYCARBAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

HYDROXYCHLOROQUINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

HYMECROMONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

HYOSCINE BUTYLBROMIDE (BAN)
БУСКОПАН®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
БУСКОПАН®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

HYPERICI HERBA (DAB)
ДЕПРИМ®, SANDOZ d.d.
ДЕПРИМ® ФОРТЕ, SANDOZ d.d.
НЕГРУСТИН®, SANDOZ d.d.

HYPROMELLOSE (Rec.INN)
СЛЕЗИН, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

IBANDRONIC ACID (Rec.INN)
(см. раздел 3)

IBUPROFEN (Rec.INN)
ИБУФЕН®, MEDANA PHARMA S.A.
ИБУКЛИН®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, SAGMEL, Inc.
ИБУКЛИН ЮНИОР®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
НОВИГАН®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

IDARUBICIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

IDEBENONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

IFOSFAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ILOPROST (Rec.INN)
ВЕНТАВИС, BAYER PHARMA AG
ИЛОМЕДИН, BAYER PHARMA AG

IMIPENEM (Rec.INN)
ТИЕНАМ®, MERCK SHARP & DOHME B.V.

IMIPRAMINE (Rec.INN)
МЕЛИПРАМИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

INACTIVATED INFLUENZA VACCINE (SURFACE ANTIGEN) (BP)
ГРИППОЛ® ПЛЮС, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО

INDACATEROL (Rec.INN)
ОНБРЕЗ® БРИЗХАЛЕР®, NOVARTIS PHARMA AG

INDAPAMIDE (Rec.INN)
АРИФОН® РЕТАРД, Les Laboratoires Servier
ИНДАПАМИД МВ ШТАДА, НИЖФАРМ ОАО
РАВЕЛ® СР, КРКА-РУС ООО
КО-ПЕРИНЕВА®, КРКА-РУС ООО
НОЛИПРЕЛ® А, Les Laboratoires Servier
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ, Les Laboratoires Servier
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ, Les Laboratoires Servier
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ, Les Laboratoires Servier
ЭНЗИКС, HEMOFARM A.D.
ЭНЗИКС ДУО, HEMOFARM A.D.
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ, HEMOFARM A.D.

INDINAVIR (Rec.INN)
(см. раздел 3)

INDOMETACIN (Rec.INN)
ИНДОВАЗИН®, BALKANPHARMA-TROYAN AD

INFLIXIMAB (Rec.INN)
РЕМИКЕЙД®, МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО

INOSINE (Rec.INN)
РЕМАКСОЛ®, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЦИТОФЛАВИН®, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЦИТОФЛАВИН® таблетки, ПОЛИСАН НТФФ ООО

INOSINE PRANOBEX (BAN)
ГРОПРИНОСИН, GEDEON RICHTER Plc.
ИЗОПРИНОЗИН, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

INOSITOL (Fr. Ph.)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.

INSULIN ASPART (Rec.INN)
НовоМикс® 30 ФлексПен®, NOVO NORDISK A/S
НовоРапид® ФлексПен®, NOVO NORDISK A/S
НовоМикс® 30 Пенфилл®, NOVO NORDISK A/S
НовоРапид® Пенфилл®, NOVO NORDISK A/S

INSULIN DEGLUDEC (Rec.INN)
Тресиба® ФлексТач®, NOVO NORDISK A/S

INSULIN DETEMIR (Rec.INN)
Левемир® ФлексПен®, NOVO NORDISK A/S

INSULIN GLARGINE (Rec.INN)
ЛАНТУС® СолоСтар®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

INSULIN GLULISINE (Rec.INN)
АПИДРА® СолоСтар®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

INSULIN HUMAN (Rec.INN)
ИНСУМАН® РАПИД ГТ, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH
РИНСУЛИН® Р, ГЕРОФАРМ-Био ОАО
Актрапид® НМ Пенфилл®, NOVO NORDISK A/S

- ХУМУЛИН® М3, ELI LILLY VOSTOK S.A.
- ХУМУЛИН® НПХ, ELI LILLY VOSTOK S.A.
- ХУМУЛИН® РЕГУЛЯР, ELI LILLY VOSTOK S.A.

INSULIN LISPRO (Rec.INN)
- ХУМАЛОГ®, ELI LILLY VOSTOK S.A.
- ХУМАЛОГ® МИКС 25, ELI LILLY VOSTOK S.A.
- ХУМАЛОГ® МИКС 50, ELI LILLY VOSTOK S.A.

INTERFERON ALFA-2b (USAN)
- ИНТРОН® А, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

INTERFERON BETA-1b (USAN)
- БЕТАФЕРОН, BAYER PHARMA AG

INTERFERON GAMMA (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

IOPROMIDE (Rec.INN)
- УЛЬТРАВИСТ®, BAYER SCHERING PHARMA AG

IPIDACRINE (Rec.INN)
- АКСАМОН®, ПИК-ФАРМА ООО
- НЕЙРОМИДИН®, OLAINFARM AS
- НЕЙРОМИДИН® таблетки, OLAINFARM AS

IPRATROPIUM BROMIDE (Rec.INN)
- АТРОВЕНТ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
- АТРОВЕНТ® Н, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
- *БЕРОДУАЛ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
- *БЕРОДУАЛ® Н, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

IRBESARTAN (Rec.INN)
- АПРОВЕЛЬ®, SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
- *КОАПРОВЕЛЬ®, SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*

IRINOTECAN (Rec.INN)
- ИРИНОТЕКАН, ACTAVIS GROUP hf.
- ИРИНОТЕКАН-ТЕВА, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
- ИРНОКАМ®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

ISOFLURANE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

ISOLEUCINE (Rec.INN)
- *АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.*
- *ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.*

ISONIAZID (Rec.INN)
- *ИЗОЗИД КОМП., FATOL ARZNEIMITTEL GmbH*
- *ИЗО-ЭРЕМФАТ, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG*
- *ЛОМЕКОМБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

ISOPRENALINE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

ISOSORBIDE DINITRATE (Rec.INN)
- ИЗАКАРДИН®, ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)
- ИЗАКАРДИН® спрей, ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)

ISOSORBIDE MONONITRATE (Rec.INN)
- ПЕКТРОЛ®, КРКА-РУС ООО

ISOTRETINOIN (Rec.INN)
- АКНЕКУТАН, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.

ITOPRIDE (Rec.INN)
- ГАНАТОН, ABBOTT GmbH & Co. KG

ITRACONAZOLE (Rec.INN)
- ИТРАЗОЛ®, ВЕРТЕКС ЗАО

IVABRADINE (Rec.INN)
- КОРАКСАН®, Les Laboratoires Servier

KANAMYCIN (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

KETAMINE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

KETOCONAZOLE (Rec.INN)
- НИЗОРАЛ® шампунь, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
- ЛИВАРОЛ®, НИЖФАРМ ОАО
- НИЗОРАЛ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

KETOPROFEN (Rec.INN)
- БЫСТРУМГЕЛЬ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
- КЕТОНАЛ® гель, LEK d.d.
- КЕТОНАЛ® крем, LEK d.d.
- ФЛАМАКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
- ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
- АРКЕТАЛ РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
- ФЕБРОФИД®, MEDANA PHARMA S.A.

KETOROLAC (Rec.INN)
- КЕТОРОЛ®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
- КЕТОРОЛ® для наружного применения, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
- КЕТОРОЛАК РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

KETOTIFEN (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LACTIC ACID (Ph.Eur.)
- ФЕМИЛЕКС®, НИЖФАРМ ОАО

LACTITOL (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LACTULOSE (Rec.INN)
- ДЮФАЛАК®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
- ГУДЛАК, BALKANPHARMA-TROYAN AD
- НОРМАЗЕ®, L.Molteni & C. dei F.Lli Alitti Societa di Esercizio S.p.A.
- *ДИНОЛАК®, АВВА РУС ОАО*
- *ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, АВВА РУС ОАО*
- *ТРАНСУЛОЗА, Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*

LAMINARIA (BP)
- *ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.*

LAMIVUDINE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LAMOTRIGINE (Rec.INN)
- ЛАМОЛЕП, GEDEON RICHTER Plc.

LANREOTIDE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LANSOPRAZOLE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LANTHANUM CARBONATE (USAN)
- (см. раздел 3)

LAPATINIB (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LATANOPROST (Rec.INN)
- ГЛАУПРОСТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
- КСАЛАТАМАКС, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
- КСАЛАТАН®, PFIZER MFG. BELGIUM N.V.
- *ДУОПРОСТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
- *КСАЛАКОМ®, PFIZER MFG. BELGIUM N.V.*

LAVENDER OIL (BP)
- *ЭСПОЛ®, НИЖФАРМ ОАО*

LEFLUNOMIDE (Rec.INN)
- ЭЛАФРА, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

LENALIDOMIDE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LENOGRASTIM (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LEONURI HERBA (ГФ)
- *ВАЛЕМИДИН®, ЕВРОМЕД ООО*

LERCANIDIPINE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LETROZOLE (Rec.INN)
- ЛЕСТРОДЕКС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
- ЭТРУЗИЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

LEUCINE (Rec.INN)
- *АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.*
- *ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.*

LEUPRORELIN (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LEVAMISOLE (Rec.INN)
- ДЕКАРИС, GEDEON RICHTER Plc.

LEVETIRACETAM (Rec.INN)
- ЛЕВЕТИНОЛ®, ГЕРОФАРМ ООО

LEVOCABASTINE (Rec.INN)
- ВИЗИН® АЛЕРДЖИ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
- ТИЗИН® АЛЕРДЖИ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

LEVOCARNITINE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LEVOCETIRIZINE (Rec.INN)
- СУПРАСТИНЕКС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

LEVODOPA (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LEVOFLOXACIN (Rec.INN)
- ЛЕВОЛЕТ® Р, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
- Л-ОПТИК РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
- ТАВАНИК®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH
- ЛЕВОЛЕТ® Р, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
- ЛЕВОСТАР, ACTAVIS GROUP hf.
- ЛЕВОФЛОКСАЦИН, ВЕРТЕКС ЗАО
- ЛЕОБЭГ, АКТАВИС ООО
- ОФТАКВИКС, SANTEN OY
- ТАВАНИК® для инфузий, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

LEVOMEFOLATE CALCIUM (USAN)
- *ДЖЕС® ПЛЮС, BAYER PHARMA AG*
- *ЯРИНА® ПЛЮС, BAYER PHARMA AG*

LEVOMENTHOL (Rec.INN)
- *ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
- *ДОКТОР МОМ® РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ ОТ КАШЛЯ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
- *ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.*

LEVOMEPROMAZINE (Rec.INN)
- ТИЗЕРЦИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

LEVONORGESTREL (Rec.INN)
- МИРЕНА®, BAYER OY
- ЭСКАПЕЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
- ПОСТИНОР, GEDEON RICHTER Plc.
- ЭСКИНОР-Ф, FAMY CARE Limited
- *КЛИМОНОРМ®, BAYER PHARMA AG*
- *МИКРОГИНОН®, BAYER PHARMA AG*
- *МИНИЗИСТОН® 20 ФЕМ, BAYER PHARMA AG*
- *ОРАЛКОН, FAMY CARE Limited*
- *РИГЕВИДОН®, GEDEON RICHTER Plc.*
- *ТРИГЕСТРЕЛ, FAMY CARE Limited*
- *ТРИКВИЛАР®, BAYER PHARMA AG*
- *ТРИ-РЕГОЛ®, GEDEON RICHTER Plc.*
- *ТРИ-РЕГОЛ® 21+7, GEDEON RICHTER Plc.*

LEVOSIMENDAN (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LEVOTHYROXINE SODIUM (Rec.INN)
- ЭУТИРОКС®, MERCK KGaA

LIDOCAINE (Rec.INN)
- ВЕРСАТИС, GRUNENTHAL GmbH
- ЛИДОКАИН, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
- ЛИДОКАИН р-р д/инъекций, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
- *КомплигамВ®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
- *МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.*
- *МИЛЬГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
- *АУРОБИН®, GEDEON RICHTER Plc.*
- *КАМИСТАД®, STADA Arzneimittel AG*
- *КОМБИЛИПЕН®, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО*
- *ОТИРЕЛАКС, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
- *ПРОКТОЗАН®, STADA Arzneimittel AG*

LINAGLIPTIN (Rec.INN)
- ТРАЖЕНТА®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

LINCOMYCIN (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LINEZOLID (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LIQUORICE (Ph.Eur.)
- *ДОКТОР МОМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
- *ДОКТОР МОМ® РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ ОТ КАШЛЯ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

LIRAGLUTIDE (Rec.INN)
- Виктоза®, NOVO NORDISK A/S

LISINOPRIL (Rec.INN)
- ДИРОТОН®, GEDEON RICHTER Plc.
- ЛИЗИГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
- ЛИЗИНОПРИЛ, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.
- *ЭКВАТОР®, GEDEON RICHTER Plc.*
- *КО-ДИРОТОН, GEDEON RICHTER Plc.*
- *ЭКВАТОР®, GEDEON RICHTER Plc.*

LITHIUM CARBONATE (USAN)
- (см. раздел 3)

LOMEFLOXACIN (Rec.INN)
- *ВИТАПРОСТ® ПЛЮС, НИЖФАРМ ОАО*
- *ЛОМЕКОМБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
- *ПРОТИОКОМБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

LOMUSTINE (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LOPERAMIDE (Rec.INN)
- ИМОДИУМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

LOPINAVIR (Rec.INN)
- (см. раздел 3)

LORATADINE (Rec.INN)
- ЛОМИЛАН®, SANDOZ d.d.
- КЛАРИТИН®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
- КЛАРОТАДИН®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
- ЛОРАГЕКСАЛ®, HEXAL AG
- *АНВИМАКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
- *АНВИМАКС® капсулы, ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

LORAZEPAM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

LORNOXICAM (Rec.INN)
КСЕФОКАМ, NYCOMED AUSTRIA GmbH
КСЕФОКАМ, NYCOMED AUSTRIA GmbH
КСЕФОКАМ РАПИД, NYCOMED DANMARK ApS

LOSARTAN (Rec.INN)
ЛОЗАП®, ZENTIVA a.s.
ЛОРИСТА®, КРКА-РУС ООО
БЛОКТРАН®, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
ВАЗОТЕНЗ, ACTAVIS hf.
ЛОЗАРТАН, ВЕРТЕКС ЗАО
ЛОЗАРТАН-РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.
ЛОЗАП® ПЛЮС, ZENTIVA k.s.
ЛОРИСТА® Н 100, KRKA d.d.
БЛОКТРАН® ГТ, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
ВАЗОТЕНЗ Н, ACTAVIS GROUP hf.
ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.
ЛОРИСТА® Н, KRKA d.d.
ЛОРИСТА® НД, KRKA d.d.

LOVASTATIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

LUTROPIN ALFA (Rec.INN)
(см. раздел 3)

LYSINE (Rec.INN)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

MACROGOL (Rec.INN)
ФОРЛАКС®, IPSEN PHARMA
ФОРЛАКС® для детей, IPSEN PHARMA
ФОРТРАНС®, IPSEN PHARMA

MAGNESIUM CARBONATE (Ph.Eur.)
РЕННИ®, БАЙЕР ЗАО

MAGNESIUM CITRATE (BP)
МАГНЕ В6® ФОРТЕ, SANOFI-AVENTIS France

MAGNESIUM HYDROXIDE (Ph.Eur.)
КАРДИОМАГНИЛ, NYCOMED DANMARK ApS
АЛМАГЕЛЬ®, BALKANPHARMA-TROYAN AD
АЛМАГЕЛЬ® А, BALKANPHARMA-TROYAN AD
АЛМАГЕЛЬ® НЕО, BALKANPHARMA-TROYAN AD
МААЛОКС®, SANOFI-AVENTIS France
МААЛОКС® суспензия, SANOFI-AVENTIS France
МААЛОКС® МИНИ, SANOFI-AVENTIS France

MAGNESIUM LACTATE (BP)
МАГНЕ В6®, SANOFI-AVENTIS France
ДУОВИТ®, KRKA d.d.

MAGNESIUM OXIDE (BP)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, SAGMEL, Inc.
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.

MAGNESIUM PHOSPHATE (USP)
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG

MAGNESIUM PIDOLATE (Ph.Eur.)
МАГНЕ В6®, SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
МАГНЕ В6®, SANOFI-AVENTIS France

MAGNESIUM SULFATE (Ph.Eur.)
(см. раздел 3)

MALLOW FLOWER (Ph.Eur.)
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, KRKA d.d.

MANGANESE GLUCONATE (USP)
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.

MANGANESE SULFATE (USP)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
КАЛЬЦЕМИН, SAGMEL, Inc.
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, SAGMEL, Inc.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.

MANNITOL (BP)
(см. раздел 3)

MAPROTILINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MARAVIROC (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MATRICARIA FLOWERS (DAB)
КАМИСТАД®, STADA Arzneimittel AG

MEBENDAZOLE (Rec.INN)
ВЕРМОКС, GEDEON RICHTER Plc.

MEBEVERINE (Rec.INN)
ДЮСПАТАЛИН®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

MEDAZEPAM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MEDROXYPROGESTERONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MEFLOQUINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MEGLUMINE (Rec.INN)
РЕМАКСОЛ®, ПОЛИСАН НТФФ ООО

MELATONIN (BP)
МЕЛАКСЕН, UNIPHARM, Inc.
ЦИРКАДИН, RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd.

MELDONIUM (Rec.INN)
МИЛДРОНАТ®, GRINDEX AO
КАРДИОНАТ®, НИЖФАРМ ОАО
КАРДИОНАТ® капсулы, НИЖФАРМ ОАО
МИЛДРОНАТ®, GRINDEX AO

MELISSA (DAB)
ПЕРСЕН®, SANDOZ d.d.

MELISSA LEAF (Ph.Eur.)
ДОРМИПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

MELOXICAM (Rec.INN)
АМЕЛОТЕКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АМЕЛОТЕКС® таблетки, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
МОВАЛИС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
МОВАЛИС® раствор для в/м введения, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
МОВАЛИС® суспензия для приема внутрь, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
АРТРОЗАН®, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
АРТРОЗАН® таблетки, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
МЕЛОФЛЕКС РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
МЕСИПОЛ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
МАТАРЕН® ПЛЮС, НИЖФАРМ ОАО
ХОНДРОКСИД® ФОРТЕ, НИЖФАРМ ОАО

MELPHALAN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MEMANTINE (Rec.INN)
МЕМАНТИНОЛ®, ФАРМ-ХОЛДИНГ ЗАО
НООДЖЕРОН, PLIVA HRVATSKA d.o.o.
МЕМОРЕЛЬ®, МАКИЗ-ФАРМА ООО

MENADIONE (BAN)
(см. раздел 3)

MENTHOL (Ph.Eur.)
ДОКТОР МОМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

MERCAPTOPURINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MEROPENEM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MESALAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MESNA (Rec.INN)
(см. раздел 3)

METAMIZOLE SODIUM (Rec.INN)
АНТИГРИППИН-АНВИ®, АнвиЛаб ООО
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD
СПАЗМАЛГОН®, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

METFORMIN (Rec.INN)
ГЛЮКОФАЖ®, MERCK SANTE s.a.s.
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 500 мг, MERCK SANTE s.a.s.
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 750 мг, MERCK SANTE s.a.s.
МЕТФОГАММА® 850, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
МЕТФОГАММА® 1000, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
АМАРИЛ® М, HANDOK Inc.
ГАЛВУС МЕТ, NOVARTIS PHARMA AG
ГЛЮКОВАНС®, MERCK SANTE s.a.s.
ГЛИМЕКОМБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

METHIONINE (Rec.INN)
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
РЕМАКСОЛ®, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЭСЛИДИН®, НИЖФАРМ ОАО

METHOTREXATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

METHOXSALEN (BAN)
(см. раздел 3)

METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA (BP)
МИРЦЕРА®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

METHYLDOPA (Rec.INN)
ДОПЕГИТ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

METHYLERGOMETRINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

METHYLPREDNISOLONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE (Rec.INN)
АДВАНТАН, INTENDIS GmbH

METOCLOPRAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

METOPROLOL (Rec.INN)
ЭГИЛОК®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
МЕТОЗОК®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ЭГИЛОК® РЕТАРД, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

METOPROLOL SUCCINATE (USAN)
ЭГИЛОК® С, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

METRONIDAZOLE (Rec.INN)
ТРИХОПОЛ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
КЛИОН, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО
КЛИОН раствор д/инфузий, GEDEON RICHTER Plc.
РОЗАМЕТ, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
ТРИХОПОЛ® для инфузий, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
ТРИХОПОЛ® таблетки вагинальные, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
ФЛАГИЛ®, SANOFI-AVENTIS France
ФЛАГИЛ® таблетки, SANOFI-AVENTIS France
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®, UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories
КЛИОН-Д 100, GEDEON RICHTER Plc.

MICAFUNGIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MICONAZOLE (Rec.INN)
КЛИОН-Д 100, GEDEON RICHTER Plc.

MIDAZOLAM (Rec.INN)
МИДАЗОЛАМ-ХАМЕЛЬН, HAMELN PHARMA PLUS GmbH

MIDECAMYCIN (Rec.INN)
МАКРОПЕН®, KRKA d.d.

MIDODRINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MIFEPRISTONE (Rec.INN)
ГИНЕПРИСТОН®, НИЖФАРМ ОАО
ГИНЕСТРИЛ®, НИЖФАРМ ОАО
МИРОПРИСТОН®, НИЖФАРМ ОАО

MIGLUSTAT (Rec.INN)
ЗАВЕСКА®, ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.

MILNACIPRAN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MINOXIDIL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MIRTAZAPINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MISOPROSTOL (Rec.INN)
МИРОЛЮТ®, НИЖФАРМ ОАО

MITOMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MOCLOBEMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MOLSIDOMINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MOMETASONE (Rec.INN)
АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
НАЗОНЕКС®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
СИЛКАРЕН®, ВЕРТЕКС ЗАО

УНИДЕРМ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ЭЛОКОМ®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
ГИСТАН-Н, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.
ЗЕНХЕЙЛ®, ORGANON (Ireland) Ltd.

MONTELUKAST (Rec.INN)
МОНТЕЛАСТ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
СИНГЛОН®, GEDEON RICHTER Plc.
СИНГУЛЯР®, MERCK SHARP & DOHME B.V.
СИНГУЛЯР® таблетки жевательные 4 мг, MERCK SHARP & DOHME B.V.
СИНГЛОН®, GEDEON RICHTER Plc.

MORACIZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MORPHINE (BAN)
(см. раздел 3)

MOXIFLOXACIN (Rec.INN)
АВЕЛОКС®, BAYER PHARMA AG

MOXONIDINE (Rec.INN)
МОКСАРЕЛ®, ВЕРТЕКС ЗАО
ФИЗИОТЕНЗ®, ABBOTT PRODUCTS GmbH
МОКСОГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ТЕНЗОТРАН, ACTAVIS GROUP hf.

MUPIROCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

MYCOPHENOLATE MOFETIL (USAN)
(см. раздел 3)

MYRTILLI FRUCTUS (DAB)
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.

NADROPARIN CALCIUM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NAFTIFINE (Rec.INN)
ЭКЗОДЕРИЛ®, SANDOZ GmbH
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, SANDOZ GmbH

NALIDIXIC ACID (Rec.INN)
НЕВИГРАМОН®, CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd.

NALORPHINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NALOXONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NALTREXONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NAPROXEN (Rec.INN)
НАЛГЕЗИН, KRKA d.d.
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, KRKA d.d.

NATAMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NEBIVOLOL (Rec.INN)
НЕВОТЕНЗ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

NEDOCROMIL (Rec.INN)
ТАЙЛЕД® МИНТ, AVENTIS PHARMA Ltd.

NEOMYCIN (Rec.INN)
БАНЕОЦИН®, SANDOZ GmbH
БАНЕОЦИН® мазь, SANDOZ GmbH

NEOSTIGMINE METHYLSULPHATE (USP)
(см. раздел 3)

NETTLE LEAF (Ph.Eur.)
ПРОСТАГУТ ФОРТЕ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

NEVIRAPINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NIALAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NICERGOLINE (Rec.INN)
СЕРМИОН®, PFIZER Inc.
СЕРМИОН® таблетки, PFIZER ITALIA S.r.L.

NICOBOXIL (Rec.INN)
ФИНАЛГОН®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

NICORANDIL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NICOTINAMIDE (Rec.INN)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ОФТАН® КАТАХРОМ, SANTEN OY
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.
РЕМАКСОЛ®, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЦИТОФЛАВИН®, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЦИТОФЛАВИН® таблетки, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ®, НИЖФАРМ ОАО

NICOTINE (USP)
НИКОРЕТТЕ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
НИКОРЕТТЕ® пластырь, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
НИКОРЕТТЕ® резинки жевательные Свежие фрукты, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

NIFEDIPINE (Rec.INN)
АДАЛАТ®, BAYER PHARMA AG
КОРДАФЛЕКС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
КОРДАФЛЕКС® РД, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
НИФЕДИПИН, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD
ОСМО-АДАЛАТ®, BAYER PHARMA AG

NIFURATEL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NIFUROXAZIDE (Rec.INN)
СТОПДИАР, GEDEON RICHTER Plc.
СТОПДИАР таблетки, GEDEON RICHTER Plc.
ЭРСЕФУРИЛ®, SANOFI-AVENTIS France

NIKETHAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NILOTINIB (Rec.INN)
ТАСИГНА®, NOVARTIS PHARMA AG

NIMESULIDE (Rec.INN)
НАЙЗ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
НАЙЗ® для наружного применения, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

NIMODIPINE (Rec.INN)
НИМОТОП®, BAYER PHARMA AG

NITRAZEPAM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NITRENDIPINE (Rec.INN)
ЭНАНОРМ, FERRER INTERNACIONAL S.A.

NITROGLYCERIN (USP)
НИТРОМИНТ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
НИТРОСПРИНТ, ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)
НИТРОСПРЕЙ, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО

NITROXOLINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NOMEGESTROL (Rec.INN)
ЗОЭЛИ®, N.V. ORGANON

NONIVAMIDE (Rec.INN)
ФИНАЛГОН®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

NORETHISTERONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

NORFLOXACIN (Rec.INN)
НОЛИЦИН®, KRKA d.d.

NORGESTREL (Rec.INN)
ЦИКЛО-ПРОГИНОВА, BAYER SCHERING PHARMA AG

NUTMEG (BP)
ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

NYSTATIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

OCTREOTIDE (Rec.INN)
ОКТРЕТЕКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
ОКТРЕОТИД-АКТАВИС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

OFLOXACIN (Rec.INN)
ТАРИВИД®, AVENTIS PHARMA Ltd.

OLANZAPINE (Rec.INN)
ПАРНАСАН®, GEDEON RICHTER Plc.
ЭГОЛАНЗА, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЗАЛАСТА®, KRKA d.d.

OLODATEROL (Rec.INN)
СТРИВЕРДИ® РЕСПИМАТ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

OMALIZUMAB (Rec.INN)
КСОЛАР, NOVARTIS PHARMA AG

OMEGA-3 ACID ETHYL ESTERS (Ph.Eur.)
ОМАКОР, ABBOTT PRODUCTS GmbH

OMEPRAZOLE (Rec.INN)
ОМЕЗ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
УЛЬТОП®, KRKA d.d.
ЛОСЕК® МАПС®, ASTRAZENECA AB
ОМЕЗ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ОМЕЗ® лиофилизат, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ОМЕЗ® ИНСТА, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ОМЕПРАЗОЛ-РИХТЕР, Laboratorios LICONSA S.A.
ОМЕЗ® Д, TORRENT PHARMACEUTICALS Ltd.

ONDANSETRON (Rec.INN)
ОСЕТРОН®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ЭМЕСЕТ®, CIPLA Ltd.
ЭМЕТРОН®, GEDEON RICHTER Plc.

ORCIPRENALINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ORLISTAT (Rec.INN)
ОРСОТЕН, КРКА-РУС ООО
ОРСОТЕН® СЛИМ, КРКА-РУС ООО

ORNIDAZOLE (Rec.INN)
ОРНИДАЗОЛ, ВЕРТЕКС ЗАО

ORNITHINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

OROTIC ACID, MAGNESIUM SALT (BANM)
МАГНЕРОТ®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

OSELTAMIVIR (Rec.INN)
(см. раздел 3)

OXACILLIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

OXALIPLATIN (Rec.INN)
ГЕССЕДИЛ, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ПЛАКСАТ, ACTAVIS GROUP hf.

OXAZEPAM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

OXCARBAZEPINE (Rec.INN)
ТРИЛЕПТАЛ®, NOVARTIS PHARMA AG
ТРИЛЕПТАЛ® таблетки, NOVARTIS PHARMA AG

OXYBUTYNIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

OXYMETAZOLINE (Rec.INN)
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH
АФРИН®, MSD CONSUMER CARE Inc.
АФРИН® УВЛАЖНЯЮЩИЙ, MSD CONSUMER CARE Inc.
АФРИН® ЭКСТРО, MSD CONSUMER CARE Inc.
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH
НАЗОЛ®, БАЙЕР ЗАО
НАЗОЛ® АДВАНС, БАЙЕР ЗАО

OXYTETRACYCLINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

OXYTOCIN (Rec.INN)
ОКСИТОЦИН-РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.

PACLITAXEL (Rec.INN)
МИТОТАКС®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ПАКЛИТАКСЕЛ-ТЕВА, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
СИНДАКСЕЛ, ACTAVIS GROUP hf.

PALIPERIDONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PAMIDRONIC ACID (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PANCREATIN (BAN)
КРЕОН® 10 000, ABBOTT PRODUCTS GmbH
МИКРАЗИМ®, АВВА РУС ОАО
ПАНЗИНОРМ® 10 000, KRKA d.d.
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, KRKA d.d.
КРЕОН® 25 000, ABBOTT PRODUCTS GmbH
КРЕОН® 40 000, ABBOTT PRODUCTS GmbH
ЭРМИТАЛЬ®, NORDIX PHARMA VERTRIEB GmbH
ФЕСТАЛ®, AVENTIS PHARMA Ltd.

PANTOPRAZOLE (Rec.INN)
НОЛЬПАЗА, KRKA d.d.

PANTOTHENIC ACID (BAN)
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие, BAYER CONSUMER CARE AG

PAPAIN (USAN)
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.

PAPAVERINE (BAN)
(см. раздел 3)

PARACETAMOL (Rec.INN)
АНВИМАКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНВИМАКС® капсулы, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
ГРИППЕКС®, UNIPHARM, Inc.
ИБУКЛИН®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

ИНФЛЮНЕТ®, АнвиЛаб ООО
ПАНОКСЕН,
ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
АНТИФЛУ, SAGMEL, Inc.
АНТИФЛУ® КИДС, БАЙЕР ЗАО
ЗАЛДИАР®, GRUNENTHAL GmbH
ИБУКЛИН ЮНИОР®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

PARAFFIN, LIQUID (Ph.Eur.)
ТРАНСУЛОЗА, Laboratoires MAYOLY-SPINDLER

PARAFFIN, WHITE SOFT (Ph.Eur.)
ТРАНСУЛОЗА, Laboratoires MAYOLY-SPINDLER

PARNAPARIN SODIUM (Rec.INN)
ФЛЮКСУМ®, ALFA WASSERMANN S.p.A.

PAROXETINE (Rec.INN)
РЕКСЕТИН®, GEDEON RICHTER Plc.

PAZOPANIB (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PEGASPARGASE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PEGFILGRASTIM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PEGINTERFERON ALFA-2a (Rec.INN)
ПЕГАСИС®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

PELARGONIUM ROOT (Ph.Eur.)
УМКАЛОР, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

PEMETREXED (Rec.INN)
АЛИМТА®, ELI LILLY VOSTOK S.A.
АЛИМТА®, ELI LILLY VOSTOK S.A.

PENICILLAMINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PENTOXIFYLLINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PEPPERMINT (USAN)
ВАЛЕМИДИН®, ЕВРОМЕД ООО
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ПЕРСЕН®, SANDOZ d.d.

PEPPERMINT OIL (BP)
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.
ФИТОЛИЗИН®, HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.

PERICIAZINE (Rec.INN)
НЕУЛЕПТИЛ®, SANOFI-AVENTIS France
НЕУЛЕПТИЛ® капсулы, SANOFI-AVENTIS France

PERINDOPRIL (Rec.INN)
ПЕРИНЕВА®, КРКА-РУС ООО
ПРЕСТАРИУМ® А, Les Laboratoires Servier
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, Les Laboratoires Servier
ПЕРИНДОПРИЛ, ВЕРТЕКС ЗАО
ДАЛЬНЕВА®, КРКА-РУС ООО
КО-ПЕРИНЕВА®, КРКА-РУС ООО
НОЛИПРЕЛ® А, Les Laboratoires Servier
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ, Les Laboratoires Servier
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ, Les Laboratoires Servier
ПРЕСТАНС, Les Laboratoires Servier
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ, Les Laboratoires Servier

PERMETHRIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PERPHENAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PERTUZUMAB (Rec.INN)
ПЕРЬЕТА™, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

PHENAZONE (Rec.INN)
ОТИРЕЛАКС, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

PHENOBARBITAL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PHENOXYMETHYLPENICILLIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PHENYLALANINE (Rec.INN)
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

PHENYLEPHRINE (Rec.INN)
НАЗОЛ® БЭБИ, БАЙЕР ЗАО
НАЗОЛ® КИДС, БАЙЕР ЗАО
РЕЛИФ®, БАЙЕР ЗАО
ИНФЛЮНЕТ®, АнвиЛаб ООО
АНТИФЛУ, SAGMEL, Inc.
АСПИРИН® КОМПЛЕКС, БАЙЕР ЗАО
РЕЛИФ® мазь, SAGMEL, Inc.

PHENYTOIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PHTHALYLSULFATHIAZOLE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PHYTOMENADIONE (Rec.INN)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.

PIDOTIMOD (Rec.INN)
ИМУНОРИКС, POLICHEM S.A.

PILOCARPINE (BAN)
ФОТИЛ®, SANTEN OY
ФОТИЛ® ФОРТЕ, SANTEN OY

PIMECROLIMUS (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PINAVERIUM BROMIDE (Rec.INN)
ДИЦЕТЕЛ®, ABBOTT HEALTHCARE SAS

PINDOLOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PIOGLITAZONE (Rec.INN)
ДИАГЛИТАЗОН®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

PIPECURONIUM BROMIDE (Rec.INN)
АРДУАН, GEDEON RICHTER Plc.

PIPEMIDIC ACID (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PIPERONYL BUTOXIDE (BAN)
(см. раздел 3)

PIPOFEZINE (Rec.INN)
АЗАФЕН®, НИЖФАРМ ОАО
АЗАФЕН® МВ, НИЖФАРМ ОАО

PIRACETAM (Rec.INN)
ЛУЦЕТАМ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ОМАРОН®, НИЖФАРМ ОАО
ФЕЗАМ®, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

PIRENZEPINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PIRIBEDIL (Rec.INN)
ПРОНОРАН®, Les Laboratoires Servier

PIROXICAM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PITOFENONE (Rec.INN)
НОВИГАН®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
СПАЗМАЛГОН®, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

PLANTAGINIS LANCEOLATAE HERBA (DAB)
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, KRKA d.d.

PLATYPHYLLINE (BAN)
(см. раздел 3)

PNEUMOCOCCAL POLYSACCHARIDE CONJUGATE VACCINE (ABSORBED) (Ph.Eur.)
ПРЕВЕНАР® 13, PFIZER Inc.

PODOPHYLLOTOXIN (BAN)
(см. раздел 3)

POLICRESULEN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PORACTANT ALFA (BAN)
(см. раздел 3)

POTASSIUM ASPARTATE & MAGNESIUM ASPARTATE (USAN)
ПАНАНГИН, GEDEON RICHTER Plc.

POTASSIUM CHLORIDE (Ph.Eur.)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.

POTASSIUM IODIDE (Ph.Eur.)
ЙОДБАЛАНС®, MERCK KGaA
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.

POVIDONE-IODINE (BAN)
БЕТАДИН® мазь, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
БЕТАДИН® раствор,
EGIS PHARMACEUTICALS Plc
БЕТАДИН® суппозитории,
EGIS PHARMACEUTICALS Plc

PRAMIPEXOLE (Rec.INN)
МИРАПЕКС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
МИРАПЕКС® ПД, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

PRAZIQUANTEL (Rec.INN)
БИЛЬТРИЦИД®, BAYER PHARMA AG

PRAZOSIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PREDNISOLONE (Rec.INN)
АУРОБИН®, GEDEON RICHTER Plc.
ГЕПАТРОМБИН Г, HEMOFARM A.D.

PREGABALIN (Rec.INN)
АЛЬГЕРИКА, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
ЛИРИКА®, PFIZER Inc.
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.

PRENOXDIAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PRIMULAE RADIX (DAB)
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, KRKA d.d.

PROBENECID (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PROCAINAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PROCAINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PROCARBAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PROGESTERONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PROLINE (Rec.INN)
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

PROMETHAZINE (Rec.INN)
ПИПОЛЬФЕН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

PROPAFENONE (Rec.INN)
РИТМОНОРМ®, ABBOTT GmbH & Co. KG

PROPOFOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PROPRANOLOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PROTAMINE SULFATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PROTEIN C (Ph.Eur.)
(см. раздел 3)

PROTIONAMIDE (Rec.INN)
ПЕТЕХА, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG
ПРОТИОКОМБ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

PSEUDOEPHEDRINE (Rec.INN)
ГРИППЕКС®, UNIPHARM, Inc.

PYGEUM AFRICANUM (BP)
(см. раздел 3)

PYRANTEL (Rec.INN)
ПИРАНТЕЛ, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.

PYRAZINAMIDE (Rec.INN)
ПИРАФАТ, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG
ЛОМЕКОМБ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ПРОТИОКОМБ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

PYRIDOSTIGMINE BROMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PYRIDOXINE (Rec.INN)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
КомплигамВ®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
МАГНЕ B6®, SANOFI-AVENTIS France
МАГНЕ B6® ФОРТЕ, SANOFI-AVENTIS France
МИЛЬГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие,
BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
ИЗОЗИД КОМП., FATOL ARZNEIMITTEL GmbH
КОМБИЛИПЕН®, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
КОМБИЛИПЕН® ТАБС, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
ЛОМЕКОМБ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
МАКСАМИН ФОРТЕ,
ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.

НЕЙРОГАММА, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.
ПРОТИОКОМБ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ®, НИЖФАРМ ОАО

PYRITHIONE ZINC (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PYRITINOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

PYRVINIUM EMBONATE (BAN)
(см. раздел 3)

QUETIAPINE (Rec.INN)
КВЕНТИАКС®, КРКА-РУС ООО
КЕТИЛЕПТ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
НАНТАРИД®, GEDEON RICHTER Plc.
СЕРОКВЕЛЬ® ПРОЛОНГ, ASTRAZENECA UK Ltd.

QUIFENADINE (Rec.INN)
ФЕНКАРОЛ, OLAINFARM AS
ФЕНКАРОЛ таблетки, OLAINFARM AS

QUINAPRIL (Rec.INN)
АККУПРО®,
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
АККУЗИД®,
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

RABEPRAZOLE (Rec.INN)
ЗУЛЬБЕКС®, КРКА-РУС ООО
НОФЛЮКС, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ОНТАЙМ, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

RALTEGRAVIR (Rec.INN)
(см. раздел 3)

RALTITREXED (Rec.INN)
(см. раздел 3)

RAMIPRIL (Rec.INN)
ДИЛАПРЕЛ®, ВЕРТЕКС ЗАО
ХАРТИЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
АМПРИЛАН®, KRKA d.d.
ЭГИПРЕС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
АМПРИЛАН® НД, KRKA d.d.
АМПРИЛАН® НЛ, KRKA d.d.
ХАРТИЛ®-Д, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

RANIBIZUMAB (Rec.INN)
ЛУЦЕНТИС, NOVARTIS PHARMA AG

RANITIDINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

RASAGILINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

REPAGLINIDE (Rec.INN)
ДИАГЛИНИД®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

RESERPINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

RETINOL (Rec.INN)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
МАКСАМИН ФОРТЕ,
ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.

REVIPARIN SODIUM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

RIBAVIRIN (Rec.INN)
ДЕВИРС®, ВЕРТЕКС ЗАО

RIBOFLAVIN (Rec.INN)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие,
BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
МАКСАМИН ФОРТЕ,
ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.
ЦИТОФЛАВИН®, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЦИТОФЛАВИН® таблетки, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ®, НИЖФАРМ ОАО

RIFABUTIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

RIFAMPICIN (Rec.INN)
ЭРЕМФАТ, FATOL ARZNEIMITTEL GmbH
ЭРЕМФАТ таблетки, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG
ИЗО-ЭРЕМФАТ, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

RIFAMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

RIFAPENTINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

RIFAXIMIN (Rec.INN)
АЛЬФА НОРМИКС®, ALFA WASSERMANN S.p.A.

RILMENIDINE (Rec.INN)
АЛЬБАРЕЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

RIMANTADINE (Rec.INN)
АНВИМАКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНВИМАКС® капсулы, ФармФирма СОТЕКС ЗАО

RISEDRONIC ACID (Rec.INN)
РИЗЕНДРОС®, ZENTIVA k.s.

RISPERIDONE (Rec.INN)
РИДОНЕКС®, GEDEON RICHTER Plc.
РИЛЕПТИД®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ТОРЕНДО® КУ-ТАБ, KRKA d.d.

RITONAVIR (Rec.INN)
(см. раздел 3)

RITUXIMAB (Rec.INN)
МАБТЕРА®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

RIVAROXABAN (Rec.INN)
КСАРЕЛТО®, BAYER PHARMA AG
КСАРЕЛТО® 10 мг, BAYER PHARMA AG
КСАРЕЛТО® 2.5 мг, BAYER PHARMA AG

RIVASTIGMINE (Rec.INN)
ЭКСЕЛОН®, NOVARTIS PHARMA AG

ROCURONIUM BROMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ROFLUMILAST (Rec.INN)
ДАКСАС, TAKEDA GmbH

ROMIPLOSTIM (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ROPINIROLE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ROPIVACAINE (Rec.INN)
НАРОПИН®, ASTRAZENECA AB

ROSEMARY (BP)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.

ROSIGLITAZONE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ROSUVASTATIN (Rec.INN)
МЕРТЕНИЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
РОЗАРТ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
РОЗИСТАРК®,
BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d.
РОЗУКАРД®, ZENTIVA k.s.
РОЗУЛИП®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
РОКСЕРА®, KRKA d.d.
ТЕВАСТОР®, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
АКОРТА, ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО
КРЕСТОР®, ASTRAZENECA UK Ltd.

ROTAVIRUS VACCINE (LIVE, ORAL) (Ph.Eur.)
РОТАТЕК®, MERCK SHARP & DOHME Corp.

ROXITHROMYCIN (Rec.INN)
РУЛИД®, SANOFI-AVENTIS France

RUPATADINE (Rec.INN)
РУПАФИН®, J.URIACH & CIA S.A.

RUTOSIDE (Rec.INN)
АНВИМАКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНВИМАКС® капсулы, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНТИГРИППИН-АНВИ®, АнвиЛаб ООО
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ИНФЛЮНЕТ®, АнвиЛаб ООО

RUXOLITINIB (Rec.INN)
ДЖАКАВИ, NOVARTIS PHARMA AG

SALBUTAMOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SALICYLIC ACID (USP)
РЕДЕРМ®, ВЕРТЕКС ЗАО
АКРИДЕРМ® СК,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ДИПРОСАЛИК®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
ДИПРОСАЛИК® ЛОСЬОН, SCHERING-PLOUGH

SALMETEROL (Rec.INN)
ТЕВАКОМБ, CIPLA Ltd.

SALVIAE (BP)
ФИТОЛИЗИН®, HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.

SAW PALMETTO FRUIT (Ph.Eur.)
ПРОСТАПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG
ПРОСТАГУТ ФОРТЕ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

SAXAGLIPTIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SECNIDAZOLE (Rec.INN)
САФОЦИД, LYKA LABS Ltd.

SENNA (USAN)
(см. раздел 3)

SENNOSIDES (USP)
СЕНАДЕ®, CIPLA Ltd.

SEQUIFENADINE (Rec.INN)
ГИСТАФЕН®, OLAINFARM AS

SERELAXIN (Rec.INN)
РЕАСАНЗ, NOVARTIS PHARMA AG

SERINE (Rec.INN)
АКТИФЕРРИН, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
АКТИФЕРРИН КОМПОЗИТУМ,
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

SERTACONAZOLE (Rec.INN)
ЗАЛАИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЗАЛАИН® крем, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

SERTINDOLE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SERTRALINE (Rec.INN)
ЗОЛОФТ®, PFIZER Inc.
СТИМУЛОТОН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

SEVELAMER (Rec.INN)
РЕНАГЕЛЬ®, GENZYME EUROPE B.V.

SEVOFLURANE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SIBUTRAMINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SILDENAFIL (USAN)
ВИАГРА®, PFIZER PGM
ВИЗАРСИН®, KRKA d.d.
ДИНАМИКО, PLIVA HRVATSKA d.o.o.
РЕВАЦИО®, PFIZER PGM
ТАКСИЕР®, ZENTIVA a.s.
ТОРНЕТИС®, SANDOZ d.d.
ЭРЕКСЕЗИЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

SILODOSIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SIMALDRATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SIMETICONE (Rec.INN)
БОБОТИК®, MEDANA PHARMA S.A.
САБ® СИМПЛЕКС, PFIZER Inc.
ДИНОЛАК®, АВВА РУС ОАО
МЕТЕОСПАЗМИЛ, Laboratoires MAYOLY-SPINDLER
АЛМАГЕЛЬ® НЕО, BALKANPHARMA-TROYAN AD

SIMVASTATIN (Rec.INN)
ВАЗИЛИП®, KRKA d.d.
СИМВАСТАТИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
СИМВАСТОЛ®, GEDEON RICHTER Plc.

SIROLIMUS (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SODIUM ALGINATE (BP)
НАТАЛЬСИД®, НИЖФАРМ ОАО

SODIUM AMIDOTRIZOATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SODIUM CHLORIDE (Ph.Eur.)
НАЗОЛ® АКВА, БАЙЕР'ЗАО

SODIUM CITRATE (Ph.Eur.)
МИКРОЛАКС®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

SODIUM NITROPRUSSIDE (USP)
(см. раздел 3)

SODIUM PICOSULFATE (Rec.INN)
ГУТТАЛАКС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ГУТТАЛАКС® таблетки, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

SODIUM THIOSULPHATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SOLIFENACIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SOMATROPIN (Rec.INN)
Нордитропин® НордиЛет®, NOVO NORDISK A/S

SORAFENIB (Rec.INN)
НЕКСАВАР, BAYER PHARMA AG

SORBITOL (BP)
МИКРОЛАКС®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

SOTALOL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SPARFLOXACIN (Rec.INN)
СПАРФЛО®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

SPIRAMYCIN (Rec.INN)
РОВАМИЦИН®, SANOFI-AVENTIS France

SPIRONOLACTONE (Rec.INN)
ВЕРОШПИРОН, GEDEON RICHTER Plc.

ST. JOHN'S WORT (Ph.Eur.)
НЕЙРОПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

STAVUDINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

STREPTOMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

STRONTIUM RANELATE (BP)
БИВАЛОС®, Les Laboratoires Servier

SUGAMMADEX (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SULBUTIAMINE (Rec.INN)
ЭНЕРИОН®, Les Laboratoires Servier

SULFACETAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SULFADIAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SULFASALAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SULFATHIAZOLE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

SULODEXIDE (Rec.INN)
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, ALFA WASSERMANN S.p.A.

SULPIRIDE (Rec.INN)
СУЛЬПИРИД, ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.
ЭГЛОНИЛ®, SANOFI-AVENTIS France

SUMATRIPTAN (Rec.INN)
РАПИМЕД, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
СУМАМИГРЕН®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

TACROLIMUS (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TADALAFIL (Rec.INN)
СИАЛИС®, ELI LILLY VOSTOK S.A.

TAFLUPROST (Rec.INN)
ТАФЛОТАН®, SANTEN OY

TAMOXIFEN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TAMSULOSIN (Rec.INN)
ФОКУСИН®, ZENTIVA k.s.
СОНИЗИН®, GEDEON RICHTER Plc.
ТАНИЗ®-К, KRKA d.d.
ТУЛОЗИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
СОНИРИД ДУО, GEDEON RICHTER Plc.

TAURINE (Rec.INN)
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

TEGAFUR (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TELAPREVIR (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TELMISARTAN (Rec.INN)
МИКАРДИС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
МикардисПлюс®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ТВИНСТА®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

TEMOZOLOMIDE (Rec.INN)
ТЕМОДАЛ®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

TEMSIROLIMUS (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TENECTEPLASE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TERAZOSIN (Rec.INN)
СЕТЕГИС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

TERBINAFINE (Rec.INN)
ТЕРБИЗИЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
ТЕРБИЗИЛ® для наружного применения, GEDEON RICHTER Plc.
ТЕРБИНАФИН, ВЕРТЕКС ЗАО
ФУНГОТЕРБИН®, НИЖФАРМ ОАО
ЭКЗИФИН®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
ЭКЗИФИН® для наружного применения, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.
ФУНГОТЕРБИН® НЕО, НИЖФАРМ ОАО

TERIPARATIDE (Rec.INN)
ФОРСТЕО®, ELI LILLY VOSTOK S.A.

TERIZIDONE (Rec.INN)
ТЕРИЗИДОН, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

TESTOSTERONE (Rec.INN)
НЕБИДО®, BAYER PHARMA AG

TESTOSTERONE, MIXTURE OF ESTHERS (BAN)
(см. раздел 3)

TETRYZOLINE (Rec.INN)
ВИЗИН® КЛАССИЧЕСКИЙ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ВИЗОПТИК, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
МОНТЕВИЗИН, HEMOFARM A.D.

THEOPHYLLINE (BAN)
(см. раздел 3)

THIAMAZOLE (Rec.INN)
ТИРОЗОЛ®, MERCK KGaA

THIAMINE (Rec.INN)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
КомплигамВ®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
МИЛЬГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
КОМБИЛИПЕН®, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
НЕЙРОГАММА, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ®, НИЖФАРМ ОАО

THIOCTIC ACID (BAN)
ТИОГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ТИОГАММА® таблетки, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ОКТОЛИПЕН®, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
ОКТОЛИПЕН® капсулы, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
ОКТОЛИПЕН® таблетки, ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО

THIORIDAZINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

THREONINE (Rec.INN)
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

THYME (Ph.Eur.)
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, KRKA d.d.

THYMOL (Ph.Eur.)
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.
ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.

TIAPRIDE (Rec.INN)
ТИАПРИДАЛ®, SANOFI-AVENTIS France

TIBOLONE (Rec.INN)
ЛЕДИБОН®, ZENTIVA k.s.

TICAGRELOR (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TICARCILLIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TICLOPIDINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TILORONE (Rec.INN)
ЛАВОМАКС®, НИЖФАРМ ОАО

TIMOLOL (Rec.INN)
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ, SANTEN OY
ОФТАН® ТИМОЛОЛ, SANTEN OY
ДОРЗОПТ ПЛЮС, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
ДУОПРОСТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
КСАЛАКОМ®, PFIZER MFG. BELGIUM N.V.
ФОТИЛ®, SANTEN OY
ФОТИЛ® ФОРТЕ, SANTEN OY

TINIDAZOLE (Rec.INN)
ЦИПРОЛЕТ® А, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

TIOTROPIUM BROMIDE (Rec.INN)
СПИРИВА®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
СПИРИВА® РЕСПИМАТ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

TITANIUM DIOXIDE (Ph.Eur.)
ПРОКТОЗАН®, STADA Arzneimittel AG

TIZANIDINE (Rec.INN)
СИРДАЛУД®, NOVARTIS PHARMA AG
СИРДАЛУД® МР, NOVARTIS PHARMA AG

TOBRAMYCIN (Rec.INN)
ТОБРОПТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
ДЕКСАТОБРОПТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

TOCILIZUMAB (Rec.INN)
АКТЕМРА®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

TOCOPHEROL (Ph.Eur.)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ®, НИЖФАРМ ОАО

TOFACITINIB (Rec.INN)
ЯКВИНУС, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

TOFISOPAM (Rec.INN)
ГРАНДАКСИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

TOLPERISONE (Rec.INN)
МИДОКАЛМ®, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.

TOLTERODINE (Rec.INN)
УРОТОЛ, ZENTIVA k.s.

TOPIRAMATE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TOPOTECAN (Rec.INN)
ТОПОТЕКАН-АКТАВИС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

TORASEMIDE (Rec.INN)
БРИТОМАР, Laboratorios NOVAG S.A.
ДИУВЕР, PLIVA HRVATSKA d.o.o.
ТРИГРИМ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

TRABECTEDIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TRAMADOL (Rec.INN)
ЗАЛДИАР®, GRUNENTHAL GmbH

TRAMAZOLINE (Rec.INN)
ЛАЗОЛВАН® РИНО, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

TRANDOLAPRIL (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TRANEXAMIC ACID (Rec.INN)
ТРАНЕКСАМ®, НИЖФАРМ ОАО
ТРАНЕКСАМ® таблетки, НИЖФАРМ ОАО

TRASTUZUMAB (Rec.INN)
ГЕРЦЕПТИН® 150 мг, F.Hoffmann-La Roche Ltd.
ГЕРЦЕПТИН® 440 мг, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

TRIAMCINOLONE ACETONIDE (BAN)
ФТОРОКОРТ, GEDEON RICHTER Plc.

TRIAMTERENE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TRIMEBUTINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TRIMETAZIDINE (Rec.INN)
ПРЕДИЗИН®, GEDEON RICHTER Plc.
ПРЕДУКТАЛ® МВ, СЕРВЬЕ ЗАО
ТРИМЕКТАЛ® МВ, ВЕРТЕКС ЗАО
РИМЕКОР, НИЖФАРМ ОАО
РИМЕКОР МВ, НИЖФАРМ ОАО

TRIPTORELIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TROPICAMIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TROSPIUM CHLORIDE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

TROXERUTIN (Rec.INN)
ТРОКСЕВАЗИН®, BALKANPHARMA-RAZGRAD AD
ТРОКСЕВАЗИН® гель, BALKANPHARMA-TROYAN AD
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
ВЕНОЛАЙФ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ИНДОВАЗИН®, BALKANPHARMA-TROYAN AD
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

TRYPTOPHAN (Rec.INN)
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

TURPENTINE OIL (BP)
ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

TYROSINE (Rec.INN)
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

UBIDECARENONE (Rec.INN)
ВАЛЕОКОР-Q10®, ФАРМАСОФТ НПК ООО
ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10, UNIPHARM, Inc.

ULIPRISTAL (Rec.INN)
ЭСМИЯ®, GEDEON RICHTER Plc.

UMIFENOVIR (Rec.INN)
АРБИДОЛ®, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО

URAPIDIL (Rec.INN)
ЭБРАНТИЛ®, NYCOMED DEUTSCHLAND GmbH
ЭБРАНТИЛ® капсулы, NYCOMED GmbH
УРАПИДИЛ КАРИНО, CARINOPHARM GmbH

UREA (Ph.Eur.)
МИКОСПОР® НАБОР, BAYER HealthCare AG
ФУНГОТЕРБИН® НЕО, НИЖФАРМ ОАО

URSODEOXYCHOLIC ACID (Rec.INN)
(см. раздел 3)

URTICA (BP)
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.

VALACICLOVIR (Rec.INN)
ВАЛВИР, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ВАЛЦИКОН®, ВЕРТЕКС ЗАО

VALERIAN (BP)
ВАЛЕМИДИН®, ЕВРОМЕД ООО
ПЕРСЕН®, SANDOZ d.d.

VALERIAN ROOT (Ph.Eur.)
ДОРМИПЛАНТ-ВАЛЕРИАНА, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

ДОРМИПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

VALGANCICLOVIR (Rec.INN)
ВАЛЬЦИТ®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

VALINE (Rec.INN)
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

VALPROIC ACID (Rec.INN)
ДЕПАКИН®, SANOFI-AVENTIS France
ДЕПАКИН® ХРОНО, SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™, SANOFI-AVENTIS France

VALSARTAN (Rec.INN)
ВАЛЗ, ACTAVIS GROUP hf.
ВАЛЬСАКОР®, KRKA d.d.
ВАЛСАРТАН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
НОРТИВАН®, GEDEON RICHTER Plc.
ВАЛЗ Н, ACTAVIS GROUP hf.
ВАМЛОСЕТ, КРКА-РУС ООО
ВАЛЬСАКОР® Н80, KRKA d.d.
ВАЛЬСАКОР® Н160, KRKA d.d.
ВАЛЬСАКОР® НД160, KRKA d.d.

VANCOMYCIN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

VARDENAFIL (Rec.INN)
ЛЕВИТРА® ОДТ, BAYER PHARMA AG
ЛЕВИТРА®, BAYER PHARMA AG

VARENICLINE (Rec.INN)
ЧАМПИКС®, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

VEMURAFENIB (Rec.INN)
ЗЕЛБОРАФ®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

VENLAFAXINE (Rec.INN)
ВЕЛАКСИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ВЕЛАКСИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ВЕНЛАКСОР®, GRINDEX AO

VERAPAMIL (Rec.INN)
ИЗОПТИН® СР 240, ABBOTT GmbH & Co. KG

VILDAGLIPTIN (Rec.INN)
ГАЛВУС, NOVARTIS PHARMA AG
ГАЛВУС МЕТ, NOVARTIS PHARMA AG

VINORELBINE (Rec.INN)
ВЕЛБИН, ACTAVIS GROUP hf.

VINPOCETINE (Rec.INN)
КАВИНТОН®, GEDEON RICHTER Plc.
КАВИНТОН® ФОРТЕ, GEDEON RICHTER Plc.
ВИНПОЦЕТИН-АКРИ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
КАВИНТОН®, GEDEON RICHTER Plc.

VISMODEGIB (Rec.INN)
ЭРИВЕДЖ, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

VORINOSTAT (Rec.INN)
ЗОЛИНЗА®, MERCK SHARP & DOHME B.V.

WARFARIN (Rec.INN)
ВАРФАРИН НИКОМЕД, NYCOMED DANMARK ApS

XYLOMETAZOLINE (Rec.INN)
ГАЛАЗОЛИН®, WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.
РИНОМАРИС, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
ТИЗИН® КСИЛО БИО, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
СНУП®, STADA Arzneimittel AG
ТИЗИН® КСИЛО, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

ZALEPLON (Rec.INN)
АНДАНТЕ®, GEDEON RICHTER Plc.

ZIDOVUDINE (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ZINC OXIDE (Ph.Eur.)
ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
КАЛЬЦЕМИН, SAGMEL, Inc.
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, SAGMEL, Inc.

ZINC SULFATE (BP)
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.
МАКСАМИН ФОРТЕ, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.
РЕЛИФ® УЛЬТРА, БАЙЕР ЗАО

ZIPRASIDONE (Rec.INN)
ЗЕЛДОКС®, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

ZOLEDRONIC ACID (Swiss Ph.)
БЛАЗТЕРА®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

ZOLMITRIPTAN (Rec.INN)
(см. раздел 3)

ZOPICLONE (Rec.INN)
ИМОВАН®, SANOFI-AVENTIS France

РАЗДЕЛ Е

НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Указатель составлен на основе *"Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем"* – 10 пересмотр (МКБ-10), ВОЗ 1995, принятой в РФ.
- Содержит сведения о лекарственных препаратах, имеющих полные описания (см. **раздел Б**), показания к применению которых согласованы с фирмами-производителями и базируются на информации, представленной в инструкции, утвержденной МЗ РФ.
- Издатели обращают внимание врачей и специалистов, что представленный нозологический указатель носит исключительно рекомендательный характер. Вопрос о назначении препаратов следует решать индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от клинической ситуации.

СОДЕРЖАНИЕ

КЛАСС I
ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ (A00-B99) ... 1133

Кишечные инфекции (A00-A09) ... 1133
Туберкулез (A15-A19) ... 1133
Некоторые бактериальные зоонозы (A20-A28) ... 1133
Бактериальные болезни (A30-A49) ... 1133
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (A50-A64) ... 1133
Другие болезни, вызываемые спирохетами (A65-A69) ... 1134
Вирусные инфекции центральной нервной системы (A80-A89) ... 1134
Вирусные инфекции, характеризующиеся поражениями кожи и слизистых оболочек (B00-B09) ... 1134
Вирусный гепатит (B15-B19) ... 1134
Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ] (B20-B24) ... 1134
Другие вирусные болезни (B25-B34) ... 1134
Микозы (B35-B49) ... 1134
Протозойные болезни (B50-B64) ... 1135
Гельминтозы (B65-B83) ... 1135
Бактериальные, вирусные и другие инфекционные агенты (B95-B97) ... 1135

КЛАСС II
НОВООБРАЗОВАНИЯ (C00-D48) ... 1135

Злокачественные новообразования органов пищеварения (C15-C26) ... 1135
Злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки (C30-C39) ... 1135
Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей (C40-C41) ... 1135
Меланома и другие злокачественные новообразования кожи (C43-C44) ... 1135
Злокачественные новообразования мезотелиальной и мягких тканей (C45-C49) ... 1135
Злокачественное новообразование молочной железы (C50) ... 1135
Злокачественные новообразования женских половых органов (C51-C58) ... 1135
Злокачественные новообразования мужских половых органов (C60-C63) ... 1136
Злокачественные новообразования мочевых путей (C64-C68) ... 1136
Злокачественные новообразования глаза, головного мозга и других отделов центральной нервной системы (C69-C72) ... 1136
Злокачественные новообразования щитовидной железы и других эндокринных желез (C73-C75) ... 1136
Злокачественные новообразования неточно обозначенных, вторичных и неуточненных локализаций (C76-C80) ... 1136
Злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (C81-C96) ... 1136
Доброкачественные новообразования (D10-D36) ... 1136
Новообразования неопределенного или неизвестного характера (D37-D48) ... 1136

КЛАСС III
БОЛЕЗНИ КРОВИ, КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ И ОТДЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВОВЛЕКАЮЩИЕ ИММУННЫЙ МЕХАНИЗМ (D50-D89) ... 1136

Анемии, связанные с питанием (D50-D53) ... 1136
Апластические и другие анемии (D60-D64) ... 1136
Нарушения свертываемости крови, пурпура и другие геморрагические состояния (D65-D69) ... 1136
Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D80-D89) ... 1136

КЛАСС IV
БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, РАССТРОЙСТВА ПИТАНИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ (E00-E90) ... 1136

Болезни щитовидной железы (E00-E07) ... 1136
Сахарный диабет (E10-E14) ... 1136
Другие нарушения регуляции глюкозы и внутренней секреции поджелудочной железы (E15-E16) ... 1137
Нарушения других эндокринных желез (E20-E35) ... 1137
Другие виды недостаточности питания (E50-E64) ... 1137
Ожирение и другие виды избыточности питания (E65-E68) ... 1137
Нарушения обмена веществ (E70-E90) ... 1137

КЛАСС V
ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ (F00-F99) ... 1138

Органические, включая симптоматические, психические расстройства (F00-F09) ... 1138
Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10-F19) ... 1138
Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F20-F29) ... 1138
Расстройства настроения [аффективные расстройства] (F30-F39) ... 1138

Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40-F48) 1138

Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами (F50-F59) 1139

Умственная отсталость (F70-F79) 1139

Расстройства психологического развития (F80-F89) 1139

Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте (F90-F98) 1139

КЛАСС VI
БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (G00-G99) 1139

Воспалительные болезни центральной нервной системы (G00-G09) 1139

Системные атрофии, поражающие преимущественно центральную нервную систему (G10-G13) 1139

Экстрапирамидные и другие двигательные нарушения (G20-G26) 1139

Другие дегенеративные болезни нервной системы (G30-G32) 1139

Демиелинизирующие болезни центральной нервной системы (G35-G37) 1139

Эпизодические и пароксизмальные расстройства (G40-G47) 1139

Поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений (G50-G59) 1140

Полиневропатии и другие поражения периферической нервной системы (G60-G64) 1140

Болезни нервно-мышечного синапса и мышц (G70-G73) 1140

Церебральный паралич и другие паралитические синдромы (G80-G83) 1140

Другие нарушения нервной системы (G90-G99) 1140

КЛАСС VII
БОЛЕЗНИ ГЛАЗА И ЕГО ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА (H00-H59) 1140

Болезни век, слезных путей и глазницы (H00-H06) 1140

Болезни конъюнктивы (H10-H13) 1140

Болезни склеры, роговицы, радужной оболочки и цилиарного тела (H15-H22) 1140

Болезни сосудистой оболочки сетчатки (H30-H36) 1140

Глаукома (H40-H42) 1141

Болезни зрительного нерва и зрительных путей (H46-H48) 1141

Болезни мышц глаза, нарушения содружественного движения глаз, аккомодации и рефракции (H49-H52) 1141

Зрительные расстройства и слепота (H53-H54) 1141

КЛАСС VIII
БОЛЕЗНИ УХА И СОСЦЕВИДНОГО ОТРОСТКА (H60-H95) 1141

Болезни среднего уха и сосцевидного отростка (H65-H75) 1141

Болезни внутреннего уха (H80-H83) 1141

Другие болезни уха (H90-H95) 1141

КЛАСС IX
БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ (I00-I99) 1142

Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (I10-I15) 1142

Ишемическая болезнь сердца (I20-I25) 1142

Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения (I26-I28) 1142

Другие болезни сердца (I30-I52) 1142

Цереброваскулярные болезни (I60-I69) 1143

Болезни артерий, артериол и капилляров (I70-I79) 1143

Болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках (I80-I89) 1144

КЛАСС X
БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (J00-J99) 1144

Острые респираторные инфекции верхних отделов дыхательных путей (J00-J06) 1144

Грипп и пневмония (J10-J18) 1145

Другие острые респираторные инфекции нижних отделов дыхательных путей (J20-J22) 1145

Другие болезни верхних отделов дыхательных путей (J30-J39) 1145

Хронические болезни нижних отделов дыхательных путей (J40-J47) 1146

Другие респираторные болезни, поражающие главным образом интерстициальную ткань (J80-J84) 1147

Гнойные и некротические состояния нижних дыхательных путей (J85-J90) 1147

Другие болезни органов дыхания (J95-J99) 1147

КЛАСС XI
БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ (K00-K93) 1147

Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K00-K14) 1147

Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20-K31) 1147

Неинфекционный энтерит и колит (K50-K52) 1148

Другие болезни кишечника (K55-K63) 1148

Болезни брюшины (K65-K67) 1148
Болезни печени (K70-K77) 1148
Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (K80-K87) 1148
Другие болезни органов пищеварения (K90-K93) 1149

КЛАСС XII
БОЛЕЗНИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ (L00-L99) 1149

Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L08). 1149
Буллезные нарушения (L10-L14) 1149
Дерматит и экзема (L20-L30) 1149
Папулосквамозные нарушения (L40-L45) 1150
Крапивница и эритема (L50-L54) 1150
Болезни кожи и подкожной клетчатки, связанные с воздействием излучения (L55-L59) 1150
Болезни придатков кожи (L60-L75) 1150
Другие болезни кожи и подкожной клетчатки (L80-L99) 1150

КЛАСС XIII
БОЛЕЗНИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (M00-M99) 1151

Артропатии (M00-M25) 1151
Системные поражения соединительной ткани (M30-M36) 1151
Дорсопатии (M40-M54) 1151
Болезни мягких тканей (M60-M79) 1152
Остеопатии и хондропатии (M80-M94) 1152

КЛАСС XIV
БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ (N00-N99) 1153

Гломерулярные болезни (N00-N08) 1153
Тубулоинтерстициальные болезни почек (N10-N16). 1153
Почечная недостаточность (N17-N19) 1153
Мочекаменная болезнь (N20-N23) 1153
Другие болезни почки и мочеточника (N25-N29). 1153
Другие болезни мочевой системы (N30-N39) 1153
Болезни мужских половых органов (N40-N51). 1154
Болезни молочной железы (N60-N64) 1154
Воспалительные болезни женских тазовых органов (N70-N77). 1154
Невоспалительные болезни женских половых органов (N80-N98). 1154

КЛАСС XV
БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ И ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД (O00-O99) 1155

Беременность с абортивным исходом (O00-O08) 1155
Другие болезни матери, связанные преимущественно с беременностью (O20-O29) 1155
Осложнения, связанные преимущественно с послеродовым периодом (O85-O92) 1155
Другие акушерские состояния, не классифицируемые в других рубриках (O95-O99) 1155

КЛАСС XVI
ОТДЕЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (P00-P96) 1155

Родовая травма (P10-P15) 1155
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35-P39) 1155
Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50-P61) 1155
Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде (P90-P96) 1155

КЛАСС XVII
ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ [ПОРОКИ РАЗВИТИЯ], ДЕФОРМАЦИИ И ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ (Q00-Q99) 1155

Врожденные аномалии [пороки развития] системы кровообращения (Q20-Q28) 1156

КЛАСС XVIII
СИМПТОМЫ, ПРИЗНАКИ И ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ, ВЫЯВЛЕННЫЕ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ, НЕ КЛАССИФИЦИРОВАННЫЕ В ДРУГИХ РУБРИКАХ (R00-R99) 1156

Симптомы и признаки, относящиеся к системе кровообращения и дыхания (R00-R09) 1156
Симптомы и признаки, относящиеся к системе пищеварения и брюшной полости (R10-R19) 1156
Симптомы и признаки, относящиеся к нервной и костно-мышечной системам (R25-R29) 1156
Симптомы и признаки, относящиеся к мочевой системе (R30-R39) 1156
Симптомы и признаки, относящиеся к познавательной способности, восприятию, эмоциональному состоянию и поведению (R40-R46) 1156
Общие симптомы и признаки (R50-R79) 1156

КЛАСС XIX
ТРАВМЫ, ОТРАВЛЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНЕШНИХ ПРИЧИН (S00-T98) 1157

Травмы головы (S00-S09) 1157

Травмы неуточненной части туловища, конечностей или области тела (T08-T14) 1157

Термические и химические ожоги глаз и внутренних органов (T26-T28) 1157

Термические и химические ожоги множественной и неуточненной локализации (T29-T32) 1157

Отравление лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (T36-T50) 1157

Токсическое действие веществ, преимущественно немедицинского назначения (T51-T65) 1157

Другие и неуточненные эффекты воздействия внешних причин (T66-T78) 1157

Некоторые ранние осложнения травм (T79) 1158

Осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках (T80-T88) 1158

Последствия травм, отравлений и других воздействий внешних причин (T90-T98) 1158

КЛАСС XX
ВНЕШНИЕ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ (V01-Y98) 1158

Лекарственные средства, медикаменты и биологические вещества, являющиеся причиной неблагоприятных реакций при терапевтическом применении (Y40-Y59) 1158

Хирургические и другие медицинские процедуры как причина анормальной реакции или позднего осложнения у пациента без упоминания о случайном нанесении ему вреда во время их выполнения (Y83-Y84) 1158

КЛАСС XXI
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОБРАЩЕНИЯ В УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (Z00-Z99) 1159

Обращения в учреждения здравоохранения для медицинского осмотра и обследования (Z00-Z13) 1159

Потенциальная опасность для здоровья, связанная с инфекционными болезнями (Z20-Z29) 1159

Обращения в учреждения здравоохранения в связи с обстоятельствами, относящимися к репродуктивной функции (Z30-Z39) 1159

Обращения в учреждения здравоохранения в связи с необходимостью проведения специфических процедур и получения медицинской помощи (Z40-Z54) 1159

Обращения в учреждения здравоохранения в связи с другими обстоятельствами (Z70-Z76) 1159

Потенциальная опасность для здоровья, связанная с личным и семейным анамнезом и определенными состояниями, влияющими на здоровье (Z80-Z99) 1159

КЛАСС I
ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ (A00-B99)

КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ (A00-A09)

A02 Другие сальмонеллезные инфекции

АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
СТОПДИАР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СТОПДИАР таблетки, *GEDEON RICHTER Plc.*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

A03 Шигеллез

АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
СТОПДИАР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СТОПДИАР таблетки, *GEDEON RICHTER Plc.*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

A04 Другие бактериальные кишечные инфекции

A04.0 Энтеропатогенная инфекция, вызванная Escherichia coli

АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
СТОПДИАР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СТОПДИАР таблетки, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*

A05 Другие бактериальные пищевые отравления

АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
СТОПДИАР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СТОПДИАР таблетки, *GEDEON RICHTER Plc.*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

A06 Амебиаз

ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

A07 Другие протозойные болезни

A07.1 Жиардиаз (лямблиоз)

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

A08 Вирусные и другие уточненные кишечные инфекции

A08.0 Ротавирусный энтерит

АРБИДОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*

A09 Диарея и гастроэнтерит предположительно инфекционного происхождения

АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НЕОСМЕКТИН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
СМЕКТА®, *IPSEN PHARMA*
СТОПДИАР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СТОПДИАР таблетки, *GEDEON RICHTER Plc.*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

ТУБЕРКУЛЕЗ (A15-A19)

A15 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически

ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*

A18 Туберкулез других органов

ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*

НЕКОТОРЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЗООНОЗЫ (A20-A28)

A22 Сибирская язва

ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (A30-A49)

A31 Инфекции, вызванные другими микобактериями

A31.0 Легочная инфекция, вызванная Mycobacterium

КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*

A37 Коклюш

ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

A38 Скарлатина

ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*

A40 Стрептококковая септицемия

ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

A41 Другая септицемия

ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

A46 Рожа

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*

A48 Другие бактериальные болезни, не классифицированные в других рубриках

A48.1 Болезнь легионеров

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*

ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПОЛОВЫМ ПУТЕМ (A50-A64)

A54 Гонококковая инфекция

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*

A56 Другие хламидийные болезни, передающиеся половым путем

A56.0 Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*

A56.1 Хламидийные инфекции органов малого таза и других мочеполовых органов

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*

A56.4 Хламидийный фарингит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*

A57 Шанкроид

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*

A59 Трихомоноз

БЕТАДИН® суппозитории, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

A60 Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция [herpes simplex]

ВАЛВИР, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ВАЛЦИКОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ГРОПРИНОСИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДЕВИРС®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ЛАЕННЕК, *Клиника РАНА ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЦИКЛОФЕРОН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*

A63 Другие болезни, передающиеся преимущественно половым путем, не классифицированные в других рубриках

A63.0 Аногенитальные [венерические] бородавки (остроконечные кондиломы)

ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ СПИРОХЕТАМИ (A65-A69)

A69 Другие инфекции, вызванные спирохетами

A69.1 Другие инфекции Венсана

ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®, *UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories*

A69.2 Болезнь Лайма

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (A80-A89)

A81 Медленные вирусные инфекции центральной нервной системы

A81.1 Подострый склерозирующий панэнцефалит

ГРОПРИНОСИН, *GEDEON RICHTER Plc.*

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК (B00-B09)

B00 Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса [herpes simplex]

АРБИДОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ВАЛВИР, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ВАЛЦИКОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ГРОПРИНОСИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДЕВИРС®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КАГОЦЕЛ®, *НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО*
ЛАЕННЕК, *Клиника РАНА ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЦИКЛОФЕРОН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*

B00.5 Герпетическая болезнь глаз

АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*
ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

B01 Ветряная оспа [varicella]

ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

B02 Опоясывающий лишай [herpes zoster]

ВАЛВИР, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ВАЛЦИКОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ДЕВИРС®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ЛАЕННЕК, *Клиника РАНА ООО*

B02.2 Опоясывающий лишай с другими осложнениями со стороны нервной системы

АЛЬГЕРИКА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ВАЛЦИКОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ГАБАГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЛИРИКА®, *PFIZER Inc.*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

B02.3 Опоясывающий лишай с глазными осложнениями

АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*

B05 Корь

ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

B07 Вирусные бородавки

ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

B08 Другие вирусные инфекции, характеризующиеся поражением кожи и слизистых оболочек, не классифицированные в других рубриках

B08.1 Контагиозный моллюск

ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ (B15-B19)

B15 Острый гепатит A

ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

B16 Острый гепатит B

МОЛИКСАН®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

B17 Другие острые вирусные гепатиты

B17.1 Острый гепатит C

МОЛИКСАН®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

B18 Хронический вирусный гепатит

B18.1 Хронический вирусный гепатит B

ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
МОЛИКСАН®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ПЕГАСИС®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

B18.2 Хронический вирусный гепатит C

ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
МОЛИКСАН®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ПЕГАСИС®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

БОЛЕЗНЬ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА [ВИЧ] (B20-B24)

B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc*

B20.2 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями цитомегаловирусного заболевания

ВАЛЬЦИТ®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

B20.4 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями кандидоза

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B23 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде других состояний

ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

ДРУГИЕ ВИРУСНЫЕ БОЛЕЗНИ (B25-B34)

B25 Цитомегаловирусная болезнь

ВАЛВИР, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ВАЛЦИКОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ВАЛЬЦИТ®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

B27 Инфекционный мононуклеоз

ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

B30 Вирусный конъюнктивит

B30.0 Кератоконъюнктивит, вызванный аденовирусом

АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*

МИКОЗЫ (B35-B49)

B35 Дерматофития

B35.0 Микоз бороды и головы

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ЗАЛАИН® крем, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*

B35.1 Микоз ногтей

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, *SANDOZ GmbH*

B35.2 Микоз кистей

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ЗАЛАИН® крем, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, *SANDOZ GmbH*

B35.3 Микоз стоп

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ЗАЛАИН® крем, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, *SANDOZ GmbH*

B35.4 Микоз туловища

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ЗАЛАИН® крем, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, *SANDOZ GmbH*

B35.6 Эпидермофития паховая

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Pl*
ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, *SANDOZ GmbH*

B36 Другие поверхностные микозы

B36.0 Разноцветный лишай

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ЗАЛАИН® крем, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
НИЗОРАЛ® шампунь, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, *SANDOZ GmbH*

B37 Кандидоз

B37.0 Кандидозный стоматит

ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

B37.1 Легочный кандидоз

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B37.2 Кандидоз кожи и ногтей

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ЗАЛАИН® крем, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭКЗОДЕРИЛ®, *SANDOZ GmbH*
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, *SANDOZ GmbH*

B37.3 Кандидоз вульвы и вагины

БЕТАДИН® суппозитории, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ГИНОФОРТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ЗАЛАИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций (кандидозный баланит, уретрит)

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B37.6 Кандидозный эндокардит

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B37.7 Кандидозная септицемия

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B37.8 Кандидоз других локализаций (в т.ч. кандидозный энтерит)

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B38 Кокцидиоидомикоз

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B39 Гистоплазмоз

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B40 Бластомикоз

ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

B41 Паракокцидиоидомикоз

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

B42 Споротрихоз

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

B43 Хромомикоз и феомикотический абсцесс

ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

B44 Аспергиллез

ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

B45 Криптококкоз

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПРОТОЗОЙНЫЕ БОЛЕЗНИ (B50-B64)

B60 Другие протозойные болезни, не классифицированные в других рубриках

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*

ГЕЛЬМИНТОЗЫ (B65-B83)

B66 Другие трематодозы

B66.0 Описторхоз

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*

B67 Эхинококкоз

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*

B69 Цистицеркоз

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*

B76 Анкилостомидоз

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*

B77 Аскаридоз

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*

B78 Стронгилоидоз

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*

B79 Трихуроз (трихоцефалез)

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*

B80 Энтеробиоз

САНОКСАЛ, *PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.*

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ, ВИРУСНЫЕ И ДРУГИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ АГЕНТЫ (B95-B97)

B95 Стрептококки и стафилококки как причина болезней, классифицированных в других рубриках

B95.3 Streptococcus pneumoniae как причина болезней, классифицированных в других рубриках

ПРЕВЕНАР® 13, *PFIZER Inc.*

B96 Другие бактериальные агенты как причина болезней, классифицированных в других рубриках

B96.0 Mycoplasma pneumoniae как причина болезней, классифицированных в других рубриках

СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*

B97 Вирусные агенты как причина болезней, классифицированных в других рубриках

B97.7 Папилломавирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках

ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

КЛАСС II
НОВООБРАЗОВАНИЯ (C00-D48)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ (C15-C26)

C16 Злокачественное новообразование желудка

ГЕРЦЕПТИН® 150 мг, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ГЕРЦЕПТИН® 440 мг, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

C20 Злокачественное новообразование прямой кишки

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

C22 Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков

C22.0 Печеночно-клеточный рак

НЕКСАВАР, *BAYER PHARMA AG*

C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы

КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ГРУДНОЙ КЛЕТКИ (C30-C39)

C34 Злокачественное новообразование бронхов и легкого

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
АЛИМТА®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*
ГИОТРИФ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОСТЕЙ И СУСТАВНЫХ ХРЯЩЕЙ (C40-C41)

C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей

АКНОМИД Д®, *АДИКОМ ООО*
БОНЕФОС®, *BAYER OY*

МЕЛАНОМА И ДРУГИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ КОЖИ (C43-C44)

C43 Злокачественная меланома кожи

ЗЕЛБОРАФ®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
МЮСТОФОРАН®, *Laboratories Servier*
ТЕМОДАЛ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

C44 Другие злокачественные образования кожи

ЭРИВЕДЖ, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МЕЗОТЕЛИАЛЬНОЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ (C45-C49)

C45 Мезотелиома

АЛИМТА®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*

C48 Злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей

АКНОМИД Д®, *АДИКОМ ООО*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ НОВООБРАЗОВАНИЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (C50)

C50 Злокачественное новообразование молочной железы

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ГЕРЦЕПТИН® 150 мг, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ГЕРЦЕПТИН® 440 мг, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ПЕРЬЕТА™, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C51-C58)

C56 Злокачественное новообразование яичника

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

C57 Злокачественное новообразование других и неуточненных женских половых органов

C57.0 Злокачественное новообразование фаллопиевой трубы

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

C58 Злокачественное новообразование плаценты (хорионкарцинома)

АКНОМИД Д®, *АДИКОМ ООО*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (C60-C63)

C62 Злокачественное новообразование яичка

АКНОМИД Д®, *АДИКОМ ООО*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ (C64-C68)

C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
АКНОМИД Д®, *АДИКОМ ООО*
НЕКСАВАР, *BAYER PHARMA AG*
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЛАЗА, ГОЛОВНОГО МОЗГА И ДРУГИХ ОТДЕЛОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (C69-C72)

C71 Злокачественное новообразование головного мозга

АВАСТИН®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
МЮСТОФОРАН®, *Laboratories Servier*
ТЕМОДАЛ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ (C73-C75)

C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы

НЕКСАВАР, *BAYER PHARMA AG*
ЭУТИРОКС®, *MERCK KGaA*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ НЕТОЧНО ОБОЗНАЧЕННЫХ, ВТОРИЧНЫХ И НЕУТОЧНЕННЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ (C76-C80)

C79 Вторичное злокачественное новообразование других локализаций

C79.5 Вторичное злокачественное новообразование костей и костного мозга

БОНЕФОС®, *BAYER OY*

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛИМФОИДНОЙ, КРОВЕТВОРНОЙ И РОДСТВЕННЫХ ИМ ТКАНЕЙ (C81-C96)

C82 Фолликулярная [нодулярная] неходжкинская лимфома

МАБТЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

C84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы

ЗОЛИНЗА®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*

C85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы

C85.1 В-клеточная лимфома неуточненная

МАБТЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

C90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования

C90.0 Множественная миелома

БОНЕФОС®, *BAYER OY*

C91 Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз]

C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз

МАБТЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ (D10-D36)

D13 Доброкачественное новообразование других органов пищеварения

D13.7 Островковых клеток поджелудочной железы

ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

D14.1 Доброкачественное новообразование гортани

ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

D25 Лейомиома матки

ЭСМИЯ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

НОВООБРАЗОВАНИЯ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ИЛИ НЕИЗВЕСТНОГО ХАРАКТЕРА (D37-D48)

D44.8 Поражение более чем одной эндокринной железы (множественный эндокринный аденоматоз)

ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

КЛАСС III

БОЛЕЗНИ КРОВИ, КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ И ОТДЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВОВЛЕКАЮЩИЕ ИММУННЫЙ МЕХАНИЗМ (D50-D89)

АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С ПИТАНИЕМ (D50-D53)

D50 Железодефицитная анемия

МАЛЬТОФЕР®, *VIFOR (International) Inc.*
МАЛЬТОФЕР® для инъекций, *VIFOR (International) Inc.*
МАЛЬТОФЕР® ФОЛ, *VIFOR (International) Inc.*
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФЕРИНЖЕКТ®, *VIFOR (International) Inc.*

D52 Фолиеводефицитная анемия

ФОЛАЦИН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

АПЛАСТИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ АНЕМИИ (D60-D64)

D61 Другие апластические анемии

ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*

D63 Анемия при хронических болезнях, классифицированных в других рубриках

ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
МИРЦЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ, ПУРПУРА И ДРУГИЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ (D65-D69)

D68 Другие нарушения свертываемости

D68.8 Другие уточненные нарушения свертываемости

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

D69 Пурпура и другие геморрагические состояния

D69.5 Вторичная тромбоцитопения

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

ОТДЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВОВЛЕКАЮЩИЕ ИММУННЫЙ МЕХАНИЗМ (D80-D89)

D81 Комбинированные иммунодефициты

РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*

D83 Обычный вариабельный иммунодефицит

РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*

КЛАСС IV

БОЛЕЗНИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ, РАССТРОЙСТВА ПИТАНИЯ И НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ (E00-E90)

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (E00-E07)

E01 Болезни щитовидной железы, связанные с йодной недостаточностью, и сходные состояния

E01.0 Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью

ЙОДБАЛАНС®, *MERCK KGaA*
ЭУТИРОКС®, *MERCK KGaA*

E01.1 Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью

ЙОДБАЛАНС®, *MERCK KGaA*
ЭУТИРОКС®, *MERCK KGaA*

E03 Другие формы гипотиреоза

ЙОДБАЛАНС®, *MERCK KGaA*
ЭУТИРОКС®, *MERCK KGaA*

E04 Другие формы нетоксического зоба

ЙОДБАЛАНС®, *MERCK KGaA*
ЭУТИРОКС®, *MERCK KGaA*

E05 Тиреотоксикоз [гипертиреоз]

ТИРОЗОЛ®, *MERCK KGaA*
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭУТИРОКС®, *MERCK KGaA*

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (E10-E14)

E10 Инсулинзависимый сахарный диабет (сахарный диабет 1 типа)

АПИДРА® СолоСтар®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ИНСУМАН® РАПИД ГТ, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ЛАНТУС® СолоСтар®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
Левемир® ФлексПен®, *NOVO NORDISK A/S*
НовоМикс® 30 ФлексПен®, *NOVO NORDISK A/S*
НовоРапид® ФлексПен®, *NOVO NORDISK A/S*
РИНСУЛИН® НПХ, *ГЕРОФАРМ-Био ОАО*
РИНСУЛИН® Р, *ГЕРОФАРМ-Био ОАО*
Тресиба® ФлексТач®, *NOVO NORDISK A/S*

E10.5 Инсулинзависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровообращения (в т.ч. язва, гангрена)

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет (сахарный диабет 2 типа)

АМАРИЛ®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
АМАРИЛ® М, *HANDOK Inc.*
АПИДРА® СолоСтар®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
Виктоза®, *NOVO NORDISK A/S*
ГАЛВУС, *NOVARTIS PHARMA AG*

ГАЛВУС МЕТ, *NOVARTIS PHARMA AG*
ГЛЮКОВАНС®, *MERCK SANTE s.a.s.*
ГЛЮКОФАЖ®, *MERCK SANTE s.a.s.*
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 500 мг, *MERCK SANTE s.a.s.*
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 750 мг, *MERCK SANTE s.a.s.*
ГЛЮРЕНОРМ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ДИАБЕТОН® MB, *Les Laboratoires Servier*
ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ИНСУМАН® РАПИД ГТ, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ЛАНТУС® СолоСтар®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
Левемир® ФлексПен®, *NOVO NORDISK A/S*
НовоМикс® 30 ФлексПен®, *NOVO NORDISK A/S*
НовоРапид® ФлексПен®, *NOVO NORDISK A/S*
РИНСУЛИН® НПХ, *ГЕРОФАРМ-Био ОАО*
РИНСУЛИН® Р, *ГЕРОФАРМ-Био ОАО*
ТРАЖЕНТА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
Тресиба® ФлексТач®, *NOVO NORDISK A/S*

E11.5 Инсулиннезависимый сахарный диабет с нарушениями периферического кровообращения (в т.ч. язва, гангрена)

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ГЛЮКОЗЫ И ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (E15-E16)

E16 Другие нарушения внутренней секреции поджелудочной железы

E16.3 Увеличенная секреция глюкагона

ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

E16.8 Другие уточненные нарушения внутренней секреции поджелудочной железы (в т.ч. синдром Золлингера-Эллисона)

ЗУЛЬБЕКС®, *КРКА-РУС ООО*
КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
НЕКСИУМ®, *ASTRAZENECA AB*
НЕО-ЗЕКСТ, *SANDOZ d.d.*
НОЛЬПАЗА, *KRKA d.d.*
НОФЛЮКС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ОНТАЙМ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
УЛЬТОП®, *KRKA d.d.*
ЭМАНЕРА, *KRKA d.d.*

НАРУШЕНИЯ ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ (E20-E35)

E20 Гипопаратиреоз

E20.0 Идиопатический гипопаратиреоз

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

E20.1 Псевдогипопаратиреоз

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

E22 Гиперфункция гипофиза

E22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм

ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

E26 Гиперальдостеронизм

ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*

E28 Дисфункция яичников

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

E34 Другие эндокринные нарушения

E34.0 Карциноидный синдром

ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

ДРУГИЕ ВИДЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ (E50-E64)

ВИТРУМ®, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® КИДС, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЮНИОР, *UNIPHARM, Inc.*
ПИКОВИТ®, *KRKA d.d.*
СУПРАДИН®, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, *BAYER CONSUMER CARE AG*

E51 Недостаточность тиамина

БЕНФОГАММА® 150, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

E51.1 Бери-бери

БЕНФОГАММА® 150, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

E51.2 Энцефалопатия Вернике

БЕНФОГАММА® 150, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

E53 Недостаточность других витаминов группы B

МАЛЬТОФЕР® ФОЛ, *VIFOR (International) Inc.*
ФОЛАЦИН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

E55 Недостаточность витамина D

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*

E55.0 Рахит активный

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

E58 Алиментарная недостаточность кальция

КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*

E61 Недостаточность других элементов питания

ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*

E61.1 Недостаточность железа

МАЛЬТОФЕР®, *VIFOR (International) Inc.*
МАЛЬТОФЕР® для инъекций, *VIFOR (International) Inc.*
МАЛЬТОФЕР® ФОЛ, *VIFOR (International) Inc.*
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФЕРИНЖЕКТ®, *VIFOR (International) Inc.*

E61.2 Недостаточность магния

ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
МАГНЕ B6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ B6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*

ОЖИРЕНИЕ И ДРУГИЕ ВИДЫ ИЗБЫТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ (E65-E68)

E66 Ожирение

ОРСОТЕН, *КРКА-РУС ООО*
ОРСОТЕН® СЛИМ, *КРКА-РУС ООО*

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ (E70-E90)

E72 Другие нарушения обмена аминокислот

E72.0 Нарушения транспорта аминокислот (синдром Фанкони)

АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

E75 Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов

ЗАВЕСКА®, *ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.*

E78 Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии

E78.0 Чистая гиперхолестеринемия

АТОРИС®, *KRKA d.d.*
ДУПЛЕКОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИПОФОРД, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЛИПРИМАР®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
МЕРТЕНИЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
РОЗАРТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
РОЗИСТАРК®, *BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d.*
РОЗУКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
РОЗУЛИП®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
РОКСЕРА®, *KRKA d.d.*
ТЕВАСТОР®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ТОРВАКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
ТРАЙКОР, *Laboratoires FOURNIER S.A.*

E78.1 Чистая гиперглицеридемия

АТОРИС®, *KRKA d.d.*
ДУПЛЕКОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИПОФОРД, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЛИПРИМАР®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
МЕРТЕНИЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ОМАКОР, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
РОЗАРТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
РОЗИСТАРК®, *BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d.*
РОЗУКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
РОЗУЛИП®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
РОКСЕРА®, *KRKA d.d.*
ТЕВАСТОР®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ТОРВАКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
ТРАЙКОР, *Laboratoires FOURNIER S.A.*

E78.2 Смешанная гиперлипидемия

АТОРИС®, *KRKA d.d.*
ДУПЛЕКОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИПОФОРД, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЛИПРИМАР®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
МЕРТЕНИЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ОМАКОР, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
РОЗАРТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
РОЗИСТАРК®, *BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d.*
РОЗУКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
РОЗУЛИП®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
РОКСЕРА®, *KRKA d.d.*
ТЕВАСТОР®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ТОРВАКАРД®, *ZENTIVA k.s.*
ТРАЙКОР, *Laboratoires FOURNIER S.A.*

E78.3 Гиперхиломикронемия

ТРАЙКОР, *Laboratoires FOURNIER S.A.*

E78.5 Гиперлипидемия неуточненная

МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

E83 Нарушения минерального обмена

E83.3 Нарушения обмена фосфора (в т.ч. витамин-D-резистентная(ый) остеомаляция/рахит)

АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
РЕНАГЕЛЬ®, *GENZYME EUROPE B.V.*

E84 Кистозный фиброз

АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*

E87 Другие нарушения водно-солевого или кислотно-щелочного равновесия

E87.6 Гипокалиемия

ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*

КЛАСС V
ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ (F00-F99)

ОРГАНИЧЕСКИЕ, ВКЛЮЧАЯ СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ, ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА (F00-F09)

F00 Деменция при болезни Альцгеймера

АЛЗЕПИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
МЕМАНТИНОЛ®, *ФАРМ-ХОЛДИНГ ЗАО*
НООДЖЕРОН, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

F01 Сосудистая деменция

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

F07 Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИКОР®, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕКСИКОР® капсулы, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*
НООПЕПТ®, *ОТИСИФАРМ ОАО*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ЦЕРАКСОН®, *FERRER INTERNACIONAL S.A.*
ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ (F10-F19)

F10 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя

F10.3 Абстинентное состояние

АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*
СПИТОМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F10.6 Амнестический синдром (в т.ч. корсаковский психоз)

БЕНФОГАММА® 150, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

F17 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением табака

АДАПТОЛ, *OLAINFARM AS*
НИКОРЕТТЕ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
НИКОРЕТТЕ® пластырь, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
НИКОРЕТТЕ® резинки жевательные Свежие фрукты, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ЧАМПИКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

ШИЗОФРЕНИЯ, ШИЗОТИПИЧЕСКИЕ И БРЕДОВЫЕ РАССТРОЙСТВА (F20-F29)

F20 Шизофрения

АМДОАЛ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ПАРНАСАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СОЛИАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
СОЛИАН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГОЛАНЗА, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F21 Шизотипическое расстройство

АМДОАЛ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ПАРНАСАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СОЛИАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
СОЛИАН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГОЛАНЗА, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F22 Хронические бредовые расстройства

АМДОАЛ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ПАРНАСАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СОЛИАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
СОЛИАН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГОЛАНЗА, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F23 Острые и преходящие психические расстройства

АМДОАЛ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ПАРНАСАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СОЛИАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
СОЛИАН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГОЛАНЗА, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F25 Шизоаффективные расстройства

АМДОАЛ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ПАРНАСАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СОЛИАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
СОЛИАН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГОЛАНЗА, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F29 Неорганический психоз неуточненный

АМДОАЛ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ПАРНАСАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СОЛИАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
СОЛИАН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГОЛАНЗА, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

РАССТРОЙСТВА НАСТРОЕНИЯ [АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА] (F30-F39)

F30 Маниакальный эпизод

АМДОАЛ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ПАРНАСАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭГОЛАНЗА, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F31 Биполярное аффективное расстройство

АМДОАЛ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ВАЛЬДОКСАН®, *Les Laboratoires Servier*
ВЕЛАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ДЕПАКИН®, *SANOFI-AVENTIS France*
ДЕПАКИН® ХРОНО, *SANOFI WINTHROP INDUSTRIE*
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™, *SANOFI-AVENTIS France*
ЗОЛОФТ®, *PFIZER Inc.*
ЛЕНУКСИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПАРНАСАН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СПИТОМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФЕВАРИН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ЭГОЛАНЗА, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F32 Депрессивный эпизод

ВАЛЬДОКСАН®, *Les Laboratoires Servier*
ВЕЛАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗОЛОФТ®, *PFIZER Inc.*
ЛЕНУКСИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СПИТОМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФЕВАРИН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

F33 Рекуррентное депрессивное расстройство

ВАЛЬДОКСАН®, *Les Laboratoires Servier*
ВЕЛАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗОЛОФТ®, *PFIZER Inc.*
ЛЕНУКСИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СПИТОМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФЕВАРИН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

НЕВРОТИЧЕСКИЕ, СВЯЗАННЫЕ СО СТРЕССОМ И СОМАТОФОРМНЫЕ РАССТРОЙСТВА (F40-F48)

F40 Фобические тревожные расстройства (в т.ч. агорафобия, социальные фобии)

АДАПТОЛ, *OLAINFARM AS*
АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
ВАЛЕМИДИН®, *ЕВРОМЕД ООО*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗОЛОФТ®, *PFIZER Inc.*
ЛЕНУКСИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F41 Другие тревожные расстройства

МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*

F41.0 Паническое расстройство [эпизодическая пароксизмальная тревожность]

ЗОЛОФТ®, *PFIZER Inc.*
ЛЕНУКСИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СПИТОМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F41.1 Генерализованное тревожное расстройство

АЛЬГЕРИКА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ЛЕНУКСИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИРИКА®, *PFIZER Inc.*
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СПИТОМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F41.2 Смешанное тревожное и депрессивное расстройство

ВЕЛАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗОЛОФТ®, *PFIZER Inc.*
ЛЕНУКСИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СПИТОМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФЕВАРИН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

F42 Обсессивно-компульсивное расстройство

ЗОЛОФТ®, *PFIZER Inc.*
ФЕВАРИН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

F43 Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации

ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗОЛОФТ®, *PFIZER Inc.*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*

F45 Соматоформные расстройства

F45.3 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы

АДАПТОЛ, *OLAINFARM AS*
ВАЛЕМИДИН®, *ЕВРОМЕД ООО*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
ПЕРСЕН®, *SANDOZ d.d.*
СПИТОМИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

F48 Другие невротические расстройства

F48.0 Неврастения

АДАПТОЛ, *OLAINFARM AS*
АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
ВАЛЕМИДИН®, *ЕВРОМЕД ООО*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КОГИТУМ, *АВЕНТИС ФАРМА ЗАО*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
НООПЕПТ®, *ОТИСИФАРМ ОАО*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*
ПЕРСЕН®, *SANDOZ d.d.*

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ И ФИЗИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ (F50-F59)

F51 Расстройства сна неорганической этиологии

F51.2 Расстройства режима сна и бодрствования неорганической этиологии

АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
ДОНОРМИЛ®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB*
МАГНЕ B6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ B6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
МЕЛАКСЕН, *UNIPHARM, Inc.*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*
ПЕРСЕН®, *SANDOZ d.d.*
ЦИРКАДИН, *RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd.*

F52 Сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнями

F52.2 Недостаточность генитальной реакции (импотенция психогенная)

ВИАГРА®, *PFIZER PGM*
ВИЗАРСИН®, *KRKA d.d.*
ДИНАМИКО, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ЛЕВИТРА® ОДТ, *BAYER PHARMA AG*
ТАКСИЕР®, *ZENTIVA a.s.*
ТОРНЕТИС®, *SANDOZ d.d.*

УМСТВЕННАЯ ОТСТАЛОСТЬ (F70-F79)

F79 Умственная отсталость неуточненная

ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

РАССТРОЙСТВА ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ (F80-F89)

F80 Специфические расстройства развития речи и языка

КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

F81 Специфические расстройства развития учебных навыков

КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

F82 Специфические расстройства развития моторной функции

КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА И РАССТРОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ, НАЧИНАЮЩИЕСЯ ОБЫЧНО В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ (F90-F98)

F90 Гиперкинетические расстройства

F90.0 Нарушения активности и внимания

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

F95 Тики

АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*

F98 Другие эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте

F98.0 Энурез неорганической природы

АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*

F98.5 Заикание [запинание]

АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*

КЛАСС VI

БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (G00-G99)

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (G00-G09)

G00 Бактериальный менингит, не классифицированный в других рубриках

БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

G04 Энцефалит, миелит и энцефаломиелит

БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

СИСТЕМНЫЕ АТРОФИИ, ПОРАЖАЮЩИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ (G10-G13)

G12 Спинальная мышечная атрофия и родственные синдромы

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*

ЭКСТРАПИРАМИДНЫЕ И ДРУГИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ (G20-G26)

G20 Болезнь Паркинсона

АКИНЕТОН®, *DESMA GmbH*
АКИНЕТОН® таблетки, *DESMA GmbH*
МИРАПЕКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МИРАПЕКС® ПД, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*

G21 Вторичный паркинсонизм

АКИНЕТОН®, *DESMA GmbH*
АКИНЕТОН® таблетки, *DESMA GmbH*
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*

G24 Дистония (в т.ч. дискинезия)

МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

G25 Другие экстрапирамидные и двигательные нарушения

АКИНЕТОН®, *DESMA GmbH*
АКИНЕТОН® таблетки, *DESMA GmbH*

G25.8 Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения (синдром "беспокойных" ног)

МИРАПЕКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

ДРУГИЕ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (G30-G32)

G30 Болезнь Альцгеймера

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

G31 Другие дегенеративные болезни нервной системы, не классифицированные в других рубриках

G31.2 Дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем (в т.ч. алкогольная энцефалопатия)

ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ БОЛЕЗНИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (G35-G37)

G35 Рассеянный склероз

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*

ЭПИЗОДИЧЕСКИЕ И ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА (G40-G47)

G40 Эпилепсия

АЛЬГЕРИКА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ГАБАГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ДЕПАКИН®, *SANOFI-AVENTIS France*
ДЕПАКИН® ХРОНО, *SANOFI WINTHROP INDUSTRIE*
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™, *SANOFI-AVENTIS France*
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
ЛЕВЕТИНОЛ®, *ГЕРОФАРМ ООО*
ЛИРИКА®, *PFIZER Inc.*
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

G43 Мигрень

АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
РАПИМЕД, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
РЕЛПАКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
СУМАМИГРЕН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

G45 Преходящие транзиторные церебральные ишемические приступы [атаки] и родственные синдромы

АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*

G45.0 Синдром вертебробазилярной артериальной системы

ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*

ПОРАЖЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ НЕРВОВ, НЕРВНЫХ КОРЕШКОВ И СПЛЕТЕНИЙ (G50-G59)

G50 Поражения тройничного нерва

G50.0 Невралгия тройничного нерва

ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

G51 Поражения лицевого нерва

КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ТИЗЕРЦИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

G54 Поражения нервных корешков и сплетений

КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

ПОЛИНЕВРОПАТИИ И ДРУГИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (G60-G64)

G60 Наследственная и идиопатическая невропатия

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*

G61 Воспалительная полиневропатия

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*

G62 Другие полиневропатии

G62.1 Алкогольная полиневропатия

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
БЕНФОГАММА® 150, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*
ТИОГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ТИОГАММА® таблетки, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

G63 Полиневропатия при болезнях, классифицированных в других рубриках

G63.2 Диабетическая полиневропатия

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
АЛЬГЕРИКА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ГАБАГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЛИРИКА®, *PFIZER Inc.*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТИОГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
ТИОГАММА® таблетки, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

G63.4 Полиневропатия при недостаточности питания

БЕНФОГАММА® 150, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

БОЛЕЗНИ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СИНАПСА И МЫШЦ (G70-G73)

G70 Myasthenia gravis и другие нарушения нервно-мышечного синапса

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*

G70.2 Врожденная или приобретенная миастения

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*

G71 Первичные поражения мышц

G71.0 Мышечная дистрофия

ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

G73 Поражения нервно-мышечного синапса и мышц при болезнях, классифицированных в других рубриках

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ И ДРУГИЕ ПАРАЛИТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ (G80-G83)

G80 Детский церебральный паралич

БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*

G81 Гемиплегия

G81.1 Спастическая гемиплегия

МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

G82 Параплегия и тетраплегия

G82.1 Спастическая параплегия

МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

G82.4 Спастическая тетраплегия

МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (G90-G99)

G93 Другие поражения головного мозга

G93.2 Доброкачественная внутричерепная гипертензия

ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

G93.4 Энцефалопатия неуточненная

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИКОР®, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕКСИКОР® капсулы, *ЭкоФармИнвест ООО*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
НООПЕПТ®, *ОТИСИФАРМ ОАО*
ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

G95 Другие болезни спинного мозга

G95.0 Сирингомиелия и сирингобульбия

БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

G95.9 Болезнь спинного мозга неуточненная (миелопатия)

БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

КЛАСС VII

БОЛЕЗНИ ГЛАЗА И ЕГО ПРИДАТОЧНОГО АППАРАТА (H00-H59)

БОЛЕЗНИ ВЕК, СЛЕЗНЫХ ПУТЕЙ И ГЛАЗНИЦЫ (H00-H06)

H01 Другие воспаления век

H01.0 Блефарит

Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

H04 Болезни слезного аппарата

H04.3 Острое и неуточненное воспаление слезных протоков

Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

H04.4 Хроническое воспаление слезных протоков

Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

БОЛЕЗНИ КОНЪЮНКТИВЫ (H10-H13)

H10 Конъюнктивит

H10.1 Острый атопический (аллергический) конъюнктивит

ВИЗИН® АЛЕРДЖИ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

H10.2 Другие острые конъюнктивиты

Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

H10.4 Хронический конъюнктивит

Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

H10.5 Блефароконъюнктивит

Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

БОЛЕЗНИ СКЛЕРЫ, РОГОВИЦЫ, РАДУЖНОЙ ОБОЛОЧКИ И ЦИЛИАРНОГО ТЕЛА (H15-H22)

H16 Кератит

АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*
Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

H16.0 Язва роговицы

АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*

H19 Поражения склеры и роговицы при болезнях, классифицированных в других рубриках

H19.1 Кератит, обусловленный вирусом простого герпеса, и кератоконъюнктивит

АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*
ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

H19.2 Кератит и кератоконъюнктивит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках

ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИТРАЗОЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

H20 Иридоциклит

H20.0 Острый и подострый иридоциклит (передний увеит)

Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

H20.1 Хронический иридоциклит

Л-ОПТИК РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*

БОЛЕЗНИ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ СЕТЧАТКИ (H30-H36)

H31 Другие болезни сосудистой оболочки глаза

H31.1 Дегенерация сосудистой оболочки глаза

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*

H34 Окклюзии сосудов сетчатки

КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛУЦЕНТИС, *NOVARTIS PHARMA AG*

H35 Другие болезни сетчатки

H35.0 Фоновая ретинопатия и ретинальные сосудистые изменения

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*
РЕТИНАЛАМИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*

H35.3 Дегенерация макулы и заднего полюса

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ЛУЦЕНТИС, *NOVARTIS PHARMA AG*
РЕТИНАЛАМИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

H35.4 Периферические ретинальные дегенерации

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*
РЕТИНАЛАМИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

H35.5 Наследственные ретинальные дистрофии

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*
РЕТИНАЛАМИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

H36 Поражения сетчатки при болезнях, классифицированных в других рубриках

H36.0 Диабетическая ретинопатия

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*
ЛУЦЕНТИС, *NOVARTIS PHARMA AG*
РЕТИНАЛАМИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

ГЛАУКОМА (H40-H42)

H40 Глаукома

H40.0 Подозрение на глаукому (глазная гипертензия)

ГЛАУПРОСТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ДОРЗОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ДУОПРОСТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
КСАЛАКОМ®, *PFIZER MFG. BELGIUM N.V.*
КСАЛАТАМАКС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
КСАЛАТАН®, *PFIZER MFG. BELGIUM N.V.*
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ, *SANTEN OY*
ТАФЛОТАН®, *SANTEN OY*

H40.1 Первичная открытоугольная глаукома

ГЛАУПРОСТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДОРЗОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ДОРЗОПТ ПЛЮС, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ДУОПРОСТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
КСАЛАКОМ®, *PFIZER MFG. BELGIUM N.V.*
КСАЛАТАМАКС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
КСАЛАТАН®, *PFIZER MFG. BELGIUM N.V.*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ, *SANTEN OY*
РЕТИНАЛАМИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
ТАФЛОТАН®, *SANTEN OY*

H40.2 Первичная закрытоугольная глаукома

ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

H40.3 Глаукома вторичная посттравматическая

ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДОРЗОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ДОРЗОПТ ПЛЮС, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ, *SANTEN OY*

H40.4 Глаукома вторичная вследствие воспалительного заболевания глаза

ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДОРЗОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ДОРЗОПТ ПЛЮС, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ, *SANTEN OY*

H40.5 Глаукома вторичная вследствие других болезней глаза

ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДОРЗОПТ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ДОРЗОПТ ПЛЮС, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ, *SANTEN OY*

БОЛЕЗНИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА И ЗРИТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (H46-H48)

H46 Неврит зрительного нерва

КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

БОЛЕЗНИ МЫШЦ ГЛАЗА, НАРУШЕНИЯ СОДРУЖЕСТВЕННОГО ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ, АККОМОДАЦИИ И РЕФРАКЦИИ (H49-H52)

H52 Нарушения рефракции и аккомодации

H52.1 Миопия

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*
РЕТИНАЛАМИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

ЗРИТЕЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА И СЛЕПОТА (H53-H54)

H53 Расстройства зрения

H53.1 Субъективные зрительные расстройства

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*

H53.4 Дефекты полей зрения

ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*

КЛАСС VIII
БОЛЕЗНИ УХА И СОСЦЕВИДНОГО ОТРОСТКА (H60-H95)

БОЛЕЗНИ СРЕДНЕГО УХА И СОСЦЕВИДНОГО ОТРОСТКА (H65-H75)

H66 Гнойный и неуточненный средний отит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
ГАЛАЗОЛИН®, *WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
ЛАЗОЛВАН® РИНО, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
РИНОМАРИС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТИЗИН® КСИЛО БИО, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

H68 Воспаление и закупорка слуховой [евстахиевой] трубы

ГАЛАЗОЛИН®, *WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.*
ЛАЗОЛВАН® РИНО, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*
РИНОМАРИС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

H70 Мастоидит и родственные состояния

ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

БОЛЕЗНИ ВНУТРЕННЕГО УХА (H80-H83)

H81 Нарушения вестибулярной функции

АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
БЕТАСЕРК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*
ПРЕДИЗИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*

H81.0 Болезнь Меньера

АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
БЕТАСЕРК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*

H81.1 Доброкачественное пароксизмальное головокружение

ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*

H81.2 Вестибулярный нейронит

ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*

H81.3 Другие периферические головокружения

АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
БЕТАСЕРК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*
ПРЕДИЗИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*

H83 Другие болезни внутреннего уха

H83.0 Лабиринтит

ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ УХА (H90-H95)

H90 Кондуктивная и нейросенсорная потеря слуха

КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*

H92 Оталгия и выделения из уха

H92.0 Оталгия

ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*

H93 Другие болезни уха, не классифицированные в других рубриках

H93.0 Дегенеративные и сосудистые болезни уха

БЕТАСЕРК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПРЕДИЗИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*

H93.1 Шум в ушах (субъективный)

БЕТАСЕРК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПРЕДИЗИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*

КЛАСС IX
БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ (I00-I99)

БОЛЕЗНИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕСЯ ПОВЫШЕННЫМ КРОВЯНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (I10-I15)

I10 Эссенциальная [первичная] гипертензия

АККУЗИД®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
АККУПРО®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
АПРОВЕЛЬ®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
АРИФОН® РЕТАРД, *Les Laboratoires Servier*
БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
ВАЛЗ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ВАЛЗ Н, *ACTAVIS GROUP hf.*
ВАЛЬСАКОР®, *KRKA d.d.*
ВАМЛОСЕТ, *КРКА-РУС ООО*
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДАЛЬНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ДИЛАПРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ДУПЛЕКОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАПОТЕН®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
КОАПРОВЕЛЬ®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
КОНКОР®, *MERCK KGaA*
КОНКОР® АМ, *MERCK KGaA*
КО-ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
КОРОНАЛ, *ZENTIVA a.s.*
ЛОЗАП®, *ZENTIVA a.s.*
ЛОЗАП® ПЛЮС, *ZENTIVA k.s.*
ЛОКРЕН®, *SANOFI-AVENTIS France*
ЛОРИСТА®, *КРКА-РУС ООО*
ЛОРИСТА® Н 100, *KRKA d.d.*
МИКАРДИС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МикардисПлюс®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОКСАРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
НИПЕРТЕН, *КРКА-РУС ООО*
НОЛИПРЕЛ® А, *Les Laboratoires Servier*
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ, *Les Laboratoires Servier*
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ, *Les Laboratoires Servier*
НОРВАСК®, *PFIZER GmbH*
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАНС, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ТВИНСТА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ТЕВЕТЕН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ТЕВЕТЕН® ПЛЮС, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФИЗИОТЕНЗ®, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭБРАНТИЛ®, *NYCOMED DEUTSCHLAND GmbH*
ЭБРАНТИЛ® капсулы, *NYCOMED GmbH*
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИПРЕС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭДАРБИ®, *TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTRE (EUROPE) Ltd.*
ЭКВАТОР®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭНАНОРМ, *FERRER INTERNACIONAL S.A.*
ЭНАП®, *KRKA d.d.*

I15 Вторичная гипертензия

I15.0 Реноваскулярная гипертензия

ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАПОТЕН®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (I20-I25)

I20 Стенокардия

АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
ИЗАКАРДИН®, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
ИЗАКАРДИН® спрей, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
КОНКОР®, *MERCK KGaA*
КОРАКСАН®, *Les Laboratoires Servier*
КОРОНАЛ, *ZENTIVA a.s.*
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИКОР® капсулы, *ЭкоФармИнвест ООО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
НИТРОМИНТ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НИТРОСПРИНТ, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
НОРВАСК®, *PFIZER GmbH*
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕДИЗИН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПРЕДУКТАЛ® МВ, *СЕРВЬЕ ЗАО*
ПРЕСТАНС, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*
ТРИМЕКТАЛ® МВ, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

I20.0 Нестабильная стенокардия

АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
ИЗАКАРДИН®, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
КАРДИОМАГНИЛ, *NYCOMED DANMARK ApS*
КЛЕКСАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
КСАРЕЛТО® 2.5 мг, *BAYER PHARMA AG*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭНИКСУМ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

I20.1 Стенокардия с документально подтвержденным спазмом (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия)

ИЗАКАРДИН®, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
НОРВАСК®, *PFIZER GmbH*

I20.8 Другие формы стенокардии (стенокардия напряжения)

ДАЛЬНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ЛОКРЕН®, *SANOFI-AVENTIS France*
НИПЕРТЕН, *КРКА-РУС ООО*

I21 Острый инфаркт миокарда

АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
ВАЛЗ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ВАЛЬСАКОР®, *KRKA d.d.*
ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*
ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
ИЗАКАРДИН®, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
ИЗАКАРДИН® спрей, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
ИНСПРА®, *PFIZER PGM*
КАРДИОМАГНИЛ, *NYCOMED DANMARK ApS*
КЛЕКСАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
КСАРЕЛТО® 2.5 мг, *BAYER PHARMA AG*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИКОР®, *ЭкоФармИнвест ООО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
НЕОТОН, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭНИКСУМ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ И НАРУШЕНИЯ ЛЕГОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (I26-I28)

I26 Легочная эмболия

АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
КАРДИОМАГНИЛ, *NYCOMED DANMARK ApS*
КЛЕКСАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
КСАРЕЛТО®, *BAYER PHARMA AG*
КСАРЕЛТО® 10 мг, *BAYER PHARMA AG*
КСАРЕЛТО® 2.5 мг, *BAYER PHARMA AG*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ПРАДАКСА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭЛИКВИС®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
ЭНИКСУМ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

I27 Другие формы легочно-сердечной недостаточности

I27.0 Первичная легочная гипертензия

ВЕНТАВИС, *BAYER PHARMA AG*
РЕВАЦИО®, *PFIZER PGM*
ТРАКЛИР®, *ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.*

I27.8 Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

ВЕНТАВИС, *BAYER PHARMA AG*
РЕВАЦИО®, *PFIZER PGM*
ТРАКЛИР®, *ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (I30-I52)

I33 Острый и подострый эндокардит

ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

I42 Кардиомиопатия

БЕНФОГАММА® 150, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*

I45 Другие нарушения проводимости

I45.6 Синдром преждевременного возбуждения

КОРДАРОН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОРДАРОН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
РИТМОНОРМ®, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
ЭТАЦИЗИН, *OLAINFARM AS*

I47 Пароксизмальная тахикардия

I47.1 Наджелудочковая тахикардия

КОРДАРОН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОРДАРОН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
РИТМОНОРМ®, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭТАЦИЗИН, *OLAINFARM AS*

I47.2 Желудочковая тахикардия

КОРДАРОН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОРДАРОН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
РИТМОНОРМ®, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭТАЦИЗИН, *OLAINFARM AS*

I48 Фибрилляция и трепетание предсердий

ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
КОРДАРОН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОРДАРОН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*
КСАРЕЛТО®, *BAYER PHARMA AG*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПРАДАКСА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
РИТМОНОРМ®, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭЛИКВИС®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
ЭТАЦИЗИН, *OLAINFARM AS*

I49 Другие нарушения сердечного ритма

I49.0 Фибрилляция и трепетание желудочков

КОРДАРОН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОРДАРОН® таблетки, *SANOFI-AVENTIS France*

I49.4 Другая и неуточненная преждевременная деполяризация (экстрасистолы)

ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭТАЦИЗИН, *OLAINFARM AS*

I50 Сердечная недостаточность

I50.0 Застойная сердечная недостаточность

АККУПРО®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
ВАЛЗ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ВАЛЬСАКОР®, *KRKA d.d.*
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДИЛАПРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ИНСПРА®, *PFIZER PGM*
КАПОТЕН®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
КОНКОР®, *MERCK KGaA*
КОРАКСАН®, *Les Laboratoires Servier*
ЛОЗАП®, *ZENTIVA a.s.*
ЛОРИСТА®, *КРКА-РУС ООО*
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
НЕОТОН, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
НИПЕРТЕН, *КРКА-РУС ООО*
ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭНАП®, *KRKA d.d.*

I50.1 Левожелудочковая недостаточность

ИЗАКАРДИН®, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
ИЗАКАРДИН® спрей, *ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)*
НИТРОМИНТ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
РЕАСАНЗ, *NOVARTIS PHARMA AG*

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ (I60-I69)

I61 Внутримозговое кровоизлияние (нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу)

КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
ЭЛИКВИС®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*

I63 Инфаркт мозга (нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу)

АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
КСАРЕЛТО®, *BAYER PHARMA AG*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИКОР®, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕКСИКОР® капсулы, *ЭкоФармИнвест ООО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ПРАДАКСА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ПРЕСТАРИУМ® А, *Les Laboratoires Servier*
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, *Les Laboratoires Servier*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ЦЕРАКСОН®, *FERRER INTERNACIONAL S.A.*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

I67 Другие цереброваскулярные болезни

I67.2 Церебральный атеросклероз

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

I67.4 Гипертензивная энцефалопатия

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*

I69 Последствия цереброваскулярных болезней

БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИКОР®, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕКСИКОР® капсулы, *ЭкоФармИнвест ООО*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
НООПЕПТ®, *ОТИСИФАРМ ОАО*
ПЕРИНЕВА®, *КРКА-РУС ООО*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ЦЕРАКСОН®, *FERRER INTERNACIONAL S.A.*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

БОЛЕЗНИ АРТЕРИЙ, АРТЕРИОЛ И КАПИЛЛЯРОВ (I70-I79)

I73 Другие болезни периферических сосудов

I73.0 Синдром Рейно

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИЛОМЕДИН, *BAYER PHARMA AG*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

I73.1 Облитерирующий тромбангиит [болезнь Бергера]

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
ИЛОМЕДИН, *BAYER PHARMA AG*
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

I73.9 Болезнь периферических сосудов неуточненная (перемежающаяся хромота)

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
ИЛОМЕДИН, *BAYER PHARMA AG*
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*

ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ПРОНОРАН®, *Les Laboratoires Servier*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

I74 Эмболия и тромбоз артерий

АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
КАРДИОМАГНИЛ, *NYCOMED DANMARK ApS*
КЛЕКСАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
КСАРЕЛТО®, *BAYER PHARMA AG*
КСАРЕЛТО® 10 мг, *BAYER PHARMA AG*
КСАРЕЛТО® 2.5 мг, *BAYER PHARMA AG*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ПРАДАКСА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭЛИКВИС®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
ЭНИКСУМ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

I77 Другие поражения артерий и артериол

МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

I79 Поражения артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках

I79.2 Периферическая ангиопатия при болезнях, классифицированных в других рубриках (в т.ч. диабетическая ангиопатия)

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИЛОМЕДИН, *BAYER PHARMA AG*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ТАНАКАН®, *IPSEN PHARMA*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

БОЛЕЗНИ ВЕН, ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ, НЕ КЛАССИФИЦИРОВАННЫЕ В ДРУГИХ РУБРИКАХ (I80-I89)

I80 Флебит и тромбофлебит

БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ВЕНОЛАЙФ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ЛАВЕНУМ®, *ПОЛЛО ООО*
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*
ТРОКСЕВАЗИН® гель, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ФЛЮКСУМ®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

II82 Эмболия и тромбоз других вен

АСПИРИН® КАРДИО, *BAYER CONSUMER CARE AG*
ВАРФАРИН НИКОМЕД, *NYCOMED DANMARK ApS*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ЗИЛТ®, *КРКА-РУС ООО*
КАРДИОМАГНИЛ, *NYCOMED DANMARK ApS*
КЛЕКСАН®, *SANOFI-AVENTIS France*
КОПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
КСАРЕЛТО®, *BAYER PHARMA AG*
КСАРЕЛТО® 10 мг, *BAYER PHARMA AG*
КСАРЕЛТО® 2.5 мг, *BAYER PHARMA AG*
ЛОПИРЕЛ, *ACTAVIS GROUP hf.*
ПЛАВИКС®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ПЛОГРЕЛЬ, *OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.*
ПРАДАКСА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛЮКСУМ®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ЭГИТРОМБ, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭЛИКВИС®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
ЭНИКСУМ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей

АНТИСТАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ВЕНОЛАЙФ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДЕТРАЛЕКС®, *Les Laboratoires Servier*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ФЛЮКСУМ®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

I83.2 Варикозное расширение вен нижних конечностей с язвой и воспалением

БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ВЕНОЛАЙФ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*
ТРОКСЕВАЗИН® гель, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

I84 Геморрой

ДЕТРАЛЕКС®, *Les Laboratoires Servier*
ПОСТЕРИЗАН®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*
ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*
ПРОКТОСЕДИЛ®, *SANOFI INDIA Limited*
ПРОКТОСЕДИЛ® М, *SANOFI INDIA Limited*
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

I85 Варикозное расширение вен пищевода

I85.0 Варикозное расширение вен пищевода с кровотечением

ОКТРЕТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

I87 Другие поражения вен

I87.0 Постфлебитический синдром

ВЕНОЛАЙФ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*
ТРОКСЕВАЗИН® гель, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ФЛЮКСУМ®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

I87.2 Венозная недостаточность (хроническая) (периферическая)

АНТИСТАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ВЕНОЛАЙФ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДЕТРАЛЕКС®, *Les Laboratoires Servier*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*
ТРОКСЕВАЗИН® гель, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ФЛЮКСУМ®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

I89 Другие неинфекционные болезни лимфатических сосудов и лимфатических узлов

ВЕНОЛАЙФ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

КЛАСС X

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (J00-J99)

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (J00-J06)

J00 Острый назофарингит

БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
ГАЛАЗОЛИН®, *WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
ЛАЗОЛВАН® РИНО, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*
ПИНОСОЛ®, *ZENTIVA a.s.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
РИНОМАРИС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
ТИЗИН® КСИЛО БИО, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J01 Острый синусит

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
ГАЛАЗОЛИН®, *WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛАЗОЛВАН® РИНО, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*
НАЗОНЕКС®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
РИНОМАРИС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ТИЗИН® КСИЛО БИО, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J02 Острый фарингит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*

БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ДОКТОР МОМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПИНОСОЛ®, *ZENTIVA a.s.*
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J03 Острый тонзиллит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

J04 Острый ларингит и трахеит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
БРОНХИКУМ® ТП, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, *KRKA d.d.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, *KRKA d.d.*
ДОКТОР МОМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J05 Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит

БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ, *NORTON HEALTHCARE Ltd.*

J06 Острые инфекции верхних отделов дыхательных путей множественной и неуточненной локализации

J06.9 Острая инфекция верхних отделов дыхательных путей неуточненная

АНВИМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНВИМАКС® капсулы, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНТИГРИППИН-АНВИ®, *АнвиЛаб ООО*
АРБИДОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
БРОНХИКУМ® ТП, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, *KRKA d.d.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, *KRKA d.d.*
ГРИППЕКС®, *UNIPHARM, Inc.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ИММУНАЛ®, *SANDOZ d.d.*
ИНФЛЮНЕТ®, *АнвиЛаб ООО*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КАГОЦЕЛ®, *НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ТИЗИН® КСИЛО БИО, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ЦИКЛОФЕРОН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

ГРИПП И ПНЕВМОНИЯ (J10-J18)

J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа

АНВИМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНВИМАКС® капсулы, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНТИГРИППИН-АНВИ®, *АнвиЛаб ООО*
АРБИДОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ГРИППЕКС®, *UNIPHARM, Inc.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ИММУНАЛ®, *SANDOZ d.d.*
ИНФЛЮНЕТ®, *АнвиЛаб ООО*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КАГОЦЕЛ®, *НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ЦИКЛОФЕРОН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АМБРОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
АРБИДОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
ЗИНФОРО®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛАЗОЛВАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛАЗОЛВАН® сироп, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

J15.7 Пневмония, вызванная Mycoplasma pneumoniae

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*

J16 Пневмония, вызванная другими инфекционными агентами, не классифицированными в других рубриках

J16.0 Пневмония, вызванная хламидиями

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*

ДРУГИЕ ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (J20-J22)

J20 Острый бронхит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АМБРОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
БРОНХИКУМ® ТП, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, *KRKA d.d.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, *KRKA d.d.*
ДОКТОР МОМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛАЗОЛВАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛАЗОЛВАН® сироп, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*

ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (J30-J39)

J30 Вазомоторный и аллергический ринит

J30.0 Вазомоторный ринит

НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*

J30.1 Аллергический ринит, вызванный пыльцой растений

ГАЛАЗОЛИН®, *WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.*
ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*
ДЕЗАЛ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ДЕЗАЛ таблетки, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ЛАЗОЛВАН® РИНО, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
ЛОРДЕСТИН, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МОНТЕЛАСТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*
НАЗОНЕКС®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
РИНОМАРИС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
РУПАФИН®, *J.URIACH & CIA S.A.*
СИНГУЛЯР®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СИНГУЛЯР® таблетки жевательные 4 мг, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ТИЗИН® АЛЕРДЖИ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ТИЗИН® КСИЛО БИО, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ФЕНКАРОЛ, *OLAINFARM AS*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

J30.3 Другие аллергические риниты (круглогодичный аллергический ринит)

ГАЛАЗОЛИН®, *WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.*
ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*
ДЕЗАЛ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ДЕЗАЛ таблетки, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
МОНТЕЛАСТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*
НАЗОНЕКС®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
РУПАФИН®, *J.URIACH & CIA S.A.*
СИНГУЛЯР®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СИНГУЛЯР® таблетки жевательные 4 мг, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ТИЗИН® АЛЕРДЖИ, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ТИЗИН® КСИЛО БИО, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*

J31 Хронический ринит, назофарингит и фарингит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ДОКТОР МОМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛАЗОЛВАН® РИНО, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ПИНОСОЛ®, *ZENTIVA a.s.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J32 Хронический синусит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
ГАЛАЗОЛИН®, *WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛАЗОЛВАН® РИНО, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
НАЗОНЕКС®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J33 Полип носа

НАЗОНЕКС®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

J35 Хронические болезни миндалин и аденоидов

ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

J35.0 Хронический тонзиллит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

J36 Перитонзиллярный абсцесс

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*

J37 Хронический ларингит и ларинготрахеит

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
БИОПАРОКС®, *Les Laboratoires Servier*
БРОНХИКУМ® ТП, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, *KRKA d.d.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, *KRKA d.d.*
ДОКТОР МОМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (J40-J47)

J42 Хронический бронхит неуточненный

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АМБРОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
АРБИДОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
БРОНХИКУМ® ТП, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*
БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, *OM PHARMA S.A.*
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, *OM PHARMA S.A.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, *KRKA d.d.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, *KRKA d.d.*
ДОКТОР МОМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛАЗОЛВАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛАЗОЛВАН® сироп, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J43 Эмфизема

АТРОВЕНТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
АТРОВЕНТ® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОДУАЛ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОДУАЛ® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

СПИРИВА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
СПИРИВА® РЕСПИМАТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
СТРИВЕРДИ® РЕСПИМАТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь

АМБРОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
АТРОВЕНТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
АТРОВЕНТ® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
БЕРОДУАЛ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОДУАЛ® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОТЕК®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОТЕК® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ, *NORTON HEALTHCARE Ltd.*
ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ДАКСАС, *TAKEDA GmbH*
ЛАЗОЛВАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛАЗОЛВАН® сироп, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
СИБРИ® БРИЗХАЛЕР®, *NOVARTIS PHARMA AG*
СПИРИВА®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
СПИРИВА® РЕСПИМАТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
СТРИВЕРДИ® РЕСПИМАТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ТЕВАКОМБ, *CIPLA Ltd.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J45 Астма

АЛЬВЕСКО®, *NYCOMED GmbH*
АМБРОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
АТРОВЕНТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
АТРОВЕНТ® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
БЕКЛОСПИР®, *Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО*
БЕРОДУАЛ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОДУАЛ® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОТЕК®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕРОТЕК® Н, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ, *NORTON HEALTHCARE Ltd.*
ЗЕНХЕЙЛ®, *ORGANON (Ireland) Ltd.*
ЛАЗОЛВАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛАЗОЛВАН® сироп, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОНТЕЛАСТ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СИНГЛОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СИНГУЛЯР®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СИНГУЛЯР® таблетки жевательные 4 мг, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
СПИРИВА® РЕСПИМАТ®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ТЕВАКОМБ, *CIPLA Ltd.*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

J47 Бронхоэктатическая болезнь

АМБРОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
АЦЦ®, *HEXAL AG*
АЦЦ® таблетки шипучие, *SANDOZ d.d.*
ЛАЗОЛВАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛАЗОЛВАН® сироп, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

ДРУГИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ БОЛЕЗНИ, ПОРАЖАЮЩИЕ ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНУЮ ТКАНЬ (J80-J84)

J80 Синдром респираторного расстройства [дистресса] у взрослого

АМБРОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*

J84 Другие интерстициальные легочные болезни

ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

ГНОЙНЫЕ И НЕКРОТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (J85-J90)

J90 Плевральный выпот

ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (J95-J99)

J95 Респираторные нарушения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках

J95.4 Синдром Мендельсона

КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

КЛАСС XI
БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ (K00-K93)

БОЛЕЗНИ ПОЛОСТИ РТА, СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ И ЧЕЛЮСТЕЙ (K00-K14)

K00 Нарушения развития и прорезывания зубов

K00.7 Синдром прорезывания зубов

ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*

K04 Болезни пульпы и периапикальных тканей (в т.ч. периодонтит)

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®, *UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

K05 Гингивит и болезни пародонта

ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®, *UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

K08 Другие изменения зубов и их опорного аппарата

K08.8 Другие уточненные изменения зубов и их опорного аппарата (в т.ч. зубная боль)

АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

K12 Стоматит и родственные поражения

ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®, *UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, *KRKA d.d.*
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, *KRKA d.d.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

БОЛЕЗНИ ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ (K20-K31)

K21 Гастроэзофагеальный рефлюкс

ЗУЛЬБЕКС®, *КРКА-РУС ООО*
НЕКСИУМ®, *ASTRAZENECA AB*
НЕКСИУМ® лиофилизат, *ASTRAZENECA AB*
НЕО-ЗЕКСТ, *SANDOZ d.d.*
НОЛЬПАЗА, *KRKA d.d.*
НОФЛЮКС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ОНТАЙМ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
УЛЬТОП®, *KRKA d.d.*
ЭМАНЕРА, *KRKA d.d.*

K21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом

ЗУЛЬБЕКС®, *КРКА-РУС ООО*
КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
МОТИЛИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
МОТИЛИУМ® суспензия, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
НЕКСИУМ®, *ASTRAZENECA AB*
НЕКСИУМ® лиофилизат, *ASTRAZENECA AB*
НЕО-ЗЕКСТ, *SANDOZ d.d.*
НОЛЬПАЗА, *KRKA d.d.*
ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
РЕННИ®, *БАЙЕР ЗАО*
УЛЬТОП®, *KRKA d.d.*
ЭМАНЕРА, *KRKA d.d.*

K25 Язва желудка

БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗУЛЬБЕКС®, *КРКА-РУС ООО*
КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*

КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
НЕКСИУМ®, *ASTRAZENECA AB*
НЕКСИУМ® лиофилизат, *ASTRAZENECA AB*
НЕО-ЗЕКСТ, *SANDOZ d.d.*
НОЛЬПАЗА, *KRKA d.d.*
НОФЛЮКС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ОНТАЙМ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
УЛЬТОП®, *KRKA d.d.*
ЭМАНЕРА, *KRKA d.d.*

K25.0 Язва желудка, осложненная кровотечением

КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
НЕКСИУМ® лиофилизат, *ASTRAZENECA AB*

K26 Язва двенадцатиперстной кишки

БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗУЛЬБЕКС®, *КРКА-РУС ООО*
КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
НЕКСИУМ®, *ASTRAZENECA AB*
НЕКСИУМ® лиофилизат, *ASTRAZENECA AB*
НЕО-ЗЕКСТ, *SANDOZ d.d.*
НОЛЬПАЗА, *KRKA d.d.*
НОФЛЮКС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ОНТАЙМ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
УЛЬТОП®, *KRKA d.d.*
ЭМАНЕРА, *KRKA d.d.*

K26.0 Язва двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением

КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
НЕКСИУМ® лиофилизат, *ASTRAZENECA AB*

K27 Пептическая язва

ЗУЛЬБЕКС®, *КРКА-РУС ООО*
КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
НЕКСИУМ®, *ASTRAZENECA AB*
НЕКСИУМ® лиофилизат, *ASTRAZENECA AB*
НЕО-ЗЕКСТ, *SANDOZ d.d.*
НОЛЬПАЗА, *KRKA d.d.*
НОФЛЮКС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ОНТАЙМ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
УЛЬТОП®, *KRKA d.d.*
ЭМАНЕРА, *KRKA d.d.*

K29 Гастрит и дуоденит

ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ГАНАТОН, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
ЗУЛЬБЕКС®, *КРКА-РУС ООО*
КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
НОФЛЮКС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*

K30 Диспепсия (нарушение пищеварения)

ГАНАТОН, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИНЕКС®, *SANDOZ d.d.*
МЕТЕОСПАЗМИЛ, *Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*
МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
МОТИЛИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
МОТИЛИУМ® суспензия, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
НЕОСМЕКТИН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ПАНЗИНОРМ® 10 000, *KRKA d.d.*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*
РЕННИ®, *БАЙЕР ЗАО*
СМЕКТА®, *IPSEN PHARMA*
УЛЬТОП®, *KRKA d.d.*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*

K31 Другие болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

K31.3 Пилороспазм, не классифицируемый в других рубриках

БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*

НЕИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНТЕРИТ И КОЛИТ (K50-K52)

K50 Болезнь Крона [регионарный энтерит]

ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*

K51 Язвенный колит

АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
СИМПОНИ®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*

K52 Другие неинфекционные гастроэнтериты и колиты

АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НЕОСМЕКТИН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ КИШЕЧНИКА (K55-K63)

K57 Дивертикулярная болезнь кишечника

АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

K58 Синдром раздраженного кишечника

ДЮСПАТАЛИН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, *АВВА РУС ОАО*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*

K59 Другие функциональные кишечные нарушения

ДИЦЕТЕЛ®, *ABBOTT HEALTHCARE SAS*

K59.0 Запор

ГУТТАЛАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГУТТАЛАКС® таблетки, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ДИНОЛАК®, *АВВА РУС ОАО*
ДУЛЬКОЛАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ДЮФАЛАК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
МЕТЕОСПАЗМИЛ, *Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*
МИКРОЛАКС®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ФОРЛАКС®, *IPSEN PHARMA*
ФОРЛАКС® для детей, *IPSEN PHARMA*

K59.1 Функциональная диарея

МЕТЕОСПАЗМИЛ, *Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*
МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
НЕОСМЕКТИН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
СМЕКТА®, *IPSEN PHARMA*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

K59.8 Другие уточненные функциональные кишечные нарушения

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*

K60 Трещина и свищ области заднего прохода и прямой кишки

ПОСТЕРИЗАН®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*
ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*
ПРОКТОСЕДИЛ®, *SANOFI INDIA Limited*

K62 Другие болезни заднего прохода и прямой кишки

K62.8 Другие уточненные болезни заднего прохода и прямой кишки (в т.ч. проктит)

ПРОКТОСЕДИЛ®, *SANOFI INDIA Limited*

K63 Другие болезни кишечника

АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ДИНОЛАК®, *АВВА РУС ОАО*
ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, *АВВА РУС ОАО*
ЛИНЕКС®, *SANDOZ d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

БОЛЕЗНИ БРЮШИНЫ (K65-K67)

K65 Перитонит

K65.0 Острый перитонит (в т.ч. абсцесс)

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

K66.0 Брюшные спайки

ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (K70-K77)

K70 Алкогольная болезнь печени

ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ЛАЕННЕК, *Клиника РАНА ООО*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

K71 Токсическое поражение печени

ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

K72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках (в т.ч. печеночная кома, печеночная энцефалопатия)

АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ДИНОЛАК®, *АВВА РУС ОАО*
ДЮФАЛАК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

K73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках

ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, *АВВА РУС ОАО*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

K74 Фиброз и цирроз печени

БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, *АВВА РУС ОАО*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

K75 Другие воспалительные болезни печени

K75.0 Абсцесс печени

ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках

ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ЛАЕННЕК, *Клиника РАНА ООО*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

БОЛЕЗНИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ, ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (K80-K87)

K80 Желчнокаменная болезнь [холелитиаз] (в т.ч. печеночная колика)

БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

K81 Холецистит

K81.0 Острый холецистит

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

K81.1 Хронический холецистит

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

K82 Другие болезни желчного пузыря

K82.8 Другие уточненные болезни желчного пузыря и пузырного протока (в т.ч. дискинезия)

БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ДИЦЕТЕЛ®, *ABBOTT HEALTHCARE SAS*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*

K83 Другие болезни желчевыводящих путей

K83.0 Холангит

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*
ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

K83.1 Закупорка желчного протока

КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
ПАНЗИНОРМ® 10 000, *KRKA d.d.*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*

K85 Острый панкреатит

КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*

K86 Другие болезни поджелудочной железы

КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*

K86.1 Другие хронические панкреатиты

КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
ПАНЗИНОРМ® 10 000, *KRKA d.d.*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*

K86.8 Другие уточненные болезни поджелудочной железы (атрофия, камни, цирроз, фиброз поджелудочной железы)

КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
ПАНЗИНОРМ® 10 000, *KRKA d.d.*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ (K90-K93)

K90 Нарушения всасывания в кишечнике

K90.3 Панкреатическая стеаторея

КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
ПАНЗИНОРМ® 10 000, *KRKA d.d.*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*

K91 Нарушения органов пищеварения после медицинских процедур, не классифицированные в других рубриках

K91.1 Синдромы оперированного желудка

КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*

K91.2 Нарушение всасывания после хирургических вмешательств, не классифицированное в других рубриках

КРЕОН® 10 000, *ABBOTT PRODUCTS GmbH*
МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
ПАНЗИНОРМ® 10 000, *KRKA d.d.*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*

K91.5 Постхолецистэктомический синдром

ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*

КЛАСС XII

БОЛЕЗНИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ (L00-L99)

БОЛЕЗНИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ (L00-L08)

L01 Импетиго

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗИНФОРО®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

L02 Абсцесс кожи, фурункул и карбункул

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗИНФОРО®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
СТЕМОКИН®, *ПЕПТОС ФАРМА ООО*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

L03 Флегмона

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗИНФОРО®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

L03.3 Флегмона пальцев кисти и стопы

БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*

L08 Другие местные инфекции кожи и подкожной клетчатки

L08.0 Пиодермия

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЗИНФОРО®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

БУЛЛЕЗНЫЕ НАРУШЕНИЯ (L10-L14)

L13 Другие буллезные изменения

ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

ДЕРМАТИТ И ЭКЗЕМА (L20-L30)

L20.8 Другие атопические дерматиты (нейродермит, экзема)

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*

ЛАЕННЕК, *Клиника РАНА ООО*
ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, *АВВА РУС ОАО*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ПОСТЕРИЗАН®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*
ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*
ПРОКТОСЕДИЛ®, *SANOFI INDIA Limited*
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
СИЛКАРЕН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
УНИДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭЛОКОМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

L21 Себорейный дерматит

НИЗОРАЛ® шампунь, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
СИЛКАРЕН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

L22 Пеленочный дерматит

БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

L23 Аллергический контактный дерматит

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
УНИДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ЭЛОКОМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

L24 Простой раздражительный [irritant] контактный дерматит

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
УНИДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ЭЛОКОМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

L28 Простой хронический лишай и почесуха

L28.0 Простой хронический лишай (ограниченный нейродермит)

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
СИЛКАРЕН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
УНИДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ЭЛОКОМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

L29 Зуд

ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*
ДЕЗАЛ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ДЕЗАЛ таблетки, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
СИЛКАРЕН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
УНИДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ЭЛОКОМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

L29.3 Аногенитальный зуд неуточненный

ПОСТЕРИЗАН®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*
ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*

L30 Другие дерматиты

L30.0 Монетовидная экзема

АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ЭЛОКОМ®, *SCHERING-PLOUGH LABO N.V.*

L30.1 Дисгидроз [помфоликс]

РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

L30.3 Инфекционный дерматит (инфекционная экзема)

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АКРИДЕРМ® ГК, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® ФОРТЕ, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*

ПАПУЛОСКВАМОЗНЫЕ НАРУШЕНИЯ (L40-L45)

L40 Псориаз

ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
СИЛКАРЕН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

L43 Лишай красный плоский

РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

КРАПИВНИЦА И ЭРИТЕМА (L50-L54)

L50 Крапивница

ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*
ДЕЗАЛ, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ДЕЗАЛ таблетки, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, *АВВА РУС ОАО*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
ЛОРДЕСТИН, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
РУПАФИН®, *J.URIACH & CIA S.A.*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФЕНКАРОЛ, *OLAINFARM AS*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

L51 Эритема многоформная

РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

L51.1 Буллезная эритема многоформная (синдром Стивенса-Джонсона)

ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

L51.2 Токсический эпидермальный некролиз [Лайелла]

ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

L52 Эритема узловатая

ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*

БОЛЕЗНИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИЗЛУЧЕНИЯ (L55-L59)

L55 Солнечный ожог

БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

L56 Другие острые изменения кожи, вызванные ультрафиолетовым излучением

L56.2 Фотоконтактный дерматит

БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*

БОЛЕЗНИ ПРИДАТКОВ КОЖИ (L60-L75)

L64 Андрогенная алопеция

ЭРИКА-35, *FAMY CARE Limited*

L68 Гипертрихоз

L68.0 Гирсутизм

ЭРИКА-35, *FAMY CARE Limited*

L70 Угри

АЗЕЛИК®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АКНЕКУТАН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
ДАЛАЦИН® гель для наружного применения, *PHARMACIA & UPJOHN COMPANY*
ДЖЕС®, *BAYER PHARMA AG*
ДЖЕС® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*
СИЛУЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
СКИНОРЕН, *INTENDIS GmbH*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ЭРИКА-35, *FAMY CARE Limited*
ЯРИНА® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*

L71 Розацеа

АЗЕЛИК®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
СКИНОРЕН, *INTENDIS GmbH*

L73 Другие болезни волосяных фолликулов

L73.2 Гидраденит гнойный

БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*

L73.8 Другие уточненные болезни фолликулов (сикоз бороды)

БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*

L73.9 Болезнь волосяных фолликулов неуточненная

БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
КЛАЦИД® для инфузий, *ABBOTT FRANCE*
КЛАЦИД® таблетки, *ABBOTT SRL*
КЛАЦИД® СР, *ABBOTT LABORATORIES Limited*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ КОЖИ И ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ (L80-L99)

L81 Нарушения пигментации

СКИНОРЕН, *INTENDIS GmbH*

L85 Другие эпидермальные утолщения

L85.0 Приобретенный ихтиоз

РЕДЕРМ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*

L89 Декубитальная язва (пролежень)

БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

L91 Гипертрофические изменения кожи

ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

L91.0 Келоидный рубец

ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

L94 Другие локализованные изменения соединительной ткани

L94.0 Локальная склеродермия

ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

КЛАСС XIII
БОЛЕЗНИ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (M00-M99)

АРТРОПАТИИ (M00-M25)

M00 Пиогенный артрит

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

M02 Реактивные артропатии

M02.3 Болезнь Рейтера

КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*

M05 Серопозитивный ревматоидный артрит

АКТЕМРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АМЕЛОТЕКС® таблетки, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
ДИСКУС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
МАБТЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
МОВАЛИС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® раствор для в/м введения, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® суспензия для приема внутрь, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
СИМПОНИ®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ЭЛАФРА, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ЯКВИНУС, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

M07 Псориатические и энтеропатические артропатии

ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
СИМПОНИ®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*

M08 Юношеский [ювенильный] артрит

АКТЕМРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
МОВАЛИС® суспензия для приема внутрь, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*

M10 Подагра

КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

M15 Полиартроз

АДГЕЛОН®, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*
АЛФЛУТОП, *S.C. BIOTEHNOS S.A.*
АМЕЛОТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АМЕЛОТЕКС® таблетки, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АРТРА®, *UNIPHARM, Inc.*
АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
ДИАФЛЕКС РОМФАРМ, *S.C. ROMPHARM Company S.R.L.*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
ДИСКУС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
МОВАЛИС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® раствор для в/м введения, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® суспензия для приема внутрь, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МУКОСАТ®, *ГИКиМП ФГУ*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ТЕРАФЛЕКС®, *SAGMEL, Inc.*
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ХОНДРОГАРД®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*
ЦЕЛЬ® Т, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

M16 Коксартроз [артроз тазобедренного сустава]

АДГЕЛОН®, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*
АЛФЛУТОП, *S.C. BIOTEHNOS S.A.*
БИВАЛОС®, *Les Laboratoires Servier*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*

M17 Гонартроз [артроз коленного сустава]

АДГЕЛОН®, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*
АЛФЛУТОП, *S.C. BIOTEHNOS S.A.*
БИВАЛОС®, *Les Laboratoires Servier*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
ЦЕЛЬ® Т, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

M25 Другие поражения суставов, не классифицированные в других рубриках

M25.5 Боль в суставе

АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
АМЕЛОТЕКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АМЕЛОТЕКС® таблетки, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
МОВАЛИС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® раствор для в/м введения, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® суспензия для приема внутрь, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

СИСТЕМНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (M30-M36)

M31 Другие некротизирующие васкулопатии

M31.3 Гранулематоз Вегенера

МАБТЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*

M34 Системный склероз

МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ТРАКЛИР®, *ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.*

ДОРСОПАТИИ (M40-M54)

M42 Остеохондроз позвоночника

АЛФЛУТОП, *S.C. BIOTEHNOS S.A.*
АРТРА®, *UNIPHARM, Inc.*
ДИСКУС КОМПОЗИТУМ, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МУКОСАТ®, *ГИКиМП ФГУ*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ТЕРАФЛЕКС®, *SAGMEL, Inc.*
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*

ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ХОНДРОГАРД®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

M43.6 Кривошея

АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

M45 Анкилозирующий спондилит

АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АМЕЛОТЕКС® таблетки, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
МОВАЛИС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® раствор для в/м введения, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
МОВАЛИС® суспензия для приема внутрь, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
РЕМИКЕЙД®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
СИМПОНИ®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ХУМИРА®, *ЭббВи ООО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

M47 Спондилез

АЛФЛУТОП, *S.C. BIOTEHNOS S.A.*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЦЕЛЬ® Т, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

M54.1 Радикулопатия

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*
НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

M54.3 Ишиас

АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

M54.4 Люмбаго с ишиасом

АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

БОЛЕЗНИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (M60-M79)

M60 Миозит

АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*

M65 Синовиты и теносиновиты

АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ТРАУМЕЛЬ® С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

M67 Другие поражения синовиальных оболочек и сухожилий

M67.1 Другая контрактура сухожилия

ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

M70 Болезни мягких тканей, связанные с нагрузкой, перегрузкой и давлением

АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ТРАУМЕЛЬ® С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

M71 Другие бурсопатии

АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ТРАУМЕЛЬ® С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

M75 Поражение плеча

M75.0 Адгезивный капсулит плеча

АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
ТРАУМЕЛЬ® С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ЦЕЛЬ® Т, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

M77 Другие энтезопатии (эпикондилит)

ТРАУМЕЛЬ® С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*

M79 Другие болезни мягких тканей, не классифицированные в других рубриках

M79.0 Ревматизм неуточненный

АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

M79.1 Миалгия

АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

M79.2 Невралгия и неврит неуточненные

АКСАМОН®, *ПИК-ФАРМА ООО*
АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
НЕЙРОМИДИН®, *OLAINFARM AS*

НЕЙРОМИДИН® таблетки, *OLAINFARM AS*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

M79.7 Фибромиалгия

АЛЬГЕРИКА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ЛИРИКА®, *PFIZER Inc.*
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*

ОСТЕОПАТИИ И ХОНДРОПАТИИ (M80-M94)

M80 Остеопороз с патологическим переломом

БИВАЛОС®, *Les Laboratoires Servier*
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, *GEDEON RICHTER Plc.*
ОСТЕРЕПАР®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

M81 Остеопороз без патологического перелома

M81.0 Постменопаузный остеопороз

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
АНЖЕЛИК®, *BAYER PHARMA AG*
БИВАЛОС®, *Les Laboratoires Servier*
КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*
ЛЕДИБОН®, *ZENTIVA k.s.*
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, *GEDEON RICHTER Plc.*
ОСТЕРЕПАР®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ФОРСТЕО®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*

M81.1 Остеопороз после удаления яичников

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
АНЖЕЛИК®, *BAYER PHARMA AG*
БИВАЛОС®, *Les Laboratoires Servier*
КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*
ЛЕДИБОН®, *ZENTIVA k.s.*
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, *GEDEON RICHTER Plc.*
ОСТЕРЕПАР®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ФОРСТЕО®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*

M81.2 Остеопороз, вызванный обездвиженностью

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*

M81.4 Лекарственный остеопороз

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д, *GEDEON RICHTER Plc.*
ФОРСТЕО®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*

M81.8 Другие остеопорозы (старческий остеопроз)

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*

M82 Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, *SAGMEL, Inc.*
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД, *NYCOMED PHARMA AS*
ФОРСТЕО®, *ELI LILLY VOSTOK S.A.*

M83 Остеомаляция у взрослых

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*
АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*

M86 Остеомиелит

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

M90 Остеопатии при болезнях, классифицированных в других рубриках

АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

КЛАСС XIV
БОЛЕЗНИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ (N00-N99)

ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ (N00-N08)

N00 Острый нефритический синдром (острый гломерулонефрит)

БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

N03 Хронический нефритический синдром (хронический гломерулонефрит)

БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*

N04 Нефротический синдром

БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

N08 Гломерулярные поражения при болезнях, классифицированных в других рубриках

ДИЛАПРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

N08.3 Гломерулярные поражения при сахарном диабете

АПРОВЕЛЬ®, *SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC*
ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ДИЛАПРЕЛ®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ДИРОТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАПОТЕН®, *BRISTOL-MYERS SQUIBB Company*
ЛОЗАП®, *ZENTIVA a.s.*
ЛОРИСТА®, *КРКА-РУС ООО*
НОЛИПРЕЛ® А, *Les Laboratoires Servier*
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ, *Les Laboratoires Servier*
ХАРТИЛ®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК (N10-N16)

N10 Острый тубулоинстерстициальный нефрит (острый пиелонефрит)

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФИТОЛИЗИН®, *HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

N11 Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (хронический пиелонефрит)

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФИТОЛИЗИН®, *HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (N17-N19)

N18 Хроническая почечная недостаточность

БРИТОМАР, *Laboratorios NOVAG S.A.*
ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ДИУВЕР, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
МИРЦЕРА®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
РЕНАГЕЛЬ®, *GENZYME EUROPE B.V.*
ТРИГРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ХОФИТОЛ, *Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ (N20-N23)

N20 Камни почки и мочеточника

ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
РОВАТИНЕКС, *ROWA PHARMACEUTIKALS Ltd.*
ФИТОЛИЗИН®, *HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.*

N21 Камни нижних отделов мочевых путей

ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
РОВАТИНЕКС, *ROWA PHARMACEUTIKALS Ltd.*
ФИТОЛИЗИН®, *HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.*

N23 Почечная колика неуточненная

БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ ПОЧКИ И МОЧЕТОЧНИКА (N25-N29)

N25 Нарушения, развивающиеся в результате дисфункции почечных канальцев

N25.0 Почечная остеодистрофия

АЛЬФА Д3-ТЕВА®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
РЕНАГЕЛЬ®, *GENZYME EUROPE B.V.*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ (N30-N39)

N30 Цистит

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФИТОЛИЗИН®, *HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

N31 Нервно-мышечная дисфункция мочевого пузыря, не классифицированная в других рубриках

УРОТОЛ, *ZENTIVA k.s.*

N34 Уретрит и уретральный синдром

АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФИТОЛИЗИН®, *HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

N35 Стриктура уретры

ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

N39 Другие болезни мочевыделительной системы

N39.3 Непроизвольное мочеиспускание

УРОТОЛ, *ZENTIVA k.s.*

БОЛЕЗНИ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (N40-N51)

N40 Гиперплазия предстательной железы

ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПЕНЕСТЕР®, *ZENTIVA k.s.*
ФОКУСИН®, *ZENTIVA k.s.*
ЦЕРНИЛТОН®, *Граминэкс-фарма Группа компаний ООО*
ЦЕРНИЛТОН® ФОРТЕ, *Граминэкс-фарма Группа компаний ООО*

N41 Воспалительные болезни предстательной железы

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ИМУНОРИКС, *POLICHEM S.A.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ЦЕДЕКС®, *МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО*
ЦЕРНИЛТОН®, *Граминэкс-фарма Группа компаний ООО*
ЦЕРНИЛТОН® ФОРТЕ, *Граминэкс-фарма Группа компаний ООО*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

N48 Другие болезни полового члена

ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

N48.4 Импотенция органического происхождения

ВИАГРА®, *PFIZER PGM*
ВИЗАРСИН®, *KRKA d.d.*
ДИНАМИКО, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ЛЕВИТРА® ОДТ, *BAYER PHARMA AG*
ТАКСИЕР®, *ZENTIVA a.s.*
ТОРНЕТИС®, *SANDOZ d.d.*

БОЛЕЗНИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (N60-N64)

N64 Другие болезни молочной железы

N64.0 Трещина и свищ соска

БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЖЕНСКИХ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ (N70-N77)

N70 Сальпингит и оофорит

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

N71 Воспалительная болезнь матки, кроме шейки матки (в т.ч. эндометрит, миометрит, метрит, пиометра, абсцесс матки)

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

N72 Воспалительная болезнь шейки матки (в т.ч. цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит)

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
СУМАМЕД®, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

N73 Другие воспалительные болезни женских тазовых органов

N73.0 Острый параметрит и тазовый целлюлит

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
СУМАМЕД® для инфузий, *PLIVA HRVATSKA d.o.o.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БЕТАДИН® суппозитории, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ВАГИНОРМ-С®, *POLICHEM S.A.*
ДАЛАЦИН®, *PHARMACIA & UPJOHN COMPANY*
ДАЛАЦИН® крем вагинальный, *PHARMACIA & UPJOHN COMPANY*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

НЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ (N80-N98)

N80 Эндометриоз

ВИЗАННА, *BAYER PHARMA AG*
ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

N85 Другие невоспалительные болезни матки, за исключением шейки матки

N85.0 Железистая гиперплазия эндометрия

МИРЕНА®, *BAYER OY*

N85.6 Внутриматочные синехии

ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

N86 Эрозия и эктропион шейки матки

ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

N87 Дисплазия шейки матки

ИЗОПРИНОЗИН, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*

N91 Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

N92 Обильные, частые и нерегулярные менструации

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
МИРЕНА®, *BAYER OY*

N93 Другие аномальные кровотечения из матки и влагалища

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

N94 Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом

N94.3 Синдром предменструального напряжения

ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ДЖЕС®, *BAYER PHARMA AG*
ДЖЕС® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*
ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

N94.4 Первичная дисменорея

АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

N94.5 Вторичная дисменорея

АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*

НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*

СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*

ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

N95 Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде

N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщин

АНЖЕЛИК®, *BAYER PHARMA AG*

ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

ЛЕДИБОН®, *ZENTIVA k.s.*

ОВИПОЛ КЛИО®, *ФАРМАПРИМ ООО*

ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

ЭСТРОКАД®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*

N95.2 Постменопаузный атрофический вагинит

ОВИПОЛ КЛИО®, *ФАРМАПРИМ ООО*

ЭСТРОКАД®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*

N95.3 Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой

АНЖЕЛИК®, *BAYER PHARMA AG*

ГРАНДАКСИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

ЛЕДИБОН®, *ZENTIVA k.s.*

ОВИПОЛ КЛИО®, *ФАРМАПРИМ ООО*

ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

ЭСТРОКАД®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*

N96 Привычный выкидыш

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

N97 Женское бесплодие

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

N99.4 Послеоперационные спайки в малом тазу

ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

КЛАСС XV
БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ И ПОСЛЕРОДОВОЙ ПЕРИОД (O00-O99)

БЕРЕМЕННОСТЬ С АБОРТИВНЫМ ИСХОДОМ (O00-O08)

O08 Осложнения, вызванные абортом, внематочной и молярной беременностью

O08.0 Инфекции половых путей и тазовых органов, вызванные абортом, внематочной и молярной беременностью

АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*

ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*

ДРУГИЕ БОЛЕЗНИ МАТЕРИ, СВЯЗАННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ (O20-O29)

O20 Кровотечения в ранние сроки беременности

O20.0 Угрожающий аборт

ДЮФАСТОН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*

O21 Чрезмерная рвота беременных

ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*

O22 Варикозные осложнения во время беременности

ТРОКСЕВАЗИН®, *BALKANPHARMA-RAZGRAD AD*

ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*

O24 Сахарный диабет при беременности

РИНСУЛИН® НПХ, *ГЕРОФАРМ-Био ОАО*

РИНСУЛИН® Р, *ГЕРОФАРМ-Био ОАО*

O25 Недостаточность питания при беременности

ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*

КАЛЬЦЕМИН, *SAGMEL, Inc.*

КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ, *SANDOZ d.d.*

ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, *BAYER CONSUMER CARE AG*

O26.6 Поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде

ГЕПТРАЛ®, *ABBOTT SRL*

ГЕПТРАЛ® таблетки, *ABBOTT SrL*

ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО С ПОСЛЕРОДОВЫМ ПЕРИОДОМ (O85-O92)

O85 Послеродовый сепсис

РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*

ДРУГИЕ АКУШЕРСКИЕ СОСТОЯНИЯ, НЕ КЛАССИФИЦИРУЕМЫЕ В ДРУГИХ РУБРИКАХ (O95-O99)

O99 Другие болезни матери, классифицируемые в других рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовый период

O99.0 Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовый период

ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*

МАЛЬТОФЕР®, *VIFOR (International) Inc.*

МАЛЬТОФЕР® ФОЛ, *VIFOR (International) Inc.*

СОРБИФЕР ДУРУЛЕС, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

ФОЛАЦИН, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*

ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, *BAYER CONSUMER CARE AG*

O99.2 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, осложняющие беременность, деторождение и послеродовый период

ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ, *UNIPHARM, Inc.*

ЙОДБАЛАНС®, *MERCK KGaA*

ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ, *BAYER CONSUMER CARE AG*

O99.6 Болезни органов пищеварения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовый период

РЕННИ®, *БАЙЕР ЗАО*

КЛАСС XVI
ОТДЕЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (P00-P96)

РОДОВАЯ ТРАВМА (P10-P15)

P10 Разрыв внутричерепных тканей и кровоизлияние вследствие родовой травмы

КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

P11 Другие родовые травмы центральной нервной системы

P11.5 Повреждение позвоночника и спинного мозга при родовой травме

КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

P14 Родовая травма периферической нервной системы

КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ, СПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА (P35-P39)

P36 Бактериальный сепсис новорожденного

РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*

P38 Омфалит новорожденного с небольшим кровотечением или без него

БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО (P50-P61)

P52 Внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного

КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

P61 Другие перинатальные гематологические нарушения

P61.3 Анемия недоношенных

МАЛЬТОФЕР®, *VIFOR (International) Inc.*

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (P90-P96)

P91 Другие нарушения церебрального статуса новорожденного

P91.0 Ишемия мозга

КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*

КЛАСС XVII
ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ [ПОРОКИ РАЗВИТИЯ], ДЕФОРМАЦИИ И ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ (Q00-Q99)

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ [ПОРОКИ РАЗВИТИЯ] СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ (Q20-Q28)

Q21 Врожденные аномалии [пороки развития] сердечной перегородки

Q21.8 Другие врожденные аномалии сердечной перегородки (синдром Эйзенменгера)

ТРАКЛИР®, *ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.*

КЛАСС XVIII
СИМПТОМЫ, ПРИЗНАКИ И ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ, ВЫЯВЛЕННЫЕ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ, НЕ КЛАССИФИЦИРОВАННЫЕ В ДРУГИХ РУБРИКАХ (R00-R99)

СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К СИСТЕМЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДЫХАНИЯ (R00-R09)

R00.0 Тахикардия неуточненная

МАГНЕ B6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ B6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
ЭГИЛОК®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЭГИЛОК® С, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

R05 Кашель

АМБРОГЕКСАЛ®, *HEXAL AG*
БРОНХИКУМ® ТП, *A.NATTERMANN and Cie. GmbH*
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, *KRKA d.d.*
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, *KRKA d.d.*
ДОКТОР МОМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ЛАЗОЛВАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЛАЗОЛВАН® сироп, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ЭЛАДОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ЭРЕСПАЛ®, *Les Laboratoires Servier*
ЭРЕСПАЛ® сироп, *Les Laboratoires Servier*

R07 Боль в горле и груди

ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*

R07.2 Боль в области сердца

АДАПТОЛ, *OLAINFARM AS*

СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К СИСТЕМЕ ПИЩЕВАРЕНИЯ И БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ (R10-R19)

R10 Боли в области живота и таза

R10.1 Боли, локализованные в верхней части живота

ГАНАТОН, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
МОТИЛИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
МОТИЛИУМ® суспензия, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
РЕННИ®, *БАЙЕР ЗАО*

R10.4 Другие и неуточненные боли в области живота (колика)

БОБОТИК®, *MEDANA PHARMA S.A.*
БУСКОПАН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ДИЦЕТЕЛ®, *ABBOTT HEALTHCARE SAS*
ДЮСПАТАЛИН®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
МАГНЕ B6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ B6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
МЕТЕОСПАЗМИЛ, *Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*

R11 Тошнота и рвота

ГАНАТОН, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
МОТИЛИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
МОТИЛИУМ® суспензия, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ЭМЕНД®, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*
ЭМЕНД® В/В, *MERCK SHARP & DOHME B.V.*

R12 Изжога

ГАНАТОН, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
МОТИЛИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
МОТИЛИУМ® суспензия, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
НЕОСМЕКТИН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
РЕННИ®, *БАЙЕР ЗАО*
СМЕКТА®, *IPSEN PHARMA*

R14 Метеоризм и родственные состояния (в т.ч. вздутие живота, отрыжка)

БОБОТИК®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ГАНАТОН, *ABBOTT GmbH & Co. KG*
МЕТЕОСПАЗМИЛ, *Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*
МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
МОТИЛИУМ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
МОТИЛИУМ® суспензия, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
НЕОСМЕКТИН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*
РЕННИ®, *БАЙЕР ЗАО*
САБ® СИМПЛЕКС, *PFIZER Inc.*
СМЕКТА®, *IPSEN PHARMA*

R19 Другие симптомы и признаки, относящиеся к системе пищеварения и брюшной полости

R19.6 Неприятный запах изо рта

ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*

СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К НЕРВНОЙ И КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМАМ (R25-R29)

R25 Аномальные непроизвольные движения

R25.2 Судорога и спазм

ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™, *SANOFI-AVENTIS France*
КомплигамВ®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
МАГНЕ B6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ B6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕРОТ®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИДОКАЛМ®, *ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО*
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
МИЛЬГАММА®, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ, *WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG*

R29 Другие симптомы и признаки, относящиеся к нервной и костно-мышечной системам

R29.0 Тетания

АКВАДЕТРИМ®, *MEDANA PHARMA S.A.*

СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К МОЧЕВОЙ СИСТЕМЕ (R30-R39)

R30.1 Тенезмы мочевого пузыря

ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*

R32 Недержание мочи

УРОТОЛ, *ZENTIVA k.s.*

R35 Полиурия (никтурия)

УРОТОЛ, *ZENTIVA k.s.*

СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ, ВОСПРИЯТИЮ, ЭМОЦИОНАЛЬНОМУ СОСТОЯНИЮ И ПОВЕДЕНИЮ (R40-R46)

R42 Головокружение и нарушение устойчивости

R45.0 Нервозность

МАГНЕ B6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ B6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
ПЕРСЕН®, *SANDOZ d.d.*

R45.1 Беспокойство и возбуждение

ПЕРСЕН®, *SANDOZ d.d.*

R45.4 Раздражительность и озлобление

МАГНЕ B6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ B6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
ПЕРСЕН®, *SANDOZ d.d.*

ОБЩИЕ СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ (R50-R79)

R50 Лихорадка неясного происхождения

АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
АНВИМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНВИМАКС® капсулы, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АНТИГРИППИН-АНВИ®, *АнвиЛаб ООО*
ГРИППЕКС®, *UNIPHARM, Inc.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*

R51 Головная боль

АЛЬКА-ПРИМ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
НО-ШПА®, *CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
СЕРМИОН®, *PFIZER Inc.*
СЕРМИОН® таблетки, *PFIZER ITALIA S.r.L.*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

R52 Боль, не классифицированная в других рубриках

R52.0 Острая боль

АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АМЕЛОТЕКС® таблетки, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
КАТАДОЛОН®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

R52.2 Другая постоянная боль (хроническая)

АЛЬГЕРИКА, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АМЕЛОТЕКС® таблетки, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
АЭРТАЛ®, *ALMIRALL S.A.*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
КАТАДОЛОН®, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ, *TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
КСЕФОКАМ, *NYCOMED AUSTRIA GmbH*
ЛИРИКА®, *PFIZER Inc.*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЙЗИЛАТ, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР, *GEDEON RICHTER Plc.*
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС, *BALKANPHARMA-DUPNITSA AD*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ЦЕЛЕБРЕКС®, *PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH*

R53 Недомогание и утомляемость

КОГИТУМ, *АВЕНТИС ФАРМА ЗАО*
МАГНЕ B6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ B6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
НООПЕПТ®, *ОТИСИФАРМ ОАО*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*

R63 Симптомы и признаки, связанные с приемом пищи и жидкости

R63.0 Анорексия

ГАНАТОН, *ABBOTT GmbH & Co. KG*

КЛАСС XIX
ТРАВМЫ, ОТРАВЛЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ДРУГИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНЕШНИХ ПРИЧИН (S00-T98)

ТРАВМЫ ГОЛОВЫ (S00-S09)

S05 Травма глаза и глазницы

АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*

S06 Внутричерепная травма

БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
ЦЕРАКСОН®, *FERRER INTERNACIONAL S.A.*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

ТРАВМЫ НЕУТОЧНЕННОЙ ЧАСТИ ТУЛОВИЩА, КОНЕЧНОСТЕЙ ИЛИ ОБЛАСТИ ТЕЛА (T08-T14)

T14 Травмы неуточненной локализации

T14.0 Поверхностная травма неуточненной области тела (в т.ч. ссадина, кровоподтек, ушиб, гематома, укус неядовитого насекомого)

БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ВЕНОЛАЙФ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
ЛАВЕНУМ®, *ПОЛЛО ООО*
ЛОМИЛАН®, *SANDOZ d.d.*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ТРОКСЕВАЗИН® гель, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*

T14.1 Открытая рана неуточненной области тела

БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ЛОНГИДАЗА®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ЛОНГИДАЗА® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

T14.3 Вывих, растяжение и перенапряжение капсульно-связочного аппарата сустава неуточненной области тела

АЭРТАЛ® крем, *ALMIRALL S.A.*
БЫСТРУМГЕЛЬ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ВЕНОЛАЙФ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ДИМЕКСИД, *БИОФАРМАКС ООО*
ИБУКЛИН®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ИБУФЕН®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ИНДОВАЗИН®, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
КЕТОНАЛ® гель, *LEK d.d.*
КЕТОНАЛ® крем, *LEK d.d.*
ЛАВЕНУМ®, *ПОЛЛО ООО*
НАЙЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
НАЛГЕЗИН, *KRKA d.d.*
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ПАНОКСЕН, *ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.*
ТРАУМЕЛЬ® С, *BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH*
ТРОКСЕВАЗИН® гель, *BALKANPHARMA-TROYAN AD*
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ФИНАЛГОН®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ФЛАМАКС®, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, *ФармФирма СОТЕКС ЗАО*

ТЕРМИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ ОЖОГИ ГЛАЗ И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ (T26-T28)

T26 Термические и химические ожоги, ограниченные областью глаза и его придаточного аппарата

АДГЕЛОН® капли, *ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО*

ТЕРМИЧЕСКИЕ И ХИМИЧЕСКИЕ ОЖОГИ МНОЖЕСТВЕННОЙ И НЕУТОЧНЕННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ (T29-T32)

T30 Термические и химические ожоги неуточненной локализации

БЕПАНТЕН®, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

ОТРАВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕДИКАМЕНТАМИ И БИОЛОГИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ (T36-T50)

ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

T43 Отравление психотропными средствами, не классифицированное в других рубриках

МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*

T46 Отравление препаратами, действующими преимущественно на сердечно-сосудистую систему

T46.0 Отравление сердечными гликозидами и препаратами аналогичного действия

ПАНАНГИН, *GEDEON RICHTER Plc.*

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ, ПРЕИМУЩЕСТВЕННО НЕМЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ (T51-T65)

T51 Токсическое действие алкоголя

ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

T55 Токсическое действие мыл и детергентов

САБ® СИМПЛЕКС, *PFIZER Inc.*

T56 Токсическое действие металлов

ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

T57 Токсическое действие других неорганических веществ

T57.1 Токсическое действие фосфора и его соединений

АКИНЕТОН®, *DESMA GmbH*

T65 Токсическое действие других и неуточненных веществ

T65.2 Токсическое действие табака и никотина

АКИНЕТОН®, *DESMA GmbH*

ДРУГИЕ И НЕУТОЧНЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВНЕШНИХ ПРИЧИН (T66-T78)

T66 Неуточненные эффекты излучения (лучевая болезнь)

ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н,
A.NATTERMANN and Cie. GmbH

T70 Воздействие атмосферного давления и давления воды

ДИАКАРБ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*

T75.3 Укачивание при движении

АНВИФЕН®, *АнвиЛаб ООО*
НООФЕН®, *OLAINFARM AS*

T78 Неблагоприятные эффекты, не классифицированные в других рубриках

T78.3 Ангионевротический отек (отек Квинке)

ГИСТАФЕН®, *OLAINFARM AS*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
СУПРАСТИНЕКС®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФЕНКАРОЛ, *OLAINFARM AS*
ФЕНКАРОЛ таблетки, *OLAINFARM AS*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

НЕКОТОРЫЕ РАННИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАВМ (T79)

T79 Некоторые ранние осложнения травм, не классифицированные в других рубриках

T79.3 Посттравматическая раневая инфекция, не классифицированная в других рубриках

АВЕЛОКС®, *BAYER PHARMA AG*
АРЛЕТ®, *СИНТЕЗ ОАО*
БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
БЕПАНТЕН® ПЛЮС, *БАЙЕР ЗАО*
БЕТАДИН® мазь, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ЗИНФОРО®, *ASTRAZENECA UK Ltd.*
ИНВАНЗ®, *Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret*
ЛЕВОЛЕТ® Р, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории,
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
РОНКОЛЕЙКИН®, *СТРАТЕГИЯ ООО*
ТАВАНИК®, *SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH*
ФРОМИЛИД® УНО, *KRKA d.d.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ФУРАСОЛ, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ, НЕ КЛАССИФИЦИРОВАННЫЕ В ДРУГИХ РУБРИКАХ (T80-T88)

T80 Осложнения, связанные с инфузией, трансфузией и лечебной инъекцией

T80.6 Другие сывороточные реакции

СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*

T85 Осложнения, связанные с другими внутренними протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами

T85.7 Инфекция и воспалительная реакция, обусловленные другими внутренними протезными устройствами, имплантатами и трансплантатами

ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®,
UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories

T88 Другие осложнения хирургических и терапевтических вмешательств, не классифицированные в других рубриках

НЕОТОН, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*

T88.7 Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты неуточненная

ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
СУПРАСТИН®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

ПОСЛЕДСТВИЯ ТРАВМ, ОТРАВЛЕНИЙ И ДРУГИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ВНЕШНИХ ПРИЧИН (T90-T98)

T90 Последствия травм головы

БАКЛОСАН®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, *KRKA d.d.*
БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, *KRKA d.d.*
ВЕСТИБО, *ACTAVIS GROUP hf.*
КАВИНТОН®, *GEDEON RICHTER Plc.*
КАВИНТОН® ФОРТЕ, *GEDEON RICHTER Plc.*
КОРТЕКСИН®, *ГЕРОФАРМ ООО*
МЕКСИДОЛ®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
НООПЕПТ®, *ОТИСИФАРМ ОАО*
ЦЕРАКСОН®, *FERRER INTERNACIONAL S.A.*
ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, *EVER Neuro Pharma GmbH*

КЛАСС XX
ВНЕШНИЕ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ (V01-Y98)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, МЕДИКАМЕНТЫ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ПРИЧИНОЙ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ (Y40-Y59)

Y45 Аналгезирующие, жаропонижающие и противовоспалительные средства

КВАМАТЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
НЕКСИУМ®, *ASTRAZENECA AB*
НЕКСИУМ® лиофилизат, *ASTRAZENECA AB*
НЕО-ЗЕКСТ, *SANDOZ d.d.*
НОЛЬПАЗА, *KRKA d.d.*
ОМЕЗ®, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, *ZENTIVA k.s.*
УЛЬТОП®, *KRKA d.d.*
ЭМАНЕРА, *KRKA d.d.*

Y49 Психотропные средства, не классифицированные в других рубриках

АКИНЕТОН®, *DESMA GmbH*
АКИНЕТОН® таблетки, *DESMA GmbH*

ХИРУРГИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ КАК ПРИЧИНА АНОРМАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ПОЗДНЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТА БЕЗ УПОМИНАНИЯ О СЛУЧАЙНОМ НАНЕСЕНИИ ЕМУ ВРЕДА ВО ВРЕМЯ ИХ ВЫПОЛНЕНИЯ (Y83-Y84)

Y84 Другие медицинские процедуры как причина анормальной реакции или позднего осложнения у пациента без упоминания о случайном нанесении ему вреда во время их выполнения

Y84.2 Радиологическая процедура и лучевая терапия

ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории,
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО

КЛАСС XXI
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОБРАЩЕНИЯ В УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ (Z00-Z99)

ОБРАЩЕНИЯ В УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ОСМОТРА И ОБСЛЕДОВАНИЯ (Z00-Z13)

Z03 Медицинское наблюдение и оценка при подозрении на заболевание или патологическое состояние

ВЕРОШПИРОН, *GEDEON RICHTER Plc.*
ОВИПОЛ КЛИО®, *ФАРМАПРИМ ООО*
ЭСТРОКАД®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*
ЭУТИРОКС®, *MERCK KGaA*

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ, СВЯЗАННАЯ С ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ (Z20-Z29)

Z25 Необходимость иммунизации против одной из других вирусных болезней

Z25.1 Необходимость иммунизации против гриппа

ГРИППОЛ® ПЛЮС, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*

Z29 Необходимость других профилактических мер

Z29.2 Другой вид профилактической химиотерапии (введение антибиотиков с профилактической целью)

АЛЬФА НОРМИКС®, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
БАНЕОЦИН®, *SANDOZ GmbH*
БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
БЕТАДИН® суппозитории, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
НОЛИЦИН®, *KRKA d.d.*
ТРИХОПОЛ®, *Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.*
ФУРАМАГ®, *OLAINFARM AS*
ЦИПРОЛЕТ® А, *DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.*

Z29.8 Другие уточненные профилактические меры

АРБИДОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
АЦИПОЛ®, *ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО*
ВАЛВИР, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ВАЛЦИКОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ВАЛЬЦИТ®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
ГЛУТОКСИМ®, *ФАРМА ВАМ ЗАО*
ДИФЛЮКАН®, *PFIZER PGM*
ИММУНАЛ®, *SANDOZ d.d.*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, *НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО*
ПОЛИСОРБ МП, *ПОЛИСОРБ ЗАО*
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, *АВВА РУС ОАО*
ЦИКЛОФЕРОН®, *ПОЛИСАН НТФФ ООО*
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, *ТНК СИЛМА ООО*

ОБРАЩЕНИЯ В УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СВЯЗИ С ОБСТОЯТЕЛЬСТВАМИ, ОТНОСЯЩИМИСЯ К РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ (Z30-Z39)

Z30 Наблюдение за применением противозачаточных средств

Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции

БЕЛАРА®, *GEDEON RICHTER Plc.*
БОНАДЭ®, *ZENTIVA k.s.*
ГЕСТАРЕЛЛА®, *ZENTIVA k.s.*
ДЖЕС®, *BAYER PHARMA AG*
ДЖЕС® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*
ДИМИА®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЗОЭЛИ®, *N.V. ORGANON*
ИМПЛАНОН НКСТ®, *N.V. ORGANON*
КЛАЙРА®, *BAYER PHARMA AG*
ЛАКТИНЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИНДИНЕТ 20, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЛИНДИНЕТ 30, *GEDEON RICHTER Plc.*
МИДИАНА®, *GEDEON RICHTER Plc.*
НоваРинг®, *N.V. ORGANON*
СИЛУЕТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЭРИКА-35, *FAMY CARE Limited*
ЭСКАПЕЛ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ЯРИНА®, *BAYER PHARMA AG*
ЯРИНА® ПЛЮС, *BAYER PHARMA AG*

Z30.1 Введение (внутриматочного) противозачаточного средства

МИРЕНА®, *BAYER OY*

ОБРАЩЕНИЯ В УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СВЯЗИ С НЕОБХОДИМОСТЬЮ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОЦЕДУР И ПОЛУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (Z40-Z54)

Z51 Другие виды медицинской помощи

Z51.4 Подготовительные процедуры для последующего лечения или обследования, не классифицированные в других рубриках

БЕРОТЕК®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
БЕТАДИН® раствор, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
БОБОТИК®, *MEDANA PHARMA S.A.*
ГАЛИДОР®, *EGIS PHARMACEUTICALS Plc*
ГЕКСОРАЛ®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
ДИЦЕТЕЛ®, *ABBOTT HEALTHCARE SAS*
ДУЛЬКОЛАКС®, *BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH*
ДЮФАЛАК®, *ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.*
ИМУДОН®, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
ИРС® 19, *ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО*
МЕТЕОСПАЗМИЛ, *Laboratoires MAYOLY-SPINDLER*
МИКРАЗИМ®, *АВВА РУС ОАО*
МИКРОЛАКС®, *ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО*
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, *MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH*
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, *KRKA d.d.*
РИНОМАРИС, *JADRAN Galenski Laboratorij d.d.*
САБ® СИМПЛЕКС, *PFIZER Inc.*
ТИРОЗОЛ®, *MERCK KGaA*
ФОРТРАНС®, *IPSEN PHARMA*
ЭСТРОКАД®, *Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH*

Z54 Состояние выздоровления

ВИТРУМ®, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® КИДС, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЮНИОР, *UNIPHARM, Inc.*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
ПИКОВИТ®, *KRKA d.d.*
СУПРАДИН®, *BAYER CONSUMER CARE AG*

ОБРАЩЕНИЯ В УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СВЯЗИ С ДРУГИМИ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАМИ (Z70-Z76)

Z73 Проблемы, связанные с трудностями поддержания нормального образа жизни

Z73.0 Переутомление

ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
ВИТРУМ®, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® КИДС, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЮНИОР, *UNIPHARM, Inc.*
МАГНЕ В6®, *SANOFI-AVENTIS France*
МАГНЕ В6® ФОРТЕ, *SANOFI-AVENTIS France*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
ПИКОВИТ®, *KRKA d.d.*
СУПРАДИН®, *BAYER CONSUMER CARE AG*

Z73.3 Стрессовые состояния, не классифицированные в других рубриках (физическое и умственное напряжение)

ВАЛЕОКОР-Q10®, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
ВИТРУМ®, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® КИДС, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, *UNIPHARM, Inc.*
ВИТРУМ® ЮНИОР, *UNIPHARM, Inc.*
МЕКСИДОЛ® таблетки, *ФАРМАСОФТ НПК ООО*
МЕТАПРОТ®, *АнвиЛаб ООО*
МИЛДРОНАТ®, *GRINDEX AO*
НЕОТОН, *ALFA WASSERMANN S.p.A.*
ПИКОВИТ®, *KRKA d.d.*
СУПРАДИН®, *BAYER CONSUMER CARE AG*

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ, СВЯЗАННАЯ С ЛИЧНЫМ И СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ И ОПРЕДЕЛЕННЫМИ СОСТОЯНИЯМИ, ВЛИЯЮЩИМИ НА ЗДОРОВЬЕ (Z80-Z99)

Z94 Наличие трансплантированных органов и тканей

БАНЕОЦИН® мазь, *SANDOZ GmbH*
БЕПАНТЕН® мазь, *БАЙЕР ЗАО*
ВАЛВИР, *ACTAVIS GROUP PTC ehf.*
ВАЛЦИКОН®, *ВЕРТЕКС ЗАО*
ВАЛЬЦИТ®, *F.Hoffmann-La Roche Ltd.*
МИКОСИСТ®, *GEDEON RICHTER Plc.*
ПАНТОДЕРМ®, *Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО*

РАЗДЕЛ Ж

УКАЗАТЕЛЬ МЕЖДУНАРОДНОЙ АНАТОМО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКО-ХИМИЧЕСКОЙ (АТХ) СИСТЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ*

- При подготовке раздела использована следующая справочная литература:
  "Anatomical Therapeutic Chemical classification Index with Defined Daily Doses",
  WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology in Oslo.
- В **АТХ системе классификации** лекарственные препараты разделяются по группам на пяти различных уровнях:
  I уровень – 14 основных анатомических групп;
  II уровень – основная терапевтическая группа;
  III уровень – терапевтическая/фармакологическая подгруппа;
  IV уровень – фармакологическая/химическая подгруппа;
  V уровень – подгруппа для химического вещества.
- Издатели обращают внимание врачей и специалистов, что названия активных субстанций, используемые на V уровне АТХ системы классификации, не всегда соответствуют международным наименованиям рекомендованным к употреблению ВОЗ.

---

* В английском написании АТС (anatomical-therapeutic-chemical) classification.

A ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

A01 СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

A01A СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• A01AB ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА

A01AB03 CHLORHEXIDINE
ХЛОРГЕКСИДИН
(см. раздел 3)
A01AB09 MICONAZOLE
МИКОНАЗОЛ
(см. раздел 3)
A01AB10 NATAMYCIN
НАТАМИЦИН
(см. раздел 3)
A01AB11 ПРОЧИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
МЕТРОГИЛ ДЕНТА®, UNIQUE PHARMACEUTICAL Laboratories
A01AB12 HEXETIDINE
ГЕКСОРАЛ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ГЕКСОРАЛ® аэрозоль для местного применения, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

• A01AC КОРТИКОСТЕРОИДЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА

A01AC02 DEXAMETHASONE
ДЕКСАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

• A01AD ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА

A01AD11 ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЛОСТИ РТА
КАМИСТАД®, STADA Arzneimittel AG

A02 ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ КИСЛОТНОСТИ

A02A АНТАЦИДЫ

• A02AB СОЕДИНЕНИЯ АЛЮМИНИЯ

A02AB02 ALGELDRATE
АЛГЕЛДРАТ
(см. раздел 3)

• A02AD КОМБИНАЦИИ И КОМПЛЕКСЫ СОЕДИНЕНИЙ АЛЮМИНИЯ, КАЛЬЦИЯ И МАГНИЯ

СИМАЛЬДРАТ
(см. раздел 3)
A02AD04 HYDROTALCITE
ГИДРОТАЛЦИТ
(см. раздел 3)

• A02AF АНТАЦИДЫ В КОМБИНАЦИИ С ПРЕПАРАТАМИ, УМЕНЬШАЮЩИМИ ГАЗООБРАЗОВАНИЕ В КИШЕЧНИКЕ

ПЕПСАН-Р, Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA
A02AF02 СТАНДАРТНЫЕ КОМБИНАЦИИ СОЕДИНЕНИЙ В СОЧЕТАНИИ С ПРЕПАРАТАМИ, УМЕНЬШАЮЩИМИ ГАЗООБРАЗОВАНИЕ В КИШЕЧНИКЕ
АЛМАГЕЛЬ® НЕО, BALKANPHARMA-TROYAN AD

• A02AX АНТАЦИДЫ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

РЕННИ®, БАЙЕР ЗАО
АЛМАГЕЛЬ®, BALKANPHARMA-TROYAN AD
АЛМАГЕЛЬ® А, BALKANPHARMA-TROYAN AD
МААЛОКС®, SANOFI-AVENTIS France
МААЛОКС® суспензия, SANOFI-AVENTIS France
МААЛОКС® МИНИ, SANOFI-AVENTIS France

A02B ПРОТИВОЯЗВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОМ РЕФЛЮКСЕ

• A02BA БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H_2-РЕЦЕПТОРОВ

A02BA02 RANITIDINE
РАНИТИДИН
(см. раздел 3)
A02BA03 FAMOTIDINE
КВАМАТЕЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
КВАМАТЕЛ® МИНИ, GEDEON RICHTER Plc.

• A02BB ПРОСТАГЛАНДИНЫ

A02BB01 MISOPROSTOL
МИЗОПРОСТОЛ
(см. раздел 3)

• A02BC ИНГИБИТОРЫ ПРОТОНОВОГО НАСОСА

A02BC01 OMEPRAZOLE
ОМЕЗ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
УЛЬТОП®, KRKA d.d.
ЛОСЕК® МАПС®, ASTRAZENECA AB
ОМЕЗ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ОМЕЗ® лиофилизат, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ОМЕЗ® ИНСТА, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ОМЕПРАЗОЛ-РИХТЕР, Laboratorios LICONSA S.A.
A02BC02 PANTOPRAZOLE
НОЛЬПАЗА, KRKA d.d.
A02BC03 LANSOPRAZOLE
ЛАНСОПРАЗОЛ
(см. раздел 3)
A02BC04 RABEPRAZOLE
ЗУЛЬБЕКС®, КРКА-РУС ООО
НОФЛЮКС, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ОНТАЙМ, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
A02BC05 ESOMEPRAZOLE
НЕКСИУМ®, ASTRAZENECA AB
НЕКСИУМ® лиофилизат, ASTRAZENECA AB
НЕО-ЗЕКСТ, SANDOZ d.d.
ЭМАНЕРА, KRKA d.d.

• A02BX ПРОЧИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ОМЕЗ® Д, TORRENT PHARMACEUTICALS Ltd.
A02BX03 PIRENZEPINE
ПИРЕНЗЕПИН
(см. раздел 3)
A02BX05 BISMUTH SUBCITRATE
ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ
(см. раздел 3)

A02X ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ КИСЛОТНОСТИ

ДУОДЕНОХЕЛЬ®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

A03 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СО СТОРОНЫ ЖКТ

A03A ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА

• A03AA СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ – ЭФИРЫ С ТРЕТИЧНОЙ АМИНОГРУППОЙ

A03AA04 MEBEVERINE
ДЮСПАТАЛИН®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
A03AA05 TRIMEBUTINE
ТРИМЕБУТИН
(см. раздел 3)

• A03AB СИНТЕТИЧЕСКИЕ ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ – ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

A03AB20 TROSPIUM
ТРОСПИЯ ХЛОРИД
(см. раздел 3)

• A03AD ПАПАВЕРИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

A03AD01 PAPAVERINE
ПАПАВЕРИН
(см. раздел 3)
A03AD02 DROTAVERINE
НО-ШПА®, CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.
НО-ШПА® ФОРТЕ, CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.

• A03AX ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА

САБ® СИМПЛЕКС, PFIZER Inc.
ПЕПСАН-Р, Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA
НУКС ВОМИКА-ГОМАККОРД, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
БЕНДАЗОЛ
(см. раздел 3)
ПЛАТИФИЛЛИН
(см. раздел 3)
A03AX04 PINAVERIUM
ДИЦЕТЕЛ®, ABBOTT HEALTHCARE SAS
A03AX13 SILICONES
БОБОТИК®, MEDANA PHARMA S.A.
ДИМЕТИКОН
(см. раздел 3)
A03AX58 АЛЬВЕРИН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
МЕТЕОСПАЗМИЛ, Laboratoires MAYOLY-SPINDLER

A03B КРАСАВКА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

• A03BB ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ АЛКАЛОИДЫ КРАСАВКИ, ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

A03BB01 BUTYLSCOPOLAMINE
БУСКОПАН®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
БУСКОПАН®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

A03F СТИМУЛЯТОРЫ МОТОРИКИ ЖКТ

• A03FA СТИМУЛЯТОРЫ МОТОРИКИ ЖКТ

ГАНАТОН, ABBOTT GmbH & Co. KG
A03FA01 METOCLOPRAMIDE
МЕТОКЛОПРАМИД
(см. раздел 3)
A03FA03 DOMPERIDONE
МОТИЛИУМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
МОТИЛИУМ® суспензия, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

A04 ПРОТИВОРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A04A ПРОТИВОРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• A04AA АНТАГОНИСТЫ СЕРОТОНИНОВЫХ $5HT_3$-РЕЦЕПТОРОВ

A04AA01 ONDANSETRON
ОСЕТРОН®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ЭМЕСЕТ®, CIPLA Ltd.
ЭМЕТРОН®, GEDEON RICHTER Plc.
A04AA02 GRANISETRON
НОТИРОЛ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

• A04AD ПРОЧИЕ ПРОТИВОРВОТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A04AD12 APREPITANT
ЭМЕНД®, MERCK SHARP & DOHME B.V.
ЭМЕНД® В/В, MERCK SHARP & DOHME B.V.

A05 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

A05A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

• A05AA ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

A05AA02 URSODEOXYCHOLIC ACID
УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА
(см. раздел 3)

• A05AB ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ХЕЛИДОНИУМ-ГОМАККОРД Н, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

• A05AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ХОФИТОЛ, Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA
ЛЕПТАНДРА КОМПОЗИТУМ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ХЕПЕЛЬ®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
A05AX02 HYMECROMONE
ГИМЕКРОМОН
(см. раздел 3)

A05B ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ, ЛИПОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

• A05BA ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

ЛАЕННЕК, Клиника РАНА ООО
ХОФИТОЛ, Laboratoires ROSA-PHYTOPHARMA
РЕМАКСОЛ®, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ОРНИТИН
(см. раздел 3)

A05C КОМБИНАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н, A.NATTERMANN and Cie. GmbH
ЭСЛИДИН®, НИЖФАРМ ОАО
ЭССЕНЦИАЛЕ® Н, АВЕНТИС ФАРМА ЗАО
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ®, НИЖФАРМ ОАО

A06 СЛАБИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A06A СЛАБИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• A06AA ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ СМЯГЧЕНИЮ КАЛОВЫХ МАСС

A06AA02 DOCUSATE SODIUM
ДОКУЗАТ НАТРИЙ
(см. раздел 3)

• A06AB КОНТАКТНЫЕ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A06AB02 BISACODYL
ДУЛЬКОЛАКС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ДУЛЬКОЛАКС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

A06AB06 SENNA GLYCOSIDES
СЕНАДЕ®, CIPLA Ltd.

A06AB08 SODIUM PICOSULFATE
ГУТТАЛАКС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ГУТТАЛАКС® таблетки, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

• A06AD СЛАБИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ОСМОТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

A06AD04 MAGNESIUM SULFATE
МАГНИЯ СУЛЬФАТ
(см. раздел 3)

A06AD11 LACTULOSE
ДЮФАЛАК®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
ГУДЛАК, BALKANPHARMA-TROYAN AD
НОРМАЗЕ®, L.Molteni & C. dei F.Lli Alitti Societa di Esercizio S.p.A.

A06AD12 LACTITOL
ЛАКТИТОЛ
(см. раздел 3)

A06AD15 MACROGOL
ФОРЛАКС®, IPSEN PHARMA
ФОРЛАКС® для детей, IPSEN PHARMA
ФОРТРАНС®, IPSEN PHARMA

A06AD61 ЛАКТУЛОЗА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
ДИНОЛАК®, АВВА РУС ОАО
ТРАНСУЛОЗА, Laboratoires MAYOLY-SPINDLER

A07 ПРОТИВОДИАРЕЙНЫЕ, КИШЕЧНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A07A КИШЕЧНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• A07AA АНТИБИОТИКИ

A07AA02 NYSTATIN
НИСТАТИН
(см. раздел 3)

A07AA03 NATAMYCIN
НАТАМИЦИН
(см. раздел 3)

A07AA08 KANAMYCIN
КАНАМИЦИН
(см. раздел 3)

A07AA09 VANCOMYCIN
ВАНКОМИЦИН
(см. раздел 3)

A07AA11 RIFAXIMIN
АЛЬФА НОРМИКС®, ALFA WASSERMANN S.p.A.

• A07AB СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

A07AB02 PHTHALYLSULFATHIAZOLE
ФТАЛИЛСУЛЬФАТИАЗОЛ
(см. раздел 3)

• A07AC ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

A07AC01 MICONAZOLE
МИКОНАЗОЛ
(см. раздел 3)

• A07AX ПРОЧИЕ КИШЕЧНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A07AX03 NIFUROXAZIDE
СТОПДИАР, GEDEON RICHTER Plc.
СТОПДИАР таблетки, GEDEON RICHTER Plc.
ЭРСЕФУРИЛ®, SANOFI-AVENTIS France

A07B КИШЕЧНЫЕ АДСОРБЕНТЫ

• A07BB ПРЕПАРАТЫ ВИСМУТА
ВИСМУТА СУБГАЛЛАТ
(см. раздел 3)

• A07BC ПРОЧИЕ КИШЕЧНЫЕ АДСОРБЕНТЫ
ЛАКТОФИЛЬТРУМ®, АВВА РУС ОАО
ПОЛИСОРБ МП, ПОЛИСОРБ ЗАО
ФИЛЬТРУМ®-СТИ, АВВА РУС ОАО
ЭНТЕРОСГЕЛЬ®, ТНК СИЛМА ООО

A07BC05 DIOSMECTITE
НЕОСМЕКТИН®, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
СМЕКТА®, IPSEN PHARMA

A07D ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ПЕРИСТАЛЬТИКУ ЖКТ

• A07DA ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ПЕРИСТАЛЬТИКУ ЖКТ

A07DA03 LOPERAMIDE
ИМОДИУМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

A07E КИШЕЧНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• A07EB ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ИСКЛЮЧАЯ КОРТИКОСТЕРОИДЫ)

A07EB01 CROMOGLICIC ACID
КРОМОГЛИЦИЕВАЯ КИСЛОТА
(см. раздел 3)

• A07EC АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ АНАЛОГИ

A07EC01 SULFASALAZINE
СУЛЬФАСАЛАЗИН
(см. раздел 3)

A07EC02 MESALAZINE
МЕСАЛАЗИН
(см. раздел 3)

A07F ПРОТИВОДИАРЕЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ РАВНОВЕСИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

• A07FA ПРОТИВОДИАРЕЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ РАВНОВЕСИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ
БАКТИСУБТИЛ®, Laboratoires AVENTIS

A07FA01 ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ МОЛОЧНУЮ КИСЛОТУ
АЦИПОЛ®, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО

A07FA51 ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ПРОДУЦИРУЮЩИЕ МОЛОЧНУЮ КИСЛОТУ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
ЛИНЕКС®, SANDOZ d.d.

A08 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ (ИСКЛЮЧАЯ ДИЕТИЧЕСКИЕ ПРОДУКТЫ)

A08A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ (ИСКЛЮЧАЯ ДИЕТИЧЕСКИЕ ПРОДУКТЫ)

• A08AA ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

A08AA10 SIBUTRAMINE
СИБУТРАМИН
(см. раздел 3)

• A08AB ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

A08AB01 ORLISTAT
ОРСОТЕН, КРКА-РУС ООО
ОРСОТЕН® СЛИМ, КРКА-РУС ООО

A09 ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПИЩЕВАРЕНИЮ (В Т.Ч. ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ)

A09A ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПИЩЕВАРЕНИЮ (В Т.Ч. ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ)

• A09AA ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

A09AA02 MULTIENZYMES (LIPASE, PROTEASE ETC.)
КРЕОН® 10 000, ABBOTT PRODUCTS GmbH
МИКРАЗИМ®, АВВА РУС ОАО
ПАНЗИНОРМ® 10 000, KRKA d.d.
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000, KRKA d.d.
КРЕОН® 25 000, ABBOTT PRODUCTS GmbH
КРЕОН® 40 000, ABBOTT PRODUCTS GmbH
ФЕСТАЛ®, AVENTIS PHARMA Ltd.
ЭРМИТАЛЬ®, NORDIX PHARMA VERTRIEB GmbH

A10 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

A10A ИНСУЛИНЫ И ИХ АНАЛОГИ

• A10AB ИНСУЛИНЫ И ИХ АНАЛОГИ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

A10AB01 INSULIN (HUMAN)
ИНСУМАН® РАПИД ГТ, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH
РИНСУЛИН® Р, ГЕРОФАРМ-Био ОАО
Актрапид® НМ Пенфилл®, NOVO NORDISK A/S
ХУМУЛИН® РЕГУЛЯР, ELI LILLY VOSTOK S.A.

A10AB04 INSULIN LISPRO
ХУМАЛОГ®, ELI LILLY VOSTOK S.A.

A10AB05 INSULIN ASPART
НовоРапид® ФлексПен®, NOVO NORDISK A/S
НовоРапид® Пенфилл®, NOVO NORDISK A/S

A10AB06 INSULIN GLULISINE
АПИДРА® СолоСтар®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

• A10AC ИНСУЛИНЫ И ИХ АНАЛОГИ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

A10AC01 INSULIN (HUMAN)
ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH
РИНСУЛИН® НПХ, ГЕРОФАРМ-Био ОАО
Протафан® НМ Пенфилл®, NOVO NORDISK A/S
ХУМУЛИН® НПХ, ELI LILLY VOSTOK S.A.

• A10AD ИНСУЛИНЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИХ АНАЛОГИ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ИЛИ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В КОМБИНАЦИИ С ИНСУЛИНАМИ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

A10AD01 INSULIN (HUMAN)
ХУМУЛИН® М3, ELI LILLY VOSTOK S.A.

A10AD04 INSULIN LISPRO
ХУМАЛОГ® МИКС 25, ELI LILLY VOSTOK S.A.
ХУМАЛОГ® МИКС 50, ELI LILLY VOSTOK S.A.

A10AD05 INSULIN ASPART
НовоМикс® 30 ФлексПен®, NOVO NORDISK A/S
НовоМикс® 30 Пенфилл®, NOVO NORDISK A/S

• A10AE ИНСУЛИНЫ И ИХ АНАЛОГИ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

A10AE04 INSULIN GLARGINE
ЛАНТУС® СолоСтар®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

A10AE05 INSULIN DETEMIR
Левемир® ФлексПен®, NOVO NORDISK A/S

A10AE06 INSULIN DEGLUDEC
Тресиба® ФлексТач®, NOVO NORDISK A/S

A10B ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• A10BA БИГУАНИДЫ

A10BA02 METFORMIN
ГЛЮКОФАЖ®, MERCK SANTE s.a.s.
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 500 мг, MERCK SANTE s.a.s.
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 750 мг, MERCK SANTE s.a.s.
МЕТФОГАММА® 850, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
МЕТФОГАММА® 1000, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

• A10BB ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

A10BB02 CHLORPROPAMIDE
ХЛОРПРОПАМИД
(см. раздел 3)

A10BB06 CARBUTAMIDE
КАРБУТАМИД
(см. раздел 3)

A10BB08 GLIQUIDONE
ГЛЮРЕНОРМ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

A10BB09 GLICLAZIDE
ДИАБЕТОН® МВ, Les Laboratoires Servier
ГЛИДИАБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ГЛИДИАБ® МВ, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

A10BB12 GLIMEPIRIDE
АМАРИЛ®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH
ДИАМЕРИД®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

• A10BD КОМБИНАЦИЯ БИГУАНИДОВ И ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

A10BD02 МЕТФОРМИН В КОМБИНАЦИИ С ПРОИЗВОДНЫМИ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ
АМАРИЛ® М, HANDOK Inc.
ГЛЮКОВАНС®, MERCK SANTE s.a.s.
ГЛИМЕКОМБ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

A10BD08 МЕТФОРМИН В КОМБИНАЦИИ С ВИЛДАГЛИПТИНОМ
ГАЛВУС МЕТ, NOVARTIS PHARMA AG

• A10BF ИНГИБИТОРЫ АЛЬФА ГЛЮКОЗИДАЗЫ

A10BF01 ACARBOSE
ГЛЮКОБАЙ®, BAYER SCHERING PHARMA AG

• A10BG ТИАЗОЛИДИНЕДИОНЫ

A10BG02 ROSIGLITAZONE

РОСИГЛИТАЗОН
(см. раздел 3)

A10BG03 PIOGLITAZONE

ДИАГЛИТАЗОН®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

• A10BH ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛ ПЕПТИДАЗЫ 4 (ДПП-4)

A10BH02 VILDAGLIPTIN

ГАЛВУС, NOVARTIS PHARMA AG

A10BH03 SAXAGLIPTIN

САКСАГЛИПТИН
(см. раздел 3)

A10BH05 LINAGLIPTIN

ТРАЖЕНТА®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

• A10BX ПРОЧИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

A10BX02 REPAGLINIDE

ДИАГЛИНИД®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

A10BX04 EXENATIDE

ЭКСЕНАТИД
(см. раздел 3)

A10BX07 LIRAGLUTIDE

Виктоза®, NOVO NORDISK A/S

A11 ВИТАМИНЫ

A11A ПОЛИВИТАМИНЫ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

• A11AA ПОЛИВИТАМИНЫ С МИНЕРАЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ,
BAYER CONSUMER CARE AG

A11AA03 ПОЛИВИТАМИНЫ С ДРУГИМИ МИНЕРАЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

МАКСАМИН ФОРТЕ,
ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.

A11AA04 ПОЛИВИТАМИНЫ С МИКРОЭЛЕМЕНТАМИ

ВИТРУМ®, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС,
UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® КИДС, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ,
UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ЮНИОР, UNIPHARM, Inc.
СУПРАДИН®, BAYER CONSUMER CARE AG
БЕРОККА® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие,
BAYER CONSUMER CARE AG
ДУОВИТ®, KRKA d.d.

• A11AB ПОЛИВИТАМИНЫ В ДРУГИХ КОМБИНАЦИЯХ

ВИТРУМ® БЬЮТИ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ, UNIPHARM, Inc.
ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ, UNIPHARM, Inc.

A11B ПОЛИВИТАМИНЫ

• A11BA ПОЛИВИТАМИНЫ

ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10,
UNIPHARM, Inc.
ПИКОВИТ®, KRKA d.d.
ПИКОВИТ® ФОРТЕ, KRKA d.d.

A11C ВИТАМИНЫ A И D И ИХ КОМБИНАЦИИ

• A11CC ВИТАМИН D И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

A11CC01 ERGOCALCIFEROL

ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ
(см. раздел 3)

A11CC03 ALFACALCIDOL

АЛЬФА Д3-ТЕВА®,
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

A11CC05 COLECALCIFEROL

АКВАДЕТРИМ®, MEDANA PHARMA S.A.

A11D ВИТАМИН B_1 И ЕГО КОМБИНАЦИЯ С ВИТАМИНАМИ B_6 И B_{12}

• A11DA ВИТАМИН B_1

КОКАРБОКСИЛАЗА
(см. раздел 3)

A11DA02 SULBUTIAMINE

ЭНЕРИОН®, Les Laboratoires Servier

A11DA03 BENFOTIAMINE

БЕНФОГАММА® 150,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

• A11DB КОМБИНАЦИЯ ВИТАМИНА B_1 С ВИТАМИНАМИ B_6 И/ИЛИ B_{12}

МИЛЬГАММА®,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
КОМБИЛИПЕН® ТАБС,
ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
НЕЙРОГАММА, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

A11H ПРОЧИЕ ВИТАМИНЫ

• A11HA ПРОЧИЕ ВИТАМИНЫ

A11HA03 TOCOPHEROL

ТОКОФЕРОЛ
(см. раздел 3)

A11HA04 RIBOFLAVIN

РИБОФЛАВИН
(см. раздел 3)

A11HA31 CALCIUM PANTOTHENATE

КАЛЬЦИЯ ПАНТОТЕНАТ
(см. раздел 3)

A11J ВИТАМИНЫ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

• A11JB ВИТАМИНЫ В КОМБИНАЦИИ С МИНЕРАЛЬНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

МАГНЕ B6®, SANOFI-AVENTIS France
МАГНЕ B6® ФОРТЕ,
SANOFI-AVENTIS France

A12 МИНЕРАЛЬНЫЕ ДОБАВКИ

A12A ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

• A12AA ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

A12AA20 КОМБИНАЦИЯ РАЗЛИЧНЫХ СОЛЕЙ КАЛЬЦИЯ

КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ,
SANDOZ d.d.

• A12AX ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

КАЛЬЦЕМИН, SAGMEL, Inc.
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС, SAGMEL, Inc.
КАЛЬЦИЙ-Д_3 НИКОМЕД,
NYCOMED PHARMA AS
КАЛЬКОХЕЛЬ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

A12C ДРУГИЕ МИНЕРАЛЬНЫЕ ДОБАВКИ

• A12CA ПРЕПАРАТЫ НАТРИЯ

A12CA01 SODIUM CHLORIDE

НАТРИЯ ХЛОРИД
(см. раздел 3)

• A12CC ПРЕПАРАТЫ МАГНИЯ

A12CC02 MAGNESIUM SULFATE

МАГНИЯ СУЛЬФАТ
(см. раздел 3)

• A12CX ПРЕПАРАТЫ ПРОЧИХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

ПАНАНГИН, GEDEON RICHTER Plc.

A13 ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

A13A ОБЩЕТОНИЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

МЕТАПРОТ®, АнвиЛаб ООО

A16 ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

A16A ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

• A16AA АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

A16AA01 LEVOCARNITINE

ЛЕВОКАРНИТИН
(см. раздел 3)

A16AA02 ADEMETIONINE

ГЕПТРАЛ®, ABBOTT SRL
ГЕПТРАЛ® таблетки, ABBOTT SrL

• A16AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ И НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

ГАСТРИКУМЕЛЬ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

A16AX01 THIOCTIC ACID

ТИОГАММА®,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ТИОГАММА® таблетки,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ОКТОЛИПЕН®, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
ОКТОЛИПЕН® капсулы,
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
ОКТОЛИПЕН® таблетки,
ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО

A16AX06 MIGLUSTAT

ЗАВЕСКА®,
ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.

B КРОВЕТВОРЕНИЕ И КРОВЬ

B01 АНТИКОАГУЛЯНТЫ

B01A АНТИКОАГУЛЯНТЫ

• B01AA АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

B01AA03 WARFARIN

ВАРФАРИН НИКОМЕД,
NYCOMED DANMARK ApS

B01AA07 ACENOCOUMAROL

АЦЕНОКУМАРОЛ
(см. раздел 3)

• B01AB ГЕПАРИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

B01AB04 DALTEPARIN

ДАЛЬТЕПАРИН НАТРИЯ
(см. раздел 3)

B01AB05 ENOXAPARIN

КЛЕКСАН®, SANOFI-AVENTIS France
ЭНИКСУМ®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО

B01AB06 NADROPARIN

НАДРОПАРИН КАЛЬЦИЯ
(см. раздел 3)

B01AB07 PARNAPARIN

ФЛЮКСУМ®, ALFA WASSERMANN S.p.A.

B01AB08 REVIPARIN

РЕВИПАРИН НАТРИЙ
(см. раздел 3)

B01AB11 SULODEXIDE

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф, ALFA WASSERMANN S.p.A.

• B01AC ИНГИБИТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ (ИСКЛЮЧАЯ ГЕПАРИН)

B01AC04 CLOPIDOGREL

ЗИЛТ®, КРКА-РУС ООО
ЛОПИРЕЛ, ACTAVIS GROUP hf.
ПЛАВИКС®,
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
ПЛОГРЕЛЬ, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.
ЭГИТРОМБ, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ПЛАГРИЛ®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

B01AC05 TICLOPIDINE

ТИКЛОПИДИН
(см. раздел 3)

B01AC06 ACETYLSALICYLIC ACID

АСПИРИН® КАРДИО,
BAYER CONSUMER CARE AG
ТРОМБОПОЛ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

B01AC07 DIPYRIDAMOLE

ДИПИРИДАМОЛ, ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.

B01AC11 ILOPROST

ВЕНТАВИС, BAYER PHARMA AG
ИЛОМЕДИН, BAYER PHARMA AG

B01AC16 EPTIFIBATIDE

ЭПТИФИБАТИД
(см. раздел 3)

B01AC24 TICAGRELOR

ТИКАГРЕЛОР
(см. раздел 3)

B01AC30 КОМБИНАЦИИ АНТИАГРЕГАНТОВ

КАРДИОМАГНИЛ,
NYCOMED DANMARK ApS
КОПЛАВИКС®,
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC

• B01AD ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

B01AD02 ALTEPLASE

АЛТЕПЛАЗА
(см. раздел 3)

B01AD11 TENECTEPLASE
ТЕНЕКТЕПЛАЗА
(см. раздел 3)
B01AD12 PROTEIN C
ПРОТЕИН С
(см. раздел 3)

• B01AE ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА

B01AE07 DABIGATRAN ETEXILATE
ПРАДАКСА®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
B01AF02 APIXABAN
ЭЛИКВИС®, BRISTOL-MYERS SQUIBB Company

• B01AX ПРОЧИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

B01AX05 FONDAPARINUX
ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ
(см. раздел 3)
B01AX06 RIVAROXABAN
КСАРЕЛТО®, BAYER PHARMA AG
КСАРЕЛТО® 2.5 мг, BAYER PHARMA AG
КСАРЕЛТО® 10 мг, BAYER PHARMA AG

B02 ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

B02A ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

• B02AA АМИНОКИСЛОТЫ

B02AA01 AMINOCAPROIC ACID
АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА
(см. раздел 3)
B02AA02 TRANEXAMIC ACID
ТРАНЕКСАМ®, НИЖФАРМ ОАО
ТРАНЕКСАМ® таблетки, НИЖФАРМ ОАО

• B02AB ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНАЗ ПЛАЗМЫ

B02AB01 APROTININ
ГОРДОКС®, GEDEON RICHTER Plc.

B02B ВИТАМИН К И ДРУГИЕ ГЕМОСТАТИКИ

• B02BA ВИТАМИН К

B02BA02 MENADIONE
МЕНАДИОН
(см. раздел 3)

• B02BC ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

НАТАЛЬСИД®, НИЖФАРМ ОАО
B02BC09 EPINEPHRINE
ЭПИНЕФРИН
(см. раздел 3)

• B02BD ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

B02BD08 EPTACOG ALFA (ACTIVATED)
НовоСэвен®, NOVO NORDISK A/S

• B02BX ДРУГИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

B02BX01 ETAMSYLATE
ЭТАМЗИЛАТ
(см. раздел 3)
B02BX04 ROMIPLOSTIM
РОМИПЛОСТИМ
(см. раздел 3)
B02BX05 ELTROMBOPAG
ЭЛТРОМБОПАГ
(см. раздел 3)

B03 АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

B03A ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

• B03AA ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА (ДВУХВАЛЕНТНОГО) ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

B03AA07 FERROUS SULFATE
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• B03AB ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА (ТРЕХВАЛЕНТНОГО) ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

B03AB05 FERRIC OXIDE POLYMALTOSE COMPLEXES
МАЛЬТОФЕР®, VIFOR (International) Inc.
МАЛЬТОФЕР®, VIFOR (International) Inc.

• B03AC ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

МАЛЬТОФЕР® для инъекций, VIFOR (International) Inc.
ФЕРИНЖЕКТ®, VIFOR (International) Inc.

• B03AD ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА В КОМБИНАЦИИ С ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ

B03AD03 ЖЕЛЕЗА СУЛЬФАТ В КОМБИНАЦИИ С ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТОЙ
АКТИФЕРРИН КОМПОЗИТУМ, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
B03AD04 FERRIC OXIDE POLYMALTOSE COMPLEXES
МАЛЬТОФЕР® ФОЛ, VIFOR (International) Inc.

• B03AE ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

B03AE10 ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
АКТИФЕРРИН, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

B03B ВИТАМИН B_{12} И ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

• B03BB ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

B03BB01 FOLIC ACID
ФОЛАЦИН, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.

B03X ДРУГИЕ АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• B03XA ПРОЧИЕ СТИМУЛЯТОРЫ ГЕМОПОЭЗА

ЭПОЭТИН АЛЬФА
(см. раздел 3)
ЭПОЭТИН БЕТА
(см. раздел 3)
B03XA01 ERYTHROPOIETIN
РЕКОРМОН®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.
B03XA02 DARBEPOETIN ALFA
ДАРБЭПОЭТИН АЛЬФА
(см. раздел 3)
B03XA03 METHOXY POLYETHYLENE GLYCOL-EPOETIN BETA
МИРЦЕРА®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

B05 ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИЕ И ПЕРФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ

B05B РАСТВОРЫ ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ

• B05BA РАСТВОРЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

B05BA01 АМИНОКИСЛОТЫ
АМИНОСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.
ГЕПАСОЛ-НЕО, HEMOFARM A.D.

• B05BB РАСТВОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ БАЛАНС

РЕАМБЕРИН®, ПОЛИСАН НТФФ ООО

• B05BC РАСТВОРЫ С ОСМОДИУРЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

B05BC01 MANNITOL
МАННИТОЛ
(см. раздел 3)

B05C ИРРИГАЦИОННЫЕ РАСТВОРЫ

• B05CB СОЛЕВЫЕ РАСТВОРЫ

B05CB01 SODIUM CHLORIDE
НАТРИЯ ХЛОРИД
(см. раздел 3)

B05X ДОБАВКИ К РАСТВОРАМ ДЛЯ В/В ВВЕДЕНИЯ

• B05XA ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ РАСТВОРЫ

B05XA03 SODIUM CHLORIDE
НАТРИЯ ХЛОРИД
(см. раздел 3)
B05XA05 MAGNESIUM SULFATE
МАГНИЯ СУЛЬФАТ
(см. раздел 3)

B06 ДРУГИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

B06A ДРУГИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• B06AB ПРОЧИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

АКТОВЕГИН®, NYCOMED AUSTRIA GmbH
АКТОВЕГИН® р-р д/инъекций, ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО

C СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

C01 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

C01A СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

• C01AA ГЛИКОЗИДЫ НАПЕРСТЯНКИ

C01AA04 DIGITOXIN
ДИГИТОКСИН
(см. раздел 3)
C01AA05 DIGOXIN
ДИГОКСИН
(см. раздел 3)

C01B АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ I И III КЛАССОВ

• C01BA АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ IA КЛАССА

C01BA02 PROCAINAMIDE
ПРОКАИНАМИД
(см. раздел 3)

• C01BB АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ IB КЛАССА

C01BB01 LIDOCAINE
ЛИДОКАИН
(см. раздел 3)

• C01BC АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ IC КЛАССА

ЭТАЦИЗИН, OLAINFARM AS
C01BC03 PROPAFENONE
РИТМОНОРМ®, ABBOTT GmbH & Co. KG

• C01BD АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ III КЛАССА

C01BD01 AMIODARONE
КОРДАРОН®, SANOFI-AVENTIS France
КОРДАРОН® таблетки, SANOFI-AVENTIS France

• C01BG ПРОЧИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ I КЛАССА

C01BG01 MORACIZINE
МОРАЦИЗИН
(см. раздел 3)

C01C КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ИСКЛЮЧАЯ СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ)

• C01CA АДРЕНО- И ДОПАМИНОМИМЕТИКИ

C01CA02 ISOPRENALINE
ИЗОПРЕНАЛИН
(см. раздел 3)
C01CA04 DOPAMINE
ДОПАМИН
(см. раздел 3)
C01CA07 DOBUTAMINE
ДОБУТАМИН
(см. раздел 3)
C01CA17 MIDODRINE
МИДОДРИН
(см. раздел 3)
C01CA24 EPINEPHRINE
ЭПИНЕФРИН
(см. раздел 3)

• C01CX ПРОЧИЕ КАРДИОТОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

C01CX06 ANGIOTENSINAMIDE
АНГИОТЕНЗИНАМИД
(см. раздел 3)
C01CX08 LEVOSIMENDAN
ЛЕВОСИМЕНДАН
(см. раздел 3)

C01D ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

• C01DA ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

C01DA02 GLYCERYL TRINITRATE
НИТРОМИНТ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
НИТРОСПРИНТ, ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)
НИТРОСПРЕЙ, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
C01DA08 ISOSORBIDE DINITRATE
ИЗАКАРДИН®, ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)
ИЗАКАРДИН® спрей, ТЕХНОКОМ ООО (Группа компаний ФАРМАМЕД.РФ)
C01DA14 ISOSORBIDE MONONITRATE
ПЕКТРОЛ®, КРКА-РУС ООО

• C01DX ПРОЧИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

C01DX12 MOLSIDOMINE
МОЛСИДОМИН
(см. раздел 3)
C01DX16 NICORANDIL
НИКОРАНДИЛ
(см. раздел 3)
C01DX21 SERELAXIN
РЕАСАНЗ, NOVARTIS PHARMA AG

C01E ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

• C01EA ПРОСТАГЛАНДИНЫ

C01EA01 ALPROSTADIL
АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

• C01EB ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

МЕКСИКОР®, ЭкоФармИнвест ООО
МЕКСИКОР® капсулы, ЭкоФармИнвест ООО
ИНОЗИН
(см. раздел 3)

C01EB06 FOSFOCREATINE

НЕОТОН, ALFA WASSERMANN S.p.A.

C01EB09 UBIDECARENONE

ВАЛЕОКОР-Q10®, ФАРМАСОФТ НПК ООО

C01EB15 TRIMETAZIDINE

ПРЕДИЗИН®, GEDEON RICHTER Plc.
ПРЕДУКТАЛ® МВ, СЕРВЬЕ ЗАО
ТРИМЕКТАЛ® МВ, ВЕРТЕКС ЗАО
РИМЕКОР, НИЖФАРМ ОАО
РИМЕКОР МВ, НИЖФАРМ ОАО

C01EB17 IVABRADINE

КОРАКСАН®, Les Laboratoires Servier

C01EB22 MELDONIUM

МИЛДРОНАТ®, GRINDEX AO
КАРДИОНАТ®, НИЖФАРМ ОАО
КАРДИОНАТ® капсулы, НИЖФАРМ ОАО
МИЛДРОНАТ®, GRINDEX AO

• C01EX ПРОЧИЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

КРАЛОНИН®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

C02 АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

C02A ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, УМЕНЬШАЮЩИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ

• C02AA АЛКАЛОИДЫ РАУВОЛЬФИИ

C02AA02 RESERPINE

РЕЗЕРПИН
(см. раздел 3)

• C02AB МЕТИЛДОПА

C02AB02 METHYLDOPA

ДОПЕГИТ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• C02AC АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

C02AC01 CLONIDINE

КЛОНИДИН
(см. раздел 3)

C02AC02 GUANFACINE

ГУАНФАЦИН
(см. раздел 3)

C02AC05 MOXONIDINE

МОКСАРЕЛ®, ВЕРТЕКС ЗАО
ФИЗИОТЕНЗ®, ABBOTT PRODUCTS GmbH
МОКСОГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ТЕНЗОТРАН, ACTAVIS GROUP hf.

C02AC06 RILMENIDINE

АЛЬБАРЕЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

C02C ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ АНТИАДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• C02CA АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

СЕТЕГИС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

C02CA01 PRAZOSIN

ПРАЗОЗИН
(см. раздел 3)

C02CA04 DOXAZOSIN

ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

C02CA06 URAPIDIL

ЭБРАНТИЛ®, NYCOMED DEUTSCHLAND GmbH
ЭБРАНТИЛ® капсулы, NYCOMED GmbH
УРАПИДИЛ КАРИНО, CARINOPHARM GmbH

• C02CC ГУАНЕТИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

C02CC02 GUANETHIDINE

ГУАНЕТИДИН
(см. раздел 3)

C02D ПРЕПАРАТЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НЕПОСРЕДСТВЕННО НА ГЛАДКУЮ МУСКУЛАТУРУ АРТЕРИОЛ

• C02DB ГИДРАЗИНОФТАЛАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

C02DB01 DIHYDRALAZINE

ДИГИДРАЛАЗИН
(см. раздел 3)

• C02DD НИТРОФЕРРИЦИАНИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

C02DD01 NITROPRUSSIDE

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ
(см. раздел 3)

C02K ДРУГИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• C02KX ПРОЧИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

C02KX01 BOSENTAN

РЕВАЦИО®, PFIZER PGM
ТРАКЛИР®, ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.

C02KX02 AMBRISENTAN

АМБРИЗЕНТАН
(см. раздел 3)

C03 ДИУРЕТИКИ

C03B НЕТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА КОРТИКАЛЬНЫЙ СЕГМЕНТ ПЕТЛИ ГЕНЛЕ

• C03BA СУЛЬФОНАМИДЫ

C03BA03 CLOPAMIDE

КЛОПАМИД
(см. раздел 3)

C03BA04 CHLORTALIDONE

ХЛОРТАЛИДОН
(см. раздел 3)

C03BA11 INDAPAMIDE

АРИФОН® РЕТАРД, Les Laboratoires Servier
ИНДАПАМИД МВ ШТАДА, НИЖФАРМ ОАО
РАВЕЛ® СР, КРКА-РУС ООО

C03C "ПЕТЛЕВЫЕ" ДИУРЕТИКИ

• C03CA СУЛЬФОНАМИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ

C03CA01 FUROSEMIDE

ЛАЗИКС®, SANOFI INDIA Limited

C03CA04 TORASEMIDE

БРИТОМАР, Laboratorios NOVAG S.A.
ДИУВЕР, PLIVA HRVATSKA d.o.o.
ТРИГРИМ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

• C03CC ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

C03CC01 ETACRYNIC ACID

ЭТАКРИНОВАЯ КИСЛОТА
(см. раздел 3)

C03D КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

• C03DA АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

C03DA01 SPIRONOLACTONE

ВЕРОШПИРОН, GEDEON RICHTER Plc.

C03DA04 EPLERENONE

ИНСПРА®, PFIZER PGM

• C03DB ПРОЧИЕ КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

C03DB02 TRIAMTERENE

ТРИАМТЕРЕН
(см. раздел 3)

C04 ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

C04A ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

• C04AD ПУРИНЫ

C04AD03 PENTOXIFYLLINE

ПЕНТОКСИФИЛЛИН
(см. раздел 3)

• C04AE АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ

C04AE02 NICERGOLINE

СЕРМИОН®, PFIZER Inc.
СЕРМИОН® таблетки, PFIZER ITALIA S.r.L.

• C04AX ПРОЧИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

C04AX11 BENCYCLANE

ГАЛИДОР®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

C05 АНГИОПРОТЕКТОРЫ

C05A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРОЯ И АНАЛЬНЫХ ТРЕЩИН ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• C05AA КОРТИКОСТЕРОИДЫ

C05AA09 DEXAMETHASONE

ДЕКСАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

• C05AD АНЕСТЕТИКИ

C05AD01 LIDOCAINE

ЛИДОКАИН
(см. раздел 3)

• C05AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРОЯ И АНАЛЬНЫХ ТРЕЩИН ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

C05AX02 ВИСМУТА СОЕДИНЕНИЯ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

ПРОКТОЗАН®, STADA Arzneimittel AG

C05AX03 ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ КОМБИНАЦИИ

ПОСТЕРИЗАН®, Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ, Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
ПРОКТОСЕДИЛ®, SANOFI INDIA Limited
ПРОКТОСЕДИЛ® М, SANOFI INDIA Limited
ГЕПАТРОМБИН Г, HEMOFARM A.D.
НИГЕПАН®, НИЖФАРМ ОАО
РЕЛИФ®, БАЙЕР ЗАО
РЕЛИФ® мазь, SAGMEL, Inc.
РЕЛИФ® АДВАНС, SAGMEL, Inc.
РЕЛИФ® УЛЬТРА, БАЙЕР ЗАО

C05B ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН

• C05BA ГЕПАРИНОСОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

C05BA01 ГЕПАРИНОИДЫ ОРГАНИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ГЕПАРОИД ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

C05BA03 HEPARIN

ЛАВЕНУМ®, ПОЛЛО ООО
ТРОМБЛЕСС®, НИЖФАРМ ОАО

C05BA53 ГЕПАРИН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

ВЕНОЛАЙФ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ВЕНИТАН® ФОРТЕ, LEK d.d.
ГЕПАТРОМБИН, HEMOFARM A.D.

• C05BX ПРОЧИЕ ВЕНОСКЛЕРОЗИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

C05BX01 CALCIUM DOBESILATE

ДОКСИ-ХЕМ®, HEMOFARM A.D.

C05C ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАПИЛЛЯРОВ

• C05CA БИОФЛАВОНОИДЫ

АНТИСТАКС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

C05CA04 TROXERUTIN

ТРОКСЕВАЗИН®, BALKANPHARMA-RAZGRAD AD
ТРОКСЕВАЗИН® гель, BALKANPHARMA-TROYAN AD
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

C05CA53 ДИОСМИН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

ДЕТРАЛЕКС®, Les Laboratoires Servier

C05CA54 ТРОКСЕРУТИН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

ИНДОВАЗИН®, BALKANPHARMA-TROYAN AD

• C05CX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАПИЛЛЯРОВ

ВЕНИТАН®, LEK d.d.
ВЕНИТАН® Н, LEK d.d.
ВЕНОПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

C07 БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

C07A БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

• C07AA НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

C07AA03 PINDOLOL

ПИНДОЛОЛ
(см. раздел 3)

C07AA05 PROPRANOLOL

ПРОПРАНОЛОЛ
(см. раздел 3)

C07AA07 SOTALOL

СОТАЛОЛ
(см. раздел 3)

• C07AB СЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА$_1$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

C07AB02 METOPROLOL

ЭГИЛОК®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЭГИЛОК® С, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
МЕТОЗОК®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ЭГИЛОК® РЕТАРД, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

C07AB03 ATENOLOL

АТЕНОЛОЛ
(см. раздел 3)

C07AB05 BETAXOLOL

ЛОКРЕН®, SANOFI-AVENTIS France

C07AB07 BISOPROLOL

КОНКОР®, MERCK KGaA
КОРОНАЛ, ZENTIVA a.s.
НИПЕРТЕН, КРКА-РУС ООО
БИДОП®, GEDEON RICHTER Plc.
БИПРОЛ, НИЖФАРМ ОАО
БИСОГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
КОРДИНОРМ, ACTAVIS GROUP hf.

C07AB09 ESMOLOL
ЭСМОЛОЛ
(см. раздел 3)
C07AB11 S-ATENOLOL
ЭСАТЕНОЛОЛ
(см. раздел 3)
C07AB12 NEBIVOLOL
НЕВОТЕНЗ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

• C07AG АЛЬФА-, БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

C07AG02 CARVEDILOL
КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

C07B БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В КОМБИНАЦИИ С ТИАЗИДНЫМИ ДИУРЕТИКАМИ

• C07BB СЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА$_1$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В КОМБИНАЦИИ С ТИАЗИДНЫМИ ДИУРЕТИКАМИ

C07BB07 БИСОПРОЛОЛ В КОМБИНАЦИИ С ТИАЗИДНЫМИ ДИУРЕТИКАМИ
ЛОДОЗ, MERCK SANTE s.a.s.

C07C БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ДИУРЕТИКАМИ

• C07CB СЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА$_1$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ДИУРЕТИКАМИ

C07CB03 АТЕНОЛОЛ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ДИУРЕТИКАМИ
ТЕНОРОКС, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.

C07F БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

• C07FB СЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА$_1$-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

КОНКОР® АМ, MERCK KGaA

C08 БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

C08C СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВЛИЯНИЕМ НА СОСУДЫ

• C08CA ДИГИДРОПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

C08CA01 AMLODIPINE
НОРВАСК®, PFIZER GmbH
АМЛОДИПИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
АМЛОТОП, МАКИЗ-ФАРМА ООО
КАРДИЛОПИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
КОРДИ КОР®, ACTAVIS hf.
НОРМОДИПИН®, GEDEON RICHTER Plc.
ТЕНОКС, KRKA d.d.
ЭсКорди Кор, ACTAVIS GROUP hf.
C08CA02 FELODIPINE
ФЕЛОДИП, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
C08CA05 NIFEDIPINE
АДАЛАТ®, BAYER PHARMA AG
КОРДАФЛЕКС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
КОРДАФЛЕКС® РД, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
НИФЕДИПИН, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD
ОСМО-АДАЛАТ®, BAYER PHARMA AG
C08CA06 NIMODIPINE
НИМОТОП®, BAYER PHARMA AG
C08CA13 LERCANIDIPINE
ЛЕРКАНИДИПИН
(см. раздел 3)

C08D СЕЛЕКТИВНЫЕ БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ С ПРЯМЫМ ВЛИЯНИЕМ НА СЕРДЦЕ

• C08DA ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

C08DA01 VERAPAMIL
ИЗОПТИН® СР 240, ABBOTT GmbH & Co. KG

• C08DB БЕНЗОТИАЗЕПИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

C08DB01 DILTIAZEM
ДИЛТИАЗЕМ
(см. раздел 3)

C09 ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

C09A ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ)

• C09AA ИНГИБИТОРЫ АПФ

C09AA01 CAPTOPRIL
КАПОТЕН®,
BRISTOL-MYERS SQUIBB Company
C09AA02 ENALAPRIL
ЭНАП®, KRKA d.d.
ЭДНИТ®, GEDEON RICHTER Plc.
ЭНАП® Р, KRKA d.d.
C09AA03 LISINOPRIL
ДИРОТОН®, GEDEON RICHTER Plc.
ЛИЗИГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
ЛИЗИНОПРИЛ, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.
C09AA04 PERINDOPRIL
ПЕРИНЕВА®, КРКА-РУС ООО
ПРЕСТАРИУМ® А, Les Laboratoires Servier
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта, Les Laboratoires Servier
ПЕРИНДОПРИЛ, ВЕРТЕКС ЗАО
C09AA05 RAMIPRIL
ДИЛАПРЕЛ®, ВЕРТЕКС ЗАО
ХАРТИЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
АМПРИЛАН®, KRKA d.d.
C09AA06 QUINAPRIL
АККУПРО®,
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
C09AA09 FOSINOPRIL
ФОЗИКАРД, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
C09AA10 TRANDOLAPRIL
ТРАНДОЛАПРИЛ
(см. раздел 3)

C09B ИНГИБИТОРЫ АПФ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

• C09BA ИНГИБИТОРЫ АПФ В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ

C09BA01 КАПТОПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
КАПОЗИД®, BRISTOL-MYERS SQUIBB Company
C09BA02 ЭНАЛАПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
ЭНАП®-Н, KRKA d.d.
ЭНАП®-НЛ, KRKA d.d.
ЭНАП®-НЛ 20, KRKA d.d.
ЭНЗИКС, HEMOFARM A.D.
ЭНЗИКС ДУО, HEMOFARM A.D.
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ, HEMOFARM A.D.
C09BA03 ЛИЗИНОПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
КО-ДИРОТОН, GEDEON RICHTER Plc.
C09BA04 ПЕРИНДОПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
КО-ПЕРИНЕВА®, КРКА-РУС ООО
НОЛИПРЕЛ® А, Les Laboratoires Servier
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ,
Les Laboratoires Servier
НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ,
Les Laboratoires Servier
НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ, Les Laboratoires Servier
C09BA05 РАМИПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
АМПРИЛАН® НД, KRKA d.d.
АМПРИЛАН® НЛ, KRKA d.d.
ХАРТИЛ®-Д, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
C09BA06 ХИНАПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
АККУЗИД®,
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
C09BA09 ФОЗИНОПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
ФОЗИКАРД Н, ACTAVIS hf.

• C09BB ИНГИБИТОРЫ АПФ В КОМБИНАЦИИ С БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

ЭНАНОРМ, FERRER INTERNACIONAL S.A.
C09BB03 ЛИЗИНОПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С АМЛОДИПИНОМ
ЭКВАТОР®, GEDEON RICHTER Plc.
ЭКВАТОР®, GEDEON RICHTER Plc.
C09BB04 ПЕРИНДОПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С АМЛОДИПИНОМ
ДАЛЬНЕВА®, КРКА-РУС ООО
ПРЕСТАНС, Les Laboratoires Servier
C09BB07 РАМИПРИЛ В КОМБИНАЦИИ С АМЛОДИПИНОМ
ЭГИПРЕС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

C09C АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИНА II

• C09CA АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИНА II

C09CA01 LOSARTAN
ЛОЗАП®, ZENTIVA a.s.
ЛОРИСТА®, КРКА-РУС ООО
БЛОКТРАН®, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
ВАЗОТЕНЗ, ACTAVIS hf.
ЛОЗАРТАН, ВЕРТЕКС ЗАО
ЛОЗАРТАН-РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.
C09CA02 EPROSARTAN
ТЕВЕТЕН®,
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
C09CA03 VALSARTAN
ВАЛЗ, ACTAVIS GROUP hf.
ВАЛЬСАКОР®, KRKA d.d.
ВАЛСАРТАН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
НОРТИВАН®, GEDEON RICHTER Plc.
C09CA04 IRBESARTAN
АПРОВЕЛЬ®,
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
C09CA06 CANDESARTAN
КАНДЕСАРТАН
(см. раздел 3)
C09CA07 TELMISARTAN
МИКАРДИС®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
C09CA09 AZILSARTAN MEDOXOMIL
ЭДАРБИ®,
TAKEDA GLOBAL RESEARCH & DEVELOPMENT CENTRE (EUROPE) Ltd.

C09D АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИНА II В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

• C09DA АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИНА II В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ

C09DA01 ЛОЗАРТАН В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
ЛОЗАП® ПЛЮС, ZENTIVA k.s.
ЛОРИСТА® Н 100, KRKA d.d.
БЛОКТРАН® ГТ, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
ВАЗОТЕНЗ Н, ACTAVIS GROUP hf.
ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.
ЛОРИСТА® Н, KRKA d.d.
ЛОРИСТА® НД, KRKA d.d.
C09DA02 ЭПРОСАРТАН В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
ТЕВЕТЕН® ПЛЮС,
ABBOTT PRODUCTS GmbH
C09DA03 ВАЛСАРТАН В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
ВАЛЗ Н, ACTAVIS GROUP hf.
ВАЛЬСАКОР® Н80, KRKA d.d.
ВАЛЬСАКОР® Н160, KRKA d.d.
ВАЛЬСАКОР® НД160, KRKA d.d.
C09DA04 ИРБЕСАРТАН В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
КОАПРОВЕЛЬ®,
SANOFI PHARMA BRISTOL-MYERS SQUIBB SNC
C09DA07 ТЕЛМИСАРТАН В КОМБИНАЦИИ С ДИУРЕТИКАМИ
МикардисПлюс®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

• C09DB АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИНА II В КОМБИНАЦИИ С БЛОКАТОРАМИ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

C09DB01 ВАЛСАРТАН В КОМБИНАЦИИ С АМЛОДИПИНОМ
ВАМЛОСЕТ, КРКА-РУС ООО
C09DB04 ТЕЛМИСАРТАН В КОМБИНАЦИИ С АМЛОДИПИНОМ
ТВИНСТА®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

C09X ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

• C09XA ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕЦИИ РЕНИНА

C09XA02 ALISKIREN
АЛИСКИРЕН
(см. раздел 3)

C10 ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

C10A ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКИЕ И ГИПОТРИГЛИЦЕРИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• C10AA ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ

C10AA01 SIMVASTATIN
ВАЗИЛИП®, KRKA d.d.
СИМВАСТАТИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
СИМВАСТОЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
C10AA02 LOVASTATIN
ЛОВАСТАТИН
(см. раздел 3)
C10AA05 ATORVASTATIN
АТОРИС®, KRKA d.d.
ЛИПОФОРД, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.
ЛИПРИМАР®,
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
ТОРВАКАРД®, ZENTIVA k.s.
АТОМАКС®, НИЖФАРМ ОАО
ТУЛИП®, SANDOZ d.d.
C10AA07 ROSUVASTATIN
МЕРТЕНИЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
РОЗАРТ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
РОЗИСТАРК®,
BELUPO, Pharmaceuticals & Cosmetics d.d.
РОЗУКАРД®, ZENTIVA k.s.
РОЗУЛИП®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
РОКСЕРА®, KRKA d.d.
ТЕВАСТОР®,
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
АКОРТА, ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО
КРЕСТОР®, ASTRAZENECA UK Ltd.

• C10AB ФИБРАТЫ

C10AB05 FENOFIBRATE

ТРАЙКОР, Laboratoires FOURNIER S.A.

• C10AC ПРЕПАРАТЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ

C10AC01 COLESTYRAMINE

КОЛЕСТИРАМИН
(см. раздел 3)

C10AC02 COLESTIPOL

КОЛЕСТИПОЛ
(см. раздел 3)

• C10AX ПРОЧИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

C10AX06 ОМЕГА-3 ТРИГЛИЦЕРИДЫ, ВКЛЮЧАЯ ДРУГИЕ ЭФИРЫ И КИСЛОТЫ

ОМАКОР, ABBOTT PRODUCTS GmbH

C10B ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, КОМБИНАЦИИ

• C10BX ИНГИБИТОРЫ ГМГ-КоА-РЕДУКТАЗЫ, ДРУГИЕ КОМБИНАЦИИ

C10BX03 АТОРВАСТАТИН И АМЛОДИПИН

ДУПЛЕКОР®, GEDEON RICHTER Plc.

D ДЕРМАТОЛОГИЯ

D01 ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

D01A ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• D01AA ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

D01AA01 NYSTATIN

НИСТАТИН
(см. раздел 3)

D01AA02 NATAMYCIN

НАТАМИЦИН
(см. раздел 3)

• D01AC ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

D01AC08 KETOCONAZOLE

НИЗОРАЛ® шампунь, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
НИЗОРАЛ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

D01AC10 BIFONAZOLE

МИКОСПОР®, BAYER HealthCare AG
МИКОСПОР®, BAYER PHARMA AG

D01AC14 SERTACONAZOLE

ЗАЛАИН® крем, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

D01AC60 БИФОНАЗОЛ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

МИКОСПОР® НАБОР, BAYER HealthCare AG

• D01AE ПРОЧИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

D01AE14 CICLOPIROX

БАТРАФЕН®, AVENTIS PHARMA Ltd.
БАТРАФЕН®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

D01AE15 TERBINAFINE

ТЕРБИЗИЛ® для наружного применения, GEDEON RICHTER Plc.
ТЕРБИНАФИН, ВЕРТЕКС ЗАО
ЭКЗИФИН® для наружного применения, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

D01AE20 КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ФУНГОТЕРБИН® НЕО, НИЖФАРМ ОАО

D01AE22 NAFTIFINE

ЭКЗОДЕРИЛ®, SANDOZ GmbH
ЭКЗОДЕРИЛ® крем, SANDOZ GmbH

D01B ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• D01BA ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

D01BA02 TERBINAFINE

ТЕРБИЗИЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
ФУНГОТЕРБИН®, НИЖФАРМ ОАО
ЭКЗИФИН®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

D03 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН И ЯЗВ

D03A ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ НОРМАЛЬНОМУ РУБЦЕВАНИЮ

• D03AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ НОРМАЛЬНОМУ РУБЦЕВАНИЮ

D03AX03 DEXPANTHENOL

БЕПАНТЕН®, БАЙЕР ЗАО
БЕПАНТЕН® мазь, БАЙЕР ЗАО
ПАНТОДЕРМ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
Д-ПАНТЕНОЛ, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.

D03AX04 CALCIUM PANTOTHENATE

КАЛЬЦИЯ ПАНТОТЕНАТ
(см. раздел 3)

D03AX05 HYALURONIC ACID

КУРИОЗИН®, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО

D04 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗУДА (ВКЛЮЧАЯ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АНЕСТЕТИКИ)

D04A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗУДА (ВКЛЮЧАЯ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И АНЕСТЕТИКИ)

• D04AA АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

D04AA10 PROMETHAZINE

ПРОМЕТАЗИН
(см. раздел 3)

D04AA13 DIMETINDENE

ДИМЕТИНДЕН
(см. раздел 3)

D04AA32 DIPHENHYDRAMINE

ПСИЛО-БАЛЬЗАМ®, STADA Arzneimittel AG

• D04AB МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

D04AB01 LIDOCAINE

ЛИДОКАИН, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

D04AB04 BENZOCAINE

РЕЛИФ® АДВАНС мазь, БАЙЕР ЗАО

D05 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

D05A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• D05AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

D05AX02 CALCIPOTRIOL

КАЛЬЦИПОТРИОЛ
(см. раздел 3)

D05B ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• D05BA ПСОРАЛЕНЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

D05BA02 METHOXSALEN

МЕТОКСАЛЕН
(см. раздел 3)

• D05BB РЕТИНОИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА

D05BB02 ACITRETIN

НЕОТИГАЗОН®, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

D06 ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

D06A АНТИБИОТИКИ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• D06AA ТЕТРАЦИКЛИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

D06AA03 OXYTETRACYCLINE

ОКСИТЕТРАЦИКЛИН
(см. раздел 3)

• D06AX ПРОЧИЕ АНТИБИОТИКИ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

БАНЕОЦИН®, SANDOZ GmbH
БАНЕОЦИН® мазь, SANDOZ GmbH

D06AX02 CHLORAMPHENICOL

ХЛОРАМФЕНИКОЛ
(см. раздел 3)

D06AX09 MUPIROCIN

МУПИРОЦИН
(см. раздел 3)

D06B ДРУГИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• D06BB ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ДЕВИРС®, ВЕРТЕКС ЗАО

D06BB03 ACICLOVIR

АЦИКЛОВИР САНДОЗ®, SANDOZ d.d.
АЦИКЛОВИР-АКРИ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

D06BB04 PODOPHYLLOTOXIN

ПОДОФИЛЛОТОКСИН
(см. раздел 3)

• D06BX ПРОЧИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ФУРАСОЛ, OLAINFARM AS

D06BX01 METRONIDAZOLE

РОЗАМЕТ, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.

D07 КОРТИКОСТЕРОИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

D07A КОРТИКОСТЕРОИДЫ

• D07AA КОРТИКОСТЕРОИДЫ СЛАБОАКТИВНЫЕ (ГРУППА I)

D07AA01 METHYLPREDNISOLONE

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН
(см. раздел 3)

• D07AB КОРТИКОСТЕРОИДЫ УМЕРЕННОАКТИВНЫЕ (ГРУППА II)

D07AB09 TRIAMCINOLONE

ФТОРОКОРТ, GEDEON RICHTER Plc.

D07AB19 DEXAMETHASONE

ДЕКСАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

• D07AC КОРТИКОСТЕРОИДЫ ВЫСОКОАКТИВНЫЕ (ГРУППА III)

D07AC01 BETAMETHASONE

АКРИДЕРМ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
БЕТЛИБЕН, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

D07AC13 MOMETASONE

СИЛКАРЕН®, ВЕРТЕКС ЗАО
УНИДЕРМ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ЭЛОКОМ®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
ГИСТАН-Н, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.

D07AC14 METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE

АДВАНТАН, INTENDIS GmbH

• D07AD КОРТИКОСТЕРОИДЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОАКТИВНЫЕ (ГРУППА IV)

D07AD01 CLOBETASOL

КЛОБЕТАЗОЛ
(см. раздел 3)

D07C КОРТИКОСТЕРОИДЫ В КОМБИНАЦИИ С АНТИБИОТИКАМИ

• D07CC КОРТИКОСТЕРОИДЫ ВЫСОКОАКТИВНЫЕ В КОМБИНАЦИИ С АНТИБИОТИКАМИ

D07CC01 БЕТАМЕТАЗОН В КОМБИНАЦИИ С АНТИБИОТИКАМИ

АКРИДЕРМ® ГЕНТА, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В с ГАРАМИЦИНОМ, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

D07X КОРТИКОСТЕРОИДЫ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

• D07XA КОРТИКОСТЕРОИДЫ СЛАБОАКТИВНЫЕ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

D07XA02 ПРЕДНИЗОЛОН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

АУРОБИН®, GEDEON RICHTER Plc.

• D07XC КОРТИКОСТЕРОИДЫ ВЫСОКОАКТИВНЫЕ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

D07XC01 БЕТАМЕТАЗОН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

АКРИДЕРМ® ГК, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
РЕДЕРМ®, ВЕРТЕКС ЗАО
АКРИДЕРМ® СК, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ДИПРОСАЛИК®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
ДИПРОСАЛИК® ЛОСЬОН, SCHERING-PLOUGH
ТРИДЕРМ®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

D08 АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

D08A АНТИСЕПТИКИ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

• D08AC БИГУАНИДЫ И АМИДИНЫ

D08AC02 CHLORHEXIDINE

ХЛОРГЕКСИДИН
(см. раздел 3)

D08AC52 ХЛОРГЕКСИДИН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

БЕПАНТЕН® ПЛЮС, БАЙЕР ЗАО
ДЕПАНТОЛ® крем, НИЖФАРМ ОАО

• D08AE ФЕНОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

D08AE02 POLICRESULEN

ПОЛИКРЕЗУЛЕН
(см. раздел 3)

• D08AG ПРЕПАРАТЫ ЙОДА

D08AG02 POVIDONE-IODINE

БЕТАДИН® мазь, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
БЕТАДИН® раствор, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• D08AJ ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

D08AJ01 BENZALKONIUM

БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИД
(см. раздел 3)

D10 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ

D10A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• D10AA ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

D10AA02 METHYLPREDNISOLONE

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН
(см. раздел 3)

D10AA03 DEXAMETHASONE

ДЕКСАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

• D10AE ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ПЕРОКСИДЫ

D10AE01 BENZOYL PEROXIDE

БЕНЗОИЛ ПЕРОКСИД
(см. раздел 3)

• D10AF ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

D10AF01 CLINDAMYCIN

ДАЛАЦИН® гель для наружного применения, PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
ЗЕРКАЛИН, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.

D10AF02 ERYTHROMYCIN

ЭРИТРОМИЦИН
(см. раздел 3)

• D10AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

КУРИОЗИН® гель, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО

D10AX03 AZELAIC ACID

АЗЕЛИК®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
СКИНОРЕН, INTENDIS GmbH

D10B ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• D10BA РЕТИНОИДЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

D10BA01 ISOTRETINOIN

АКНЕКУТАН, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.

• D10BX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕЙ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

КУТИС КОМПОЗИТУМ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

D11 ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

D11A ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

ПСОРИНОХЕЛЬ Н, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

• D11AH ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА, ИСКЛЮЧАЯ КОРТИКОСТЕРОИДЫ

D11AH02 PIMECROLIMUS

ПИМЕКРОЛИМУС
(см. раздел 3)

• D11AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

D11AX01 MINOXIDIL

МИНОКСИДИЛ
(см. раздел 3)

D11AX12 PYRITHIONE ZINC

ПИРИТИОН ЦИНК
(см. раздел 3)

D11AX18 DICLOFENAC

ДИКЛОФЕНАК
(см. раздел 3)

G МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА И ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ

G01 АНТИСЕПТИКИ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

G01A АНТИСЕПТИКИ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ИСКЛЮЧАЯ КОМБИНАЦИИ С КОРТИКОСТЕРОИДАМИ)

• G01AA АНТИБИОТИКИ

G01AA01 NYSTATIN

НИСТАТИН
(см. раздел 3)

G01AA02 NATAMYCIN

НАТАМИЦИН
(см. раздел 3)

G01AA10 CLINDAMYCIN

ДАЛАЦИН®, PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
ДАЛАЦИН® крем вагинальный, PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

• G01AD ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ

G01AD01 LACTIC ACID

ФЕМИЛЕКС®, НИЖФАРМ ОАО

G01AD03 ASCORBIC ACID

ВАГИНОРМ-С®, POLICHEM S.A.

• G01AF ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

ЗАЛАИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

G01AF01 METRONIDAZOLE

ТРИХОПОЛ® таблетки вагинальные, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
ФЛАГИЛ®, SANOFI-AVENTIS France

G01AF11 KETOCONAZOLE

ЛИВАРОЛ®, НИЖФАРМ ОАО

G01AF15 BUTOCONAZOLE

ГИНОФОРТ®, GEDEON RICHTER Plc.

G01AF20 КОМБИНАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА

КЛИОН-Д 100, GEDEON RICHTER Plc.

• G01AX ПРОЧИЕ АНТИСЕПТИКИ И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГЕКСИКОН®, НИЖФАРМ ОАО
ДЕПАНТОЛ®, НИЖФАРМ ОАО

G01AX03 POLICRESULEN

ПОЛИКРЕЗУЛЕН
(см. раздел 3)

G01AX05 NIFURATEL

НИФУРАТЕЛ
(см. раздел 3)

G01AX06 FURAZOLIDONE

ФУРАЗОЛИДОН
(см. раздел 3)

G01AX11 POVIDONE-IODINE

БЕТАДИН® суппозитории, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

G01AX12 CICLOPIROX

ЦИКЛОПИРОКС
(см. раздел 3)

G02 ПРОЧИЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

G02A ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ТОНУС МИОМЕТРИЯ

• G02AB ПРЕПАРАТЫ АЛКАЛОИДОВ СПОРЫНЬИ

G02AB01 METHYLERGOMETRINE

МЕТИЛЭРГОМЕТРИН
(см. раздел 3)

• G02AD ПРОСТАГЛАНДИНЫ

G02AD01 DINOPROST

ЭНЗАПРОСТ®-Ф, CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Co. Ltd.

G02AD02 DINOPROSTONE

ДИНОПРОСТОН
(см. раздел 3)

G02AD06 MISOPROSTOL

МИРОЛЮТ®, НИЖФАРМ ОАО

G02B КОНТРАЦЕПТИВЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• G02BA ВНУТРИМАТОЧНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

G02BA03 ПЛАСТИКОВЫЕ ВМС С ПРОГЕСТАГЕНАМИ

МИРЕНА®, BAYER OY

• G02BB ИНТРАВАГИНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

БЕНАТЕКС®, НИЖФАРМ ОАО

G02BB01 ВАГИНАЛЬНОЕ КОЛЬЦО С ПРОГЕСТАГЕНОМ И ЭСТРОГЕНОМ

НоваРинг®, N.V. ORGANON

G02C ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

• G02CB ИНГИБИТОРЫ СЕКРЕЦИИ ПРОЛАКТИНА

G02CB01 BROMOCRIPTINE

БРОМОКРИПТИН
(см. раздел 3)

G02CB03 CABERGOLINE

ДОСТИНЕКС®, PFIZER ITALIA S.r.L.

• G02CX ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ГИНЕКОЛОГИИ

ГИНЕКОХЕЛЬ®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ГОРМЕЛЬ СН, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
КЛИМАКТ-ХЕЛЬ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ОВАРИУМ КОМПОЗИТУМ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

G03 ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И МОДУЛЯТОРЫ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

G03A ГОРМОНАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• G03AA ПРОГЕСТАГЕНЫ И ЭСТРОГЕНЫ (ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ)

БЕЛАРА®, GEDEON RICHTER Plc.
БОНАДЭ®, ZENTIVA k.s.

G03AA06 НОРГЕСТРЕЛ И ЭСТРОГЕН

ЦИКЛО-ПРОГИНОВА, BAYER SCHERING PHARMA AG

G03AA07 ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ И ЭСТРОГЕН

МИКРОГИНОН®, BAYER PHARMA AG
МИНИЗИСТОН® 20 ФЕМ, BAYER PHARMA AG
ОРАЛКОН, FAMY CARE Limited
РИГЕВИДОН®, GEDEON RICHTER Plc.

G03AA09 ДЕЗОГЕСТРЕЛ И ЭСТРОГЕН

НОВИНЕТ®, GEDEON RICHTER Plc.
РЕГУЛОН, GEDEON RICHTER Plc.

G03AA10 ГЕСТОДЕН И ЭСТРОГЕН

ГЕСТАРЕЛЛА®, ZENTIVA k.s.
ЛИНДИНЕТ 20, GEDEON RICHTER Plc.
ЛИНДИНЕТ 30, GEDEON RICHTER Plc.
ЛОГЕСТ®, BAYER PHARMA AG
ФЕМОДЕН®, BAYER PHARMA AG

G03AA12 ДРОСПИРЕНОН И ЭСТРОГЕН

ДЖЕС®, BAYER PHARMA AG
ДЖЕС® ПЛЮС, BAYER PHARMA AG
ДИМИА®, GEDEON RICHTER Plc.
МИДИАНА®, GEDEON RICHTER Plc.
ЯРИНА®, BAYER PHARMA AG
ЯРИНА® ПЛЮС, BAYER PHARMA AG

G03AA14 НОМЕГЭСТРОЛ И ЭСТРОГЕН

ЗОЭЛИ®, N.V. ORGANON

G03AA16 ДИЕНОГЕСТ В КОМБИНАЦИИ С ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛОМ

СИЛУЕТ®, GEDEON RICHTER Plc.
ЖАНИН®, BAYER SCHERING PHARMA AG

• G03AB ПРОГЕСТАГЕНЫ И ЭСТРОГЕНЫ (КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ПРИЕМА)
КЛАЙРА®, BAYER PHARMA AG

G03AB03 ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ И ЭСТРОГЕН
ТРИГЕСТРЕЛ, FAMY CARE Limited
ТРИКВИЛАР®, BAYER PHARMA AG
ТРИ-РЕГОЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
ТРИ-РЕГОЛ® 21+7, GEDEON RICHTER Plc.

• G03AC ПРОГЕСТАГЕНЫ

G03AC01 NORETHISTERONE
НОРЭТИСТЕРОН
(см. раздел 3)

G03AC03 LEVONORGESTREL
ЭСКАПЕЛ®, GEDEON RICHTER Plc.
ПОСТИНОР, GEDEON RICHTER Plc.
ЭСКИНОР-Ф, FAMY CARE Limited

G03AC06 MEDROXYPROGESTERONE
МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН
(см. раздел 3)

G03AC08 ETONOGESTREL
ИМПЛАНОН НКСТ®, N.V. ORGANON

G03AC09 DESOGESTREL
ЛАКТИНЕТ®, GEDEON RICHTER Plc.

G03B АНДРОГЕНЫ

• G03BA ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ОКСОАНДРОСТЕНА

G03BA03 TESTOSTERONE
НЕБИДО®, BAYER PHARMA AG

G03C ЭСТРОГЕНЫ

• G03CA ПРИРОДНЫЕ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ЭСТРОГЕНЫ

G03CA03 ESTRADIOL
КЛИМАРА®, BAYER PHARMA AG
ПРОГИНОВА®, BAYER PHARMA AG

G03CA04 ESTRIOL
ОВИПОЛ КЛИО®, ФАРМАПРИМ ООО
ЭСТРОКАД®, Dr. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH

• G03CX ПРОЧИЕ ЭСТРОГЕНЫ

G03CX01 TIBOLONE
ЛЕДИБОН®, ZENTIVA k.s.

G03D ПРОГЕСТАГЕНЫ

ВИЗАННА, BAYER PHARMA AG

• G03DA ПРОИЗВОДНЫЕ ПРЕГНИНА

G03DA02 MEDROXYPROGESTERONE
МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН
(см. раздел 3)

G03DA04 PROGESTERONE
ПРОГЕСТЕРОН
(см. раздел 3)

• G03DB ПРОИЗВОДНЫЕ ПРЕГНАДИЕНА

G03DB01 DYDROGESTERONE
ДЮФАСТОН®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

• G03DC ПРОИЗВОДНЫЕ ЭСТРЕНА

G03DC02 NORETHISTERONE
НОРЭТИСТЕРОН
(см. раздел 3)

G03F ПРОГЕСТАГЕНЫ В КОМБИНАЦИИ С ЭСТРОГЕНАМИ

• G03FA ПРОГЕСТАГЕНЫ И ЭСТРОГЕНЫ

G03FA14 ДИДРОГЕСТЕРОН И ЭСТРОГЕН
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

G03FA17 ДРОСПИРЕНОН И ЭСТРОГЕН
АНЖЕЛИК®, BAYER PHARMA AG

• G03FB ПРОГЕСТАГЕНЫ В КОМБИНАЦИИ С ЭСТРОГЕНАМИ (КОМБИНАЦИИ ДЛЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ПРИЕМА)

G03FB08 ДИДРОГЕСТЕРОН И ЭСТРОГЕН
ФЕМОСТОН® 1/10, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
ФЕМОСТОН® 2/10, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

G03FB09 ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ И ЭСТРОГЕН
КЛИМОНОРМ®, BAYER PHARMA AG

G03G ГОНАДОТРОПИНЫ И ДРУГИЕ СТИМУЛЯТОРЫ ОВУЛЯЦИИ

• G03GA ГОНАДОТРОПИНЫ

G03GA01 CHORIONIC GONADOTROPIN
ГОНАДОТРОПИН ХОРИОНИЧЕСКИЙ
(см. раздел 3)

G03GA05 FOLLITROPIN ALFA
ФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА
(см. раздел 3)

G03GA07 LUTROPIN ALFA
ЛУТРОПИН АЛЬФА
(см. раздел 3)

• G03GB СИНТЕТИЧЕСКИЕ СТИМУЛЯТОРЫ ОВУЛЯЦИИ

G03GB02 CLOMIFENE
КЛОСТИЛБЕГИТ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

G03H АНТИАНДРОГЕНЫ

• G03HA АНТИАНДРОГЕНЫ

G03HA01 CYPROTERONE
АНДРОКУР®, BAYER PHARMA AG
АНДРОКУР® таблетки 100 мг, BAYER PHARMA AG
АНДРОКУР® ДЕПО, BAYER PHARMA AG

• G03HB АНТИАНДРОГЕНЫ И ЭСТРОГЕНЫ

G03HB01 ЦИПРОТЕРОН И ЭСТРОГЕНЫ
ЭРИКА-35, FAMY CARE Limited
ДИАНЕ-35®, BAYER SCHERING PHARMA AG
КЛИМЕН®, SCHERING SAS
ХЛОЕ®, ZENTIVA k.s.

G03X ПРОЧИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И МОДУЛЯТОРЫ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

• G03XA АНТИГОНАДОТРОПИНЫ

G03XA01 DANAZOL
ДАНАЗОЛ
(см. раздел 3)

• G03XB МОДУЛЯТОРЫ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

G03XB01 MIFEPRISTONE
ГИНЕПРИСТОН®, НИЖФАРМ ОАО
ГИНЕСТРИЛ®, НИЖФАРМ ОАО
МИРОПРИСТОН®, НИЖФАРМ ОАО

G03XB02 ULIPRISTAL
ЭСМИЯ®, GEDEON RICHTER Plc.

G04 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

G04B ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (В Т.Ч. СПАЗМОЛИТИКИ)

• G04BD СПАЗМОЛИТИКИ

G04BD04 OXYBUTYNIN
ОКСИБУТИНИН
(см. раздел 3)

G04BD07 TOLTERODINE
УРОТОЛ, ZENTIVA k.s.

G04BD08 SOLIFENACIN
СОЛИФЕНАЦИН
(см. раздел 3)

• G04BE ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ЭРЕКЦИИ

G04BE01 ALPROSTADIL
АЛПРОСТАДИЛ
(см. раздел 3)

G04BE03 SILDENAFIL
ВИАГРА®, PFIZER PGM
ВИЗАРСИН®, KRKA d.d.
ДИНАМИКО, PLIVA HRVATSKA d.o.o.
ТАКСИЕР®, ZENTIVA a.s.
ТОРНЕТИС®, SANDOZ d.d.
ЭРЕКСЕЗИЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

G04BE08 TADALAFIL
СИАЛИС®, ELI LILLY VOSTOK S.A.

G04BE09 VARDENAFIL
ЛЕВИТРА® ОДТ, BAYER PHARMA AG
ЛЕВИТРА®, BAYER PHARMA AG

• G04BX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ УРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
РОВАТИНЕКС, ROWA PHARMACEUTIKALS Ltd.
ФИТОЛИЗИН®, HERBAPOL WARSZAWA Sp. z.o.o.
ВИТАПРОСТ®, НИЖФАРМ ОАО
ВИТАПРОСТ® ПЛЮС, НИЖФАРМ ОАО
ВИТАПРОСТ® ФОРТЕ, НИЖФАРМ ОАО
РЕНЕЛЬ®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
СОЛИДАГО КОМПОЗИТУМ С, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ТЕСТИС КОМПОЗИТУМ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

G04C ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

• G04CA АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

G04CA01 ALFUZOSIN
АЛФУЗОЗИН
(см. раздел 3)

G04CA02 TAMSULOSIN
ФОКУСИН®, ZENTIVA k.s.
СОНИЗИН®, GEDEON RICHTER Plc.
СОНИРИД ДУО, GEDEON RICHTER Plc.
ТАНИЗ®-К, KRKA d.d.
ТУЛОЗИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

G04CA03 TERAZOSIN
СЕТЕГИС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

G04CA04 SILODOSIN
СИЛОДОЗИН
(см. раздел 3)

• G04CB ИНГИБИТОРЫ 5-АЛЬФА-РЕДУКТАЗЫ ТЕСТОСТЕРОНА

G04CB01 FINASTERIDE
ПЕНЕСТЕР®, ZENTIVA k.s.
ПРОСТЕРИД®, GEDEON RICHTER Plc.
СОНИРИД ДУО, GEDEON RICHTER Plc.
ФИНАСТ®, DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

G04CB02 DUTASTERIDE
ДУТАСТЕРИД
(см. раздел 3)

• G04CX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ЦЕРНИЛТОН®, Граминэкс-фарма Группа компаний ООО
ЦЕРНИЛТОН® ФОРТЕ, Граминэкс-фарма Группа компаний ООО
ПОПУЛЮС КОМПОЗИТУМ СР, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ПРОСТАГУТ ФОРТЕ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG
САБАЛЬ-ГОМАККОРД, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

G04CX01 PYGEUM AFRICANUM
СЛИВА АФРИКАНСКАЯ
(см. раздел 3)

G04CX02 SERENOA REPENS
ПРОСТАПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

H ГОРМОНЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (ИСКЛЮЧАЯ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ИНСУЛИНЫ)

H01 ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА И ГИПОФИЗА И ИХ АНАЛОГИ

H01A ГОРМОНЫ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА И ИХ АНАЛОГИ

• H01AC СОМАТРОПИН И ЕГО АНАЛОГИ

H01AC01 SOMATROPIN
Нордитропин® НордиЛет®, NOVO NORDISK A/S

H01B ГОРМОНЫ ЗАДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

• H01BA ВАЗОПРЕССИН И ЕГО АНАЛОГИ

H01BA02 DESMOPRESSIN
ДЕСМОПРЕССИН
(см. раздел 3)

• H01BB ОКСИТОЦИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

H01BB02 OXYTOCIN
ОКСИТОЦИН-РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.

H01C ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА

• H01CB ГОРМОНЫ, ЗАМЕДЛЯЮЩИЕ РОСТ

H01CB02 OCTREOTIDE
ОКТРЕТЕКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
ОКТРЕОТИД-АКТАВИС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

H01CB03 LANREOTIDE
ЛАНРЕОТИД
(см. раздел 3)

• H01CC АНТИГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОН

H01CC02 CETRORELIX
ЦЕТРОРЕЛИКС
(см. раздел 3)

H02 КОРТИКОСТЕРОИДЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

H02A КОРТИКОСТЕРОИДЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• H02AA МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

H02AA02 FLUDROCORTISONE
ФЛУДРОКОРТИЗОН
(см. раздел 3)

• H02AB ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

H02AB01 BETAMETHASONE
БЕТАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

H02AB02 DEXAMETHASONE
ДЕКСАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

H02AB04 METHYLPREDNISOLONE
МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН
(см. раздел 3)

H02AB06 PREDNISOLONE
ПРЕДНИЗОЛОН
(см. раздел 3)

H02AB08 TRIAMCINOLONE
ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИД
(см. раздел 3)

H03 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

H03A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

• H03AA ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

H03AA01 LEVOTHYROXINE SODIUM
ЭУТИРОКС®, MERCK KGaA

H03B АНТИТИРЕОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• H03BB ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА, СОДЕРЖАЩИЕ СЕРУ

H03BB02 THIAMAZOLE
ТИРОЗОЛ®, MERCK KGaA

H03C ПРЕПАРАТЫ ЙОДА

• H03CA ПРЕПАРАТЫ ЙОДА
ЙОДБАЛАНС®, MERCK KGaA

H04 ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

H04A ГОРМОНЫ, РАСЩЕПЛЯЮЩИЕ ГЛИКОГЕН

• H04AA ГОРМОНЫ, РАСЩЕПЛЯЮЩИЕ ГЛИКОГЕН

H04AA01 GLUCAGON
ГлюкаГен® 1 мг ГипоКит, NOVO NORDISK A/S

H05 ПРЕПАРАТЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ОБМЕН КАЛЬЦИЯ

H05A ПАРАТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

• H05AA ПАРАТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

H05AA02 TERIPARATIDE
ФОРСТЕО®, ELI LILLY VOSTOK S.A.

H05B АНТИПАРАТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

• H05BX ПРОЧИЕ АНТИПАРАТИРЕОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

H05BX01 CINACALCET
ЦИНАКАЛЬЦЕТ
(см. раздел 3)

J ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

J01 ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

J01A ТЕТРАЦИКЛИНЫ

• J01AA ТЕТРАЦИКЛИНЫ

J01AA02 DOXYCYCLINE
ДОКСИЦИКЛИН
(см. раздел 3)

J01AA06 OXYTETRACYCLINE
ОКСИТЕТРАЦИКЛИН
(см. раздел 3)

J01B АМФЕНИКОЛЫ

• J01BA АМФЕНИКОЛЫ

J01BA01 CHLORAMPHENICOL
ХЛОРАМФЕНИКОЛ
(см. раздел 3)

J01C БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ – ПЕНИЦИЛЛИНЫ

• J01CA ПЕНИЦИЛЛИНЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ

J01CA01 AMPICILLIN
АМПИЦИЛЛИН
(см. раздел 3)

J01CA09 AZLOCILLIN
АЗЛОЦИЛЛИН
(см. раздел 3)

J01CA13 TICARCILLIN
ТИКАРЦИЛЛИН
(см. раздел 3)

• J01CE ПЕНИЦИЛЛИНЫ, ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К БЕТА-ЛАКТАМАЗАМ

J01CE01 BENZYLPENICILLIN
БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН
(см. раздел 3)

J01CE02 PHENOXYMETHYLPENICILLIN
ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН
(см. раздел 3)

J01CE08 BENZATHINE BENZYLPENICILLIN
БЕНЗАТИНА БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН
(см. раздел 3)

• J01CF ПЕНИЦИЛЛИНЫ, УСТОЙЧИВЫЕ К БЕТА-ЛАКТАМАЗАМ

J01CF04 OXACILLIN
ОКСАЦИЛЛИН
(см. раздел 3)

• J01CR КОМБИНАЦИИ ПЕНИЦИЛЛИНОВ (В Т.Ч. С ИНГИБИТОРАМИ БЕТА-ЛАКТАМАЗ)

J01CR02 АМОКСИЦИЛЛИН В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ БЕТА-ЛАКТАМАЗ
АРЛЕТ®, СИНТЕЗ ОАО
ПАНКЛАВ, HEMOFARM A.D.
ПАНКЛАВ 2X, HEMOFARM A.D.

J01D ДРУГИЕ БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ

• J01DB ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ

J01DB04 CEFAZOLIN
ЦЕФАЗОЛИН
(см. раздел 3)

• J01DC ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

J01DC02 CEFUROXIME
ЦЕФУРОКСИМ
(см. раздел 3)

• J01DD ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

J01DD01 CEFOTAXIME
КЛАФОРАН®, AVENTIS PHARMA Limited

J01DD04 CEFTRIAXONE
АЗАРАН, HEMOFARM A.D.

J01DD14 CEFTIBUTEN
ЦЕДЕКС®, МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО

• J01DE ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ЧЕТВЕРТОГО ПОКОЛЕНИЯ

J01DE01 CEFEPIME
ЦЕФЕПИМ
(см. раздел 3)

• J01DH КАРБАПЕНЕМЫ

J01DH02 MEROPENEM
МЕРОПЕНЕМ
(см. раздел 3)

J01DH03 ERTAPENEM
ИНВАНЗ®,
Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Shibret

J01DH51 IMIPENEM В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ БЕТА-ЛАКТАМАЗ
ТИЕНАМ®, MERCK SHARP & DOHME B.V.

J01E СУЛЬФАНИЛАМИДЫ И ТРИМЕТОПРИМ

• J01EB СУЛЬФАНИЛАМИДЫ КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ

J01EB07 SULFATHIAZOLE
СУЛЬФАТИАЗОЛ
(см. раздел 3)

• J01EC СУЛЬФАНИЛАМИДЫ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

J01EC02 SULFADIAZINE
СУЛЬФАДИАЗИН
(см. раздел 3)

• J01EE СУЛЬФАНИЛАМИДЫ В КОМБИНАЦИИ С ТРИМЕТОПРИМОМ (ВКЛЮЧАЯ ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ)

J01EE01 SULFAMETHOXAZOLE AND TRIMETHOPRIM
БИСЕПТОЛ, MEDANA PHARMA S.A.

J01F МАКРОЛИДЫ И ЛИНКОЗАМИДЫ

• J01FA МАКРОЛИДЫ

J01FA01 ERYTHROMYCIN
ЭРИТРОМИЦИН
(см. раздел 3)

J01FA02 SPIRAMYCIN
РОВАМИЦИН®, SANOFI-AVENTIS France

J01FA03 MIDECAMYCIN
МАКРОПЕН®, KRKA d.d.

J01FA06 ROXITHROMYCIN
РУЛИД®, SANOFI-AVENTIS France

J01FA09 CLARITHROMYCIN
КЛАЦИД® для инфузий, ABBOTT FRANCE
КЛАЦИД® таблетки, ABBOTT SRL
КЛАЦИД® СР,
ABBOTT LABORATORIES Limited
ФРОМИЛИД® УНО, KRKA d.d.
КЛАРИТРОМИЦИН, ВЕРТЕКС ЗАО
КЛАРИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА,
ZENTIVA SAGLIK URUNLERI SANAYI VE TICARET A.S.
КЛАЦИД®, ABBOTT SRL
ФРОМИЛИД®, KRKA d.d.

J01FA10 AZITHROMYCIN
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.
СУМАМЕД®, PLIVA HRVATSKA d.o.o.
СУМАМЕД® для инфузий,
PLIVA HRVATSKA d.o.o.
СУМАМЕД® ФОРТЕ,
PLIVA HRVATSKA d.o.o.
АЗИТРОМИЦИН, ВЕРТЕКС ЗАО
СУМАМОКС, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.
ХЕМОМИЦИН, HEMOFARM A.D.

• J01FF ЛИНКОЗАМИДЫ

J01FF02 LINCOMYCIN
ЛИНКОМИЦИН
(см. раздел 3)

J01G АМИНОГЛИКОЗИДЫ

• J01GA СТРЕПТОМИЦИНЫ

J01GA01 STREPTOMYCIN
СТРЕПТОМИЦИН
(см. раздел 3)

• J01GB ПРОЧИЕ АМИНОГЛИКОЗИДЫ

J01GB01 TOBRAMYCIN
ТОБРАМИЦИН
(см. раздел 3)

J01GB03 GENTAMICIN
ГЕНТАМИЦИН
(см. раздел 3)

J01GB04 KANAMYCIN
КАНАМИЦИН
(см. раздел 3)

J01M АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛОНА

• J01MA ФТОРХИНОЛОНЫ

J01MA01 OFLOXACIN
ТАРИВИД®, AVENTIS PHARMA Ltd.

J01MA02 CIPROFLOXACIN
ЦИПРОБАЙ®, BAYER PHARMA AG
ЦИПРОБАЙ® раствор для инфузий,
BAYER SCHERING PHARMA AG
ЦИПРОЛЕТ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ЦИПРОЛЕТ® раствор для инфузий,
DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

J01MA06 NORFLOXACIN
НОЛИЦИН®, KRKA d.d.

J01MA07 LOMEFLOXACIN
ЛОМЕФЛОКСАЦИН
(см. раздел 3)

J01MA09 SPARFLOXACIN
СПАРФЛО®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

J01MA12 LEVOFLOXACIN
ЛЕВОЛЕТ® Р,
DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ТАВАНИК®,
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH
ЛЕВОЛЕТ® Р, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ЛЕВОСТАР, ACTAVIS GROUP hf.
ЛЕВОФЛОКСАЦИН, ВЕРТЕКС ЗАО
ЛЕОБЭГ, АКТАВИС ООО
ТАВАНИК® для инфузий,
SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

J01MA14 MOXIFLOXACIN
АВЕЛОКС®, BAYER PHARMA AG

J01MA15 GEMIFLOXACIN
ГЕМИФЛОКСАЦИН
(см. раздел 3)

• J01MB ПРОЧИЕ ХИНОЛОНЫ

J01MB02 NALIDIXIC ACID
НЕВИГРАМОН®, CHINOIN Pharmaceutical and Chemical
Works Private Co. Ltd.

J01MB04 PIPEMIDIC ACID
ПИПЕМИДОВАЯ КИСЛОТА
(см. раздел 3)

J01R КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЦИПРОЛЕТ® А,
DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

• J01RA КОМБИНАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
САФОЦИД, LYKA LABS Ltd.

J01X ДРУГИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• J01XA АНТИБИОТИКИ ГЛИКОПЕПТИДНОЙ СТРУКТУРЫ

J01XA01 VANCOMYCIN
ВАНКОМИЦИН
(см. раздел 3)

• J01XD ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

J01XD01 METRONIDAZOLE
КЛИОН раствор д/инфузий, GEDEON RICHTER Plc.
ТРИХОПОЛ® для инфузий,
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
ФЛАГИЛ® таблетки, SANOFI-AVENTIS France

• J01XE ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОФУРАНА
ФУРАМАГ®, OLAINFARM AS

• J01XX ДРУГИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

J01XX01 FOSFOMYCIN
ФОСФОМИЦИН
(см. раздел 3)

J01XX07 NITROXOLINE
НИТРОКСОЛИН
(см. раздел 3)

J01XX08 LINEZOLID
ЛИНЕЗОЛИД
(см. раздел 3)

J02 ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

J02A ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• J02AA ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

J02AA01 AMPHOTERICIN B
АМФОТЕРИЦИН В
(см. раздел 3)

• J02AC ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИАЗОЛА

J02AC01 FLUCONAZOLE
ДИФЛЮКАН®, PFIZER PGM
МИКОСИСТ®, GEDEON RICHTER Plc.
МИКОФЛЮКАН®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ФЛУКОНАЗОЛ САНДОЗ®, SANDOZ d.d.

J02AC02 ITRACONAZOLE
ИТРАЗОЛ®, ВЕРТЕКС ЗАО

• J02AX ПРОЧИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

J02AX04 CASPOFUNGIN
КАСПОФУНГИН
(см. раздел 3)

J02AX05 MICAFUNGIN
МИКАФУНГИН
(см. раздел 3)

J04 ПРЕПАРАТЫ, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ МИКОБАКТЕРИЙ

J04A ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• J04AA АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

J04AA01 AMINOSALICYLIC ACID
ПАС-ФАТОЛ Н, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

• J04AB АНТИБИОТИКИ

J04AB02 RIFAMPICIN
ЭРЕМФАТ, FATOL ARZNEIMITTEL GmbH
ЭРЕМФАТ таблетки, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

J04AB03 RIFAMYCIN
РИФАМИЦИН
(см. раздел 3)

J04AB04 RIFABUTIN
РИФАБУТИН
(см. раздел 3)

J04AB05 RIFAPENTINE
РИФАПЕНТИН
(см. раздел 3)

J04AB30 CAPREOMYCIN
КАПРЕОМИЦИН
(см. раздел 3)

• J04AC ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРАЗИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ
ФТИВАЗИД
(см. раздел 3)

J04AC01 ISONIAZID
ИЗОНИАЗИД
(см. раздел 3)

J04AC51 ИЗОНИАЗИД В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
ИЗОЗИД КОМП., FATOL ARZNEIMITTEL GmbH

• J04AD ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОКАРБАМИДА

J04AD01 PROTIONAMIDE
ПЕТЕХА, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

• J04AK ПРОЧИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

J04AK01 PYRAZINAMIDE
ПИРАФАТ, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

J04AK02 ETHAMBUTOL
ЕМБ-ФАТОЛ 400, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

J04AK03 TERIZIDONE
ТЕРИЗИДОН, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

• J04AM КОМБИНАЦИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ЛОМЕКОМБ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ПРОТИОКОМБ®,
Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

J04AM02 РИФАМПИЦИН В КОМБИНАЦИИ С ИЗОНИАЗИДОМ
ИЗО-ЭРЕМФАТ, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

J04B ПРОТИВОЛЕПРОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• J04BA ПРОТИВОЛЕПРОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

J04BA02 DAPSONE
ДАПСОН-ФАТОЛ, RIEMSER ARZNEIMITTEL AG

J05 ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

J05A ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

• J05AB НУКЛЕОЗИДЫ И НУКЛЕОТИДЫ

J05AB01 ACICLOVIR
АЦИКЛОВИР
(см. раздел 3)

J05AB06 GANCICLOVIR
ГАНЦИКЛОВИР
(см. раздел 3)

J05AB11 VALACICLOVIR
ВАЛВИР, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ВАЛЦИКОН®, ВЕРТЕКС ЗАО

J05AB14 VALGANCICLOVIR
ВАЛЬЦИТ®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

• J05AE ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ

J05AE02 INDINAVIR
ИНДИНАВИР
(см. раздел 3)

J05AE03 RITONAVIR
РИТОНАВИР
(см. раздел 3)

J05AE06 LOPINAVIR
ЛОПИНАВИР
(см. раздел 3)

J05AE10 DARUNAVIR
ДАРУНАВИР
(см. раздел 3)

• J05AF НУКЛЕОЗИДЫ – ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

J05AF01 ZIDOVUDINE
ЗИДОВУДИН
(см. раздел 3)

J05AF04 STAVUDINE
СТАВУДИН
(см. раздел 3)

J05AF05 LAMIVUDINE
ЛАМИВУДИН
(см. раздел 3)

J05AF10 ENTECAVIR
ЭНТЕКАВИР
(см. раздел 3)

• J05AG НЕНУКЛЕОЗИДЫ – ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

J05AG01 NEVIRAPINE
НЕВИРАПИН
(см. раздел 3)

J05AG03 EFAVIRENZ
ЭФАВИРЕНЗ
(см. раздел 3)

J05AG04 ETRAVIRINE
ЭТРАВИРИН
(см. раздел 3)

• J05AH ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ

J05AH02 OSELTAMIVIR
ОСЕЛЬТАМИВИР
(см. раздел 3)

• J05AX ПРОЧИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
КАГОЦЕЛ®, НИАРМЕДИК ПЛЮС ООО
ЛАВОМАКС®, НИЖФАРМ ОАО

J05AX05 INOSINE PRANOBEX
ГРОПРИНОСИН, GEDEON RICHTER Plc.
ИЗОПРИНОЗИН,
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

J05AX07 ENFUVIRITIDE
ЭНФУВИРТИД
(см. раздел 3)

J05AX08 RALTEGRAVIR
РАЛТЕГРАВИР
(см. раздел 3)

J05AX13 UMIFENOVIR
АРБИДОЛ®,
ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО

J07 ВАКЦИНЫ

J07A ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

• J07AL ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

J07AL02 PNEUMOCOCCUS, PURIFIED POLYSACCHARIDES ANTIGEN CONJUGATED
ПРЕВЕНАР® 13, PFIZER Inc.

J07B ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

• J07BB ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА
ГРИППОЛ® ПЛЮС,
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО

• J07BH ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РОТА-ВИРУСНОЙ ДИАРЕИ

J07BH02 ROTA VIRUS, PENTAVALENT, LIVE, REASSORTED
РОТАТЕК®, MERCK SHARP & DOHME Corp.

• J07BM ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

J07BM01 PAPILLOMAVIRUS (HUMAN TYPES 6, 11, 16, 18)
ГАРДАСИЛ®, MERCK SHARP & DOHME B.V.

L ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ

L01 ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

L01A АЛКИЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

• L01AA АНАЛОГИ АЗОТИСТОГО ИПРИТА

L01AA01 CYCLOPHOSPHAMIDE
ЦИКЛОФОСФАМИД
(см. раздел 3)

L01AA03 MELPHALAN
МЕЛФАЛАН
(см. раздел 3)

L01AA06 IFOSFAMIDE
ИФОСФАМИД
(см. раздел 3)

L01AA09 BENDAMUSTINE
БЕНДАМУСТИН
(см. раздел 3)

• L01AB АЛКИЛСУЛЬФОНАТЫ

L01AB01 BUSULFAN
БУСУЛЬФАН
(см. раздел 3)

• L01AD ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОЗОМОЧЕВИНЫ

L01AD01 CARMUSTINE
КАРМУСТИН
(см. раздел 3)

L01AD02 LOMUSTINE
ЛОМУСТИН
(см. раздел 3)

L01AD05 FOTEMUSTINE
МЮСТОФОРАН®, Laboratories Servier

• L01AX ПРОЧИЕ АЛКИЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

L01AX03 TEMOZOLOMIDE
ТЕМОДАЛ®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

L01AX04 DACARBAZINE
ДАКАРБАЗИН
(см. раздел 3)

L01B АНТИМЕТАБОЛИТЫ

• L01BA АНАЛОГИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

L01BA01 METHOTREXATE

МЕТОТРЕКСАТ
(см. раздел 3)

L01BA03 RALTITREXED

РАЛТИТРЕКСЕД
(см. раздел 3)

L01BA04 PEMETREXED

АЛИМТА®, ELI LILLY VOSTOK S.A.
АЛИМТА®, ELI LILLY VOSTOK S.A.

• L01BB АНАЛОГИ ПУРИНА

L01BB02 MERCAPTOPURINE

МЕРКАПТОПУРИН
(см. раздел 3)

L01BB05 FLUDARABINE

ФЛУДАРАБИН-АКТАВИС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ФЛУДАРАБИН-ТЕВА, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

• L01BC АНАЛОГИ ПИРИМИДИНА

L01BC01 CYTARABINE

ЦИТАРАБИН
(см. раздел 3)

L01BC03 TEGAFUR

ТЕГАФУР
(см. раздел 3)

L01BC05 GEMCITABINE

ГЕМЗАР®, ELI LILLY VOSTOK S.A.
ГЕМЦИТАБИН-АКТАВИС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ЦИТОГЕМ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

L01BC06 CAPECITABINE

КАПЕЦИТАБИН
(см. раздел 3)

L01BC07 AZACITIDINE

АЗАЦИТИДИН
(см. раздел 3)

L01BC08 DECITABINE

ДЕЦИТАБИН
(см. раздел 3)

L01C АЛКАЛОИДЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

• L01CA АЛКАЛОИДЫ БАРВИНКА И ЕГО АНАЛОГИ

L01CA04 VINORELBINE

ВЕЛБИН, ACTAVIS GROUP hf.

• L01CB ПРОИЗВОДНЫЕ ПОДОФИЛЛОТОКСИНА

L01CB01 ETOPOSIDE

ЭТОПОЗИД
(см. раздел 3)

L01CB04 CABAZITAXEL

КАБАЗИТАКСЕЛ
(см. раздел 3)

• L01CD ТАКСОИДЫ

L01CD01 PACLITAXEL

МИТОТАКС®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ПАКЛИТАКСЕЛ-ТЕВА, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
СИНДАКСЕЛ, ACTAVIS GROUP hf.

L01CD02 DOCETAXEL

ДОЦЕТАКСЕЛ
(см. раздел 3)

• L01CX АЛКАЛОИДЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ЕСТЕСТВЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

L01CX01 TRABECTEDIN

ТРАБЕКТЕДИН
(см. раздел 3)

L01D ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

• L01DA АКТИНОМИЦИНЫ

L01DA01 DACTINOMYCIN

АКНОМИД Д®, АДИКОМ ООО

• L01DB АНТРАЦИКЛИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

L01DB01 DOXORUBICIN

СИНДРОКСОЦИН, ACTAVIS GROUP hf.

L01DB02 DAUNORUBICIN

ДАУНОРУБИЦИН
(см. раздел 3)

L01DB03 EPIRUBICIN

ЭПИРУБИЦИН
(см. раздел 3)

L01DB06 IDARUBICIN

ИДАРУБИЦИН
(см. раздел 3)

• L01DC ПРОЧИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

L01DC01 BLEOMYCIN

БЛЕОМИЦИН
(см. раздел 3)

L01DC03 MITOMYCIN

МИТОМИЦИН
(см. раздел 3)

L01X ДРУГИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• L01XA СОЕДИНЕНИЯ ПЛАТИНЫ

L01XA01 CISPLATIN

ЦИСПЛАТИН
(см. раздел 3)

L01XA02 CARBOPLATIN

ПАРАКТ, ACTAVIS GROUP hf.

L01XA03 OXALIPLATIN

ГЕССЕДИЛ, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ПЛАКСАТ, ACTAVIS GROUP hf.

• L01XB МЕТИЛГИДРАЗИНЫ

L01XB01 PROCARBAZINE

ПРОКАРБАЗИН
(см. раздел 3)

• L01XC МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

БЕЛИМУМАБ
(см. раздел 3)

L01XC02 RITUXIMAB

МАБТЕРА®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

L01XC03 TRASTUZUMAB

ГЕРЦЕПТИН® 150 мг, F.Hoffmann-La Roche Ltd.
ГЕРЦЕПТИН® 440 мг, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

L01XC06 CETUXIMAB

ЦЕТУКСИМАБ
(см. раздел 3)

L01XC07 BEVACIZUMAB

АВАСТИН®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

L01XC13 PERTUZUMAB

ПЕРЬЕТА™, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

• L01XE ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

L01XE03 ERLOTINIB

ЭРЛОТИНИБ
(см. раздел 3)

L01XE05 SORAFENIB

НЕКСАВАР, BAYER PHARMA AG

L01XE06 DASATINIB

ДАЗАТИНИБ
(см. раздел 3)

L01XE07 LAPATINIB

ЛАПАТИНИБ
(см. раздел 3)

L01XE08 NILOTINIB

ТАСИГНА®, NOVARTIS PHARMA AG

L01XE10 EVEROLIMUS

ЭВЕРОЛИМУС
(см. раздел 3)

L01XE11 PAZOPANIB

ПАЗОПАНИБ
(см. раздел 3)

L01XE13 AFATINIB

ГИОТРИФ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

L01XE15 VEMURAFENIB

ЗЕЛБОРАФ®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

L01XE18 RUXOLITINIB

ДЖАКАВИ, NOVARTIS PHARMA AG

• L01XX ПРОЧИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

L01XX02 ASPARAGINASE

АСПАРАГИНАЗА
(см. раздел 3)

L01XX05 HYDROXYCARBAMIDE

ГИДРОКСИКАРБАМИД
(см. раздел 3)

L01XX17 TOPOTECAN

ТОПОТЕКАН-АКТАВИС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.

L01XX19 IRINOTECAN

ИРИНОТЕКАН, ACTAVIS GROUP hf.
ИРИНОТЕКАН-ТЕВА, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
ИРНОКАМ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

L01XX24 PEGASPARGASE

ПЭГАСПАРГАЗА
(см. раздел 3)

L01XX32 BORTEZOMIB

БОРТЕЗОМИБ
(см. раздел 3)

L01XX38 VORINOSTAT

ЗОЛИНЗА®, MERCK SHARP & DOHME B.V.

L01XX43 VISMODEGIB

ЭРИВЕДЖ, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

L02 ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

L02A ГОРМОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

• L02AB ПРОГЕСТАГЕНЫ

L02AB02 MEDROXYPROGESTERONE

МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН
(см. раздел 3)

• L02AE АНАЛОГИ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА

L02AE01 BUSERELIN

БУСЕРЕЛИН
(см. раздел 3)

L02AE02 LEUPRORELIN

ЛЕЙПРОРЕЛИН
(см. раздел 3)

L02AE03 GOSERELIN

ГОЗЕРЕЛИН
(см. раздел 3)

L02AE04 TRIPTORELIN

ТРИПТОРЕЛИН
(см. раздел 3)

L02B АНТАГОНИСТЫ ГОРМОНОВ И ИХ АНАЛОГИ

• L02BA АНТИЭСТРОГЕНЫ

L02BA01 TAMOXIFEN

ТАМОКСИФЕН
(см. раздел 3)

• L02BB АНТИАНДРОГЕНЫ

L02BB01 FLUTAMIDE

ФЛУТАМИД, ACTAVIS GROUP hf.

L02BB03 BICALUTAMIDE

КАЛУМИД®, GEDEON RICHTER Plc.

• L02BG ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ

L02BG01 AMINOGLUTETHIMIDE

АМИНОГЛУТЕТИМИД
(см. раздел 3)

L02BG03 ANASTROZOLE

ЭГИСТРАЗОЛ, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЭСТАРИЗОЛ, ACTAVIS GROUP hf.

L02BG04 LETROZOLE

ЛЕСТРОДЕКС, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ЭТРУЗИЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

L02BG06 EXEMESTANE

ЭКСЕМЕСТАН
(см. раздел 3)

L03 ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

ЛАЕННЕК, Клиника РАНА ООО
МОЛИКСАН®, ФАРМА ВАМ ЗАО

L03A ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ, OM PHARMA S.A.
БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ, OM PHARMA S.A.

• L03AA КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ

L03AA02 FILGRASTIM

ФИЛГРАСТИМ
(см. раздел 3)

L03AA10 LENOGRASTIM

ЛЕНОГРАСТИМ
(см. раздел 3)

L03AA13 PEGFILGRASTIM

ПЭГФИЛГРАСТИМ
(см. раздел 3)

• L03AB ИНТЕРФЕРОНЫ

L03AB03 INTERFERON GAMMA

ИНТЕРФЕРОН ГАММА
(см. раздел 3)

L03AB05 INTERFERON ALFA-2b

ИНТРОН® А, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

L03AB08 INTERFERON BETA-1b

БЕТАФЕРОН, BAYER PHARMA AG

L03AB11 PEGINTERFERON ALFA-2a

ПЕГАСИС®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

• L03AC ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

РОНКОЛЕЙКИН®, СТРАТЕГИЯ ООО

• L03AX ПРОЧИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

ГЛУТОКСИМ®, ФАРМА ВАМ ЗАО
ИММУНАЛ®, SANDOZ d.d.
ИМУДОН®, ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО
ПОЛИОКСИДОНИЙ®, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
СТЕМОКИН®, ПЕПТОС ФАРМА ООО

ЦИКЛОФЕРОН®, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ИММУНАЛ® плюс С, SANDOZ d.d.
ИСМИГЕН®, НИЖФАРМ ОАО
ЦИКЛОФЕРОН®, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЦИКЛОФЕРОН® линимент, ПОЛИСАН НТФФ ООО
ЭНГИСТОЛ®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ЭХИНАЦЕЯ КОМПОЗИТУМ СН, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

L03AX05 PIDOTIMOD
ИМУНОРИКС, POLICHEM S.A.

L03AX13 GLATIRAMER ACETATE
ГЛАТИРАМЕР АЦЕТАТ
(см. раздел 3)

L04 ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

L04A ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

• L04AA СЕЛЕКТИВНЫЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ
ЯКВИНУС, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

L04AA06 MYCOPHENOLIC ACID
МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ
(см. раздел 3)

L04AA10 SIROLIMUS
СИРОЛИМУС
(см. раздел 3)

L04AA13 LEFLUNOMIDE
ЭЛАФРА, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

L04AA27 FINGOLIMOD
ГИЛЕНИА®, NOVARTIS PHARMA AG

• L04AB ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА (ФНОα)

L04AB02 INFLIXIMAB
РЕМИКЕЙД®, МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО

L04AB04 ADALIMUMAB
ХУМИРА®, ЭббВи ООО

L04AB06 GOLIMUMAB
СИМПОНИ®, МСД ФАРМАСЬЮТИКАЛС ООО

• L04AC ИНГИБИТОРЫ ИНТЕРЛЕЙКИНА

L04AC02 BASILIXIMAB
БАЗИЛИКСИМАБ
(см. раздел 3)

L04AC07 TOCILIZUMAB
АКТЕМРА®, F.Hoffmann-La Roche Ltd.

L04AC08 CANAKINUMAB
ИЛАРИС®, NOVARTIS PHARMA AG

• L04AD ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИНЕЙРИНА

L04AD01 CICLOSPORIN
ЦИКЛОСПОРИН
(см. раздел 3)

L04AD02 TACROLIMUS
ТАКРОЛИМУС
(см. раздел 3)

• L04AX ПРОЧИЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

L04AX01 AZATHIOPRINE
АЗАТИОПРИН
(см. раздел 3)

L04AX04 LENALIDOMIDE
ЛЕНАЛИДОМИД
(см. раздел 3)

M КОСТНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА

M01 ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

M01A НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• M01AB ПРОИЗВОДНЫЕ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ
НАЙЗИЛАТ, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

M01AB05 DICLOFENAC
ВОЛЬТАРЕН®, NOVARTIS PHARMA AG
ВОЛЬТАРЕН® раствор для в/м введения, NOVARTIS PHARMA AG
ВОЛЬТАРЕН® суппозитории, NOVARTIS PHARMA AG
ВОЛЬТАРЕН® таблетки, NOVARTIS PHARMA AG
ДИКЛОВИТ®, НИЖФАРМ ОАО

M01AB15 KETOROLAC
КЕТОРОЛ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
КЕТОРОЛ® для наружного применения, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
КЕТОРОЛАК РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

M01AB16 ACECLOFENAC
АЭРТАЛ®, ALMIRALL S.A.
АЭРТАЛ® крем, ALMIRALL S.A.
АЭРТАЛ®, GEDEON RICHTER Plc.

M01AB55 ДИКЛОФЕНАК В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
ПАНОКСЕН, ANGLO-FRENCH DRUGS and INDUSTRIES Ltd.

• M01AC ОКСИКАМЫ

M01AC01 PIROXICAM
ПИРОКСИКАМ
(см. раздел 3)

M01AC05 LORNOXICAM
КСЕФОКАМ, NYCOMED AUSTRIA GmbH
КСЕФОКАМ, NYCOMED AUSTRIA GmbH
КСЕФОКАМ РАПИД, NYCOMED DANMARK ApS

M01AC06 MELOXICAM
АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АМЕЛОТЕКС® таблетки, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
МОВАЛИС®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
МОВАЛИС® раствор для в/м введения, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
МОВАЛИС® суспензия для приема внутрь, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
АРТРОЗАН®, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО
АРТРОЗАН® таблетки, ФАРМСТАНДАРТ-ЛЕКСРЕДСТВА ОАО
МЕЛОФЛЕКС РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
МЕСИПОЛ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

• M01AE ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

M01AE01 IBUPROFEN
ИБУФЕН®, MEDANA PHARMA S.A.

M01AE02 NAPROXEN
НАЛГЕЗИН, KRKA d.d.
НАЛГЕЗИН ФОРТЕ, KRKA d.d.

M01AE03 KETOPROFEN
ФЛАМАКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АРКЕТАЛ РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

M01AE51 ИБУПРОФЕН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
ИБУКЛИН®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС, SAGMEL, Inc.
ИБУКЛИН ЮНИОР®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
НОВИГАН®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

• M01AH КОКСИБЫ

M01AH01 CELECOXIB
ЦЕЛЕБРЕКС®, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
ЦЕЛЕБРЕКС®, PFIZER Inc.

M01AH05 ETORICOXIB
ЭТОРИКОКСИБ
(см. раздел 3)

• M01AX ПРОЧИЕ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

M01AX17 NIMESULIDE
НАЙЗ®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.
НАЙЗ® для наружного применения, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

M01AX21 DIACEREIN
ДИАФЛЕКС РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

M01AX25 CHONDROITIN SULFATE
МУКОСАТ®, ГИКиМП ФГУ
ХОНДРОГАРД®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
ХОНДРОКСИД® таблетки, НИЖФАРМ ОАО

M01B КОМБИНАЦИИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

• M01BX ДРУГИЕ КОМБИНАЦИИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
ТЕРАФЛЕКС®, SAGMEL, Inc.

M01C БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• M01CB ПРЕПАРАТЫ ЗОЛОТА

M01CB03 AURANOFIN
АУРАНОФИН
(см. раздел 3)

M01CB05 AUROTIOPROL
АУРОТИОПРОЛ
(см. раздел 3)

• M01CC ПЕНИЦИЛЛАМИН И ПОДОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

M01CC01 PENICILLAMINE
ПЕНИЦИЛЛАМИН
(см. раздел 3)

M02 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

M02A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

• M02AA НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
АМЕЛОТЕКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО

M02AA07 PIROXICAM
ПИРОКСИКАМ
(см. раздел 3)

M02AA09 BUFEXAMAC
БУФЕКСАМАК
(см. раздел 3)

M02AA10 KETOPROFEN
БЫСТРУМГЕЛЬ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
КЕТОНАЛ® гель, LEK d.d.
КЕТОНАЛ® крем, LEK d.d.
ФЕБРОФИД®, MEDANA PHARMA S.A.

M02AA15 DICLOFENAC
ДИКЛОВИТ® гель, НИЖФАРМ ОАО
ДИКЛОФЕНАК-АКРИ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

• M02AB КАПСАИЦИН И ПОДОБНЫЕ
ЭСПОЛ®, НИЖФАРМ ОАО

• M02AX ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ
ТРАУМЕЛЬ® С, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ЦЕЛЬ® Т, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
МАТАРЕН® ПЛЮС, НИЖФАРМ ОАО

M02AX03 DIMETHYL SULFOXIDE
ДИМЕКСИД, БИОФАРМАКС ООО

M02AX10 ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ
ФИНАЛГОН®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ХОНДРОКСИД®, НИЖФАРМ ОАО
ХОНДРОКСИД® ФОРТЕ, НИЖФАРМ ОАО

M03 МИОРЕЛАКСАНТЫ

M03A МИОРЕЛАКСАНТЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

• M03AC ПРОЧИЕ ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

M03AC04 ATRACURIUM
НОТРИКСУМ, PT. NOVELL PHARMACEUTICAL LABORATORIES

M03AC06 PIPECURONIUM BROMIDE
АРДУАН, GEDEON RICHTER Plc.

M03AC09 ROCURONIUM BROMIDE
РОКУРОНИЯ БРОМИД
(см. раздел 3)

M03AC11 CISATRACURIUM
ЦИСАТРАКУРИЯ БЕЗИЛАТ
(см. раздел 3)

M03B МИОРЕЛАКСАНТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

• M03BX ПРОЧИЕ МИОРЕЛАКСАНТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

M03BX01 BACLOFEN
БАКЛОСАН®,
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

M03BX02 TIZANIDINE
СИРДАЛУД®, NOVARTIS PHARMA AG
СИРДАЛУД® МР, NOVARTIS PHARMA AG

M03BX04 TOLPERISONE
МИДОКАЛМ®, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР,
GEDEON RICHTER Plc.

M04 ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

M04A ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• M04AA ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

M04AA01 ALLOPURINOL
АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• M04AB ПРЕПАРАТЫ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ВЫВЕДЕНИЕ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

M04AB01 PROBENECID
ПРОБЕНЕЦИД
(см. раздел 3)

• M04AC ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, НЕ ВЛИЯЮЩИЕ НА МЕТАБОЛИЗМ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

M04AC01 COLCHICIN
КОЛХИЦИН
(см. раздел 3)

M05 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТЕЙ

M05B ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИНЕРАЛИЗАЦИЮ КОСТЕЙ

• M05BA БИСФОСФОНАТЫ

M05BA02 CLODRONIC ACID
БОНЕФОС®, BAYER OY
КЛОБИР, ACTAVIS GROUP hf.

M05BA03 PAMIDRONIC ACID
ПАМИДРОНОВАЯ КИСЛОТА
(см. раздел 3)

M05BA04 ALENDRONIC ACID
ОСТЕРЕПАР®,
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

M05BA06 IBANDRONIC ACID
ИБАНДРОНОВАЯ КИСЛОТА
(см. раздел 3)

M05BA07 RISEDRONIC ACID
РИЗЕНДРОС®, ZENTIVA k.s.

M05BA08 ZOLEDRONIC ACID
БЛАЗТЕРА®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

• M05BB БИСФОСФОНАТЫ В КОМБИНАЦИИ С ПРЕПАРАТАМИ КАЛЬЦИЯ

M05BB03 АЛЕНДРОНОВАЯ КИСЛОТА В КОМБИНАЦИИ С КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д,
GEDEON RICHTER Plc.

• M05BX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МИНЕРАЛИЗАЦИЮ КОСТЕЙ
ОСТЕОХЕЛЬ С, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

M05BX03 STRONTIUM RANELATE
БИВАЛОС®, Les Laboratoires Servier

M09 ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

M09A ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

• M09AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ
АДГЕЛОН®, ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО
АЛФЛУТОП, S.C. BIOTEHNOS S.A.
АРТРА®, UNIPHARM, Inc.
ДИСКУС КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ТРАУМЕЛЬ® С капли гомеопатические для приема внутрь, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ТРАУМЕЛЬ® С раствор для в/м и околосуставного введения гомеопатический,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ТРАУМЕЛЬ® С таблетки для рассасывания гомеопатические,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ,
SPRING VAST INVESTMENTS Limited
ЦЕЛЬ® Т раствор для в/м введения гомеопатический,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ЦЕЛЬ® Т таблетки для рассасывания гомеопатические,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

N НЕРВНАЯ СИСТЕМА

N01 АНЕСТЕТИКИ

N01A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

• N01AB ГАЛОГЕНИЗИРОВАННЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ

N01AB06 ISOFLURANE
ИЗОФЛУРАН
(см. раздел 3)

N01AB08 SEVOFLURANE
СЕВОФЛУРАН
(см. раздел 3)

• N01AH ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

N01AH01 FENTANYL
ФЕНТАНИЛ
(см. раздел 3)

• N01AX ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

N01AX03 KETAMINE
КЕТАМИН
(см. раздел 3)

N01AX10 PROPOFOL
ПРОПОФОЛ
(см. раздел 3)

N01B ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

• N01BA ЭФИРЫ АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

N01BA02 PROCAINE
ПРОКАИН
(см. раздел 3)

N01BA05 BENZOCAINE
БЕНЗОКАИН
(см. раздел 3)

• N01BB АМИДЫ

N01BB01 BUPIVACAINE
БУПИВАКАИН
(см. раздел 3)

N01BB02 LIDOCAINE
ВЕРСАТИС, GRUNENTHAL GmbH
ЛИДОКАИН р-р д/инъекций,
EGIS PHARMACEUTICALS Plc

N01BB08 ARTICAINE
АРТИКАИН
(см. раздел 3)

N01BB09 ROPIVACAINE
НАРОПИН®, ASTRAZENECA AB

N02 АНАЛЬГЕТИКИ

N02A ОПИОИДЫ

• N02AA ПРИРОДНЫЕ АЛКАЛОИДЫ ОПИЯ

N02AA01 MORPHINE
МОРФИН
(см. раздел 3)

• N02AB ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛПИПЕРИДИНА

N02AB03 FENTANYL
ФЕНТАНИЛ
(см. раздел 3)

• N02AE ПРОИЗВОДНЫЕ ОРИПАВИНА

N02AE01 BUPRENORPHINE
БУПРЕНОРФИН
(см. раздел 3)

• N02AF ПРОИЗВОДНЫЕ МОРФИНА

N02AF01 BUTORPHANOL
БУТОРФАНОЛ
(см. раздел 3)

• N02AX ПРОЧИЕ ОПИОИДЫ

N02AX02 TRAMADOL
ТРАМАДОЛ
(см. раздел 3)

N02AX52 ТРАМАДОЛ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
ЗАЛДИАР®, GRUNENTHAL GmbH

N02B АНАЛЬГЕТИКИ И АНТИПИРЕТИКИ

• N02BA САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

N02BA51 АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ (ИСКЛЮЧАЯ ПСИХОЛЕПТИКИ)
АЛЬКА-ПРИМ®,
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
АСПИРИН®-С, BAYER CONSUMER CARE AG

• N02BB ПИРАЗОЛОНЫ

N02BB01 PHENAZONE
ФЕНАЗОН
(см. раздел 3)

N02BB02 METAMIZOLE SODIUM
МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ
(см. раздел 3)

N02BB52 МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ (ИСКЛЮЧАЯ ПСИХОЛЕПТИКИ)
СПАЗМАЛГОН®, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

N02BB72 МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ В КОМБИНАЦИИ С ПСИХОЛЕПТИКАМИ
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС,
BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

• N02BE АНИЛИДЫ

N02BE01 PARACETAMOL
ПАРАЦЕТАМОЛ
(см. раздел 3)

N02BE51 ПАРАЦЕТАМОЛ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ (ИСКЛЮЧАЯ ПСИХОЛЕПТИКИ)
ИНФЛЮНЕТ®, АнвиЛаб ООО
АНТИФЛУ, SAGMEL, Inc.
АНТИФЛУ® КИДС, БАЙЕР ЗАО

• N02BG ПРОЧИЕ АНАЛЬГЕТИКИ И АНТИПИРЕТИКИ
СПИГЕЛОН®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

N02BG07 FLUPIRTINE
КАТАДОЛОН®,
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ,
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

N02C ПРОТИВОМИГРЕНОЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• N02CA АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ

N02CA01 DIHYDROERGOTAMINE
ДИГИДРОЭРГОТАМИН
(см. раздел 3)

• N02CC СЕЛЕКТИВНЫЕ АГОНИСТЫ 5HT$_1$-РЕЦЕПТОРОВ

N02CC01 SUMATRIPTAN
РАПИМЕД, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
СУМАМИГРЕН®,
Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

N02CC03 ZOLMITRIPTAN
ЗОЛМИТРИПТАН
(см. раздел 3)

N02CC06 ELETRIPTAN
РЕЛПАКС®,
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

N03 ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

N03A ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• N03AA БАРБИТУРАТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

N03AA02 PHENOBARBITAL
ФЕНОБАРБИТАЛ
(см. раздел 3)

• N03AB ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДАНТОИНА

N03AB02 PHENYTOIN
ФЕНИТОИН
(см. раздел 3)

• N03AD ПРОИЗВОДНЫЕ СУКЦИНИМИДА

N03AD01 ETHOSUXIMIDE
ЭТОСУКСИМИД
(см. раздел 3)

• N03AE ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

N03AE01 CLONAZEPAM
КЛОНАЗЕПАМ
(см. раздел 3)

• N03AF ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОКСАМИДА

N03AF01 CARBAMAZEPINE
КАРБАМАЗЕПИН
(см. раздел 3)

N03AF02 OXCARBAZEPINE
ТРИЛЕПТАЛ®, NOVARTIS PHARMA AG
ТРИЛЕПТАЛ® таблетки, NOVARTIS PHARMA AG

• N03AG ПРОИЗВОДНЫЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

N03AG01 VALPROIC ACID
ДЕПАКИН®, SANOFI-AVENTIS France
ДЕПАКИН® ХРОНО,
SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™,
SANOFI-AVENTIS France

• N03AX ПРОЧИЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

N03AX09 LAMOTRIGINE
ЛАМОЛЕП, GEDEON RICHTER Plc.
N03AX11 TOPIRAMATE
ТОПИРАМАТ
(см. раздел 3)
N03AX12 GABAPENTIN
ГАБАГАММА®,
WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG
КОНВАЛИС, Фармацевтическая фирма ЛЕККО ЗАО
НЕЙРОНТИН®,
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH
ТЕБАНТИН®, GEDEON RICHTER Plc.
N03AX14 LEVETIRACETAM
ЛЕВЕТИНОЛ®, ГЕРОФАРМ ООО
N03AX16 PREGABALIN
АЛЬГЕРИКА,
TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.
ЛИРИКА®, PFIZER Inc.
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР,
GEDEON RICHTER Plc.

N04 ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

N04A ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

• N04AA ТРЕТИЧНЫЕ АМИНЫ

N04AA02 BIPERIDEN
АКИНЕТОН®, DESMA GmbH
АКИНЕТОН® таблетки, DESMA GmbH

N04B ДОПАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

БЕНСЕРАЗИД
(см. раздел 3)

• N04BA ДОПА И ДОПА-ПРОИЗВОДНЫЕ

N04BA01 LEVODOPA
ЛЕВОДОПА
(см. раздел 3)

• N04BB ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА

N04BB01 AMANTADINE
АМАНТАДИН
(см. раздел 3)

• N04BC СТИМУЛЯТОРЫ ДОПАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

N04BC01 BROMOCRIPTINE
БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР, GEDEON RICHTER Plc.
N04BC04 ROPINIROLE
РОПИНИРОЛ
(см. раздел 3)
N04BC05 PRAMIPEXOLE
МИРАПЕКС®,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
МИРАПЕКС® ПД,
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
N04BC06 CABERGOLINE
КАБЕРГОЛИН
(см. раздел 3)
N04BC08 PIRIBEDIL
ПРОНОРАН®, Les Laboratoires Servier

• N04BD ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ ТИПА B

N04BD02 RASAGILINE
РАЗАГИЛИН
(см. раздел 3)

N05 ПСИХОЛЕПТИКИ

N05A АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• N05AA ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА С АЛИФАТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ

N05AA01 CHLORPROMAZINE
ХЛОРПРОМАЗИН
(см. раздел 3)
N05AA02 LEVOMEPROMAZINE
ТИЗЕРЦИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• N05AB ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА С ПИПЕРАЗИНОВОЙ СТРУКТУРОЙ

N05AB02 FLUPHENAZINE
ФЛУФЕНАЗИН
(см. раздел 3)
N05AB03 PERPHENAZINE
ПЕРФЕНАЗИН
(см. раздел 3)

• N05AC ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА С ПИПЕРИДИНОВОЙ СТРУКТУРОЙ

N05AC01 PERICIAZINE
НЕУЛЕПТИЛ®, SANOFI-AVENTIS France
НЕУЛЕПТИЛ® капсулы, SANOFI-AVENTIS France
N05AC02 THIORIDAZINE
ТИОРИДАЗИН
(см. раздел 3)

• N05AD ПРОИЗВОДНЫЕ БУТИРОФЕНОНА

N05AD01 HALOPERIDOL
ГАЛОПЕРИДОЛ, BIOKANOL PHARMA GmbH
ГАЛОПЕРИДОЛ ДЕКАНОАТ, GEDEON RICHTER Plc.
N05AD08 DROPERIDOL
ДРОПЕРИДОЛ
(см. раздел 3)

• N05AE ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

N05AE03 SERTINDOLE
СЕРТИНДОЛ
(см. раздел 3)
N05AE04 ZIPRASIDONE
ЗЕЛДОКС®,
PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

• N05AF ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОКСАНТЕНА

N05AF01 FLUPENTIXOL
ФЛУПЕНТИКСОЛ
(см. раздел 3)
N05AF03 CHLORPROTHIXENE
ХЛОРПРОТИКСЕН ЗЕНТИВА, ZENTIVA k.s.

• N05AH ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАЗЕПИНА, ТИАЗЕПИНА И ОКСАЗЕПИНА

N05AH02 CLOZAPINE
КЛОЗАПИН
(см. раздел 3)
N05AH03 OLANZAPINE
ПАРНАСАН®, GEDEON RICHTER Plc.
ЭГОЛАНЗА, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЗАЛАСТА®, KRKA d.d.
N05AH04 QUETIAPINE
КВЕНТИАКС®, КРКА-РУС ООО
КЕТИЛЕПТ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
НАНТАРИД®, GEDEON RICHTER Plc.
СЕРОКВЕЛЬ® ПРОЛОНГ, ASTRAZENECA UK Ltd.
N05AH05 ASENAPINE
АЗЕНАПИН
(см. раздел 3)

• N05AL БЕНЗАМИДЫ

N05AL01 SULPIRIDE
СУЛЬПИРИД, ROSEMONT PHARMACEUTICALS Ltd.
ЭГЛОНИЛ®, SANOFI-AVENTIS France
N05AL03 TIAPRIDE
ТИАПРИДАЛ®, SANOFI-AVENTIS France
N05AL05 AMISULPRIDE
СОЛИАН®, SANOFI-AVENTIS France
СОЛИАН® таблетки,
SANOFI-AVENTIS France

• N05AN ЛИТИЙ

N05AN01 LITHIUM
ЛИТИЯ КАРБОНАТ
(см. раздел 3)

• N05AX ПРОЧИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

N05AX08 RISPERIDONE
РИДОНЕКС®, GEDEON RICHTER Plc.
РИЛЕПТИД®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ТОРЕНДО® КУ-ТАБ, KRKA d.d.
N05AX12 ARIPIPRAZOLE
АМДОАЛ®, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО
ЗИЛАКСЕРА®, КРКА-РУС ООО
N05AX13 PALIPERIDONE
ПАЛИПЕРИДОН
(см. раздел 3)

N05B АНКСИОЛИТИКИ

• N05BA ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

N05BA01 DIAZEPAM
ДИАЗЕПАМ
(см. раздел 3)
N05BA03 MEDAZEPAM
МЕДАЗЕПАМ
(см. раздел 3)
N05BA04 OXAZEPAM
ОКСАЗЕПАМ
(см. раздел 3)
N05BA06 LORAZEPAM
ЛОРАЗЕПАМ
(см. раздел 3)
N05BA12 ALPRAZOLAM
АЛПРАЗОЛАМ
(см. раздел 3)
N05BA23 TOFISOPAM
ГРАНДАКСИН®,
EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• N05BE ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАСПИРОДЕКАНЕДИОНА

N05BE01 BUSPIRONE
СПИТОМИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• N05BX ПРОЧИЕ АНКСИОЛИТИКИ

АДАПТОЛ, OLAINFARM AS
НООФЕН®, OLAINFARM AS
N05BX03 ETIFOXINE
ЭТИФОКСИН
(см. раздел 3)

N05C СНОТВОРНЫЕ И СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА

• N05CD ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА

N05CD02 NITRAZEPAM
НИТРАЗЕПАМ
(см. раздел 3)
N05CD08 MIDAZOLAM
МИДАЗОЛАМ-ХАМЕЛЬН,
HAMELN PHARMA PLUS GmbH

• N05CF БЕНЗОДИАЗЕПИНОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА

N05CF01 ZOPICLONE
ИМОВАН®, SANOFI-AVENTIS France
N05CF03 ZALEPLON
АНДАНТЕ®, GEDEON RICHTER Plc.

• N05CH АГОНИСТЫ МЕЛАТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

N05CH01 MELATONIN
МЕЛАКСЕН, UNIPHARM, Inc.
ЦИРКАДИН,
RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Ltd.

• N05CM ПРОЧИЕ СНОТВОРНЫЕ И СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ВАЛЕМИДИН®, ЕВРОМЕД ООО
ПЕРСЕН®, SANDOZ d.d.
ВАЛЕРИАНАХЕЛЬ®,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
N05CM09 VALERIANAE RADIX
ДОРМИПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG
ДОРМИПЛАНТ-ВАЛЕРИАНА,
Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

N06 ПСИХОАНАЛЕПТИКИ

N06A АНТИДЕПРЕССАНТЫ

• N06AA НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ

N06AA02 IMIPRAMINE
МЕЛИПРАМИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
N06AA04 CLOMIPRAMINE
КЛОМИПРАМИН
(см. раздел 3)
N06AA09 AMITRIPTYLINE
АМИТРИПТИЛИН
(см. раздел 3)
N06AA21 MAPROTILINE
МАПРОТИЛИН
(см. раздел 3)

• N06AB СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

N06AB03 FLUOXETINE
ФЛУОКСЕТИН
(см. раздел 3)
N06AB04 CITALOPRAM
ЦИТАЛОПРАМ
(см. раздел 3)
N06AB05 PAROXETINE
РЕКСЕТИН®, GEDEON RICHTER Plc.
N06AB06 SERTRALINE
ЗОЛОФТ®, PFIZER Inc.
СТИМУЛОТОН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
N06AB08 FLUVOXAMINE
ФЕВАРИН®,
ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.
N06AB10 ESCITALOPRAM
ЛЕНУКСИН®, GEDEON RICHTER Plc.
ЭЛИЦЕЯ®, КРКА-РУС ООО

• N06AF НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

N06AF02 NIALAMIDE
НИАЛАМИД
(см. раздел 3)

• N06AG ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ ТИПА А

N06AG02 MOCLOBEMIDE
МОКЛОБЕМИД
(см. раздел 3)

• N06AX ПРОЧИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ

АЗАФЕН®, НИЖФАРМ ОАО
АЗАФЕН® МВ, НИЖФАРМ ОАО
НЕЙРОПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG
N06AX11 MIRTAZAPINE
МИРТАЗАПИН
(см. раздел 3)
N06AX16 VENLAFAXINE
ВЕЛАКСИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ВЕЛАКСИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ВЕНЛАКСОР®, GRINDEX AO
N06AX17 MILNACIPRAN
МИЛНАЦИПРАН
(см. раздел 3)
N06AX21 DULOXETINE
СИМБАЛТА®, ELI LILLY VOSTOK S.A.
N06AX22 AGOMELATINE
ВАЛЬДОКСАН®, Les Laboratoires Servier

N06AX25 HYPERICI HERBA

НЕГРУСТИН®, SANDOZ d.d.

N06B ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ И НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

АНВИФЕН®, АнвиЛаб ООО

• N06BA СИМПАТОМИМЕТИКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

N06BA09 ATOMOXETINE

АТОМОКСЕТИН
(см. раздел 3)

• N06BX ДРУГИЕ ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ И НООТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

КОГИТУМ, АВЕНТИС ФАРМА ЗАО

КОРТЕКСИН®, ГЕРОФАРМ ООО

НООПЕПТ®, ОТИСИФАРМ ОАО

ЦЕРЕБРОЛИЗИН®, EVER Neuro Pharma GmbH

КОРТЕКСИН®, ГЕРОФАРМ ООО

ОМАРОН®, НИЖФАРМ ОАО

ФЕЗАМ®, BALKANPHARMA-DUPNITSA AD

N06BX02 PYRITINOL

ПИРИТИНОЛ
(см. раздел 3)

N06BX03 PIRACETAM

ЛУЦЕТАМ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

N06BX04 DEANOL

ДЕАНОЛ АЦЕГЛУМАТ
(см. раздел 3)

N06BX06 CITICOLINE

ЦЕРАКСОН®, FERRER INTERNACIONAL S.A.

N06BX13 IDEBENONE

ИДЕБЕНОН
(см. раздел 3)

N06BX18 VINPOCETINE

КАВИНТОН®, GEDEON RICHTER Plc.

КАВИНТОН® ФОРТЕ, GEDEON RICHTER Plc.

ВИНПОЦЕТИН-АКРИ®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО

КАВИНТОН®, GEDEON RICHTER Plc.

N06D ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ

• N06DA ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

N06DA02 DONEPEZIL

АЛЗЕПИЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

N06DA03 RIVASTIGMINE

ЭКСЕЛОН®, NOVARTIS PHARMA AG

N06DA04 GALANTAMINE

ГАЛАНТАМИН
(см. раздел 3)

• N06DX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕМЕНЦИИ

N06DX01 MEMANTINE

МЕМАНТИНОЛ®, ФАРМ-ХОЛДИНГ ЗАО

НООДЖЕРОН, PLIVA HRVATSKA d.o.o.

МЕМОРЕЛЬ®, МАКИЗ-ФАРМА ООО

N06DX02 GINKGO BILOBA

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120, KRKA d.d.

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ, KRKA d.d.

ТАНАКАН®, IPSEN PHARMA

ГИНКГО БИЛОБА, ВЕРТЕКС ЗАО

МЕМОПЛАНТ, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

N07 ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

N07A ПАРАСИМПАТОМИМЕТИКИ

• N07AA АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

АКСАМОН®, ПИК-ФАРМА ООО

НЕЙРОМИДИН®, OLAINFARM AS

НЕЙРОМИДИН® таблетки, OLAINFARM AS

N07AA01 NEOSTIGMINE

НЕОСТИГМИНА МЕТИЛСУЛЬФАТ
(см. раздел 3)

N07AA02 PYRIDOSTIGMINE

ПИРИДОСТИГМИНА БРОМИД
(см. раздел 3)

• N07AX ПРОЧИЕ ПАРАСИМПАТОМИМЕТИКИ

N07AX02 CHOLINE ALFOSCERATE

НООХОЛИН РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

N07B ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ИЛИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

• N07BA ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ

N07BA01 NICOTINE

НИКОРЕТТЕ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

НИКОРЕТТЕ® пластырь, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

НИКОРЕТТЕ® резинки жевательные Свежие фрукты, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

N07BA03 VARENICLINE

ЧАМПИКС®, PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GmbH

• N07BB ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

N07BB01 DISULFIRAM

ЭСПЕРАЛЬ®, SANOFI-AVENTIS France

N07BB04 NALTREXONE

НАЛТРЕКСОН
(см. раздел 3)

N07C ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

ВЕРТИГОХЕЛЬ® капли для приема внутрь гомеопатические, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

ВЕРТИГОХЕЛЬ® таблетки для рассасывания гомеопатические, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

• N07CA ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ УСТРАНЕНИЯ ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

N07CA01 BETAHISTINE

БЕТАСЕРК®, ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.

ВЕСТИБО, ACTAVIS GROUP hf.

ТАГИСТА®, НИЖФАРМ ОАО

N07CA02 CINNARIZINE

ЦИННАРИЗИН
(см. раздел 3)

N07X ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

МИЛЬГАММА®, WÖRWAG PHARMA GmbH & Co. KG

НЕРВОХЕЛЬ®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

• N07XX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

МЕКСИДОЛ®, ФАРМАСОФТ НПК ООО

МЕКСИДОЛ® таблетки, ФАРМАСОФТ НПК ООО

ДЕПРИМ®, SANDOZ d.d.

ДЕПРИМ® ФОРТЕ, SANDOZ d.d.

КОМБИЛИПЕН®, ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА ОАО

МЕКСИПРИМ®, НИЖФАРМ ОАО

ПЛАЦЕНТА КОМПОЗИТУМ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

ЦИТОФЛАВИН®, ПОЛИСАН НТФФ ООО

ЦИТОФЛАВИН® таблетки, ПОЛИСАН НТФФ ООО

P ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИНСЕКТИЦИДЫ И РЕПЕЛЛЕНТЫ

P01 ПРОТИВОПРОТОЗОЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

P01A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМЕБИАЗА И ДРУГИХ ПРОТОЗОЙНЫХ ИНФЕКЦИЙ

• P01AB ПРОИЗВОДНЫЕ НИТРОИМИДАЗОЛА

P01AB01 METRONIDAZOLE

ТРИХОПОЛ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

КЛИОН, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО

P01AB03 ORNIDAZOLE

ОРНИДАЗОЛ, ВЕРТЕКС ЗАО

P01AB07 SECNIDAZOLE

СЕКНИДАЗОЛ
(см. раздел 3)

P01B ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ

• P01BA АМИНОХИНОЛИНЫ

P01BA01 CHLOROQUINE

ХЛОРОХИН
(см. раздел 3)

P01BA02 HYDROXYCHLOROQUINE

ГИДРОКСИХЛОРОХИН
(см. раздел 3)

• P01BC МЕТАНОЛХИНОЛИНЫ

P01BC02 MEFLOQUINE

МЕФЛОХИН
(см. раздел 3)

P01C ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕЙШМАНИОЗА И ТРИПАНОСОМОЗА

• P01CB СОЕДИНЕНИЯ СУРЬМЫ

P01CB01 MEGLUMINE ANTIMONATE

МЕГЛЮМИН
(см. раздел 3)

P02 ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

P02B ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕМАТОДОЗА

• P02BA ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

P02BA01 PRAZIQUANTEL

БИЛЬТРИЦИД®, BAYER PHARMA AG

P02C ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМАТОДОЗА

• P02CA ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

P02CA01 MEBENDAZOLE

ВЕРМОКС, GEDEON RICHTER Plc.

P02CA03 ALBENDAZOLE

САНОКСАЛ, PROTECH BIOSYSTEMS PVT. Ltd.

• P02CC ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНА

P02CC01 PYRANTEL

ПИРАНТЕЛ, OXFORD Laboratories Pvt. Ltd.

• P02CE ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОТИАЗОЛА

P02CE01 LEVAMISOLE

ДЕКАРИС, GEDEON RICHTER Plc.

• P02CX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕМАТОДОЗА

P02CX01 PYRVINIUM

ПИРВИНИЙ ЭМБОНАТ
(см. раздел 3)

P03 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ УНИЧТОЖЕНИЯ ЭКТОПАРАЗИТОВ (В Т.Ч. ЧЕСОТОЧНОГО КЛЕЩА), ИНСЕКТИЦИДЫ И РЕПЕЛЛЕНТЫ

P03A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ УНИЧТОЖЕНИЯ ЭКТОПАРАЗИТОВ (В Т.Ч. ЧЕСОТОЧНОГО КЛЕЩА)

• P03AC ПИРЕТРИНЫ (В Т.Ч. СИНТЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ)

P03AC04 PERMETHRIN

ПЕРМЕТРИН
(см. раздел 3)

• P03AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ УНИЧТОЖЕНИЯ ЭКТОПАРАЗИТОВ

P03AX01 BENZYL BENZOATE

БЕНЗИЛБЕНЗОАТ
(см. раздел 3)

R ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

R01 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОСА

R01A ДЕКОНГЕСТАНТЫ И ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.
ПИНОСОЛ®, ZENTIVA a.s.

• R01AA СИМПАТОМИМЕТИКИ

R01AA04 PHENYLEPHRINE
НАЗОЛ® БЭБИ, БАЙЕР ЗАО
НАЗОЛ® КИДС, БАЙЕР ЗАО

R01AA05 OXYMETAZOLINE
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH
АФРИН®, MSD CONSUMER CARE Inc.
АФРИН® УВЛАЖНЯЮЩИЙ, MSD CONSUMER CARE Inc.
АФРИН® ЭКСТРО, MSD CONSUMER CARE Inc.
НАЗИВИН® СЕНСИТИВ, MERCK SELBSTMEDIKATION GmbH
НАЗОЛ®, БАЙЕР ЗАО
НАЗОЛ® АДВАНС, БАЙЕР ЗАО

R01AA06 TETRYZOLINE
ТЕТРИЗОЛИН
(см. раздел 3)

R01AA07 XYLOMETAZOLINE
ГАЛАЗОЛИН®, WARSAW PHARMACEUTICAL WORK POLFA S.A.
РИНОМАРИС, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
ТИЗИН® КСИЛО БИО, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
СНУП®, STADA Arzneimittel AG
ТИЗИН® КСИЛО, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

R01AA09 TRAMAZOLINE
ЛАЗОЛВАН® РИНО, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

R01AA14 EPINEPHRINE
ЭПИНЕФРИН
(см. раздел 3)

• R01AC ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ИСКЛЮЧАЯ КОРТИКОСТЕРОИДЫ)

R01AC01 CROMOGLICIC ACID
КРОМОГЕКСАЛ® спрей назальный, SANDOZ d.d.

R01AC02 LEVOCABASTINE
ТИЗИН® АЛЕРДЖИ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

• R01AD КОРТИКОСТЕРОИДЫ

R01AD03 DEXAMETHASONE
ДЕКСАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

R01AD08 FLUTICASONE
НАЗАРЕЛ, TEVA Pharmaceutical Industries Ltd.

R01AD09 MOMETASONE
НАЗОНЕКС®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

• R01AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НОСА

R01AX06 MUPIROCIN
МУПИРОЦИН
(см. раздел 3)

R01AX10 ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ
АКВА МАРИС назальный, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
АКВА МАРИС ПЛЮС, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
АКВА МАРИС Стронг, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
НАЗОЛ® АКВА, БАЙЕР ЗАО

R01AX30 КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ЛЮФФЕЛЬ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ЭУФОРБИУМ КОМПОЗИТУМ® НАЗЕНТРОПФЕН С, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

R01B ДЕКОНГЕСТАНТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЛЮФФЕЛЬ Н, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

• R01BA СИМПАТОМИМЕТИКИ

R01BA03 PHENYLEPHRINE
ФЕНИЛЭФРИН
(см. раздел 3)

R02 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ

R02A ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ

• R02AA АНТИСЕПТИКИ

R02AA05 CHLORHEXIDINE
ХЛОРГЕКСИДИН
(см. раздел 3)

R02AA06 CETYLPYRIDINIUM
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО, KRKA d.d.

R02AA20 ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ
ГЕКСОРАЛ® ТАБС, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС, KRKA d.d.
АКВА МАРИС, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
ГЕКСОРАЛ® ТАБС КЛАССИК, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
АМИЛМЕТАКРЕЗОЛ
(см. раздел 3)

• R02AB АНТИБИОТИКИ

R02AB03 FUSAFUNGINE
БИОПАРОКС®, Les Laboratoires Servier

R02AB30 GRAMICIDIN
ГРАМИЦИДИН
(см. раздел 3)

• R02AD МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

R02AD02 LIDOCAINE
ЛИДОКАИН
(см. раздел 3)

• R02AX ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ
АНГИН-ХЕЛЬ СД, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ТОНЗИЛЛА КОМПОЗИТУМ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

R03 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

R03A СИМПАТОМИМЕТИКИ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• R03AB НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ

R03AB03 ORCIPRENALINE
ОРЦИПРЕНАЛИН
(см. раздел 3)

• R03AC СЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА-2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

R03AC02 SALBUTAMOL
САЛЬБУТАМОЛ
(см. раздел 3)

R03AC04 FENOTEROL
БЕРОТЕК®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
БЕРОТЕК® Н, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

R03AC13 FORMOTEROL
ФОРАДИЛ, NOVARTIS PHARMA AG

R03AC18 INDACATEROL
ОНБРЕЗ® БРИЗХАЛЕР®, NOVARTIS PHARMA AG

R03AC19 OLODATEROL
СТРИВЕРДИ® РЕСПИМАТ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

• R03AK СИМПАТОМИМЕТИКИ В КОМБИНАЦИИ С КОРТИКОСТЕРОИДАМИ ИЛИ ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ, ИСКЛЮЧАЯ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

R03AK06 САЛМЕТЕРОЛ И ФЛУТИКАЗОН
ТЕВАКОМБ, CIPLA Ltd.

R03AK07 ФОРМОТЕРОЛ И БУДЕСОНИД
ФОРАДИЛ КОМБИ, NOVARTIS PHARMA AG

R03AK09 ФОРМОТЕРОЛ И МОМЕТАЗОН
ЗЕНХЕЙЛ®, ORGANON (Ireland) Ltd.

• R03AL СИМПАТОМИМЕТИКИ В КОМБИНАЦИИ С АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

R03AL01 ФЕНОТЕРОЛ И ИПРАТРОПИЯ БРОМИД
БЕРОДУАЛ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
БЕРОДУАЛ® Н, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

R03B ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

• R03BA ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

R03BA01 BECLOMETASONE
БЕКЛОСПИР®, Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО

R03BA02 BUDESONIDE
БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ, NORTON HEALTHCARE Ltd.

R03BA07 MOMETASONE
АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

R03BA08 CICLESONIDE
АЛЬВЕСКО®, NYCOMED GmbH

• R03BB ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

R03BB01 IPRATROPIUM BROMIDE
АТРОВЕНТ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
АТРОВЕНТ® Н, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

R03BB04 TIOTROPIUM BROMIDE
СПИРИВА®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
СПИРИВА® РЕСПИМАТ®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

R03BB06 GLYCOPYRRONIUM BROMIDE
СИБРИ® БРИЗХАЛЕР®, NOVARTIS PHARMA AG

• R03BC ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (ИСКЛЮЧАЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ)

R03BC01 CROMOGLICIC ACID
ИНТАЛ®, Laboratoires AVENTIS
КРОМОГЕКСАЛ®, HEXAL AG

R03BC03 NEDOCROMIL
ТАЙЛЕД® МИНТ, AVENTIS PHARMA Ltd.

R03C СИМПАТОМИМЕТИКИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• R03CA АЛЬФА- И БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ

R03CA02 EPHEDRINE
ЭФЕДРИН
(см. раздел 3)

• R03CB НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ

R03CB01 ISOPRENALINE
ИЗОПРЕНАЛИН
(см. раздел 3)

R03CB03 ORCIPRENALINE
ОРЦИПРЕНАЛИН
(см. раздел 3)

• R03CC СЕЛЕКТИВНЫЕ БЕТА-2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

R03CC02 SALBUTAMOL
САЛЬБУТАМОЛ
(см. раздел 3)

R03CC05 HEXOPRENALINE
ГЕКСОПРЕНАЛИН
(см. раздел 3)

R03D ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

БРОНХАЛИС-ХЕЛЬ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

• R03DA ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА

R03DA04 THEOPHYLLINE
ТЕОФИЛЛИН
(см. раздел 3)

• R03DC АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

R03DC03 MONTELUKAST
МОНТЕЛАСТ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
СИНГЛОН®, GEDEON RICHTER Plc.
СИНГУЛЯР®, MERCK SHARP & DOHME B.V.
СИНГУЛЯР® таблетки жевательные 4 мг, MERCK SHARP & DOHME B.V.
СИНГЛОН®, GEDEON RICHTER Plc.

• R03DX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

R03DX03 FENSPIRIDE
ЭЛАДОН®, ВЕРТЕКС ЗАО
ЭРЕСПАЛ®, Les Laboratoires Servier
ЭРЕСПАЛ® сироп, Les Laboratoires Servier

R03DX05 OMALIZUMAB
КСОЛАР, NOVARTIS PHARMA AG

R03DX07 ROFLUMILAST
ДАКСАС, TAKEDA GmbH

R05 ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ КАШЛЕ И ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

R05C ОТХАРКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (ИСКЛЮЧАЯ КОМБИНАЦИИ С ПРОТИВОКАШЛЕВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ)

• R05CA ОТХАРКИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

R05CA10 КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
БРОНХИКУМ® ТП, A.NATTERMANN and Cie. GmbH
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА, KRKA d.d.
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА, KRKA d.d.
ДОКТОР МОМ®, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

• R05CB МУКОЛИТИКИ

R05CB01 ACETYLCYSTEINE
АЦЦ®, HEXAL AG
АЦЦ® таблетки шипучие, SANDOZ d.d.
АЦЦ® ЛОНГ, SANDOZ d.d.

R05CB02 BROMHEXINE
БРОМГЕКСИН
(см. раздел 3)

R05CB03 CARBOCISTEINE
КАРБОЦИСТЕИН
(см. раздел 3)

R05CB05 MESNA
МЕСНА
(см. раздел 3)

R05CB06 AMBROXOL
АМБРОГЕКСАЛ®, HEXAL AG
ЛАЗОЛВАН®, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ЛАЗОЛВАН® сироп, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
АМБРОГЕКСАЛ®, SANDOZ d.d.
ЛАЗОЛВАН® пастилки, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ЛАЗОЛВАН® раствор для приема внутрь и ингаляций, BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH
ХАЛИКСОЛ®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

R05CB13 DORNASE ALFA (DESOXYRIBONUCLEASE)
ДОРНАЗА АЛЬФА
(см. раздел 3)

R05D ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ИСКЛЮЧАЯ КОМБИНАЦИИ С ОТХАРКИВАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ)

• R05DA АЛКАЛОИДЫ ОПИЯ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

R05DA04 CODEINE
КОДЕИН
(см. раздел 3)

• R05DB ПРОЧИЕ ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

R05DB13 BUTAMIRATE
ОМНИТУС, HEMOFARM A.D.

R05DB18 PRENOXDIAZINE
ПРЕНОКСДИАЗИН
(см. раздел 3)

R05X ДРУГИЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

АНВИМАКС®, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНВИМАКС® капсулы, ФармФирма СОТЕКС ЗАО
АНТИГРИППИН-АНВИ®, АнвиЛаб ООО
ГРИППЕКС®, UNIPHARM, Inc.
АСПИРИН® КОМПЛЕКС, БАЙЕР ЗАО
ВИБУРКОЛ®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ГИРЕЛЬ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ДОКТОР МОМ® РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ ОТ КАШЛЯ, ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
УМКАЛОР, Dr. WILLMAR SCHWABE GmbH & Co.KG

R06 АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

R06A АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

• R06AA АМИНОАЛКИЛЬНЫЕ ЭФИРЫ

R06AA02 DIPHENHYDRAMINE
ДИФЕНГИДРАМИН
(см. раздел 3)

R06AA04 CLEMASTINE
КЛЕМАСТИН
(см. раздел 3)

R06AA09 DOXYLAMINE
ДОНОРМИЛ®, BRISTOL-MYERS SQUIBB

• R06AB АЛКИЛАМИНЫ ЗАМЕЩЕННЫЕ

R06AB03 DIMETINDENE
ДИМЕТИНДЕН
(см. раздел 3)

R06AB04 CHLORPHENAMINE
ХЛОРФЕНАМИН
(см. раздел 3)

• R06AC ЭТИЛЕНДИАМИНЫ ЗАМЕЩЕННЫЕ

R06AC03 CHLOROPYRAMINE
СУПРАСТИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• R06AD ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

R06AD01 ALIMEMAZINE
АЛИМЕМАЗИН
(см. раздел 3)

R06AD02 PROMETHAZINE
ПИПОЛЬФЕН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• R06AE ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА

R06AE07 CETIRIZINE
ЗОДАК®, ZENTIVA k.s.
ЗОДАК® ЭКСПРЕСС, ZENTIVA k.s.
ПАРЛАЗИН®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc
ЦЕТИРИЗИН ГЕКСАЛ, HEXAL AG
ЦЕТРИН®, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

R06AE09 LEVOCETIRIZINE
СУПРАСТИНЕКС®, EGIS PHARMACEUTICALS Plc

• R06AX ПРОЧИЕ АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ФЕНКАРОЛ, OLAINFARM AS
ДРАМИНА, JADRAN Galenski Laboratorij d.d.

R06AX11 ASTEMIZOLE
АСТЕМИЗОЛ
(см. раздел 3)

R06AX13 LORATADINE
ЛОМИЛАН®, SANDOZ d.d.
КЛАРИТИН®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.
КЛАРОТАДИН®, Химико-фармацевтический комбинат АКРИХИН ОАО
ЛОРАГЕКСАЛ®, HEXAL AG

R06AX17 KETOTIFEN
КЕТОТИФЕН
(см. раздел 3)

R06AX26 FEXOFENADINE
АЛЛЕГРА®, SANOFI-AVENTIS Deutschland GmbH

R06AX27 DESLORATADINE
ДЕЗАЛ, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ДЕЗАЛ таблетки, ACTAVIS GROUP PTC ehf.
ЛОРДЕСТИН, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС ЗАО
ДЕЗЛОРАТАДИН, ВЕРТЕКС ЗАО
ЭРИУС®, SCHERING-PLOUGH LABO N.V.

R06AX28 RUPATADINE
РУПАФИН®, J.URIACH & CIA S.A.

R06AX31 QUIFENADINE
ФЕНКАРОЛ таблетки, OLAINFARM AS

R06AX32 SEQUIFENADINE
ГИСТАФЕН®, OLAINFARM AS

R07 ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

R07A ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

• R07AA ЛЕГОЧНЫЕ СУРФАКТАНТЫ
ПОРАКТАНТ АЛЬФА
(см. раздел 3)

• R07AB ДЫХАТЕЛЬНЫЕ СТИМУЛЯТОРЫ

R07AB02 NIKETHAMIDE
НИКЕТАМИД
(см. раздел 3)

R07AB05 BEMEGRIDE
БЕМЕГРИД
(см. раздел 3)

• R07AX ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ
ИРС® 19, ФАРМСТАНДАРТ-ТОМСКХИМФАРМ ОАО
ЛИМФОМИОЗОТ® капли для приема внутрь гомеопатические, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ЛИМФОМИОЗОТ® раствор для в/м введения гомеопатический, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ТАРТЕФЕДРЕЛЬ Н, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

S ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ЧУВСТВ

S01 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

S01A ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• S01AA АНТИБИОТИКИ

S01AA10 NATAMYCIN
НАТАМИЦИН
(см. раздел 3)

S01AA12 TOBRAMYCIN
ТОБРОПТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

S01AA17 ERYTHROMYCIN
ЭРИТРОМИЦИН
(см. раздел 3)

S01AA24 KANAMYCIN
КАНАМИЦИН
(см. раздел 3)

• S01AB СУЛЬФОНАМИДЫ

S01AB04 SULFACETAMIDE
СУЛЬФАЦЕТАМИД
(см. раздел 3)

• S01AD ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

S01AD09 GANCICLOVIR
ЗИРГАН®, Laboratoires THÉA

• S01AX ПРОЧИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

S01AX13 CIPROFLOXACIN
ЦИПРОЛЕТ® капли глазные, DR. REDDY`S LABORATORIES LTD.

S01AX17 LOMEFLOXACIN
ЛОМЕФЛОКСАЦИН
(см. раздел 3)

S01AX19 LEVOFLOXACIN
Л-ОПТИК РОМФАРМ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
ОФТАКВИКС, SANTEN OY

S01B ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• S01BA КОРТИКОСТЕРОИДЫ

S01BA01 DEXAMETHASONE
ОФТАН® ДЕКСАМЕТАЗОН, SANTEN OY

S01BA06 BETAMETHASONE
БЕТАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

• S01BC НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НПВП)

S01BC01 INDOMETACIN
ИНДОМЕТАЦИН
(см. раздел 3)

S01BC03 DICLOFENAC
ДИКЛОФЕНАК
(см. раздел 3)

S01C ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В КОМБИНАЦИИ С ПРОТИВОМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

• S01CA КОРТИКОСТЕРОИДЫ В КОМБИНАЦИИ С ПРОТИВОМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

S01CA01 ДЕКСАМЕТАЗОН В КОМБИНАЦИИ С ПРОТИВОМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
ДЕКСАТОБРОПТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
СОФРАДЕКС®, AVENTIS PHARMA Ltd.

S01E ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И МИОТИКИ

• S01EA СИМПАТОМИМЕТИКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

S01EA01 EPINEPHRINE
ЭПИНЕФРИН
(см. раздел 3)

• S01EB ПАРАСИМПАТОМИМЕТИКИ

S01EB01 PILOCARPINE
ПИЛОКАРПИН
(см. раздел 3)

S01EB02 CARBACHOL
КАРБАХОЛ
(см. раздел 3)

S01EB06 NEOSTIGMINE
НЕОСТИГМИНА МЕТИЛСУЛЬФАТ
(см. раздел 3)

S01EB51 ПИЛОКАРПИН В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
ФОТИЛ®, SANTEN OY
ФОТИЛ® ФОРТЕ, SANTEN OY

• S01EC ИНГИБИТОРЫ КАРБОАНГИДРАЗЫ

S01EC01 ACETAZOLAMIDE
ДИАКАРБ®, Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.

S01EC03 DORZOLAMIDE
ДОРЗОПТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

• S01ED БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

S01ED01 TIMOLOL
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ, SANTEN OY
ОФТАН® ТИМОЛОЛ, SANTEN OY

S01ED02 BETAXOLOL
БЕТОФТАН, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

S01ED51 ТИМОЛОЛ В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ
ДУОПРОСТ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
КСАЛАКОМ®, PFIZER MFG. BELGIUM N.V.

• S01EE АНАЛОГИ ПРОСТАГЛАНДИНА

S01EE01 LATANOPROST
ГЛАУПРОСТ,
S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
КСАЛАТАМАКС,
JADRAN Galenski Laboratorij d.d.
КСАЛАТАН®, PFIZER MFG. BELGIUM N.V.

S01EE05 TAFLUPROST
ТАФЛОТАН®, SANTEN OY

• S01EX ПРОЧИЕ ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ДОРЗОПТ ПЛЮС,
S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

S01EX01 GUANETHIDINE
ГУАНЕТИДИН
(см. раздел 3)

S01F МИДРИАТИКИ

• S01FA ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

S01FA01 ATROPINE
АТРОПИН
(см. раздел 3)

S01FA04 CYCLOPENTOLATE
ЦИКЛОПЕНТОЛАТ
(см. раздел 3)

S01FA06 TROPICAMIDE
ТРОПИКАМИД
(см. раздел 3)

• S01FB СИМПАТОМИМЕТИКИ (ИСКЛЮЧАЯ ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ)

S01FB02 EPHEDRINE
ЭФЕДРИН
(см. раздел 3)

S01G ДЕКОНГЕСТАНТЫ И ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

• S01GA СИМПАТОМИМЕТИКИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ДЕКОНГЕСТАНТОВ

S01GA02 TETRYZOLINE
ВИЗИН® КЛАССИЧЕСКИЙ,
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО
ВИЗОПТИК, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
МОНТЕВИЗИН, HEMOFARM A.D.

• S01GX ПРОЧИЕ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

S01GX01 CROMOGLICIC ACID
КРОМ-АЛЛЕРГ, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.
КРОМОГЕКСАЛ® капли глазные, HEXAL AG
ЛЕКРОЛИН®, SANTEN OY

S01GX02 LEVOCABASTINE
ВИЗИН® АЛЕРДЖИ,
ДЖОНСОН & ДЖОНСОН ООО

S01GX04 NEDOCROMIL
НЕДОКРОМИЛ
(см. раздел 3)

S01H МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

• S01HA МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ

S01HA07 LIDOCAINE
ЛИДОКАИН
(см. раздел 3)

S01L ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЯХ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

• S01LA ПРЕПАРАТЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

S01LA04 RANIBIZUMAB
ЛУЦЕНТИС, NOVARTIS PHARMA AG

S01X ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

• S01XA ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ
АДГЕЛОН® капли, ЭНДО-ФАРМ-А ПП ЗАО
РЕТИНАЛАМИН®, ГЕРОФАРМ ООО
ОКУЛОХЕЛЬ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ОФТАН® КАТАХРОМ, SANTEN OY

S01XA20 ИСКУССТВЕННЫЕ СЛЕЗЫ И ПРОЧИЕ ИНДИФФЕРЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ОФТАГЕЛЬ®, SANTEN OY
СЛЕЗИН, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

S02 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УХА

S02A ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• S02AA ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

S02AA09 CHLORHEXIDINE
ХЛОРГЕКСИДИН
(см. раздел 3)

S02AA15 CIPROFLOXACIN
ЦИПРОФЛОКСАЦИН
(см. раздел 3)

S02B КОРТИКОСТЕРОИДЫ

• S02BA КОРТИКОСТЕРОИДЫ

S02BA06 DEXAMETHASONE
ДЕКСАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

S02BA07 BETAMETHASONE
БЕТАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

S02D ДРУГИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УХА

• S02DA АНАЛЬГЕТИКИ И АНЕСТЕТИКИ

S02DA01 LIDOCAINE
ЛИДОКАИН
(см. раздел 3)

S02DA30 КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ОТИРЕЛАКС, S.C. ROMPHARM Company S.R.L.

S03 ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ И УХА

S03A ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• S03AA ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

S03AA07 CIPROFLOXACIN
ЦИПРОФЛОКСАЦИН
(см. раздел 3)

S03B КОРТИКОСТЕРОИДЫ

• S03BA КОРТИКОСТЕРОИДЫ

S03BA01 DEXAMETHASONE
ДЕКСАМЕТАЗОН
(см. раздел 3)

V ПРОЧИЕ ПРЕПАРАТЫ

V03 ПРОЧИЕ РАЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

V03A ПРОЧИЕ РАЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

• V03AB АНТИДОТЫ
КАЛЬЦИЯ ТРИНАТРИЯ ПЕНТЕТАТ
(см. раздел 3)

V03AB02 NALORPHINE
НАЛОРФИН
(см. раздел 3)

V03AB06 THIOSULPHATE
НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТ
(см. раздел 3)

V03AB14 PROTAMINE
ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ
(см. раздел 3)

V03AB15 NALOXONE
НАЛОКСОН
(см. раздел 3)

V03AB35 SUGAMMADEX
СУГАММАДЕКС
(см. раздел 3)

• V03AC ЖЕЛЕЗОСВЯЗЫВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

V03AC03 DEFERASIROX
ЭКСИДЖАД, NOVARTIS PHARMA AG

• V03AE ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРКАЛИЕМИИ И ГИПЕРФОСФАТЕМИИ

V03AE02 SEVELAMER
РЕНАГЕЛЬ®, GENZYME EUROPE B.V.

V03AE03 LANTHANUM CARBONATE
ЛАНТАНА КАРБОНАТ
(см. раздел 3)

• V03AF ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ТОКСИЧНОСТЬ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

V03AF01 MESNA
МЕСНА
(см. раздел 3)

V03AF03 CALCIUM FOLINATE
КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ
(см. раздел 3)

• V03AX ПРОЧИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ЛОНГИДАЗА®, НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
ЛОНГИДАЗА® суппозитории,
НПО ПЕТРОВАКС ФАРМ ООО
ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
БЕРБЕРИС-ГОМАККОРД,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ГАЛИУМ-ХЕЛЬ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ГЕПАР КОМПОЗИТУМ®,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
КОЭНЗИМ КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
МОМОРДИКА КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
МУКОЗА КОМПОЗИТУМ®,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ПУЛЬСАТИЛЛА КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
СПАСКУПРЕЛЬ®, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
СТРУМЕЛЬ® Т, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
УБИХИНОН КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ШВЕФ-ХЕЛЬ, BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH
ЭСКУЛЮС КОМПОЗИТУМ,
BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GmbH

V08 КОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА

V08A РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ ЙОДСОДЕЖАЩИЕ ВЕЩЕСТВА

• V08AB ВОДОРАСТВОРИМЫЕ НИЗКООСМОЛЯРНЫЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕК

V08AB05 IOPROMIDE
УЛЬТРАВИСТ®, BAYER SCHERING PHARMA AG

V08C КОНТРАСТНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ЯДЕРНО-МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА

• V08CA ПАРАМАГНИТНЫЕ КОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

V08CA01 GADOPENTETIC ACID
МАГНЕВИСТ®, BAYER PHARMA AG

V08CA09 GADOBUTROL
ГАДОВИСТ®, BAYER SCHERING PHARMA AG

V08CA10 GADOXETIC ACID
ПРИМОВИСТ®, BAYER PHARMA AG

РАЗДЕЛ 3

ОПИСАНИЕ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

- Включает описания **525** активных вещества, зарегистрированных РФ.
- Наименования активных веществ приводятся в соответствии с рекомендованными (принятыми к употреблению) международными наименованиями (в английской и русской транскрипции).
- При подготовке материалов статей использована информация, включенная в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, а также научная информация, опубликованная в следующих изданиях:
  "Большой энциклопедический словарь медицинских терминов",
  Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2012;
  "Государственный Реестр лекарственных средств", том II (часть 1 и часть 2), 2009;
  М. Д. Машковский *"Лекарственные средства"*, 16-е издание;
  "Национальные руководства: серия практических руководств по основным медицинским специальностям",
  Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа";
  "Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система)",
  Выпуск XV - М.: "Эхо", 2014;
  "MARTINDALE The Complete Drug Reference", 37th Edition;
  "USP DICTIONARY of USAN and International Drug Names", 2014;
  Goodman & Gilman's *"The Pharmacological Basis of Therapeutics"*, 10th Edition;
  "The Merck Index", 14th Edition;
  "Stockley's Drug Interactions", 6th Edition.
- Издатели обращают внимание врачей и специалистов, что приведенная научная информация является обобщающей и не может быть использована для принятия решения о возможности применения конкретного лекарственного препарата.

ACARBOSE (АКАРБОЗА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральное гипогликемическое средство. Конкурентный ингибитор интестинальных альфа-глюкозидаз. Тормозит процесс биотрансформации сахарозы и крахмала до хорошо всасывающихся моносахаридов, этим обусловлено снижение постпрандиальной гипергликемии и уменьшение суточных колебаний уровня глюкозы в крови. В отличие от производных сульфонилмочевины не оказывает стимулирующего влияния на поджелудочную железу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Акарбоза в малой степени абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность при приеме внутрь составляет 1-2%. Наблюдается 2 пика C_{max} акарбозы в плазме крови – через 1-2 ч и через 14-24 ч. Появление второго пика обусловлено, по-видимому, абсорбцией метаболитов из кишечника.

V_d – 0.39 л/кг.

$T_{1/2}$ акарбозы в фазе распределения – 4 ч, в фазе выведения – 10 ч.

Акарбоза выводится почками (35%) и через кишечник (51%), в основном в виде продуктов метаболизма и частично – в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа. Сахарный диабет 1 типа (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь начальная доза – по 50 мг 3 раза/сут, далее, в зависимости от схемы лечения и индивидуальной реакции пациента, доза может быть увеличена до 100-200 мг 3 раза/сут. Лечение проводится длительно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны метеоризм, боли в животе, диарея; в отдельных случаях (особенно при приеме в высоких дозах) – повышение активности печеночных трансаминаз, которое полностью исчезает при отмене терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хронические заболевания кишечника, протекающие с выраженными нарушениями пищеварения и абсорбции, синдром Ремхельда, воспалительные заболевания кишечника, крупные грыжи, язвенные поражения кишечника, непроходимость кишечника (полная, частичная, у предрасположенных пациентов), состояния, которые могут усугубляться в результате повышения газообразования в кишечнике, нарушение функции печени, беременность, лактация, возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к акарбозе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для коррекции гипогликемии, которая может развиться на фоне лечения акарбозой, следует применять глюкозу, а не сахарозу.

В период лечения следует строго соблюдать диету, предназначенную для больных сахарным диабетом.

При длительном (более 6 мес) применении акарбозы в дозе 600 мг/сут рекомендуется регулярно контролировать активность печеночных трансаминаз в плазме крови.

При одновременном применении акарбозы с производными сульфонилмочевины, метформином или инсулином может потребоваться коррекция режима дозирования гипогликемических средств.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении акарбозы и вальпроевой кислоты имеется сообщение об уменьшении концентрации вальпроата в плазме крови.

При одновременном применении акарбозы с дигоксином уменьшается концентрация последнего в плазме крови.

При одновременном применении с инсулинами, производными сульфонилмочевины, метформином усиливается гипогликемическое действие.

При одновременном применении с колестирамином возможно усиление действия акарбозы.

При одновременном применении с неомицином возможно повышение эффективности и усиление побочных эффектов акарбозы со стороны пищеварительной системы.

При одновременном применении с углем активированным, препаратами пищеварительных ферментов возможно уменьшение действия акарбозы.

ACENOCOUMAROL (АЦЕНОКУМАРОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт непрямого действия, является антагонистом витамина K. Нарушает синтез протромбина (фактора свертывания крови II), проконвертина (фактора свертывания крови VII), факторов IX и X.

Максимальный эффект отмечается через 24-48 ч после приема внутрь. После отмены аценокумарола исходное содержание протромбина восстанавливается на 2-4-й день.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь аценокумарол обладает высокой степенью абсорбции, C_{max} достигается через 1-8 ч, связывание с белками плазмы составляет 99%. Кумулирует при повторном приеме.

Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

Тромбоз, тромбофлебит, тромбоэмболические осложнения при инфаркте миокарда, эмболический инсульт, тромбоэмболии различных органов. В хирургической практике – для предупреждения тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний свертывания крови. В 1-й день лечения доза составляет 8-16 мг/сут, во 2-й день – 4-12 мг/сут; на 3-й день – 6 мг. Поддерживающая доза (после снижения величины протромбинового индекса до 50%) – 1-6 мг. Кратность приема – 1 раз/сут в одно и то же время.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны свертывающей системы крови: кровоточивость, геморрагии на коже и слизистых оболочках (по степени уменьшения вероятности): гематурия, кровотечения из десен, петехии, посттравматическая гематома, мелена, метроррагия, гемартроз, геморрагический инсульт; синдром отмены – повышение риска тромбообразования.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея.

Дерматологические реакции: алопеция, некрозы кожи.

Аллергические реакции: лихорадка, кожные высыпания.

Прочие: головная боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Геморрагический диатез, гипокоагуляция, гипопротромбинемия (менее 70%), почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, артериальная гипертензия, перикардит, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, злокачественные новообразования, диабетическая ретинопатия, физическое истощение, гиповитаминоз K и C, беременность, лактация, повышенная чувствительность к аценокумаролу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано: беременность, лактация.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения необходимо тщательно контролировать общее состояние пациента и изменения со стороны свертывающей системы крови.

При появлении на фоне терапии кровоточивости или кровотечений аценокумарол следует отменить.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении барбитураты снижают эффективность аценокумарола; салицилаты – повышают его эффективность. При одновременном применении аценокумарол усиливает эффект пероральных гипогликемических средств, токсические эффекты фенитоина и ульцерогенное действие ГКС.

ACICLOVIR (АЦИКЛОВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство. Тимидинкиназа инфицированных вирусом клеток активно преобразует ацикловир через ряд последовательных реакций в моно-, ди- и трифосфат ацикловира. Последний взаимодействует с вирусной ДНК-полимеразой и встраивается в ДНК, которая синтезируется для новых вирусов. Таким образом, формируется "дефектная" вирусная ДНК, что приводит к подавлению репликации новых поколений вирусов.

Ацикловир активен в отношении вируса Herpes simplex типов 1 и 2, вируса Varicella zoster, вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь биодоступность составляет 15-30%. Широко распределяется в тканях и жидких средах организма. Связывание с белками плазмы составляет 9-33%. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ при приеме внутрь – 3.3 ч, при в/в введении – 2.5 ч. Выводится с мочой, в незначительном количестве – с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Для системного применения (внутрь и в/в): инфекции, вызванные вирусами Herpes simplex типов 1 и 2 и Varicella zoster; профилактика инфекций, вызванных вирусами Herpes simplex и Varicella zoster (в т.ч. у больных со сниженным иммунитетом); в составе комплексной терапии при выраженном иммунодефиците (в т.ч. при клинической картине ВИЧ-инфекции) и у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга; профилактика цитомегаловирусной инфекции после трансплантации костного мозга.

Для местного применения в офтальмологии: кератиты и другие поражения глаз, вызванные вирусом Herpes simplex.

Для наружного применения: инфекции кожных покровов, вызванные вирусами Herpes simplex и Varicella zoster.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым и детям старше 2 лет – по 200-400 мг 3-5 раз/сут, при необходимости – по 20 мг/кг (до 800 мг на прием) 4 раза/сут. У детей в возрасте до 2 лет применяют в дозе, равной половине дозы для взрослых. Длительность лечения – 5-10 дней. При почечной недостаточности рекомендуется коррекция режима дозирования.

В/в капельно взрослым и детям старше 12 лет – по 5-10 мг/кг, интервал между введениями – 8 ч. Детям в возрасте от 3 мес до 12 лет – по 250-500 мг/м^2 поверхности тела, интервал между введениями – 8 ч. Для новорожденных доза составляет 10 мг/кг, интервал между введениями – 8 ч.

При почечной недостаточности необходима коррекция режима дозирования.

Местно и наружно применяют 5 раз/сут. Доза и длительность лечения зависят от показаний и используемой лекарственной формы.

Максимальные дозы: для взрослых при в/в введении – 30 мг/кг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При приеме внутрь: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, кожная сыпь, головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания, галлюцинации, сонливость или бессонница, лихорадка; редко – выпадение волос, преходящее повышение концентрации в крови билирубина, мочевины, креатинина, активности печеночных ферментов, лимфоцитопения, эритропения, лейкопения.

При в/в введении: острая почечная недостаточность, кристаллурия, энцефалопатия (спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, тремор, судороги, психоз, сонливость, кома), флебит или воспаление в месте введения, тошнота, рвота.

При местном применении: ощущение жжения в месте аппликации, поверхностный точечный кератит, блефарит, конъюнктивит.

При наружном применении: в месте аппликации возможны ощущение жжения, кожная сыпь, зуд, шелушение, эритема, сухость кожи; при попадании на слизистые оболочки – воспаление.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ацикловиру и валацикловиру; при в/в введении – лактация (грудное вскармливание).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение ацикловира при беременности возможно в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В/в применение ацикловира в период лактации противопоказано (выделяется с грудным молоком).

В *экспериментальных исследованиях* на животных показано, что ацикловир проникает через плацентарный барьер.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применение при тяжелых нарушениях функции почек.

Следует учитывать, что при применении ацикловира возможно развитие острой почечной недостаточности вследствие образования осадка из кристаллов ацикловира, что особенно вероятно при быстром в/в введении, одновременном применении нефротоксических препаратов, у больных с нарушениями функции почек и при недостаточной водной нагрузке.

При применении ацикловира необходимо контролировать функцию почек (определение уровня азота мочевины в крови и креатинина в плазме крови).

Лечение больных пожилого возраста следует проводить при достаточном увеличении водной нагрузки и под наблюдением врача, т.к. у этой категории пациентов увеличивается период полувыведения ацикловира.

При лечении генитального герпеса следует избегать половых контактов или использовать презервативы, т.к. применение ацикловира не предупреждает передачу вируса партнерам.

Ацикловир в виде лекарственных форм для наружного применения не следует наносить на слизистые оболочки полости рта, глаз, влагалища.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении пробенецид снижает канальцевую секрецию ацикловира и тем самым увеличивает концентрацию в плазме крови и период полувыведения ацикловира.

При одновременном применении ацикловира с нефротоксическими препаратами увеличивается риск развития нефротоксического действия (особенно у пациентов с нарушенной функцией почек).

Усиление эффекта ацикловира отмечается при одновременном назначении иммуностимуляторов.

При смешивании растворов необходимо учитывать щелочную реакцию ацикловира для в/в введения (pH 11).

ACITRETIN (АЦИТРЕТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ретиноид, синтетический ароматический аналог ретиноевой кислоты. Клинические исследования подтвердили, что при псориазе и нарушениях ороговения ацитретин нормализует процессы пролиферации, дифференцировки и кератинизации клеток эпидермиса. Механизм действия остается, в основном, неизвестным.

В доклинических исследованиях по переносимости ацитретина мутагенного или канцерогенного действия обнаружено не было; отсутствовали также указания на его прямую гепатотоксичность. Ацитретин оказывал на животных выраженное тератогенное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь ацитретин абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме крови достигается через 1-6 ч. При приеме вместе с пищей возможно повышение биодоступности. Ацитретин в высокой степени связывается с белками плазмы.

Метаболизируется с образованием 13-cis-ацитретина, у некоторых пациентов в плазме также определяется этретинат.

$T_{1/2}$ ацитретина составляет около 2 сут, но всегда следует иметь в виду, что $T_{1/2}$ этретината более длительный и составляет около 120 сут. Ацитретин выводится с желчью и мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Тяжелые формы псориаза, в т.ч. псориатическая эритродермия, локализованный или генерализованный пустулезный псориаз.

Тяжелые дискератозы, такие, как врожденный ихтиоз; красный волосяной лишай; болезнь Дарье (фолликулярный дискератоз); другие тяжелые нарушения ороговения, резистентные к традиционным видам терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь: для взрослых суточная доза составляет 25-50 мг, для детей – около 0.5 мг/кг.

Максимальные дозы для взрослых – 75 мг/сут, для детей – 35 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дерматологические реакции: сухость слизистых оболочек, хейлит, трещины в углах рта, истончение и шелушение кожи по всему телу, алопеция, хрупкость ногтей, паронихия, фотосенсибилизация.

Со стороны ЦНС: головные боли, нарушение сумеречного зрения, конъюнктивит.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в костях и мышцах, гиперостоз и кальциноз тканей. Описан случай позвонкового гиперостоза и кальциноза позвонковых связок с последующей компрессией спинного мозга.

Со стороны лабораторных показателей: транзиторное повышение активности трансаминаз и ЩФ, гиперкальциемия, увеличение концентрации ТГ и холестерина в плазме крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции почек и/или печени, гиперлипидемия; одновременное применение с тетрациклинами, ретинолом (витамином А), другими ретиноидами, метотрексатом; беременность, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к ацитретину или другим ретиноидам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Ацитретин выделяется с грудным молоком.

Женщинам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции без перерыва в течение 4 недель до начала терапии, во время курса лечения и, по крайней мере, в течение 2 лет после его окончания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До начала и в период применения, а также в течение 3 мес после отмены ацитретина следует контролировать функцию печени. В период лечения необходим контроль следующих параметров: холестерин, ТГ в сыворотке натощак (особенно при нарушениях липидного обмена, сахарном диабете, ожирении, хроническом алкоголизме, а также при проведении длительной терапии); уровень гликемии у пациентов с сахарным диабетом; у детей – показатели роста и развития костей.

Применение ацитретина у детей оправдано в случаях неэффективности альтернативных способов лечения. До настоящего времени все последствия терапии ацитретином не установлены.

У пациентов, получающих ацитретин, в плазме крови иногда определяется этретинат.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ацитретина с этанолом повышается вероятность образования этретината.

При одновременном применении этретината с метотрексатом повышается риск гепатотоксического действия (следует избегать комбинации ацитретина с метотрексатом).

Ацитретин несколько уменьшает связывание фенитоина с белками плазмы (клиническое значение неизвестно).

Ацитретин может уменьшить контрацептивное действие препаратов, содержащих прогестерон в малых дозах.

AESCINE (ЭСЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тритерпеновый гликозид (сапонин) из плодов (семян) конского каштана (в виде натриевой соли). Обладает выраженной капилляропротективной активностью, оказывает антиэкссудативное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь 50 мг экстракта плодов конского каштана C_{max} в плазме крови достигается через 2.35 ч и составляет 25.31 нг/мл.

Связывание с белками плазмы составляет 84%.

$T_{1/2}$ составляет 19.87 ч. После приема внутрь 0.11% экстракта плодов конского каштана выводится почками в виде эсцина.

ПОКАЗАНИЯ

Посттромбофлебитический синдром и отдельные симптомы хронической венозной недостаточности различной этиологии (в т.ч. отеки, судороги в икроножных мышцах, боли и чувство тяжести в ногах), варикозное расширение вен, трофические нарушения. Посттравматические или послеоперационные отеки мягких тканей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/в взрослым – 5-10 мг/сут, детям в возрасте до 3 лет – 100 мкг/кг/сут, от 3 до 10 лет – 200 мкг/кг/сут.

Доза для приема внутрь зависит от лекарственной формы и определяется индивидуально.

При наружном применении осторожно втирают в области поражения несколько раз в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, жар.

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, тошнота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность, I триместр беременности, повышенная чувствительность к эсцину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эсцин противопоказан к применению в I триместре беременности. Возможно применение в III триместре беременности, особенно при появлении отеков нижних конечностей и отсутствии нефропатии.

Не рекомендуется применение в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения следует периодически контролировать функцию почек.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При в/в введении эсцина женщинам, принимающим гормональные противозачаточные средства, дозу растворителя следует удвоить.

При одновременном применении с эсцином возможно усиление нефротоксического действия антибиотиков группы аминогликозидов.

При одновременном применении с эсцином возможно усиление активности антикоагулянтов и других лекарственных средств с антитромботическим действием.

При одновременном применении цефалоспорины вытесняют эсцин из связей с белками плазмы.

ALFUZOSIN (АЛФУЗОЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Альфа-адреноблокатор, действующий преимущественно на постсинаптические α_1-адренорецепторы. Блокируя α_1-адренорецепторы, расположенные в треугольнике и сфинктере мочевого пузыря, мочеиспускательном канале, алфузозин устраняет спазм гладкомышечных волокон, что приводит к уменьшению сопротивления оттока мочи. Снижает тонус гладкой мускулатуры артерий и вен. Уменьшает ОПСС и системное АД.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь алфузозин абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 3 ч и составляет 10.3 нг/мл. Различия максимальной и минимальной плазменной концентрации незначительны. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание.

Связывание с белками плазмы крови составляет около 90%. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ – 8 ч. 15-30% неактивных метаболитов выводится с мочой, 75-91% – с калом. 11% алфузозина выводится с мочой в неизмененном виде.

У пациентов старше 75 лет отмечается более высокая плазменная концентрация и биодоступность алфузозина (возможно, за счет снижения метаболизма в печени). У пациентов с выраженными нарушениями функции почек отмечается увеличение клиренса алфузозина (возможно, за счет меньшего связывания с белками плазмы крови).

ПОКАЗАНИЯ

Лечение функциональных проявлений доброкачественной гиперплазии предстательной железы при отсутствии возможности хирургического вмешательства, а также в случаях прогрессирующего роста, особенно у пациентов пожилого возраста.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь – по 2.5 мг 3 раза/сут. Для пациентов старше 65 лет – начальная доза составляет 2.5 мг 2 раза/сут (утром и вечером); в дальнейшем доза может быть увеличена (но не более 10 мг/сут).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: боли в эпигастрии, тошнота, диарея; редко – сухость во рту.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль; редко – сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, ортостатическая гипотензия.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд.

Прочие: недомогание; редко – отеки, боли за грудиной.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Указания в анамнезе на ортостатическую гипотензию, одновременное применение других альфа-адреноблокаторов, повышенная чувствительность к алфузозину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат не предназначен для применения у женщин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у больных с ИБС, стенокардией. Если наблюдается ухудшение течения стенокардии, алфузозин следует отменить.

С осторожностью применяют у пациентов старше 75 лет и пациентам с выраженными нарушениями функции почек.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении алфузозина с антигипертензивными средствами (особенно блокаторами кальциевых каналов) возможно выраженное снижение АД, вплоть до развития коллапса.

При одновременном применении алфузозина со средствами для общей анестезии вероятно развитие нестабильности АД в ходе наркоза.

Несовместим с другими альфа$_1$-адреноблокаторами.

ALGELDRATE (АЛГЕЛДРАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антацидное средство. Нейтрализует избыток соляной кислоты, не вызывая вторичной гиперсекреции. Оказывает адсорбирующее и обволакивающее действие. Купирует изжогу и болевой синдром при гиперацидных состояниях.

ПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, острый гастрит, гиперацидный гастрит, эрозивно-язвенный эзофагогастродуоденит, гастроэзофагеальный рефлюкс, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, функциональные поражения кишечника, колит, изжога, дискомфорт, боли в эпигастрии, при погрешностях в диете.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. При заболеваниях пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки принимают после еды, при заболеваниях кишечника – до еды.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: запор, изменение вкусовых ощущений, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны лабораторных показателей: при длительном применении в высоких дозах – повышение концентрации алюминия в крови, гипофосфатемия, гипокальциемия.

Со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность; при длительном приеме в высоких дозах – гиперкальциурия, нарушение функции почек, нефрокальциноз; у больных с сопутствующей почечной недостаточностью – жажда, снижение АД, гипорефлексия.

Прочие: при длительном применении в высоких дозах – остеомаляция, остеопороз, энцефалопатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, гипофосфатемия, беременность, повышенная чувствительность к алгелдрату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при заболеваниях почек. У пациентов с почечной недостаточностью на фоне применения алгельдрата возможны жажда, снижение АД, гипорефлексия.

Не следует применять у пациентов с повышенной концентрацией алюминия в крови (фактор риска развития или усугубления течения болезни Альцгеймера), а также при запорах.

При длительном применении необходимо обеспечить поступление в организм достаточного количества фосфора.

Всасывание алюминия повышается при одновременном приеме кислых напитков (фруктовые соки, вина).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты алюминия, которые применяются как антациды, взаимодействуют с большинством лекарственных средств для приема внутрь как путем изменения pH желудочного сока и быстрого опорожнения желудка, так и путем адсорбции с образованием комплексов, которые не абсорбируются.

При одновременном применении с цитратами, аскорбиновой кислотой повышается абсорбция алюминия из ЖКТ.

ALIMEMAZINE (АЛИМЕМАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик). По химической структуре близок к дипразину и левомепромазину. От дипразина отличается наличием дополнительной метиленовой группы (CH2) в боковой цепи, а от левомепромазина – отсутствием группы OCH3 в положении 2 фенотиазинового ядра. Фармакологически занимает промежуточное место между дипразином, являющимся антигистаминным препаратом с седативной активностью, и нейролептиком аминозином. Более активен по антигистаминному и седативному действию, чем дипразин, и обладает свойствами, характерными для аминозина и других фенотиазиновых нейролептиков. По сравнению с аминозином оказывает менее выраженное адреноблокирующее действие; обладает слабой антихолинергической активностью. Алимемазин является антипсихотическим средством с умеренной активностью. При выраженных психозах относительно малоэффективен; действует преимущественно как мягкое седативное и противотревожное средство, оказывает положительное действие при сенестопатии, навязчивости и фобии. Применяется, главным образом, при психосоматических проявлениях, развивающихся вследствие сосудистых, травматических, соматогенных, инфекционных нарушений функций ЦНС и при нейровегетативных расстройствах. Седативный эффект способствует нормализации сна у больных этой категории. В связи с антигистаминной активностью алимемазин применяют также при аллергических заболеваниях, особенно дыхательных путей, и при кожном зуде. Обладает противорвотной и противокашлевой активностью

ПОКАЗАНИЯ

Неврозы и неврозоподобные состояния эндогенного и органического генеза с преобладанием сенестопатических, ипохондрических, фобических и психовегетативных расстройств; психопатии с астеническими или психоастеническими расстройствами; тревожно-депрессивные состояния в рамках пограничных эндогенных и сосудистых заболеваний; сенестопатические депрессии, соматизированные психические расстройства; состояния волнения и тревоги при соматических заболеваниях; нарушения сна различного генеза; аллергические реакции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют внутрь, в/м и в/в.

Внутрь назначают взрослым в качестве успокаивающего, противоаллергического, противозудного средства по 10-40 мг/сут; детям – по 7.5-25 мг/сут в 3-4 приема. В острых случаях и в психиатрической практике взрослым назначают до 100-400 мг/сут.

Максимальная доза: для взрослых – 500 мг/сут, для пожилых пациентов – 200 мг/сут.

В/м вводят в виде 0.5% раствора. Для в/в капельного введения начальная доза – 25 мг с последующим повышением до 75-100 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: экстрапирамидные расстройства (гипокинезия, акатизия, тремор), угнетение ЦНС.

Редко: мышечная релаксация, сухость во рту, повышение вязкости бронхиального секрета, нарушение аккомодации, запоры, задержка мочеиспускания, сонливость, гипотермия, агранулоцитоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Закрытоугольная глаукома, тяжелые заболевания печени и почек, заболевания предстательной железы, возраст до 1 года, повышенная чувствительность к алимемазину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации применение алимемазина не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Раствор для инфузий содержит сульфиты, которые в некоторых случаях могут вызвать или усилить реакции анафилактического типа.

Не рекомендуется применять у детей в возрасте до 1 года, если в анамнезе имеются указания на осложнения при применении препаратов фенотиазинового ряда.

В период лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью следует назначать алимемазин водителям транспорта и лицам, работающим с механизмами, т.к. возможно развитие сонливости, особенно в начале лечения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает действие снотворных препаратов, опиоидных анальгетиков, этанола и средств для наркоза.

Антихолинергические вещества усиливают атропиноподобную активность алимемазина.

ALISKIREN (АЛИСКИРЕН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивное средство, селективный ингибитор ренина непептидной структуры. Секреция ренина почками и активация РААС происходит при снижении ОЦК и почечного кровотока по механизму обратной связи. Ренин воздействует на ангиотензиноген, в результате этого образуется неактивный декапептид – ангиотензин I (ATI), который с помощью АПФ и, частично, без его участия, преобразуется в активный октапептид ангиотензин II (ATII). ATII является мощным вазоконстриктором, стимулирует высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников и пресинаптических нервных окончаний, а также усиливает секрецию альдостерона и реабсорбцию натрия, что, в конечном итоге, приводит к повышению АД.

Длительное повышение концентрации ATII стимулирует выработку медиаторов воспаления и фиброза, что приводит к поражению органов-мишеней.

ATII уменьшает секрецию ренина по механизму отрицательной обратной связи. Препараты, ингибирующие РААС (включая ингибиторы ренина), подавляют отрицательную обратную связь, приводя к компенсаторному повышению концентрации ренина в плазме крови. При лечении ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II также повышается активность ренина плазмы, что напрямую связано с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний как у пациентов с нормальным АД, так и у больных артериальной гипертензией. При применении алискирена в качестве средства монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными средствами нейтрализуется подавление отрицательной обратной связи, в результате снижается активность ренина плазмы крови (у больных с артериальной гипертензией в среднем на 50-80%), а также уровней ATI и ATII.

После первого приема не наблюдается гипотензивной реакции (эффекта первой дозы) и рефлекторного увеличения ЧСС в ответ на вазодилатацию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь время достижения C_{max} алискирена в плазме крови составляет 1-3 ч, абсолютная биодоступность – 2.6%. Одновременный прием пищи снижает C_{max} и AUC алискирена, однако это не оказывает существенного влияния на фармакодинамику препарата. Поэтому алискирен можно применять независимо от приема пищи.

Увеличение C_{max} и AUC алискирена имеет линейную зависимость от дозы препарата в интервале от 75 до 600 мг.

C_{ss} алискирена в плазме крови достигается между 5 и 7 днем при ежедневном приеме 1 раз/сут и остается постоянной при двукратном увеличении начальной дозы.

После приема внутрь алискирен равномерно распределяется в организме. После в/в введения средний V_d в равновесном состоянии составляет около 135 л, что свидетельствует о значительном внесосудистом распределении алискирена. Алискирен умеренно связывается с белками плазмы крови (47-51%), независимо от концентрации.

Средний $T_{1/2}$ алискирена составляет 40 ч (варьирует от 34 до 41 ч).

Выводится главным образом в неизмененном виде через кишечник (91%). Около 1.4% принятой внутрь дозы метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. После приема внутрь около 0.6% алискирена выводится почками. После в/в введения средний плазменный клиренс составляет около 9 л/ч.

При применении алискирена у пациентов старше 65 лет коррекции дозы препарата не требуется.

Фармакокинетика алискирена изучена у пациентов с почечной недостаточностью различной степени тяжести. Показатели AUC и C_{max} алискирена у пациентов с почечной недостаточностью после однократного применения и после достижения C_{ss} увеличивались в 0.8-2 раза в сравнении со здоровыми лицами. Однако корреляции между вышеуказанными изменениями и степенью нарушения почечной функции не выявлено.

Фармакокинетика алискирена существенно не изменяется у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая начальная доза составляет 150 мг 1 раз/сут. При недостаточном контроле АД через 2 недели доза может быть увеличена до 300 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея.

Дерматологические реакции: иногда – кожная сыпь.

Со стороны лабораторных показателей: редко – незначительное снижение концентрации гемоглобина и гематокрита (в среднем на 0.05 ммоль/л и 0.16% соответственно), не требовавшее отмены лечения, незначительное повышение концентрации калия в сыворотке крови (0.9% в сравнении с 0.6% при приеме плацебо).

Аллергические реакции: в отдельных случаях – ангионевротический отек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к алискирену.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять алисикирен у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, сахарным диабетом, сниженным ОЦК, гипонатриемией, гиперкалиемией или пациентам после трансплантации почки.

Эффективность и безопасность применения алискирена не установлены: у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (сывороточный креатинин >150 мкмоль/л для женщин и >177 мкмоль/л для мужчин и/или скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин), с нефротическим синдромом, реноваскулярной гипертензией и при проведении регулярной процедуры гемодиализа, а также у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

У пациентов с сахарным диабетом на фоне терапии алискиреном в комбинации с ингибитором АПФ отмечалось повышение частоты гиперкалиемии (5.5%). При применении алискирена и других препаратов, влияющих на РААС, у пациентов, страдающих сахарным диабетом, необходимо регулярно контролировать электролитный состав плазмы крови и функцию почек.

Прием препарата следует немедленно прекратить при признаках аллергических реакций (например, при затруднении дыхания или глотания, отеках лица, конечностей, губ, языка).

На фоне терапии алискиреном возможно повышение концентрации калия, креатинина, азота мочевины крови, характерное для препаратов, влияющих на РААС.

В начале лечения алискиреном у пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией (в т.ч. на фоне высоких доз диуретиков) возможна симптоматическая артериальная гипотензия. Перед применением следует провести коррекцию нарушений водно-солевого баланса. У пациентов со сниженным ОЦК и/или гипонатриемией лечение следует проводить под тщательным медицинским наблюдением.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Вероятность взаимодействия алискирена с другими лекарственными средствами низкая.

При применении алискирена с одним из указанных ниже препаратов возможно изменение его C_{max} или AUC: валсартан (снижение на 28%), метформин (снижение на 28%), амлодипин (повышение на 29%), циметидин (повышение на 19%).

Поскольку в экспериментальных исследованиях было установлено, что Р-гликопротеин (мембранный переносчик молекул) играет важную роль в регуляции абсорбции и распределения алискирена, возможно изменение фармакокинетики последнего при одновременном применении с веществами, ингибирующими Р-гликопротеин (в зависимости от степени ингибирования). Не установлено значимого взаимодействия алискирена со слабо или умеренно активными ингибиторами Р-гликопротеина, такими, как атенолол, дигоксин, амлодипин и циметидин.

При одновременном применении с активным ингибитором Р-гликопротеина аторвастатином (в дозе 80 мг/сут) в равновесном состоянии отмечается повышение AUC и C_{max} алискирена (доза 300 мг/сут) на 50%.

При одновременном приеме активного ингибитора Р-гликопротеина кетоконазола (200 мг) и алискирена(300 мг) наблюдается повышение C_{max} последнего на 80%. В экспериментальных исследованиях одновременный прием алискирена с кетоконазолом приводил к повышению абсорбции последнего из ЖКТ и снижению его выведения с желчью. Изменения плазменной концентрации алискирена в плазме при одновременном применении с кетоконазолом или аторвастатином ожидаются в диапазоне концентраций, определяемых при увеличении дозы алискирена в 2 раза. В контролируемых клинических исследованиях была продемонстрирована безопасность алискирена в дозе 600 мг и увеличения максимальной рекомендуемой терапевтической дозы в 2 раза. При применении алискирена вместе с кетоконазолом или аторвастатином коррекции дозы алискирена не требуется.

При применении с таким высоко активным ингибитором Р-гликопротеина, как циклоспорин (200 и 600 мг), у здоровых лиц отмечалось увеличение C_{max} и AUC алискирена (75 мг) в 2.5 и 5 раз соответственно (не рекомендуется применять алискирен одновременно с циклоспорином).

При одновременном применении алискирена с фуросемидом отмечается снижение AUC и C_{max} фуросемида на 28% и 49% соответственно. Для предотвращения возможной задержки жидкости при назначении алискирена вместе с фуросемидом в начале и в процессе лечения необходимо корректировать дозу фуросемида в зависимости от клинического эффекта.

С осторожностью следует применять алискирен одновременно с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли или любыми другими лекарственными средствами, которые способны повышать концентрацию калия в крови.

ALLOPURINOL (АЛЛОПУРИНОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, нарушающее синтез мочевой кислоты. Является структурным аналогом гипоксантина. Ингибирует фермент ксантиноксидазу, который участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Этим обусловлено уменьшение концентрации мочевой кислоты и ее солей в жидких средах организма и моче, что способствует растворению имеющихся уратных отложений и предотвращает их образование в тканях и почках. При приеме аллопуринола повышается выделение с мочой гипоксантина и ксантина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь почти полностью (на 90%) абсорбируется из ЖКТ. Метаболизируется с образованием аллоксантина, который сохраняет способность достаточно длительно ингибировать ксантиноксидазу. C_{max} аллопуринола в плазме крови достигается в среднем через 1.5 ч, аллоксантина – через 4.5 ч после однократного приема.

$T_{1/2}$ аллопуринола составляет 1-2 ч, аллоксантина – около 15 ч. Около 20% принятой дозы выводится через кишечник, остальная часть – почками.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение и профилактика подагры и гиперурикемии различного генеза (в т.ч. в сочетании с нефролитиазом, почечной недостаточностью, уратной нефропатией). Рецидивирующие смешанные оксалатно-кальциевые почечные камни при наличии гиперурикозурии. Повышенное образование уратов вследствие ферментных нарушений. Профилактика острой нефропатии при цитостатической и лучевой терапии опухолей и лейкозов, а также при полном лечебном голодании.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, под контролем концентрации уратов и мочевой кислоты в крови и в моче. Взрослым при приеме внутрь – 100-900 мг/сут, в зависимости от тяжести течения заболевания. Частота приема 2-4 раза/сут после еды. Детям в возрасте до 15 лет – 10-20 мг/кг/сут или 100-400 мг/сут.

Максимальные дозы: при нарушениях функции почек (в т.ч. обусловленных уратной нефропатией) – 100 мг/сут. Увеличение дозы возможно в тех случаях, когда на фоне проводимой терапии сохраняется повышенная концентрация уратов в крови и моче.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в единичных случаях – артериальная гипертензия, брадикардия.

Со стороны пищеварительной системы: возможны диспептические явления (в т.ч. тошнота, рвота), диарея, транзиторное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови; редко – гепатит; в единичных случаях – стоматит, нарушения функции печени (преходящее повышение активности трансаминаз и ЩФ), стеаторея.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: в единичных случаях – слабость, повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, атаксия, сонливость, депрессия, кома, парезы, парестезии, судороги, невропатии, нарушения зрения, катаракта, изменения сосочка зрительного нерва, нарушения вкусовых ощущений.

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – тромбоцитопения, агранулоцитоз и апластическая анемия, лейкопения (наиболее вероятны у больных с нарушениями функции почек).

Со стороны мочевыделительной системы: редко – интерстициальный нефрит; в единичных случаях – отеки, уремия, гематурия.

Со стороны эндокринной системы: в единичных случаях – бесплодие, импотенция, гинекомастия, сахарный диабет.

Со стороны обмена веществ: в единичных случаях – гиперлипидемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, гиперемия, зуд; в отдельных случаях – ангиоиммунобластная лимфаденопатия, артралгия, повышение температуры, эозинофилия, лихорадка, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Дерматологические реакции: в единичных случаях – фурункулез, алопеция, обесцвечивание волос.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени и/или почек, беременность, лактация, повышенная чувствительность к аллопуринолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять аллопуринол при нарушениях функции печени и/или почек (в обоих случаях необходимо снижение дозы), гипофункции щитовидной железы. В начальный период курса терапии аллопуринолом необходимо систематическое проведение оценки показателей функции печени.

В период лечения аллопуринолом суточное количество потребляемой жидкости должно быть не менее 2 л (под контролем диуреза).

В начале курса лечения подагры может возникнуть обострение заболевания. Для профилактики можно применять НПВС или колхицин (по 0.5 мг 3 раза/сут). Следует учитывать, что при адекватной терапии аллопуринолом возможно растворение крупных уратных камней в почечной лоханке и последующее их попадание в мочеточник.

Асимптоматическая гиперурикемия не является показанием к применению аллопуринола.

У детей применяют только при злокачественных новообразованиях (особенно лейкозах), а также при некоторых ферментных нарушениях (синдром Леша-Нихена).

Для коррекции гиперурикемии у пациентов с опухолевыми заболеваниями аллопуринол рекомендуется применять перед началом лечения цитостатиками. В таких случаях следует применять минимальную эффективную дозу. Кроме того, с целью уменьшения риска отложения ксантинов в мочевыводящих путях необходимо принять меры для поддержания оптимального диуреза и ощелачивания мочи. При одновременном применении аллопуринола и цитостатиков необходим более частый контроль картины периферической крови.

В период приема аллопуринола не допускается употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять у пациентов, деятельность которых требует высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении аллопуринол усиливает действие кумариновых антикоагулянтов, аденина арабинозида, а также гипогликемических препаратов (особенно при нарушениях функции почек).

Урикозурические средства и салицилаты в высоких дозах снижают активность аллопуринола.

При одновременном применении аллопуринола и цитостатиков чаще проявляется миелотоксическое действие, чем при раздельном применении.

При одновременном применении аллопуринола и азатиоприна или меркаптопурина наблюдается кумуляция последних в организме, т.к. в связи с ингибированием аллопуринолом активности ксантиноксидазы, необходимой для биотрансформации лекарственных средств, замедляется их метаболизм и элиминация.

ALPRAZOLAM (АЛПРАЗОЛАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анксиолитическое средство (транквилизатор), производное триазоло-бензодиазепина. Оказывает анксиолитическое, седативное, снотворное, противосудорожное, центральное миорелаксирующее действие. Механизм действия заключается в усилении тормозного влияния эндогенной GABA в ЦНС за счет повышения чувствительности GABA-рецепторов к медиатору в результате стимуляции бензодиазепиновых рецепторов, расположенных в аллостерическом центре постсинаптических GABA-рецепторов восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга; уменьшает возбудимость подкорковых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), тормозит полисинаптические спинальные рефлексы.

Выраженная анксиолитическая активность (уменьшение эмоционального напряжения, ослабление тревоги, страха, беспокойства) сочетается с умеренно выраженным снотворным действием; укорачивает период засыпания, увеличивает продолжительность сна, снижает количество ночных пробуждений. Механизм снотворного действия заключается в угнетении клеток ретикулярной формации ствола головного мозга. Уменьшает воздействие эмоциональных, вегетативных и моторных раздражителей, нарушающих механизм засыпания.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь алпразолам быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается в пределах 1-2 ч.

Связывание с белками плазмы крови составляет 80%.

Метаболизируется в печени.

$T_{1/2}$ составляет в среднем 12-15 ч. Алпразолам и его метаболиты выводятся главным образом почками.

ПОКАЗАНИЯ

Тревожные состояния, неврозы, сопровождающиеся чувством тревоги, опасности, беспокойства, напряжения, ухудшением сна, раздражительностью, а также соматическими нарушениями; смешанные тревожно-депрессивные состояния; невротические реактивно-депрессивные состояния, сопровождающиеся снижением настроения, потерей интереса к окружающему, беспокойством, потерей сна, снижением аппетита, соматическими нарушениями; тревожные состояния и невротические депрессии, развившиеся на фоне соматических заболеваний; панические расстройства в сочетании и без симптомов фобии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Рекомендуется использовать минимальные эффективные дозы. Дозу корригируют в процессе лечения в зависимости от достигнутого эффекта и переносимости. При необходимости повышения дозы ее следует увеличивать постепенно, вначале в вечерний, а затем в дневной прием.

Начальная доза составляет 250-500 мкг 3 раза/сут, при необходимости возможно постепенное увеличение до 4.5 мг/сут.

Для пожилых или ослабленных пациентов начальная доза составляет по 250 мкг 2-3 раза/сут, поддерживающие дозы – 500-750 мкг/сут, при необходимости с учетом переносимости дозу можно увеличивать.

Отмену или снижение дозы алпразолама следует проводить постепенно, снижая суточную дозу не более чем на 500 мкг каждые 3 дня; иногда может потребоваться еще более медленная отмена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: в начале лечения (особенно у пациентов пожилого возраста) сонливость, чувство усталости, головокружение, снижение способности к концентрации внимания, атаксия, дезориентация, неустойчивость походки, замедление психических и двигательных реакций; редко – головная боль, эйфория, депрессия, тремор, снижение памяти, нарушения координации движений, подавленность настроения, спутанность сознания, дистонические экстрапирамидные реакции (неконтролируемые движения, в т.ч. глаз), слабость, миастения, дизартрия; в отдельных случаях – парадоксальные реакции (агрессивные вспышки, спутанность сознания, психомоторное возбуждение, страх, суицидальная наклонность, мышечный спазм, галлюцинации, возбуждение, раздражительность, тревожность, бессонница).

Со стороны пищеварительной системы: возможны сухость во рту или слюнотечение, изжога, тошнота, рвота, снижение аппетита, запоры или диарея, нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, желтуха.

Со стороны системы кроветворения: возможны лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (озноб, гипертермия, боли в горле, чрезмерная утомляемость или слабость), анемия, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: возможны недержание мочи, задержка мочи, нарушение функции почек, снижение или повышение либидо, дисменорея.

Со стороны эндокринной системы: возможны изменение массы тела, нарушения либидо, нарушения менструального цикла.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможно снижение АД, тахикардия.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кома, шок, миастения, закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность), острые отравления алкоголем (с ослаблением жизненно важных функций), опиоидными анальгетиками, снотворными и психотропными средствами, хронические обструктивные заболевания дыхательных путей с начальными проявлениями дыхательной недостаточности, острая дыхательная недостаточность, тяжелая депрессия (могут проявляться суицидальные наклонности), беременность (особенно I триместр), период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к бензодиазепинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Алпразолам оказывает токсическое действие на плод и повышает риск развития врожденных пороков при применении в I триместре беременности. Постоянное применение во время беременности может приводить к физической зависимости с развитием синдрома отмены у новорожденного. Прием в терапевтических дозах в более поздние сроки беременности может вызвать угнетение ЦНС новорожденного. Применение непосредственно перед родами или во время родов может вызывать у новорожденного угнетение дыхания, снижение мышечного тонуса, гипотензию, гипотермию и слабый акт сосания (синдром вялого сосания новорожденного).

Возможно выделение бензодиазепинов с грудным молоком, что может вызвать у новорожденного сонливость и затруднять кормление.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что алпразолам и его метаболиты выделяются с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При эндогенных депрессиях алпразолам можно применять в комбинации с антидепрессантами. При применении алпразолама у пациентов с депрессией отмечены случаи развития гипоманиакального и маниакального состояния.

С осторожностью следует применять алпразолам у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек.

У пациентов, ранее не принимавших лекарственные средства, влияющие на ЦНС, алпразолам эффективен в более низких дозах, по сравнению с больными, которые получали антидепрессанты, анксиолитики или страдающими хроническим алкоголизмом.

При длительном применении в высоких дозах возможно развитие привыкания и формирование лекарственной зависимости, особенно у пациентов, склонных к злоупотреблению лекарственными средствами.

При быстром снижении дозы или резкой отмене алпразолама наблюдается синдром отмены, симптомы которого могут колебаться от небольшой дисфории и бессонницы до тяжелого синдрома со спазмами в животе и скелетных мышцах, рвотой, усилением потоотделения, тремором и судорогами. Синдром отмены чаще встречается у лиц, длительно (более 8-12 нед.) получавших алпразолам.

Не следует применять одновременно с алпразоламом другие транквилизаторы.

Безопасность применения алпразолама у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Дети, особенно в младшем возрасте, очень чувствительны к угнетающему действию бензодиазепинов на ЦНС.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций (вождение транспортных средств или работа с механизмами).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении психотропных, противосудорожных, средств и этанола наблюдается усиление угнетающего действия алпразолама на ЦНС.

При одновременном применении блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов уменьшают клиренс алпразолама и усиливают угнетающее действие алпразолама на ЦНС; антибиотики из группы макролидов – уменьшают клиренс алпразолама.

При одновременном применении гормональные контрацептивы для приема внутрь увеличивают $T_{1/2}$ алпразолама.

При одновременном применении алпразолама с декстропропоксифеном наблюдается более выраженное угнетение ЦНС, чем в комбинации с другими бензодиазепинами, т.к. возможно повышение концентрации алпразолама в плазме крови.

Одновременный прием дигоксина увеличивает риск развития интоксикации сердечными гликозидами.

Алпразолам повышает концентрацию имипрамина в плазме крови.

При одновременном применении итраконазол, кетоконазол усиливают эффекты алпразолама.

При одновременном применении пароксетина возможно усиление эффектов алпразолама, обусловленное угнетением его метаболизма.

Флувоксамин повышает концентрацию алпразолама в плазме крови и риск развития его побочных эффектов.

При одновременном применении флуоксетина возможно повышение концентрации алпразолама в плазме крови вследствие уменьшения его метаболизма и клиренса под влиянием флуоксетина, что сопровождается психомоторными нарушениями.

Нельзя исключить возможность усиления действия алпразолама при одновременном применении с эритромицином.

ALPROSTADIL (АЛПРОСТАДИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат простагландина E_1. Улучшает микроциркуляцию и периферическое кровообращение, оказывает ангиопротекторное действие. При системном введении вызывает расслабление гладкомышечных волокон, оказывает сосудорасширяющее действие, уменьшает ОПСС, снижает АД. При этом отмечается рефлекторное увеличение сердечного выброса и ЧСС. Улучшает реологические свойства крови, способствуя повышению эластичности эритроцитов и уменьшая агрегацию тромбоцитов и активность нейтрофилов, повышает фибринолитическую активность крови.

Оказывает влияние на метаболизм, повышает утилизацию глюкозы и кислорода, подавляет высвобождение свободных радикалов и лизосомальных ферментов из гранулоцитов и макрофагов, стимулирует синтез протеинов, оказывает благоприятное влияние на липидный обмен (подавляя синтез холестерина и снижая концентрацию ЛПНП), тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток.

Оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника, мочевого пузыря, матки; подавляет секрецию желудочного сока.

При интракавернозном введении блокирует α_1-адренорецепторы в тканях полового члена, оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру кавернозных тел, способствует увеличению кровотока и улучшению микроциркуляции. Расширение кавернозных артерий и сосудов трабекулярной гладкой мускулатуры пещеристых тел приводит к быстрому увеличению притока крови и дилатации лакунарных пространств в пещеристых телах. Венозный отток через сосуды, расположенные под белочной оболочкой, ограничивается, что и стимулирует развитие эрекции ("корпоральный веноокклюзионный механизм"). Начало действия – 5-10 мин, продолжительность – 1-3 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При в/в введении алпростадил быстро метаболизируется. При однократном пассаже через легкие метаболизируется до 60-90%. При ферментном окислении образуются 3 биологически активных метаболита: 15-кето-PGE$_1$, 15-кето-13,14-дигидро-PGE$_1$ и 13,14-дигидро-PGE$_1$. Кето-метаболиты обладают более низким по сравнению с алпростадилом биологическим эффектом, метаболит 13,14-дигидро-PGE$_1$ обладает сравнимым с PGE$_1$ действием. Фармакодинамический эффект обусловлен главным образом этим биологически активным метаболитом. T$_{1/2}$ 13,14-дигидро-PGE$_1$ составляет около 1 мин. Основные метаболиты выводятся преимущественно с мочой и в меньшей степени – с калом.

При внутрикавернозном введении концентрация алпростадила и его основного метаболита – 15-оксо-13,14-дигидро-PgE$_1$ – определяется только в пещеристых телах. После внутрикавернозного введения 20 мкг алпростадила содержание основного метаболита в периферическом кровотоке увеличивалось и достигало максимума спустя 30 мин после инъекции, а затем возвращалось к исходному уровню спустя 60 мин после инъекции, в то время как уровни алпростадила в периферическом кровотоке были незначительно выше исходных. Алпростадил при поступлении в большой круг кровообращения во время внутрикавернозного введения очень быстро метаболизируется. Выводится в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Необходимость временного поддержания функционирования артериального протока до момента проведения корригирующей операции при врожденных дуктусзависимых пороках сердца у новорожденных (в т.ч. при митральной атрезии, атрезии легочной артерии, атрезии трехстворчатого клапана, тетраде Фалло).

Хронические облитерирующие заболевания артерий III-IV стадии (по классификации Фонтейна). Облитерирующий эндартериит с тяжелой степенью "перемежающейся" хромоты (при невозможной хирургической реваскуляризации нижней конечности), облитерирующий атеросклероз, диабетическая ангиопатия, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), синдром Рейно с трофическими нарушениями, васкулит, склеродермия, судороги икроножных мышц, повреждающее влияние физических факторов, особенно сверхпредельной вибрации.

Лечение нарушений эрекции нейрогенной, сосудистой, психогенной или смешанной этиологии; проведение фармакологической пробы в комплексе диагностических тестов при нарушении эрекции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз; редко – гипербилирубинемия, перитонеальные симптомы.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, тахикардия, боли в области сердца; редко – сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, AV-блокада, острый отек легких.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, психозы, судороги центрального генеза, парестезии; редко – заторможенность.

Со стороны дыхательной системы: редко – тахипноэ, респираторный дистресс-синдром.

Со стороны системы кроветворения и свертывающей системы крови: лейкоцитоз, лейкопения; редко – кровотечение, гипохромная анемия, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – анурия, почечная недостаточность, гематурия.

Со стороны обмена веществ: редко – гипогликемия, гиперкапния.

Со стороны костно-мышечной системы: боли в суставах, напряжение мышц шеи, обратимый гиперостоз трубчатых костей.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Прочие: возможны гипертермия, покраснение кожи, повышенное потоотделение, отечность конечности, в которую проводится инфузия.

При интракавернозном введении возможны боли в половом члене, длительная эрекция и приапизм; редко – фиброз, отек, чувство жара, онемение, высыпания на половом члене, баланит, геморрагии, зуд и отек места инъекции, кровотечение из уретры, грибковая инфекция, фимоз, болезненная эрекция и нарушение эякуляции, боль в области яичек, отек яичек, боль и напряжение мошонки, учащение мочеиспускания, недержание мочи, боли в ягодицах, ногах, животе, боль в области таза, пояснице, гриппоподобный синдром, гипестезия, миастения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хроническая сердечная недостаточность, отек легких, нарушения ритма сердца, перенесенный в течение последних 6 мес инфаркт миокарда; инфильтративные изменения в легких, бронхиальная астма; нарушения функции печени, заболевания печени (в т.ч. в анамнезе); язвенные поражения ЖКТ в анамнезе; повышенная чувствительность к алпростадилу; беременность, лактация.

Для интракавернозного введения: заболевания, предрасполагающие к возникновению приапизма (серповидно-клеточная анемия, миеломная болезнь, лейкоз); анатомические деформации полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони). Не применяют у пациентов с имплантатом полового члена, а также при противопоказаниях для половых контактов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Алпростадил противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют в/а и в/в при остром и подостром инфаркте миокарда, при инфаркте миокарда, перенесенном в течение последних 6 мес, при тяжелой или нестабильной форме стенокардии, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, при артериальной гипотензии, сердечно-сосудистой недостаточности, при отеке легких, тяжелых аритмиях, бронхообструктивном синдроме (тяжелой степени с признаками дыхательной недостаточности), при инфильтративных изменениях в легких, печеночной недостаточности (в т.ч. в анамнезе), при повышенном риске возникновения кровотечения (в т.ч. при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, тяжелом поражении сосудов головного мозга, пролиферативной ретинопатии со склонностью к кровотечениям, обширной травме), гемодиализе, сахарном диабете 1 типа, особенно при обширных поражениях сосудов (у пациентов пожилого возраста); на фоне применения вазодилататоров или антикоагулянтов; у новорожденных (риск развития брадипноэ, артериальной гипотензии, тахикардии или гипертермии).

С осторожностью водить интракавернозно при тромбоцитопении, полицитемии, тромбофлебите, венозном тромбозе (в т.ч. в случае предрасположенности), повышенной вязкости крови, баланите, уретрите.

Не следует применять у пациентов со склонностью к наркомании и/или нарушениями психики или интеллекта.

При нарушениях свертывающей системы крови или при одновременной терапии препаратами, которые влияют на свертывающую систему, во время лечения алпростадилом следует регулярно контролировать показатели свертывания крови. При системном введении необходим контроль параметров центральной гемодинамики, биохимических показателей крови.

При длительном непрерывном введении возможно развитие апноэ, отрицательное влияние на структуру стенки артериального протока с повышением риска его разрыва, истончение мышечного слоя легочной артерии. При продолжительности лечения более 4 недель возможна обратимая кортикальная пролиферация трубчатых костей.

У новорожденных следует применять под постоянным контролем АД, при обязательном наличии условий для проведения ИВЛ.

В настоящее время отсутствует опыт интракавернозного введения пациентам моложе 18 лет и старше 75 лет.

Алпростадил не предназначен для одновременного применения с другими лекарственными средствами для лечения нарушений эрекции.

Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы алпростадила конкретным показаниям для его применения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении алпростадил усиливает действие антигипертензивных средств и вазодилататоров, антикоагулянтов, антиагрегантов.

ALTEPLASE (АЛТЕПЛАЗА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тромболитическое средство. В кровяном русле остается неактивным до тех пор, пока не соединяется с фибрином, к которому имеет высокое сродство; после чего стимулирует переход связанного с фибрином плазминогена в активный плазмин. Действует непосредственно на фибриновый сгусток и способствует его растворению. Влияние на компоненты фибринолитической системы крови незначительно. Обладает низкой антигенной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После болюсного введения концентрация активного вещества в плазме от исходной составляет 50% через 5 мин; 20% – через 10 мин; менее 10% – через 20 мин.

Алтеплаза быстро выводится из циркулирующей крови и метаболизируется главным образом в печени.

ПОКАЗАНИЯ

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (в первые 6-12 ч от начала заболевания).

Тромболитическая терапия ишемического инсульта в остром периоде (после исключения внутричерепного кровотечения).

Тромболитическая терапия острой тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболии легочной артерии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от клинической ситуации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: возможно кровотечение, ограниченное местом инъекции (не является основанием для прекращения лечения). Риск геморрагических осложнений возрастает при применении дозы 100 мг и более (в единичных случаях – внутричерепные кровоизлияния).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения сердечного ритма (синдром реперфузии миокарда), местная эмболия кристаллами холестерина или микротромбоэмболия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к алтеплазе, возраст старше 80 лет, терапия острого инсульта у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Не следует применять при имеющемся повышенном риске развития кровотечений: обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес; геморрагический диатез; одновременное эффективное лечение с пероральными антикоагулянтами, например, варфарином (МНО >1.3); заболевания ЦНС в анамнезе (в т.ч. новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге); внутричерепное (в т.ч. субарахноидальное) кровоизлияния в настоящее время или в анамнезе; подозрение на геморрагический инсульт; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; обширное хирургическое вмешательство или тяжелая травма в течение предыдущих 10 дней (включая любую травму, полученную на фоне развивающегося инфаркта миокарда); недавно перенесенная черепно-мозговая травма; длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (более 2 мин); роды в течение предыдущих 10 дней; недавно произведенная пункция несжимаемых кровеносных сосудов (например, подключичная или яремная вена); тяжелые заболевания печени, включая печеночную недостаточность, цирроз печени, портальную гипертензию (в т.ч. с варикозным расширением вен пищевода), активный гепатит; бактериальный эндокардит, перикардит; острый панкреатит; подтвержденная язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес; артериальные аневризмы, дефекты развития артерий и вен; новообразования с повышенным риском кровотечения; повышенная чувствительность к алтеплазе.

Дополнительные противопоказания в случае применения для лечения острого инфаркта миокарда и эмболии легочной артерии: геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки в течение последних 6 мес (за исключением текущего острого ишемического инсульта в течение 4.5 ч).

Дополнительные противопоказания в случае применения для лечения острого ишемического инсульта: начало симптомов ишемического инсульта более чем за 4.5 ч до начала инфузии, или отсутствие точных сведений о времени начала заболевания; быстрое улучшение состояния при остром ишемическом инсульте или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии; тяжело протекающий инсульт, на основании клинических данных (например, если показатель NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)) >25) и/или по результатам соответствующих методов визуализации (КТ или МРТ); судороги в начале инсульта; сведения о перенесенном инсульте или серьезной травме г оловы в течение 3 предыдущих месяцев; возникновение предыдущего инсульта на фоне сахарного диабета; применение гепарина в течение 48 ч до начала инсульта, если в данный момент времени повышено АЧТВ; количество тромбоцитов <100 000/мкл; систолическое АД выше 185 мм рт.ст. или диастолическое АД выше 110 мм рт.ст. или необходимость применения интенсивной терапии (в/в введение препаратов) для снижения АД до этих границ; концентрация глюкозы в крови <3 или >20 ммоль/л.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинический опыт применения алтеплазы при беременности ограничен.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что алтеплаза не проникает через плацентарный барьер у крыс; отрицательного влияния на плод не обнаружено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае развития геморрагических осложнений введение алтеплазы следует прекратить, по возможности вызвать сдавление кровоточащего сосуда; благодаря короткому $T_{1/2}$ алтеплазы проведения коагуляционной терапии обычно не требуется.

С осторожностью, предварительно оценив степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения, следует применять при: недавно выполненной в/м инъекции или небольших недавних вмешательствах, таких как биопсия (иглой), пункция (иглой) крупных сосудов, массаже сердца при реанимации; заболеваниях (не упомянутых в списке противопоказаний), при которых повышен риск кровотечения; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов применение алтеплазы можно рассматривать лишь в случае, когда лабораторные показатели антикоагулянтной активности не являются клинически значимыми.

При лечении острого инфаркта миокарда и острой эмболии легочной артерии следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности: систолическое АД > 160 мм рт.ст.; пожилой возраст, при котором может повышаться риск внутричерепного кровоизлияния. Поскольку у пациентов пожилого возраста вероятность положительного результата данного лечения также повышается, необходима тщательная оценка соотношения польза/риск.

При лечении острого ишемического инсульта следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности: применение у пациентов с острым ишемическим инсультом, по сравнению с применением по другим показаниям, сопровождается повышенным риском внутричерепного кровоизлияния, поскольку кровотечение происходит преимущественно в некротическую область. Это особенно следует принимать во внимание в следующих случаях: все состояния, характеризующиеся высоким риском кровотечения; наличие небольших бессимптомных аневризм церебральных сосудов; задержка начала лечения; у пациентов, которым ранее проводилось лечение ацетилсалициловой кислотой или другими антиагрегантными средствами, возможен повышенный риск внутримозгового кровоизлияния, особенно если применение алтеплазы начато в более поздние сроки. Учитывая повышенный риск мозгового кровоизлияния, применяемая доза алтеплазы не должна превышать 0.9 мг/кг (максимальная доза составляет 90 мг). У пациентов старше 80 лет, в сравнении с более молодыми пациентами, может повышаться риск мозгового кровоизлияния и снижаться общая эффективность лечения, поэтому вопрос о применении алтеплазы следует решать с учетом предполагаемого риска.

Лечение не следует начинать позднее, чем через 4.5 ч после возникновения симптомов, вследствие неблагоприятного соотношения польза/риск, что обусловлено следующими обстоятельствами: положительный эффект лечения снижается при позднем начале терапии; смертность увеличивается преимущественно у пациентов, ранее получавших ацетилсалициловую кислоту; повышается риск кровотечения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении алтеплазы с непрямыми антикоагулянтами, антиагрегантами, гепарином и другими препаратами, уменьшающими свертывание крови, повышается риск геморрагических осложнений.

AMANTADINE (АМАНТАДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противопаркинсоническое и противовирусное средство, трициклический симметричный адамантанамин.

Блокирует глутаматные NMDA-рецепторы и тем самым снижает чрезмерное стимулирующее влияние кортикальных глутаматных нейронов на неостриатум, развивающееся на фоне недостаточности допамина. Амантадин угнетает NMDA-рецепторы нейронов черной субстанции, уменьшает поступление в них Ca^{2+}, что снижает возможность деструкции указанных нейронов. В большей степени влияет на скованность (ригидность и брадикинезию).

Ингибирует проникновение вируса гриппа А в клетку.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 5 ч. Выводится с мочой. $T_{1/2}$ амантадина сульфата – 12-13 ч, в отличие от амантадина гидрохлорида, $T_{1/2}$ которого составляет 30 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма (ригидность, тремор, гипокинезия).

Невралгия при опоясывающем лишае, вызванном вирусом Varicella zoster.

Профилактика (в т.ч. в сочетании с вакцинацией) и лечение гриппа А.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь разовая доза составляет 100-200 мг.

В/в в виде инфузий по 200 мг в течение 3 часов.

Частота и длительность применения зависят от показаний, реакции пациента на лечение, эпидемиологической ситуации.

Максимальная доза: при приеме внутрь – 600 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головные боли, депрессия, зрительные галлюцинации, двигательное или психическое возбуждение, судороги, раздражительность, головокружение, расстройства сна, тремор, психические расстройства, сопровождающиеся зрительными галлюцинациями, снижение остроты зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: развитие или усугубление сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия; редко – аритмия, тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: редко – анорексия, тошнота, запоры, сухость во рту.

Со стороны мочевыделительной системы: у пациентов с гиперплазией предстательной железы – затруднение мочеиспускания; полиурия, никтурия.

Дерматологические реакции: дерматоз, появление голубоватой окраски кожи верхних и нижних конечностей (livedo reticularis).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, психозы (в т.ч. в анамнезе), тиреотоксикоз, эпилепсия, закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, артериальная гипотензия, хроническая сердечная недостаточность II-III стадии, состояние возбуждения, предделирий, делириозный психоз, I триместр беременности, период лактации, одновременный прием триамтерена и гидрохлоротиазида, повышенная чувствительность к амантадину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение амантадина возможно только по строгим показаниям и под наблюдением врача. Противопоказан в I триместре беременности.

В случае необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции почек, при одновременном применении с другими противопаркинсоническими средствами, а также у лиц пожилого возраста. В таких случаях требуется коррекция режима дозирования амантадина. У пациентов с гиперрефлексией отмену лечения следует проводить постепенно.

Сведения об эффективности амантадина для уменьшения экстрапирамидных расстройств при лечении антипсихотическими средствами (лекарственный паркинсонизм) противоречивы.

Во время лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения не следует заниматься видами деятельности, требующими высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении возможно усиление побочного действия противопаркинсонических средств.

При одновременном применении с тиазидными диуретиками нельзя исключить возможность развития токсических эффектов амантадина (атаксии, возбуждения, галлюцинаций), вероятно, вследствие уменьшения его почечного клиренса.

Описан случай острой спутанности сознания у пациента пожилого возраста при одновременном применении с ко-тримоксазолом.

При одновременном применении с хинином, хинидином возможно уменьшение выведения амантадина с мочой.

AMBRISENTAN (АМБРИЗЕНТАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антагонист эндотелиновых рецепторов типа А (ET_A), характеризуется высоким сродством и селективностью к данным рецепторам.

Эндотелин-1 (ЕТ-1) – сильный аутокринный и паракринный пептид. В гладких мышцах сосудов и в эндотелии эффекты эндотелина-1 опосредуются двумя типами эндотелиновых рецепторов – ET_A и ET_B. Активация ET_A-рецепторов вызывает преимущественно вазоконстрикцию и клеточную пролиферацию; активация ET_B-рецепторов вызывает главным образом вазодилатацию, антипролиферативный эффект, способствует клиренсу ЕТ-1.

У пациентов с легочной артериальной гипертензией концентрация ЕТ-1 в плазме повышается в 10 раз и коррелирует с увеличением давления в правом предсердии и степенью тяжести заболевания. Концентрации ЕТ-1 и мРНК ЕТ-1 повышаются в 9 раз в легочной ткани у пациентов с легочной артериальной гипертензией, преимущественно в эндотелии легочных артерий. Эти данные позволяют предположить, что ЕТ-1 может играть критическую роль в патогенезе и прогрессировании легочной артериальной гипертензии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика амбризентана у здоровых добровольцев характеризуется линейной зависимостью от дозы. После приема внутрь амбризентан всасывается, C_{max} достигается приблизительно через 2 ч. AUC в плазме метаболита 4-гидроксиметил амбризентана составляет приблизительно 4% от AUC исходного вещества. Прием пищи не влияет на биодоступность.

Связывание с белками плазмы высокое – 99%. C_{ss} в среднем составляет 15% от C_{max}. Фактор кумуляции составляет около 1.2 после длительного применения.

В исследованиях in vitro показано, что амбризентан является субстратом Р-гликопротеина. In vivo инверсия S-амбризентана в R-амбризентан отрицательна.

$T_{1/2}$ амбризентана составляет 15 ч. Эффективный $T_{1/2}$ амбризентана составляет около 9 ч. Среднее значение клиренса при приеме внутрь составляет 38 мл/мин и 19 мл/мин у здоровых добровольцев и у пациентов с легочной артериальной гипертензией соответственно. Выводится преимущественно внепеченочным путем, однако относительная роль метаболизма и билиарной элиминации охарактеризована недостаточно.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение легочной артериальной гипертензии для улучшения переносимости физической нагрузки замедления прогрессирования клинических симптомов. В исследованиях установлена эффективность преимущественно у пациентов с симптомами, которые соответствовали функциональному классу II-III и идиопатической этиологии или наследственной этиологии (64%) или легочная артериальная гипертензия, связанная с заболеваниями соединительной ткани (32%).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза составляет 5 мг 1 раз/сут, при хорошей переносимости возможно увеличение дозы до 10 мг 1 раз/сут.

Применение в дозе более 10 мг у пациентов с легочной артериальной гипертензией не изучено.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа (отек слизистой носа), синусит.

Со стороны пищеварительной системы: возможно повышение активности АЛТ и АСТ (в большинстве таких случаев у пациентов имелись и другие причины, которые могли бы вызвать нарушение функции печени, в т.ч. сердечная недостаточность, увеличение печени, гепатит, алкоголизм, гепатотоксические препараты).

Общие реакции: периферические отеки, приливы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Идиопатический легочный фиброз с или без вторичной легочной гипертензии, тяжелая степень почечной недостаточности (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью), повышение активности печеночных трансаминаз более чем в 3 раза выше ВГН; беременность (наступившая или планируемая); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к амбризентану.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при наступившей беременности и при планируемой беременности, т.к. амбризентан оказывает тератогенное действие.

Перед началом лечения следует исключить беременность.

Женщины детородного возраста должны принимать эффективные меры контрацепции в период лечения и в течение 1 мес после его окончания. В случае наступившей беременности во время терапии, следует сообщить женщине о потенциальной опасности для плода.

Неизвестно, выделяется ли амбризентан с грудным молоком у человека. При необходимости применения амбризентана в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять амбризентан у пациентов с клинически значимой анемией. Если в процессе лечения наблюдается клинически значимое уменьшение концентрации гемоглобина и другие причины исключены этого эффекта, следует отменить амбризентан.

При симптомах задержки жидкости проводится терапия с применением диуретиков. Если симптомы задержки жидкости продолжают усиливаться, следует провести обследование, соответствующую терапию, при необходимости отменить амбризентан. При декомпенсации сердечной недостаточности необходима госпитализация.

Периферические отеки наблюдались чаще и протекали тяжелее у пациентов пожилого возраста.

При развитии веноокклюзионной болезни легких на фоне применения амбризентана, его следует отменить.

До начала лечения, через 1 месяц лечения и затем периодически следует контролировать концентрацию гемоглобина.

Пациентам с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется. Данных о применении у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек не имеется. Влияние гемодиализа на распределение амбризентана не изучено.

Данных о применении амбризентана при легких нарушениях функции печени не имеется; следует иметь в виду, что в таких случаях возможно повышение биодоступности амбризентана. Амбризентан следует отменить, если в процессе лечения происходит повышение активности трансаминаз более чем в 3 раз выше ВГН или повышение концентрации билирубина более 2 раз выше ВГН или при наличии симптомов нарушения функции печени.

Нельзя исключить, что антагонисты эндотелиновых рецепторов, в т.ч. амбризентан, способны оказывать нежелательный эффект на сперматогенез.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При многократном совместном приеме амбризентана и циклоспорина биодоступность амбризентана возрастала приблизительно в 2 раза у здоровых добровольцев, поэтому при данной комбинации дозу амбризентана следует уменьшать до 5 мг 1 раз/сут.

При одновременном приеме следующие лекарственные средства не оказывали существенного влияния на C_{max} и AUC амбризентана: микофенолат мофетил, омепразол, кетоконазол, рифампин, ритонавир, силденафил, такролимус, тадалфил, варфарин (коррекция дозы не требуется).

При одновременном приеме амбризентан не вызывал существенных изменений C_{max} и AUC следующих лекарственных средств: циклоспорин, дигоксин, этинилэстрадиол, норэтидрон, микофеноловая кислота, ритонавир, силденафил, десметилсилденафил, тадалфил, варфарин, S-варфарин, R-варфарин (коррекция дозы не требуется).

AMINOCAPROIC ACID (АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гемостатическое средство, ингибитор фибринолиза. Блокирует действие активаторов плазминогена, угнетает действие плазмина, частично ингибирует кинины. Обладает также некоторой противоаллергической активностью и незначительно повышает антитоксическую функцию печени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме крови достигается через 2 ч. Широко распределяется в организме, быстро выводится с мочой, главным образом в неизмененном виде. Конечный $T_{1/2}$ составляет около 2 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Для остановки кровотечений при хирургических вмешательствах и различных патологических состояниях, сопровождающихся повышением фибринолитической активности крови и тканей (после операций на легких, предстательной, поджелудочной и щитовидной железе). Профилактика развития вторичной гиперфибриногенемии при массивных переливаниях консервированной крови.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым: внутрь – 5-30 г/сут в 3-6 приемов; в/в вводят 4-5 г в первый час, затем 1 г/ч. *Максимальная суточная доза* – 30 г.

Детям: в/в вводят из расчета 100 мг/кг в первый час, затем 33 мг/кг/ч. *Максимальная суточная доза* – 18 г/м^2.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, брадикардия, аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея.

Прочие: катаральные явления верхних отделов дыхательных путей, головокружение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Склонность к тромбозам и эмболиям, нарушение функции почек, повышенная чувствительность к аминокапроновой кислоте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Нецелесообразно применение у женщин с целью профилактики повышенной кровопотери при родах, т.к. возможно возникновение тромбоэмболических осложнений.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при нарушениях мозгового кровообращения. Не рекомендуется введение аминокапроновой кислоты при гематурии (в связи с опасностью развития острой почечной недостаточности).

AMINOGLUTETHIMIDE (АМИНОГЛУТЕТИМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Ингибитор фермента ароматазы, участвующего в биосинтезе стероидных гормонов. Эффективно угнетает синтез кортизола, в меньшей степени – синтез других стероидов (в т.ч. тестостерона, дигидротестостерона, андростендиона). Оказывает также выраженное угнетающее действие на процесс превращения андрогенов в эстрогены в различных органах и тканях.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 1.5 ч. Связывание с белками составляет 20-25%. Метаболизируется в печени с образованием N-ацетиламиноглутетимида.

$T_{1/2}$ составляет 12.5 ч, после длительного применения уменьшается до 7 ч, т.к. аминоглутетимид является индуктором микросомальных ферментов печени, что увеличивает скорость собственного метаболизма. Выводится почками – 34-54% в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Рак молочной железы с метастазами в период постменопаузы или после овариэктомии (особенно у больных с эстрогензависимыми опухолями), рак предстательной железы.

Синдром Иценко-Кушинга, вызванный гиперплазией коры надпочечников, аденомой или карциномой коры надпочечников (в т.ч. в до- и послеоперационном периоде, в неоперабельных случаях), а также эктопической продукцией АКТГ. Гиперальдостеронизм.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, стадии заболевания, схемы терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: редко – спутанность сознания, сонливость, вялость (эти явления проходят, как правило, через 6-8 недель лечения), головная боль, головокружение, депрессия; при применении высоких доз – атаксия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, холестаз.

Со стороны эндокринной системы: недостаточность коры надпочечников, угнетение функции щитовидной железы (при длительном применении), маскулинизация и гирсутизм.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, лихорадка; в отдельных случаях – эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Прочие: артериальная гипотензия (связанная с подавлением продукции альдостерона); миалгии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Индуцируемая порфирия, нарушения функции печени, беременность, повышенная чувствительность к аминоглутетимиду или глутетимиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Аминоглутетимид противопоказан при беременности. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Женщинам детородного возраста в период лечения следует использовать негормональные средства контрацепции.

В экспериментальных исследованиях установлено мутагенное и тератогенное действие аминоглутетимида.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной и после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом, другими острыми инфекционными заболеваниями, гипотиреозом и нарушениями функции почек.

С осторожностью применяют у лиц пожилого возраста из-за повышенного риска развития токсических эффектов (прежде всего в отношении ЦНС).

Следует тщательно контролировать состояние пациентов, применяющих аминоглутетимид, при хирургических вмешательствах, травмах и стрессовых состояниях. При тяжелых травмах или шоке аминоглутетимид следует временно отменить.

В процессе лечения следует регулярно контролировать АД, функцию щитовидной железы, картину периферической крови, активность трансаминаз печени, ЩФ и уровень билирубина в плазме крови.

При синдроме Иценко-Кушинга необходим регулярный контроль уровня кортизола в плазме крови для коррекции доз аминоглутетимида.

В случае развития гипотиреоза следует назначить заместительную терапию тироксином.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения пациент должен избегать вождения автотранспорта и других потенциально опасных видов деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении аминоглутетимид снижает эффективность дигоксина и теофиллина.

При одновременном применении аминоглутетимид, являясь индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома P450, повышает скорость метаболизма непрямых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических препаратов, ГКС и минералокортикоидов.

AMINOSALICYLIC ACID (АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противотуберкулезное средство. Оказывает бактериостатическое действие. В основе туберкулостатического действия лежит конкуренция с ПАБК за активный центр дигидроптероатсинтетазы – фермента, превращающего ПАБК в дигидрофолиевую кислоту, и ингибирует синтез фолиевой кислоты в микробной клетке и/или синтез компонентов клеточной стенки микобактерий, снижая захват железа последними. По туберкулостатической активности уступает изониазиду и стрептомицину.

Проявляет активность только в отношении Mycobacterium tuberculosis (МПК in vitro 1-5 мкг/мл). Действует на микобактерии, находящиеся в состоянии активного размножения и практически не действует на микобактерии в стадии покоя. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно.

Не действует на другие микобактерии.

Первичная устойчивость встречается редко, вторичная развивается медленно.

Применяется только в комбинации с другими противотуберкулезными средствами, что замедляет развитие резистентности к ним.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Аминосалициловая кислота быстро образует в кислой среде токсичный неактивный метаболит. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 1 ч. Связывание с белками плазмы – около 50-60%. Метаболизируется в печени и частично в желудке. 80% аминосалициловой кислоты выводится с мочой, причем более 50% – в ацетилированной форме. Процесс ацетилирования не обусловлен генетически. Аминосалициловая кислота выводится посредством клубочковой фильтрации. В спинномозговую жидкость проникает только при воспалении мозговых оболочек.

ПОКАЗАНИЯ

Туберкулез различных форм и локализаций (в составе комплексной терапии с другими противотуберкулезными средствами), в т.ч. при множественной лекарственной устойчивости к другим противотуберкулезным средствам.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза, количество курсов и общая продолжительность лечения определяются индивидуально.

Вводят в/в в виде инфузии в течение 2-4 ч. Если требуется более продолжительное введение, то рекомендуется поддерживать электролитный баланс путем перорального приема препаратов калия или добавления их в инфузионный раствор.

Суточная доза для взрослых и детей старше 14 лет составляет 10-15 г. Для недоношенных детей новорожденных, младенцев и детей в возрасте до 6 лет суточная доза обычно составляет 200-300 мг/кг.

При необходимости длительной терапии рекомендуется поддерживать электролитный баланс путем перорального приема препаратов калия или добавления их в инфузионный раствор, исходя из результатов предварительной оценки содержания калия в плазме крови.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто – повышенное слюноотделение, тошнота, рвота, ухудшение или потеря аппетита, боли в животе, диарея, метеоризм, запор; редко – умеренное преходящее повышение активности трансаминаз, иногда сопровождающееся желтухой. Примерно у 25% пациентов, имеющих аллергическую реакцию на ПАСК, наблюдается поражение печени, причем в 10% случаев это может привести к возникновению печеночной недостаточности и летальному исходу.

Аллергические реакции: лихорадка, дерматит типа крапивницы или пурпуры, энантема, астматические явления, боли в суставах, эозинофилия; редко – отек Квинке, отечность суставов, лекарственная лихорадка, реакции, сходные с красной волчанкой, сопровождающиеся поражением селезенки, печени, почек, ЖКТ, костного мозга и нервной системы (например, боли корешкового характера, менингизм, многоформная экссудативная эритема (синдрома Стивенса-Джонсона), синдром Лайелла).

Со стороны системы кроветворения: редко – агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, медикаментозный гепатит. Аллергические реакции могут появиться через несколько дней, хотя в основном они возникают в период между 2 и 7 неделями лечения (наиболее часто на 4-5 неделе).

Со стороны свертывающей системы крови: в отдельных случаях при длительном применении – увеличение протромбинового времени, сопровождающееся кровотечением, а в исключительных случаях – сопровождающееся геморрагической сыпью.

Со стороны мочевыделительной системы: с различной частотой (от редких до весьма частых случаев) – умеренная преходящая микрогематурия, альбуминурия и цилиндрурия, повышение уровня содержания мочевины в крови (свидетельствующее о наличии уремической реакции, особенно у пациентов, имеющих нарушение функции почек и ацидоз).

Со стороны эндокринной системы: возможно (особенно при длительном применении в высоких дозах) – ухудшение функции щитовидной железы, гипотиреоз, зоб.

Со стороны обмена веществ: редко – резкие нарушения электролитного баланса, главным образом в виде гипокалиемии при введении в высоких дозах (особенно у пациентов пожилого возраста с отеками и артериальной гипертензией, а также у пациентов с менингитом); при введении в высоких дозах вследствие потери катионов возможен ацидоз (наиболее часто – у детей); редко – нормогликемическая или гипергликемическая глюкозурия.

Со стороны дыхательной системы: в отдельных случаях – легочный инфильтрат (в т.ч. аллергический) (синдром Леффлера).

Со стороны нервной системы: в отдельных случаях – паралич, клонико-тонические судороги, психоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции почек, почечная недостаточность, нефрит нетуберкулезной этиологии, нарушения функции печени, печеночная недостаточность, гепатит, цирроз печени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения, микседема в стадии декомпенсации, эпилепсия, период лактации; повышенная чувствительность к аминосалициловой кислоте и другим салицилатам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение при беременности в случае, если ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения необходимо регулярно проводить анализ крови и мочи, контролировать функцию печени.

Развитие протеинурии и гематурии требует временной отмены терапии.

При первых симптомах аллергической реакции применение аминосалициловой кислоты следует прекратить и провести десенсибилизирующую терапию.

Для предотвращения образования кристаллов, необходимо "защелачивать" мочу, особенно имеющую кислую реакцию.

Аминосалициловую кислоту не следует вводить в одном растворе с рифампицином и протионамидом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Аминосалициловая кислота нарушает всасывание рифампицина, эритромицина и линкомицина.

Аминосалициловая кислота нарушает усвоение витамина B_{12}, вследствие этого возможно развитие анемии.

При одновременном применении с изониазидом или фенитоином увеличивается время нахождения изониазида или фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении с салицилатами, фенилбутазоном или другими противовоспалительными препаратами, обладающими высоким связыванием с белками, повышается концентрация и увеличивается время нахождения аминосалициловой кислоты в плазме крови.

При одновременном применении с дифенгидрамином снижается концентрация аминосалициловой кислоты в плазме крови.

Аминосалициловая кислота ингибирует всасывание фолата и может усилить токсичность антагонистов фолата, в т.ч. метотрексата.

Пробенецид снижает экскрецию аминосалициловой кислоты, повышая ее концентрацию в плазме.

AMITRIPTYLINE (АМИТРИПТИЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант из группы трициклических соединений, производное дибензоциклогептадина.

Механизм антидепрессивного действия связывают с повышением концентрации норадреналина в синапсах и/или серотонина в ЦНС за счет угнетения обратного нейронального захвата этих медиаторов. При длительном применении снижает функциональную активность β-адренорецепторов и серотониновых рецепторов головного мозга, нормализует адренергическую и серотонинергическую передачу, восстанавливает равновесие этих систем, нарушенное при депрессивных состояниях. При тревожно-депрессивных состояниях уменьшает тревогу, ажитацию и депрессивные проявления.

Оказывает также некоторое анальгезирующее действие, которое, как полагают, может быть связано с изменениями концентраций моноаминов в ЦНС, особенно серотонина, и влиянием на эндогенные опиоидные системы.

Обладает выраженным периферическим и центральным антихолинергическим действием, обусловленным высоким сродством к м-холинорецепторам; сильным седативным эффектом, связанным со сродством к гистаминовым H_1-рецепторам, и альфа-адреноблокирующим действием.

Оказывает противоязвенное действие, механизм которого обусловлен способностью блокировать гистаминовые H_2-рецепторы в париетальных клетках желудка, а также оказывать седативное и м-холиноблокирующее действие (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки уменьшает болевой синдром, способствует ускорению заживления язвы).

Эффективность при ночном недержании мочи обусловлена, по-видимому, антихолинергической активностью, приводящей к повышению способности мочевого пузыря к растяжению, прямой β-адренергической стимуляцией, активностью агонистов α-адренорецепторов, сопровождающейся повышением тонуса сфинктера и центральной блокадой захвата серотонина.

Механизм терапевтического действия при нервной булимии не установлен (возможно сходен с таковым при депрессии). Показана отчетливая эффективность амитриптилина при булимии у больных как без депрессии, так и при ее наличии, при этом снижение булимии может отмечаться без сопутствующего ослабления самой депрессии.

При проведении общей анестезии снижает АД и температуру тела. Не ингибирует МАО.

Антидепрессивное действие развивается в течение 2-3 недель после начала применения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биодоступность амитриптилина составляет 30-60%. Связывание с белками плазмы 82-96%. V_d – 5-10 л/кг. Метаболизируется с образованием активного метаболита нортриптилина.

$T_{1/2}$ – 31-46 ч. Выводится преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессии (особенно с тревогой, ажитацией и нарушениями сна, в т.ч. в детском возрасте, эндогенная, инволюционная, реактивная, невротическая, лекарственная, при органических поражениях мозга, алкогольной абстиненции), шизофренические психозы, смешанные эмоциональные расстройства, нарушения поведения (активности и внимания), ночной энурез (за исключением больных с гипотонией мочевого пузыря), нервная булимия, хронический болевой синдром (хронические боли у онкологических больных, мигрень, ревматические боли, атипичные боли в области лица, постгерпетическая невралгия, посттравматическая невропатия, диабетическая невропатия, периферическая невропатия), профилактика мигрени, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь начальная доза составляет 25-50 мг на ночь. Затем в течение 5-6 дней дозу индивидуально увеличивают до 150-200 мг/сут (большая часть дозы принимается на ночь). Если в течение второй недели не наступило улучшение, суточную дозу увеличивают до 300 мг. При исчезновении признаков депрессии дозу уменьшают до 50-100 мг/сут и продолжают терапию не менее

3 мес. У пациентов пожилого возраста при легких нарушениях доза составляет 30-100 мг/сут, обычно 1 раз/сут на ночь, после достижения терапевтического эффекта переходят на минимально эффективные дозы – 25-50 мг/сут.

При ночном энурезе у детей в возрасте 6-10 лет – 10-20 мг/сут на ночь, в возрасте 11-16 лет – 25-50 мг/сут.

В/м – начальная доза составляет 50-100 мг/сут в 2-4 введения. При необходимости дозу можно постепенно увеличить до 300 мг/сут, в исключительных случаях – до 400 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: сонливость, астения, обморочные состояния, беспокойство, дезориентация, возбуждение, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у пациентов с болезнью Паркинсона), тревожность, двигательное беспокойство, маниакальное состояние, гипоманиакальное состояние, агрессивность, нарушение памяти, деперсонализация, усиление депрессии, снижение способности к концентрации внимания, бессонница, кошмарные сновидения, зевота, активация симптомов психоза, головная боль, миоклонус, дизартрия, тремор (особенно рук, головы, языка), периферическая невропатия (парестезии), миастения, миоклонус, атаксия, экстрапирамидный синдром, учащение и усиление эпилептических припадков, изменения на ЭЭГ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, тахикардия, нарушения проводимости, головокружение, неспецифические изменения на ЭКГ (интервала ST или зубца T), аритмия, лабильность АД, нарушение внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS, изменения интервала PQ, блокада ножек пучка Гиса).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, изжога, рвота, гастралгия, повышение или снижение аппетита (повышение или снижение массы тела), стоматит, изменение вкуса, диарея, потемнение языка; редко – нарушение функции печени, холестатическая желтуха, гепатит.

Со стороны эндокринной системы: отек тестикул, гинекомастия, увеличение молочных желез, галакторея, изменение либидо, снижение потенции, гипо- или гипергликемия, гипонатриемия (снижение продукции вазопрессина), синдром неадекватной секреции АДГ.

Со стороны системы кроветворения: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, пурпура, эозинофилия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, фотосенсибилизация, отечность лица и языка.

Эффекты, обусловленные антихолинергической активностью: сухость во рту, тахикардия, нарушения аккомодации, нечеткость зрения, мидриаз, повышение внутриглазного давления (только у лиц с узким углом передней камеры глаза), запор, паралитическая непроходимость, задержка мочи, снижение потоотделения, спутанность сознания, делирий или галлюцинации.

Прочие: выпадение волос, шум в ушах, отеки, гиперпирексия, увеличение лимфатических узлов, поллакиурия, гипопротеинемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый период и ранний восстановительный период после инфаркта миокарда, острая алкогольная интоксикация, острая интоксикация снотворными, анальгезирующими и психотропными лекарственными средствами, закрытоугольная глаукома, тяжелые нарушения AV- и внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса, AV-блокада II степени), период лактации, детский возраст до 6 лет (для приема внутрь), детский возраст до 12 лет (для в/м и в/в введения), одновременное лечение ингибиторами МАО и период за 2 недели до начала их применения, повышенная чувствительность к амитриптилину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Амитриптилин не следует применять при беременности, особенно в I и III триместрах, за исключением случаев крайней необходимости. Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения амитриптилина при беременности не проводилось.

Прием амитриптилина следует постепенно отменить, по крайней мере, за 7 недель до ожидаемых родов во избежание развития синдрома отмены у новорожденного.

В *экспериментальных исследованиях* амитриптилин оказывал тератогенное действие.

Противопоказан в период лактации. Выделяется с грудным молоком и может вызывать сонливость у грудных детей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при ИБС, аритмии, блокадах сердца, сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, артериальной гипертензии, инсульте, хроническом алкоголизме, тиреотоксикозе, на фоне терапии препаратами щитовидной железы.

На фоне терапии амитриптилином необходима осторожность при резком переходе в вертикальное положение из положения "лежа" или "сидя".

При резком прекращении приема возможно развитие синдрома отмены.

Амитриптилин в дозах более 150 мг/сут снижает порог судорожной готовности; следует учитывать риск развития эпилептических приступов у предрасположенных больных, а также при наличии других факторов, повышающих риск развития судорожного синдрома (в т.ч. при повреждениях головного мозга любой этиологии, одновременном применении антипсихотических препаратов, в период отказа от этанола или отмены лекарственных средств, обладающих противосудорожной активностью).

Следует учитывать, что у пациентов с депрессией возможны суицидальные попытки.

В сочетании с электросудорожной терапией следует применять только при условии тщательного медицинского наблюдения.

У предрасположенных пациентов и пациентов пожилого возраста может провоцировать развитие лекарственных психозов, преимущественно в ночное время (после отмены препарата проходят в течение нескольких дней).

Может вызывать паралитическую кишечную непроходимость, преимущественно у пациентов с хроническим запором, пожилого возраста или у пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим.

Перед проведением общей или местной анестезии следует предупреждать анестезиолога о том, что пациент принимает амитриптилин.

При длительном применении наблюдается увеличение частоты кариеса. Возможно повышение потребности в рибофлавине.

Амитриптилин можно применять не ранее, чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО.

Не следует применять одновременно с адрено- и симпатомиметиками, в т.ч. с эпинефрином, эфедрином, изопреналином, норэпинефрином, фенилэфрином, фенилпропаноламином.

С осторожностью применяют одновременно с другими препаратами, оказывающими антихолинергическое действие.

Во время приема амитриптилина не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, гипотензивного действия, угнетения дыхания.

При одновременном применении с препаратами, обладающими антихолинергической активностью, возможно усиление антихолинергических эффектов.

При одновременном применении возможно усиление действия симпатомиметических средств на сердечно-сосудистую систему и повышение риска развития нарушений сердечного ритма, тахикардии, тяжелой артериальной гипертензии.

При одновременном применении с антипсихотическими средствами (нейролептиками) взаимно угнетается метаболизм, при этом происходит снижение порога судорожной готовности.

При одновременном применении с антигипертензивными средствами (за исключением клонидина, гуанетидина и их производных) возможно усиление антигипертензивного действия и риска развития ортостатической гипотензии.

При одновременном применении с ингибиторами МАО возможно развитие гипертонического криза; с клонидином, гуанетидином – возможно уменьшение гипотензивного действия клонидина или гуанетидина; с барбитуратами, карбамазепином – возможно уменьшение действия амитриптилина вследствие повышения его метаболизма.

Описан случай развития серотонинового синдрома при одновременном применении с сертралином.

При одновременном применении с сукральфатом уменьшается абсорбция амитриптилина; с флувоксамином – повышается концентрация амитриптилина в плазме крови и риск развития токсического действия; с флуоксетином – повышается концентрация амитриптилина в плазме крови и развиваются токсические реакции вследствие угнетения изофермента CYP2D6 под влиянием флуоксетина; с хинидином – возможно замедление метаболизма амитриптилина; с циметидином – возможно замедление метаболизма амитриптилина, повышение его концентрации в плазме крови и развитие токсических эффектов.

При одновременном применении с этанолом усиливается действие этанола, особенно в течение первых нескольких дней терапии.

AMPHOTERICIN B (АМФОТЕРИЦИН B)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковое средство, антибиотик группы полиенов. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и чувствительности возбудителя. Механизм действия амфотерицина B основывается на его способности связываться со стеролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране гриба. В результате нарушается проницаемость мембраны, и внутриклеточные компоненты попадают во внеклеточное пространство.

Активен в отношении многих патогенных грибов, в т.ч. Candida spp., Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans, Aspergillus spp.

Амфотерицин B активен также в отношении лейшманий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределяется в большинстве органов и тканей организма, в спинномозговой жидкости не определяется. Связывание с белками плазмы составляет 90%. Выводится почками, очень медленно. 2-5% от введенной дозы выводится в активной форме. Может обнаруживаться в моче в течение 7 недель после отмены.

ПОКАЗАНИЯ

Системные и/или глубокие микозы: диссеминированный кандидоз, диссеминированный криптококкоз и криптококковый менингит, инвазивный и диссеминированный аспергиллез, кокцидиоидомикоз, североамериканский бластомикоз, гистоплазмоз, гиалогифомикоз, мукоромикоз, хроническая мицетома.

Лейшманиоз: висцеральный, американский кожно-висцеральный.

Лихорадка неясной этиологии (резистентная к проводившейся в течение 96 ч антибиотикотерапии, у больных с нейтропенией и высоким риском грибковых инфекций).

Профилактика инвазивных грибковых инфекций у больных с нейтропенией при злокачественных новообразованиях, а также при пересадке паренхиматозных органов и костного мозга.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При в/в введении начальная доза (для определения переносимости) составляет 1 мг, затем дозу можно увеличить на 5-10 мг до максимальной суточной дозы. Кратность введения – через день или 2 раза в неделю. Детям в/в – в начальной дозе 250 мкг/кг, затем дозу постепенно увеличивают на 125-250 мкг/кг до максимальной.

При наружном применении амфотерицин B наносят на пораженные участки кожи 2-4 раза/сут.

При ингаляционном введении дозу устанавливают в зависимости от способа применения.

Максимальные суточные дозы: при в/в инфузии для взрослых – 50 мг, для детей – 1 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны – тошнота, рвота, боли в животе, увеличение ЩФ; редко – запор, диарея, нарушения пищеварения, повышение активности печеночных ферментов, билирубинемия, нарушения функции печени, холестатический гепатит, повреждения клеток печени, гепатомегалия, желтуха, панкреатит.

Со стороны нервной системы: возможны головные боли; редко – астения, тревога, кома, судороги, депрессия, головокружение, невроз, парестезии, нарушения чувствительности, тремор.

Со стороны системы кроветворения: редко – анемия, гранулоцитопения, лейкопения, спленомегалия, тромбоцитопения.

Со стороны водно-электролитного баланса: возможна гипокалиемия, ацидоз.

Со стороны обмена веществ: возможна гипокалиемия; редко – увеличение азота мочевины, увеличение КФК, гипергликемия, гиперкалиемия, гипернатриемия, гиперурикемия, гипоальбуминемия, гипокальциемия, гипомагниемия, увеличение ЛДГ, отеки голеней.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – сердечная недостаточность, экстрасистолия, артериальная гипотензия, тромбофлебит, брадикардия, ощущение жара, артериальная гипертензия.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм, кашель, дисфония, диспноэ, гипоксия, дыхательная недостаточность.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд, анафилактоидные реакции.

Дерматологические реакции: возможна кожная сыпь; редко – фолликулит, эритематозная сыпь, пузырьковая сыпь, макуло-папулезная сыпь, повышенное потоотделение, крапивница.

Прочие: возможны – лихорадка, озноб, цианоз, отеки и судороги ног.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции печени и почек, гломерулонефрит, амилоидоз, заболевания кроветворной системы, сахарный диабет, повышенная чувствительность к амфотерицину В.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено. Амфотерицин В проникает через плацентарный барьер.

Неизвестно, выделяется ли амфотерицин В с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В процессе лечения необходим систематический контроль функции почек, печени, состава крови и содержания ионов калия в крови.

Для того, чтобы избежать риска развития побочных эффектов, в/в введение следует проводить медленно (в течение 2-6 ч).

По возможности, амфотерицин В не следует назначать пациентам, получающим противоопухолевые препараты. Следует избегать назначения диуретиков пациентам, получающим амфотерицин В. Если это невозможно, то необходим тщательный мониторинг электролитного баланса.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с противомикробными средствами и иммунодепрессантами, оказывающими нефротоксическое действие, циклоспорином, пентамидином (для парентерального применения) возможно повышение риска нефротоксического действия.

На фоне гипокалиемии, вызванной амфотерицином В, возможно усиление действия блокаторов нервно-мышечной передачи, увеличение токсичности сердечных гликозидов; ГКС могут усиливать дефицит калия, при этом их иммунодепрессивное действие может быть особенно выраженным у пациентов с тяжелой грибковой инфекцией.

При одновременном применении амфотерицина В с флуцитозином наблюдается синергизм действия. Однако клиренс флуцитозина уменьшается и усиливаются его токсические эффекты.

При одновременном применении уменьшается почечная экскреция зальцитабина.

У пациентов с повреждениями миокарда, вызванными соединениями сурьмы, при применении амфотерицина В повышается риск развития аритмии и остановки сердца.

AMPICILLIN (АМПИЦИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы полусинтетических пенициллинов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет подавления синтеза клеточной стенки бактерий.

Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (за исключением штаммов, продуцирующих пенициллиназу), Streptococcus spp., Enterococcus spp., Listeria monocytogenes; аэробных грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Bordetella pertussis, некоторых штаммов Haemophilus influenzae.

Разрушается β-лактамазами бактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. Ампициллин распределяется в большинстве органов и тканей. Проникает через плацентарный барьер, плохо проникает через ГЭБ. При воспалении мозговых оболочек проницаемость ГЭБ резко возрастает. 30% ампициллина метаболизируется в печени. Выводится с мочой и желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ампициллину микроорганизмами: в т.ч. инфекции уха, горла, носа, одонтогенные инфекции, бронхолегочные инфекции, острые и хронические инфекции мочеполовых путей, инфекции ЖКТ (в т.ч. сальмонеллез, холецистит), гинекологические инфекции, менингит, эндокардит, септицемия, сепсис, ревматизм, рожа, скарлатина, инфекции кожи и мягких тканей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально в зависимости от тяжести течения, локализации инфекции и чувствительности возбудителя.

При приеме внутрь для взрослых разовая доза составляет 250-500 мг, кратность приема – 4 раза/сут. Детям с массой тела до 20 кг – по 12.5-25 мг/кг каждые 6 ч.

Для в/м, в/в введения разовая доза для взрослых составляет 250-500 мг каждые 4-6 ч. Для детей разовая доза составляет 25-50 мг/кг.

Продолжительность лечения зависит от локализации инфекции и особенностей течения заболевания.

Максимальная суточная доза: для взрослых при приеме внутрь – 4 г, при в/в и в/м введении -14 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: крапивница, эритема, отек Квинке, ринит, конъюнктивит; редко – лихорадка, боли в суставах, эозинофилия; крайне редко – анафилактический шок.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз, кишечный дисбактериоз, колит, вызываемый Clostridium difficile.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Инфекционный мононуклеоз, лимфолейкоз, повышенная чувствительность к ампициллину и другим пенициллинам, нарушение функции печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение ампициллина при беременности по показаниям. Ампициллин выделяется с грудным молоком в низких концентрациях. При необходимости применения ампициллина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В процессе лечения ампициллином необходим систематический контроль функции почек, печени и картины периферической крови. Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция режима дозирования в соответствии со значениями КК.

При применении в высоких дозах у больных с почечной недостаточностью возможно токсическое действие на ЦНС.

При применении ампициллина у больных с бактериемией (сепсис) возможна реакция бактериолиза (реакция Яриша-Герксгеймера).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Сульбактам, необратимый ингибитор β-лактамаз, предупреждает гидролиз и разрушение ампициллина β-лактамазами микроорганизмов.

При одновременном применении ампициллина с бактерицидными антибиотиками (в т.ч. аминогликозидами, цефалоспоринами, циклосерином, ванкомицином, рифампицином) проявляется синергизм; с бактериостатическими антибиотиками (в т.ч. макролидами, хлорамфениколом, линкозамидами, тетрациклинами, сульфаниламидами) – антагонизм.

Ампициллин усиливает действие непрямых антикоагулянтов, подавляя кишечную микрофлору, снижает синтез витамина K и протромбиновый индекс.

Ампициллин уменьшает действие лекарственных средств, в процессе метаболизма которых образуется ПАБК.

Пробенецид, диуретики, аллопуринол, фенилбутазон, НПВС уменьшают канальцевую секрецию ампициллина, что может сопровождаться увеличением его концентрации в плазме крови.

Антациды, глюкозамин, слабительные средства, аминогликозиды замедляют и уменьшают абсорбцию ампициллина. Аскорбиновая кислота повышает абсорбцию ампициллина.

Ампициллин уменьшает эффективность контрацептивов для приема внутрь.

AMYLMETACRESOL (АМИЛМЕТАКРЕЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептик, производное фенола. Обладает противомикробной активностью.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки (в составе комбинированных препаратов).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяется местно в виде таблеток для рассасывания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к амилметакрезолу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применяется в составе комбинированных препаратов для местного применения в ЛОР-практике и стоматологии.

ANASTROZOLE (АНАСТРОЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Является селективным нестероидным ингибитором ароматазы. В постменопаузе эстрадиол в основном образуется из эстрона, который продуцируется в периферических тканях путем превращения из андростендиона (при участии фермента ароматазы). Снижение уровня циркулирующего эстрадиола оказывает терапевтический эффект у женщин с раком молочной железы. В постменопаузе анастрозол в суточной дозе 1 мг вызывает снижение уровня эстрадиола на 80%. Анастрозол не обладает прогестагенной, андрогенной и эстрогенной активностью; в терапевтических дозах не влияет на секрецию кортизола и альдостерона.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь анастрозол быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается в течение 2 ч (натощак). Пища несколько уменьшает скорость, но не степень всасывания. Связывание с белками плазмы составляет 40%. Сведений о кумуляции нет.

Метаболизм анастрозола осуществляется N-деалкилированием, гидроксилированием и глюкуронизацией. Триазол, основной метаболит, определяемый в плазме и моче, не ингибирует ароматазу.

Анастрозол и его метаболиты выводятся, в основном, с мочой, (менее 10% – в неизмененном виде), в течение 72 ч после введения однократной дозы. $T_{1/2}$ из плазмы – 40-50 ч.

Клиренс анастрозола после приема внутрь у добровольцев со стабилизированным циррозом печени или нарушением функции почек не отличается от клиренса, определяемого у здоровых добровольцев.

Фармакокинетика анастрозола у женщин в постменопаузе не изменяется.

ПОКАЗАНИЯ

Рак молочной железы в постменопаузе.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь – по 1 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: "приливы", сухость влагалища и истончение волос.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, диарея. У пациенток с распространенным раком молочной железы в большинстве случаев с метастазами в печень отмечались повышение уровня ГГТ, реже – ЩФ.

Со стороны ЦНС: астения, сонливость, головная боль.

Со стороны обмена веществ: небольшой подъем уровня общего холестерина.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Период пременопаузы, выраженная почечная недостаточность (КК менее 20 мл/мин), умеренная и выраженная печеночная недостаточность, беременность, лактация, детский возраст, повышенная чувствительность к анастрозолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае неопределенности гормонального статуса пациентки состояние менопаузы необходимо подтвердить дополнительными биохимическими исследованиями.

Безопасность применения анастрозола у пациентов с умеренными нарушениями функции печени не установлена.

Анастрозол не следует применять одновременно с эстрогенами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения не следует выполнять работу, требующую высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Анастрозол снижает эффективность эстрогенов.

Клинические исследования показали, что при одновременном применении анастрозола с антипирином и циметидином лекарственное взаимодействие, обусловленное индукцией микросомальных ферментов печени, маловероятно.

ANGIOTENSINAMIDE (АНГИОТЕНЗИНАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипертензивное синтетическое пептидное средство, близкое по структуре к эндогенному ангиотензину II. Оказывает сосудосуживающее действие (стимулирует ангиотензиновые рецепторы). Вызывает быстрый, выраженный, кратковременный прессорный эффект в связи с повышением сопротивления периферических кровеносных сосудов, в основном артериол внутренних органов (в т.ч. почек) и кожных покровов. Прямого действия на сердце не оказывает. Брадикардия и уменьшение сердечного выброса, возникающие при введении, являются рефлекторной реакцией на повышение АД. Ангиотензинамид вызывает сокращение гладкой мускулатуры внутренних органов (матки, кишечника, желчного и мочевого пузыря). При однократном введении действует кратковременно (2-3 мин).

ПОКАЗАНИЯ

Изоволемический шок и связанный с ним вазомоторный коллапс; травматический и послеоперационный шок; шок при интоксикациях; шоковые состояния (в т.ч. обусловленные инфекциями, комой, инфарктом миокарда, тромбэмболией легочной артерии).

Для стимуляции сокращений гладкой мускулатуры матки, кишечника, мочевого пузыря, желчного пузыря.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в капельно. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от клинической ситуации. Продолжительность введения варьирует от нескольких часов до нескольких суток.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, артериальная гипертензия, желудочковые аритмии.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиповолемический шок, брадикардия, повышение АД, аритмия, повышенная чувствительность к ангиотензинамиду.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью вводить пациентам с кардиогенным шоком, если шок сопровождается спазмом периферических сосудов, с нарушениями сердечного ритма.

При длительной инфузии необходимо регулярно контролировать функциональное состояние печени и почек.

У пациентов, перенесших нефрэктомию, вазопрессорное действие ангиотенсинамида более выраженное.

Для коррекции брадикардии следует применять атропин.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ганглиоблокаторов усиливается вазопрессорное действие ангиотензинамида.

При одновременном применении спазмолитические средства (в т.ч. папаверин), адреноблокаторы угнетают эффекты ангиотензинамида.

APROTININ (АПРОТИНИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полипептид, получаемый из легких крупного рогатого скота. Блокирует калликреин-кининовую систему. Ингибирует как суммарную протеолитическую активность, так и активность отдельных протеолитических ферментов. Является поливалентным ингибитором протеаз (в т.ч. плазмин, кининогеназы, трипсин, химотрипсин, калликреин, включая активирующие фибринолиз).

Снижает фибринолитическую активность крови, тормозит фибринолиз, оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях.

Активность апротинина выражают в калликреин инактивирующих единицах (КИЕ), в трипсин инактивирующих единицах Европейской Фармакопеи (Ph.Eur.U), а также в антитрипсиновых единицах (АТрЕ). 1 Ph.Eur.U соответствует 1800 КИЕ. 1 АТрЕ соответствует 1.33 КИЕ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апротинин, являясь полипептидом, инактивируется в ЖКТ. Выводится с мочой в виде неактивных продуктов распада. $T_{1/2}$ в терминальной фазе составляет 7-10 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Панкреатит (острый, обострение хронического), панкреонекроз. Выполнение диагностических исследований и операций на поджелудочной железе (профилактика ферментативного аутолиза поджелудочной железы при операциях на ней и рядом расположенных органах брюшной полости).

Профилактика острого неспецифического послеоперационного паротита.

Кровотечение на фоне гиперфибринолиза: посттравматическое, послеоперационное (особенно при операциях на предстательной железе, легких), до, после и во время родов (в т.ч. при эмболии околоплодными водами); полименорея.

Ангионевротический отек.

Шок (токсический; травматический, ожоговый, геморрагический).

Обширные и глубокие травматические повреждения тканей.

В качестве вспомогательной терапии – коагулопатии, характеризующиеся вторичным гиперфибринолизом (в начальной фазе, до наступления эффекта после применения гепарина и замещения факторов свертывания); массивное кровотечение (во время тромболитической терапии), при проведении экстракорпорального кровообращения.

Профилактика послеоперационных легочных эмболий и кровотечений; жировой эмболии при политравмах, особенно при переломах нижних конечностей и костей черепа.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и клинической ситуации. Вводят в/в в виде кратковременной или длительной инфузии.

В среднем начальная доза составляет 500 000 КИЕ, поддерживающая – 50 000 КИЕ/ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия и/или тахикардия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ринит, конъюнктивит, бронхоспазм, миалгия, симптомы анафилактических реакций вплоть до развития анафилактического шока (чаще возникают после повторных вливаний апротинина).

Со стороны ЦНС: психотические реакции, галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны пищеварительной системы: при быстром введении – тошнота, рвота.

Местные реакции: при длительной инфузии – тромбофлебит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ДВС-синдром (за исключением фазы коагулопатии), I и III триместры беременности, период лактации, повышенная чувствительность к апротинину, повышенная чувствительность к белку крупного рогатого скота.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан в I и III триместрах беременности. Клинические данные о безопасности применения апротинина во II триместре беременности и в период лактации отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии желательно проведение кожной пробы на индивидуальную чувствительность пациента к апротинину. При указаниях в анамнезе на аллергические реакции перед началом терапии апротинином рекомендуется применение блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов и ГКС.

При гиперфибринолизе и ДВС-синдроме применять апротинин можно только после устранения всех проявлений ДВС-синдрома и на фоне профилактического действия гепарина.

С осторожностью применять у пациентов, которым в течение предшествующих 2-3 дней вводили миорелаксанты.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Добавление апротинина к гепаринизированной крови вызывает увеличение времени свертывания цельной крови.

При одновременном применении с реомакродексом взаимно усиливается сенсибилизирующее действие.

При одновременном применении апротинин, в зависимости от дозы, ингибирует действие стрептокиназы, урокиназы, альтеплазы.

Апротинин является слабым ингибитором сывороточной псевдохолинэстеразы. При одновременном применении это может способствовать замедлению метаболизма суксаметония хлорида и усилению миорелаксации, имеется риск развития апноэ.

ARTICAINE (АРТИКАИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местный анестетик амидного типа ряда тиафенов. Механизм действия обусловлен стабилизацией мембран нейронов и предотвращением возникновения и проведения нервного импульса. Анестезирующее действие развивается в течение 1-11 мин и продолжается в течение 60-225 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения C_{max} активного вещества в плазме крови достигается через 20-40 мин. Полностью метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 39.8±3.1 мин. Элиминация артикаина из тканей происходит быстро. Выводится главным образом почками – 54-63% за 6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Инфильтрационная и проводниковая анестезия для проведения хирургических и диагностических вмешательств, в акушерстве, при болевых синдромах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

Максимальная разовая доза: 6 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, нарушение зрения, диспноэ, апноэ, тремор, подергивание мышц, судороги; редко – нарушение сознания, затуманивание зрения, диплопия, слепота.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – снижение АД, тахикардия, брадикардия.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд, ринит, ангионевротический отек, анафилактический шок.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Менингит, опухоли, полиомиелит, внутричерепное кровотечение. Остеохондроз, спондилиты, туберкулез или метастатические поражения позвоночника, пернициозная анемия с неврологической симптоматикой, сердечная недостаточность в фазе декомпенсации, массивный плевральный выпот, значительно повышенное внутрибрюшное давление, выраженный асцит, опухоли брюшной полости, выраженная артериальная гипотензия (кардиогенный или гиповолемический шок), септицемия, гнойничковые поражения кожи в месте инъекции, нарушение свертывания крови или терапия антикоагулянтами, в/в регионарная анестезия по Биеру. Повышенная чувствительность к местноанестезирующим средствам амидного типа.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При применении в акушерстве, особенно при парацервикальной блокаде, возможна брадикардия плода.

Артикаин выделяется с грудным молоком в клинически незначимых количествах, поэтому при необходимости применения у матери в период лактации прерывать грудное вскармливание не требуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью и по строгим показаниям следует применять при дефиците псевдохолинэстеразы, вегето-сосудистой дистонии, заболеваниях ЦНС, злокачественной анемии, состояниях хронической гипоксии.

Может быть использован в комбинации с эпинефрином, с раствором глюкозы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Трициклические антидепрессанты усиливают гипотензивное действие артикаина.

ASENAPINE (АЗЕНАПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик). Механизм действия азенапина, как и других препаратов, эффективных при лечении шизофрении и биполярного расстройства, выяснен не полностью. Учитывая характер взаимодействия азенапина с рецепторами, считается, что эффективность определяется комбинированным антагонистическим воздействием на допаминовые D_2 и серотониновые 5-HT_{2A}-рецепторы. Взаимодействие с другими рецепторами, например, серотониновыми 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT_6-, 5-HT_7-, допаминовыми D_3- и α_2-адренорецепторами, также может влиять на клиническое действие азенапина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После сублингвального приема азенапин быстро всасывается, C_{max} в плазме достигается через 0.5-1.5 ч. Абсолютная биодоступность азенапина в дозе 5 мг при сублингвальном применении составляет 35%. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь низкая (<2%). Прием воды через 2 или 5 мин после применения азенапина приводил к снижению концентрации азенапина в крови (на 19% и 10% соответственно). В связи с этим в течение 10 мин после приема азенапина не следует пить или принимать пищу.

Увеличение дозы с 5 до 10 мг 2 раза/сут приводит к нелинейному увеличению (в 1.7 раз) AUC и C_{max}. Непропорциональное увеличение C_{max} и AUC при повышении дозы может быть следствием ограничения всасывания через слизистую оболочку полости рта после сублингвального приема.

При приеме азенапина 2 раза/сут C_{ss} достигается в течение 3 дней. В целом фармакокинетика азенапина в равновесном состоянии сходна с таковой после однократного приема.

Азенапин быстро распределяется. V_d большой (примерно 1700 л), что указывает на активное распределение во внесосудистое пространство. Азенапин эффективно (на 95%) связывается с белками плазмы – альбумином и α_1-кислым гликопротеином.

Азенапин подвергается интенсивному метаболизму. Основными путями метаболизма азенапина являются прямое глюкуронирование (под действием изофермента UGT1A4) и окисление и деметилирование, опосредованное изоферментами цитохрома P450 (в основном изоферментом CYP1A2, а также изоферментами 2D6 и 3A4). В исследовании in vivo у людей, получавших меченый азенапин, в плазме определялись преимущественно азенапин N^+-глюкуронид, а также в меньшей концентрации другие метаболиты, включая N-десметилазенапин, N-десметилазенапина N-карбамоилглюкуронид, и неизмененный азенапин. Фармакологическая активность определяется преимущественно неизмененным азенапином.

Азенапин – это слабый ингибитор изофермента CYP2D6. Он не вызывает индукцию изоферментов CYP1A2 или CYP3A4 в культуре человеческих гепатоцитов.

Клиренс азенапина высокий и после в/в введения составляет 52 л/ч. Большая часть дозы радиоактивно меченого азенапина выводится почками (около 50%) и через кишечник (около 40%). Только небольшая часть дозы выводится через кишечник (5-16%) в виде неизмененного азенапина. После начальной более быстрой фазы распределения $T_{1/2}$ азенапина составляет примерно 24 ч.

Фармакокинетика азенапина сходна у пациентов с легким (класс A по Чайлд-Пью) и умеренным (класс B по Чайлд-Пью) нарушением функции печени и пациентов с нормальной функцией печени. У больных с тяжелым нарушением функции печени (класс C по Чайлд-Пью) наблюдалось 7-кратное увеличение AUC азенапина.

Фармакокинетика азенапина после однократного приема 5 мг азенапина была сходной у пациентов с различной степенью нарушения функции почек и пациентов с нормальной функцией почек.

У пожилых пациентов AUC азенапина была примерно на 30% выше, чем у взрослых людей более молодого возраста.

ПОКАЗАНИЯ

Шизофрения: для купирующего и поддерживающего лечения.

Биполярное аффективное расстройство: в качестве монотерапии для купирующего лечения маниакальных или смешанных эпизодов, связанных с биполярным аффективным расстройством; в качестве дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроата для купирования маниакальных или смешанных эпизодов, связанных с биполярным аффективным расстройством.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь.

В зависимости от показаний разовая доза составляет 5-10 мг, суточная доза – 10-20 мг. Частота приема – 2 раза/сут. Длительность лечения зависит от эффективности и клинической ситуации.

При комбинированном применении с другими препаратами азенапин следует принимать последним.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: очень часто – сонливость; часто – акатизия, паркинсонизм, головокружение, дистония, дисгевзия, дискинезия, седативный эффект; нечасто – дизартрия, обморок, экстрапирамидные нарушения, судорожные припадки; редко – ЗНС.

Со стороны психики: очень часто – тревога.

Со стороны пищеварительной системы: часто – гипестезия полости рта, повышение активности АЛТ; нечасто – парестезия полости рта, глоссодиния, отек языка, дисфагия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – синусовая брадикардия, блокада ножки пучка Гиса, удлинение интервала QT на ЭКГ, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия.

Со стороны системы кроветворения: редко – нейтропения.

Со стороны обмена веществ: часто – увеличение массы тела, повышение аппетита; нечасто – гипергликемия.

Со стороны дыхательной системы: редко – легочная эмболия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – ригидность мышц; редко – рабдомиолиз.

Со стороны половой системы: нечасто – сексуальная дисфункция, аменорея; редко – гинекомастия, галакторея.

Прочие: часто – усталость; частота неизвестна – аллергические реакции, синдром отмены у новорожденных.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский возраст до 18 лет; период лактации (грудное вскармливание); повышенная чувствительность к азенапину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Азенапин не рекомендуется применять при беременности, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза для пациентки значительно превышает возможный риск для плода.

Неизвестно, выводится ли азенапин или его метаболиты с грудным молоком у человека. В экспериментальных исследованиях показано, что азенапин выделяется с грудным молоком у лактирующих крыс. Применение азенапина в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов пожилого возраста с психозом на фоне деменции при лечении антипсихотическими средствами повышен риск смерти. Азенапин не рекомендован для лечения пациентов с психозом на фоне деменции.

При лечении антипсихотическими средствами, включая азенапин, описаны случаи развития ЗНС, характеризующегося гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью вегетативной нервной системы, нарушением сознания и повышением уровня КФК в сыворотке крови. Дополнительными проявлениями могут быть миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При появлении симптомов ЗНС азенапин следует отменить.

С осторожностью применять у пациентов с судорожными состояниями в анамнезе или состояниями, связанными с судорогами.

При психотических заболеваниях и биполярном расстройстве могут наблюдаться суицидальные попытки, поэтому лечение пациентов с высоким риском суицида следует проводить под строгим наблюдением.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс C по Чайлд-Пью) отмечалось 7-кратное увеличение концентрации азенапина. поэтому не рекомендуется применять азенапин у данной категории пациентов.

Азенапин может вызвать ортостатическую гипотензию и обморок, особенно в начале лечения, что возможно отражает его α_1-адреноблокирующие свойства. Пациенты пожилого возраста особенно подвержены риску развития ортостатической гипотензии. Азенапин следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, сердечной недостаточностью, инфарктом или ишемией миокарда и нарушениями проводимости), цереброваскулярной болезнью или состояниями, которые предрасполагают к развитию артериальной гипотензии (например, дегидратацией и гиповолемией).

Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. При появлении симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть вопрос об отмене лечения.

У некоторых пациентов, получавших азенапин, отмечалось увеличение концентрации пролактина. Наблюдались отдельные случаи нежелательных явлений, связанных с повышением концентрации пролактина в крови.

Вероятно, лечение азенапином не сопровождается клинически значимым удлинением интервала QT. Однако следует соблюдать осторожность при применении азенапина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии в семейном анамнезе удлиненного интервала QT и при сопутствующей терапии другими препаратами, увеличивающими длительность интервала QT.

Во время лечения азенапином иногда наблюдались гипергликемия и обострения существующего в анамнезе диабета. Установление связи между приемом атипичных антипсихотических средств и нарушением метаболизма глюкозы осложнено вследствие повышенного риска развития сахарного диабета у пациентов с шизофренией или биполярным расстройством, и возрастающим числом случаев развития сахарного диабета в общей популяции. Рекомендуется регулярное клиническое наблюдение за пациентами с сахарным диабетом и пациентами с факторами риска развития этого заболевания.

Лечение антипсихотическими средствами может сопровождаться нарушением терморегуляции. При применении азенапина клинически значимые изменения терморегуляции не развивались. Во время лечения азенапином пациентам должна быть оказана соответствующая помощь в случае развития состояний и ситуаций, способствующих повышению температуры тела, например, выполнение физических упражнений, воздействие высокой температуры, обезвоживание или прием сопутствующих лекарственных препаратов с м-холиноблокирующей активностью.

В период лечения пациенты должны избегать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Азенапин может вызвать сонливость и седативный эффект. Поэтому в период лечения пациентам не следует управлять автотранспортом и работать с механизмами, до тех пор, пока не будет установлен характер нежелательного действия азенапина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Азенапин оказывает действие на ЦНС, поэтому следует соблюдать осторожность при его применении в комбинации с другими препаратами центрального действия.

Азенапин метаболизируется в основном путем прямого глюкуронирования под действием изофермента UGT1A4 и окислительного метаболизма под действием изоферментов цитохрома P450 (в основном изофермента CYP1A2). При одновременном применении с флувоксамином (ингибитор изофермента CYP1A2) в полной терапевтической дозе флувоксамин может вызвать более выраженное увеличение концентрации азенапина в плазме.

В связи с тем, что азенапин обладает α_1-адреноблокирующим свойствами и способен вызывать ортостатическую гипотензию, при комбинации возможно усиление эффектов некоторых гипотензивных препаратов.

Азенапин оказывает слабое ингибирующее действие на изофермент CYP2D6. С осторожностью применять в комбинации с препаратами, являющимися субстратами или ингибиторами изофермента CYP2D6.

Одновременный однократный прием 20 мг пароксетина (субстрата и ингибитора изофермента CYP2D6) во время применения азенапина в дозе 5 мг 2 раза/сут у здоровых добровольцев мужского пола привел почти к 2-кратному увеличению AUC пароксетина. Однако азенапин может усилить ингибирующие эффекты пароксетина на собственный метаболизм.

ASPARAGINASE (АСПАРАГИНАЗА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. По-видимому, механизм действия аспарагиназы связан с гидролизом аспарагина, необходимого для роста опухолевых клеток, что приводит к нарушению синтеза белка, ДНК и РНК и к гибели клеток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения C_{max} в плазме достигается через 14-24 ч. Связывание с белками составляет 30%. В ограниченной степени проникает через ГЭБ, концентрация в спинномозговой жидкости составляет менее 1% концентрации в плазме.

Метаболизируется путем медленного расщепления при участии ретикулоэндотелиальной системы. Стимулирует образование антител, которые влияют на плазменный клиренс.

Пути выведения окончательно не установлены. В моче появляется только в следовых количествах.

ПОКАЗАНИЯ

Острый лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, злокачественные неходжкинские лимфомы. Препарат применяют также в составе комплексной терапии миелобластного лейкоза и хронического лимфолейкоза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит (сопровождающийся сильной болью с тошнотой и рвотой), нарушения функции печени (возможно развитие жирового гепатоза), потеря аппетита.

Со стороны свертывающей системы крови: возможно бессимптомное снижение уровня фибриногена и факторов V и VIII, реже – факторов VII и IX; редко – кровотечения или кровоизлияния.

Со стороны ЦНС: головная боль, утомляемость, сонливость, спутанность сознания, нервозность, необычная усталость, депрессии, галлюцинации.

Со стороны обмена веществ: гипергликемия, гиперурикемия, азотемия (не связанная с нарушениями функции почек), гипоальбуминемия.

Аллергические реакции: затрудненное дыхание, артралгии, кожная сыпь, зуд; редко – анафилактический шок (у детей с далеко зашедшими стадиями лейкоза).

Прочие: нефропатия (связанная с гиперурикемией), лейкопения, гипертермия, угнетение иммунитета.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Панкреатит (в т.ч. в анамнезе), печеночная недостаточность, почечная недостаточность, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к аспарагиназе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Аспарагиназа противопоказана при беременности и в период лактации.

Женщинам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции в период терапии.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и мутагенное действие аспарагиназы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом (повышается риск развития системного заболевания с летальным исходом), острыми инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом, подагрой или нефролитиазом (в т.ч. в анамнезе), нарушениями функции печени.

Следует соблюдать осторожность при применении у больных, получавших ранее цитотоксические препараты или лучевую терапию.

В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови, функции печени, почек, поджелудочной железы, показателей свертываемости крови и концентрации глюкозы и мочевой кислоты в плазме крови, а также состояния системы кроветворения (пунктат костного мозга). В связи с токсическим действием аспарагиназы на ЦНС рекомендуются регулярные осмотры специалистами.

Не следует проводить вакцинацию пациентов и членов их семьи.

В экспериментальных исследованиях установлено канцерогенное действие аспарагиназы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с винкристином, преднизоном возможно усиление гипергликемического, миелотоксического и нейротоксического действия аспарагиназы.

При одновременном применении с цитотоксическими препаратами возможно взаимное усиление их действия.

При одновременном применении с метотрексатом возможно ослабление действия метотрексата за счет ингибирования репликации клеток.

Нарушает детоксикацию лекарственных средств в печени.

ASTEMIZOLE (АСТЕМИЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов II поколения, производное пиперидина. Оказывает антигистаминное действие, которое обусловлено конкуренцией с гистамином за участки связывания с H_1-рецепторами на эффекторных клетках.

Предупреждает возникновение и облегчает течение аллергических реакций. Уменьшает зуд и экссудацию.

Практически не обладает антихолинергической активностью, не оказывает седативного действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь астемизол быстро абсорбируется из ЖКТ, абсорбция уменьшается в присутствии пищи. Подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень. Метаболизм астемизола в печени происходит при участии ферментной системы цитохрома P450, главным образом изофермента CYP3A4 и в меньшей степени – изоферментов CYP2D6 и CYP2A6. C_{ss} в плазме астемизола и его метаболитов достигается в течение 4-8 недель. Десметиластемизол, главный метаболит астемизола, обладает антигистаминной активностью.

Связывание неизмененного астемизола с белками плазмы составляет 96%. Практически не проникает через ГЭБ.

$T_{1/2}$ астемизола и его метаболитов в равновесном состоянии составляет 19 дней. Астемизол выводится в форме метаболитов с мочой и через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение круглогодичного и сезонного аллергического ринита, аллергического конъюнктивита. Лечение зуда, крапивницы, отека Квинке, дермографизма.

В качестве вспомогательного средства при анафилактических и анафилактоидных реакциях, бронхиальной астме.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 12 лет – 10 мг 1 раз/сут. Детям в возрасте 6-12 лет – 5 мг 1 раз/сут, 2-6 лет – 200 мкг/кг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – тошнота, головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны желудочковые аритмии (включая аритмии типа "пируэт").

Прочие: повышение аппетита, тенденция к увеличению массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции печени, нарушения сердечного ритма (аритмии типа "пируэт"), одновременное применение азольных противогрибковых средств, антибиотиков группы макролидов (за исключением азалида азитромицина), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов ВИЧ-протеазы, хинидина в терапевтических дозах, детский возраст до 2 лет, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к астемизолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения астемизола при беременности не проведено. В *экспериментальных исследованиях* было выявлено эмбриотоксическое действие астемизола.

Неизвестно, выделяется ли астемизол с грудным молоком у человека. В *экспериментальных исследованиях* установлено, что астемизол выделяется с молоком у лактирующих собак.

Следует иметь в виду, что метаболиты астемизола могут оставаться в организме матери до 4 месяцев после прекращения терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать применения астемизола у пациентов с врожденным удлинением интервала QT на ЭКГ, при гипокалиемии и других нарушениях электролитного баланса, а также у больных, одновременно принимающих лекарственные средства, способные удлинять интервал QT, вызывать нарушения электролитного баланса, с антиаритмическими средствами, трициклическими антидепрессантами, хинином, антипсихотическими средствами, цизапридом, соталолом, диуретиками, с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 в печени.

Если на фоне приема астемизола наблюдаются синкопе, следует прекратить применение астемизола и обследовать пациента для выявления потенциальных нарушений сердечного ритма.

Имеются сообщения о том, что в редких случаях на фоне применения астемизола наблюдались ангионевротический отек, бронхоспазм, фотосенсибилизация, зуд, сыпь, анафилактоидные реакции. В единичных случаях на фоне применения астемизола наблюдались судороги, парестезии, нарушения настроения, бессонница, кошмарные сновидения, миалгия, артралгия, отеки, повышение трансаминаз печени, гепатит. В большинстве случаев прямая связь появления этих симптомов с приемом астемизола не установлена.

При передозировке (более 30 мг/сут) наблюдались остановка дыхания и желудочковые аритмии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении астемизола и итраконазола, кетоконазола и других противогрибковых средств производных имидазола и триазола, макролидов кларитромицина, эритромицина, триацетолеандомицина, терфенадина, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов ВИЧ-протеазы (ритонавир, индинавир) повышается риск развития желудочковых аритмий вследствие нарушения метаболизма астемизола в печени и повышения его концентрации в плазме крови.

ATENOLOL (АТЕНОЛОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кардиоселективный бета$_1$-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие.

Уменьшает стимулирующее влияние на сердце симпатической иннервации и циркулирующих в крови катехоламинов. Обладает отрицательным хроно-, дромо-, батмо- и инотропным действием: уменьшает ЧСС, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда. ОПСС в начале применения бета-адреноблокаторов (в первые 24 ч после перорального приема) увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α-адренорецепторов и устранения стимуляции β_2-адренорецепторов), через 1-3 дня возвращается к исходному, а при длительном применении снижается.

Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большее значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД) и влиянием на ЦНС; проявляется снижением как систолического, так и диастолического АД, уменьшением ударного объема и минутного объема. В средних терапевтических дозах не оказывает влияния на тонус периферических артерий.

Антиангинальный эффект определяется снижением потребности миокарда в кислороде в результате уменьшения ЧСС (удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда) и сократимости, а также снижением чувствительности миокарда к воздействию симпатической иннервации. Уменьшение ЧСС происходит в покое и при физической нагрузке. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопических водителей ритма и замедлением AV проводимости. Угнетение проведения импульсов отмечается преимущественно в антеградном и в меньшей степени в ретроградном направлениях через AV узел и по дополнительным путям.

В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, при применении в средних терапевтических дозах оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие β_2-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), и на углеводный обмен; выраженность атерогенного действия не отличается от действия пропранолола. В меньшей степени выражено отрицательное батмо-, хроно-, ино- и дромотропное действие. При применении в высоких дозах (более 100 мг/сут) вызывает блокаду обоих подтипов β-адренорецепторов.

Гипотензивное действие продолжается 24 ч, при регулярном приеме стабилизируется к концу 2 недели лечения. Отрицательное хронотропное действие проявляется через 1 ч после приема, достигает максимума спустя 2-4 ч и продолжается до 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция из ЖКТ составляет 50-60%, биодоступность – 40-50%. Практически не метаболизируется в организме. Плохо проникает через ГЭБ. Связывание с белками плазмы – 6-16%.

$T_{1/2}$ составляет 6-9 ч. Выводится главным образом почками в неизмененном виде. Нарушения функции почек сопровождаются главным образом увеличением $T_{1/2}$ и кумуляцией: при КК менее 35 мл/мин $T_{1/2}$ составляет 16-27 ч, при КК менее 15 мл/мин – более 27 ч, при анурии удлиняется до 144 ч. Выводится в ходе гемодиализа.

У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, гипертонический криз, пролапс митрального клапана, гиперкинетический кардиальный синдром функционального генеза, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу.

Лечение: ИБС, стенокардия (напряжения, покоя и нестабильная).

Лечение и профилактика: инфаркт миокарда (острая фаза при стабильных показателях гемодинамики, вторичная профилактика).

Аритмии (в т.ч. при общей анестезии, врожденном синдроме удлиненного интервала QT, инфаркте миокарда без признаков хронической сердечной недостаточности, тиреотоксикозе), синусовая тахикардия, пароксизмальная предсердная тахикардия, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая и желудочковая тахикардия, мерцательная тахиаритмия, трепетание предсердий.

Эссенциальный и старческий тремор, ажитация и тремор при абстинентном синдроме.

В составе комплексной терапии: гипертрофическая обтурационная кардиомиопатия, феохромоцитома (только вместе с альфа-адреноблокаторами), тиреотоксикоз; мигрень (профилактика).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Обычная доза для взрослых – внутрь, в начале лечения составляет 25-50 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу постепенно увеличивают. При нарушении функции почек пациентам с КК 15-35 мл/мин – по 50 мг/сут; при КК менее 15 мл/мин – по 50 мг через день.

Максимальная доза: взрослым при приеме внутрь – 200 мг/сут в 1 или 2 приема.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в отдельных случаях – брадикардия, артериальная гипотензия, нарушения AV-проводимости, появление симптомов сердечной недостаточности.

Со стороны пищеварительной системы: в начале терапии возможны тошнота, запоры, диарея, сухость во рту.

Со стороны нервной системы: в начале терапии возможны усталость, головокружение, депрессия, легкая головная боль, нарушения сна, ощущение холода и парестезии в конечностях, снижение реакционной способности пациента, уменьшение секреции слезной жидкости, конъюнктивит.

Со стороны эндокринной системы: снижение потенции, гипогликемические состояния у больных с сахарным диабетом.

Со стороны дыхательной системы: у предрасположенных пациентов – появление симптомов бронхиальной обструкции.

Аллергические реакции: кожный зуд.

Прочие: усиление потоотделения, покраснение кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

AV-блокада II и III степени, синоатриальная блокада, СССУ, брадикардия, (ЧСС менее 40 уд./мин), артериальная гипотензия (в случае применения при инфаркте миокарда, систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), кардиогенный шок, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, острая сердечная недостаточность, стенокардия Принцметала, период лактации, одновременный прием ингибиторов МАО, повышенная чувствительность к атенололу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Атенолол проникает через плацентарный барьер, поэтому применение при беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Атенолол выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при сахарном диабете, ХОБЛ (в т.ч. бронхиальная астма, эмфизема легких), метаболическом ацидозе, гипогликемии; аллергических реакциях в анамнезе, хронической сердечной недостаточности (компенсированной), облитерирующих заболеваниях периферических артерий (перемежающаяся хромота, синдром Рейно), феохромоцитоме, печеночной недостаточности, хронической почечной недостаточности, миастении, тиреотоксикозе, депрессии (в т.ч. в анамнезе), псориазе, при беременности, у пациентов пожилого возраста, в педиатрии (эффективность и безопасность не определены).

При применении атенолола возможно уменьшение продукции слезной жидкости, что имеет значение для пациентов, пользующихся контактными линзами.

Отмену атенолола после продолжительного курса лечения следует проводить постепенно под наблюдением врача.

При прекращении комбинированного применения атенолола и клонидина лечение клонидином продолжают еще несколько дней после отмены атенолола, в противном случае возможно возникновение выраженной артериальной гипертензии.

При необходимости проведения ингаляционного наркоза у пациентов, получающих атенолол, за несколько дней до проведения наркоза необходимо прекратить прием атенолола или подобрать средство для наркоза с минимальным отрицательным инотропным действием.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

У пациентов, деятельность которых требует повышенной концентрации внимания, вопрос об амбулаторном применении атенолола следует решать только после оценки индивидуальной реакции.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении диуретиков усиливается антигипертензивное действие.

При одновременном применении средств для ингаляционного наркоза повышается риск усиления кардиодепрессивного действия и развития артериальной гипотензии.

Имеются сообщения о развитии брадикардии и артериальной гипотензии при одновременном применении алкурония хлорида.

При одновременном применении верапамила усиливается отрицательное инотропное действие, развивается брадикардия, брадиаритмия, выраженные нарушения проводимости; описаны случаи постуральной гипотензии, головокружения, левожелудочковой недостаточности, летаргии. Под влиянием верапамила фармакокинетические параметры атенолола существенно не меняются, хотя описан случай повышения AUC атенолола.

При одновременном применении дизопирамида повышается C_{ss}, уменьшается клиренс дизопирамида, возможно нарушение проводимости.

При одновременном применении дипиридамола описан случай развития брадикардии и затем асистолии (при проведении ЭКГ-теста с дипиридамолом у пациента, получающего атенолол).

При одновременном применении индометацина, напроксена и других НПВС возможно уменьшение антигипертензивного действия атенолола, что в определенной степени обусловлено нарушением (под влиянием НПВС) синтеза в почках и высвобождения в кровоток простагландинов PGA и PGE, которые оказывают сильный вазодилатирующий эффект на периферические артериолы.

При одновременном применении инсулина возможно повышение АД.

При одновременном применении клонидина возможен аддитивный гипотензивный эффект, седативное действие, сухость во рту.

При одновременном применении кофеина возможно уменьшение эффективности атенолола.

При одновременном применении низатидина описан случай усиления кардиодепрессивного действия.

При одновременном применении нифедипина описаны случаи выраженной артериальной гипотензии и сердечной недостаточности, что может быть обусловлено усилением угнетающего влияния нифедипина на миокард.

При одновременном применении орлистата уменьшается антигипертензивное действие атенолола, что может привести к значительному повышению АД, развитию гипертонического криза.

При одновременном применении прениламина возможно увеличение интервала QT.

При одновременном применении хлорталидона усиливается антигипертензивное действие.

ATOMOXETINE (АТОМОКСЕТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Симпатомиметик центрального действия. Атомоксетин является высокоселективным мощным ингибитором пресинаптических переносчиков норадреналина. Атомоксетин обладает минимальным сродством к другим норадренергическим рецепторам или к другим переносчикам или рецепторам нейротрансмиттеров.

Атомоксетин не относится к психостимуляторам и не является производным амфетамина. В клинических исследованиях не отмечалось усиления симптомов заболевания или каких-либо нежелательных явлений, связанных с синдромом отмены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь атомоксетин быстро и почти полностью всасывается, достигая C_{max} в плазме примерно через 1-2 ч. Атомоксетин хорошо распределяется в организме. Обладает высоким сродством к белкам плазмы, в первую очередь – к альбумину. Атомоксетин подвергается первичному метаболизму при участии изофермента CYP2D6. Основной образующийся окисленный метаболит 4-гидроксиатомоксетин быстро глюкуронизируется. По фармакологической активности 4-гидроксиатомоксетин эквивалентен атомоксетину, но циркулирует в плазме в гораздо более низких концентрациях. Хотя 4-гидроксиатомоксетин первично образуется при участии CYP2D6, у людей с недостаточной активностью CYP2D6 4-гидроксиатомоксетин может образовываться некоторыми другими изоферментами цитохрома P450, но более медленно. Атомоксетин не ингибирует и не индуцирует цикл CYP2D6.

Средний $T_{1/2}$ атомоксетина после приема внутрь составляет 3.6 ч у больных с выраженным метаболизмом и 21 ч у больных с пониженным метаболизмом. Атомоксетин в основном выделяется с мочой в виде 4-гидроксиатомоксетин-O-глюкуронида.

ПОКАЗАНИЯ

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) у детей 6 лет и старше, подростков и взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь независимо от приема пищи или во время еды, в виде однократной суточной дозы утром. В случае возникновения нежелательных явлений при приеме препарата 1 раз/сут пациентам можно рекомендовать прием 2 раза/сут, разделяя дозу на утренний прием и прием поздно днем или рано вечером.

Для детей и подростков с массой тела до 70 кг рекомендуемая начальная суточная доза составляет примерно 0.5 мг/кг и увеличивается до терапевтической суточной дозы примерно 1.2 мг/кг не ранее чем через 3 дня. В случае отсутствия улучшения состояния пациента общая суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 1.8 мг/кг не ранее чем через 2-4 недели после начала лечения. Рекомендуемая поддерживающая доза составляет приблизительно 1.2 мг/кг/сут. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 1.8 мг/кг или 120 мг.

Для детей и подростков с массой тела более 70 кг и взрослым рекомендуемая начальная суточная доза составляет 40 мг и увеличивается до терапевтической суточной дозы около 80 мг не ранее чем через 3 дня. В случае отсутствия улучшения состояния пациента общая суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 120 мг не ранее чем через 2-4 недели после начала лечения. Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 80 мг. Рекомендуемая максимальная суточная доза составляет 120 мг.

У пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) начальную и поддерживающую терапевтическую дозу необходимо снизить до 50% от обычной рекомендованной дозы. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) начальную и поддерживающую терапевтическую дозу необходимо снизить до 25% от обычной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты у пациентов с низким метаболизмом: снижение аппетита, бессонница, нарушение качества сна, энурез, плохое настроение, тремор, раннее утреннее пробуждение, конъюнктивит, обморок, мидриаз.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – снижение аппетита, сухость во рту, тошнота; часто – боли в животе, запор, диспепсия, метеоризм.

Со стороны ЦНС: очень часто – бессонница; часто – раннее утреннее пробуждение, снижение либидо, нарушение сна, головокружение, нарушение качества сна, синусная головная боль, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – приливы (крови), ощущение сердцебиения, тахикардия; иногда – ощущение холода в нижних конечностях; очень редко – периферические сосудистые реакции и/или синдром Рейно и риск рецидива синдрома Рейно. В плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых, получавших атомоксетин отмечалось среднее повышение ЧСС на 6 уд./мин, и среднее повышение систолического (около 3 мм рт.ст.) и диастолического (около 1 мм рт.ст.) АД по сравнению с плацебо.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – затрудненное мочеиспускание, задержка мочеиспускания.

Со стороны половой системы: часто – дисменорея, нарушение эякуляции, отсутствие эякуляции, нарушение эрекции, эректильная дисфункция, нарушение менструального цикла, нарушение оргазма, простатит; очень редко – по данным спонтанных сообщений – болезненная или продолжительная эрекция.

Дерматологические реакции: часто – дерматит, повышенная потливость.

Прочие: часто – слабость, озноб, снижение массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Одновременное применение с ингибиторами МАО, закрытоугольная глаукома, повышенная чувствительность к атомоксетину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации возможно только в случае, когда ожидаемая польза терапии для матери значительно превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

Неизвестно, выделяется ли атомоксетин с грудным молоком у человека.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять у пациентов с артериальной гипертензией, тахикардией, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушением мозгового кровообращения, а также при любом состоянии, которое может привести к развитию артериальной гипотензии, т.к. отмечены случаи ортостатической гипотензии.

Атомоксетин может вызывать артериальную гипертензию у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

Симптомы СДВГ в виде нарушенного внимания и гиперактивности (выявленные более чем в одной социальной среде, например, и дома, и в школе) могут проявляться как недостаточность концентрации, отвлекаемость, чрезмерная нетерпеливость, импульсивность, неорганизованность, неусидчивость и другие схожие расстройства поведения. Диагноз СДВГ должен соответствовать критериям МКБ-10.

В клинических исследованиях у детей и подростков на фоне применения атомоксетина повышалась вероятность развития суицидальных мыслей.

В редких случаях у пациентов на фоне приема атомоксетина отмечались аллергические реакции – сыпь, ангионевротический отек, уртикария.

Атомоксетин не следует применять в течение минимум 2 недель после отмены ингибиторов МАО. Лечение ингибиторами МАО не следует начинать в течение 2 недель после отмены атомоксетина.

У многих пациентов, принимающих атомоксетин, отмечалось некоторое увеличение ЧСС (в среднем на <10 уд./мин) и/или повышение АД (в среднем на <5 мм рт.ст.). В большинстве случаев эти изменения не имели клинически значимого эффекта. Также отмечены случаи ортостатической гипотензии.

Сообщалось о редких случаях серьезных нарушений функции печени на фоне приема атомоксетина (описаны два случая выраженного повышения уровня ферментов печени и билирубина на 2 млн. пациентов). У пациентов с проявлениями желтухи или выявленными лабораторными показателями, свидетельствующими о нарушении функции печени атомоксетин следует отменить.

Эффективность лечения атомоксетином более 18 месяцев и безопасность лечения более 2 лет не были оценены систематически.

Пациентам (особенно детям и подросткам), получающим лечение по поводу СДВГ, требуется наблюдение в отношении появления у них агрессивного поведения или враждебности.

Пациентам, принимающим атомоксетин, требуется наблюдение в связи с риском появления следующих симптомов: тревога, ажитация, панические атаки, бессонница, раздражительность, импульсивность, акатизия, гипомания и мания.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам следует проявлять осторожность при управлении опасными механическими средствами, в т.ч. автомобилем, до тех пор, пока они не будут уверены, что атомоксетин не вызывает никаких нарушений.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении атомоксетина с агонистами β_2-адренергических рецепторов возможно усиление их действия на сердечно-сосудистую систему (данную комбинацию применять с осторожностью).

У пациентов с выраженным метаболизмом CYP2D6 ингибиторы CYP2D6 увеличивают концентрацию атомоксетина в плазме крови в равновесном состоянии до уровня, сходного с таковым у пациентов с пониженным метаболизмом CYP2D6.

На основании исследований in vitro предполагается, что назначение ингибиторов изоферментов системы цитохрома P450 пациентам со сниженным метаболизмом CYP2D6 не увеличивает концентрацию атомоксетина в плазме крови. Пациентам, получающим препараты ингибиторов CYP2D6, рекомендуется очень медленное повышение дозы атомоксетина.

При одновременном применении с препаратами, влияющими на АД возможно изменение АД.

ATRACURIUM BESILATE (АТРАКУРИЯ БЕЗИЛАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Миорелаксант периферического действия недеполяризующего конкурентного типа. Блокирует н-холинорецепторы концевых пластинок скелетных мышечных волокон и препятствует деполяризующему действию ацетилхолина, в результате происходит угнетение нервно-мышечной передачи на уровне постсинаптической мембраны. В терапевтических дозах обладает незначительной м-холиноблокирующей и ганглиоблокирующей активностью.

Действие развивается быстро, что позволяет провести интубацию в первые 90 сек с момента введения в дозах 500-600 мкг/кг.

В дозах 200-600 мкг/кг оказывает прогнозируемый, пропорциональный величине введенной дозы паралич скелетных мышц, который продолжается 15-35 мин.

Скорость восстановления нервно-мышечной передачи после введения (однократного и повторного) постоянна, что позволяет вводить повторные дозы через предсказуемые интервалы времени. Восстановление нормальной нервно-мышечной передачи без применения антихолинэстеразных средств происходит через 35 мин и не зависит от величины суммарной дозы и функции органов выведения и метаболизма.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения спонтанно метаболизируется путем элиминации Хофманна (неэнзимный процесс, который происходит при физиологических значениях pH и температуры тела), а также путем эфирного гидролиза при участии неспецифических эстераз плазмы. Это приводит к образованию лауданозина и других метаболитов. Метаболиты не обладают миорелаксирующей активностью.

Связывание атракурия безилата с белками плазмы составляет около 80%.

$T_{1/2}$ атракурия безилата составляет приблизительно 20 мин, лауданозина – около 3 ч. Выводится с мочой и с желчью главным образом в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Для миорелаксации при хирургических вмешательствах и диагностических процедурах (при наличии средств для проведения эндотрахеальной интубации и ИВЛ).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Вводят в/в струйно, болюсом, капельно. Доза, в зависимости от способа введения и клинической ситуации, варьирует от 100 мг/кг до 600 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: транзиторная артериальная гипотензия.

Со стороны ЦНС: в единичных случаях – судороги (у предрасположенных пациентов).

Аллергические реакции: чувство жара, бронхоспазм (может быть обусловлен увеличением выброса гистамина); редко – анафилактоидные реакции.

Прочие: гиперемия кожных покровов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к атракурия безилату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Атракурия безилат и его метаболиты проникают через плацентарный барьер в количествах, которые не имеют клинического значения.

Неизвестно, выделяется ли атракурия безилат и его метаболиты с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с повышенной чувствительностью к гистамину.

У пациентов с миастенией, другими нервно-мышечными заболеваниями и выраженными электролитными расстройствами возможны проявления повышенной чувствительности при применении недеполяризующих миорелаксантов, в т.ч. атракурия безилата.

Для увеличения длительности нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами, в т.ч. атракурием безилатом, не следует использовать деполяризующие миорелаксанты.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нервно-мышечная блокада, вызванная атракурия безилатом, может усиливаться при применении галотана, изофлурана, энфлурана.

Возможно усиление интенсивности и длительности нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелксантами, в т.ч. атракурия безилатом, при одновременном применении некоторых антибиотиков (аминогликозиды, полимиксины, спектиномицин, тетрациклины, линкомицин, клиндамицин), антиаритмических препаратов (пропранолол, блокаторы кальциевых каналов, лидокаин, прокаинамид, хинидин), диуретиков (фуросемид и, возможно, маннитол, тиазидные диуретики, ацетазоламид), магния сульфата, кетамина, солей лития, ганглиоблокаторов (триметафан, гексаметоний).

Введение других недеполяризующих миорелаксантов в сочетании с атракурием безилатом может вызвать более выраженную нервно-мышечную блокаду, что можно было бы ожидать при введении эквивалентной общей дозы атракурия безилата.

При применении деполяризующих миорелаксантов с целью увеличения длительности нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами, в т.ч. атракурия безилатом, возможно развитие длительной и глубокой релаксации, которую трудно устранить антихолинэстеразными средствами.

При одновременном применении с препаратами, которые могут усиливать проявления миастении (в т.ч. при латентном течении) и провоцировать развитие миастенического синдрома, возможно повышение чувствительности к атракурия безилату. К таким препаратам относятся антибиотики, пропранолол, окспренолол, прокаинамид, хинидин, хлорохин, D-пеницилламин, триметафан, хлорпромазин, стероиды, фенитоин и литий.

На фоне длительного лечения противосудорожными препаратами возможны более позднее начало и меньшая продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной атракурия безилатом.

ATROPINE (АТРОПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор м-холинорецепторов, является природным третичным амином. Полагают, что атропин в одинаковой степени связывается с $м_1$-, $м_2$- и $м_3$-подтипами мускариновых рецепторов. Влияет как на центральные, так и на периферические м-холинорецепторы.

Уменьшает секрецию слюнных, желудочных, бронхиальных, потовых желез. Снижает тонус гладких мышц внутренних органов (в т.ч. бронхов, органов пищеварительной системы, уретры, мочевого пузыря), уменьшает моторику ЖКТ. Практически не влияет на секрецию желчи и поджелудочной железы. Вызывает мидриаз, паралич аккомодации, уменьшает секрецию слезной жидкости.

В средних терапевтических дозах атропин оказывает умеренное стимулирующее влияние на ЦНС и отсроченный, но длительный седативный эффект. Центральным антихолинергическим действием объясняется способность атропина устранять тремор при болезни Паркинсона. В токсических дозах атропин вызывает возбуждение, ажитацию, галлюцинации, коматозное состояние.

Атропин уменьшает тонус блуждающего нерва, что приводит к увеличению ЧСС (при незначительном изменении АД), повышению проводимости в пучке Гиса.

В терапевтических дозах атропин не оказывает существенного влияния на периферические сосуды, но при передозировке наблюдается вазодилатация.

При местном применении в офтальмологии максимальное расширение зрачка наступает через 30-40 мин и исчезает через 7-10 дней. Мидриаз, вызванный атропином, не устраняется при инстилляции холиномиметических препаратов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо абсорбируется из ЖКТ или через конъюнктивальную мембрану. После системного введения широко распределяется в организме. Проникает через ГЭБ. Значительная концентрация в ЦНС достигается в течение 0.5-1 ч. Связывание с белками плазмы умеренное.

$T_{1/2}$ составляет 2 ч. Выводится с мочой; около 60% – в неизмененном виде, оставшаяся часть – в виде продуктов гидролиза и конъюгации.

ПОКАЗАНИЯ

Системное применение: спазм гладкомышечных органов ЖКТ, желчных протоков, бронхов; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит, гиперсаливация (паркинсонизм, отравление солями тяжелых металлов, при стоматологических вмешательствах), синдром раздраженной толстой кишки, кишечная колика, почечная колика, бронхит с гиперсекрецией, бронхоспазм, ларингоспазм (профилактика); премедикация перед хирургическими операциями; AV-блокада, брадикардия; отравления м-холиномиметиками и антихолинэстеразными веществами (обратимого и необратимого действия); рентгенологическое исследование ЖКТ (при необходимости уменьшения тонуса желудка и кишечника).

Местное применение в офтальмологии: для исследования глазного дна, для расширения зрачка и достижения паралича аккомодации с целью определения истинной рефракции глаза; для лечения ирита, иридоциклита, хориоидита, кератита, эмболии и спазма центральной артерии сетчатки и некоторых травм глаза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь – по 300 мкг каждые 4-6 ч.

Для устранения брадикардии в/в взрослым – 0.5-1 мг, при необходимости через 5 мин введение можно повторить; детям – 10 мкг/кг.

С целью премедикации в/м взрослым – 400-600 мкг за 45-60 мин до анестезии; детям – 10 мкг/кг за 45-60 мин до анестезии.

При местном применении в офтальмологии закапывают по 1-2 капли 1% раствора (у детей применяют раствор меньшей концентрации) в больной глаз, кратность применения – до 3 раз с интервалом 5-6 ч, в зависимости от показаний. В некоторых случаях 0.1% раствор вводят субконъюнктивально 0.2-0.5 мл или парабульбарно – 0.3-0.5 мл. Методом электрофореза через веки или глазную ванночку вводят 0.5% раствор с анода.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При системном применении: сухость во рту, тахикардия, запор, затруднение мочеиспускания, мидриаз, фотофобия, паралич аккомодации, головокружение, нарушение тактильного восприятия.

При местном применении в офтальмологии: гиперемия кожи век, гиперемия и отек конъюнктивы век и глазного яблока, фотофобия, сухость во рту, тахикардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к атропину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Атропин проникает через плацентарный барьер. Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения атропина при беременности не проводилось.

При в/в введении при беременности или незадолго до родов возможно развитие тахикардии у плода.

Атропин обнаруживается в грудном молоке в следовых концентрациях.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при которых увеличение ЧСС может быть нежелательным: мерцательная аритмия, тахикардия, хроническая сердечная недостаточность, ИБС, митральный стеноз, артериальная гипертензия, острое кровотечение; при тиреотоксикозе (возможно усиление тахикардии); при повышенной температуре (может еще повышаться вследствие подавления активности потовых желез); при рефлюкс-эзофагите, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, сочетающейся с рефлюкс-эзофагитом (снижение моторики пищевода и желудка и расслабление нижнего пищеводного сфинктера могут способствовать замедлению опорожнения желудка и усилению гастроэзофагеального рефлюкса через сфинктер с нарушенной функцией); при заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся непроходимостью – ахалазия пищевода, стеноз привратника (возможно снижение моторики и тонуса, приводящее к непроходимости и задержке содержимого желудка), атония кишечника у больных пожилого возраста или ослабленных больных (возможно развитие непроходимости), паралитическая непроходимость кишечника; при повышении внутриглазного давления – закрытоугольная (мидриатический эффект, приводящий к повышению внутриглазного давления, может вызывать острый приступ) и открытоугольная глаукома (мидриатический эффект может вызывать некоторое повышение внутриглазного давления; может потребоваться коррекция терапии); при неспецифическом язвенном колите (высокие дозы могут угнетать перистальтику кишечника, повышая вероятность паралитической непроходимости кишечника, кроме того, возможно проявление или обострение такого тяжелого осложнения, как токсический мегаколон); при сухости во рту (длительное применение может вызывать дальнейшее усиление выраженности ксеростомии); при печеночной недостаточности (снижение метаболизма) и почечной недостаточности (риск развития побочных эффектов вследствие снижения выведения); при хронических заболеваниях легких, особенно у детей младшего возраста и ослабленных больных (уменьшение бронхиальной секреции может приводить к сгущению секрета и образованию пробок в бронхах); при миастении (состояние может ухудшаться из-за ингибирования действия ацетилхолина); гипертрофии предстательной железы без обструкции мочевыводящих путей, задержке мочи или предрасположенности к ней или заболеваниях, сопровождающихся обструкцией мочевыводящих путей (в т.ч. шейки мочевого пузыря вследствие гипертрофии предстательной железы); при гестозе (возможно усиление артериальной гипертензии); повреждении мозга у детей, детском церебральном параличе, болезни Дауна (реакция на антихолинергические средства усиливается).

Между приемами атропина и антацидных препаратов, содержащих алюминий или карбонат кальция, интервал должен составлять не менее 1 ч.

При субконъюнктивальном или парабульбарном введении атропина пациенту необходимо дать таблетку валидола под язык с целью уменьшения тахикардии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациент должен соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных реакций и хорошего зрения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме внутрь с антацидами, содержащими алюминий или карбонат кальция, абсорбция атропина из ЖКТ уменьшается.

При одновременном применении с антихолинергическими средствами и средствами, обладающими антихолинергической активностью, усиливается антихолинергическое действие.

При одновременном применении с атропином возможно замедление абсорбции зопиклона, мексилетина, снижение абсорбции нитрофурантоина и его выведения почками. Вероятно усиление терапевтического и побочного действия нитрофурантоина.

При одновременном применении с фенилэфрином возможно повышение АД.

Под влиянием гуанетидина возможно уменьшение гипосекреторного действия атропина.

Нитраты увеличивают вероятность повышения внутриглазного давления.

Прокаинамид усиливает антихолинергическое действие атропина.

Атропин снижает концентрацию леводопы в плазме крови.

AURANOFIN (АУРАНОФИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат золота с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Механизм действия, вероятно, связан с влиянием на иммунные процессы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь ауранофин неполностью всасывается из ЖКТ, абсорбция золота составляет около 25%. Золото, высвобождающееся из ауранофина, связывается с белками плазмы и с эритроцитами. Через 2-3 месяца лечения C_{ss} золота в крови составляет около 0.7 мкг/мл. В равновесном состоянии средний конечный $T_{1/2}$ составляет 26 сут, а биологический $T_{1/2}$ – 81 сут. Задержка золота в тканях и общая кумуляция меньше, чем при в/м введении золота. Золото из ауранофина пенетрирует в синовиальную жидкость.

Большая часть дозы ауранофина выводится с калом в связи с низкой абсорбцией из ЖКТ. Около 60% абсорбировавшегося золота из ауранофина выводится с мочой, оставшаяся часть – с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Базисная терапия ревматоидного артрита.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым – по 6 мг/сут (в 1 или 2 приема). При клинической неэффективности приема в течение 3 мес доза может быть увеличена до 9 мг/сут, если при этом благоприятные результаты не достигаются в течение последующих 3 мес, лечение следует прекратить.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диарея, боль в желудке, сыпь, зуд, стоматит; редко – нарушения функции печени.

Со стороны системы кроветворения: редко – анемия, лейкопения; очень редко – тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – протеинурия, нарушение функции почек.

Прочие: конъюнктивит; редко – аллергические реакции в виде кожной сыпи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Прогрессирующие заболевания почек; заболевание печени в активной фазе; указания в анамнезе на нарушения костномозгового кроветворения; аплазия костного мозга; тяжелые заболевания крови; тяжелые хронические формы дерматита; указания в анамнезе на некротический энтероколит, обусловленный действием золота; указания в анамнезе на легочный фиброз, обусловленный действием золота; беременность, период лактации; детский возраст; повышенная чувствительность к препаратам золота, повышенная чувствительность к препаратам тяжелых металлов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии ауранофином следует провести следующие лабораторные исследования: уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, активность печеночных трансаминаз, концентрация мочевины, креатинина, количество белка в моче. В течение 1-го года лечения необходимо каждый месяц проверять картину периферической крови и количество белка в моче. В течение 2-го года лечения эти исследования можно проводить каждые 2-3 месяца. При протеинурии более 1 г/сут следует прекратить применение.

AUROTIOPROL (АУРОТИОПРОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат золота с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Механизм действия окончательно не установлен. Полагают, что терапевтическое действие частично обусловлено влиянием на иммунные процессы: ингибирование гуморального иммунитета с одновременным стимулирующим действием на клеточный иммунитет.

ПОКАЗАНИЯ

Базисная терапия ревматоидного артрита.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Взрослым обычно вводят в/м в начальной дозе 100 мг, производят 10 инъекций с интервалом 2-5 дней. Затем вводят по 200 мг, производят 10 инъекций с теми же интервалами. Всего 20-25 инъекций. Оптимизация режима дозирования и уменьшение вероятности развития побочного действия достигается при контроле концентрации золота в сыворотке крови. Оптимальная концентрация золота в сыворотке – 2.5-3 мкг/мл. Лечение длительное – 1.5-2 года.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: особенно при превышении необходимой терапевтической дозы – нефропатия, дерматиты, стоматиты, анемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания почек, сахарный диабет, декомпенсированный порок сердца, кахексия, милиарный туберкулез, фиброзно-кавернозные процессы в легких, нарушения кроветворения, беременность, период лактации, детский возраст.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При развитии побочного действия рекомендуется увеличить интервал между инъекциями или прекратить дальнейшее применение. Не следует одновременно с ауротиопролом назначать иммунодепрессанты.

AZACITIDINE (АЗАЦИТИДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, пиримидиновый нуклеозидный аналог цитидина. Считается, что противоопухолевое действие азацитидина обусловлено гипометилированием ДНК и прямым цитотоксическим действием на патологические гемопоэтические клетки костного мозга.

Концентрация азацитидина, которая требуется для максимального ингибирования метилирования ДНК in vitro не вызывает выраженного подавления синтеза ДНК. Гипометилирование может восстанавливать нормальную функцию генов, которые являются критическими для дифференцирования и пролиферации. Цитотоксические эффекты азацитидина вызывают гибель быстроделящихся клеток, включая раковые клетки, которые длительное время не поддаются влиянию контрольных механизмов нормального роста. Непролиферирующие клетки соответственно нечувствительны к азацитидину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После п/к введения азацитидин быстро абсорбируется. C_{max} в плазме крови достигается через 0.5 ч и составляет 750 ± 403 нг/мл. Биодоступность азацитидина при п/к относительно в/в введения составляет 89%. После в/в введения средний V_d составляет 76 ± 26 л. После п/к введения средний $T_{1/2}$ составляет 41 ± 8 мин. Азацитидин и его метаболиты выводятся преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

Миелодиспластические синдромы следующих подтипов (по классификации FAB): рефрактерная анемия, рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами (сопровождающаяся нейтропенией, тромбоцитопенией и требующая гемотрансфузий), рефрактерная анемия с избытком бластов, рефрактерная анемия с избытком бластов на стадии трансформации, хронический миеломоноцитарный лейкоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к или в/в.

Для первого цикла терапии рекомендуемая начальная доза независимо от гематологических показателей составляет 75 мг/м^2 п/к или в/в, в течение 7 дней ежедневно. Для предотвращения тошноты и рвоты следует проводить премедикацию.

Последующие циклы терапии следует проводить каждые 4 недели. Дозу можно увеличить до 100 мг/м^2 при отсутствии терапевтического эффекта после первых 2 циклов терапии и при отсутствии проявлений токсичности (кроме тошноты и рвоты). Рекомендуется проведение 4-6 циклов терапии. При полной или частичной эффективности препарата можно проводить дополнительные циклы терапии. Лечение можно продолжать до тех пор, пока будет наблюдаться терапевтический ответ.

Перед проведением повторных циклов терапии следует контролировать значение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) и количества тромбоцитов, а также токсические реакции (особенно со стороны почек) и соответственно корректировать дозу препарата.

У пациентов с исходным количеством лейкоцитов <3.0 x10^9/л, АЧН<1.5 x10^9/л, или тромбоцитов <75.0 x10^9/л коррекция дозы должна быть основана на значении надира и клеточного состава биоптата костного мозга во время надира.

В случае необъяснимого уменьшения содержания бикарбоната натрия до уровня <20 мэкв/л при проведении очередного цикла терапии дозу азацитидина следует уменьшить на 50%.

В случае необъяснимого увеличения содержания азота мочевины (BUN) или сывороточного креатинина при проведении очередного цикла терапии дозу азацитидина следует уменьшить на 50% и сохранять на этом уровне и до тех пор, пока данные показатели не восстановятся до исходных (до лечения) или нормальных значений.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: анемия, фебрильная нейтропения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, спленомегалия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, остановка сердца, кардиомиопатия, ортостатическая гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, частый жидкий стул, диспепсия, запор, кровоизлияния и кровотечения в полости рта, дивертикулит, стоматит, желудочно-кишечное кровотечение, мелена, перектальный абсцесс, холецистит.

Со стороны организма в целом: боли в грудной клетке, повышение температуры тела, состояние дискомфорта, синдром системного воспалительного ответа.

Инфекции: назофарингит, пневмония, инфекция мочевыводящих путей, абсцессы нижних конечностей, бактериальная инфекция, целлюлит, бластомикоз, сепсис, вызванный Klebsiella spp., нейтропенический сепсис, стрептококковый фарингит, пневмония, вызванная Klebsiella spp., сепсис, септический шок, стафилококковая бактериемия, стафилококковая инфекция, токсоплазмоз.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, тревога, бессонница, летаргия, кровоизлияние в мозг, судороги, внутричерепные кровоизлияния.

Со стороны органа зрения: кровоизлияние в глаз.

Со стороны обмена веществ: уменьшение массы тела, гипокалиемия, дегидратация.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, боли в костях, мышечная слабость, боли в шее.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, боли в пояснице, почечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: одышка, фаринголарингеальная боль, кровохарканье, легочная инфильтрация, пневмонит, респираторный дистресс.

Дерматологические реакции: сухость кожи, экхимозы, эритема, петехии, гематомы, сыпь, зуд, гангренозная пиодермия, индурация кожи.

Аллергические реакции: крапивница, анафилактический шок, реакции повышенной чувствительности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Прогрессирующие злокачественные опухоли печени, повышенная чувствительность к азацитидину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности.

В экспериментальных исследованиях у животных выявлено тератогенное действие азацитидина.

Пациентам мужского пола не рекомендуется зачатие во время лечения азацитидином.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии следует провести развернутый анализ периферической крови, оценить состояние функции печени и почек. Анализ клеточного состава крови следует проводить регулярно для оценки клинического ответа и токсического действия, но как минимум, перед каждым введением азацитидина. После введения рекомендуемой дозы при проведении первого цикла терапии, дозу для последующих циклов следует корректировать на основании значений надира и гематологического ответа.

Поскольку азацитидин является потенциально гепатотоксичным у пациентов с тяжелой предшествующими нарушениями функции печени, требуется осторожность при лечении пациентов с заболеванием печени. У пациентов с выраженной опухолевой нагрузкой обусловленной метастазами, в редких случаях сообщалось о прогрессировании печеночной комы и летальным исходом при лечении азацитидином, особенно у пациентов с исходным содержанием альбумина менее 30 г/л. Азацитидин противопоказан у пациентов с тяжелыми злокачественными опухолями печени.

Безопасность и эффективность азацитидина у пациентов с миелодиспластическим синдромом и нарушением функции печени не установлены.

Редко, у пациентов, получавших азацитидин в/в в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами при других заболеваниях (не миелодиспластических синдромах), наблюдались патологические изменения со стороны почек – от повышения содержания сывороточного креатинина до почечной недостаточности и летального исхода. Кроме того, в ряде случаев у пациентов, получавших азацитидин в комбинации с этопозидом, наблюдался ацидоз почечных канальцев, который выражался в резком уменьшении содержания бикарбоната в сыворотке до менее 20 мэкв/л и сопровождался ощелачиванием мочи и гипокалиемией (сывороточное содержание калия <3 мэкв/л). При необъяснимом уменьшении содержания бикарбоната в сыворотке до менее 20 мэкв/л или повышении BUN, или сывороточного креатинина, дозу следует уменьшить или не изменять (не повышать).

Азацитидин и его метаболиты выводятся главным образом почками, поэтому риск токсических реакций может быть выше у пациентов с нарушением функции почек. Поскольку у пациентов пожилого возраста нарушение функции почек более вероятно, подбор дозы в таких случаях следует проводить с осторожностью и предпочтительно под контролем функции почек.

Безопасность и эффективность азацитидина у пациентов с миелодиспластическим синдромом и нарушением функции почек не установлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие азацитидина не изучено.

В исследованиях in vitro на культуре гепатоцитов человека показано, что азацитидин в концентрациях от 1 до 100 мкМ не вызывает индукцию изоферментов CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4.

AZATHIOPRINE (АЗАТИОПРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессивное средство, имидазольное производное 6-меркаптопурина, конкурентный антагонист гипоксантина. По химическому строению близок к пуриновым основаниям. Оказывает иммунодепрессивное и цитостатическое действие. Включаясь в метаболические реакции, нарушает синтез нуклеиновых кислот, конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазу, при участии которой происходит образование тиоинозиновой кислоты (ТИК) из меркаптопурина. ТИК ингибирует ряд реакций с участием инозиновой кислоты, включая ее превращение в ксантиновую и адениловую кислоты. В ходе метилирования ТИК образуется вещество, блокирующее глютамин-5-фосфорибозилпирофосфат аминотрансферазу – фермент, инициирующий путь пуринового синтеза рибонуклеотидов. В связи с потерей способности клеток образовывать ТИК, возможно развитие резистентности опухолевых клеток к азатиоприну.

По сравнению с меркаптопурином оказывает более выраженное иммунодепрессивное действие при меньшей цитостатической активности. В высоких дозах (10 мг/кг) угнетает функцию костного мозга, подавляет пролиферацию гранулоцитов, вызывает лейкопению.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь азатиоприн хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч. В организме азатиоприн расщепляется с образованием 6-меркаптопуина и метилнитроимидазола.

При введении в средних терапевтических дозах в плазме крови создаются очень низкие концентрации активного вещества (менее 1 мг/мл), не коррелирующие с выраженностью и продолжительность клинического эффекта (что обусловлено содержанием тиопурина в тканях). Связывание с белками плазмы низкое.

Метаболизируется в эритроцитах и в печени с образованием фармакологически неактивного метаболита (6-тиомочевая кислота) под влиянием ксантиноксидазы. Основными путями метаболизма являются окисление и метилирование.

Удаляется при проведении гемодиализа, быстро исчезает из кровеносного русла. Проникает через плацентарный барьер.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика реакции отторжения трансплантата (в составе комбинированной терапии). Ревматоидный артрит тяжелого течения, СКВ, дерматомиозит, узелковый периартериит, вульгарная пузырчатка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, приобретенная гемолитическая анемия, гангренозная пиодермия, хронический гепатит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально с учетом показаний, тяжести течения заболевания, режима дозирования одновременно назначаемых препаратов и гематологической переносимости. Суточная доза варьирует от 1 мг/кг до 5 мг/кг. Лечение длительное.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия); возможно развитие вторичных инфекций, мегалобластный эритропоэз и макроцитоз; в единичных случаях – гемолитическая анемия.

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, анорексия, холестатический гепатит; у реципиентов трансплантатов отмечены панкреатит, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из ЖКТ, некроз и перфорация кишечника.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, артралгии, миалгии, лекарственная лихорадка.

Прочие: в единичных случаях – острая почечная недостаточность, острые легочные заболевания, менингеальные реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Азатиоприн противопоказан к применению при беременности. В период лечения женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное, эмбриотоксическое и канцерогенное действие азатиоприна.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В течение первых 8 недель лечения показан еженедельный контроль картины периферической крови, в последующем – 1-2 раза в месяц, а также периодический контроль активности печеночных трансаминаз, ЩФ и уровня билирубина.

При нарушениях функции почек и/или печени, а также при одновременном приеме аллопуринола азатиоприн следует применять в более низких дозах.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ко-тримоксазолом возможно усиление миелотоксического действия азатиоприна. Описаны случаи развития тяжелой лейкопении при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

AZLOCILLIN (АЗЛОЦИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический пенициллин группы циклических уреидопенициллинов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие.

Активен в отношении аэробных, анаэробных, грамположительных и грамотрицательных бактерий, особенно в отношении Pseudomonas aeruginosa, включая штаммы, устойчивые к карбенициллину и аминогликозидам.

К азлоциллину устойчивы бактерии, продуцирующие бета-лактамазы, а также Legionella spp., Chlamydia spp., Mycoplasma spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы – 27-46%. Хорошо проникает в ткани, проникает через ГЭБ (проницаемость увеличивается при воспалении мозговых оболочек), плаценту, выделяется с грудным молоком. Выводится почками в неизмененном виде – 55-75%, с желчью – 7%. Почечный клиренс – 80-145 мл/мин/1.73 м^2, $T_{1/2}$ для взрослых – 1 ч, новорожденных – 3 ч, недоношенных детей – 4 ч. При почечной и печеночной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается, уменьшается общий клиренс. Эффективно выводится в ходе гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к азлоциллину микроорганизмами, в т.ч. пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, эндокардит, холангит, холецистит, энтероколит, пиелонефрит, цистит, уретрит, эндометрит, сепсис, перитонит, менингит, инфекции кожи, костей и мягких тканей, инфицированные раны и ожоги.

Профилактика и лечение инфекций у больных со сниженным иммунитетом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, чувствительности возбудителя, а также возраста пациента. Вводят в/м или в/в.

При инфекциях среднетяжелого течения доза для взрослых и детей старше 14 лет составляет 8 г/сут, кратность введения – 4 раза/сут; при инфекциях тяжелого течения – 15-20 г/сут, кратность введения – 3-4 раза/сут. *Максимальная доза* – 25 г/сут.

Новорожденным в возрасте до 7 дней – 100 мг/кг/сут, кратность введения – 2 раза/сут; новорожденным в возрасте от 7 дней до 1 мес и детям до 1 года – 50-100 мг/кг/сут, кратность введения – 3 раза/сут; недоношенным детям – 50 мг/кг/сут, кратность введения – 2 раза/сут; детям в возрасте от 1 года до 14 лет – 75 мг/кг/сут, кратность введения – 3 раза/сут.

При КК менее 30 мл/мин – коррекция режима дозирования: 30-10 мл/мин у взрослых – кратность введения 2 раза/сут; при КК менее 10 мл/мин начальная доза – 5 г, поддерживающая доза – 3.5 г каждые 12 ч.

При эмпиеме плевры, остеомиелите, гнойных ранах, свищах применяют местно для промываний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: тошнота, рвота, метеоризм, диарея, транзиторное повышение концентрации в крови печеночных трансаминаз, ЩФ, нарушения вкуса и обоняния, кожная сыпь, зуд, крапивница.

Редко: повышение концентрации в крови билирубина, медикаментозная лихорадка, острый интерстициальный нефрит, васкулит, эритема, болезненность или тромбофлебит в месте инъекции.

В отдельных случаях: анафилактический шок, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения (исчезает после отмены лечения), гипокалиемия, увеличение концентрации креатинина и остаточного азота в сыворотке.

При введении азлоциллина в высоких дозах, вследствие увеличения концентрации в ликворе, возможно развитие судорог.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к пенициллинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Азлоциллин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком, поэтому при применении при беременности и в период лактации необходимо оценить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода и новорожденного.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При появлении крапивницы азлоциллин необходимо отменить; при этом противопоказано применение других препаратов пенициллинового ряда. У больных, склонных к аллергическим реакциям (при бронхиальной астме, аллергическом рините, крапивнице), следует соблюдать особую осторожность при лечении азлоциллином, в связи с увеличением риска развития реакций повышенной чувствительности. При повышенной чувствительности к цефалоспориновым антибиотикам следует иметь в виду возможность возникновения перекрестной аллергической реакции.

При длительном или повторном применении азлоциллина возможно развитие суперинфекции, вызванной резистентными бактериями или дрожжевыми грибами. При возникновении на фоне лечения тяжелой диареи следует исключить возможность развития псевдомембранозного колита, что требует немедленной отмены азлоциллина и назначения соответствующего лечения. Препараты, уменьшающие перистальтику, в этом случае противопоказаны.

При длительном лечении азлоциллином необходимо контролировать картину периферической крови. При одновременном применении азлоциллина и гепарина, пероральных антикоагулянтов или ингибиторов агрегации тромбоцитов в высоких дозах следует контролировать показатели свертываемости крови.

На фоне лечения азлоциллином возможны ложноположительные результаты следующих проб и реакций: нингидриновая проба, неферментативная реакция глюкозы крови, проба Кумбса, а также реакции на определение уровня уробилиногена мочи и протеинурии.

BASILIXIMAB (БАЗИЛИКСИМАБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессивное средство, представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека.

Специфически связывается и блокирует альфа-цепочку рецептора интерлейкина-2 (ИЛ-2Rα), который известен как антиген CD25 на поверхности активированных Т-лимфоцитов. Действуя как антагонист рецептора ИЛ-2Rα, базиликсимаб конкурентно ингибирует активацию лимфоцитов, опосредованную интерлейкином 2 и являющуюся основным путем формирования клеточного иммунного ответа, который играет важнейшую роль в процессах отторжения.

Таким образом, циркулируя в крови, базиликсимаб нарушает иммунный ответ на воздействие чужеродного антигена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

C_{max} после в/в введения 20 мг – 2-12.2 мг/л, значения C_{max} и AUC возрастают пропорционально увеличению разовой дозы (до 60 мг). V_d (при достижении Css) – 4.5-12.7 л, $T_{1/2}$ – 4-10.4 сут, клиренс – 22-60 мл/ч.

ПОКАЗАНИЯ

Для профилактики острого отторжения трансплантата у пациентов (взрослых и детей) с впервые пересаженной почкой – на фоне базисной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и глюкокортикоидами или на фоне трехкомпонентной схемы иммуносупрессивной терапии – циклоспорин, глюкокортикоиды и азатиоприн (либо микофенолат мофетил).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от возраста и применяемой схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Часто: запор, тошнота, диарея, боли в животе, рвота, диспептические явления, кандидоз, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипергликемия, гиперурикемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, увеличение массы тела, гиперхолестеринемия, ацидоз, головная боль, тремор, головокружение, дизурия, повышение остаточного азота, периферические отеки, отечность, лихорадка, вирусные инфекции, отеки нижних конечностей, астения, диспноэ, ОРЗ, кашель, ринит, фарингит, замедление процессов заживления, акне, бессонница, боли в нижних конечностях, боли в спине, анемия.

Возможно: боли в грудной клетке, отек лица, слабость, частое развитие инфекций, общее недомогание, отеки, сепсис, озноб, стенокардия, сердечная недостаточность, сердечные шумы, гипертонический криз, артериальная гипотензия, повышение уровня ГКС, увеличение живота, гастроэнтерит, кровотечения из ЖКТ, гиперплазия десен, мелена, эзофагит, язвенный стоматит, аритмия, желудочковая фибрилляция, дегидратация, сахарный диабет, задержка жидкости, гипогликемия, гипопротеинемия, артропатия, костные переломы, мышечные судороги, грыжа, миалгия, гематомы, геморрагии, тромбоцитопения, тромбоз, ажитация, тревога, депрессия, полицитемия, нарушения со стороны половой системы (у мужчин – импотенция, отек половых органов), бронхит, бронхоспазм, пневмония, отек легких, синуситы, кожные инфекции, вызванные вирусами герпеса, гипертрихоз, зуд, сыпь, язвенные поражения кожи, альбуминурия, гематурия, олигурия, нарушения функции почек, некроз почечных канальцев, заболевания уретры, задержка мочи, сосудистые нарушения, катаракта, конъюнктивиты, нарушения зрения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к базиликсимабу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения базиликсимаба при беременности не проводилось.

Неизвестно, выделяется ли базиликсимаб с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В настоящее время не применялось повторное введение базиликсимаба после начального курса терапии, поэтому степень риска такого введения неизвестна.

BELIMUMAB (БЕЛИМУМАБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Специфический ингибитор белка, стимулирующего B-лимфоциты (BLyS). BLyS – протеин естественного происхождения. Белимумаб блокирует связывание растворимого протеина BLyS, который является фактором выживания B-клеток, с его рецепторами на B-клетках. Белимумаб не связывает непосредственно B-клетки, но, связывая BLyS, ингибирует выживание B-клеток, включая аутореактивные B-клетки, и сокращает дифференцировку B-клеток в продуцирующие иммуноглобулин клетки плазмы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения белимумаба в дозе 10 мг/кг C_{max} составляет 313 мкг/мл, AUC – 3.083 сут × мкг/мл, $T_{1/2}$ в фазе распределения – 1.75 сут, $T_{1/2}$ в терминальной фазе – 19.4 сут, системный клиренс – 215 мл/сут, V_{ss} – 5.29 л.

Первые 3 инфузии проводили с интервалом 2 недели, последующие – с интервалом 4 недели.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение системной красной волчанки в активной фазе при наличии аутоантител – у взрослых, получающих стандартную терапию.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят путем в/в инфузии.

Рекомендуемая доза – 10 мг/кг с интервалом 2 недели при первых трех инфузиях, при последующих инфузиях интервал составляет 4 недели.

При развитии инфузионных реакций скорость введения следует уменьшить или прервать инфузию.

При развитии тяжелых реакций повышенной чувствительности инфузию следует отменить.

До начала введения белимумаба следует провести премедикацию во избежание инфузионных реакций и реакций повышенной чувствительности.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, вирусные инфекции ЖКТ.

Со стороны дыхательной системы: назофарингит, бронхит, фарингит.

Со стороны нервной системы: бессонница, депрессия, мигрень.

Иммунологические реакции: нельзя исключить образование антител против белимумаба (клиническое значение неизвестно).

Аллергические реакции: в постмаркетинговых наблюдениях отмечены анафилактические реакции с летальным исходом.

Общие реакции: пирексия, боль в конечностях.

Прочие: цистит, лейкопения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к белимумабу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения белимумаба при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не изучена.

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований белимумаба у беременных женщин не проводилось. Антитела к иммуноглобулину G, в т.ч. к белимумабу, способны проникать через плацентарный барьер. Применение белимумаба при беременности возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Женщинам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции во время лечения белимумабом и, по крайней мере, в течение 4 мес после окончания терапии. Пациенты должны сообщить врачу о планируемой или наступившей беременности, а также о планируемом грудном вскармливании.

Влияние на фертильность не изучено.

При необходимости применения белимумаба в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что белимумаб проникает через плацентарный барьер у обезьян рода Cynomolgus. Прямого или непрямого тератогенного действия не отмечено. Случаев гибели плода или новорожденного не отмечалось. Значение этих данных для человека неизвестно. У обезьян белимумаб выделялся с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не установлена эффективность белимумаба у пациентов с тяжелым активным волчаночным нефритом или тяжелым волчаночным поражением ЦНС. Не изучена эффективность белимумаба при комбинации с другими биологическими препаратами или с циклофосфамидом (в/в). Применение белимумаба в таких случаях не рекомендуется.

В клинических исследованиях смертность при применении белимумаба была сопоставима со смертностью при применении плацебо. Причинами летальных исходов были инфекции, сердечно-сосудистые заболевания и суицид.

С осторожностью следует принимать решение о применении белимумаба у пациентов с хроническими инфекциями. Не следует применять белимумаб у пациентов, получающих любую терапию по поводу хронических инфекций. Необходимо рассмотреть возможность прерывания терапии белимумабом в случае развития новой инфекции на фоне терапии белимумабом и тщательно контролировать состояние этих пациентов.

Белимумаб следует вводить в условиях, которые позволяют оказать неотложную помощь в случае развития аллергических, анафилактических и инфузионных реакций.

На фоне применении белимумаба побочные реакции со стороны психики (тяжелая депрессия, суицидальное поведение) в большинстве случае наблюдались у пациентов с указанием в анамнезе на депрессию или другие серьезные психические нарушения; эти пациенты в большинстве случаев получали психотропные препараты. Неизвестно, повышает ли белимумаб риск развития этих нарушений.

Пациентов, получающих белимумаб, следует предупредить о необходимости обратиться к врачу при ухудшении депрессии, суицидальных мыслях или изменении настроения.

Живые вакцины не следует вводить за 30 дней до и во время терапии белимумабом, т.к. клиническая безопасность одновременного применения не установлена.

Не имеется данных о возможности вторичного инфицирования пациентов, получающих белимумаб, от лиц, которым вводили живые вакцины, или о влиянии белимумаба на новую иммунизацию. Учитывая механизм действия, белимумаб может нарушать развитие иммунного ответа.

Случаев малигнизации на фоне применения белимумаба не отмечено.

С осторожностью следует применять белимумаб у пациентов пожилого возраста.

Белимумаб не рекомендуется комбинировать с биологическими медицинскими препаратами или циклофосфамидом для в/в введения.

Долгосрочные доклинические исследования по изучению канцерогенности белимумаба не проводились. Мутагенный потенциал белимумаба не оценивался.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения белимумаба у детей не изучены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальных исследований лекарственного взаимодействия белимумаба не проводилось.

В клинических исследованиях у пациентов, получавших стандартную терапию системной красной волчанки, белимумаб вводили в сочетании с другими препаратами, включая кортикостероиды, противомалярийные средства, иммуномодуляторы и иммунодепрессанты, в т.ч. азатиоприн, метотрексат, микофенолат, антигипертензивные средства ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и НПВС; при этом не отмечено клинически значимых эффектов этих препаратов на фармакокинетику белимумаба.

Влияние белимумаба на фармакокинетику других препаратов не изучено.

BEMEGRIDE (БЕМЕГРИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дыхательный аналептик. Оказывает прямое стимулирующее влияние на центр дыхания, что приводит к повышению частоты и амплитуды дыхательных движений. По аналептической активности бемегрид превышает кордиамин и камфору.

ПОКАЗАНИЯ

Острые отравления барбитуратами. Остановка дыхания при наркозе барбитуратами, тиобарбитуратами и другими средствами для наркоза. Для прекращения наркоза барбитуратами и тиобарбитуратами и ускорения пробуждения при наркозе; тяжелая гипоксия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в. Для взрослых разовая доза составляет 10-50 мг, для детей дозу уменьшают во столько раз, во сколько масса тела ребенка меньше средней массы тела взрослого. Частота введения зависит от клинической ситуации. Общая доза зависит от тяжести отравления, состояния пациента. При появлении судорожных подергиваний следует прекратить введение.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: тошнота, рвота, мышечные подергивания, судороги, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые отравления средствами для наркоза, снотворными средствами, судорожный синдром, повышенная чувствительность к бемегриду.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случаях острого отравления барбитуратами наряду с введением бемегрида следует проводить промывание желудка (в случае приема барбитуратов внутрь), в/в вводить растворы глюкозы или изотонический раствор натрия хлорида, при необходимости показана симптоматическая терапия.

При введении аналептиков на фоне передозировки опиоидных анальгетиков возможны судороги. Имеются сообщения о таком же действии аналептиков в случае их применения при отравлении блокаторами гистаминовых H_1-рецепторов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Аналептики могут усиливать токсические явления, наблюдаемые при передозировке дифенина.

BENDAMUSTINE (БЕНДАМУСТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство с бифункциональной алкилирующей активностью. Механизм действия преимущественно связан с образованием перекрестных сшивок молекул одноцепочечной и двухцепочечной ДНК вследствие алкилирования. В результате этого нарушается матричная функция ДНК и ее синтез. Существуют также данные о том, что бендамустин обладает дополнительными антиметаболическими свойствами (эффектом пуринового аналога).

Антинеопластический эффект бендамустина был подтвержден в многочисленных исследованиях in vitro на различных опухолевых клеточных линиях (рак молочной железы, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и различные виды лейкоза, а также рак толстой кишки, меланома, почечноклеточная карцинома, злокачественные новообразования предстательной железы и головного мозга) и in vivo – на различных экспериментальных моделях опухолей (меланома, рак молочной железы, саркома, лимфома, лейкоз и мелкоклеточный рак легкого). Показано отсутствие или присутствие лишь в незначительной степени перекрестной резистентности в человеческих опухолевых клеточных линиях с различными механизмами устойчивости.

Это частично объясняется взаимодействием с ДНК, которое, по сравнению с другими алкилирующими средствами, длится дольше (например, была обнаружена только частичная перекрестная резистентность с другими алкилирующими средствами, такими как циклофосфамид, кармустин или цисплатин). Кроме того, в клинических исследованиях было обнаружено, что не существует полной перекрестной резистентности между бендамустином и антрациклинами или алкилатами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократной 30-минутной в/в инфузии бендамустина в дозе 120 мг/м^2 поверхности тела $T_{1/2}$ в бета-фазе составляет 28.3 мин. V_d при 30-минутной в/в инфузии составляет 19.3 л, при последующем систематическом введении и достижении равновесной концентрации V_d составляет от 15.8 до 20.5 л. В системном кровотоке бендамустин активно связывается с белками плазмы (> 95%), главным образом, с альбумином. Способность бендамустина к связыванию с белками плазмы крови не нарушается при низких концентрациях альбумина в плазме крови, у пациентов в возрасте старше 70 лет и при поздних стадиях опухолей.

Бендамустин метаболизируется преимущественно в печени главным образом путем гидролиза с образованием моногидрокси- и дигидроксибендамустина. В образовании гамма-гидроксибендамустина (M3) и N-десметилбендамустина (M4) в печени задействован изофермент CYP1A2 цитохрома P450. In vitro бендамустин не ингибирует CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4.

Среднее значение общего клиренса после 30-минутной в/в инфузии препарата 12 субъектам в дозе 120 мг/м^2 поверхности тела составило 639.4 мл/мин. Около 20% введенной дозы препарата экскретировалось почками на протяжении 24 ч.

Количество экскретируемого с почками неизмененного бендамустина и его метаболитов располагается в порядке убывания следующим образом: моногидроксибендамустин > бендамустин > дигидроксибендамустин > окисленный метаболит > N-десметилбендамустин.

С желчью выводятся преимущественно полярные метаболиты.

При 30-70% опухолевом поражении печени и незначительно сниженной функции печени (сывороточный билирубин <1.2 мг/дл), фармакокинетика не имела значимых различий от таковой у пациентов с нормальной функцией печени и почек в отношении C_{max}, T_{max}, AUC, $T_{1/2\beta}$, V_d и выведения.

Фармакокинетические параметры у пациентов с КК > 10 мл/мин, в т.ч. находящиеся на диализе, не отличались существенно от таковых у пациентов с нормальной функцией почек в отношении C_{max}, T_{max}, AUC, $T_{1/2\beta}$, V_d и выведения.

У лиц старше 18 и младше 84 лет фармакокинетические параметры существенно не различались.

ПОКАЗАНИЯ

Хронический лимфоцитарный лейкоз (эффективность применения в терапии первой линии по сравнению с другими химиопрепаратами кроме хлорамбуцила не была установлена).

Индолентные неходжкинские лимфомы в монотерапии у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне или в течение 6 месяцев после окончания терапии с включением ритуксимаба и в комбинированной терапии в качестве терапии 1-й линии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, анемия, тромбоцитопения; часто – кровотечения; очень редко – гемолиз.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, воспаление слизистых оболочек ЖКТ, боль в животе, диспепсия; часто – диарея, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, концентрации билирубина; очень редко – геморрагический эзофагит, желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – аритмия, тахикардия, снижение АД; нечасто – выпот в полости перикарда; редко – острая сосудистая недостаточность; очень редко – инфаркт миокарда, сердечно-легочная недостаточность, флебит.

Со стороны дыхательной системы: часто – нарушение функции дыхания, кашель, одышка, свистящее дыхание, назофарингит; очень редко – фиброз легких, первичная атипичная пневмония.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение, бессонница; часто – нарушения вкуса, тревожность, депрессия; редко – повышенная сонливость, афония; очень редко – парестезии, периферическая сенсорная невропатия, антихолинэргический синдром, атаксия, энцефалит.

Дерматологические реакции: очень часто – алопеция; часто – кожная сыпь, кожный зуд, сухость кожи, повышенная ночная потливость, гипергидроз; очень редко – эритема, дерматит, зуд, макуло-папулезная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боль в спине; часто – артралгия, боль в конечностях, боль в костях.

Аллергические реакции: часто – реакции гиперчувствительности (аллергический дерматит, крапивница); редко – анафилактические/анафилактоидные реакции; очень редко – анафилактический шок.

Со стороны половой системы: часто – аменорея; очень редко – бесплодие.

Местные реакции: часто – боль в месте инъекции, эритема; редко – некроз окружающих тканей.

Прочие: очень часто – повышение температуры тела, озноб, усиление болей, слабость, повышенная усталость, снижение массы тела, дегидратация, присоединение вторичных инфекций, гиперурикемия; часто – периферические отеки, гипокалиемия; редко – сепсис; очень редко – синдром лизиса опухоли.

При анализе данных по безопасности в зависимости от пола или расы не было выявлено клинически значимых различий.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Умеренная и выраженная печеночная недостаточность, желтуха, количество нейтрофилов менее 1500/мкл и/или тромбоцитов менее 75 000/мкл, хирургические вмешательства менее чем за 30 дней до начала терапии, инфекции, особенно сопровождающиеся лейкоцитопенией, детский возраст, беременность, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к бендамустину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Бендамустин обладает тератогенным и мутагенным действием. Пациентам на фоне терапии и как минимум в течение 6 месяцев после его окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Мужчинам рекомендуется прибегнуть к криоконсервации спермы до начала лечения в связи с риском бесплодия, обусловленным применением бендамустина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять у пациентов с легкой печеночной недостаточностью, при нарушениях функции почек.

Пациенты с наличием в анамнезе серьезных кардиологических заболеваний (инфаркт миокарда, эпизоды ишемии, аритмия) нуждаются в тщательном мониторинге водно-электролитного баланса, в особенности калия, и контроле ЭКГ в процессе терапии бендамустином.

Лечение бендамустином следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

На фоне терапии следует регулярно, как минимум 1 раз в неделю контролировать показатели периферической крови и показатели активности печеночных ферментов. Снижение лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, как правило наблюдается на 14-20 день, восстановление – через 3-5 недель.

При использовании бендамустина отмечено изменение функции почек, поэтому во время лечения необходимо обеспечить тщательный мониторинг функции почек.

При попадании на кожу и слизистые оболочки необходимо промыть их водой с мылом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Активные метаболиты бендамустина, гамма-гидроксибендамустин (M3) и N-десметил-бендамустин (M4) образуются под действием CYP1A2. Ингибиторы CYP1A2 (например, флувоксамин, ципрофлоксацин) потенциально могут увеличить концентрацию бендамустина и уменьшить концентрацию активных метаболитов в плазме крови. Индукторы CYP1A2 (например, омепразол, курение) потенциально могут уменьшить плазменные концентрации бендамустина и увеличить концентрацию его активных метаболитов в плазме крови. Требуется осторожность при одновременном применении ингибиторов или индукторов CYP1A2 или рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Бендамустин в комбинации с другими миелосупрессивными препаратами усиливает эффект подавления костного мозга и токсические свойства. Как и другие цитостатики бендамустин подавляет выработку антител, усиливая риск инфекции при вакцинации.

BENDAZOL (БЕНДАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Спазмолитическое средство миотропного действия, производное бензимидазола. Оказывает спазмолитическое действие на гладкие мышцы кровеносных сосудов и внутренних органов. Понижает АД за счет уменьшения сердечного выброса и расширения периферических сосудов. Гипотензивная активность бендазола весьма умеренна, а эффект непродолжителен.

Вызывает непродолжительное расширение мозговых сосудов.

Облегчает синаптическую передачу в спинном мозге.

Иммуностимулирующая активность связана с регуляцией соотношения концентраций цГМФ и цАМФ в иммунных клетках (повышает содержание цГМФ), что приводит к пролиферации зрелых сенсибилизированных T- и B-лимфоцитов, секреции ими факторов взаимного регулирования, кооперативной реакции и активации конечной эффекторной функции клеток.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, гипертонический криз.

Спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов (в т.ч. желудка, кишечника).

Остаточные явления полиомиелита, периферического паралича лицевого нерва.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Купирование гипертонического криза – в/в или в/м 30-40 мг. Обострение течения артериальной гипертензии со значительным повышением АД – в/м по 20-30 мг 2-3 раза/сут, курс лечения 8-14 дней. Внутрь – по 20-50 мг 2-3 раза/сут 3-4 недели.

При лечении нервных болезней – взрослым в дозе 5 мг 1 раз/сут или через день в течение 5-10 дней, через 3-4 недели курс лечения повторяют. В дальнейшем курсы проводят с перерывом 1-2 мес.

Для детей в зависимости от возраста доза составляет 1-5 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

При длительном применении: ухудшение показателей ЭКГ в связи с уменьшением сердечного выброса.

При применении в высоких дозах: чувство жара, повышенное потоотделение, головокружение, тошнота, головная боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бендазолу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов пожилого возраста.

Не рекомендуется применять для длительного лечения артериальной гипертензии, особенно у пациентов пожилого возраста.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антигипертензивными средствами, диуретиками возможно усиление антигипертензивного действия.

Одновременный прием бендазола предупреждает обусловленное бета-адреноблокаторами увеличение ОПСС.

При одновременном применении фентоламин усиливает гипотензивное действие бендазола.

BENSERAZIDE (БЕНСЕРАЗИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор периферической допа-декарбоксилазы. В сочетании с леводопой способствует уменьшению образования допамина в периферических тканях и повышению количества леводопы, поступающей в ЦНС. Не проникает через ГЭБ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

У пациентов с паркинсонизмом после приема внутрь бенсеразид быстро всасывается из ЖКТ, степень абсорбции – 58%. Метаболизируется преимущественно в кишечнике, действие в отношении леводопы (в случае применения комбинации леводопа+бенсеразид) также осуществляется главным образом в кишечнике; в других областях организма метаболизируется с образованием тригидроксибензилгидразина. Бенсеразид быстро выводится с мочой в форме метаболитов, в основном в течение первых 6 часов, 85% выводится в течение 12 ч. Бенсеразид не проникает через ГЭБ у крыс.

ПОКАЗАНИЯ

В комбинации с леводопой: болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма (за исключением паркинсонизма, вызванного лекарственными средствами, в частности нейролептиками).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Суточная доза бенсеразида (в сочетании с леводопой в соотношении 1:4) варьирует от 37.5 мг до 250 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: редко – самопроизвольные движения, нарушения сна, ажитация, головокружение, депрессии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – ортостатическая гипотензия, аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, анорексия, боли в эпигастрии, дисфагия, ульцерогенное действие (у предрасположенных пациентов).

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения.

Вышеуказанные побочные эффекты возникали при применении бенсеразида в сочетании с леводопой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы и/или эндокринной системы, тяжелые психозы, закрытоугольная глаукома, меланома, беременность, лактация, детский возраст, повышенная чувствительность к бенсеразиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применяется в сочетании с леводопой, что позволяет снизить ее дозу и выраженность побочных эффектов, особенно тошноту, рвоту, аритмии. При этом может наблюдаться тенденция к раннему развитию дискинезии и психических нарушений, связанных с терапией леводопой.

Бенсеразид в сочетании с леводопой не следует применять в период лечения ингибиторами МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения бенсеразида в сочетании с леводопой следует избегать деятельности, требующей высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении в комбинации с леводопой, наряду с уменьшением ряда побочных эффектов со стороны нервной системы и сердечно-сосудистой системы, может наблюдаться тенденция к раннему развитию дискинезии и психических нарушений, что связано с действием леводопы.

BENZALKONIUM CHLORIDE (БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептическое средство. Является четвертичным аммониевым соединением, относится к катионовым сурфактантам. Обладает противомикробной и противовирусной активностью в отношении Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia spp., Trichomonas vaginalis, Herpes simplex типа 2, Staphylococcus aureus, малоактивен в отношении Gardnerella vaginalis, Candida albicans, Haemophilus ducreyi и Treponema pallidum.

Не активен в отношении Mycoplasma spp.

Оказывает спермицидное действие, которое обусловлено способностью повреждать мембрану сперматозоидов; ингибирует подвижность сперматозоидов, нарушая электролитный баланс водной фазы цервикальной слизи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При наружном и местном применении практически не всасывается.

ПОКАЗАНИЯ

Для наружного применения: антисептическая обработка кожи, слизистых оболочек, ран; себорейный дерматит.

Для местного применения: промывание мочевого пузыря, уретры, орошение влагалища, контрацепция.

Дезинфекция помещений и изделий медицинского назначения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При длительном применении возможно местное раздражение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бензалкония хлориду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не оказывает отрицательного влияния на течение беременности. Не выделяется с грудным молоком, можно применять в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Бензалкония хлорид несовместим с мылами и другими анионными сурфактантами, а также с цитратами, иодидами, нитратами, перманганатами, салицилатами, солями серебра и тартратами.

BENZATHINE BENZYLPENICILLIN (БЕНЗАТИНА БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы биосинтетических пенициллинов. В основе механизма противомикробного действия лежит нарушение синтеза пептидогликана – мукопептида клеточной оболочки, что приводит к ингибированию синтеза клеточной стенки микроорганизма, подавлению роста и размножения бактерий.

Активен в отношении грамположительных бактерий, грамотрицательных кокков, Actinomyces spp., Spirochaetaceae.

Неактивен в отношении штаммов Staphylococcus spp., продуцирующих пенициллиназу.

Оказывает пролонгированное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При в/м введении медленно всасывается из места инъекции, обеспечивая пролонгированное действие. Плохо проникает через ГЭБ. Метаболизируется путем гидролиза до бензилпенициллина. Вследствие длительной абсорбции, бензилпенициллин обнаруживается в моче в течение 12 недель после введения разовой дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к бензатина бензилпенициллину возбудителями, в т.ч. сифилис, фрамбезия, пинта, острый тонзиллит, скарлатина, рожа, раневая инфекция; профилактика обострений ревматизма, скарлатины (после контакта с больными), рожи; профилактика инфекционных осложнений после тонзиллэктомии или экстракции зубов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/м. Для взрослых разовая доза варьирует от 300 000 ЕД до 2.4 млн.ЕД, для детей разовая доза – 5000-10 000 ЕД/кг. Частота и длительность применения зависят от этиологии заболевания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нарушения свертывания крови.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: при длительном лечении возможно развитие суперинфекции устойчивыми микроорганизмами и грибами.

Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь, сыпь на слизистых оболочках, лихорадка, боли в суставах, эозинофилия, ангионевротический отек, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, стоматит, глоссит, в исключительных случаях – анафилактические и анафилактоидные реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бензатина бензилпенициллину и другим антибиотикам пенициллинового ряда.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Бензатина бензилпенициллин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции почек, в случае предрасположенности к аллергическим реакциям (особенно при лекарственной аллергии), при повышенной чувствительности к цефалоспоринам (из-за возможности развития перекрестной аллергии).

Не рекомендуется применять для лечения нейросифилиса (поскольку не достигается необходимая концентрация в плазме крови). Не допускается в/в и эндолюмбальное введение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с НПВС (в частности, с индометацином, фенилбутазоном и салицилатами) следует иметь в виду возможность развития конкурентного ингибирования выведения препаратов из организма.

В комбинации с антибиотиками, действующими бактериостатически, отмечается уменьшение бактерицидного действия бензатина бензилпенициллина.

Комбинация с другими антибиотиками возможна только при ожидаемом синергизме действия.

BENZOCAINE (БЕНЗОКАИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местный анестетик для поверхностной анестезии. Препятствует возникновению болевых ощущений в окончаниях чувствительных нервов и проведению болевых импульсов по нервным волокнам.

Не оказывает резорбтивного действия.

При нанесении на слизистую оболочку полости рта действие развивается через 1 мин.

Полагают, что при приеме внутрь бензокаин оказывает анорексигенное действие, которое возможно обусловлено влиянием на слизистую оболочку ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Бензокаин малорастворим в воде, что обуславливает его медленную абсорбцию. Как и все эфирные производные пара-аминобензойной кислоты, расщепляется эстеразой в плазме крови и печени. В результате образуются пара-аминобензойная кислота и этиловый спирт, метаболизирующийся до ацетилкоэнзима А. Пара-аминобензойная кислота подвергается конъюгации с глицином или выводится почками в неизменном виде.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комбинированной терапии для приема внутрь: обезболивание слизистых оболочек при спазмах и болях в желудке (в т.ч. при язвенной болезни); повышенная чувствительность пищевода.

В составе комбинированной терапии для наружного и местного применения: боли при поверхностных поражениях кожи и слизистых оболочек, при миозитах, заболеваниях поверхностных вен, геморрое и перианальных трещинах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования индивидуальный, в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бензокаину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует соблюдать соответствие используемой лекарственной формы показаниям к применению.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с анальгетиками-антипиретиками, ингибиторами холинэстеразы усиливается действие бензокаина.

При одновременном применении с бензокаином уменьшается антибактериальная активность сульфаниламидов.

BENZOYL PEROXIDE (БЕНЗОИЛ ПЕРОКСИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство для наружного применения. Оказывает противомикробное действие. Активен в отношении грамположительных бактерий: Propionibacterium, Staphylococcus epidermidis.

Обладает кератолитическим действием, улучшает оксигенацию тканей, процесс грануляции язв нижних конечностей. Снижает образование жира сальными железами кожи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При наружном применении практически не всасывается. Небольшое количество абсорбируется кожей. Метаболизируется с образованием бензойной кислоты. Выводится почками в виде бензоата.

ПОКАЗАНИЯ

Вульгарные угри (в т.ч. сливные угри – в составе комплексной терапии).

Язвы голеней различного генеза (в т.ч. трофические).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно. Для лечения угревой сыпи наносят в виде 5% геля на пораженные участки кожи 1 раз/сут в течение 2-3 нед., затем переходят на 10% гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений.

При лечении язв голеней применяют 10% гель с наложением окклюзионной повязки 2 раза/сут в течение 2-3 нед. Лосьон применяют для промывания пораженных участков 1-2 раза в сутки до исчезновения симптомов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: гиперемия кожи, аллергические реакции, сухость кожи, местнораздражающее действие.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бензоил пероксиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью следует применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у детей в возрасте до 12 лет.

Следует избегать попадания в глаза и на слизистые оболочки.

BENZYL BENZOATE (БЕНЗИЛБЕНЗОАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противопаразитарное средство для наружного применения. Активен в отношении чесоточных клещей, а также вшей. Под действием бензилбензоата гибель чесоточных клещей наступает через 7-32 мин, вшей – через 2-5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Чесотка; головной и лобковый педикулез.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно. Режим дозирования зависит от показаний и используемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бензилбензоату, беременность, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует соблюдать соответствие используемой лекарственной формы показаниям к применению.

BENZYLPENICILLIN (БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы биосинтетических пенициллинов. Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза клеточной стенки микроорганизмов.

Активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp., Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis; грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis; анаэробных спорообразующих палочек; а также Actinomyces spp., Spirochaetaceae.

К действию бензилпенициллина устойчивы штаммы Staphylococcus spp., продуцирующие пенициллиназу. Разрушается в кислой среде.

Новокаиновая соль бензилпенициллина по сравнению с калиевой и натриевой солями характеризуется большей продолжительностью действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения быстро всасывается из места инъекции. Широко распределяется в тканях и жидкостях организма. Бензилпенициллин хорошо проникает через плацентарный барьер, ГЭБ при воспалении мозговых оболочек.

$T_{1/2}$ – 30 мин. Выводится с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение заболеваний, вызванных чувствительными к бензилпенициллину микроорганизмами: крупозная и очаговая пневмония, эмпиема плевры, сепсис, септицемия, пиемия, острый и подострый септический эндокардит, менингит, острый и хронический остеомиелит, инфекции мочевыводящих и желчных путей, ангина, гнойные инфекции кожи, мягких тканей и слизистых оболочек, рожа, дифтерия, скарлатина, сибирская язва, актиномикоз, лечение гнойно-воспалительных заболеваний в акушерско-гинекологической практике, ЛОР-заболеваний, глазных болезней, гонорея, бленнорея, сифилис.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Вводят в/м, в/в, п/к, эндолюмбально.

При в/м и в/в введении взрослым суточная доза варьирует от 250 000 до 60 млн. ЕД. Суточная доза для детей в возрасте до 1 года составляет 50 000-100 000 ЕД/кг, старше 1 года – 50 000 ЕД/кг; при необходимости суточную дозу можно увеличить до 200 000-300 000 ЕД/кг, по жизненным показаниям – до 500 000 ЕД/кг. Кратность введения 4-6 раз/сут.

Эндолюмбально вводят в зависимости от заболевания и тяжести течения взрослым – 5000-10 000 ЕД, детям – 2000-5000 ЕД. Препарат разводят в стерильной воде для инъекций или в 0.9% растворе натрия хлорида из расчета 1 тыс.ЕД/мл. Перед инъекцией (в зависимости от уровня внутричерепного давления) извлекают 5-10 мл СМЖ и добавляют ее к раствору антибиотика в равном соотношении.

П/к бензилпенициллин применяют для обкалывания инфильтратов (100 000-200 000 ЕД в 1 мл 0.25%-0.5% раствора новокаина).

Бензилпенициллина калиевую соль применяют только в/м и п/к, в тех же дозах что и бензилпенициллина натриевую соль.

Бензилпенициллина новокаиновую соль применяют только в/м. Средняя терапевтическая доза для взрослых: разовая – 300 000 ЕД, суточная – 600 000 ЕД. Детям в возрасте до 1 года – 50 000-100 000 ЕД/кг/сут, старше 1 года – 50 000 ЕД/кг/сут. Кратность введения 3-4 раза/сут.

Длительность лечения бензилпенициллином в зависимости от формы и тяжести течения заболевания может составлять от 7-10 дней до 2 мес и более.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз влагалища, кандидоз полости рта.

Со стороны ЦНС: при применении бензилпенициллина в высоких дозах, особенно при эндолюмбальном введении, возможно развитие нейротоксических реакций: тошнота, рвота, повышение рефлекторной возбудимости, симптомы менингизма, судороги, кома.

Аллергические реакции: повышение температуры тела, крапивница, кожная сыпь, сыпь на слизистых оболочках, боли в суставах, эозинофилия, ангионевротический отек. Описаны случаи анафилактического шока с летальным исходом.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бензилпенициллину и другим препаратам из группы пенициллинов и цефалоспоринов. Эндолюмбальное введение противопоказано пациентам, страдающим эпилепсией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции почек, при сердечной недостаточности, предрасположенности к аллергическим реакциям (особенно при лекарственной аллергии), при повышенной чувствительности к цефалоспоринам (из-за возможности развития перекрестной аллергии).

Если через 3-5 дней после начала применения эффекта не отмечается, следует перейти к применению других антибиотиков или комбинированной терапии.

В связи с возможностью развития грибковой суперинфекции целесообразно при лечении бензилпенициллином назначать противогрибковые препараты.

Необходимо учитывать, что применение бензилпенициллина в субтерапевтических дозах или досрочное прекращение лечения часто приводит к появлению резистентных штаммов возбудителей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пробенецид снижает канальцевую секрецию бензилпенициллина, в результате повышается концентрация последнего в плазме крови, увеличивается период полувыведения.

При одновременном применении с антибиотиками, оказывающими бактериостатическое действие (тетрациклин), уменьшается бактерицидное действие бензилпенициллина.

BETAMETHASONE (БЕТАМЕТАЗОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС. Подавляет функции лейкоцитов и тканевых макрофагов. Ограничивает миграцию лейкоцитов в область воспаления. Нарушает способность макрофагов к фагоцитозу, а также к образованию интерлейкина-1. Способствует стабилизации лизосомальных мембран, снижая тем самым концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров, обусловленную высвобождением гистамина. Подавляет активность фибробластов и образование коллагена.

Ингибирует активность фосфолипазы A_2, что приводит к подавлению синтеза простагландинов и лейкотриенов. Подавляет высвобождение ЦОГ (главным образом ЦОГ-2), что также способствует уменьшению выработки простагландинов.

Уменьшает число циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов вследствие их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань; подавляет образование антител.

Бетаметазон подавляет высвобождение гипофизом АКТГ и β-липотропина, но не снижает уровень циркулирующего β-эндорфина. Угнетает секрецию ТТГ и ФСГ.

При непосредственной аппликации на сосуды оказывает вазоконстрикторный эффект.

Бетаметазон обладает выраженным дозозависимым действием на метаболизм углеводов, белков и жиров. Стимулирует глюконеогенез, способствует захвату аминокислот печенью и почками и повышает активность ферментов глюконеогенеза. В печени бетаметазон усиливает депонирование гликогена, стимулируя активность гликогенсинтетазы и синтез глюкозы из продуктов белкового обмена. Повышение содержания глюкозы в крови активизирует выделение инсулина.

Бетаметазон подавляет захват глюкозы жировыми клетками, что приводит к активации липолиза. Однако вследствие увеличения секреции инсулина происходит стимуляция липогенеза, что способствует накоплению жира.

Задерживает в организме ионы натрия и воду, стимулирует выведение ионов калия, снижает всасывание кальция из ЖКТ, вымывает ионы кальция из костей, повышает выведение кальция почками.

Оказывает катаболическое действие в лимфоидной и соединительной ткани, мышцах, жировой ткани, коже, костной ткани. Остеопороз и синдром Иценко-Кушинга являются главными факторами, ограничивающими длительную терапию ГКС. В результате катаболического действия возможно подавление роста у детей.

В высоких дозах бетаметазон может повышать возбудимость тканей мозга и способствует понижению порога судорожной готовности. Стимулирует избыточную продукцию хлористоводородной кислоты и пепсина в желудке, что приводит к развитию пептической язвы.

При системном применении терапевтическая активность бетаметазона обусловлена противовоспалительным, противоаллергическим, иммунодепрессивным и антипролиферативным действием.

При наружном и местном применении терапевтическая активность бетаметазона обусловлена противовоспалительным, противоаллергическим и антиэкссудативным (благодаря вазоконстрикторному эффекту) действием.

По противовоспалительной активности превышает гидрокортизон в 30 раз, не обладает минералокортикоидной активностью. Наличие в молекуле атома фтора усиливает противовоспалительную активность бетаметазона.

Бетаметазон в форме дипропионата характеризуется продолжительным действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы составляет около 64%, V_d – 84 л. Метаболизируется в печени. Метаболиты выводятся преимущественно почками, незначительная часть – с желчью.

При всасывании через кожу бетаметазон характеризуется сходными фармакокинетическими свойствами, как при наружном, так и при системном применении. Системное всасывание после наружного применения составляет 12-14%.

При местном и наружном применении при интактной коже всасывание может быть незначительным. Наличие воспалительного процесса, а также применение окклюзионной повязки, может увеличивать объем всасывания.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: первичная или вторичная недостаточность функции надпочечников, врожденная гиперплазия надпочечников, острый (негнойный) и подострый тиреоидит, гиперкальциемия вследствие опухолевого заболевания, ревматические заболевания, коллагеновые болезни, аллергические заболевания, симптоматический саркоидоз, синдром Леффлера, бериллиоз, идиопатическая или вторичная тромбоцитопения у взрослых, аутоиммунная гемолитическая анемия, эритробластопения (эритроцитарная анемия), эритроидная гипопластическая анемия, трансфузионные реакции, паллиативная терапия лейкемии и лимфомы у взрослых и острой лейкемии у детей; язвенный колит, паралич Белла.

Для парентерального применения: шок (в т.ч. ожоговый, травматический, операционный, токсический, кардиогенный, гемотрансфузионный, анафилактический); аллергические реакции (острые, тяжелые формы), анафилактоидные реакции; отек мозга (в т.ч. на фоне опухоли мозга или связанный с хирургическим вмешательством, лучевой терапией или травмой головы), повышенное внутричерепное давление; бронхиальная астма (тяжелая форма), астматический статус; системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ревматоидный артрит); острая надпочечниковая недостаточность, профилактика недостаточности коры надпочечников у пациентов, которые получали ГКС в течение длительного времени; тиреотоксический криз; острый гепатит, печеночная кома; отравление прижигающими жидкостям; круп при дифтерии (в комбинации с соответствующей противомикробной терапией).

Для внутрисуставного введения: ревматоидный артрит, остеоартрит, травматический артрит, остеохондрит, острый подагрический артрит. Заболевания мягких тканей (в т.ч. бурсит, фиброзит, тендинит, тендосиновиит, миозит).

Для наружного применения: дерматозы, различные типы экзем (в т.ч. атопическая, детская, нумулярная), узловатая почесуха Гайда, простой дерматит, эксфолиативный дерматит, нейродермит, солнечный дерматит, себорейный дерматит, радиационный дерматит, опрелость, псориаз (за исключением обширного бляшкового псориаза), кожный или аногенитальный (исключая кандидомикозы) зуд, дискоидная красная волчанка, в качестве вспомогательного средства при комплексной терапии генерализованной эритродермии.

Для местного применения: заболевания глаз и уха с выраженным аллергическим или воспалительным компонентом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально.

При приеме внутрь суточная доза для взрослых составляет 0.25-8 мг, для детей – 17-250 мкг/кг. После длительного применения отмену бетаметазона следует производить постепенно, уменьшая дозу на 250 мкг через каждые 2-3 дня.

Для в/в введения (струйно медленно или капельно) разовая доза составляет 4-8 мг, при необходимости возможно увеличение до 20 мг; поддерживающая доза составляет, как правило, 2-4 мг. Разовая доза для в/м введения составляет 4-6 мг.

Для внутрисуставного введения и введения непосредственно в очаг поражения при заболеваниях мягких тканей, в зависимости от величины сустава и размера области поражения, разовая доза составляет 0.4-6 мг.

Субконъюнктивально разовая доза – 2 мг.

При наружном применении наносят тонким слоем на пораженный участок кожи 2-6 раз/сут до клинического улучшения, далее применяют 1-2 раза/сут. При применении бетаметазона у детей, а также у больных с поражениями лица курс лечения не должен превышать 5 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: снижение толерантности к глюкозе, стероидный сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга (в т.ч. лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, аменорея, миастения, стрии), задержка полового развития у детей.

Со стороны обмена веществ: повышенное выведение ионов кальция, гипокальциемия, повышение массы тела, отрицательный азотистый баланс (повышенный распад белков), повышенное потоотделение, задержка жидкости и ионов натрия (периферические отеки), гипернатриемия, гипокалиемический синдром (в т.ч. гипокалиемия, аритмия, миалгия или спазм мышц, необычная слабость и утомляемость).

Со стороны ЦНС: делирий, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, паранойя, повышение внутричерепного давления, нервозность или беспокойство, бессонница, головокружение, вертиго, псевдоопухоль мозжечка, головная боль, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, брадикардия (вплоть до остановки сердца); развитие (у предрасположенных пациентов) или усиление выраженности хронической сердечной недостаточности, изменения на ЭКГ, характерные для гипокалиемии, повышение АД, гиперкоагуляция, тромбозы. У больных с острым и подострым инфарктом миокарда – распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы; при интракраниальном введении – носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, панкреатит, стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит, кровотечения и перфорация ЖКТ, повышение или снижение аппетита, метеоризм, икота. В редких случаях – повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны органов чувств: внезапная потеря зрения (при парентеральном введении в области головы, шеи, носовых раковин, кожи головы возможно отложение кристаллов препарата в сосудах глаза), задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз, трофические изменения роговицы, экзофтальм.

Со стороны костно-мышечной системы: замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), остеопороз (очень редко – патологические переломы костей, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости), разрыв сухожилий мышц, стероидная миопатия, снижение мышечной массы (атрофия); при внутрисуставном введении – усиление боли в суставе.

Дерматологические реакции: замедленное заживление ран, петехии, экхимозы, истончение кожи, гипер- или гипопигментация, стероидные угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Аллергические реакции: генерализованные (кожная сыпь, зуд кожи, анафилактический шок), местные аллергические реакции.

Местные реакции: при парентеральном введении – жжение, онемение, боль, парестезии и инфекции в месте введения, редко – некроз окружающих тканей, образование рубцов в месте инъекции; при в/м введении (особенно в дельтовидную мышцу) – атрофия кожи и подкожной клетчатки.

Прочие: развитие или обострение инфекций (появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация), лейкоцитурия, синдром отмены.

При в/в введении – аритмии, "приливы" крови к лицу, судороги.

При наружном применении: редко – зуд, гиперемия, жжение, сухость, фолликулит, угревая сыпь, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический дерматит, мацерация кожи, вторичная инфекция, атрофия кожи, стрии, потница. При длительном применении или нанесении на обширные участки кожи возможно развитие системных побочных эффектов, характерных для ГКС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для кратковременного применения по жизненным показаниям – повышенная чувствительность к бетаметазону.

Для внутрисуставного введения и введения непосредственно в очаг поражения: предшествующая артропластика, патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов), внутрисуставной перелом кости, инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе и периартикулярные инфекции (в т.ч. в анамнезе), а также общее инфекционное заболевание, выраженный околосуставной остеопороз, отсутствие признаков воспаления в суставе ("сухой" сустав, например при остеоартрозе без синовита), выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз), нестабильность сустава как исход артрита, асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей.

Для наружного применения: розовые угри, угри и обыкновенные (юношеские) угри; первичные вирусные инфекции кожи (в т.ч. ветряная оспа).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно в исключительных случаях по строгим показаниям.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при паразитарных и инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным) – простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый), системный микоз; активный и латентный туберкулез. Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.

С осторожностью применять в течение 8 недель до и 2 недель после вакцинации), при лимфадените после прививки БЦЖ, при иммунодефицитных состояниях (в т.ч. СПИД или ВИЧ-инфицирование).

С осторожностью применять при заболеваниях ЖКТ: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагите, гастрите, острой или латентной пептической язве, недавно созданном анастомозе кишечника, неспецифическом язвенном колите с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулите.

С осторожностью применять при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в т.ч. после недавно перенесенного инфаркта миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого разрыв сердечной мышцы), при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гиперлипидемии), при эндокринных заболеваниях – сахарном диабете (в т.ч. нарушении толерантности к углеводам), тиреотоксикозе, гипотиреозе, болезни Иценко-Кушинга, при тяжелой хронической почечной и/или печеночной недостаточности, нефроуролитиазе, при гипоальбуминемии и состояниях, предрасполагающих к ее возникновению, при системном остеопорозе, миастении, остром психозе, ожирении (III-IV степени), при полиомиелите (за исключением формы бульбарного энцефалита), открыто- и закрытоугольной глаукоме, беременности, в период лактации.

При необходимости внутрисуставного введения с осторожностью применять у пациентов с общим тяжелым состоянием, неэффективности (или кратковременности) действия 2 предыдущих введений (с учетом индивидуальных свойств применявшихся ГКС).

При приеме внутрь необходимо контролировать уровень глюкозы в крови, АД, показатели водно-электролитного баланса. В случае раздражения или появления симптомов повышенной чувствительности к бетаметазону лечение необходимо прекратить и провести соответствующую терапию. При присоединении вторичной инфекции проводят лечение соответствующими противомикробными средствами.

Не показан для лечения болезни гиалиновых мембран новорожденных.

Не следует применять наружно для лечения первичных кожных поражений при грибковой (например, кандидоз, трихофития) и бактериальной (например, импетиго) инфекции, перианального и аногенитального зуда.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с сердечными гликозидами их действие усиливается; с диуретиками – увеличивается выведение калия; с гипогликемическими препаратами, пероральными антикоагулянтами – ослабление их действия; с НПВС – повышается риск возникновения эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ.

BICALUTAMIDE (БИКАЛУТАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиандрогенное нестероидное средство. Связываясь с рецепторами, имеющими сродство к андрогенам, подавляет активность андрогенов, в результате этого наблюдается регрессия опухоли предстательной железы. Не обладает другими видами эндокринной активности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Прием пищи не влияет на биодоступность.

Связывание с белками плазмы составляет 96%. Интенсивно метаболизируется в печени путем окисления и образования глюкуронидных конъюгатов.

Выводится в виде метаболитов с мочой и желчью примерно в равных пропорциях.

Возможна кумуляция бикалутамида в организме.

ПОКАЗАНИЯ

Рак предстательной железы – в составе комбинированной терапии с аналогом ГнРГ или с хирургической кастрацией.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: приливы, болезненность молочных желез и гинекомастия, снижение либидо.

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, повышение уровня трансаминаз, желтуха, холестаз.

Со стороны ЦНС: возможны астения, депрессия.

Дерматологические реакции: алопеция, восстановление роста волос, зуд, сухость кожи.

Прочие: гематурия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Одновременный прием с терфенадином, астемизолом, цизапридом; детский возраст, повышенная чувствительность к бикалутамиду.

Не назначают пациентам женского пола.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не назначают пациентам женского пола.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с умеренно выраженными и тяжелыми нарушениями функции печени, т.к. возможна кумуляция бикалутамида в организме.

В период лечения требуется регулярный контроль функции печени. В случае развития тяжелых изменений необходимо прекратить прием бикалутамида.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении бикалутамида в течение 28 дней на фоне приема мидазолама, AUC мидазолама увеличивалась на 80%.

При одновременном применении бикалутамида с циклоспорином или блокаторами кальциевых каналов возможно потенцирование или развитие нежелательных реакций.

Теоретически возможно повышение концентрации бикалутамида в плазме крови при его одновременном применении с ингибиторами микросомальных ферментов печени, что может сопровождаться увеличением частоты возникновения нежелательных реакций.

Исследования in vitro показали, что бикалутамид может вытеснять антикоагулянт кумаринового ряда варфарин из участков связывания с белками плазмы.

BIFONAZOLE (БИФОНАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковое средство широкого спектра действия, производное имидазола. Механизм действия связывают с нарушением синтеза эргостерина, входящего в состав клеточной мембраны гриба, что приводит к изменению ее структуры и свойств. Активен в отношении дерматофитов, дрожжеподобных (в т.ч. рода Candida), плесневых и других видов грибов (Malassezia furfur). Проявляет активность в отношении Corynebacterium minutissimum.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо проникает в пораженные слои кожи. Абсорбция – 0.6-0.8%, концентрация в плазме крови не определяется. Через 6 ч после применения концентрация в коже достигает или во много раз превосходит минимальную эффективную концентрацию для основных грибов, вызывающих дерматомикозы. Определяется в коже в течение 36-48 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение грибковых заболеваний, вызванных чувствительными к бифоназолу микроорганизмами: микроспория, трихофития гладкой кожи и волосистой части головы, фавус, руброфития, микозы стоп и кистей, онихомикозы, паховая эпидермофития, разноцветный лишай, эритразма, поверхностный кандидомикоз кожи, кандидомикоз ногтевых валиков, ногтей, гениталий; межпальцевая опрелость, гипергидроз стоп.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, зависит от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: редко – небольшое покраснение, раздражение кожи, ощущение жжения и покалывания. При лечении грибковых заболеваний ногтей возможны реакции по краям или на ложе ногтя (раздражение, покраснение, мацерация, шелушение, контактный дерматит).

У предрасположенных пациентов возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бифоназолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение в I триместре беременности возможно только по строгим показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применять у грудных детей следует под контролем врача.

BISMUTH SUBGALLATE (ВИСМУТА СУБГАЛЛАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, содержащее висмут. При наружном и ректальном применении оказывает вяжущее и подсушивающее действие.

При приеме внутрь висмута субгаллата в комбинации с висмута субнитратом формируется защитный слой на поверхности эрозий и язв, что предохраняет их от воздействия соляной кислоты и пепсина.

ПОКАЗАНИЯ

Наружно и ректально: воспалительные заболевания кожи и слизистых оболочек, сопровождающиеся мокнутием (язвы, дерматиты, экзема).

Внутрь в комбинации с висмута субнитратом: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит в фазе обострения, чувство переполнения в эпигастрии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, зависит от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к висмута субгаллату.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Комбинацию висмута субгаллата и висмута субнитрата не следует принимать внутрь одновременно с антацидными средствами.

BISMUTHATE, TRIPOTASSIUM DICITRATO (ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоязвенное средство с бактерицидной активностью в отношении Helicobacter pylori. Обладает также противовоспалительным и вяжущим действием. В кислой среде желудка образует нерастворимые висмута оксихлорид и цитрат, а также образуются хелатные соединения с белковым субстратом в виде защитной пленки на поверхности язв и эрозий. Увеличивая синтез простагландина Е, образование слизи и секрецию гидрокарбоната, стимулирует активность цитопротекторных механизмов, повышает устойчивость слизистой оболочки ЖКТ к воздействию пепсина, хлороводородной (соляной) кислоты, ферментов и солей желчных кислот. Приводит к накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта. Снижает активность пепсина и пепсиногена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Висмута трикалия дицитрат практически не всасывается из ЖКТ. Однако незначительное количество висмута может поступать в системный кровоток. Выводится преимущественно с калом. Незначительное количество висмута, поступившее в плазму, выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения (в т.ч. ассоциированная с Helicobacter pylori); хронический гастрит и гастродуоденит в фазе обострения (в т.ч. ассоциированный с Helicobacter pylori); синдром раздраженного кишечника, протекающий преимущественно с симптомами диареи; функциональная диспепсия, не связанная с органическими заболеваниями ЖКТ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 4 лет – внутрь 2-4 раза/сут за 30 мин до приема пищи. Доза зависит от возраста пациента.

Курс лечения – 4-8 недель. В течение следующих 8 недель не следует принимать препараты, содержащие висмут.

Для *эрадикации* Helicobacter pylori целесообразно применение висмута трикалия дицитрата в комбинации с антибактериальными препаратами, обладающими антихеликобактерной активностью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны транзиторные эффекты – тошнота, рвота, учащение стула, запор.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, зуд.

Со стороны ЦНС: при длительном применении в высоких дозах – энцефалопатия, связанная с накоплением висмута в ЦНС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженное нарушение функции почек, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к висмута трикалия дицитрату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять более 8 недель.

Во время лечения не рекомендуется превышать установленные суточные дозы для взрослых и детей.

По окончании курсового лечения в рекомендуемых дозах концентрация активного вещества в плазме крови не превышает 3-58 мкг/л, а интоксикация наблюдается лишь при концентрации более 100 мкг/л.

На фоне применения возможно окрашивание кала в черный цвет вследствие образования сульфида висмута. Иногда отмечается незначительное потемнение языка.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме других лекарственных средств, а также пищи и жидкости, в частности, антацидов, молока, фруктов и фруктовых соков возможно изменение эффективности висмута трикалия дицитрата.

BLEOMYCIN (БЛЕОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Представляет собой A_2-фракцию, изолированную из культуры Streptomyces verticillus, содержащую собственно противоопухолевый антибиотик. Механизм действия связан со способностью вызывать фрагментацию молекул ДНК. Обладает слабо выраженной миелодепрессивной и иммунодепрессивной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками 1%. Подвергается метаболизму, пути которого точно не установлены.

$T_{1/2}$ при КК более 35 мл/мин составляет 115 мин. Выводится почками, 60-70% преимущественно в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Рак кожи, пищевода, легкого, шейки матки, щитовидной железы, почки; злокачественные опухоли головы и шеи; саркомы мягких тканей, остеогенная саркома; лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, герминогенные опухоли яичка и яичников.

Лечение и профилактика экссудативного плеврита и лечение экссудативного перитонита при злокачественных опухолях (внутриполостное введение).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны дыхательной системы: интерстициальная пневмония, фиброз легочной ткани.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, ангулярный стоматит, нарушения функции печени.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушения функции почек, частое и болезненное мочеиспускание.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.

Со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея.

Аллергические реакции: эритема, крапивница, анафилактоидные реакции.

Дерматологические реакции: очаговые гиперкератозы, гиперпигментация, дерматиты, деформация ногтей, алопеция.

Прочие: повышение температуры, лейкопения; редко – токсическое действие на сосуды (в т.ч. церебральный артериит, инсульт, инфаркт миокарда).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции дыхания, фиброз легочной ткани, выраженные нарушения функции почек (КК менее 35 мл/мин) и/или печени, заболевания сердечно-сосудистой системы тяжелого течения, беременность, повышенная чувствительность к блеомицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Блеомицин противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Женщины детородного возраста, получающие терапию блеомицином, должны применять надежные методы контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие блеомицина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями легких (в т.ч. в анамнезе), с нарушениями функции почек, с ИБС, пороками сердца, у лиц пожилого возраста, а также у пациентов, получавших или получающих лучевую терапию.

С осторожностью применяют у больных с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом и острыми инфекционными заболеваниями.

В процессе лечения необходимы систематический контроль функции органов дыхания, рентгенологическое исследование грудной клетки, контроль функции почек, печени. При появлении кашля или диспноэ лечение следует прекратить и назначить ГКС и антибиотики.

Безопасность применения в педиатрической практике не установлена.

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное и мутагенное действие блеомицина. В связи с этим при применении блеомицина для лечения других заболеваний (грибовидный микоз, простые бородавки) необходима чрезвычайная осторожность.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Блеомицин повышает риск пневмотоксического действия у пациентов, получающих кислород (например, как часть общей анестезии).

При одновременном применении с препаратами, оказывающими миелотоксическое и пневмотоксическое действие возможно повышение риска развития побочных эффектов.

Возможно замедление клиренса блеомицина и усиление его токсического действия даже при применении в низких дозах вследствие нефротоксического действия цисплатина.

BORTEZOMIB (БОРТЕЗОМИБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Высокоселективный обратимый ингибитор активности протеасомы 26S, представляет собой модифицированную борную кислоту.

Протеасома 26S присутствует в ядре и цитозоле всех эукариотических клеток и является ключевым компонентом, катализирующим расщепление основных белков, участвующих в управлении жизненным циклом клеток. Бортезомиб ингибирует химотрипсиноподобное действие протеасомы, вызывает торможение протеолиза и приводит к апоптозу.

Миеломные клетки почти в 1000 раз более восприимчивы к апоптозу, вызванному бортезомибом, чем нормальные клетки плазмы.

Основным фактором, объясняющим способность ингибитора протеасомы бортезомиба уничтожать клетки миеломы, является его способность блокировать активацию NF-kB. В нормальных клетках NF-kB (который существует как димер p50-p65) связан с ингибирующим белком LkB, который удерживает его в неактивной форме в цитозоли. Некоторые опухоли содержат активированные формы NF-kB, и протеасома играет важную роль в этом активировании, т. к. она катализирует протеолитическую генерацию подгруппы NF-kB p50 из неактивного предшественника p150 и разрушение ингибирующего белка LkB. Активированный NF-kB, проникая в ядро, помогает клетке выжить и пролиферировать. Ингибируя протеасому и, следовательно, тормозя активацию NF-kB, бортезомиб способствует уменьшению количества антиапоптозных факторов, воспалительных молекул, молекул клеточной адгезии (которые позволяют соединительным клеткам прикрепляться к клеткам костного мозга) и цитокинов (которые стимулируют рост клеток миеломы).

Бортезомиб вызывает замедление роста человеческих опухолей на многих экспериментальных моделях, включая множественную миелому.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократного в/в введения концентрация бортезомиба в плазме крови снижается двухфазно, AUC характеризуется быстрой начальной фазой распределения и более длительной конечной фазой выведения.

$T_{1/2}$ бортезомиба в начальной фазе распределения колеблется от 5 до 15 ч.

Биодоступность бортезомиба имеет дозозависимый характер в диапазоне доз от 1.45 до 2 мг/м^2, а в диапазоне доз 1-1.3 мг/м^2 увеличивается пропорционально дозе.

После многократного введения бортезомиба наблюдается снижение его клиренса, что приводит к соответствующему увеличению $T_{1/2}$ в фазе выведения и AUC_{0-24}. Повторные введения не влияют на кинетику начального распределения бортезомиба, и величины C_{max} и $T_{1/2}$ в этой фазе не изменяются. После введения третьей дозы в первом цикле лечения средний срок выведения бортезомиба в конечной фазе увеличивается с 5.45 до 19.7 ч, а AUC_{0-24} – с 30.1 до 54 ч/нг/мл.

При концентрациях бортезомиба 0.01-1 мкг/мл связывание с белками плазмы крови составляет 82.9%. Доля бортезомиба, связавшегося с белками плазмы крови, не зависит от его концентрации.

Метаболизм бортезомиба осуществляется в основном при участии изоферментов CYP3A4 и CYP2C19. Лишь небольшое количество интактного вещества выводится с мочой, в желчи и кале неизмененный бортезомиб не обнаруживается.

ПОКАЗАНИЯ

Множественная миелома.

Мантийноклеточная лимфома у больных, ранее получивших, по крайней мере, 1 линию терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая начальная доза составляет 1.3 мг/м^2 2 раза/нед. в течение 2 недель (дни 1, 4, 8 и 11), с последующим 10-дневным перерывом (дни 12 – 21). Цикл лечения составляет 21 день. Между введением последовательных доз должно пройти не менее 72 ч. Количество циклов лечения зависит от клинического ответа и степени тяжести симптомов токсичности.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: >10% – тромбоцитопения, анемия, нейтропения; 0.1-1% – фебрильная нейтропения.

Со стороны пищеварительной системы: >10% – тошнота, рвота, диарея, запор; 1-10% – снижение аппетита, боль в животе, непроходимость кишечника, паралитический илеус, ишемический колит, острый панкреатит, гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: 1-10% – ортостатическая гипотензия, снижение АД; 0.1-1% – застойная сердечная недостаточность, полная AV-блокада, тампонада сердца.

Со стороны дыхательной системы: 1-10% – одышка, кашель.

Со стороны нервной системы: >10% – периферическая невропатия, головная боль, головокружение; 1-10% – парестезия, гипестезия, кратковременная потеря сознания; 0.1-1% – энцефалопатия, судороги, нарушение функций вегетативной нервной системы.

Со стороны органов чувств: >10% – извращение вкуса; 1-10% – снижение четкости зрения; 0.01-0.1% – двусторонняя глухота.

Со стороны обмена веществ: 1-10% – обезвоживание, снижение содержания натрия в сыворотке крови.

Дерматологические реакции: 1-10% – кожный зуд.

Прочие:>10% – миалгия, слабость, повышение температуры тела, повышенная утомляемость; 1-10% – инфекции, вызванные Varicella zoster, синдром лизиса опухоли, озноб, артралгия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации (грудное вскармливание), детский возраст, повышенная чувствительность к бортезомибу, бору.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при тяжелых нарушениях функций печени и почек, при указаниях в анамнезе на обмороки, диабетическую невропатию, у пациентов, получающих гипотензивные препараты, а также при обезвоживании на фоне диареи или рвоты.

При развитии ортостатической гипотензии рекомендуется гидратация, введение ГКС и/или симпатомиметиков; при необходимости следует уменьшить дозу антигипертензивных препаратов.

Требуется особая осторожность при назначении препарата пациентам с наличием факторов риска развития судорог.

До начала и во время каждого цикла терапии необходимо проводить полный анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и содержания тромбоцитов.

При снижении количества тромбоцитов <25 000/мкл терапию следует приостановить. При восстановлении количества тромбоцитов лечение следует продолжить в уменьшенных дозах при тщательном сопоставлении возможной пользы и риска лечения. Для лечения гематологической токсичности можно применять колониестимулирующие факторы, переливание тромбоцитарной и эритроцитарной массы.

С целью предотвращения тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных препаратов. При возникновении диареи назначают антидиарейные препараты. Для предотвращения или лечения обезвоживания больным необходимо проводить регидратационную терапию и поддерживать водно-электролитный баланс.

В связи с возможным развитием непроходимости кишечника за больными с запорами следует проводить динамическое наблюдение.

При возникновении невропатии проводят поддерживающую терапию. Обычно частота развития периферической невропатии достигает максимума на 5 цикле лечения. При появлении новых или усилении имеющихся симптомов периферической невропатии может потребоваться снижение дозы и изменение режима введения бортезомиба.

К развитию симптомов сердечной недостаточности может предрасполагать задержка жидкости.

В связи с возможным развитием гиперурикемии, связанной с синдромом лизиса опухоли, пациентам во время терапии рекомендуется определять уровень мочевой кислоты и креатинина в сыворотке крови. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости – аллопуринол и подщелачивание мочи.

При терапии бортезомибом больных с амилоидозом следует проявлять осторожность, т.к. неизвестно влияние угнетения активности протеасом при заболеваниях, сопровождающихся увеличением содержания белка.

При применении у пациентов, получающих пероральные гипогликемические препараты, следует тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и, при необходимости, провести коррекцию дозы гипогликемических препаратов.

При работе с бортезомибом следует соблюдать общепринятые правила обращения с цитотоксическими препаратами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

У больных сахарным диабетом, получавших пероральные гипогликемические препараты, зарегистрированы случаи гипогликемии и гипергликемии.

Несмотря на то, что данные по взаимодействию бортезомиба с лекарственными средствами отсутствуют, пациентам требуется тщательное наблюдение при одновременном применении с активными ингибиторами CYP3A4 (кетоконазолом, ритонавиром) и CYP2C19 (флуоксетином) или индукторами CYP3A4 (рифапицином). С осторожностью применять одновременно с субстратами изоферментов CYP3A4 и CYP2C19.

BROMHEXINE (БРОМГЕКСИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Муколитическое средство с отхаркивающим действием. Снижает вязкость бронхиального секрета за счет деполяризации содержащихся в нем кислых полисахаридов и стимуляции секреторных клеток слизистой оболочки бронхов, вырабатывающих секрет, содержащий нейтральные полисахариды. Полагают, что бромгексин способствует образованию сурфактанта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Бромгексин быстро всасывается из ЖКТ и подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень. Биодоступность составляет около 20%. У здоровых пациентов C_{max} в плазме определяется через 1 ч.

Широко распределяется в тканях организма. Около 85-90% выводится с мочой главным образом в форме метаболитов. Метаболитом бромгексина является амброксол.

Связывание бромгексина с белками плазмы высокое. $T_{1/2}$ в терминальной фазе составляет около 12 ч.

Бромгексин проникает через ГЭБ. В небольших количествах проникает через плацентарный барьер.

Только небольшие количества выводятся с мочой с $T_{1/2}$ 6.5 ч.

Клиренс бромгексина или его метаболитов может уменьшаться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

ПОКАЗАНИЯ

Заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся образованием трудноотделяемого вязкого секрета: трахеобронхит, хронический бронхит с бронхообструктивным компонентом, бронхиальная астма, муковисцидоз, хроническая пневмония.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым и детям старше 10 лет – по 8 мг 3-4 раза/сут. Детям в возрасте до 2 лет – по 2 мг 3 раза/сут; в возрасте от 2 до 6 лет – по 4 мг 3 раза/сут; в возрасте от 6 до 10 лет – по 6-8 мг 3 раза/сут. При необходимости доза может быть увеличена взрослым до 16 мг 4 раза/сут, детям – до 16 мг 2 раза/сут.

В виде ингаляций взрослым – по 8 мг, детям старше 10 лет – по 4 мг, в возрасте 6-10 лет – по 2 мг. В возрасте до 6 лет – применяют в дозах до 2 мг. Ингаляции проводят 2 раза/сут.

Терапевтическое действие может проявиться на 4-6 день лечения.

Парентеральное введение рекомендуется для лечения в тяжелых случаях, а также в послеоперационном периоде для предупреждения скопления густой мокроты в бронхах. Вводят по 2 мг п/к, в/м или в/в 2-3 раза/сут медленно в течение 2-3 мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диспептические явления, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.

Дерматологические реакции: повышенное потоотделение, кожная сыпь.

Со стороны дыхательной системы: кашель, бронхоспазм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бромгексину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и лактации бромгексин применяют в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При язвенной болезни желудка, а также при указаниях на желудочное кровотечение в анамнезе бромгексин следует применять под контролем врача.

С осторожностью применять у пациентов, страдающих бронхиальной астмой.

Бромгексин не применяют одновременно с лекарственными средствами, содержащими кодеин, т.к. это затрудняет откашливание разжиженной мокроты.

Применяют в составе комбинированных препаратов растительного происхождения с эфирными маслами (в т.ч. с маслом эвкалипта, маслом аниса, маслом мяты перечной, ментолом).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бромгексин несовместим со щелочными растворами.

BROMOCRIPTINE (БРОМОКРИПТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор центральных и периферических допаминовых D_2-рецепторов, производное алкалоида спорыньи. Уменьшает секрецию пролактина, а также повышенную секрецию СТГ, не влияя на нормальные уровни других гормонов гипофиза. Подавляет физиологическую лактацию, способствует нормализации менструальной функции, уменьшает размеры и число кист в молочной железе (за счет устранения дисбаланса между прогестероном и эстрогенами). В дозах более высоких, чем требуются для подавления секреции пролактина, бромокриптин вызывает выраженную стимуляцию допаминовых рецепторов, в частности в области полосатого тела, черного ядра мозга, гипоталамуса и мезолимбической системы. Оказывает противопаркинсоническое действие, подавляет секрецию СТГ и АКТГ.

После приема разовой дозы снижение уровня пролактина в крови наступает через 2 ч, максимальный эффект – через 8 ч; противопаркинсонический эффект развивается через 30-90 мин, максимальный эффект – через 2 ч; снижение уровня СТГ происходит через 1-2 ч, максимальный эффект – через 4-8 недель терапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция бромокриптина из ЖКТ составляет 28%. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Биодоступность – 6%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови – 1-3 ч. $T_{1/2}$ двухфазный: 4-4.5 ч в α-фазе, 1 ч – в терминальной фазе.

Связывание с альбуминами плазмы – 90-96%.

Выводится преимущественно с калом – 85.6% и в незначительной степени с мочой – 2.5-5.5%.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения менструального цикла, женское бесплодие: пролактинзависимые заболевания и состояния, сопровождающиеся или не сопровождающиеся гиперпролактинемией (аменорея, сопровождающаяся и не сопровождающаяся галакторееей; олигоменорея; недостаточность лютеиновой фазы; вторичная гиперпролактинемия, индуцированная лекарственными средствами); пролактиннезависимое женское бесплодие (синдром поликистоза яичников; ановуляторные циклы – в качестве дополнительной терапии к антиэстрогенам).

Предменструальный синдром: болезненность молочных желез; отеки, связанные с фазой цикла; метеоризм; нарушения настроения.

Гиперпролактинемия у мужчин: пролактинзависимый гипогонадизм (олигосперимия, потеря либидо, импотенция).

Пролактиномы: консервативное лечение пролактинсекретирующих микро- и макроаденом гипофиза; в предоперационном периоде для уменьшения размера опухоли и облегчения ее удаления; послеоперационное лечение, если уровень пролактина остается повышенным.

Подавление лактации: предотвращение или прекращение послеродовой лактации по медицинским показаниям – предотвращение лактации после аборта; послеродовое нагрубание молочных желез; начинающийся послеродовый мастит.

Доброкачественные заболевания молочных желез: масталгия в изолированном виде или в сочетании с предменструальным синдромом или доброкачественными узловыми или кистозными изменениями); доброкачественные узловые и/или кистозные изменения, особенно фиброзно-кистозная мастопатия.

Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма, в т.ч. после энцефалита (в виде монотерапии или в комбинации с другими противопаркинсоническими средствами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Внутрь – в дозе 1.25-2.5 мг 2-3 раза/сут. При мужском гипогонадизме, пролактиноме, доброкачественных заболеваниях молочных желез, акромегалии дозу постепенно повышают до 5-20 мг/сут; при паркинсонизме – до 10-40 мг/сут. Если во время подбора дозы развиваются побочные реакции, суточную дозу следует уменьшить и поддерживать на таком уровне в течение недели; при исчезновении побочных явлений дозу можно вновь увеличить.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту, запор, диарея, нарушения функции печени.

Со стороны ЦНС: головокружение (обычно возникают на первой неделе лечения), головная боль, сонливость, психомоторное возбуждение, дискинезия, снижение остроты зрения, галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, аритмия; в отдельных случаях, при длительном применении – синдром Рейно (особенно у предрасположенных пациентов).

Аллергические реакции: кожная сыпь.

Прочие: заложенность носа, судороги в икроножных мышцах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эссенциальный и семейный тремор, хорея Гентингтона, тяжелые формы сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, эндогенные психозы, артериальная гипертензия в послеродовом периоде, токсикоз беременности, повышенная чувствительность к алкалоидам спорыньи.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При наступлении беременности бромокриптин рекомендуется отменить как можно раньше после зачатия, за исключением тех случаев, когда имеются медицинские показания для продолжения терапии.

Возможно применение в период лактации по показаниям. Следует иметь в виду, что бромокриптин выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при паркинсонизме с признаками деменции, при одновременном проведении антигипертензивной терапии, у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, указаниями в анамнезе на кровотечение из ЖКТ.

Поскольку в первые дни лечения возможны гипотензивные реакции, состояние беспокойства, необходим регулярный контроль АД и состояния пациента.

Большинство побочных эффектов бромокриптина обычно уменьшается или исчезает при снижении дозы. В начале лечения рекомендуется назначить противорвотное средство за 1 ч до приема бромокриптина.

Женщинам с регулярным менструальным циклом, получающим бромокриптин длительно, показано регулярное (1 раз в год) гинекологическое обследование, желательно с цитологическим исследованием тканей шейки матки и эндометрия. После наступления менопаузы такое обследование проводят ежемесячно в течение полугода.

При аденоме гипофиза, которая сопровождается значительным увеличением размеров турецкого седла и нарушением полей зрения, бромокриптин назначают только в тех случаях, когда хирургическое лечение и лучевая терапия оказались неэффективными.

Лечение бромокриптином может восстанавливать нормальную репродуктивную функцию. Для предотвращения нежелательной беременности следует использовать надежные противозачаточные средства (за исключением гормональных контрацептивов).

При назначении бромокриптина по поводу мастопатии следует исключить наличие злокачественной опухоли.

При болезни Паркинсона и синдроме паркинсонизма комбинированное применение бромокриптина и леводопы приводит к повышению клинического эффекта, что позволяет уменьшить дозу леводопы вплоть до полной отмены. Это является особенно важным для больных, у которых на фоне лечения леводопой развиваются моторные нарушения, а также отсутствует стабильный терапевтический эффект.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с бромокриптином уменьшается эффективность антипсихотических средств антагонистов допаминовых рецепторов.

При одновременном применении с производными бутирофенона, фенотиазина возможно уменьшение эффектов бромокриптина.

У пациентов, одновременно получающих бромокриптин и симпатомиметики, наблюдались случаи развития сильной головной боли, артериальной гипертензии, судорог, нарушений функции сердца, психоза.

При одновременном применении с домперидоном возможно уменьшение эффекта бромокриптина при его назначении с целью уменьшения уровня пролактина.

При одновременном применении с леводопой усиливается противопаркинсоническое действие; с антигипертензивными препаратами – усиливается гипотензивное действие.

При одновременном применении с эритромицином, джозамицином, другими макролидными антибиотиками, октреотидом возможно повышение концентрации бромокриптина в плазме крови; с этанолом – возможно усиление побочных эффектов бромокриптина.

Бромокриптин снижает эффективность пероральных контрацептивов.

BUFEXAMAC (БУФЕКСАМАК)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, производное акрилуксусной кислоты. Механизм действия связан с ингибированием синтеза простагландинов. При наружном и ректальном применении оказывает выраженное противовоспалительное действие.

ПОКАЗАНИЯ

Для наружного применения: нейродермит и хроническая экзема (в фазе ремиссии).

Для ректального применения (в составе комбинированных препаратов): геморрой 1 и 2 степени, трещины заднего прохода, острая и хроническая анальная экзема, воспалительные процессы в области прямой кишки (в т.ч. проктит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: покраснение, жжение, зуд; реже – сухость кожных покровов, шелушение, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация, повышенная чувствительность к буфексамаку.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Буфексамак противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В острой стадии заболевания перед применением буфексамака рекомендуется провести терапию ГКС.

BUPIVACAINE (БУПИВАКАИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местный анестетик амидного типа. Анестезирующий эффект наступает быстро (в течение 5-10 мин). Механизм действия обусловлен стабилизацией мембран нейронов и предотвращением возникновения и проведения нервного импульса. Анальгетическое действие продолжается и после прекращения анестезии, что уменьшает потребность в послеоперационном обезболивании. При спинномозговой анестезии бупивакаин вызывает умеренное расслабление мышц нижних конечностей длительностью 2-2.5 ч. При межреберной блокаде действие бупивакаина продолжается 7-14 ч; при эпидуральной блокаде – 3-4 ч; при блокаде мышц живота – 45-60 мин. В состав некоторых лекарственных форм бупивакаина входит эпинефрин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы составляет 95%. Метаболизируется в печени.

$T_{1/2}$ у взрослых составляет 1.5-5.5 ч, у новорожденных – около 8 ч.

Выводится с мочой главным образом в виде метаболитов и 5-6% – в неизмененном виде.

Бупивакаин проникает в спинномозговую жидкость.

ПОКАЗАНИЯ

Спинномозговая анестезия в хирургии (для оперативных вмешательств в урологии или нижнеторакальной хирургии длительностью до 3-5 ч; в абдоминальной хирургии – длительностью 45-60 мин). Блокады тройничного нерва, крестцового, плечевого сплетений, срамного нерва, межреберная, каудальная анестезия и эпидуральная анестезия при кесаревом сечении. Анестезия при вправлении вывихов суставов верхних и нижних конечностей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза зависит от вида обезболивания. Для обезболивания в хирургии (диагностические и лечебные манипуляции) применяют 2.5-100 мг. Для проведения блокады тройничного нерва – 2.5-12.5 мг; звездчатого узла – 25-50 мг; крестцового, плечевого сплетения – 75-150 мг; межреберной блокады – 10-25 мг; блокады периферических нервов – 25-150 мг. Для проведения длительной эпидуральной спинномозговой анестезии начальная доза – 50 мг, поддерживающая – 15-25-40 мг каждые 4-6 ч. При проведении эпидуральной и каудальной анестезии в акушерской практике доза составляет 15-50 мг. Эпидуральная анестезия при кесаревом сечении – 75-150 мг. При блокаде срамного нерва – 12.5-25 мг с каждой стороны.

Максимальная доза составляет 2 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: онемение языка, головокружение, нечеткость зрения, мышечный тремор, сонливость, судороги, потеря сознания. В области анестезии возможны парестезии, ослабление тонуса сфинктеров.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: уменьшение сердечного выброса, блокады сердца, артериальная гипотензия, брадикардия, желудочковые аритмии, остановка сердца.

Со стороны дыхательной системы: апноэ.

Аллергические реакции: кожные проявления, в тяжелых случаях – анафилактический шок.

Побочные эффекты наблюдаются редко, вероятность их развития повышается при применении неадекватной дозы и нарушении техники введения бупивакаина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Менингит, опухоли, полиомиелит, внутричерепное кровотечение, остеохондроз, спондилиты, туберкулез, метастатические поражения позвоночника, пернициозная анемия с неврологической симптоматикой, сердечная недостаточность в фазе декомпенсации, массивный плевральный выпот, значительно повышенное внутрибрюшное давление, выраженный асцит, опухоли брюшной полости, выраженная артериальная гипотензия (кардиогенный или гиповолемический шок), септицемия, нарушение свертывания крови или терапия антикоагулянтами, в/в регионарная анестезия по Биеру, парацервикальная блокада в акушерстве, в форме 0.75% раствора для эпидуральной блокады в акушерстве, гнойничковые поражения кожи в месте инъекции, повышенная чувствительность к местноанестезирующим средствам амидного типа.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации возможно в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Проникает через плацентарный барьер, но соотношение концентраций в крови плода и матери очень низкое.

Выделяется с грудным молоком в незначительных количествах. Считается, что риск неблагоприятного воздействия на грудного ребенка практически отсутствует.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Спинальную анестезию следует проводить только под наблюдением опытного анестезиолога.

При проведении спинальной анестезии у пациентов с гиповолемией повышен риск развития внезапной и тяжелой артериальной гипотензии.

С осторожностью применяют у пациентов, которые получают антиаритмические препараты с местноанестезирующей активностью.

Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы бупивакаина показаниям к применению.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антиаритмическими препаратами, обладающими местноанестезирующей активностью, повышается риск аддитивного токсического действия.

При одновременном применении с барбитуратами возможно уменьшение концентрации бупивакаина в крови.

BUPRENORPHINE (БУПРЕНОРФИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Опиоидный анальгетик, частичный агонист мю-рецепторов с некоторой антагонистической активностью в отношении каппа-рецепторов. По эффективности несколько уступает морфину. Продолжительность действия больше, чем у морфина – около 6 ч, что обусловлено, по-видимому, более прочным связыванием с рецепторами. Угнетает дыхательный центр в меньшей степени, чем морфин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь подвергается эффекту "первого прохождения" через печень.

После в/м введения C_{max} в плазме достигается в течение короткого времени.

После сублингвального применения всасывается трансбуккально, C_{max} достигается через 90 мин.

Связывание с белками плазмы составляет 96%. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Бупренорфин метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ в начальной фазе составляет 1.2-7.2 ч, в конечной фазе – 20-25 ч. Выводится через кишечник преимущественно в неизмененном виде, почками – в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Умеренный и выраженный болевой синдром различного генеза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/м или в/в медленно по 300 мкг с интервалом 6-8 ч. Сублингвально – по 200 мкг с интервалом 6-8 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту.

Со стороны ЦНС: головная боль, депрессия, заторможенность, угнетение дыхательного центра, замедление скорости психических и двигательных реакций.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД.

Прочие: одышка, повышенное потоотделение, кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Угнетение дыхательного центра, беременность, лактация, детский возраст до 12 лет, повышенная чувствительность к бупренорфину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при нарушении функции дыхания, при печеночной и/или почечной недостаточности, микседеме, гипотиреозе, надпочечниковой недостаточности, угнетении ЦНС, черепно-мозговой травме, токсическом психозе, гипертрофии предстательной железы, стриктуре уретры, алкоголизме, на фоне действия ингибиторов МАО, а также средств, угнетающих ЦНС, у лиц пожилого возраста.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время применения бупренорфина не рекомендуется заниматься деятельностью, требующей высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Бупренорфин потенцирует действие опиоидных анальгетиков, фенотиазинов, анксиолитиков, седативных, снотворных, средств для наркоза, этанола, ингибиторов МАО.

BUSERELIN (БУСЕРЕЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог природного ГнРГ. Бусерелин конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. Применение в терапевтических дозах в течение 12-14 дней приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза, ингибируя, таким образом, выделение ЛГ и ФСГ. В результате происходит подавление синтеза половых гормонов, что проявляется снижением концентрации эстрадиола в плазме крови до постклимактерических значений у женщин и снижением содержания тестостерона до посткастрационного уровня у мужчин.

Концентрация тестостерона при непрерывном применении бусерелина в течение 14-21 дней уменьшается до уровня, характерного для состояния орхиэктомии, т.е. вызывает фармакологическую кастрацию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После п/к введения бусерелин полностью абсорбируется из ЖКТ, в плазме наблюдается через 1 ч после введения. Кумулирует в печени, почках, а также в передней доле гипофиза. Метаболизируется тканевыми пептидазами. Выводится с мочой и с желчью в неизмененном виде и в виде метаболитов. $T_{1/2}$ составляет около 80 мин.

ПОКАЗАНИЯ

Гормонозависимый рак предстательной железы, рак молочной железы, эндометриоз (пред- и послеоперационный периоды), миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, лечение бесплодия (при проведении программы экстракорпорального оплодотворения).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: крапивница, гиперемия кожи; у женщин – частая смена настроения, нарушения сна, депрессия, головная боль, приливы, повышенное потоотделение, сухость влагалища, снижение либидо, боли внизу живота, деминерализация костей; у мужчин – гинекомастия.

Редко: ангионевротический отек; у женщин – менструальноподобное кровотечение; у мужчин – оссалгия, задержка мочеиспускания, отеки почечного генеза, мышечная слабость в нижних конечностях, лимфостаз.

В единичных случаях: причинно-следственная связь не установлена – тромбозы, диспептические симптомы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации, повышенная чувствительность к бусерелину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенткам с депрессией в период лечения требуется особый контроль врача. В начале лечения возможно развитие кисты яичника.

У мужчин с целью профилактики побочных эффектов бусерелина необходимо применение антиандрогенов по соответствующей схеме.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью следует применять бусерелин у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

BUSULFAN (БУСУЛЬФАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство алкилирующего действия. Оказывает цитостатическое действие на миелоидные клетки. В относительно низких дозах избирательно угнетает гранулоцитопоэз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь полностью всасывается из ЖКТ. Быстро метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет около 2.5 ч. Выводится почками, практически полностью в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Хронический миелолейкоз, эритремия, истинная полицитемия. Бусульфан применяют при некоторых случаях эссенциальной тромбоцитемии и миелофиброза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: миелодепрессия (тромбоцитопения, лейкопения, реже – анемия); в отдельных случаях – необратимая аплазия костного мозга.

Со стороны дыхательной системы: в отдельных случаях – интерстициальный фиброз легких.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, стоматит, потеря аппетита; в отдельных случаях (при длительном применении в составе комбинированной терапии) – гепатотоксическое действие, развитие варикозного расширения вен пищевода, тромбоз печеночных вен.

Со стороны репродуктивной системы: угнетение функции яичников и аменорея (у больных в период перед менопаузой); в отдельных случаях – азооспермия и атрофия яичек у мужчин.

Со стороны мочевыделительной системы: нефропатия, обусловленная гиперурикемией.

Прочие: в отдельных случаях – возникновение хромосомных аберраций, тампонады сердца у пациентов с талассемией, катаракта (при длительном применении); очень редко – слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Угнетение функции костного мозга, беременность, повышенная чувствительность к бусульфану.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Бусульфан противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста в период приема бусульфана должны использовать надежные методы контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применение у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом, другими острыми инфекционными заболеваниями, подагрой или нефролитиазом (в т.ч. в анамнезе).

С осторожностью применяют при указаниях в анамнезе на судорожные припадки, черепно-мозговую травму; на фоне лечения препаратами, которые повышают риск развития судорог; у пациентов, ранее получавших цитотоксические противоопухолевые средства или лучевую терапию.

На фоне приема бусульфана не следует проводить вакцинацию пациентов и членов их семьи.

Тщательный контроль картины периферической крови следует проводить 1 раз в неделю в период индукции ремиссии и не реже 1 раза в 4 недели – при поддерживающей терапии. Применение бусульфана следует прекращать в случаях снижения числа лейкоцитов до 2000-2500/мкл или снижения числа тромбоцитов до 100 000/мкл.

На фоне применения бусульфана следует периодически проводить контроль активности печеночных трансаминаз и ЩФ, а также уровня билирубина в плазме крови.

У больных с гиперурикемией и/или гиперурикозурией требуется коррекция этих нарушений перед началом лечения бусульфаном.

У детей бусульфан применяют в очень редких случаях по строгим показаниям.

В экспериментальных исследованиях установлено канцерогенное и мутагенное действие бусульфана.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с другими препаратами, обладающими миелодепрессивными свойствами, возможно усиление токсического действия бусульфана на кроветворение.

При одновременном применении урикозурических противоподагрических средств возможно увеличение риска развития нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты, поэтому предпочтительным препаратом для предотвращения или устранения гиперурикемии, связанной с терапией бусульфаном, является аллопуринол.

При длительном (более 6 мес) совместном применении бусульфана с тиогуанином описаны случаи развития варикозного расширения вен пищевода в сочетании с изменениями лабораторных показателей функции печени.

BUTAMIRATE (БУТАМИРАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противокашлевое средство центрального действия. Не оказывает выраженного влияния на дыхательный центр. Обладает также умеренным бронхорасширяющим, отхаркивающим и противовоспалительным действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Обладает высокой абсорбцией. C_{max} после приема внутрь 150 мг бутамирата в форме сиропа достигается через 1.5 ч и составляет 6.4 мкг/мл, а при приеме 50 мг в форме таблетки депо, соответственно, 9 ч и 1.4 мкг/мл.

$T_{1/2}$ для сиропа – 6 ч, для таблеток депо – 13 ч.

Не кумулирует. Выводится почками в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Сильный кашель различной этиологии, в т.ч. в предоперационном и послеоперационном периоде, при коклюше.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым внутрь – по 5 мг 3-4 раза/сут. Разовая доза при в/в введении – 10-20 мг. Суточная доза при в/м введении – до 50 мг.

Доза для детей зависит от возраста.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: экзантема, тошнота, диарея, головокружение, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к бутамирату, I триместр беременности, период лактации (грудного вскармливания), детский возраст до 2 мес (для капель), до 3 лет (для сиропа), до 12 лет (для таблеток депо).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Бутамират противопоказан к применению в I триместре беременности и в период лактации (грудного вскармливания). Во II и III триместрах беременности бутамират применяют с осторожностью, только в тех случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск для плода.

BUTORPHANOL (БУТОРФАНОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Опиоидный анальгетик из группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов, производное фенантрена. Является агонистом опиоидных рецепторов класса каппа- и смешанным антагонистом мю-опиоидных рецепторов.

Оказывает противокашлевое и седативное действие, стимулирует рвотный центр, вызывает сужение зрачков, оказывает влияние на гемодинамику (повышает системное АД, давление в легочной артерии, конечно-диастолическое давление в левом желудочке и ОПСС).

Анальгезирующее действие наступает через несколько мин после в/в введения, через 10-15 мин после в/м введения. Максимальный эффект развивается через 30-60 мин. Продолжительность действия составляет 3-4 ч. По интенсивности и продолжительности анальгетического действия близок к морфину. По сравнению с морфином в меньшей степени угнетает дыхание, обладает более низким наркогенным потенциалом.

При интраназальном применении анальгетическое действие развивается в течение 1-2 ч, продолжительность действия – 4-5 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения буторфанол хорошо абсорбируется из места инъекции. C_{max} в плазме крови достигается через 0.5-1 ч после в/м или интраназального введения. Связывание с белками плазмы составляет около 80%. $T_{1/2}$ – около 3 ч. Интенсивно метаболизируется в печени путем гидроксилирования, N-деалкилирования и конъюгации. Выводится главным образом с мочой, 5% – в неизмененном виде, остальная часть – в виде метаболитов; 11-14% выводится с желчью. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

Умеренный и выраженный болевой синдром различной этиологии (в т.ч. послеоперационные боли, во время родов), премедикация при общей анестезии, в качестве компонента внутривенного наркоза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный в зависимости от показаний и клинической ситуации.

При в/м введении разовая доза составляет 2 мг, при необходимости – до 4 мг.

При в/в введении разовая доза составляет 1-2 мг.

Интраназально разовая доза – 1-2 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: сонливость, головокружение, спутанность сознания; редко – головные боли, чувство тревоги, эйфория, нервозность, парестезии; в единичных случаях – возбуждение, дисфория, галлюцинации, необычные сновидения; при интраназальном применении возможна бессонница.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту; редко – боли в эпигастрии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – увеличение ЧСС, артериальная гипотензия; в единичных случаях – артериальная гипертензия.

Аллергические реакции: редко – кожный зуд; в единичных случаях – кожная сыпь.

Прочие: повышенное потоотделение; редко – нарушение остроты зрения; в единичных случаях – нарушение мочеиспускания; при интраназальном применении возможны отечность слизистой оболочки носовой полости.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции печени и/или почек, беременность (кроме подготовки к родам), лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к буторфанолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

В период подготовки к родам следует применять с осторожностью и при условии тщательного контроля врача. Данные о безопасности применения буторфанола при беременности до 37 недель и в период лактации отсутствуют.

Буторфанол выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять при болях в животе неясной этиологии.

Не рекомендуется применять у больных с наркотической зависимостью, а также сразу после применения наркотических средств. В случаях крайней необходимости перед применением буторфанола у таких пациентов следует принять меры, направленные на полное выведение наркотического вещества из организма.

С особой осторожностью применяют у больных с черепно-мозговыми травмами из-за угрозы повышения внутричерепного давления.

У пациентов с угнетением дыхания различного генеза буторфанол применяют в низких дозах, в случае крайней необходимости и при условии тщательного контроля со стороны медицинского персонала.

У пациентов с артериальной гипертензией буторфанол может способствовать умеренному увеличению систолического давления.

Интраназальное применение буторфанола в начальной дозе 2 мг возможно при условии, если пациент может находиться в горизонтальном положении из-за риска появления сонливости или головокружения (в таких случаях не следует применять буторфанол дополнительно в течение 3-4 ч).

Буторфанол не рекомендуется применять у пациентов в возрасте до 18 лет.

При нарушениях функции печени и/или почек, а также пациентам пожилого возраста требуется коррекция режима дозирования.

Избегать одновременного употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения не следует заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении буторфанол усиливает действие препаратов, угнетающих ЦНС (барбитураты, транквилизаторы, блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов, этанол и этанолсодержащие препараты).

При одновременном применении с ингибиторами МАО существует высокий риск развития тяжелых побочных реакций.

Сосудосуживающие средства для местного применения снижают эффективность буторфанола при его интраназальном введении.

Буторфанол фармацевтически несовместим с диазепамом и барбитуратами.

CABAZITAXEL (КАБАЗИТАКСЕЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат, алкалоид. Механизм действия связан с разрушением клеточной сети микротрубочек. Кабазитаксел связывается с тубулином и способствует сборке тубулина в микротрубочки и одновременно ингибирует их разборку. Это приводит к стабилизации микротрубочек, что в итоге ингибирует митотическую и интерфазную активность клетки.

Показан широкий спектр противоопухолевой активности кабазитаксела в отношении поздних стадий опухолей человека, ксенотрансплантированных мышам. Кабазитаксел активен в отношении чувствительных к доцетакселу опухолей. Кроме того, показана активность кабазитаксела в отношении опухолевых моделей, нечувствительных к химиотерапии, включая доцетаксел.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в инфузии кабазитаксела в течение 1 ч в дозе 25 мг/м^2 у пациентов с метастатическим раком предстательной железы C_{max} кабазитаксела в плазме крови достигалась к концу инфузии, среднее значение C_{max} составляло 226 нг/мл. Среднее значение AUC составляло 991 нг×ч/мл. У пациентов с местно-распространенными солидными опухолями не наблюдалось больших отклонений в дозопропорциональности концентраций кабазитаксела в плазме крови в диапазоне доз 10-30 мг/м^2. V_{ss} составлял 4870 л. In vitro связывание кабазитаксела с человеческими сывороточными белками составляет 89-92% и является ненасыщаемым до концентрации 50 000 нг/мл, которая превышает C_{max}, наблюдавшуюся при клиническом применении препарата. Кабазитаксел, главным образом, связывается с сывороточным альбумином (82%) и липопротеидами (87.9% для ЛПВП, 69.8% для ЛПНП и 55.8% для ЛПОНП). In vitro в человеческой крови соотношения концентрации в крови и концентрации в плазме крови находятся в диапазоне 0.9-0.99, что указывает на одинаковое распределение кабазитаксела в крови и плазме крови.

Исследования на животных показали, что кабазитаксел и его метаболиты выделяются с грудным молоком. Кабазитаксел проникает через плацентарный барьер.

Кабазитаксел интенсивно метаболизируется в печени (≥95%), главным образом, при участии изофермента CYP3A4 (80-90%). Кабазитаксел является основным соединением, циркулирующим в плазме крови. Помимо него в плазме крови было идентифицировано 7 метаболитов (включая 3 активных метаболита, образующихся в результате O-деметилирования). Концентрация в плазме крови главного из них составляет 5% от концентрации в плазме крови неизмененного кабазитаксела. Около 20 метаболитов кабазитаксела выводятся почками (с мочой) и кишечником (с калом).

Потенциальный риск ингибирования кабазитакселом в клинически значимых концентрациях печеночного метаболизма возможен в отношении препаратов, которые главным образом, являются субстратами изофермента CYP3A. Мощные индукторы или ингибиторы изофермента CYP3A могут изменять концентрацию кабазитаксела в плазме крови, т.к. кабазитаксел в основном метаболизируется при участии изофермента CYP3A.

После в/в инфузии [^{14}C]-кабазитаксела (меченного радиоизотопом кабазитаксела) в дозе 25 мг/м^2 в течение 1 ч онкологическим больным приблизительно 80% введенной дозы выводится в течение 2 недель. Кабазитаксел, главным образом, выводится из организма через кишечник (с калом) в виде многочисленных метаболитов (76% дозы); в то время как почечная экскреция кабазитаксела и его метаболитов составляет менее 4% от введенной дозы (2.3% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде). Кабазитаксел имеет высокий плазменный клиренс, составляющий 48.5 л/ч (26.44 л/ч/м^2 у пациентов с медианой площади поверхности тела 1.84 м^2), и длительный $T_{1/2}$, составляющий 95 ч.

В связи с тем, что кабазитаксел выводится из организма в основном в процессе метаболизма, у пациентов с печеночной недостаточностью можно ожидать увеличения системной экспозиции кабазитаксела.

ПОКАЗАНИЯ

Гормонорезистентный метастатический рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном или преднизоном).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением кабазитаксела проводится премедикация следующими лекарственными препаратами для в/в введения: антигистаминные средства (дексхлорфенирамин 5 мг или дифенгидрамин 25 мг или аналогичный препарат в эквивалентных дозах); ГКС (дексаметазон 8 мг или эквивалентные дозы другого ГКС); блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов (ранитидин или аналогичный препарат в эквивалентных дозах). Рекомендуется профилактическое применение противорвотных средств внутрь или, при необходимости, в/в.

Рекомендуемая доза кабазитаксела составляет 25 мг/м^2 в/в в виде инфузии в течение 1 ч каждые 3 недели в комбинации с преднизолоном (или преднизоном) 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения кабазитакселом.

В связи с развитием побочных реакций проводится коррекция дозы по специальной схеме.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – септический шок (все случаи ≥ 3 степени тяжести), сепсис (все случаи ≥ 3 степени тяжести), целлюлит, инфекции мочевыводящих путей всех степеней тяжести, грипп, цистит, инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий герпес, кандидомикоз; нечасто – целлюлит ≥ 3 степени тяжести, цистит ≥ 3 степени тяжести.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – нейтропения всех степеней тяжести, включая нейтропению с клиническими проявлениями ≥ 3 степени тяжести, анемия всех степеней тяжести, лейкопения всех степеней тяжести, тромбоцитопения; часто – фебрильная нейтропения, тромбоцитопения ≥ 3 степени тяжести. Нейтропенические инфекции, нейтропенический сепсис и септический шок в некоторых случаях приводили к смертельному исходу.

Со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности, в т.ч. и тяжелые реакции, такие как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм.

Со стороны обмена веществ: очень часто – анорексия; часто – обезвоживание всех степеней тяжести, гипергликемия, гипокалиемия, снижение массы тела; нечасто – анорексия ≥3 степени тяжести, гипергликемия ≥3 степени тяжести, гипокалиемия ≥3 степени тяжести.

Со стороны нервной системы: очень часто – дисгевзия (извращение вкуса); часто- периферическая невропатия: периферическая сенсорная невропатия (парестезия, дизестезия, гипестезия) и периферическая моторная невропатия; головокружение, головная боль, летаргия, ишиас, беспокойство, спутанность сознания; нечасто – периферическая невропатия ≥3 степени тяжести, периферическая сенсорная невропатия ≥3 степени тяжести, летаргия ≥3 степени тяжести, ишиас ≥3 степени тяжести.

Со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит, усиленное слезоотделение.

Со стороны органа слуха и равновесия: часто – звон в ушах, вертиго (чувство отклонения или кружения собственного тела или окружающих предметов).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий), тахикардия, снижение АД, тромбоз глубоких вен всех степеней тяжести, повышение АД, ортостатическая гипотензия, приливы крови к коже лица с чувством жара, гипермия; нечасто – мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) ≥3 степени тяжести, снижение АД ≥ 3 степени тяжести, повышение АД ≥ 3 степени тяжести, ортостатическая гипотензия ≥ 3 степени тяжести. При приеме кабазитаксела наблюдались случаи развития сердечной недостаточности – у 2 пациентов (0.5%). Один пациент в группе кабазитаксела умер от сердечной недостаточности. Наблюдались фатальные фибрилляция желудочков у 1 пациента (0.3%) и остановка сердца у 2 пациентов (0.5%). Однако ни один из этих случаев не был расценен исследователями, как связанный с кабазитакселом.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка, кашель; часто – одышка ≥ 3 степени тяжести, боль в ротовой полости и полости глотки, пневмония всех степеней тяжести.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, тошнота, рвота, запор, абдоминальные боли; часто – увеличение активности АСТ, диарея ≥ 3 степени тяжести, тошнота ≥ 3 степени тяжести, рвота ≥ 3 степени тяжести, запор ≥ 3 степени тяжести, абдоминальные боли ≥ 3 степени тяжести, диспепсия, боли в эпигастральной области, геморрой, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кровотечение из прямой кишки, сухость во рту, вздутие живота; нечасто – увеличение сывороточной концентрации билирубина, увеличение активности АЛТ, кровотечение из прямой кишки ≥ 3 степени тяжести, сухость во рту ≥ 3 степени тяжести, вздутие живота ≥ 3 степени тяжести.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция; часто – сухость кожи, эритема.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боли в позвоночнике, артралгия; часто – боли в позвоночнике ≥ 3 степени тяжести, артралгия ≥ 3 степени тяжести, боли в конечностях всех степеней тяжести, мышечные спазмы, миалгия, мышечно-скелетные боли в области грудной клетки, боли по боковым поверхностям туловища; нечасто – миалгия ≥ 3 степени тяжести, мышечно-скелетные боли в области грудной клетки ≥ 3 степени тяжести, боли по боковым поверхностям туловища ≥ 3 степени тяжести.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто – гематурия; часто – острая почечная недостаточность всех степеней тяжести, почечная недостаточность всех степеней тяжести, дизурия, почечная колика, гематурия ≥ 3 степени тяжести, поллакиурия, гидронефроз, задержка мочи, недержание мочи, обструкция мочеточников всех степеней тяжести; нечасто – почечная колика ≥ 3 степени тяжести, поллакиурия ≥ 3 степени тяжести, гидронефроз ≥ 3 степени тяжести, задержка мочи ≥ 3 степени тяжести.

Со стороны половых органов: часто – боли в области малого таза; нечасто – боли в области малого таза ≥ 3 степени тяжести.

Общие нарушения: очень часто – слабость, астения, пирексия; часто – слабость ≥ 3 степени тяжести; астения ≥ 3 степени тяжести, пирексия ≥ 3 степени тяжести, периферические отеки, воспаление слизистых оболочек, боли всех степеней тяжести, боли в грудной клетке, отеки, озноб, недомогание; нечасто – периферические отеки ≥ 3 степени тяжести, воспаление слизистых оболочек ≥ 3 степени тяжести, боли в грудной клетке ≥ 3 степени тяжести, отеки ≥ 3 степени тяжести.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Количество нейтрофилов в периферической крови менее 1500/мкл; печеночная недостаточность (билирубин ≥1×ВГН, АСТ и/или АЛТ ≥ 1.5×ВГН); одновременная вакцинация вакциной к желтой лихорадке; беременность, период лактации; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к кабазитакселу; повышенная чувствительность к другим таксанам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Кабазитаксел противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять кабазитаксел у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) (ограниченность клинических данных по применению препарата), у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности (отсутствие клинических данных по применению препарата) (требуется тщательный медицинский контроль во время лечения); у пациентов с содержанием гемоглобина в периферической крови <10 г/дл; у пациентов с состояниями или заболеваниями, которые вызывают предрасположенность к развитию нейтропении и/или увеличению осложнений при продолжительной нейтропении (возраст старше 65 лет, низкие показатели общего состояния, низкая масса тела, предшествующие эпизоды фебрильной нейтропении, предшествующая интенсивная лучевая терапия, другие серьезные сопутствующие заболевания) (требуется тщательный медицинский контроль во время лечения, возможно профилактическое введение Г-КСФ).

Следует тщательно контролировать состояние пациентов для выявления развития реакций гиперчувствительности, особенно во время первых нескольких минут после начала инфузии кабазитаксела. Во время проведения инфузии необходимо иметь соответствующее оборудование и лекарственные средства для оказания неотложной помощи при снижении АД или развитии бронхоспазма. Возможно развитие тяжелых реакций, таких как генерализованная сыпь/эритема, снижение АД и бронхоспазм. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности требуется немедленное прекращение инфузии кабазитаксела и проведение необходимого лечения. Пациентам с указанием в анамнезе на тяжелую реакцию гиперчувствительности, нельзя повторно вводить кабазитаксел.

В соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и/или современными утвержденными руководствами для уменьшения риска возникновения или лечения нейтропенических осложнений (фебрильная нейтропения, продолжительная нейтропения или нейтропеническая инфекция) пациентам, получающим кабазитаксел, можно с профилактической целью назначить Г-КСФ.

Во время первого цикла (цикл 1) лечения и перед каждым новым циклом лечения требуется еженедельный контроль количества форменных элементов крови (общий анализ крови) для того, чтобы при необходимости уменьшить дозу в следующем цикле. При развитии фебрильной нейтропении или продолжительной нейтропении, несмотря на проводимое соответствующее лечение, лечение кабазитакселом может быть продолжено только после повышения количества нейтрофилов в периферической крови до ≥1500/мкл.

Если у пациентов развивается диарея после введения кабазитаксела, то следует проводить лечение обычными противодиарейными препаратами. Необходимо принять соответствующие меры по восстановлению потери жидкости, контролировать и корректировать электролитный состав крови, особенно концентрацию ионов калия. Диарея может чаще развиваться у пациентов, получивших ранее абдоминально-пельвикальную лучевую терапию. Обезвоживание чаще развивается у пациентов в возрасте 65 лет и старше. При развитии диареи 3 степени тяжести может потребоваться отсрочка следующего цикла лечения или уменьшение дозы. При тошноте и рвоте можно применять противорвотные средства.

У пациентов, получавших кабазитаксел, наблюдались случаи периферической невропатии, периферической сенсорной невропатии (парестезия, дизестезия) и периферической моторной невропатии. Пациентам, получающим кабазитаксел, следует рекомендовать перед продолжением лечения информировать своего лечащего врача о развившихся у них симптомах невропатии, таких как боль, чувство жжения, покалывание, онемение. Врач должен оценивать наличие или усиление симптомов невропатии перед каждым циклом лечения. Введение кабазитаксела должно быть отложено до уменьшения симптомов. При персистирующей периферической невропатии ≥ 2 степени тяжести доза кабазитаксела должна быть снижена с 25 мг/м^2 поверхности тела до 20 мг/м^2 поверхности тела.

Сообщалось о нарушениях функции почек в сочетании с сепсисом, тяжелым обезвоживанием вследствие диареи и рвоты и обструктивной уропатией. Наблюдалось развитие почечной недостаточности, включая случаи со смертельным исходом. Следует принимать соответствующие меры для выявления причины и проводить интенсивную терапию при развивающейся почечной недостаточности. Следует мониторировать функцию почек.

При лечении кабазитакселом следует проводить адекватную гидратацию организма.

Пациенту следует рекомендовать немедленно сообщать о любых изменениях в объеме выделяемой за сутки мочи. Следует определять содержание креатинина перед лечением, при каждом исследовании общего анализа крови и в случае сообщения пациента об изменении выделения мочи. В случае развития почечной недостаточности ≥ 3 степени тяжести лечение кабазитакселом следует прекратить.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет) могут быть более предрасположены к некоторым побочным реакциям, включая нейтропению и фебрильную нейтропению.

Рекомендуется с осторожностью применять кабазитаксел у пациентов с содержанием гемоглобина в периферической крови <10 г/дл. Следует проводить соответствующие лечебные мероприятия, направленные на повышение концентрации гемоглобина в периферической крови.

Вследствие возможных неблагоприятных эффектов на мужские гаметы и возможного поступления препарата в семенную жидкость, пациенты, получающие кабазитаксел, и их сексуальные партнерши должны использовать эффективные способы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы кабазитаксела. В связи с возможным поступлением кабазитаксела в семенную жидкость, мужчины, получающие кабазитаксел, во время лечения должны предотвращать контакт эякулята с тканями другого человека. Пациентам, которым планируется лечение кабазитакселом, рекомендуется провести криоконсервацию спермы перед началом лечения.

Применение живых вакцин или ослабленных живых вакцин у пациентов со сниженным в результате лечения химиотерапевтическими препаратами иммунитетом может приводить к развитию серьезных или фатальных инфекций. Следует избегать вакцинации живыми ослабленными вакцинами у пациентов, получающих лечение кабазитакселом. Убитые или инактивированные вакцины применять можно; однако реакция организма на такие вакцины может быть менее выраженной.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время лечения пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Специальных исследований по взаимодействию кабазитаксела с другими лекарственными препаратами не проводилось.

В исследованиях in vitro показано, что кабазитаксел преимущественно метаболизируется при участии изофермента CYP3A (80-90%) и ингибирует изофермент CYP3A.

При одновременном применении кабазитаксела с мощными ингибиторами изофермента CYP3A (такими как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) ожидается повышение концентрации кабазитаксела в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения кабазитаксела и мощных ингибиторов изофермента CYP3A. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении кабазитаксела и умеренных ингибиторов изофермента CYP3A.

При одновременном применении кабазитаксела с мощными индукторами изофермента CYP3A (такими как фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин, рифапентин, фенобарбитал) ожидается снижение концентрации кабазитаксела в плазме крови. Поэтому следует избегать одновременного применения кабазитаксела и мощных индукторов изофермента CYP3A. Кроме этого пациенты, получающие кабазитаксел, должны воздерживаться от приема препаратов травы зверобоя.

CABERGOLINE (КАБЕРГОЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Производное алкалоидов спорыньи, агонист допаминовых D_2-рецепторов. Стимулируя указанные рецепторы гипофиза, вызывает выраженное и длительное угнетение секреции гормона передней доли – пролактина. Оказывает терапевтическое действие при гиперпролактинемии, уменьшая выраженность таких ее проявлений как нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея), бесплодие, галакторея; импотенция, снижение либидо. Предотвращает и подавляет физиологическую лактацию.

ПОКАЗАНИЯ

Гиперпролактинемия (макро- и микроаденомы гипофиза, идиопатическая гиперпролактинемия). Предотвращение или подавление физиологической лактации в послеродовом периоде.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Предназначен для приема внутрь. Для предотвращения лактации – однократно в первый день после родов в дозе 1 мг. Для подавления уже имеющейся лактации – в течение двух дней по 250 мкг каждые 12 ч. При лечении гиперпролактинемии дозы подбирают индивидуально. Начальная доза обычно – 500 мкг в неделю, как правило, в один прием (иногда в виде двух разделенных доз). В дальнейшем при необходимости дозу постепенно повышают – на 500 мкг в неделю с интервалом 1 мес. Обычно терапевтическая доза составляет 1-2 мг в неделю, в ряде случаев она может быть повышена до 4.5 мг в неделю. Если недельная доза превышает 1 мг, то ее рекомендуется разделить на 2 приема. В некоторых случаях эффективна доза 250-500 мкг в неделю.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении с целью предупреждения или подавления лактации возможны умеренно выраженные головокружение, головная боль, тошнота, боли в животе, сонливость, некоторое снижение АД.

При систематическом применении (гиперпролактинемия) возможны тошнота, головная боль, головокружение, астения, диспепсия, боли в животе, гастрит, запор, рвота, "приливы", болезненность молочных желез, парестезии, снижение АД, депрессия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени, беременность, послеродовый психоз в анамнезе, лактация, повышенная чувствительность к каберголину и алкалоидам спорыньи.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом Рейно, нарушением функции почек, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечным кровотечением, серьезными психическими заболеваниями в анамнезе, а также на фоне лечения гипотензивными средствами.

С целью предупреждения (подавления) лактации не рекомендуется применение у пациенток с преэклампсией, а также при послеродовой гипертензии.

Не рекомендуется применять одновременно с антибиотиками макролидами (в т.ч. с эритромицином), т.к. увеличивается биодоступность каберголина и выраженность его побочных эффектов.

Не рекомендуется одновременное применение с антипсихотическими средствами, метоклопрамидом, т.к., блокируя допаминовые рецепторы, они уменьшают действие каберголина.

Не рекомендуется комбинация с алкалоидами спорыньи и их производными.

CALCIPOTRIOL (КАЛЬЦИПОТРИОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог наиболее активного метаболита природного витамина D_3. Вызывает дозозависимое торможение пролиферации кератиноцитов (значительно повышенной у больных псориазом) и ускоряет их морфологическую дифференциацию. Оказывает незначительное влияние на метаболизм кальция в организме.

ПОКАЗАНИЯ

Псориаз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно на пораженные участки кожи 2 раза/сут. Максимальная суточная доза составляет 15 г, а недельная – 100 г. Обычно терапевтический эффект развивается в течение 1-2 недель лечения. Продолжительность курса терапии – не более 6-8 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В отдельных случаях: преходящее раздражение кожи; при применении в дозах, превышающих рекомендуемые – гиперкальциемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к кальципотриолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется нанесение на кожу лица. У детей применяют с осторожностью.

Не следует применять вместе с препаратами салициловой кислоты для наружного применения.

CALCIUM DOBESILATE (КАЛЬЦИЯ ДОБЕЗИЛАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ангиопротектор. Нормализует повышенную проницаемость сосудистой стенки, увеличивает резистентность капилляров и улучшает микроциркуляцию при различных сосудистых и обменных заболеваниях. Несколько уменьшает агрегацию тромбоцитов, снижает вязкость крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Относительно медленно адсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме после приема внутрь достигается через 5-6 ч. Связывание с белками плазмы составляет 20-25%. Не проникает через ГЭБ. Выводится преимущественно почками в течение 24 ч и кишечником. $T_{1/2}$ – 5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Сосудистые поражения с повышенной хрупкостью и проницаемостью капилляров (диабетическая ретинопатия, микроангиопатия) и другие нарушения, связанные с различными сердечно-сосудистыми и обменными заболеваниями, венозная недостаточность различной степени выраженности и ее последствия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь – по 250 мг 3 раза/сут или по 500 мг 1-2 раза/сут во время еды в течение 2-3 недель, затем снижают дозу до 250-500 мг/сут. При лечении ретинопатии и микроангиопатии – по 250 мг 2-3 раза/сут в течение 4-6 месяцев, затем 250-500 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея, гастралгия), повышение активности печеночных трансаминаз, аллергический дерматоз, лихорадочные реакции, головная боль, головокружение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Геморрагии, вызванные антикоагулянтами, I триместр беременности, гиперчувствительность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в фазе обострения), кровотечение из ЖКТ, заболевания почек и печени, детский возраст до 13 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан в I триместре беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Кальция добезилат можно применять профилактически.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает действие непрямых антикоагулянтов, гепарина, ГКС, гипогликемическое действие производных сульфонилмочевины.

Не рекомендуется сочетать кальция добезилат с препаратами лития и метотрексатом.

При одновременном применении повышает антиагрегантную активность тиклопидина.

CALCIUM FOLINATE (КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидот антагонистов фолиевой кислоты (фолиниевая кислота является активным производным фолиевой кислоты). Уменьшает терапевтическое и токсическое действие антагонистов фолиевой кислоты (например, метотрексата), способствует восстановлению биосинтеза нуклеиновых кислот и восполняет дефицит фолиевой кислоты в организме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Проникает через ГЭБ. Накапливается в печени. Метаболизируется в печени и в слизистой оболочке кишечника с образованием активного метаболита, степень и скорость метаболизма выше при приеме внутрь, чем при парентеральном введении. $T_{1/2}$ составляет в среднем 6 ч. Выводится преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение токсического действия метотрексата, передозировка антагонистов фолиевой кислоты. Лечение мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты. Паллиативная терапия рака толстой и прямой кишки (в комбинации с фторурацилом).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования кальция фолината после в/в инфузий метотрексата в высоких дозах (12-15 г/м^2 через 4 ч) устанавливают индивидуально, с учетом состояния выделительной функции почек, при условии систематического (минимум 1 раз/сут) контроля концентрации креатинина и метотрексата в плазме.

При нормальном выведении метотрексата (уровень метотрексата в плазме приблизительно 10 мкМ через 24 ч после введения, 1 мкМ через 48 ч и менее 0.2 мкМ через 72 ч) кальция фолинат применяют в дозе 15 мг (приблизительно 10 мг/м^2) внутрь, в/в или в/м каждые 6 ч в течение 60 ч (10 доз, начиная через 24 ч после начала введения метотрексата).

При замедленном позднем выведении метотрексата (уровень метотрексата выше 0.2 мкМ через 72 ч и выше 0.05 мкМ через 96 ч после введения) кальция фолинат продолжают вводить в дозе 15 мг внутрь, в/в или в/м через каждые 6 ч до тех пор, пока уровень метотрексата в плазме не станет ниже 0.05 мкМ.

При замедленном раннем выведении метотрексата из организма (уровень метотрексата 50 мкМ и выше через 24 ч, 5 мкМ и выше через 48 ч или увеличение уровня креатинина в плазме на 100% и более в течение 24 ч после введения метотрексата) кальция фолинат вводят в дозе 150 мг в/в через каждые 3 ч до тех пор, пока уровень метотрексата в плазме не станет ниже 1 мкМ, затем в дозе 15 мг в/в через каждые 3 ч, пока уровень метотрексата в плазме не станет ниже 0.05 мкМ. Обязательно одновременное проведение гидратации и введение натрия бикарбоната (для профилактики развития почечной недостаточности).

В случаях, когда наблюдаются выраженные токсические реакции, лечение кальция фолинатом следует продолжить дополнительно, еще в течение 24 ч (всего 14 последовательных доз за 84 ч).

При мегалобластной анемии, вызванной дефицитом фолиевой кислоты, кальция фолинат назначают в дозе до 1 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: при приеме внутрь – тошнота, рвота (в этом случае показано парентеральное применение).

Аллергические реакции: крапивница, анафилактический шок.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Мегалобластная анемия, вызванная дефицитом витамина B_{12}, повышенная чувствительность к кальция фолинату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения кальция фолината при беременности следует тщательно оценить предполагаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении метотрексатом в случаях, когда отмечены клинические признаки токсичности или какие-либо отклонения лабораторных показателей, следует исключить возможность повышения концентрации метотрексата в плазме вследствие взаимодействия с другими лекарственными средствами, нарушающими выведение метотрексата или вытесняющими его из связи с альбуминами плазмы.

С осторожностью применяют кальция фолинат при кислой реакции мочи, асците, обезвоживании, экссудативном плеврите, нарушении функции почек. Следует учитывать, что при тошноте и рвоте всасывание кальция фолината может ухудшаться (предпочтительнее использовать парентеральное введение).

Перед началом и в процессе терапии следует контролировать функцию почек, pH мочи.

При случайной передозировке метотрексата прием кальция фолината следует начать как можно быстрее.

При применении у детей следует иметь в виду, что кальция фолинат может повышать частоту судорожных припадков у предрасположенных пациентов, за счет снижения эффективности противосудорожных препаратов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Кальция фолинат уменьшает терапевтическое и токсическое действие антагонистов фолиевой кислоты.

При применении в высоких дозах кальция фолинат уменьшает противосудорожное действие фенобарбитала, фенитоина, примидона и повышает частоту развития судорог у предрасположенных пациентов.

Кальция фолинат усиливает противоопухолевое и токсическое действие фторурацила, особенно на ЖКТ.

CALCIUM PANTOTHENATE (КАЛЬЦИЯ ПАНТОТЕНАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кальциевая соль пантотеновой кислоты. В организме пантотеновая кислота входит в состав кофермента А, который играет важную роль в процессах ацетилирования и окисления. Пантотеновая кислота участвует в углеводном и жировом обмене и синтезе ацетилхолина. Она содержится в значительных количествах в коре надпочечников и стимулирует образование кортикостероидов. Активизирует метаболические процессы в тканях, улучшает энергетическое обеспечение сократительной функции миокарда, улучшает течение процессов регенерации.

ПОКАЗАНИЯ

Полиневриты, невралгии, экземы, аллергические реакции (в т.ч. дерматиты, сенная лихорадка), трофические язвы, ожоги, токсикоз беременных, хронические заболевания печени, хронический панкреатит, заболевания ЖКТ неинфекционного генеза, атония кишечника после операций на ЖКТ, для уменьшения токсических эффектов стрептомицина и других противотуберкулезных препаратов, абстинентный синдром (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозы и продолжительность лечения определяются индивидуально. Внутрь взрослым обычно назначают по 100-200 мг 2-4 раза/сут; детям в возрасте от 1 года до 3 лет – по 5-100 мг 2 раза/сут, в возрасте от 3 до 14 лет – 100-200 мг 2 раза/сут. Суточная доза для взрослых – 400-800 мг, для детей – 100-400 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При приеме внутрь: возможны тошнота, рвота, изжога.

При в/м введении: редко – болезненность и инфильтрат в месте введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к кальция пантотенату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности возможно применение кальция пантотената по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Улучшая энергетическое обеспечение сократительной функции миокарда и усиливая кардиотонический эффект сердечных гликозидов, пантотенат кальция повышает их терапевтическую эффективность.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Кальция пантотенат повышает кардиотонический эффект сердечных гликозидов, уменьшает токсическое действие стрептомицина и других противотуберкулезных препаратов.

CALCIUM TRISODIUM PENTETATE (КАЛЬЦИЯ ТРИНАТРИЯ ПЕНТЕТАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комплексообразующее соединение. Механизм действия связан со способностью образовывать стойкие, мало диссоциирующие комплексы с многими двух- и трехосновными металлами. Эти комплексы обычно легко растворимы в воде и при образовании в организме относительно быстро выводятся с мочой. Не изменяет содержание в крови калия и кальция. Не оказывает выраженного влияния на выведение урана, полония, радия и радиоактивного стронция.

ПОКАЗАНИЯ

Острые и хронические отравления плутонием, радиоактивными иттрием, цезием, цинком, свинцом и смесью продуктов деления урана, выявление носительства этих радиоизотопов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Разовая доза – 250 мг, в острых случаях возможно увеличение дозы до 1.5 г. Вводят в/в медленно, интервал между каждым введением – 1-2 дня, на курс лечения – 10-20 инъекций. Лечение проводят отдельными курсами с интервалами между ними 3-4 месяца.

При обострении явлений свинцовой интоксикации (свинцовая колика) вводят в/в по 1-2 г.

Для выявления носительства радиоактивных изотопов и свинца препарат применяют 3 дня подряд в терапевтических дозах и исследуют содержание изотопов и свинца в моче. Предварительно в течение 3 дней проводят контрольное (фоновое) исследование.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: тошнота, рвота, симптомы нарушения коронарного кровообращения.

В отдельных случаях: головокружение, головные боли, боли в конечностях и в грудной клетке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Лихорадочные состояния, поражения паренхимы почек, артериальная гипертензия с нарушениями функции почек, симптомы коронарной недостаточности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном применении эффективность кальция тринатрия пентетата в отношении выведения радиоактивных изотопов снижается. Во избежание поражения почек и нарушений электролитного равновесия, а также для восстановления эффективности необходимо соблюдать рекомендуемые перерывы между курсами лечения.

В период лечения необходимо не реже 1 раза в неделю производить общий анализ мочи и определять выведение с мочой радиоактивных изотопов.

CANAKINUMAB (КАНАКИНУМАБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессант, моноклональные антитела к интерлейкину-1β.

Канакинумаб – полностью человеческое моноклональное антитело IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1β (ИЛ-1β). Канакинумаб с высоким аффинитетом связывается с человеческим ИЛ-1β, таким образом предотвращает взаимодействие ИЛ-1β с его рецепторами, ИЛ-1β-индуцированную активацию генов и продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и ЦОГ-2.

У пациентов с подагрическим артритом и различными фенотипами криопирин-ассоциированного периодического синдрома (cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS), включая семейный холодовой аутовоспалительпый синдром/семейную холодовую крапивницу (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU), Синдром Макл-Уэльса (Muckle-Wells Syndrome, MWS) и мультисистемное младенческое воспалительное заболевание/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (Neonatal onset multisystemic inflammatory disease/Chronic infantile neurological cutaneous and articular, NOMID/CINCA), канакинумаб снижает выраженность местных и системных воспалительных реакций, вызванных избыточной продукцией ИЛ-1β. При применении у больных с острым приступом подагрического артрита снижается концентрация лабораторных маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), сывороточного амилоида А (САА)), в течение короткого времени уходят признаки воспаления пораженного сустава (боль, отек, покраснение).

При применении канакинумаба у больных с различными фенотипами CAPS отмечается уменьшение уже в течение первых суток следующих проявлений заболевания: лихорадки, повышенной утомляемости, кожной сыпи, артралгии, миалгии, головной боли/мигрени, конъюнктивита, слабости, а также снижение (в течение нескольких дней) продукции маркеров воспаления, включая как СРБ и САА, и приводит к нормализации числа лейкоцитов и тромбоцитов (в случае их повышения).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

У взрослых пациентов с различными фенотипами CAPS после однократного п/к введения канакинумаба в дозе 150 мг T_{max} канакинумаба составляет около 7 дней. При п/к введении канакинумаба абсолютная биодоступность – 63% (популяционный фармакокинетический анализ).

C_{max} в плазме крови и AUC повышаются пропорционально дозе в диапазоне доз от 0.30 до 10.0 мг/кг при в/в инфузии или при п/к введении в дозе от 150 мг до 300 мг.

Не было выявлено существенной разницы в фармакокинетических свойствах канакинумаба у пациентов с подагрическим артритом и различными фенотипами CAPS.

V_{ss} канакинумаба изменяется в зависимости от массы тела. Для типичных пациентов, страдающих подагрическим артритом, с массой тела 93 кг V_{ss} равен 7.92 л. Для пациентов с различными фенотипами CAPS V_{ss} составляет 6.01 л у типичного пациента с массой тела 70 кг.

При п/к введении препарата в течение 6 месяцев (дозе 150 мг) каждые 8 недель коэффициент кумуляции канакинумаба составляет 1.3, каждые 12 недель – 1.1.

Средний конечный $T_{1/2}$ составляет 26 дней. Клиренс канакинумаба изменяется в зависимости от массы тела. Для типичных пациентов, страдающих подагрическим артритом, с массой тела 93 кг клиренс равен 0.23 л/сут. Для пациентов с различными фенотипами CAPS клиренс составляет 0.17 л/сут у типичного пациента с массой тела 70 кг.

ПОКАЗАНИЯ

Острый подагрический артрит: лечение острых приступов подагрического артрита и предупреждение развития новых приступов при неэффективности, непереносимости или при наличии противопоказаний к применению НПВС и/или колхицина и при невозможности проведения терапии повторными курсами ГКС.

Криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS) у взрослых и детей в возрасте 4 лет и старше с массой тела > 15 кг, включая: семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS)/семейная холодовая крапивница (FCU); синдром Макл-Уэльса (MWS); младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID)/хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к.

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, возраста, массы тела. Интервал между введениями в зависимости от показаний составляет 8-12 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции, в частности, назофарингиты, синуситы (вирусные), инфекции верхних дыхательных путей, бронхиты, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтериты, панникулиты, пневмонии, фарингиты, инфекции уха.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение/вертиго.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в спине.

Со стороны системы кроветворения: часто – тромбоцитопения, лейкопения; нечасто – нейтропения.

Со стороны обмена веществ: часто – дислипидемия; возможно преходящее повышение концентрации мочевой кислоты.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто – головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: часто – рвота; нечасто – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; В ряде случаев на фоне терапии препаратом у пациентов с CAPS отмечалось бессимптомное незначительное увеличение содержания билирубина в сыворотке крови, не сопровождающееся повышением активности печеночных трансаминаз.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение уровня билирубина, повышение активности АСТ.

Аллергические реакции: не наблюдалось развития анафилактоидных или анафилактических реакций, однако нельзя исключить риск развития тяжелых реакций гиперчувствительности, которые могут отмечаться при инъекционном введении препаратов белкового происхождения.

Иммунологические реакции: 1% – у пациентов, получавших канакинумаб по поводу подагрического артрита, выявлялись антитела к канакинумабу; у пациентов с CAPS данные антитела не определялись.

Общие реакции: нечасто – общая слабость.

Местные реакции: часто – реакция в месте введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые инфекционные заболевания; беременность; период лактации (грудного вскармливания); дети младше 4 лет и массой тела менее 15 кг (безопасность и эффективность для указанной категории пациентов изучены не достаточно); повышенная чувствительность к канакинумабу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Опыт применения канакинумаба у пациентов без установленной мутации в NLRP3 гене ограничен.

С осторожностью следует применять канакинумаб у пациентов пожилого возраста; при указаниях в анамнезе на рецидивирующие инфекции или любые состояния, предрасполагающие к развитию инфекции.

Применение канакинумаба может сопровождаться увеличением частоты серьезных инфекций, поэтому пациенты должны находиться под наблюдением врача, с целью выявления симптомов инфекции во время и после терапии препаратом. При развитии тяжелых инфекций лечение канакинумабом не следует начинать или продолжать.

Развитие тяжелых и системных инфекционных заболеваний на фоне терапии препаратом сопровождалось клиническим симптомами (лихорадка) и повышением продукции маркеров воспаления (содержания СРБ в сыворотке крови). Однако, поскольку нельзя исключить возможность развития инфекционных процессов без данных проявлений, при применении препарата следует обеспечить надлежащий контроль за состоянием пациентов.

До начала лечения, через 1-2 месяца после начала и периодически во время терапии необходимо проводить стандартные клинический анализ крови с целью выявления нейтропении. У пациентов с нейтропенией лечение канакинумабом следует начинать только после нормализации числа нейтрофилов. При выявлении снижения АЧН на фоне терапии следует обеспечить надлежащий контроль за состоянием пациентов и при необходимости рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом.

В ходе клинических исследований сообщалось о случаях развития злокачественных новообразований у пациентов, получающих канакинумаб, однако риск развития злокачественных новообразований на фоне терапии антителами, связывающими ИЛ-1 неизвестен.

При применении канакинумаба приблизительно у 12% больных с различными фенотипами CAPS наблюдались положительные результаты туберкулиновой пробы без каких-либо признаков туберкулезной инфекции (латентной или активной). Нет данных об увеличении риска реактивации туберкулезной или оппортунистических инфекций при лечении моноклональными антителами к ИЛ-1 (в т.ч. канакинумаба).

Перед началом лечения канакинумабом проводят обследование всех пациентов с целью выявления активной или латентной туберкулезной инфекции (включая сбор анамнеза и проведение соответствующих скрининговых тестов, например туберкулиновой пробы, тестов IGRA (Interferon-Gamma-Release-Assay) или рентгенологического исследования грудной клетки. Во время лечения следует тщательно контролировать состояние больных с целью выявления туберкулезной инфекции. В случае конверсии туберкулинового теста из негативного в позитивный, особенно у пациентов группы высокого риска, необходимо провести альтернативные скрининговые тесты. При выявлении туберкулезной инфекции лечение канакинумабом не следует начинать или продолжать.

Вакцинировать больных, получающих лечение канакинумабом, живыми вакцинами следует только в случае, когда польза от вакцинации превышает возможный риск. В случае необходимости вакцинацию живыми вакцинами проводят после начала терапии (по крайней мере, через 3 месяца после последней инъекции препарата и за 3 месяца до следующей).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения канакинумаба возникает вертиго, не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами до полного исчезновения данной побочной реакции.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Поскольку экспрессия в печени изоферментов системы цитохрома P450 может быть подавлена цитокинами, стимулирующими хроническое воспаление, такими как ИЛ-1β, то при назначении мощных ингибиторов цитокинов экспрессия в печени изоферментов системы цитохрома P450 может быть нормализована. Это является клинически значимым для препаратов, метаболизирующихся с помощью изоферментов системы цитохрома P450 и имеющих узкий терапевтический индекс, когда доза препарата подбирается индивидуально. При применении канакинумаба у пациентов, получающих такие препараты, их дозу следует при необходимости корректировать (в зависимости от их клинического эффекта и концентрации действующего вещества в плазме крови).

В клинических исследованиях отмечено безопасное применение канакинумаба с противоподагрическими средствами.

Канакинумаб не рекомендуется применять одновременно с ингибиторами ФНО и другими блокаторами ИЛ-1β, поскольку при данной комбинации повышается риск развития тяжелых инфекций.

Данные о влиянии вакцинации живыми вакцинами, а также о возможной вторичной передаче инфекции, пациентам, получающим лечение препаратом, отсутствуют.

CANDESARTAN (КАНДЕСАРТАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивное средство, антагонист рецепторов ангиотензина II. Блокирует AT_1-рецепторы, что приводит к уменьшению биологических эффектов ангиотензина II (опосредованных рецепторами данного типа), в т.ч. сосудосуживающего действия, стимулирующего влияния на высвобождение альдостерона, регуляцию солевого и водного гомеостаза и стимуляцию клеточного роста. Антигипертензивное действие обусловлено снижением ОПСС без рефлекторного повышения ЧСС.

Не ингибирует АПФ. Не взаимодействует и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

C_{max} в плазме крови достигается в течение 3-4 ч. Концентрация в плазме возрастает линейно при увеличении дозы в терапевтическом интервале (до 32 мг). V_d – 0.13 л/кг. Связывание с белками плазмы – 99.8%. Незначительно метаболизируется в печени (20-30%) при участии CYP2C с образованием неактивного метаболита.

Конечный $T_{1/2}$ – 9 ч. Не кумулирует. Общий клиренс – 0.37 мл/мин/кг, при этом почечный клиренс – около 0.19 мл/мин/кг. Кандесартан выводится почками (путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции): 26% – в виде кандесартана и 7% – в виде неактивного метаболита; с желчью – 56% и 10%, соответственно. После однократного приема в течение 72 ч выводится более 90% дозы.

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) C_{max} и AUC увеличиваются на 50% и 80%, соответственно, по сравнению с молодыми пациентами.

У пациентов с легкой и средней степенью нарушений функции почек C_{max} и AUC увеличиваются на 50% и 70%, соответственно, тогда как $T_{1/2}$ препарата не изменяется по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек C_{max} и AUC увеличиваются на 50% и 110%, соответственно, а $T_{1/2}$ увеличивается в 2 раза.

У пациентов с легкой и средней степенью нарушений функции печени наблюдалось повышение AUC на 23%.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь 1 раз/сут. Начальная доза – 4 мг, поддерживающая – 8 мг, максимальная – 16 мг.

Для пациентов с нарушениями функции печени и/или почек начальная доза составляет 2 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головокружение.

Со стороны дыхательной системы: кашель, гриппоподобные симптомы, ринит, фарингит, повышение частоты развития респираторных инфекций.

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: периферические отеки.

Прочие: возможны боли в спине.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая печеночная недостаточность и/или холестаз, беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к кандесартану.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Кандесартан противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 15 мл/мин), с первичным гиперальдостеронизмом.

Перед началом лечения кандесартаном следует провести коррекцию нарушений водно-электролитного баланса.

При применении у пациентов с почечной недостаточностью следует периодически контролировать уровень калия и креатинина в плазме крови.

С осторожностью применять у пациентов с гемодинамическими нарушениями обусловленными аортальным или митральным стенозом, с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Следует иметь в виду, что у пациентов с ишемической кардиопатией, ишемическими цереброваскулярными заболеваниями резкая артериальная гипотензия может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При необходимости применения у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности (в т.ч. вождением автотранспорта) следует иметь в виду, что кандесартан может вызывать головокружение и слабость.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами калия, калийсберегающими диуретиками, БАД к пище, содержащими калий, или калиевыми заменителями соли возможно развитие гиперкалиемии.

Лекарственные средства, влияющие на РААС, могут повышать концентрацию мочевины и креатинина в крови у пациентов с билатеральным стенозом почечной артерии или артерии единственной почки. Одновременный прием диуретиков и других гипотензивных средств повышает риск развития артериальной гипотензии.

Кандесартан повышает концентрацию лития в сыворотке крови и увеличивает риск развития токсических реакций.

CAPECITABINE (КАПЕЦИТАБИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Оказывает селективное цитотоксическое действие. В ткани опухоли капецитабин превращается в 5-фторурацил под действием тимидинфосфорилазы (опухолевого ангиогенного фактора). Активность тимидинфосфорилазы в первичной опухоли в 4 раза выше, чем в здоровой ткани, поэтому концентрация 5-фторурацила в опухолевой ткани более высокая, чем в здоровой ткани и в плазме.

Как в здоровых, так и в опухолевых клетках 5-фторурацил метаболизируется с образованием 5-фтор-2-дезоксиуридина монофосфата и 5-фторуридина трифосфата, которые оказывают цитотоксическое действие.

ПОКАЗАНИЯ

Местно-распространенный или метастазирующий рак молочной железы, при неэффективности химиотерапии, включающей паклитаксел и препарат антрациклинового ряда, или при наличии противопоказаний к терапии антрациклинами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, стоматит, боли в животе, запор, боли в эпигастрии, диспепсия, сухость во рту, метеоризм, мягкий стул, анорексия, ухудшение аппетита, кандидоз полости рта, гипербилирубинемия, нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны нервной системы: повышенная утомляемость, слабость, выраженная сонливость, головная боль, парестезии, головокружение, нарушения сна, астения.

Со стороны кожи и подкожных тканей: ладонно-подошвенный синдром, дерматит, сухость кожи, алопеция, зуд, очаговое шелушение, гиперпигментация кожи, трещины кожи.

Прочие: усиление слезоотделения, повышение температуры, возможно обезвоживание, уменьшение массы тела, возможны одышка, кашель, боли в конечностях, боли в пояснице, миалгии, кардиотоксическое действие (наиболее вероятно у пациентов с ИБС), отеки нижних конечностей, анемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые непредсказуемые реакции в анамнезе при лечении фторпиримидином, повышенная чувствительность к капецитабину и 5-фторурацилу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения капецитабина при беременности не проводилось. В экспериментальных исследованиях показано, что капецитабин обладает фетотоксическим и тератогенным действием. Применение при беременности не рекомендуется. Женщинам детородного возраста в период лечения следует использовать надежные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли капецитабин с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует оценить ожидаемую пользу лечения для матери и имеющийся риск для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени, обусловленными метастазами в печень, и лицам пожилого возраста требуется тщательный контроль врача.

При умеренной или тяжелой гипербилирубинемии прием капецитабина следует временно прекратить до восстановления значений до легкой степени тяжести.

Безопасность и эффективность применения капецитабина у детей не изучена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении капецитабина с кумариновыми антикоагулянтами возможно нарушение показателей свертывания крови и развитие кровотечений (необходимо регулярно контролировать параметры свертывания).

CAPREOMYCIN (КАПРЕОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик полипептид, выделенный из Streptomyces capreolus. Оказывает бактериостатическое действие на различные штаммы Mycobacterium tuberculosis. Наблюдается перекрестная резистентность между капреомицином и виомицином, канамицином, неомицином.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение легочных форм туберкулеза, вызванных чувствительными к капреомицину микобактериями при неэффективности или непереносимости противотуберкулезных препаратов 1 ряда.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/м по 1 г/сут в соответствии со схемой.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: нефротоксическое и ототоксическое действие, лейкоцитоз, лейкопения, эозинофилия.

Редко: тромбоцитопения; при комбинированной терапии возможны изменения функциональных проб печени, крапивница, макуло-папулезная сыпь, повышение температуры тела; боль в месте инъекции, уплотнение, чрезмерная кровоточивость и "холодные" абсцессы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к капреомицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При нарушении функции почек требуется коррекция режима дозирования в зависимости от КК. Капреомицин в высоких дозах может вызывать частичную нервно-мышечную блокаду.

С осторожностью применяют у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, особенно при лекарственной аллергии. В период лечения следует регулярно контролировать показатели функции почек, проводить аудиометрию и оценку функции вестибулярного аппарата, контролировать уровень калия в плазме крови.

Безопасность применения у детей не установлена.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует применять одновременно с парентеральными противотуберкулезными препаратами, обладающими ото- и нефротоксичностью.

С осторожностью применяют в комбинации с полимиксином, колистином, амикацином, гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, канамицином, неомицином из-за риска аддитивного нефро- и ототоксического действия.

CARBACHOL (КАРБАХОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

М,н-холиномиметик. При местном применении вызывает сужение зрачка, сопровождающееся понижением внутриглазного давления. Этот эффект частично объясняется тем, что при сужении зрачка и уплощении радужной оболочки расширяются фонтановы пространства (пространства радужно-роговичного угла) и шлеммов канал (венозный синус склеры), что улучшает отток жидкости из внутренних сред глаза. Вызывает спазм аккомодации.

В отличие от ацетилхолина не гидролизуется холинэстеразами и оказывает более выраженное и продолжительное действие. При закапывании в глаз сужение зрачка отмечается через 15-20 мин и продолжается 4-8 ч, снижение внутриглазного давления — через 20-30 мин и достигает максимума через 2 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Закрытоугольная глаукома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Инстилляции в пораженный глаз 2-4 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны органа зрения: ощущение жжения глаз, небольшая гиперемия конъюнктивы, боль в глазных яблоках.

Прочие: головная боль, чувство жара, слюнотечение, тошнота, брадикардия, исчезающие при уменьшении дозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Механические нарушения целостности роговицы, острый ирит, иридоциклит, иридоциклит с внутриглазной гипертензией, бронхиальная астма, ИБС, стенокардия напряжения, повышенная чувствительность к карбахолу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае передозировки наблюдаются резкое снижение АД, брадикардия, нарушения сердечного ритма, тошнота, усиление перистальтики кишечника, повышенное потоотделение.

У пациентов старше 40 лет возможны изменения в хрусталике.

CARBAMAZEPINE (КАРБАМАЗЕПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептическое средство, производное трициклического иминостильбена. Полагают, что противосудорожное действие связано с понижением способности нейронов поддерживать высокую частоту развития повторных потенциалов действия посредством инактивации натриевых каналов. Кроме того, по-видимому, имеет значение торможение высвобождения нейромедиаторов путем блокирования пресинаптических натриевых каналов и развития потенциалов действия, что в свою очередь снижает синаптическую передачу.

Оказывает умеренное антиманиакальное, антипсихотическое действие, а также анальгетическое действие при нейрогенных болях. В механизмы действия, возможно, вовлечены рецепторы GABA, которые могут быть связаны с кальциевыми каналами; также, по-видимому, имеет значение влияние карбамазепина на системы модуляторов нейропередачи.

Антидиуретическое действие карбамазепина может быть связано с гипоталамическим влиянием на осморецепторы, которое опосредуется через секрецию АДГ, а также обусловлено прямым действием на почечные канальцы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь карбамазепин практически полностью всасывается из ЖКТ. Связывание с белками плазмы крови составляет 75%. Является индуктором печеночных ферментов и стимулирует собственный метаболизм.

$T_{1/2}$ составляет 12-29 ч. 70% выводится с мочой (в виде неактивных метаболитов) и 30% — с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия: большие, фокальные, смешанные (включающие большие и фокальные) эпилептические припадки. Болевой синдром преимущественно нейрогенного генеза, в т.ч. эссенциальная невралгия тройничного нерва, невралгия тройничного нерва при рассеянном склерозе, эссенциальная глоссофарингеальная невралгия. Профилактика приступов при синдроме алкогольной абстиненции. Аффективные и шизоаффективные психозы (в качестве средства профилактики). Диабетическая невропатия с болевым синдромом. Несахарный диабет центрального генеза, полиурия и полидипсия нейрогормональной природы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. При приеме внутрь для взрослых и подростков 15 лет и старше начальная доза составляет 100-400 мг. При необходимости и с учетом клинического эффекта дозу увеличивают не более чем на 200 мг/сут с интервалом 1 нед. Частота приема — 1-4 раза/сут. Поддерживающая доза обычно составляет 600-1200 мг/сут в несколько приемов. Длительность лечения зависит от показаний, эффективности лечения, реакции пациента на терапию.

У детей в возрасте до 6 лет применяют 10-20 мг/кг/сут в 2-3 разделенных дозах; при необходимости и с учетом переносимости дозу увеличивают не более чем на 100 мг/сут с интервалом 1 нед.; поддерживающая доза обычно составляет 250-350 мг/сут и не превышает 400 мг/сут. Детям в возрасте 6-12 лет — по 100 мг 2 раза/сут в первый день, далее дозу увеличивают на 100 мг/сут с интервалом 1 нед. до получения оптимального эффекта; поддерживающая доза обычно составляет 400-800 мг/сут.

Максимальные дозы: при приеме внутрь взрослым и подросткам 15 лет и старше — 1.2 г/сут, детям — 1 г/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто — головокружение, атаксия, сонливость; возможны головная боль, диплопия, нарушения аккомодации; редко — непроизвольные движения, нистагм; в отдельных случаях — окуломоторные нарушения, дизартрия, периферические невриты, парестезии, мышечная слабость, симптомы парезов, галлюцинации, депрессия, чувство усталости, агрессивное поведение, ажитация, нарушения сознания, активизация психозов, нарушения вкусовых ощущений, конъюнктивит, шум в ушах, гиперакузия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, повышение ГГТ, повышение активности ЩФ, рвота, сухость во рту; редко — повышение активности трансаминаз, желтуха, холестатический гепатит, диарея или запор; в отдельных случаях — снижение аппетита, боли в животе, глоссит, стоматит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко — нарушения проводимости миокарда; в отдельных случаях — брадикардия, аритмии, AV-блокада с синкопе, коллапс, сердечная недостаточность, проявления коронарной недостаточности, тромбофлебиты, тромбоэмболия.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения; редко — лейкоцитоз; в отдельных случаях — агранулоцитоз, апластическая анемия, эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия, гранулематозный гепатит.

Со стороны обмена веществ: гипонатриемия, задержка жидкости, отеки, увеличение массы тела, уменьшение осмоляльности плазмы; в отдельных случаях — острая перемежающаяся порфирия, дефицит фолиевой кислоты; нарушения обмена кальция, повышение уровня холестерина и триглицеридов.

Со стороны эндокринной системы: гинекомастия или галакторея; редко — нарушения функции щитовидной железы.

Со стороны мочевыделительной системы: редко — нарушения функции почек, интерстициальный нефрит и почечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: в отдельных случаях – диспноэ, пневмониты или пневмонии.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд; редко – лимфаденопатия, лихорадка, гепатоспленомегалия, артралгии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

AV-блокада, предшествующая миелодепрессия, перемежающаяся порфирия в анамнезе, одновременный прием ингибиторов МАО и препаратов лития, повышенная чувствительность к карбамазепину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В случае необходимости применения при беременности (особенно в I триместре) и в период лактации следует тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения для матери и риск для плода или ребенка.

При этом карбамазепин рекомендуется применять только в виде монотерапии в минимальных эффективных дозах.

Женщинам детородного возраста в период лечения карбамазепином рекомендуется использовать негормональные средства контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Карбамазепин не применяют при атипичных или генерализованных малых эпилептических припадках, миоклонических или атонических эпилептических припадках. Не следует применять для снятия обычных болей; в качестве профилактического средства во время продолжительных периодов ремиссии невралгии тройничного нерва.

С осторожностью применяют при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, выраженных нарушениях функции печени и/или почек, при сахарном диабете, повышении внутриглазного давления, при указаниях в анамнезе на гематологические реакции на применение других препаратов, гипонатриемии, задержке мочи, повышенной чувствительности к трициклическим антидепрессантам, при указаниях в анамнезе на прерывание курса лечения карбамазепином, а также детям и пациентам пожилого возраста.

Лечение следует проводить под контролем врача. При длительном лечении необходимо контролировать картину крови, функциональное состояние печени и почек, концентрации электролитов в плазме крови, проводить офтальмологическое обследование. Рекомендуется периодическое определение уровня карбамазепина в плазме крови для контроля эффективности и безопасности лечения.

Не менее чем за 2 недели до начала терапии карбамазепином необходимо прекратить лечение ингибиторами МАО.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 возможно повышение концентрации карбамазепина в плазме крови.

При одновременном применении индукторов изофермента CYP3A4 системы возможно ускорение метаболизма карбамазепина, снижение его концентрации в плазме крови, уменьшение терапевтического эффекта.

При одновременном применении карбамазепин стимулирует метаболизм антикоагулянтов, фолиевой кислоты.

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно уменьшение концентрации карбамазепина и значительное уменьшение концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. При этом повышается концентрация метаболита карбамазепина – карбамазепин-эпоксида (вероятно вследствие ингибирования его превращения в карбамазепин-10,11-транс-диол), который также обладает противосудорожной активностью, поэтому эффекты данного взаимодействия могут нивелироваться, но чаще возникают побочные реакции – нечеткость зрения, головокружение, рвота, слабость, нистагм. При одновременном применении вальпроевой кислоты и карбамазепина возможно развитие гепатотоксического эффекта (по-видимому, вследствие образования второстепенного метаболита вальпроевой кислоты, который обладает гепатотоксическим действием).

При одновременном применении вальпромид уменьшает метаболизм в печени карбамазепина и его метаболита карбамазепина-эпоксида вследствие ингибирования фермента эпоксид гидролазы. Указанный метаболит обладает противосудорожной активностью, но при значительном повышении концентрации в плазме крови может оказывать токсическое действие.

При одновременном применении с верапамилом, дилтиаземом, изониазидом, декстропропоксифеном, вилоксазином, флуоксетином, флувоксамином, циметидином, ацетазоламидом, даназолом, дезипрамином, никотинамидом (у взрослых, только в высоких дозах), эритромицином, тролеандомицином, джозамицином, кларитромицином; с азолами (в т.ч. с итраконазолом, кетоконазолом, флуконазолом), терфенадином, лоратадином возможно повышение концентрации карбамазепина в плазме крови с риском развития побочных эффектов (головокружение, сонливость, атаксия, диплопия).

При одновременном применении с гексамидином ослабляется противосудорожное действие карбамазепина; с гидрохлоротиазидом, фуросемидом – возможно уменьшение содержания натрия в крови; с гормональными контрацептивами – возможно ослабление действия контрацептивов и развитие ациклических кровотечений.

При одновременном применении с гормонами щитовидной железы возможно повышение элиминации гормонов щитовидной железы; с клоназепамом – возможно повышение клиренса клоназепама и уменьшение клиренса карбамазепина; с препаратами лития – возможно взаимное усиление нейротоксического действия.

При одновременном применении с примидоном возможно уменьшение концентрации карбамазепина в плазме крови. Имеются сообщения о том, что примидон может повышать концентрацию в плазме фармакологически активного метаболита – карбамазепина-10,11-эпоксида.

При одновременном применении с ритонавиром возможно усиление побочного действия карбамазепина; с сертралином – возможно уменьшение концентрации сертралина; с теофиллином, рифампицином, цисплатином, доксорубицином – возможно уменьшение концентрации карбамазепина в плазме крови; с тетрациклином – возможно ослабление эффектов карбамазепина.

При одновременном применении с фелбаматом возможно уменьшение концентрации карбамазепина в плазме крови, но повышение концентрации активного метаболита карбамазепина-эпоксида, при этом возможно снижение концентрации в плазме фелбамата.

При одновременном применении с фенитоином, фенобарбиталом уменьшается концентрация карбамазепина в плазме крови. Возможно взаимное ослабление противосудорожного действия, а в редких случаях – его усиление.

CARBIDOPA (КАРБИДОПА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор периферической допа-декарбоксилазы. В сочетании с леводопой способствует уменьшению образования допамина в периферических тканях и повышению количества леводопы, поступающей в ЦНС. Является также ингибитором периферической декарбоксилазы окситриптана – предшественника серотонина. Не проникает через ГЭБ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Данные по фармакокинетике карбидопы ограничены.

ПОКАЗАНИЯ

В комбинации с леводопой: болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма (за исключением паркинсонизма, вызванного лекарственными средствами, в частности нейролептиками).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При применении карбидопы в комбинации с леводопой в соотношении 1:4 или 1:10 суточная доза карбидопы составляет 75-200 мг в несколько приемов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: редко – самопроизвольные движения, нарушения сна, ажитация, головокружение, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – ортостатическая гипотензия, аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, анорексия, боли в эпигастрии, дисфагия, ульцерогенное действие (у предрасположенных пациентов).

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения.

Вышеуказанные побочные эффекты возникали при применении карбидопы в сочетании с леводопой.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы и/или эндокринной системы, тяжелые психозы, закрытоугольная глаукома, меланома, детский возраст, повышенная чувствительность к карбидопе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения карбидопы в сочетании с леводопой при беременности и в период лактации следует тщательно взвесить ожидаемую пользу для матери и возможный риск для плода или младенца.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применяется в сочетании с леводопой.

Применение карбидопы в сочетании с леводопой противопоказано в период лечения ингибиторами МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В в низких дозах).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения карбидопы в сочетании с леводопой следует избегать деятельности, при которой требуются высокая концентрация внимания и быстрота психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Комбинация с леводопой позволяет уменьшить дозу и выраженность побочных эффектов последней, особенно тошноту, рвоту, аритмии. Наряду с этим может наблюдаться тенденция к раннему развитию дискинезии и психических нарушений, связанных с действием леводопы.

При одновременном применении комбинации карбидопы с леводопой и железа сульфата возможно уменьшение биодоступности карбидопы и леводопы.

CARBOCISTEINE (КАРБОЦИСТЕИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Муколитическое средство. Разрушает дисульфидные связи мукополисахарида и изменяет заряд его ионов, в результате этого изменяется состав бронхиального секрета: уменьшается количество нейтральных гликопептидов, увеличивается сиалогликопротеидная функция. Стимулирует моторную функцию мерцательного эпителия дыхательных путей, снижает вязкость и облегчает отхождение бронхиального секрета и отделяемого из синусовых пазух.

ПОКАЗАНИЯ

Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся выделением большого количества вязкой слизи: острый и хронический бронхит, трахеобронхит, бронхит с бронхообструктивным синдромом, бронхиальная астма, коклюш, бронхоэктатическая болезнь; воспалительные заболевания среднего уха и синусов; подготовка пациента к бронхоскопии и/или бронхографии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым при приеме внутрь в начале лечения – по 750 мг 3 раза/сут; после достижения клинического эффекта – 1.5 г/сут в 3-4 приема.

Детям в возрасте от 1 мес до 2.5 лет – по 50 мг 2 раза/сут; в возрасте от 2.5 до 5 лет – по 100 мг 2 раза/сут; старше 5 лет – по 200-250 мг 3 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, кровотечение из ЖКТ.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, ангионевротический отек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, хронический гломерулонефрит в фазе обострения, I триместр беременности, повышенная чувствительность к карбоцистеину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению в I триместре беременности. С осторожностью применяют во II и III триместрах беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе.

CARBOMER (КАРБОМЕР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для увлажнения и защиты роговицы. Образует резервуар жидкости на поверхности глаза; увлажняет конъюнктиву и роговицу, препятствуя образованию повреждений эпителия или стимулируя их заживление. Заменяет водную фазу слезной жидкости и имитирует муциновый слой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Не проникает в глаз и не накапливается в тканях.

ПОКАЗАНИЯ

Заболевания, сопровождающиеся сухостью глаз, в т.ч. сухой кератоконъюнктивит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Инстилляции в конъюнктивальный мешок 3-5 раз в день и перед сном.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции, преходящее нарушение зрения, ощущение жжения, местное раздражение глаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к карбомеру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью следует применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения пациент должен соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

CARBOPLATIN (КАРБОПЛАТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство алкилирующего действия, содержит платину. Механизм действия связывают с образованием сшивок между соседними парами оснований гуанина в ДНК, что приводит к подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели клеток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизируется путем гидролиза с образованием активных соединений, которые взаимодействуют с ДНК. Связывание с белками очень низкое. Однако платина, образующаяся из карбоплатина, необратимо связывается с белками плазмы крови и медленно выводится с минимальным $T_{1/2}$ 5 дней. $T_{1/2}$ карбоплатина составляет в начальной фазе – 1.1-2 ч, в конечной фазе – 2.6-5.9 ч. Выводится почками – 71% в течение 24 ч при КК 60 мл/мин и более.

ПОКАЗАНИЯ

Рак яичников, герминогенные опухоли яичка и яичников, семинома, злокачественная меланома, опухоли головы и шеи, рак легкого, рак шейки и тела матки, рак мочевого пузыря, остеогенная саркома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: угнетение костномозгового кроветворения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, стоматит, диарея или запоры, абдоминальные боли, снижение аппетита, нарушение функции печени (повышение активности АСТ, ЩФ и концентрации билирубина в сыворотке крови).

Со стороны нервной системы: астения, периферическая полиневропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов), снижение остроты зрения вплоть до полной потери зрения или потери способности различать цвета (улучшение или полное восстановление зрения, как правило, происходит в течение нескольких недель после прекращения приема препарата; у пациентов с нарушением функции почек, проходивших лечение высокими дозами карбоплатина, наблюдалась корковая слепота), снижение слуха, шум в ушах; длительная терапия может привести к кумулятивной нейротоксичности.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение концентраций креатинина и мочевины в сыворотке крови (острые поражения почек наблюдались редко, риск появления нефротоксичности на фоне приема карбоплатина повышается при увеличении дозы карбоплатина, а также у пациентов, которые ранее проходили лечение цисплатином).

Со стороны половой системы: азооспермия, аменорея.

Со стороны водно-электролитного баланса: гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия и гипомагниемия.

Аллергические реакции: эритематозная сыпь, лихорадка, зуд, крапивница, бронхоспазм, снижение артериального давления, анафилактоидные реакции, аллергические реакции в месте введения; редко – эксфолиативный дерматит.

Прочие: изменения вкуса, алопеция, гриппоподобные симптомы (повышение температуры, лихорадка), гемолитическо-уремический синдром, миалгия/артралгия, сердечная недостаточность, цереброваскулярные нарушения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции почек, предшествующая выраженная миелодепрессия, недавняя значительная кровопотеря, беременности, период лактации (грудного вскармливания), детский возраст, повышенная чувствительность к карбоплатину и препаратам, содержащим платину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины детородного возраста, получающие терапию карбоплатином, должны применять надежные меры контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* установлено, что карбоплатин оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при угнетении костно-мозгового кроветворения (в т.ч. на фоне сопутствующей лучевой или химиотерапии), предшествующей терапии нефротоксическими препаратами (например цисплатином), нарушениях слуха, острых инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы, у пациентов с асцитом или экссудативным плевритом, поствакцинальный период.

Следует соблюдать осторожность при применении карбоплатина у пациентов после курса лучевой терапии.

Карбоплатин используют только под наблюдением врача, имеющего опыт проведения химиотерапии.

Перед началом лечения и в ходе его необходимо контролировать функцию почек, картину периферической крови, неврологический статус, проводить аудиометрию. Возможны изменения биохимических показателей: повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, уменьшение концентрации магния, калия, кальция.

На фоне применения карбоплатина не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов или членов их семей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами, оказывающими миелодепрессивное, нефротоксическое действие, возможно взаимное усиление токсических эффектов.

CARBUTAMIDE (КАРБУТАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральное гипогликемическое средство, является производным сульфонилмочевины I поколения. Стимулирует выделение эндогенного инсулина β-клетками островкового аппарата поджелудочной железы. Повышает чувствительность периферических тканей к инсулину.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет типа 2 (инсулиннезависимый) при неэффективности диетотерапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально в зависимости от уровня гликемии натощак и постпрандиальной гликемии через 2 ч после еды.

В начале лечения – по 500 мг во время завтрака, затем дозу увеличивают при каждом приеме на 250 мг до достижения суточной дозы 1.5 г.

Максимальная суточная доза – 2 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота.

Со стороны эндокринной системы: дисфункция щитовидной железы, гипогликемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Прочие: редко – головная боль, агранулоцитоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Диабетическая кома и прекома, сахарный диабет типа 1 (инсулинзависимый), кетоацидоз, инфекционные заболевания с лихорадкой, недостаточность функции печени и почек, беременность, лактация, повышенная чувствительность к производным сульфонилмочевины и сульфаниламидам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулин.

В период лактации следует перевести женщину на инсулин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение следует проводить под контролем картины периферической крови, мочи.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Действие карбутамида усиливается при одновременном применении с салицилатами, бутадионом, противотуберкулезными препаратами, левомицетином, тетрациклинами, пероральными антикоагулянтами, циклофосфамидом, ингибиторами МАО, бета-адреноблокаторами. Пероральные синтетические прогестины, фенотиазины, симпатомиметики, салуретики, кортикостероиды, тиреоидные гормоны, никотиновая кислота ослабляют действие карбутамида.

Под влиянием этанола происходит усиление или уменьшение действия карбутамида.

CARMUSTINE (КАРМУСТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство алкилирующего действия из группы производных нитрозомочевины. Действует на основания и фосфатные группы ДНК, что приводит к разрывам и сшивкам ее молекулы. Является циклонеспецифичным соединением. Действие кармустина также может быть связано с модификацией белков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов. Метаболиты могут сохраняться в плазме крови в течение нескольких суток.

Проникает через ГЭБ.

Выводится главным образом почками в виде метаболитов – 60-70%, с калом – 1%, через дыхательные пути – 10%.

ПОКАЗАНИЯ

Опухоли мозга (глиобластома, глиома ствола мозга, медуллобластома, астроцитома, эпендимома), метастазирующие опухоли мозга; множественная миелома (в комбинации с преднизолоном); лимфогранулематоз (в комбинации с другими препаратами); неходжкинские лимфомы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: часто – миелодепрессия; возможна анемия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота; возможны проявления гепатотоксичности – повышение активности трансаминаз, ЩФ, уровня билирубина.

Со стороны дыхательной системы: возможно возникновение инфильтратов и/или очагов фиброза в легких.

Со стороны мочевыделительной системы: после длительного применения в высоких кумулятивных дозах – прогрессирующая азотемия, уменьшение размера почек.

При быстром в/в введении: возможно ощущение жжения в месте инъекции, а также выраженное покраснение кожи и набухание конъюнктивы в течение 2-4 ч.

Прочие: возможны нейроретинит, боли в грудной клетке, головная боль, аллергические реакции, артериальная гипотензия, тахикардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к кармустину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения кармустина при беременности у человека не проводилось. Имеются данные об эмбриотоксическом действии кармустина при беременности у человека.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что кармустин оказывает эмбриотоксическое действие при беременности у крыс и кроликов и тератогенное действие у крыс в дозах эквивалентных дозам, применяемым у человека.

Женщинам детородного возраста в период лечения рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли кармустин с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В процессе лечения необходим контроль картины периферической крови, функции печени, почек и рентгенологическое исследование легких. Поскольку отличительной особенностью кармустина является отсроченное проявление угнетающего действия на кроветворение, контроль картины периферической крови следует проводить еженедельно в течение 6 недель после окончания применения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими миелодепрессию, возможно аддитивное угнетение функции костного мозга; с препаратами, оказывающими гепато- или нефротоксическое действие – усиление проявлений гепато- или нефротоксичности.

CARVEDILOL (КАРВЕДИЛОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивное средство из группы альфа- и бета-адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности. Блокирует α_1-, β_1- и β_2-адренорецепторы. В результате блокады β_1-адренорецепторов умеренно снижает проводимость, силу и частоту сердечных сокращений, не вызывая резкой брадикардии. В результате блокады α_1-адренорецепторов вызывает расширение периферических сосудов. В результате блокады β_2-адренорецепторов может несколько повышать тонус бронхов, некоторых сосудов микроциркуляторного русла, а также тонус и перистальтику кишечника.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается в течение 1 ч. Биодоступность составляет 25%.

Связывание с белками плазмы – 98-99%. V_d – около 2 л/кг. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Метаболиты обладают выраженным антиоксидантным и адреноблокирующим действием.

$T_{1/2}$ – 6-10 ч. Плазменный клиренс – 590 мл/мин. Выводится, в основном, с желчью.

У пациентов с нарушением функции печени биодоступность может возрастать до 80%.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия.

ИБС: профилактика приступов стабильной стенокардии.

Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Начальная доза – 12.5 мг 1 раз/сут, затем дозу увеличивают до 25 мг 1 раз/сут. При необходимости дозу можно увеличивать 1 раз в 2 недели; максимальная доза – 50 мг/сут. У пациентов пожилого возраста может оказаться эффективной доза 12.5 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в начале лечения (эффект первой дозы) и при увеличении дозы возможны эпизоды чрезмерного снижения АД (обычно эти явления проходит сами по себе и состояние пациента стабилизируется без специальной коррекции); при дальнейшем применении карведилола также возможна брадикардия; реже наблюдаются нарушения периферического кровотока, приступы стенокардии, AV-блокада, эпизоды перемежающейся хромоты; в отдельных случаях – усиление проявлений сердечной недостаточности.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны слабость, утомляемость, головная боль; в отдельных случаях – нарушения сна, психическая депрессия, парестезии.

Со стороны пищеварительной системы: повышение тонуса и моторики кишечника; в отдельных случаях – изменение активности трансаминаз в плазме крови.

Аллергические реакции: редко – аллергическая экзантема, зуд.

Дерматологические реакции: крапивница, реакции, напоминающие плоский лишай, появление псориатических бляшек или обострение существовавшего ранее псориатического процесса.

Со стороны дыхательной системы: в отдельных случаях – заложенность носа.

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – тромбоцитопения, лейкопения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

AV-блокада II и III степени, выраженная брадикардия, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, шок, бронхиальная астма, хронические заболевания легких с бронхообструктивным синдромом в анамнезе, печеночная недостаточность, беременность, лактация, повышенная чувствительность к карведилолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Карведилол противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Хотя нет прямых указаний на эмбрио- или фетотоксическое действие карведилола, известно, что он проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Блокада α- и β-адренорецепторов у плода или новорожденного может индуцировать перинатальный или неонатальный дистресс-синдром, проявляющийся брадикардией, угнетением дыхания, гипотермией и гипогликемией.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью. Перед началом лечения карведилолом при сердечной недостаточности следует провести адекватную терапию для устранения симптомов декомпенсации.

При применении кардведилола у пациентов с ИБС возможно снижение потребности миокарда в кислороде (за счет блокады β_1-адренорецепторов). В связи с этим отмену карведилола следует проводить постепенно во избежание развития приступов стенокардии.

У пациентов с эндокринными расстройствами карведилол может маскировать симптомы гипертиреоидизма и ранние признаки острой гипергликемии (о чем следует предупреждать больных с инсулинзависимым сахарным диабетом).

В период лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Клинический опыт применения карведилола в педиатрии отсутствует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения, а также при увеличении дозы карведилола в процессе лечения следует воздерживаться от управления автомобилем и других видов деятельности, связанных с необходимостью высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с карведилолом антиаритмических средств, средств для наркоза, антигипертензивных препаратов, антиангинальных препаратов, других бета-адреноблокаторов (в т.ч. в виде глазных капель) существует риск нежелательного лекарственного взаимодействия.

При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP2D6 теоретически возможно усиление действия карведилола.

При одновременном применении индукторов изофермента CYP2D6 системы возможно уменьшение действия карведилола.

При одновременном применении с верапамилом, дилтиаземом для в/в введения возможно развитие тяжелой артериальной гипотензии.

При одновременном применении с дигоксином возможно увеличение концентрации дигоксина в плазме крови и повышение риска развития выраженной брадикардии и нарушений AV-проводимости.

При одновременном применении инсулина, пероральных гипогликемических препаратов возможно повышение риска развития гипогликемии.

При одновременном применении с клонидином возможны выраженная брадикардия, артериальная гипотензия, нарушения проводимости. В случае внезапной отмены клонидина у пациентов, получающих карведилол, возможно резкое повышение АД.

При одновременном применении с резерпином, ингибиторами МАО возникает риск развития тяжелой артериальной гипотензии и брадикардии.

При одновременном применении с рифампицином уменьшаются AUC и C_{max} карведилола в плазме крови.

Флуоксетин ингибирует изофермент CYP2D6, что приводит к угнетению метаболизма карведилола и его кумуляции. Это может усиливать кардиодепрессивное действие (в т.ч. брадикардию). Флуоксетин и, главным образом, его метаболиты характеризуются длительным $T_{1/2}$, поэтому вероятность лекарственного взаимодействия сохраняется даже через несколько дней после отмены флуоксетина.

При одновременном применении с циметидином увеличивается AUC карведилола без изменения его C_{max} в плазме крови.

При одновременном применении с циклоспорином возможно повышение (от небольшой до умеренной) концентрации циклоспорина в плазме крови.

При одновременном применении с производными эрготамина возможно ухудшение периферического кровообращения.

CASPOFUNGIN (КАСПОФУНГИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковое средство для системного применения. Представляет собой полусинтетическое липопептидное соединение (эхинокандин), синтезированное из продукта ферментации Glarea lozoyensis. Каспофунгин ингибирует синтез β-(1,3)-D-глюкана – важнейшего компонента клеточной стенки многих рифомицетов и дрожжей.

In vitro каспофунгин *активен в отношении* различных патогенных грибов рода Aspergillus (включая Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus, Aspergillus niger, Aspergillus nidulans, Aspergillus terreus и Aspergillus candidus) и Candida (включая Candida albicans, Candida dubliniensis, Candida glabrata, Candida guilliermondii, Candida kefyr, Candida krusei, Candida lipolytica, Candida lusitaniae, Candida parapsilosis, Candida rugosa и Candida tropicalis).

In vivo выявлена активность каспофунгина при парентеральном введении животным с нормальным и сниженным иммунитетом, инфицированным Aspergillus и Candida. Применение каспофунгина в этих случаях способствует увеличению продолжительности жизни инфицированных животных (Aspergillus и Candida) и эрадикации патогенных грибов (Candida) в пораженных органах. Также каспофунгин активен у животных с иммунодефицитом, зараженных Candida glabrata, Candida krusei, Candida lusitaniae, Candida parapsilosis, Candida tropicalis, у которых достигается эрадикация патогенных грибов (Candida) в пораженных органах. Каспофунгин проявляет высокую активность при профилактике и лечении легочных аспергиллезов, что выявлено при исследовании на моделях летальных легочных инфекций in vivo.

Каспофунгин активен в отношении штаммов грибов Candida, резистентных к флуконазолу, амфотерицину B или флуцитозину, имеющих другой механизм действия. У некоторых пациентов в процессе лечения каспофунгином выделяются разновидности грибов Candida со сниженной чувствительностью к каспофунгину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократной в/в инфузии в течение 1 ч концентрация каспофунгина в плазме снижается многофазно. Сразу после инфузии наступает короткая α-фаза, за которой следует β-фаза с $T_{1/2}$ от 9 до 11 ч, которая является главной характеристикой профиля и имеет отчетливую логарифмически-линейную зависимость между 6 и 48 ч после инфузии. За этот период концентрация препарата в плазме существенно снижается. Также имеется дополнительная γ-фаза с $T_{1/2}$ от 40 до 50 ч. Преобладающим механизмом, влияющим на плазменный клиренс, является скорее распределение, чем экскреция или биотрансформация. Каспофунгин интенсивно связывается с белками (приблизительно 97%) при минимальном проникновении в эритроциты. Около 92% ^{3}H-метки обнаруживается в тканях через 36-48 ч после введения разовой дозы 70 мг меченого ^{3}H каспофунгина ацетата. В течение первых 30 ч после введения экскреция и биотрансформация каспофунгина незначительны.

Каспофунгин медленно метаболизируется путем гидролиза и N-ацетилирования и подвергается спонтанному химическому разрушению до пептидного соединения с открытым кольцом. В более поздние сроки (через 5 и более дней после введения разовой дозы меченого ^{3}H каспофунгина ацетата) в плазме отмечается низкий уровень (менее 7 пмоль/мг белка или 1.3% или менее от введенной дозы) ковалентного связывания радиоактивной метки, что может быть обусловлено образованием двух реактивных промежуточных продуктов химического разрушения каспофунгина. Дополнительный метаболизм включает гидролиз до составляющих аминокислот и их производных, включая дигидроксигомотирозин и N-ацетил-дигидроксигомотирозин. Эти два производных тирозина обнаруживаются только в моче, что указывает на их быстрый почечный клиренс.

Из организма выводится около 75% дозы (фармакокинетическое исследование с меченым радиоактивностью каспофунгином): 41% – с мочой и 34% – с калом. Концентрации в плазме метки и каспофунгина в течение первых 24-48 ч после введения дозы не различаются, после этого концентрация каспофунгина снижается быстрее, причем снижение его концентрации ниже уровня количественного определения наблюдается через 6-8 сут после введения дозы, а радиоактивной метки – через 22.3 недели. Небольшое количество каспофунгина выделяется в неизмененном виде с мочой (приблизительно 1.4% дозы). Почечный клиренс неизмененного вещества низкий и составляет приблизительно 0.15 мл/мин.

Концентрация каспофунгина в плазме у здоровых мужчин и женщин в 1-й день после введения разовой дозы 70 мг одинаковая. После 13 ежедневных введений по 50 мг концентрация каспофунгина в плазме у некоторых женщин приблизительно на 20% выше, чем у мужчин.

Содержание каспофунгина в плазме у здоровых мужчин и женщин пожилого возраста (65 лет и старше), по сравнению со здоровыми молодыми мужчинами, несколько повышено на 28% (AUC). У пациентов пожилого возраста с инвазивным кандидозом или при проведении эмпирической терапии наблюдались такие же умеренные изменения концентрации препарата в плазме, как и в группе здоровых пожилых пациентов по отношению к здоровым пациентам молодого возраста. Коррекции режима дозирования для пожилых (65 лет и старше) пациентов не требуется.

Концентрация каспофунгина в плазме пациентов с легкой печеночной недостаточностью (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) после введения разовой дозы 70 мг увеличивается приблизительно на 55% (AUC), по сравнению со здоровыми добровольцами. Введение этим пациентам в течение 14 дней (70 мг в 1-й день с последующим ежедневным введением по 50 мг) сопровождается умеренным повышением его концентрации в плазме и составляет 19-25% (AUC) на 7-й и 14-й день, по сравнению со здоровыми добровольцами.

ПОКАЗАНИЯ

Эмпирическая терапия у пациентов с фебрильной нейтропенией при подозрении на грибковую инфекцию, инвазивный кандидоз (в т.ч. кандидемия) у пациентов с нейтропенией и без нее, инвазивный аспергиллез (у пациентов, рефрактерных к другой терапии или не переносящих ее), эзофагеальный кандидоз, орофарингеальный кандидоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и применяемой схемы терапии. Разовая доза составляет 50-70 мг. Вводят в/в путем медленной инфузии (≥1 ч) 1 раз/сут.

При умеренной печеночной недостаточности (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) требуется коррекция режима дозирования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, рвота, повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ), увеличение концентрации прямого и общего билирубина; нарушения функции печени.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение уровня креатинина в сыворотке крови.

Со стороны системы кроветворения: анемия (снижение гемоглобина и гематокрита), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, флебит, тромбофлебит, венозные постинфузионные осложнения, покраснение лица, отеки.

Со стороны дыхательной системы: одышка.

Со стороны свертывающей системы крови: увеличение частичного тромбопластинового и протромбинового времени.

Со стороны мочевыделительной системы: микрогематурия, лейкоцитурия, протеинурия.

Дерматологические реакции: сыпь, зуд, повышенная потливость.

Аллергические реакции: в отдельных случаях – сыпь, отека лица, зуд, чувство жара, бронхоспазм, анафилаксия.

Со стороны обмена веществ: гиперкальциемия, гипоальбуминемия, гипопротеинемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия.

Со стороны организма в целом: гипертермия, головная боль, боль в животе, ощущение озноба.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к каспофунгину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинического опыта по применению препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) нет. У животных каспофунгин проникает через плацентарный барьер. Каспофунгин не следует применять при беременности за исключением случаев жизненной необходимости.

Поскольку нет данных о выделении каспофунгина с грудным молоком, при необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов, получающих циклоспорин, а также у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Клинического опыта применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не имеется.

Использование в педиатрии

Не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Каспофунгин снижает показатель 12-часовой концентрации такролимуса в крови на 26% (при одновременном применении рекомендуется стандартный мониторинг концентрации такролимуса в крови и, при необходимости, коррекция его режима дозирования).

При одновременном применении с циклоспорином возможно транзиторное повышение активности АСТ и АЛТ (не более чем в 3 раза, по сравнению с ВГН), а также увеличение AUC каспофунгина приблизительно на 35% без изменения концентрации циклоспорина (при необходимости одновременного применения следует взвесить потенциальную пользу терапии и возможный риск).

Рифампин может как ускорять, так и замедлять распределение каспофунгина.

Одновременное применение с каспофунгином индукторов клиренса лекарственных препаратов (эфавиренз, невирапин, фенитоин, дексаметазон или карбамазепин) может приводить к клинически значимому снижению концентрации каспофунгина. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что индуцированное этими препаратами снижение концентрации каспофунгина происходит скорее за счет ускорения элиминации, нежели метаболизма. Поэтому при сочетанном применении каспофунгина с эфавирензом, нелфинавиром, невирапином, рифампином, дексаметазоном, фенитоином или карбамазепином следует рассмотреть возможность повышения суточной дозы каспофунгина до 70 мг после применения обычной нагрузочной дозы 70 мг.

CEFAZOLIN (ЦЕФАЗОЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспориновый антибиотик I поколения широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие.

Активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis; грамотрицательных бактерий: Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Shigella spp., Salmonella spp., Escherichia coli, Klebsiella spp.

Активен также в отношении Spirochaetoceae, Leptospira spp.

Неактивен в отношении Pseudomonas aeruginosa, индол-положительных штаммов Proteus spp., Mycobacterium tuberculosis, анаэробных бактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Цефазолин плохо всасывается из ЖКТ и поэтому применяется в/м или в/в. После в/м введения в дозе 500 мг C_{max} в плазме достигается через 1-2 ч составляет 30 мкг/мл.

Связывание с белками плазмы составляет около 85%.

Цефазолин проникает в костную ткань, в асцитическую жидкость, плевральную и синовиальную жидкости, но не определяется в ЦНС.

$T_{1/2}$ цефазолина из плазмы составляет около 1.8 ч.

Цефазолин выводится с мочой в неизмененном виде, главным образом, путем клубочковой фильтрации и в небольшой степени – путем канальцевой секреции. После в/м введения, по крайней мере, 80% дозы после в/м введения выводится через 24 ч. После в/м введения в дозах 500 мг и 1 г C_{max} в моче составляет соответственно 1 мг/мл и 4 мг/мл.

Имеются данные о высокой концентрации цефазолина в желчи, хотя он выводится этим путем в небольшом количестве.

$T_{1/2}$ из плазмы увеличивается у пациентов с нарушениями функции почек.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефазолину микроорганизмами, в т.ч. заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей, мочевыводящих и желчевыводящих путей, органов малого таза, кожи и мягких тканей, костей и суставов, эндокардит, сепсис, перитонит, средний отит, остеомиелит, мастит, раневые, ожоговые и послеоперационные инфекции, сифилис, гонорея.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, с учетом тяжести течения и локализации инфекции, чувствительности возбудителя.

Вводят в/м или в/в (струйно или капельно). Средняя суточная доза для взрослых составляет 1 г, частота введения – 2-4 раза/сут.

Для профилактики послеоперационной инфекции вводят в дозе 1 г за 30 мин до операции, 0.5-1 г во время операции и по 0.5-1 г каждые 6-8 ч в течение суток после операции.

Максимальная доза: 6 г/сут.

Для детей средняя суточная доза составляет 20-40 мг/кг; при тяжелом течении инфекций доза может быть увеличена до 100 мг/кг/сут. Продолжительность лечения составляет 7-10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, диарея; редко – транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз.

Аллергические реакции: возможны крапивница, кожный зуд, эозинофилия, лихорадка; в единичных случаях – отек Квинке, артралгии, анафилактический шок.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз, псевдомембранозный колит.

Со стороны системы кроветворения: редко – обратимая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – нарушение функции почек.

Местные реакции: возможна болезненность в месте в/м инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский возраст до 1 месяца, повышенная чувствительность к цефалоспоринам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Проникает через плацентарный барьер.

В грудном молоке определяются низкие концентрации цефазолина.

Применение при беременности и в период лактации оправдано лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при нарушениях функции почек.

У пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллинам возможны аллергические реакции на цефалоспориновые антибиотики.

В период лечения возможна ложноположительная реакция мочи на сахар.

Цефазолин выводится при гемодиализе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с "петлевыми" диуретиками происходит блокада канальцевой секреции цефазолина (такая комбинация не рекомендуется).

Цефазолин может вызывать дисульфирамоподобные реакции при одновременном применении с этанолом.

Пробенецид нарушает экскрецию цефазолина.

CEFEPIME (ЦЕФЕПИМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспориновый антибиотик IV поколения для парентерального применения. Оказывает бактерицидное действие, нарушая синтез клеточной стенки микроорганизмов.

Активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, в т.ч. продуцирующих бета-лактамазы, включая Pseudomonas aeruginosa. Более активен, чем цефалоспорины III поколения, в отношении грамположительных кокков.

Не активен в отношении Enterococcus spp., Listeria spp., Legionella spp., некоторых анаэробных бактерий (Bacteroides fragilis, Clostridium difficile).

Цефепим характеризуется высокой стабильностью в отношении различных плазмидных и хромосомных β-лактамаз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы составляет менее 19% и не зависит от концентрации цефепима в сыворотке крови.

Терапевтические концентрации цефепима обнаруживаются в моче, желчи, перитонеальной жидкости, экссудате волдыря, слизистом секрете бронхов, мокроте, тканях предстательной железы, аппендиксе и желчном пузыре, спинномозговой жидкости при менингите.

У здоровых людей при в/в введении цефепима в дозе 2 г с интервалом 8 ч в течение 9 дней не наблюдалось кумуляции в организме.

Средний $T_{1/2}$ из организма в среднем составляет около 2 ч, средний общий клиренс – 120 мл/мин. Цефепим выводится почками, главным образом путем клубочковой фильтрации (средний почечный клиренс – составляет 110 мл/мин). В моче обнаруживается приблизительно 85% введенного цефепима в неизмененном виде.

У больных в возрасте 65 лет или старше с нормальной функцией почек величина почечного клиренса меньше, чем у молодых больных.

У больных с нарушениями функции почек увеличивается $T_{1/2}$. У больных с тяжелыми нарушениями функции почек, при которых требуется проведение гемодиализа, $T_{1/2}$ в среднем составляет 13 ч, проведение перитонеального диализа – 19 ч.

Фармакокинетика цефепима у больных с нарушением функции печени, муковисцидозом не изменена.

Возраст и пол пациентов не оказывали существенного влияния на общий клиренс из организма и V_d с учетом поправки на массу тела каждого. При введении цефепима в дозе 50 мг/кг каждые 12 ч кумуляции не отмечалось, а при введении в этой же дозе каждые 8 ч в равновесном состоянии C_{max}, AUC и $T_{1/2}$ увеличивались примерно на 15%.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к цефепиму микроорганизмами: инфекции нижних отделов дыхательных путей (включая пневмонию и бронхит), инфекции мочевыводящих путей (как осложненные, так и неосложненные), инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции (включая перитонит и инфекции желчных путей), гинекологические инфекции, септицемия, нейтропеническая лихорадка (в качестве эмпирической терапии), бактериальный менингит у детей.

Профилактика инфекций при проведении полостных хирургических операций.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от чувствительности возбудителя, тяжести инфекции, а также от состояния функции почек.

В/в путь введения предпочтителен для больных с тяжелыми или угрожающими жизни инфекциями, особенно при угрозе шока.

При в/м или в/в введении взрослым и детям с массой тела более 40 кг при нормальной функции почек разовая доза составляет 0.5-1 г, интервал между введениями – 12 ч. При тяжелых инфекциях вводят в/в в дозе 2 г каждые 12 ч.

С целью профилактики инфекций при проведении полостных хирургических операций применяют в комбинации с метронидазолом по схеме.

Для детей в возрасте от 2 мес максимальная доза не должна превышать рекомендуемую дозу для взрослых. Средняя доза для детей с массой тела до 40 кг при осложненных или неосложненных инфекциях мочевыводящих путей (включая пиелонефрит), неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, пневмонии, эмпирическом лечении нейтропенической лихорадки составляет 50 мг/кг каждые 12 ч.

Пациентам с нейтропенической лихорадкой и бактериальным менингитом – по 50 мг/кг каждые 8 ч.

Средняя продолжительность терапии составляет 7-10 дней. При тяжелых инфекциях может потребоваться более продолжительное лечение.

При нарушениях функции почек (КК менее 30 мл/мин) необходима коррекция режима дозирования. Исходная доза цефепима должна быть такой же, как и для больных с нормальной функцией почек. Поддерживающие дозы определяют в зависимости от значений КК или концентрации креатинина сыворотки

При гемодиализе за 3 ч из организма удаляется приблизительно 68% общего количества цефепима. По завершении каждого сеанса необходимо вводить повторную дозу, равную исходной дозе. У больных, находящихся на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе, цефепим можно применять в средних рекомендованных дозах, т.е. 500 мг, 1 г или 2 г в зависимости от тяжести инфекции, с интервалом между введениями разовой дозы 48 ч.

Детям с нарушениями функции почек рекомендуются такие же изменения режима дозирования, как и взрослым, поскольку фармакокинетика цефепима у взрослых и детей имеет сходный характер.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны диарея, тошнота, рвота, колиты (включая псевдомембранозный колит); редко – боли в животе, запор, изменение вкуса.

Аллергические реакции: возможны – сыпь, зуд, крапивница; редко – анафилактические реакции.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны – головные боли; редко – головокружение, парестезии; в отдельных случаях – судороги.

Дерматологические реакции: редко – покраснение кожи. Наиболее часто у детей – сыпь.

Со стороны системы кроветворения: возможна анемия.

Со стороны показателей лабораторных исследований: возможны повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, повышение общего билирубина, эозинофилия, увеличение протромбинового времени; редко – временное повышение азота мочевины крови и/или креатинина сыворотки, транзиторная тромбоцитопения, транзиторная лейкопения и нейтропения; часто – положительный результат теста Кумбса без гемолиза.

Прочие: возможны повышение температуры тела, вагинит, эритема; редко – генитальный зуд, неспецифический кандидоз.

Местные реакции: при в/в вливании возможны флебиты, редко – воспаление); при в/м введении возможно воспаление или боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к цефепиму или L-аргинину, а также к цефалоспориновым антибиотикам, пенициллинам или другим бета-лактамным антибиотикам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения цефепима при беременности не проведено; применение возможно только под наблюдением врача.

Цефепим выделяется с грудным молоком в очень низких концентрациях. В период лактации применять с осторожностью.

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено влияния на репродуктивную функцию и фетотоксического действия цефепима.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении у пациентов, находящихся в группе повышенного риска возникновения инфекции за счет смешанной аэробно/анаэробной микрофлоры (в т.ч. в случаях, когда одним из возбудителей является Bacteroides fragilis), до идентификации возбудителя рекомендуется одновременно с цефепимом назначить препарат, активный в отношении анаэробов.

С осторожностью применяют у пациентов с риском развития аллергических реакций, особенно на лекарственные препараты.

При развитии аллергических реакций цефепим следует отменить.

При серьезных реакциях гиперчувствительности немедленного типа может потребоваться применение эпинефрина (адреналина) и других форм поддерживающего лечения.

При появлении диареи на фоне лечения следует учитывать возможность развития псевдомембранозного колита. В таких случаях цефепим следует немедленно отменить и при необходимости назначить соответствующее лечение.

При развитии суперинфекции цефепим следует немедленно отменить и назначить соответствующее лечение.

При применении других антибиотиков группы цефалоспоринов наблюдались крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, множественная эритема, токсический эпидермальный некролиз, колит, нарушение функции почек, токсическая нефропатия, апластическая анемия, гемолитическая анемия, кровоточивость, судороги, нарушение функции печени, включая холестаз, ложноположительные результаты анализов на глюкозу мочи.

Безопасность и эффективность применения цефепима у детей в возрасте до 2 мес не установлены.

С особой осторожностью применяют цефепим совместно с аминогликозидами и "петлевыми" диуретиками.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном введении раствора цефепима с растворами метронидазола, ванкомицина, гентамицина, тобрамицина сульфата и нетилмицина сульфата возможно фармацевтическое взаимодействие.

CEFOTAXIME (ЦЕФОТАКСИМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза клеточной стенки бактерий. Механизм действия обусловлен ацетилированием мембраносвязанных транспептидаз и нарушением перекрестной сшивки пептидогликанов, необходимой для обеспечения прочности и ригидности клеточной стенки.

Высокоактивен в отношении грамотрицательных бактерий (устойчивых к действию других антибиотиков): Escherichia coli, Citrobacter spp., Proteus mirabilis, Providencia spp., Klebsiella spp., Serratia spp., некоторые штаммы Pseudomonas spp., Haemophilus influenzae.

Менее активен в отношении Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Staphylococcus spp., Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Bacteroides spp.

Устойчив к действию большинства β-лактамаз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро всасывается из места инъекции. Связывание с белками плазмы составляет 40%. Широко распределяется в тканях и жидкостях организма. Достигает терапевтических концентраций в спинномозговой жидкости, особенно при менингите. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком в низких концентрациях. Частично метаболизируется в печени. 40-60% дозы выводится с мочой в неизмененном виде через 24 ч, 20% – в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания тяжелого течения, вызванные чувствительными к цефотаксиму микроорганизмами, в т.ч. перитонит, сепсис, абдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза, инфекции нижних отделов дыхательных путей, мочевыводящих путей, инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей, инфицированные раны и ожоги, гонорея, менингит, болезнь Лайма.

Профилактика инфекций после оперативного вмешательства.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям с массой тела более 50 кг – по 1-2 г каждые 4-12 ч в/м или в/в (струйно или капельно). Детям с массой тела менее 50 кг – 50-180 мг/кг/сут; кратность введения – 2-6 раз.

Максимальные дозы: для взрослых – 12 г/сут, для детей с массой тела менее 50 кг – 180 мг/кг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, эозинофилия; редко – отек Квинке.

Со стороны системы кроветворения: при длительном применении в высоких дозах возможны изменения картины периферической крови (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия).

Со стороны системы свертывания крови: гипопротромбинемия.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз.

Местные реакции: флебит (при в/в введении), болезненность в месте инъекции (при в/м введении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к цефотаксиму и другим цефалоспоринам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение цефотаксима в I триместре беременности.

Применение во II и III триместрах беременности и в период лактации возможно лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

Следует иметь в виду, что после в/в введения цефотаксима в дозе 1 г через 2-3 ч максимальная концентрация активного вещества в грудном молоке в среднем составляет 0.32±0.09 мкг/мл. При такой концентрации возможно отрицательное влияние на орофарингеальную флору ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не обнаружено тератогенных и эмбриотоксических эффектов цефотаксима.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют цефотаксим при нарушениях функции почек, указаниях на колит в анамнезе, а также у новорожденных.

У пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллинам возможны аллергические реакции на цефалоспориновые антибиотики.

В период лечения возможна положительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

Следует с осторожностью применять одновременно с "петлевыми" диуретиками.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Цефотаксим, подавляя кишечную флору, препятствует синтезу витамина К. Поэтому при одновременном применении с препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов (НПВС, салицилаты, сульфинпиразон), увеличивается риск развития кровотечений. По этой же причине при одновременном применении с антикоагулянтами отмечается усиление антикоагулянтного действия.

При одновременном применении с аминогликозидами, полимиксином В и "петлевыми" диуретиками повышается риск поражения почек.

При одновременном применении с препаратами, уменьшающими канальцевую секрецию, повышается концентрация цефотаксима в плазме крови.

Пробенецид замедляет выведение цефотаксима за счет снижения канальцевой секреции последнего.

CEFTRIAXONE (ЦЕФТРИАКСОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспориновый антибиотик III поколения широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза клеточной стенки бактерий. Цефтриаксон ацетилирует мембраносвязанные транспептидазы, нарушая, таким образом, перекрестную сшивку пептидогликанов, необходимую для обеспечения прочности и ригидности клеточной стенки.

Активен в отношении аэробных, анаэробных, грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Устойчив к действию β-лактамаз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы составляет 85-95%. Цефтриаксон широко распределяется в тканях и жидкостях организма. Терапевтические концентрации достигаются в спинномозговой жидкости при менингите. Высокие концентрации достигаются в желчи. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Около 40-65% цефтриаксона выделяется с мочой в неизмененном виде. Остальная часть выделяется с желчью и калом.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефтриаксону микроорганизмами, в т.ч. перитонит, сепсис, менингит, холангит, эмпиема желчного пузыря, шигеллез, сальмонеллоносительство, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, пиелонефрит, инфекции костей, суставов, кожи и мягких тканей, половых органов, инфицированные раны и ожоги.

Профилактика послеоперационной инфекции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Вводят в/м или в/в по 1-2 г каждые 24 ч или по 0.5-1 г каждые 12 ч. В зависимости от этиологии заболевания можно применять в/м в дозе 250 мг однократно. Суточная доза для новорожденных составляет 20-50 мг/кг; для детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет — 20-100 мг/кг; кратность введения 1 раз/сут. Продолжительность курса определяется индивидуально. У больных с нарушенной функцией почек требуется коррекция режима дозирования с учетом значений КК.

Максимальные суточные дозы: для взрослых — 4 г, для детей — 2 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, эозинофилия; редко — отек Квинке.

Со стороны системы кроветворения: при длительном применении в высоких дозах возможны изменения картины периферической крови (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия).

Со стороны системы свертывания крови: гипопротромбинемия.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз.

Местные реакции: флебит (при в/в введении), болезненность в месте инъекции (при в/м введении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к цефтриаксону и другим цефалоспоринам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности цефтриаксона при беременности не проводилось.

Применение цефтриаксона при беременности и в период лактации возможно в случаях, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Цефтриаксон выделяется с грудным молоком в низких концентрациях.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не обнаружено тератогенных и эмбриотоксических эффектов цефтриаксона.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллинам возможны аллергические реакции на цефалоспориновые антибиотики.

С осторожностью применяют при выраженных нарушениях функции почек.

Растворы цефтриаксона не следует смешивать или вводить одновременно с другими противомикробными препаратами или растворами.

У новорожденных с гипербилирубинемией, особенно у недоношенных, возможно применение под строгим врачебным контролем.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Цефтриаксон, подавляя кишечную флору, препятствует синтезу витамина К. Поэтому при одновременном применении с препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов (НПВС, салицилаты, сульфинпиразон), увеличивается риск развития кровотечений. По этой же причине при одновременном применении с антикоагулянтами отмечается усиление антикоагулянтного действия.

При одновременном применении с "петлевыми" диуретиками возрастает риск развития нефротоксического действия.

CEFUROXIME (ЦЕФУРОКСИМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Цефалоспориновый антибиотик II поколения широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования синтеза клеточной стенки бактерий. Цефуроксим ацетилирует мембраносвязанные транспептидазы, нарушая, таким образом, перекрестную сшивку пептидогликанов, необходимую для обеспечения прочности и ригидности клеточной стенки.

Высокоактивен в отношении грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Salmonella spp., Shigella spp., Proteus mirabilis, Neisseria gonorrhoeae, Enterobacter spp.

Активен также в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp., Streptococcus spp.

Неактивен в отношении Pseudomonas spp., большинства штаммов Enterococcus spp., многих штаммов Enterobacter cloacae, метициллин-резистентных штаммов Staphylococcus spp. и Listeria monocytogenes.

Устойчив к действию β-лактамаз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Цефуроксим быстро всасывается из ЖКТ. Связывание с белками плазмы составляет 50%. Цефуроксим распределяется в тканях и жидкостях организма. Терапевтические концентрации в спинномозговой жидкости достигаются только при менингите. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к цефуроксиму микроорганизмами, в т.ч. абдоминальные и гинекологические инфекции, сепсис, менингит, эндокардит, инфекции мочевыводящих путей, дыхательных путей, костей и суставов, кожи и мягких тканей.

Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений при операциях на органах брюшной полости, малого таза, сердце, легких, пищеводе, сосудах, при ортопедических операциях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, с учетом тяжести течения и локализации инфекции, чувствительности возбудителя. Применяют внутрь, в/м или в/в. При приеме внутрь разовая доза для взрослых составляет 250-500 мг, для детей — 125-250 мг, кратность приема 2 раза/сут.

При парентеральном введении разовая доза для взрослых составляет 0.75-1.5 г 3 раза/сут. В зависимости от этиологии заболевания применяют 1.5 г однократно или по 750 мг 2 раза с интервалом 8 ч. Детям в возрасте до 3 месяцев — 10-50 мг/кг/сут, частота введения — 2-3 раза; старше 3 мес — 15-80 мг/кг/сут, частота ведения — 2-3 раза.

Пациентам с нарушением функции почек режим дозирования устанавливают с учетом значений КК.

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 6 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, холестатическая желтуха, гепатит, псевдомембранозный колит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, эозинофилия; редко — отек Квинке.

Со стороны системы кроветворения: при длительном применении в высоких дозах возможны изменения картины периферической крови (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия).

Со стороны системы свертывания крови: гипопротромбинемия.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз.

Местные реакции: флебит (при в/в введении), болезненность в месте инъекции (при в/м введении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к цефуроксиму и другим цефалоспоринам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности цефуроксима при беременности не проводилось.

Применение цефуроксима при беременности и в период лактации возможно в случаях, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Цефуроксим выделяется с грудным молоком.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не обнаружено тератогенных и эмбриотоксических эффектов цефуроксима.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при выраженных нарушениях функции почек, при указаниях на колит в анамнезе.

При длительном применении возможно нарушение нормальной микрофлоры кишечника, что может привести к росту Clostridium difficile и вызвать развитие тяжелой диареи и псевдомембранозного колита.

У пациентов с повышенной чувствительностью к пенициллинам возможны аллергические реакции на цефалоспориновые антибиотики.

Во время лечения возможна положительная прямая реакция Кумбса и ложноположительная реакция мочи на глюкозу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Цефуроксим, подавляя кишечную флору, препятствует синтезу витамина K. Поэтому при одновременном применении с препаратами, снижающими агрегацию тромбоцитов (НПВС, салицилаты, сульфинпиразон), увеличивается риск развития кровотечений. По этой же причине при одновременном применении с антикоагулянтами отмечается усиление антикоагулянтного действия.

При одновременном применении с "петлевыми" диуретиками возрастает риск развития нефротоксического действия.

CETIRIZINE (ЦЕТИРИЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов III поколения. Влияет на "раннюю" стадию аллергической реакции и уменьшает миграцию эозинофилов; ограничивает высвобождение медиаторов на "поздней" стадии аллергической реакции. Практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах не вызывает седативного эффекта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро всасывается из ЖКТ, C_{max} после приема внутрь достигается через 1 ч. Биодоступность цетиризина при приеме в виде таблеток и сиропа одинакова. Пища не влияет на полноту всасывания (AUC), но удлиняет на 1 ч время достижения C_{max} и снижает величину C_{max} на 23%. При приеме в дозе 10 мг 1 раз/сут в течение 10 сут C_{ss} в плазме составляет 310 нг/мл и отмечается через 0.5-1.5 ч после приема. Связь с белками плазмы – 93% и не меняется при концентрации цетиризина в диапазоне 25-1000 нг/мл. Фармакокинетические параметры цетиризина меняются линейно при назначении его в дозе 5-60 мг. V_d – 0.5 л/кг. В небольших количествах метаболизируется в печени путем О-деалкилирования с образованием фармакологически неактивного метаболита (в отличие от других антагонистов H_1-гистаминовых рецепторов, которые метаболизируются в печени с помощью системы цитохромов). Не кумулирует. 2/3 дозы выводится в неизмененном виде почками и около 10% – с калом. Системный клиренс – 53 мл/мин. $T_{1/2}$ у взрослых – 7-10 ч, у детей в возрасте от 6 до 12 лет – 6 ч, от 2 до 6 лет – 5 ч, от 6 мес до 2 лет – 3.1 ч. У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается на 50%, а системный клиренс снижается на 40% (снижение функции почек). У больных с нарушением функции почек (КК<40 мл/мин) клиренс препарата уменьшается, а $T_{1/2}$ удлиняется (так, у больных, находящихся на гемодиализе, общий клиренс снижается на 70% и составляет 0.3 мл/мин/кг, а $T_{1/2}$ удлиняется в 3 раза), что требует соответствующего изменения режима дозирования. Практически не удаляется в ходе гемодиализа. У больных с хроническими заболеваниями печени (гепатоцеллюлярный, холестатический или билиарный цирроз печени) отмечается удлинение $T_{1/2}$ на 50% и снижение общего клиренса на 40% (коррекция режима дозирования требуется только при сопутствующем снижении скорости клубочковой фильтрации). Проникает в грудное молоко.

ПОКАЗАНИЯ

Сенная лихорадка; аллергический ринит, конъюнктивит, дерматит; крапивница, отек Квинке.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 12 лет – 10 мг/сут в 1-2 приема. Детям в возрасте 2-6 лет – 5 мг/сут в 1-2 приема.

Пациентам с умеренной или тяжелой формой почечной недостаточности дозу следует уменьшить в 2 раза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: сухость во рту, сонливость, головная боль, утомляемость.

Редко: кожные проявления аллергических реакций, ангионевротический отек.

В отдельных случаях: диспепсия, возбуждение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к цетиризину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью назначают цетиризин пациентам с ХПН (средней и тяжелой степени выраженности – требуется коррекция режима дозирования), пациентам пожилого возраста (возможно снижение клубочковой фильтрации).

Пожилым пациентам с нормальной функцией почек коррекции дозы не требуется.

Использование в педиатрии

С осторожностью назначают цетиризин детям (опыт применения у детей до 1 года недостаточен).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При превышении дозы 10 мг/сут способность к быстрым реакциям может ухудшиться. В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фармакокинетического взаимодействия с псевдоэфедрином, циметидином, кетоконазолом, эритромицином, азитромицином, диазепамом и глипизидом не обнаружено.

Совместное назначение с теофиллином (400 мг/сут) привело к 16% снижению общего клиренса цетиризина (кинетика теофиллина не изменилась).

CETRORELIX (ЦЕТРОРЕЛИКС)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антагонист ГнРГ. Оказывает конкурентное влияние на связывание эндогенного ГнРГ с рецепторами мембран клеток гипофиза. Благодаря этому, цетрореликс контролирует секрецию гонадотропинов (ЛГ и ФСГ). Вызывает дозозависимое торможение секреции ЛГ и ФСГ гипофизом. В условиях отсутствия предварительной стимуляции начало угнетения секреторной функции гипофиза наступает фактически сразу после введения цетрореликса. У женщин вызывает задержку подъема уровня ЛГ и, следовательно, овуляции.

Продолжительность действия зависит от величины применяемой дозы.

Действие цетрореликса полностью обратимо после прекращения лечения.

ПОКАЗАНИЯ

Предотвращение преждевременной овуляции у пациенток в период лечения, направленного на достижение контролируемой стимуляции овуляции, с последующим получением яйцеклеток и проведением вспомогательных репродуктивных мероприятий.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от установленной схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны: тошнота, головная боль, проявления повышенной чувствительности (кашель, сыпь, артериальная гипотензия).

В единичных случаях: сильный зуд.

Местные реакции: слабые и преходящие покраснение, зуд, припухлость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность, печеночная недостаточность, период постменопаузы, беременность, лактация, повышенная чувствительность к цетрореликсу или экзогенным пептидным гормонам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что цетрореликс оказывает дозозависимый эффект на фертильность, репродуктивность и беременность. При введении в I и II триместрах беременности не было отмечено тератогенного действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При развитии синдрома гиперстимуляции яичников следует проводить симптоматическую терапию (в т.ч. предоставление отдыха, в/в введение электролитов или коллоидных растворов, гепариновая терапия).

Поддержку лютеиновой фазы следует проводить в соответствии с общепринятой практикой проведения репродуктивных мероприятий.

CETUXIMAB (ЦЕТУКСИМАБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Представляет собой химерное моноклональное антитело IgG_1, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР).

Сигнальные пути РЭФР вовлечены в контроль выживания клетки, в регуляцию клеточного цикла, ангиогенез, миграцию клеток и клеточную инвазию/процесс метастазирования.

Цетуксимаб связывается с РЭФР с аффинностью, которая примерно в 5-10 раз превышает таковую, характерную для эндогенных лигандов. Блокирует связывание эндогенных лигандов РЭФР, что приводит к ингибированию функций рецепторов. Далее он индуцирует интернализацию РЭФР, что может приводить к отрицательной регуляции рецептора. Цетуксимаб также сенсибилизирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении экспрессирующих РЭФР опухолевых клеток. В исследованиях in vitro и in vivo цетуксимаб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток человека, экспрессирующих РЭФР. In vitro цетуксимаб ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и блокирует миграцию эндотелиальных клеток. In vivo цетуксимаб ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и снижает активность ангиогенеза и метастазирования опухолей.

Не связывается с другими рецепторами, принадлежащими к семейству HER.

Протоонкоген KRAS (гомолог вирусного онкогена саркомы крыс 2 Кирстен) является нисходящим центральным преобразователем сигнала для РЭФР. В опухолях активация KRAS РЭФР приводит к усилению пролиферации, продукции про-ангиогенных факторов.

Онкогенная мутация KRAS, приводящая к его конститутивной активности, – одна из наиболее часто встречающихся онкогенных мутаций при раке. В результате мутации в активном участке (кодон 12 и 13) белок KRAS находится в активированном состоянии и передает сигнал к пролиферации в ядро, независимо от РЭФР сигнала.

При метастатическом колоректальном раке KRAS мутация встречается в 30-50% случаев. Появление антихимерных антител у человека (АХАЧ) является результатом воздействия класса химерных антител. Современные данные по механизму выработки АХАЧ ограничены. В целом, измеряемые титры АХАЧ выявляются у 3.4% изученных больных с частотами от 0% до 9.6% в исследованиях с подобными показаниями. Появление АХАЧ не коррелированно с развитием реакций гиперчувствительности или любыми другими нежелательными эффектами цетуксимаба

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При введении цетуксимаба в начальной дозе 400 мг/м^2 среднее значение C_{max} составляло 185±55 мкг/мл. Средний V_d был примерно эквивалентным сосудистой области, кровоснабжающей пораженный участок (2.9 л/м^2 в диапазоне от 1.5 до 6.2 л/м^2). Средний клиренс соответствовал 0.022 л/ч/м^2.

C_{ss} достигалась через 3 недели применения цетуксимаба в режиме монотерапии. Среднее значение C_{max} составляло 155.8 мкг/мл через 3 недели и 151.6 мкг/мл через 8 недель, в то же время, соответствующее среднее значение сниженных концентраций составляло 41.3 и 55.4 мкг/мл соответственно. При комбинированном применении цетуксимаба с иринотеканом среднее значение снижения концентраций соответствовало 50.0 мкг/мл через 12 недель и 49.4 мкг/мл через 36 недель.

Описаны несколько путей, которые могут вносить свой вклад в метаболизм антител. Все эти пути включают биодеградацию антител до более мелких молекул, то есть малых пептидов или аминокислот.

Цетуксимаб имеет продолжительный $T_{1/2}$ с варьированием значений в диапазоне от 70 до 100 ч в указанной дозе.

ПОКАЗАНИЯ

Метастатический колоректальный рак с экспрессией РЭФР и с диким типом KRAS в комбинации со стандартной химиотерапией; монотерапия метастатического колоректального рака в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана; местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией; рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины; монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в в виде инфузии. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном.

При всех показаниях начальная доза составляет 400 мг/м^2 поверхности тела (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м^2 в виде 60-минутной инфузии.

При развитии токсических реакций проводят коррекцию режима дозирования по специальным схемам.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит; иногда – блефарит, кератит.

Со стороны дыхательной системы: иногда – легочная эмболия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, тошнота, рвота; очень часто – повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ).

Дерматологические реакции: очень часто – акнеподобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, изменения ногтей (например, паронихия). В 15% дерматологические реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после отмены препарата (при соблюдении рекомендаций по коррекции режима дозирования). Нарушение целостности кожного покрова в отдельных случаях может привести к развитию суперинфекций, которые могут вызвать воспаление подкожной жировой клетчатки, рожистое воспаление или стафилококковый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) или сепсис.

Со стороны обмена веществ: очень часто – гипомагниемия; очень часто – гипокальциемия, анорексия со снижением массы тела.

Со стороны свертывающей системы крови: иногда – тромбоз глубоких вен.

Инфузионные реакции: очень часто – слабо или умеренно выраженные инфузионные реакции (лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, одышка); часто – выраженные инфузионные реакции (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий), включающие в себя обструкцию дыхательных путей (бронхоспазм), снижение или повышение АД, потерю сознания или шок. В редких случаях отмечается стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца. Основной механизм развития этих реакций не установлен. Возможно некоторые из них могут носить анафилактоидную/анафилактическую природу.

Прочие: мукозиты, которые могут привести к носовому кровотечению.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены); выраженная (3 или 4 степени) повышенная чувствительность к цетуксимабу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) противопоказано.

На фоне терапии цетуксимабом и в течение 2 мес после введения последней дозы грудное вскармливание противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функций печени и/или почек (данных по применению цетуксимаба при показателях билирубина более чем в 1.5 раза, трансаминаз более чем в 5 раз и сывороточного креатинина более чем в 1.5 превышающих ВГН в настоящее время нет), при угнетении костномозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, а также у пациентов пожилого возраста.

Применение цетуксимаба не было изучено также у больных с угнетением костномозгового кроветворения, т.е. при уровне гемоглобина < 9 г/дл, содержании лейкоцитов < 3000/мкл, абсолютном числе нейтрофилов <1500/мкл и числе тромбоцитов < 100 000/мкл.

Следует контролировать концентрации электролитов сыворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала терапии цетуксимабом и периодически в процессе лечения из-за возможного развития обратимой гипокалиемии (вследствие диареи), гипомагниемии, гипокальциемии.

При введении цетуксимаба инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 ч после окончания введения препарата, однако они могут возникать и через несколько часов, а также при повторных введениях.

Если у пациента выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих вливаниях также следует вводить цетуксимаб с уменьшенной скоростью.

Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения цетуксимабом и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи.

Описаны отдельные случаи интерстициальных легочных нарушений, для которых не было выявлено причинной взаимосвязи с применением цетуксимаба. В случае развития интерстициальных нарушений легких на фоне терапии, лечение следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При появлении симптомов, влияющие на способность к концентрации и быстроту реакции, в период лечения рекомендуется отказаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Применение цетуксимаба в комбинации с инфузией фторурацила, по сравнению с применением только фторурацила, может вызвать повышение частоты возникновения ишемии миокарда и тромбоза коронарных артерий (вплоть до инфаркта миокарда), а также ладонно-подошвенного синдрома.

CHLORAMPHENICOL (ХЛОРАМФЕНИКОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик широкого спектра действия. Механизм противомикробного действия связан с нарушением синтеза белков микроорганизмов. Оказывает бактериостатическое действие. Активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp., Streptococcus spp.; грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Salmonella spp., Shigella spp., Klebsiella spp., Serratia spp., Yersinia spp., Proteus spp., Rickettsia spp.; активен также в отношении Spirochaetaceae, некоторых крупных вирусов.

Хлорамфеникол активен в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину, стрептомицину, сульфаниламидам.

Устойчивость микроорганизмов к хлорамфениколу развивается относительно медленно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 80%. Быстро распределяется в организме. Связывание с белками плазмы составляет 50-60%. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 1.5-3.5 ч. Выводится с мочой, небольшие количества с калом и желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к хлорамфениколу микроорганизмами, в т.ч.: брюшной тиф, паратиф, дизентерия, бруцеллез, туляремия, коклюш, сыпной тиф и другие риккетсиозы; трахома, пневмония, менингит, сепсис, остеомиелит.

Для наружного применения: гнойные поражения кожи, фурункулы, длительно не заживающие трофические язвы, ожоги II и III степени, трещины сосков у кормящих женщин.

Для местного применения в офтальмологии: воспалительные заболевания глаз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. При приеме внутрь доза для взрослых – по 500 мг 3-4 раза/сут. Разовые дозы для детей в возрасте до 3 лет – 15 мг/кг, 3-8 лет – 150-200 мг; старше 8 лет – 200-400 мг; кратность применения – 3-4 раза/сут. Курс лечения составляет 7-10 дней.

При наружном применении наносят на марлевые тампоны или непосредственно на пораженную область. Сверху накладывают обычную повязку, можно с пергаментной или компрессной бумагой. Перевязки производят в зависимости от показаний через 1-3 дня, иногда через 4-5 дней.

Местно применяют в офтальмологии в составе комбинированных препаратов в соответствии с показаниями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, метеоризм.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: периферический неврит, неврит зрительного нерва, головная боль, депрессия, спутанность сознания, делирий, зрительные и слуховые галлюцинации.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Местные реакции: раздражающее действие (при наружном или местном применении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания крови, выраженные нарушения функции печени, дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, заболевания кожи (псориаз, экзема, грибковые заболевания); беременность, лактация, детский возраст до 4 недель (новорожденные), повышенная чувствительность к хлорамфениколу, тиамфениколу, азидамфениколу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Хлорамфеникол противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Хлорамфеникол не применяют у новорожденных, т.к. возможно развитие "серого синдрома" (метеоризм, тошнота, гипотермия, серо-голубой цвет кожи, прогрессирующий цианоз, диспноэ, сердечно-сосудистая недостаточность).

С осторожностью применяют у пациентов, получавших ранее лечение цитостатическими препаратами или лучевую терапию.

При одновременном приеме алкоголя возможно развитие дисульфирамоподобной реакции (гиперемия кожных покровов, тахикардия, тошнота, рвота, рефлекторный кашель, судороги).

В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении хлорамфеникола с пероральными гипогликемическими препаратами отмечается усиление гипогликемического действия за счет подавления метаболизма этих препаратов в печени и повышения их концентрации в плазме крови.

При одновременном применении с препаратами, угнетающими костномозговое кроветворение, отмечается усиление угнетающего действия на костный мозг.

При одновременном применении с эритромицином, клиндамицином, линкомицином отмечается взаимное ослабление действия за счет того, что хлорамфеникол может вытеснять эти препараты из связанного состояния или препятствовать их связыванию с субъединицей 50S бактериальных рибосом.

При одновременном применении с пенициллинами хлорамфеникол противодействует проявлению бактерицидного действия пенициллина.

Хлорамфеникол подавляет ферментную систему цитохрома P450, поэтому при одновременном применении с фенобарбиталом, фенитоином, варфарином отмечается ослабление метаболизма этих препаратов, замедление выведения и повышение их концентрации в плазме крови.

CHLORHEXIDINE (ХЛОРГЕКСИДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептическое средство. Хлоргексидин активен в отношении вегетативных форм грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также дрожжей, дерматофитов и липофильных вирусов. На споры бактерий действует только при повышенной температуре. Очищает и дезинфицирует кожу, не вызывая ее повреждения.

ПОКАЗАНИЯ

Для местного применения: трихомонадный кольпит, эрозия шейки матки, зуд вульвы, профилактика венерических заболеваний (в т.ч. гонореи, сифилиса, трихомониаза, хламидиоза, уреаплазмоза); гингивит, стоматит, афты, парадонтит, альвеолит, дезинфекция съемных протезов; ангина; послеоперационный уход за больными в отделениях ЛОР и стоматологии.

Обработка ран, ожоговых ран и поверхностей; дезинфекция кожи пациента.

Обработка рук хирурга, медперсонала и операционного поля перед диагностическими манипуляциями, операцией.

Дезинфекция рабочих поверхностей приборов (в т.ч. термометров) и оборудования, термическая обработка которых нежелательна.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза и способ применения зависят от показаний и лекарственной формы хлоргексидина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к хлоргексидину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Сохраняет активность в присутствии примесей крови и органических веществ. Нельзя допускать попадания хлоргексидина в глаза (за исключением специальной лекарственной формы, предназначенной для промывания глаз), а также контакта с мозговыми оболочками и слуховым нервом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Хлоргексидин не совместим с мылом, а также с детергентами, содержащими анионную группу (сапонины, натрия лаурилсульфат, натрия карбоксиметилцеллюлоза).

Совместим с препаратами, содержащими катионную группу (цетримоний бромид, бензалконий хлорид).

CHLOROQUINE (ХЛОРОХИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомалярийное средство. За счет тормозящего действия на синтез нуклеиновых кислот обладает умеренно выраженным иммунодепрессивным и неспецифическим противовоспалительным действием. Вызывает гибель эритроцитарных форм всех видов плазмодиев.

Активен в отношении Plasmodium falciparum, Plasmodium ovale, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, а также в отношении Entamoeba histolytica.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хлорохин быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. После в/м или п/к введения также быстро всасывается из места инъекции. Распределяется в тканях организма. Накапливается в высоких концентрациях в почках, печени, легких, селезенке, а также в меланинсодержащих клетках глаз и кожи. Метаболизируется в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Очень медленно выводится с мочой из организма.

ПОКАЗАНИЯ

Индивидуальная профилактика и лечение всех видов малярии, внекишечного амебиаза. Хроническая и подострая формы системной красной волчанки, ревматоидный артрит, фотодерматозы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и возраста пациента. Применяется по специальным схемам.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, нарушения сна, психозы, судорожные припадки. При длительном применении возможны помутнение роговицы, поражения сетчатки, нарушение зрения.

Дерматологические реакции: изменение цвета кожи и волос, дерматит, фотосенсибилизация.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, нейтропения, анемия, агранулоцитоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – поражение миокарда с изменениями на ЭКГ, снижение АД.

Аллергические реакции: кожная сыпь, кожный зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ретинопатия, кератопатия, нарушения зрения, повышенная чувствительность к хлорохину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение хлорохина при беременности возможно лишь в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют хлорохин при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нарушениях функции печени и/или почек, порфирии, псориазе, эпилепсии.

При лечении необходимо систематическое проведение офтальмологических осмотров, общего анализа крови.

В/в введение хлорохина следует проводить медленно, для того, чтобы избежать развития кардиотоксических эффектов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении хлорохина с дигоксином увеличивается концентрация дигоксина в плазме крови; с циметидином – наблюдается значительное снижение метаболизма и выведения хлорохина; с ампициллином – снижение его всасывания.

При одновременном применении хлорохина с фенилбутазоном, препаратами золота, пеницилламином, цитостатиками, левамизолом повышается риск развития аплазии костного мозга и поражения кожи.

CHLORPHENAMINE (ХЛОРФЕНАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов, оказывает антисеротониновое, антигистаминное, слабое антихолинергическое, седативное действие. Уменьшает выраженность аллергических реакций, опосредованных действием гистамина, уменьшает проницаемость капилляров, суживает сосуды, устраняет отечность и гиперемию слизистой оболочки полости носа, носоглотки и придаточных пазух носа; уменьшает местные экссудативные проявления, подавляет симптомы аллергического ринита: чиханье, ринорею, зуд глаз, носа. Начало действия – через 20-30 мин, длительность – 4-4.5 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хлорфенамин относительно медленно абсорбируется из ЖКТ. C_{max} достигается через 2.5-6 ч. Биодоступность низкая – 25-50%. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Связывание с белками плазмы – около 70%. Хлорфенамин широко распределяется в органах и тканях организма, проникает в ЦНС.

Интенсивно метаболизируется в печени с образованием десметил- и дидесметилхлорфенамина. Неизмененный препарат и его метаболиты выводятся главным образом с мочой. Экскреция зависит от pH мочи и скорости тока мочи. В кале определяются лишь следовые количества хлорфенамина.

Хлорфенамин характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров: $T_{1/2}$ варьирует от 2 до 43 ч. У детей наблюдается более быстрая абсорбция хлорфенамина, более высокий клиренс и более короткий $T_{1/2}$.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комбинированных препаратов при аллергическом рините, риносинусопатии, вазомоторном рините, поллинозе; при инфекционных заболеваниях и ОРВИ, сопровождающихся ринитом, ринореей, синуситом, ринофарингитом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: седативный эффект (может исчезать через несколько дней лечения), слабость, сонливость, нарушение координации движений; при применении в высоких дозах и у детей возможны парадоксальные реакции, обусловленные стимулирующим влиянием на ЦНС.

Со стороны системы кроветворения: в единичных случаях – агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия.

Прочие: в единичных случаях – эксфолиативный дерматит; возможны проявления антихолинергического действия (сухость во рту, уменьшение секреции слизистой оболочки дыхательных путей), двоение зрения, затрудненное мочеиспускание, запор.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к хлорфенамину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациентам следует избегать вождения автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Хлорфенамин может нарушать метаболизм фенитоина в печени, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении с препаратами, обладающими антихолинергической активностью повышается риск развития антихолинергических эффектов.

Этанол усиливает седативное действие хлорфенамина.

CHLORPROMAZINE (ХЛОРПРОМАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик) из группы производных фенотиазина. Оказывает выраженное антипсихотическое, седативное, противорвотное действие. Ослабляет или полностью устраняет бред и галлюцинации, купирует психомоторное возбуждение, уменьшает аффективные реакции, тревогу, беспокойство, понижает двигательную активность.

Механизм антипсихотического действия связан с блокадой постсинаптических допаминергических рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Оказывает также блокирующее действие на α-адренорецепторы и подавляет высвобождение гормонов гипофиза и гипоталамуса. Однако блокада допаминовых рецепторов увеличивает секрецию гипофизом пролактина.

Центральное противорвотное действие обусловлено угнетением или блокадой допаминовых D_2-рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне мозжечка, периферическое – блокадой блуждающего нерва в ЖКТ. Противорвотный эффект усиливается, по-видимому, благодаря антихолинергическим, седативным и антигистаминным свойствам. Седативное действие обусловлено, по-видимому, альфа-адреноблокирующей активностью. Оказывает умеренное или слабое экстрапирамидное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь хлорпромазин быстро, но иногда не полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 2-4 ч. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. В связи с указанным эффектом концентрации в плазме после приема внутрь меньше, чем концентрации после в/м введения.

Интенсивно метаболизируется в печени с образованием ряда активных и неактивных метаболитов.

Пути метаболизма хлорпромазина включают гидроксилирование, конъюгирование с глюкуроновой кислотой, N-окисление, окисление атомов серы, деалкилирование.

Хлорпромазин обладает высоким связыванием с белками плазмы (95-98%). Широко распределяется в организме, проникает через ГЭБ, при этом концентрация в мозге выше, чем в плазме.

Отмечена выраженная вариабельность фармакокинетических параметров у одного и того же пациента. Отсутствует прямая корреляция между концентрациями в плазме хлорпромазина и его метаболитов и терапевтическим эффектом.

$T_{1/2}$ хлорпромазина составляет около 30 ч; полагают, что элиминация его метаболитов может быть более длительной. Выводится с мочой и с желчью в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Хронические параноидные и галлюцинаторно-параноидные состояния, состояния психомоторного возбуждения при шизофрении (галлюцинаторно-бредовый, гебефренический, кататонический синдромы), алкогольный психоз, маниакальное возбуждение при маниакально-депрессивным психозе, психические расстройства при эпилепсии, ажитированная депрессия у пациентов с пресенильным психозом, маниакально-депрессивным психозом, а также при других заболеваниях, сопровождающихся возбуждением, напряжением. Невротические заболевания, сопровождающиеся повышением мышечного тонуса. Упорные боли, в т.ч. каузалгии (в сочетании с анальгетиками), нарушения сна стойкого характера (в сочетании со снотворными и транквилизаторами). Болезнь Меньера, рвота беременных, лечение и профилактика рвоты при лечении противоопухолевыми средствами и при лучевой терапии. Зудящие дерматозы. В составе "литических смесей" в анестезиологии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливается индивидуально. При приеме внутрь для взрослых разовая доза составляет 10-100 мг, суточная доза – 25-600 мг; для детей в возрасте 1-5 лет – по 500 мкг/кг каждые 4-6 ч, для детей старше 5 лет можно применять 1/3-1/2 дозы взрослого.

При в/м или в/в введении для взрослых начальная доза – 25-50 мг. При в/м или в/в введении у детей старше 1 года разовая доза составляет 250-500 мкг/кг.

Частота применения внутрь или парентерально зависит от показаний и клинической ситуации.

Максимальные разовые дозы: для взрослых при приеме внутрь – 300 мг, при в/м введении – 150 мг, при в/в введении – 100 мг.

Максимальные суточные дозы: для взрослых при приеме внутрь – 1.5 г, при в/м введении – 1 г, при в/в введении – 250 мг; для детей в возрасте младше 5 лет (масса тела до 23 кг) при приеме внутрь, в/м или в/в введении – 40 мг, для детей в возрасте старше 5 лет (масса тела более 23 кг) при приеме внутрь, в/м или в/в введении – 75 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возможны акатизия, нечеткость зрения; редко – дистонические экстрапирамидные реакции, паркинсонический синдром, поздняя дискинезия, нарушения терморегуляции, ЗНС; в единичных случаях – судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны артериальная гипотензия (особенно при в/в введении), тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: возможны диспептические явления (при приеме внутрь); редко – холестатическая желтуха.

Со стороны системы кроветворения: редко – лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – затруднение мочеиспускания.

Со стороны эндокринной системы: нарушения менструального цикла, импотенция, гинекомастия, увеличение массы тела.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, зуд; редко – эксфолиативный дерматит, многоформная эритема.

Дерматологические реакции: редко – пигментация кожи, фотосенсибилизация.

Со стороны органа зрения: при длительном применении в высоких дозах возможно отложение хлорпромазина в передних структурах глаза (роговице и хрусталике), что может ускорять процессы нормального старения хрусталика.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции печени, почек, кроветворных органов, прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга, микседема, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, тромбоэмболическая болезнь; поздняя стадия бронхоэктатической болезни; закрытоугольная глаукома; задержка мочи, связанная с гиперплазией предстательной железы; выраженное угнетение ЦНС, коматозное состояние, травмы мозга.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения хлорпромазина при беременности следует ограничить сроки лечения, а в конце беременности, по возможности, уменьшить дозу. Следует иметь в виду, что хлорпромазин пролонгирует роды.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Хлорпромазин и его метаболиты проникают через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

В клинических исследованиях показано, что хлорпромазин может оказывать тератогенное действие. При применении хлорпромазина в высоких дозах при беременности у новорожденных в некоторых случаях отмечались нарушения пищеварения, связанные с атропиноподобным действием, экстрапирамидный синдром.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью фенотиазины применяют у пациентов с патологическими изменениями картины крови, при нарушениях функции печени, алкогольной интоксикации, синдроме Рейе, а также при раке молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваниях, предрасположенности к развитию глаукомы, болезни Паркинсона, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, задержке мочи, хронических заболеваниях органов дыхания (особенно у детей), эпилептических припадках.

Фенотиазины следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста (повышение риска чрезмерного седативного и гипотензивного действия), у истощенных и ослабленных больных.

В случае появления гипертермии, которая является одним из симптомов ЗНС, хлорпромазин следует немедленно отменить.

У детей, особенно с острыми заболеваниями, при применении фенотиазинов более вероятно развитие экстрапирамидных симптомов.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует с осторожностью применять у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении лекарственных средств, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС, этанола, этанолсодержащих препаратов возможно усиление угнетающего действия на ЦНС, а также угнетения дыхания.

При одновременном применении трициклических антидепрессантов, мапротилина, ингибиторов МАО возможно увеличение риска развития ЗНС.

При одновременном применении с противосудорожными средствами возможно снижение порога судорожной готовности; со средствами для лечения гипертиреоза – повышение риска развития агранулоцитоза; с препаратами, вызывающими экстрапирамидные реакции – возможно увеличение частоты и тяжести экстрапирамидных нарушений; с препаратами, вызывающими артериальную гипотензию – возможно аддитивное действие на АД, что приводит к выраженной артериальной гипотензии, усилению ортостатической гипотензии.

При одновременном применении с амфетаминами возможно антагонистическое взаимодействие; с антихолинергическими средствами – усиление антихолинергического действия; с антихолинэстеразными средствами – мышечная слабость, ухудшение течения миастении.

При одновременном применении с антацидами, содержащими алюминия и магния гидроксид, уменьшается концентрация хлорпромазина в плазме крови вследствие нарушения его всасывания из ЖКТ.

При одновременном применении барбитураты усиливают метаболизм хлорпромазина, индуцируя микросомальные ферменты печени и уменьшая тем самым его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении гормональных контрацептивов для приема внутрь описан случай повышения концентрации хлорпромазина в плазме крови.

При одновременном применении с эпинефрином возможно "извращение" прессорного действия эпинефрина, вследствие этого происходит только стимуляция β-адренорецепторов и возникают тяжелая гипотензия и тахикардия.

При одновременном применении с амитриптилином повышается риск развития поздней дискинезии. Описаны случаи развития паралитического илеуса.

При одновременном применении хлорпромазин может уменьшать или даже полностью угнетать антигипертензивное действие гуанетидина, хотя у некоторых пациентов может проявляться гипотензивный эффект хлорпромазина.

При одновременном применении с диазоксидом возможна выраженная гипергликемия; с доксепином – потенцирование гиперпирексии; с золпидемом – значительно усиливается седативное действие; с зопиклоном – возможно усиление седативного действия; с имипрамином – повышается концентрация имипрамина в плазме крови.

При одновременном применении хлорпромазин подавляет эффекты леводопы вследствие блокады допаминовых рецепторов в ЦНС. Возможно усиление экстрапирамидных симптомов.

При одновременном применении с лития карбонатом возможны выраженные экстрапирамидные симптомы, нейротоксическое действие; с морфином – возможно развитие миоклонуса.

При одновременном применении нортриптилина у пациентов с шизофренией возможно ухудшение клинического состояния, несмотря на повышенный уровень хлорпромазина в плазме крови. Описаны случаи развития паралитического илеуса.

При одновременном применении с пиперазином описан случай развития судорог; с пропранололом – повышение концентраций в плазме крови пропранолола и хлорпромазина; с тразодоном – возможна артериальная гипотензия; с тригексифенидилом – имеются сообщения о развитии паралитического илеуса; с трифлуоперазином – описаны случаи тяжелой гиперпирексии; с фенитоином – возможно повышение или уменьшение концентрации фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении с флуоксетином повышается риск развития экстрапирамидных симптомов; с хлорохином, сульфадоксином/пириметамином повышается концентрация хлорпромазина в плазме крови с риском развития токсического действия хлорпромазина.

При одновременном применении цизаприда аддитивно удлиняется интервал QT на ЭКГ.

При одновременном применении с циметидином возможно уменьшение концентрации хлорпромазина в плазме крови. Также имеются данные, позволяющие предполагать повышение концентрации хлорпромазина в плазме крови.

При одновременном применении эфедрина возможно ослабление сосудосуживающего эффекта эфедрина.

CHLORPROPAMIDE (ХЛОРПРОПАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральное гипогликемическое средство, производное сульфонилмочевины I поколения. Возможный механизм действия связан со стимуляцией секреции инсулина в присутствии функционирующих β-клеток поджелудочной железы. Снижает скорость продукции глюкозы печенью. Повышает чувствительность периферических тканей к инсулину. Увеличивает высвобождение инсулина, усиливает его действие на утилизацию глюкозы мышцами и печенью; тормозит липолиз в жировой ткани. Начало гипогликемического действия отмечается через 1 ч после приема, максимум – через 3-6 ч, продолжительность действия – не менее 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. После приема разовой дозы 250 мг C_{max} составляет 49.9 мкг/мл и достигается через 2-4 ч. Интенсивно связывается с белками плазмы. Распределяется во внутриклеточной жидкости, выделяется с грудным молоком. Метаболизируется (80%) в печени с образованием 4 метаболитов. $T_{1/2}$ – 25-60 ч. Длительное применение не приводит к кумуляции, т.к. уровни всасывания и выведения стабилизируются через 5-7 сут после начала приема. Выводится почками – 80-90% в неизмененном виде и в виде метаболитов в течение 96 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый) стабильного течения (при неэффективности диетотерапии), диабетическая микроангиопатия (начальные формы), несахарный диабет.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально с учетом показателей гликемии и глюкозурии. Для лечения необходимо подобрать минимальную эффективную дозу, обеспечивающую адекватную коррекцию углеводного обмена. Начальная доза составляет 250 мг/сут; для пожилых пациентов – 100-125 мг/сут; длительность применения – 3-5 дней. Затем, в зависимости от эффекта, дозу постепенно или снижают или увеличивают на 50-125 мг с интервалом 3-5 дней.

Максимальная доза – 500 мг/сут. Средняя поддерживающая доза – 100-500 мг/сут в зависимости от состояния пациента; частота приема – 1 раз/сут во время завтрака.

После отмены других гипогликемических средств хлорпропамид применяют в дозе 250 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: гипогликемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, ощущение тяжести в эпигастрии, боль в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, холестаз, желтуха, гепатит, нарушение функции печени.

Со стороны органов кроветворения: угнетение костномозгового кроветворения (тромбоцитопения, лейкопения, эритропения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения), гемолитическая анемия.

Со стороны нервной системы: головная боль, повышенная утомляемость, слабость, головокружение, парезы, нарушение чувствительности.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, зуд, фотосенсибилизация, аллергический васкулит, анафилактический шок.

Прочие: диспноэ, гипонатриемия, нарушения зрения, снижение АД.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый), диабетическая кома и прекома, диабетический кетоацидоз, микроангиопатия, выраженные нарушения функции печени и/или почек, желтуха, тиреотоксикоз, инфекционные заболевания, обширные хирургические вмешательства, повышенная чувствительность к хлорпропамиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применять при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с болезнью Аддисона, при лихорадке, хроническом алкоголизме, заболеваниях щитовидной железы, аденогипофизарной недостаточности, лейкопении, гранулоцитопении, почечной и/или печеночной недостаточности.

Не рекомендуется применять у пациентов старше 65 лет.

В процессе курсового лечения необходим систематический контроль функционального состояния сердечно-сосудистой системы, почек и печени, а также регулярный осмотр окулиста. При длительном применении возможно снижение чувствительности к пероральным гипогликемическим средствам.

При добавлении хлорпропамида к ранее проводимому лечению инсулином (в случаях, если суточная доза инсулина не превышала 40 ЕД) дозу инсулина обычно уменьшают на 50%.

При гипогликемии, если пациент находится в сознании, то назначают внутрь глюкозу (или раствор сахара); при потере сознания вводят глюкозу в/в или глюкагон п/к, в/м или в/в. После восстановления сознания необходимо дать пациенту пищу, богатую углеводами, во избежание повторного развития гипогликемии.

При одновременном употреблении алкоголя возможно покраснение лица и ощущение жара (flush reaction).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ингибиторы АПФ, анаболические стероиды, бета-адреноблокаторы, фибраты, бигуаниды, хлорамфеникол, циметидин, кумарины, фенфлурамин, фенирамидон, флуоксетин, гуанетидин, ингибиторы МАО, миконазол, пентоксифиллин, фенилбутазон, фосфамиды, аллопуринол, производные кумарина, циклофосфамид, ПАСК, оксифенбутазон, средства, блокирующие канальцевую секрецию, хинолоны, салицилаты, сульфинпиразон, сульфаниламиды, тетрациклины усиливают гипогликемическое действие.

Барбитураты, ацетазоламид, хлорпромазин, ГКС, эпинефрин, адреностимуляторы, глюкагон, высокие дозы никотиновой кислоты, пероральных контрацептивов и эстрогенов, диуретики, гормоны щитовидной железы, фенитоин, изониазид, соли лития, этанол, слабительные средства (после длительного применения), фенотиазин, фенитоин, рифампицин ослабляют эффект.

При одновременном применении с препаратами, угнетающими костномозговое кроветворение, повышается риск развития миелосупрессии.

CHLORPROTHIXENE (ХЛОРПРОТИКСЕН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), производное тиоксантена. Оказывает антипсихотическое, антидепрессивное, седативное, противорвотное действие, обладает альфа-адреноблокирующей активностью.

Полагают, что антипсихотическое действие связано с блокадой постсинаптических допаминовых рецепторов в головном мозге. Противорвотное действие связано с блокадой хеморецепторной триггерной зоны продолговатого мозга. Седативное действие обусловлено непрямым ослаблением активности ретикулярной системы ствола головного мозга. Подавляет высвобождение большинства гормонов гипоталамуса и гипофиза. Однако в результате блокады ингибирующего пролактин фактора, который тормозит высвобождение пролактина из гипофиза, концентрация пролактина повышается.

По химической структуре и фармакологическим свойствам тиоксантены сходны с пиперазиновыми производными фенотиазина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно почками.

ПОКАЗАНИЯ

Психозы и психотические состояния, сопровождающиеся беспокойством, страхом, психомоторным возбуждением, агрессивностью, в т.ч. при депрессивно-параноидной, циркулярной шизофрении, при простой вялотекущей шизофрении с психопатоподобной и неврозоподобной симптоматикой и при других психических заболеваниях; дисциркуляторная энцефалопатия, черепно-мозговые травмы (в составе комбинированной терапии), алкогольный делирий; нарушения сна при соматических заболеваниях; необходимость длительной терапии состояния возбуждения и тревоги, психосоматические, невротические и поведенческие расстройства у детей; судорожный кашель, спастические состояния в ЖКТ; премедикация; дерматозы, сопровождающиеся упорным зудом; аллергические реакции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Для приема внутрь для взрослых суточная доза варьирует от 10 мг до 600 мг, для детей – от 5 мг до 200 мг. Частота приема и длительность лечения определяются показаниями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возможны психомоторное торможение, слабовыраженный экстрапирамидный синдром, повышенная утомляемость, головокружение; в единичных случаях возможно парадоксальное усиление беспокойства, особенно у больных с манией или шизофренией.

Со стороны пищеварительной системы: возможна холестатическая желтуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны тахикардия, изменения на ЭКГ, ортостатическая гипотензия.

Со стороны органа зрения: возможно помутнение роговицы и хрусталика с нарушением зрения.

Со стороны системы кроветворения: возможны агранулоцитоз, лейкоцитоз, лейкопения, гемолитическая анемия.

Со стороны эндокринной системы: возможны частые приливы, аменорея, галакторея, гинекомастия, ослабление потенции и либидо.

Со стороны обмена веществ: возможны усиление потоотделения, нарушение углеводного обмена, повышение аппетита с увеличением массы тела.

Дерматологические реакции: возможны фотосенсибилизация, фотодерматит.

Эффекты, обусловленные антихолинергическим действием: сухость во рту, запор, нарушения аккомодации, дизурия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Угнетение ЦНС, в т.ч. при интоксикации алкоголем, барбитуратами и другими лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, патологические изменения картины крови, миелодепрессия, беременность, лактация, повышенная чувствительность к хлорпротиксену.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять при эпилепсии, склонности к коллапсам, паркинсонизме, пороках сердца в стадии декомпенсации, тахикардии, атеросклерозе сосудов головного мозга, выраженных нарушениях функции печени и почек, нарушениях кроветворения, кахексии, в пожилом возрасте.

При необходимости применения хлорпротиксена следует сопоставить риск и пользу лечения у пациентов с хроническим алкоголизмом, заболеваниями сердечно-сосудистой системы (повышен риск развития транзиторной артериальной гипотензии), синдроме Рейе, а также при глаукоме или предрасположенности к ней, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, задержке мочи, болезни Паркинсона, эпилептических припадках, повышенной чувствительности к другим тиоксантенам или фенотиазинам.

При применении хлорпротиксена возможны ложноположительные результаты иммунологического теста на беременность с использованием мочи, а также ложноположительные результаты исследования мочи на билирубин.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с анестетиками, опиоидными анальгетиками, седативными, снотворными средствами, антипсихотическими средствами, с этанолом, этанолсодержащими препаратами усиливается угнетающее действие на ЦНС.

При одновременном применении с антигипертензивными средствами усиливается гипотензивное действие.

При одновременном применении с антихолинергическими, антигистаминными, противопаркинсоническими средствами усиливается антихолинергическое действие.

При одновременном применении со средствами, вызывающими экстрапирамидные реакции, возможно увеличение частоты и тяжести экстрапирамидных реакций; с леводопой – возможно угнетение противопаркинсонического действия леводопы; с лития карбонатом – возможны выраженные экстрапирамидные симптомы, нейротоксическое действие.

При одновременном применении с эпинефрином возможна блокада альфа-адренергических эффектов эпинефрина и развитие вследствие этого тяжелой артериальной гипотензии и тахикардии.

При одновременном применении с фенотиазинами, метоклопрамидом, галоперидолом, резерпином возможно развитие экстрапирамидных расстройств; с хинидином – возможно усиление угнетающего действия на сердце.

CHLORTALIDONE (ХЛОРТАЛИДОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тиазидоподобный диуретик, оказывает длительное действие. Нарушает реабсорбцию ионов натрия, хлора и эквивалентных количеств воды в дистальных канальцах почек. Кроме того, увеличивает выведение из организма ионов калия, магния, бикарбоната, задерживает выведение мочевой кислоты, ионов кальция. Относится к диуретикам средней эффективности. Диуретический эффект начинается через 2 ч, достигает максимума через 12 ч и продолжается до 72 ч. Вызывает снижение повышенного АД. Гипотензивный эффект развивается постепенно, достигая максимума через 2-4 нед. после начала лечения. Кроме того, хлорталидон вызывает уменьшение полиурии у больных с несахарным диабетом, хотя механизм его действия не выяснен.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хлорталидон абсорбируется из ЖКТ. Абсорбция имеет неустойчивый характер. В высокой степени связывается с эритроцитами, намного меньше выражено связывание с белками плазмы.

$T_{1/2}$ длительный, составляет 40-60 ч.

Выводится главным образом в неизмененном виде с мочой.

У пациентов пожилого возраста выведение замедляется, по сравнению с больными молодого и среднего возраста, абсорбция не меняется.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия. Отечный синдром различной этиологии (хроническая сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. При артериальной гипертензии – 25 мг 1 раз/сут. При необходимости доза может быть повышена до 50-100 мг/сут. По достижении эффекта переходят на поддерживающую терапию в минимальной эффективной дозе. При отечном синдроме применяют в дозе 50-100 мг 1 раз/сут, при необходимости – до 200 мг, после достижения эффекта переходят на поддерживающую терапию.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, диарея, запор, потеря аппетита.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны головная боль, слабость, парестезии, головокружение.

Со стороны водно-электролитного баланса: возможны гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гиперкальциемия.

Со стороны обмена веществ: возможны гиперурикемия, гипергликемия.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, лейкопения.

Дерматологические реакции: возможны кожные высыпания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Анурия, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипохлоремический алкалоз, артериальная гипертензия при беременности, повышенная чувствительность к хлорталидону и сульфаниламидам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Проникает через плацентарный барьер. При беременности противопоказан при артериальной гипертензии. В остальных случаях применение возможно только по строгим показаниям в минимальной эффективной дозе и когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Хлорталидон выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у больных сахарным диабетом, при подагре, выраженном атеросклерозе коронарных и церебральных сосудов, нарушениях выделительной функции почек, у лиц пожилого возраста.

В процессе лечения необходим контроль картины крови, электролитного состава крови, уровня мочевой кислоты, глюкозы в крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Хлорталидон, особенно в начале лечения, может нарушать способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ГКС, амфотерицином В, карбеноксолоном повышается риск развития тяжелой гипокалиемии.

При одновременном применении с НПВС возможно уменьшение диуретического и антигипертензивного действия хлорталидона.

При одновременном применении с препаратами наперстянки возможно повышение риска токсического действия препаратов наперстянки вследствие гипокалиемии, обусловленной действием хлорталидона.

При одновременном применении лития карбоната повышается концентрация лития в плазме крови и риск развития интоксикации литием.

CHOLINE ALFOSCERATE (ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Холиномиметик. Является предшественником ацетилхолина. Оказывает влияние преимущественно на холинергические рецепторы в ЦНС. Глицерофосфат, который образуется при расщеплении холина альфосцерата, является предшественником фосфолипидов (фосфатидилхолина) мембраны нейрона. Облегчает передачу нервных импульсов в холинергических нейронах, улучшает пластичность нейрональных мембран и функцию рецепторов.

ПОКАЗАНИЯ

Острый период черепно-мозговой травмы с преимущественно стволовым уровнем поражения, хроническая цереброваскулярная недостаточность (дисциркуляторная энцефалопатия); синдром деменции различного генеза, в т.ч. болезнь Альцгеймера; ишемический инсульт (ранний и поздний восстановительный период); хорея Гентингтона; старческая псевдомеланхолия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь: по 400 мг 3 раза/сут, курс лечения 3-6 мес. В/м или в/в: 1 г/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможна тошнота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация, повышенная чувствительность к холина альфосцерату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При возникновении тошноты дозу следует уменьшить.

CHORIONIC GONADOTROPHIN (ГОНАДОТРОПИН ХОРИОНИЧЕСКИЙ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гонадотропный гормон. Продуцируется плацентой человека и выделяется в мочу, откуда он может быть экстрагирован и очищен. Стимулирует выработку прогестерона желтым телом и поддерживает развитие плаценты. Оказывает гонадотропное действие, преимущественно лютеинизирующее.

У женщин препарат вызывает овуляцию и стимулирует синтез эстрогенов и прогестерона. У мужчин – стимулирует сперматогенез и продукцию половых стероидов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения хорошо всасывается. $T_{1/2}$ составляет 8 ч.

Полагают, что до выведения с мочой хорионический гонадотропин модифицируется в организме, т.к. его $T_{1/2}$, измеряемый иммунологическим методом, значительно превышает данный показатель, определяемый по биологической активности.

ПОКАЗАНИЯ

Для женщин: индукция овуляции после стимуляции роста фолликулов; поддержание функции желтого тела яичника у пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы.

Для мальчиков и мужчин: крипторхизм (эктопия, ретенция яичек в брюшной полости или в паховом канале); задержка полового созревания; гипогонадотропный гипогонадизм (в комбинации с препаратами человеческого менопаузного гонадотропина); при проведении дифференциально-диагностического теста анорхизма и крипторхизма у мальчиков; при проведении функционального теста Лейдига для оценки функции яичек при гипогонадотропном гипогонадизме перед началом долгосрочного стимулирующего лечения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы у женщин: возможно развитие синдрома гиперстимуляции яичников, сопровождающегося развитием кист яичников с опасностью их разрыва, асцитом, гидротораксом и опасностью тромбоэмболии.

Со стороны эндокринной системы у мальчиков и мужчин: возможны временное обратимое увеличение молочных желез, предстательной железы, задержка воды и электролитов, обыкновенные угри; у мальчиков возможны изменения поведения, аналогичные наблюдаемым во время первой фазы полового созревания, которые проходят после окончания лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Опухоли различной локализации, зависимые от половых гормонов; органически обусловленный крипторхизм (паховая грыжа, последствия оперативных вмешательств в паховой области, неправильное положение яичек) у мальчиков и мужчин; повышенная чувствительность к хорионическому гонадотропину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Существует повышенный риск невынашивания и/или развития многоплодной беременности после лечения гонадотропинами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется длительное применение вследствие возможного образования антител, снижающих эффективность лечения.

В случае развития синдрома гиперстимуляции яичников следует прекратить применение.

CICLOPIROX (ЦИКЛОПИРОКС)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковое средство широкого спектра действия. Оказывает бактериостатическое действие. Активен в отношении дерматомицетов, дрожжеподобных, плесневых и других видов грибов, а также в отношении некоторых штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий.

ПОКАЗАНИЯ

Для наружного и местного применения: лечение заболеваний кожи и влагалища, вызванных чувствительными к циклопироксу возбудителями; профилактика грибковых инфекций.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно или местно 1-2 раза/сут. Доза и длительность лечения зависят от показаний и используемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В редких случаях: зуд и жжение.

Возможно: покраснение и шелушение кожи около пораженного ногтя.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация (следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания), повышенная чувствительность к циклопироксу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение циклопирокса у детей младшего возраста возможно только по строгим показаниям. При грибковых поражениях влагалища рекомендуется одновременное лечение половых партнеров. Следует избегать попадания циклопирокса в глаза. Во время лечения онихомикозов не рекомендуется пользоваться косметическими лаками для ногтей.

CICLOSPORIN (ЦИКЛОСПОРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессивное средство, циклический ундекапептид. Оказывает избирательное действие на Т-лимфоциты. Ингибирует активацию кальцийневрина лимфоцитов в фазе G_0 или G_1 клеточного цикла. Таким образом, предотвращается активация Т-лимфоцитов и, на клеточном уровне, антиген-зависимое высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин-2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Циклоспорин действует на лимфоциты специфично и обратимо. В отличие от цитостатиков не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов.

При прогнозируемом угнетении продукции слезной жидкости у больных с сухим кератоконъюнктивитом считают, что циклоспорин при местном применении (в форме эмульсии) частично действует как иммуномодулятор. Точный механизм действия не установлен. Указано статистически значимое увеличение функциональных показателей слезной железы. Не отмечено увеличения тяжести течения воспалительных заболеваний глаз бактериальной или грибковой природы при местном применении циклоспорина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При системном применении циклоспорин распределяется главным образом вне кровяного русла. В крови активное вещество присутствует в плазме – от 33% до 47%, в лимфоцитах – от 4% до 9%, в гранулоцитах – от 5% до 12% и в эритроцитах – от 41% до 58%. Связывание с белками плазмы, преимущественно с липопротеинами, составляет 90%. Метаболизируется с образованием около 15 метаболитов. Выводится главным образом с желчью; 6% выводится почками в основном в виде метаболитов и лишь 0.1% – в неизмененном виде. $T_{1/2}$ из организма составляет приблизительно 19 ч, независимо от дозы и пути введения.

Концентрация циклоспорина во всех отобранных пробах крови после местного применения у взрослых в концентрации 500 мкг/мл 2 раза/сут продолжительностью до 12 мес была ниже определяемого уровня – 0.1 нг/мл. Не отмечено кумуляции циклоспорина в крови при лечении продолжительностью 12 мес путем местного применения в виде глазной эмульсии.

ПОКАЗАНИЯ

Для системного применения: необходимость подавления иммунитета после трансплантации почек, костного мозга, солидных органов; ревматоидный артрит с высокой степенью активности при резистентности к средствам базисной терапии; тяжелые формы псориаза и атопического дерматита при неэффективности стандартной терапии; нефротический синдром, обусловленный патологией сосудистого клубочка (нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит).

Для местного применения: для увеличения продукции слезной жидкости у пациентов с прогнозируемым снижением продукции слезной жидкости вследствие воспалительного поражения глаз, связанного с сухим кератоконъюнктивитом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Схема лечения зависит от показаний и устанавливается индивидуально. Выбор начальной дозы, а также коррекцию режима дозирования в процессе лечения проводят с учетом клинических и лабораторных параметров, а также значений концентрации циклоспорина в плазме крови, определяемых ежедневно. Суточная доза для приема внутрь составляет 3.5-6 мг/кг.

В конъюнктивальный мешок закапывают по 1 капле глазной эмульсии 2 раза/сут с интервалом 12 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны ощущение тяжести в эпигастральной области, потеря аппетита, тошнота (особенно в начале лечения), рвота, диарея, панкреатит, отек десен, нарушения функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны головная боль, парестезии, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушения функции почек.

Со стороны обмена веществ: повышение концентрации калия и мочевой кислоты в организме.

Со стороны эндокринной системы: чрезмерное оволосение, обратимые дисменорея и аменорея.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – мышечные спазмы, мышечная слабость, миопатия.

Со стороны системы кроветворения: незначительная анемия; редко – тромбоцитопения.

Местные реакции: очень часто – ощущение жжения в пораженном глазе; часто – гиперемия конъюнктивы, выделения из глаз, боль, ощущение инородного тела, зуд, нарушение зрения (чаще всего – нечеткость зрения); часто – аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Неконтролируемая артериальная гипертензия, острые инфекционные заболевания, злокачественные опухоли (кроме злокачественных опухолей кожи у пациентов с псориазом и атопическим дерматитом), нарушения функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Опыт применения циклоспорина при беременности ограничен. Данные, полученные на больных с пересаженными органами, показывают, что по сравнению с традиционными методами лечения, циклоспорин не повышает риск отрицательного влияния на течение и исход беременности.

Циклоспорин выделяется с грудным молоком. В случае необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что циклоспорин не оказывает тератогенного действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения циклоспорином показан систематический контроль функционального состояния почек и печени, контроль АД, определение концентрации калия в плазме (особенно у пациентов с нарушением функции почек), а также определение концентрации липидов в сыворотке (до начала лечения и после первого месяца лечения). Если повышение концентрации мочевины, креатинина, билирубина, печеночных ферментов в крови имеет стойкий характер, дозу циклоспорина следует уменьшить. В случае развития артериальной гипертензии необходимо начать антигипертензивное лечение. При повышении содержания липидов в сыворотке необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы циклоспорина и/или использовании специальной диеты.

Следует избегать чрезмерного подавления иммунитета.

В процессе терапии не следует проводить вакцинацию живыми ослабленными вакцинами против эпидемического паротита, кори, краснухи, полиомиелита.

При одновременном применении с препаратами, которые могут изменять концентрацию циклоспорина в плазме крови, необходимо тщательное мониторирование этой концентрации и соответствующая коррекция режима дозирования.

Не рекомендуется одновременное применение гиполипидемических препаратов типа ловастатина и цитостатиков типа мелфалана.

Циклоспорин (в специальной лекарственной форме) можно применять местно в сочетании с препаратами, содержащими искусственную слезу, между введениями следует соблюдать интервал 15 мин.

У пациентов с нарушением функции почек, печени, с герпесвирусным кератитом в анамнезе не изучено местное применение циклоспорина в офтальмологии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении циклоспорина и препаратов калия или калийсберегающих диуретиков повышается риск развития гиперкалиемии; с антибиотиками группы аминогликозидов, амфотерицином В, ципрофлоксацином, мелфаланом, колхицином, триметопримом – повышается риск развития нефротоксичности; с НПВС – риск возникновения побочных эффектов со стороны почек; с ловастатином или колхицином – повышается риск развития мышечных болей и слабости.

Различные препараты могут повышать или снижать концентрацию циклоспорина в плазме за счет подавления или индукции ферментов печени, участвующих в метаболизме и элиминации циклоспорина. Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина в плазме: Эритромицин, кларитромицин, джозамицин, доксициклин, хлорамфеникол, рокситромицин, мидекамицин, кетоконазол, флуконазол (по-видимому, в высоких дозах), итраконазол, дилтиазем, никардипин, верапамил, пропафенон, амиодарон, карведилол, метоклопрамид; пероральные контрацептивы; даназол; метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амиодарон; холиевая кислота и ее производные. Препараты, вызывающие снижение концентрации циклоспорина в плазме: барбитураты, карбамазепин, фенитоин; метамизол, нафциллин, сульфадимидин при его в/в введении; рифампицин, гризеофульвин, тербинафин, октреотид, пробукол, орлистат, троглитазон, препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum).

Отмечалось, что циклоспорин снижает клиренс преднизолона, а лечение высокими дозами преднизолона может повышать концентрацию циклоспорина в крови.

Глибенкламид может увеличивать концентрацию циклоспорина в плазме крови в равновесном состоянии.

При одновременном применении циклоспорина с диуретиками повышается риск развития нарушений функции почек; с доксорубицином – увеличение концентрации доксорубицина в плазме крови и повышение его токсичности; с метотрексатом – увеличение концентрации циклоспорина в плазме крови, повышение частоты развития нефротоксического действия и артериальной гипертензии; с мелфаланом (при в/в введении в высоких дозах) – возможно развитие тяжелой почечной недостаточности; с тенипозидом – уменьшение клиренса тенипозида, увеличение его $T_{1/2}$, повышение токсичности.

При одновременном применении с варфарином происходит уменьшение эффективности циклоспорина и варфарина.

При применении циклоспорина ингибиторы АПФ, препараты калия, калийсберегающие диуретики повышается риск развития гиперкалиемии.

При одновременном применении с эналаприлом возможно развитие острой почечной недостаточности; с нифедипином – усиление гиперплазии десен.

У пациентов, получающих циклоспорин, наблюдается значительное увеличение биодоступности диклофенака, с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака связано, по-видимому, с ингибированием его метаболизма при "первом прохождении" через печень.

При одновременном применении циклоспорин снижает клиренс преднизолона. При применении преднизолона в высоких дозах возможно повышение концентрации циклоспорина в крови. Метилпреднизолон повышает концентрацию циклоспорина в крови.

При применении цизаприда у пациентов, получающих циклоспорин возможно увеличение его C_{max} в плазме крови и скорости всасывания.

Возможно уменьшение клиренса дигоксина, колхицина, ловастатина, правастатина, симвастатина, преднизолона, что может привести к усилению токсических эффектов: гликозидная интоксикация при применении дигоксина и проявления токсичности колхицина, ловастатина, правастатина и симвастатина в отношении мышц, в частности появление мышечных болей, слабости, миозита и, в редких случаях – рабдомиолиз.

Ингибиторы АПФ, противовирусные препараты, антибиотики группы аминогликозидов, цефалоспоринов, амфотерицин В, триметоприм, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин, мелфалан повышают нефротоксичность циклоспорина.

При одновременном применении циклоспорина и хинидина и его производных, теофиллина и его производных возможно усиление эффектов хинидина и его производных, теофиллина и его производных.

При применении имипинема в комбинации с циластатином возможно повышение концентрации циклоспорина, что может привести к появлению симптомов нейротоксичности (дрожь, повышенную возбудимость).

При одновременном применении циклоспорина с другими иммунодепрессантами повышается риск развития инфекций и лимфопролиферативных заболеваний.

Данные о взаимодействии циклоспорина в форме глазной эмульсии отсутствуют. Но при применении глазной эмульсии нельзя исключить взаимодействие, характерное для циклоспорина при системном применении.

CINACALCET (ЦИНАКАЛЬЦЕТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипаратиреоидное средство. Кальцийчувствительные рецепторы, находящиеся на поверхности главных клеток паращитовидных желез, являются основными регуляторами секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). Цинакальцет обладает кальцийимиметическим действием, непосредственно снижающим уровень ПТГ, повышая чувствительность данного рецептора к внеклеточному кальцию. Снижение ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови.

Снижение уровня ПТГ коррелирует с концентрацией цинакальцета. Вскоре после приема цинакальцета уровень ПТГ начинает понижаться: при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 ч после приема разовой дозы, что соответствует C_{max} цинакальцета. После этого концентрация цинакальцета начинает снижаться, а концентрация ПТГ увеличивается в течение 12 ч после приема дозы, и затем супрессия ПТГ остается примерно на одном и том же уровне до конца суточного интервала при режиме дозирования 1 раз/сут.

После достижения равновесного состояния концентрация кальция в сыворотке остается на постоянном уровне в течение всего интервала между приемами цинакальцета.

У больных с вторичным гиперпаратиреозом, принимающих цинакальцет, отмечалось значительное снижение уровня интактного ПТГ (иПТГ), Ca × P (кальций-фосфорное произведение), содержания кальция и фосфора в сыворотке. Снижение концентрации иПТГ и Ca× P поддерживалось на протяжении 12 месяцев терапии. Цинакальцет снижал уровни иПТГ, Ca × P, кальция и фосфора независимо от начальных уровней иПТГ или Ca × P, режима диализа (перитонеальный диализ по сравнению с гемодиализом), продолжительности диализа, и от того, применялся или нет витамин D.

Снижение уровней ПТГ ассоциировалось с незначимым снижением уровней маркеров костного метаболизма (специфической костной ЩФ, N-телопептидов, обновления костной ткани и костного фиброза).

В клинических исследованиях у пациентов с карциномой паращитовидных желез и первичным гиперпаратиреозим цинакальцет в дозах от 30 мг 2 раза/сут до 90 мг 4 раза/сут вызывал снижение концентрации кальция в сыворотке крови на ≥1 мг/дл (≥ 0.25 ммоль/л).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь C_{max} цинакальцета в плазме крови достигается примерно через 2-6 ч. Абсолютная биодоступность при приеме натощак, установленная на основании сравнения результатов различных исследований, составляла примерно 20-25%.

Увеличение AUC и C_{max} цинакальцета происходит практически линейно в диапазоне доз 30-180 мг 1 раз/сут. При дозах более 200 мг наблюдается насыщение абсорбции, вероятно вследствие плохой растворимости. Фармакокинетические параметры цинакальцета не изменяются со временем.

C_{ss} цинакальцета достигается в течение 7 дней с минимальной кумуляцией. Отмечается большой V_d приблизительно 1000 л, что указывает на широкое распределение. Связывание с белками плазмы составляет около 97%, распределяется на минимальном уровне в эритроцитах.

Цинакальцет метаболизируется преимущественно при участии изоферментов CYP3A4 и CYP1A2 (роль CYP1A2 не была подтверждена клиническими методами). Основные метаболиты, обнаруженные в крови, неактивны. Согласно данным исследований in vitro, цинакальцет является мощным ингибитором CYP2D6. Однако при концентрациях, достигавшихся в клинических условиях, цинакальцет не подавляет активности других изоферментов (в т.ч. CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4) и также не является индуктором CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4. После введения здоровым добровольцам 75 мг меченой радиоизотопным методом дозы, цинакальцет подвергался быстрому и значительному окислительному метаболизму с последующей конъюгацией.

Снижение концентрации цинакальцета происходит в 2 этапа: начальный $T_{1/2}$ составляет примерно 6 ч, конечный $T_{1/2}$ - 30-40 ч.

Метаболиты в основном выводятся почками: примерно 80% дозы обнаруживалось в моче и 15% в кале.

По сравнению с группой с нормальной функцией печени средние показатели AUC цинакальцета были примерно в 2 раза выше в группе с умеренными нарушениями функции печени, и примерно в 4 раза выше при тяжелой печеночной недостаточности. Средний $T_{1/2}$ цинакальцета у пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью увеличивается соответственно на 33% и 70%.

Клиренс цинакальцета может быть ниже у женщин, чем у мужчин.

Клиренс цинакальцета выше у курящих, чем у некурящих. Повидимому, это обусловлено индукцией метаболизма, опосредованного CYP1A2. Если пациент прекращает или начинает курить во время терапии, концентрация цинакальцета в плазме может измениться и потребуется коррекция дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе; гиперкальциемия у пациентов (с целью снижения выраженности), вызванная следующими заболеваниями: карцинома паращитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз, если, несмотря на сывороточные концентрации кальция, паратиреоидэктомия клинически неприемлема или противопоказана.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь. Рекомендуемая начальная доза составляет 30 мг 1 раз/сут. Затем доза повышается титрованием под контролем содержания ПТГ и кальция в крови. Максимальная доза, в зависимости от показаний и эффективности лечения и может составлять 180-360 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота; часто – анорексия; иногда – диспепсия, диарея.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение, парестезии; иногда – судороги.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия.

Со стороны эндокринной системы: часто – снижение уровня тестостерона.

Дерматологические реакции: часто – сыпь.

Аллергические реакции: иногда – реакции гиперчувствительности.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: у пациентов с сердечной недостаточностью регистрировались отдельные идиосинкразические случаи снижения АД и/или ухудшения течения сердечной недостаточности.

Прочие: часто – астения, гипокальциемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к цинакальцету.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные о применении цинакальцета при беременности отсутствуют. Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода. До настоящего времени не изучена возможность выделения цинакальцета с грудным молоком у человека. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* при доклиническом изучении цинакальцета у кроликов показано, что цинакальцет проникает через плацентарный барьер. Не было выявлено прямого отрицательного воздействия на ход беременности, родов или постнатальное развитие. Не было также выявлено ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия в ходе экспериментов на беременных самках крыс и кроликов, за исключением снижения массы тела зародышей у крыс при использовании доз, вызывавших токсичность у беременных самок. Цинакальцет выделяется с грудным молоком у лактирующих крыс, при этом отмечается высокое соотношение концентраций в молоке/плазме.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Цинакальцет не следует применять при концентрации кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) ниже минимального предела нормального диапазона. Поскольку цинакальцет понижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении развития гипокальциемии.

В случае гипокальциемии, для повышения уровня кальция в сыворотке крови, можно использовать кальцийсодержащие фосфатсвязывающие препараты, витамин D и/или провести коррекцию концентрации кальция в растворе при диализе. При устойчивой гипокальциемии следует снизить дозу или прекратить применение цинакальцета. Потенциальными признаками развития гипокальциемии могут быть парестезии, миалгии, судороги, тетания.

Цинакальцет не показан пациентам с хронической болезнью почек, не находящимся на диализе, в связи с возрастанием риска развития гипокальциемии (концентрация сывороточного кальция <8.4 мг/дл или <2.1 ммоль/л) по сравнению с пациентами, находящимися на диализе, что может быть обусловлено более низким начальным уровнем кальция и/или наличием остаточной функции почек.

С осторожностью и под тщательным контролем функции печени следует применять цинакальцет у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (по шкале Чайлд-Пью), т.к. в таких случаях концентрация цинакальцета в плазме крови может быть в 2-4 раза выше.

При хроническом подавлении концентрации ПТГ ниже концентрации, составляющей приблизительно 1.5% от ВГН по результатам анализа иПТГ, может развиться адинамическая болезнь кости. Если концентрация ПТГ снижается ниже рекомендуемого диапазона, следует уменьшить дозу цинакальцета и/или витамина D, или прекратить терапию.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные реакции цинакальцета могут влиять на способность к управлению автотранспортом или работе с механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Цинакальцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием кетоконазола (сильный ингибитор CYP3A4) в дозе 200 мг 2 раза/сут приводил к повышению концентрации цинакальцета в плазме примерно в 2 раза. При необходимости одновременного приема мощных ингибиторов (например, кетоконазол, итраконазол, телитромицин, вориконазол, ритонавир) или индукторов CYP3A4 (например, рифампицин), может потребоваться коррекция дозы цинакальцета.

В экспериментальных исследованиях in vitro показано, что цинакальцет частично метаболизируется при участии изофермента CYP1A2. Курение стимулирует активность CYP1A2. Клиренс цинакальцета на 36-38% выше у курящих, чем у некурящих. Влияние ингибиторов CYP1A2 (флувоксамина, ципрофлоксацина) на концентрацию цинакальцета в плазме не изучался. Может потребоваться коррекция дозы, если во время терапии препаратом пациент начинает/прекращает курение или начинает/прекращает одновременный прием мощных ингибиторов CYP1A2.

Цинакальцет является мощным ингибитором CYP2D6. Сочетанное применение цинакальцета и препаратов с узким терапевтическим диапазоном и/или вариабельной фармакокинетикой, метаболизирующихся изоферментом CYP2D6 (например, флекаинид, пропафенон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин), может потребовать коррекции дозы этих препаратов.

При одновременном приеме цинакальцета в дозе 90 мг 1 раз/сут с дезипрамином (трициклический антидепрессант, метаболизирующийся CYP2D6) в дозе 50 мг повышается уровень экспозиции дезипрамина в 3.6 раза у пациентов с активным метаболизмом CYP2D6.

CINNARIZINE (ЦИННАРИЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор кальциевых каналов IV класса с преимущественным влиянием на сосуды головного мозга, производное пиперазина. Улучшает мозговое, а также коронарное и периферическое кровообращение. Нарушает поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов. Снижает тонус гладкой мускулатуры артериол, уменьшает реакции на биогенные сосудосуживающие вещества (адреналин, норадреналин, брадикинин). Уменьшает возбудимость вестибулярного аппарата. У пациентов с нарушением периферического кровообращения улучшает кровоснабжение и потенцирует постишемическую гиперемию. Повышает устойчивость тканей к гипоксии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь циннаризин абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме достигается через 1-4 ч. Связывание с белками плазмы составляет 91%. Подвергается метаболизму. $T_{1/2}$ составляет 3-6 ч. Выводится через кишечник главным образом в неизмененном виде, с мочой – преимущественно в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения мозгового кровообращения (в т.ч. при остаточных явлениях после инсульта). Лабиринтные расстройства (в т.ч. для поддерживающей терапии при головокружении, шуме в ушах, нистагме, тошноте и рвоте лабиринтного происхождения). Болезнь движения (как профилактическое средство). Профилактика приступов мигрени. Болезнь Меньера. Профилактика и лечение нарушений периферического кровообращения – облитерирующий атеросклероз, облитерирующий тромбангиит, болезнь Рейно, диабетическая ангиопатия, акроцианоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Принимают внутрь по 25-50-75 мг 3 раза/сут после еды. При необходимости лечение можно начинать с 1/2 дозы, постепенно ее увеличивая. Для достижения оптимального терапевтического эффекта применяют непрерывно в течение нескольких месяцев.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны диспептические явления, сухость во рту; редко – холестатическая желтуха.

Со стороны ЦНС: головные боли, сонливость; у пациентов старческого возраста при длительном применении возможны экстрапирамидные симптомы, депрессия.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь.

Прочие: увеличение массы тела, усиление потоотделения; в единичных случаях – волчаночноподобный синдром, красный плоский лишай.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к циннаризину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) применение циннаризина возможно только в исключительных случаях, когда ожидаемая польза для матери значительно превосходит потенциальный риск для плода или младенца.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с артериальной гипертензией.

При длительном применении рекомендуется проведение контрольного обследования функции печени, почек, картины периферической крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, снотворными средствами, препаратами, оказывающими седативное действие, этанолом, этанолсодержащими препаратами усиливается действие на ЦНС.

При одновременном применении с антигипертензивными средствами усиливается гипотензивное действие; с ноотропными средствами, сосудорасширяющими средствами – усиливается действие ноотропных и сосудорасширяющих средств.

Одновременный прием фенилпропаноламина уменьшает седативный эффект циннаризина.

CIPROFLOXACIN (ЦИПРОФЛОКСАЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство широкого спектра действия группы фторхинолонов. Оказывает бактерицидное действие. Подавляет ДНК-гиразу и угнетает синтез бактериальной ДНК.

Высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий: Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae.

Активен в отношении Staphylococcus spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу, метициллин-резистентные штаммы), некоторых штаммов Enterococcus spp., Campylobacter spp., Legionella spp., Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Mycobacterium spp.

Ципрофлоксацин активен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы.

К ципрофлоксацину резистентны Ureaplasma urealyticum, Clostridium difficile, Nocardia asteroides. Действие в отношении Treponema pallidum изучено недостаточно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность после приема внутрь составляет 70%. Прием пищи незначительно влияет на всасывание ципрофлоксацина. Связывание с белками плазмы составляет 20-40%. Распределяется в тканях и жидкостях организма. Проникает в спинномозговую жидкость: концентрации ципрофлоксацина при невоспаленных мозговых оболочках достигают 10%, при воспаленных – до 37%. Высокие концентрации достигаются в желчи. Выделяется с мочой и желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами, в т.ч. заболевания дыхательных путей, брюшной полости и органов малого таза, костей, суставов, кожи; септицемия; тяжелые инфекции ЛОР-органов. Лечение послеоперационных инфекций. Профилактика и лечение инфекций у больных со сниженным иммунитетом.

Для местного применения: острые и подострые конъюнктивиты, блефароконъюнктивиты, блефариты, бактериальные язвы роговицы, кератиты, кератоконъюнктивиты, хронические дакриоциститы, мейбомиты. Инфекционные поражения глаз после травм или попадания инородных тел. Предоперационная профилактика в офтальмохирургии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Внутрь – по 250-750 мг 2 раза/сут. Продолжительность лечения – от 7-10 дней до 4 недель.

Для в/в введения разовая доза – 200-400 мг, кратность введения – 2 раза/сут; продолжительность лечения – 1-2 недели, при необходимости и более. Можно вводить в/в струйно, но более предпочтительно капельное введение в течение 30 мин.

При местном применении закапывают по 1-2 капли в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза каждые 1-4 ч. После улучшения состояния интервалы между инстилляциями можно увеличить.

Максимальная суточная доза для взрослых при приеме внутрь составляет 1.5 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, ЛДГ, билирубина, псевдомембранозный колит.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, чувство усталости, расстройства сна, кошмарные сновидения, галлюцинации, обмороки, расстройства зрения.

Со стороны мочевыделительной системы: кристаллурия, гломерулонефрит, дизурия, полиурия, альбуминурия, гематурия, транзиторное увеличение содержания в сыворотке крови креатинина.

Со стороны системы кроветворения: эозинофилия, лейкопения, нейтропения, изменение количества тромбоцитов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, артралгии.

Побочные реакции, связанные с химиотерапевтическим действием: кандидоз.

Местные реакции: болезненность, флебит (при в/в введении). При применении глазных капель в некоторых случаях возможны легкая болезненность и гиперемия конъюнктивы.

Прочие: васкулит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация (грудное вскармливание), детский и подростковый возраст до 15 лет, повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и другим препаратам хинолонового ряда.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

Ципрофлоксацин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

В экспериментальных исследованиях установлено, что он вызывает артропатию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с нарушениями функции почек требуется коррекция режима дозирования. С осторожностью применяют у пациентов пожилого возраста, при атеросклерозе сосудов головного мозга, нарушениях мозгового кровообращения, эпилепсии, судорожном синдроме неясной этиологии.

Во время лечения пациенты должны получать достаточное количество жидкости.

В случае упорной диареи ципрофлоксацин следует отменить.

При одновременном в/в введении ципрофлоксацина и барбитуратов необходим контроль ЧСС, АД, ЭКГ. В процессе лечения необходим контроль концентрации в крови мочевины, креатинина, печеночных трансаминаз.

В период лечения возможно снижение реакционной способности (особенно при одновременном применении с алкоголем).

Не допускается введение ципрофлоксацина субконъюнктивально или непосредственно в переднюю камеру глаза.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ципрофлоксацина с диданозином всасывание ципрофлоксацина снижается вследствие образования комплексов ципрофлоксацина с содержащимися в диданозине алюминиевыми и магниевыми буферами.

При одновременном применении с варфарином возрастает риск развития кровотечения.

При одновременном применении ципрофлоксацина и теофиллина возможно повышение концентрации теофиллина в плазме крови, увеличению $T_{1/2}$ теофиллина, что приводит к увеличению риска развития токсического действия, связанного с теофиллином.

Одновременный прием антацидов, а также препаратов, содержащих ионы алюминия, цинка, железа или магния, может вызвать снижение всасывания ципрофлоксацина, поэтому интервал между назначением этих препаратов должен быть не менее 4 ч.

CISATRACURIUM BESILATE (ЦИСАТРАКУРИЯ БЕЗИЛАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Недеполяризующий миорелаксант средней продолжительности действия, производное бензилизохинолина. Связывается с холинорецепторами двигательных окончаний и действует как антагонист ацетилхолина, вызывая конкурентную блокаду нервно-мышечной передачи. Вызывает паралич дыхательных мышц, а также других скелетных мышц, не оказывая при этом влияния на сознание и порог болевой чувствительности.

Цисатракурия безилат не обладает существенной ваголитической или ганглиоблокирующей активностью, не оказывает существенного влияния на ЧСС и не устраняет брадикардию, развивающуюся под действием многих средств для анестезии или при стимуляции блуждающего нерва во время операции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Некомпартментная фармакокинетика цисатракурия безилата не зависит от дозы (в диапазоне доз от 100 мкг/кг до 200 мкг/кг). Моделирование популяционной фармакокинетики подтверждает эти данные и позволяет их распространить на дозы до 400 мкг/кг.

Цисатракурия безилат метаболизируется в организме при физиологических значениях pH и температуры путем элиминации Хофманна (химический процесс) с образованием лауданозина и моночетвертичного акрилатного метаболита. Последний подвергается гидролизу под действием неспецифических эстераз плазмы с образованием моночетвертичного алкогольного метаболита. Метаболиты не обладают миорелаксирующей активностью.

Выводится печенью и почками в виде метаболитов Клинически значимых различий фармакокинетики цисатракурия безилата у пожилых и молодых взрослых людей нет.

Клинически значимых различий фармакокинетики цисатракурия безилата у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и здоровых взрослых людей нет. Характер выведения цисатракурия безилата не менялся при наличии почечной недостаточности.

Клинически значимых различий фармакокинетики цисатракурия безилата у больных с терминальной стадией заболевания печени и здоровых взрослых нет.

ПОКАЗАНИЯ

Для расслабления мышц и поддержания миоплегии при проведении общей анестезии во время хирургических операций (в т.ч. для интубации трахеи); для обеспечения ИВЛ в ОИТ (в комбинации с седативными средствами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от возраста, показаний, вида наркоза, клинической ситуации, сопутствующих заболеваний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны брадикардия, артериальная гипотензия, приливы.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, бронхоспазм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к цисатракурия безилату, к атракурия безилату, к бензенсульфоновой кислоте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации возможно только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что цисатракурия безилат не оказывает тератогенного действия. Влияние на репродуктивную функцию не изучено.

Неизвестно, выделяется ли цисатракурия безилат или его метаболиты с грудным молоком у человека.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эффективность и безопасность применения цисатракурия безилата при операциях на сердце в условиях гипотермии (25-28°С), не изучены.

Цисатракурий безилат может применять только анестезиолог или другой специалист, имеющий опыт применения миорелаксантов и изучивший их действие. При этом необходимо иметь условия для проведения неотложной интубации трахеи, ИВЛ и адекватной оксигенации крови.

С особой осторожностью применяют у пациентов с аллергическими реакциями на другие миорелаксанты в анамнезе, учитывая возможность перекрестных реакций.

У пациентов с выраженными нарушениями КЩР и/или электролитного обмена возможны изменения чувствительности к миорелаксантам, влияющим на нервно-мышечную передачу.

Эффективность и безопасность применения цисатракурия безилата у пациентов со злокачественной гипертермией в анамнезе не изучены. Экспериментальные исследования, проведенные на свиньях, восприимчивых к злокачественной гипертермии, свидетельствуют о том, что цисатракурий безилат не вызывает этот синдром.

При применении цисатракурия безилата (как и других недеполяризующих миорелаксантов) у пациентов с ожогами, следует учитывать возможность увеличения необходимой дозы и сокращения длительности действия.

Пациентам с недостаточностью функции почек или печени, а также лицам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Клинический опыт применения цисатракурия безилата у детей в возрасте до 1 мес отсутствует.

Канцерогенность цисатракурия безилата не изучена. Риск мутагенного действия цисатракурия безилата считают незначительным.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Действие цисатракурия безилата усиливается при его одновременном применении со средствами для анестезии (в т.ч. с энфлураном, изофлураном, галотаном, кетамином), другими недеполяризующими миорелаксантами, антибиотиками (в т.ч. с аминогликозидами, полимиксинами, спектиномицином, тетрациклинами, линкомицином и клиндамицином), антиаритмическими средствами (в т.ч. с пропранололом, блокаторами кальциевых каналов, лидокаином, прокаинамидом и хинидином), диуретиками (в т.ч. с фуросемидом, и, возможно, тиазидами, маннитолом и ацетазоламидом), солями магния, солями лития, ганглиоблокирующими средствами (в т.ч. триметафаном, гексаметонием).

Действие цисатракурия безилата уменьшается в случаях предшествующего длительного применения фенитоина или карбамазепина.

Введение суксаметония с целью увеличения длительности действия недеполяризующих миорелаксантов может привести к длительной или сложной блокаде, которую бывает трудно устранить с помощью антихолинэстеразных средств.

В редких случаях некоторые препараты могут вызывать нарастание или проявление латентной миастении, или на самом деле вызывают миастенический синдром; в результате может наблюдаться повышенная чувствительность к цисатракурию безилату. К подобным препаратам относят различные антибиотики, бета-адреноблокаторы (пропранолол, окспренолол), антиаритмические средства (прокаинамид, хинидин), антиревматические средства (хлорохин, D-пеницилламин), триметафан, хлорпромазин, стероиды, фенитоин и литий.

CISPLATIN (ЦИСПЛАТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, содержит платину. Механизм действия подобен действию алкилирующих препаратов и заключается в нарушении функции нитей ДНК и образовании сшивок между ними.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Цисплатин плохо проникает через ГЭБ. Быстро метаболизируется путем неферментативного превращения в неактивные метаболиты. Связывание с белками (в виде метаболитов) составляет 90%.

$T_{1/2}$ в начальной фазе составляет 25-49 мин; в конечной фазе при нормальной выделительной функции почек – 58-73 ч, при анурии – до 240 ч. Выводится почками, 27-43% через 5 дней; платину можно обнаружить в тканях в течение 4 мес после введения.

ПОКАЗАНИЯ

Герминогенная опухоль яичка или яичников, рак яичников, рак тела матки, саркома матки, рак шейки матки и фаллопиевых труб, рак яичников, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря и уретры, рак простаты и полового члена, остеогенная саркома, саркома Юинга, нейробластома, ретинобластома, саркома мягких тканей, лимфома, хориокарцинома матки, медуллобластома, рак кожи, меланома, опухоль головы и шеи, рак пищевода, рак легкого, рак желудка, рак толстой кишки, злокачественная тимома, мезотелиома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, стоматит, анорексия.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: судороги, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, нарушения цветовосприятия, ототоксичность.

Со стороны обмена веществ: гиперурикемия, гипокальциемия, гипомагниемия, синдром неадекватной секреции АДГ.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея, азооспермия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипотензия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек, осиплость голоса.

Прочие: нефротоксическое действие.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции почек, нарушение слуха, полиневрит, угнетение гемопоэза, беременность, повышенная чувствительность к цисплатину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Цисплатин противопоказан при беременности. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время терапии цисплатином.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие цисплатина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуют применять цисплатин у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями.

С осторожностью применяют у больных с подагрой или нефролитиазом (в т.ч. в анамнезе), а также у пациентов, ранее получавших цитотоксическую химиотерапию или лучевую терапию.

Перед началом и в период лечения цисплатином необходимо контролировать картину периферической крови, лабораторные данные функции почек и печени, показатели водно-электролитного обмена и уровень мочевой кислоты, проводить аудиометрию и неврологические осмотры.

Первые проявления нефротоксического действия цисплатина возникают на 2-й неделе после введения и проявляются повышением уровней креатинина, мочевой кислоты, остаточного азота и/или снижением КК. Для уменьшения нефротоксичности перед началом лечения рекомендуют провести в/в инфузию 0.9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и дополнительно назначить маннитол.

На фоне терапии цисплатином не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное и мутагенное действие цисплатина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение цисплатина с урикозурическими противоподагрическими средствами может увеличивать риск возникновения нефропатии.

Сочетанное применение с антигистаминными средствами, фенотиазинами, тиоксантенами может маскировать симптомы ототоксического действия цисплатина.

При одновременном применении с препаратами, оказывающими ототоксическое, нефротоксическое, нейротоксическое действие, возможно усиление токсических эффектов.

CITALOPRAM (ЦИТАЛОПРАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант. Механизм действия связан с избирательной блокадой обратного нейронального захвата серотонина в синапсах нейронов ЦНС с минимальным эффектом в отношении обратного захвата норадреналина и допамина. Не обладает или обладает незначительной способностью к связыванию с целым рядом рецепторов, включая серотониновые HT_{1A}-, $5HT_{2A}$-, допаминовые D_1- и D_2-, α_1-, α_2- и β-адренорецепторы, гистаминовые H_1-рецепторы, GABA-рецепторы, м-холинорецепторы и бензодиазепиновые рецепторы.

Способствует улучшению настроения, купирует чувство тревоги, уменьшает чувство страха и напряжения, устраняет дисфорию, уменьшает навязчивые состояния, практически не вызывает седативного эффекта.

Стойкий клинический эффект развивается через 7-10 дней регулярного приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь C_{max} циталопрама в плазме достигается через 2-4 ч. Биодоступность при приеме внутрь составляет около 80%.

Изменения концентрации циталопрама в плазме имеют линейный характер. C_{ss} в плазме устанавливается через 1-2 недели терапии.

Связывание с белками плазмы – менее 80%.

В плазме крови циталопрам присутствует в основном в неизмененном виде. Метаболизируется путем деметилирования, дезаминирования и окисления.

$T_{1/2}$ составляет 1.5 сут.

Выводится почками и через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессии различного генеза (эндогенные и экзогенные); аффективные (депрессивные, биполярные, дистимические) расстройства; смешанные тревожно-депрессивные расстройства; тревожно-фобические расстройства (фобические, панические, обсессивно-компульсивные, генерализованные тревожные, посттравматические стрессовые расстройства); соматизированное расстройство; психосоматические заболевания с вегетативной дисфункцией (в т.ч. вегетативная дисфункция сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, ЖКТ, мочеполовой системы); сосудистые деменции с депрессивными симптомами; депрессивные расстройства у женщин (предменструальная дисфория, депрессия беременных, послеродовая депрессия, депрессия в пременопаузе); расстройства приема пищи (анорексия, булимия); депрессии при алкоголизме; депрессии у пожилых людей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь 1 раз/сут.

Для взрослых, в зависимости от показаний, начальная доза составляет 10-20 мг/сут, при необходимости возможно увеличение до 60 мг/сут. У пациентов старше 65 лет – 20 мг/сут, при необходимости возможно увеличение до 40 мг/сут.

Длительность терапии (для предупреждения рецидивов) составляет 6 мес и более.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: головокружения, головная боль, тремор, сонливость, бессонница, возбуждение, нервозность, мигрень, парестезии; нарушение сна, нарушение концентрации внимания, амнезия, тревожность, снижение либидо, увеличение аппетита, анорексия, апатия, суицидальные попытки, спутанность мыслей, астения, изменение настроения, агрессивное поведение, эмоциональная лабильность, ажитация, мания, гипомания, паническое поведение, параноидная реакция, психоз, чрезмерная утомляемость, беспокойство, экстрапирамидные расстройства, судороги, эйфория, серотониновый синдром (ажитация, спутанность сознания, диарея, гипертермия, гиперрефлексия, атаксия, повышенное потоотделение, неконтролируемое поведение), галлюцинации, деперсонализация; в исключительных случаях при применении в высоких дозах – судорожные припадки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: трепетание предсердий, тахикардия, брадикардия, ортостатическая гипотензия, повышение или снижение АД, суправентрикулярные и вентрикулярные аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, сухость во рту, запоры, диарея, диспепсия, рвота, боль в животе, метеоризм, анорексия, повышенное слюноотделение, увеличение активности ферментов печени.

Со стороны мочевыводящей системы: учащенное мочеиспускание, полиурия.

Нарушения обмена веществ: снижение или увеличение массы тела, гипонатриемия, гипертермия.

Со стороны дыхательной системы: риниты, синуситы, кашель, одышка.

Со стороны репродуктивной системы: нарушения эякуляции, повышение или снижение либидо, женская аноргазмия, дисменорея, импотенция, нарушения менструального цикла, галакторея.

Со стороны кожи: повышенное потоотделение, сыпь, зуд, светочувствительность, эпидермальный некролиз, ангионевротический отек.

Со стороны органов чувств: нарушение аккомодации, нарушение зрения, мидриаз, нарушение вкуса, шум в ушах.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия.

Со стороны свертывающей системы крови: редко – развитие кровотечений (например, кровотечения, обусловленные гинекологическими причинами, желудочно-кишечные кровотечения, экхимозы), тромбоцитопения.

Прочие: астения, усталость, аллергические реакции, обморок, недомогание, мастодиния, зевота, скрежет зубами, анафилактоидная реакция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к циталопраму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения циталопрама при беременности и в период лактации не установлена. Применение оправдано только в тех случаях, когда потенциальная польза терапии для матери превышает возможный риск для плода и ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено тератогенного действия и какого-либо влияния циталопрама на репродуктивную функцию и перинатальное развитие плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с печеночной недостаточностью циталопрам следует применять в минимальных дозах.

При слабой и умеренно выраженной почечной недостаточности не требуется коррекции режима дозирования циталопрама, информация о применении при тяжелой почечной недостаточности отсутствует.

При применении циталопрама возможно незначительное уменьшение ЧСС, что не имеет клинического значения, однако у пациентов с исходно сниженной ЧСС циталопрам может вызывать более выраженную брадикардию.

Циталопрам нельзя применять одновременно с ингибиторами МАО.

Следует с осторожностью применять циталопрам в максимальных дозах на фоне приема циметидина в высоких дозах.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения циталопрама у детей не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует иметь в виду, что у пациентов с депрессией нередко наблюдается уменьшение способности к концентрации внимания, которое может усугубляться при применении психотропных препаратов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ингибиторами МАО возможно развитие гипертонического криза (серотониновый синдром). Поэтому противопоказано одновременное применение циталопрама с ингибиторами МАО и в течение 14 дней после прекращения их приема.

В очень малой степени ингибирует изофермент CYP2D6, поэтому не взаимодействует с препаратами, метаболизирующимися этим изоферментом.

Однако нельзя исключить уменьшение концентрации циталопрама в плазме крови за счет усиления его метаболизма вследствие индукции карбамазепином микросомальных ферментов печени при их одновременном применении.

При одновременном применении циметидина возможно умеренное повышение C_{ss} циталопрама в плазме крови.

Эффекты суматриптана и других серотонинергических средств могут усиливаться циталопрамом при их одновременном применении.

CLEMASTINE (КЛЕМАСТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов из группы бензгидрильных эфиров. Селективно ингибирует гистаминовые H_1-рецепторы и уменьшает проницаемость капилляров. Оказывает выраженное противоаллергическое и противозудное действие, которое достигает максимума через 5-7 ч, сохраняется в течение 10-12 ч, а в некоторых случаях – до 24 ч.

Обладает небольшой антихолинергической активностью, вызывает седативный эффект.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь клемастин почти полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 2-4 ч.

Связывание с белками плазмы составляет 95%.

Выведение из плазмы имеет двухфазный характер, соответствующие $T_{1/2}$ составляют 3.6 ± 0.9 ч и 37 ± 16 ч.

Подвергается интенсивному метаболизму в печени. Выводится с мочой главным образом в виде метаболитов (45-65%), неизмененное активное вещество обнаруживается в следовых количествах.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: ринопатии аллергического генеза, сенная лихорадка, крапивница, кожный зуд, зудящие дерматозы, острая и хроническая экзема, контактные дерматиты, реакции, связанные с укусами насекомых.

Для парентерального применения: анафилактический шок, анафилактоидный шок, ангионевротический отек; профилактика и лечение аллергических или псевдоаллергических реакций (например, вызываемых рентгеноконтрастными средствами, переливанием крови или применением гистамина для диагностических целей).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым и детям старше 12 лет – по 1 мг 2 раза/сут (утром и вечером). При необходимости суточную дозу увеличивают до 6 мг. Детям в возрасте 6-12 лет – по 0.5-1 мг 2 раза/сут.

В/в или в/м взрослым – по 2 мг 2 раза/сут (утром и вечером).

Для профилактики аллергических реакций – в/в в дозе 2 мг.

Детям – в/м в дозе 25 мкг/кг/сут, кратность введения – 2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: чувство усталости, сонливость; редко – головокружение, тремор; в единичных случаях (особенно у детей) – стимулирующее влияние на ЦНС.

Со стороны пищеварительной системы: диспептические явления, в т.ч. тошнота, боли в эпигастрии, рвота, запор, сухость во рту; в отдельных случаях – анорексия, диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – снижение АД (чаще у пожилых пациентов), сердцебиение, экстрасистолия.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – дизурия.

Со стороны дыхательной системы: редко – сгущение бронхиального секрета и затруднение отделения мокроты.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница; в отдельных случаях при в/в введении – одышка, бронхоспазм, анафилактический шок.

Дерматологические реакции: редко – фотосенсибилизация.

Прочие: редко – ощущение сжатия в грудной клетке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания нижних отделов дыхательных путей (в т.ч. бронхиальная астма), детский возраст до 1 года, период лактации, одновременное применение ингибиторов МАО, повышенная чувствительность к клемастину или другим антигистаминным препаратам сходной химической структуры.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение клемастина возможно только по жизненным показаниям.

Не следует применять в период лактации, т.к. клемастин в небольших количествах может выделяться с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не допускать в/а введения.

С осторожностью применяют у пациентов с закрытоугольной глаукомой, стенозирующей язвой желудка, обструктивными явлениями в пилорической и дуоденальной области, гипертрофией предстательной железы, сопровождающейся нарушениями мочеиспускания, при наличии обструктивных явлений в области шейки мочевого пузыря.

Не рекомендуется одновременное применение со снотворными средствами.

При приеме клемастина пациентам не следует употреблять алкоголь.

С осторожностью применяют у детей в возрасте до 6 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения не рекомендуется заниматься видами деятельности, требующей повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении клемастин потенцирует действие лекарственных средств, угнетающих ЦНС (снотворных, седативных, транквилизаторов), а также этанола и этанолсодержащих препаратов.

CLOBETASOL (КЛОБЕТАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС для наружного применения. Предупреждает краевое скопление нейтрофилов, уменьшает воспалительную экссудацию и продукцию лимфокинов, тормозит миграцию макрофагов, снижает интенсивность процессов инфильтрации и грануляции, оказывает местный противовоспалительный, противозудный, противоаллергический антиэкссудативный эффекты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После нанесения на кожу клобетазола в виде лекарственных форм для наружного применения при здоровой коже средняя C_{max} активного вещества составляет около 0.63 нг/мл и достигается в плазме через примерно через 8-13 ч. У пациентов с псориазом и экземой средняя C_{max} достигается примерно через 3 ч после и составляет 2.3-4.6 нг/мл.

При нанесении на обширные участки кожи возможно всасывание (повреждение целостности или воспаление кожных покровов усиливает абсорбцию) и проявление системного эффекта.

Метаболизируется в основном в печени, небольшая часть – в почках. Выводится с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Псориаз (за исключением обширного бляшкового псориаза), экзема, красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка; заболевания кожи, устойчивые к терапии менее активными ГКС для местного применения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно 1-2 раза/сут. Продолжительность непрерывного курса лечения – не более 3-4 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дерматологические реакции: жжение, кожный зуд, стероидные угри, сухость кожи; при длительном применении – ослабление барьерной функции кожи; при длительном применении в высоких дозах – атрофические изменения кожи, в частности, ее истончение, появление атрофических полос (стрий), расширение поверхностных кровеносных сосудов, особенно при наложении окклюзионных повязок и при нанесении препарата на участки кожи со складками; могут развиться пигментация кожи и гипертрихоз.

Системные эффекты: при нанесении на большие поверхности возможны гастрит, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, повышение внутриглазного давления, симптомы гиперкортицизма.

Прочие: в редких случаях – обострение симптомов заболевания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Грибковые, бактериальные или вирусные поражения кожи (в т.ч. простой герпес, ветряная оспа, туберкулез кожи, актиномикоз); розовые угри, вульгарные угри, рак кожи, узловая почесуха Гайда, периоральный дерматит, перианальный и генитальный зуд, кожные проявления сифилиса, пеленочная сыпь, распространенный бляшечный и пустулезный псориаз; детский возраст до 1 года, беременность, период лактации (грудного вскармливания); повышенная чувствительность к клобетазолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В редких случаях лечение псориаза ГКС для наружного применения (или их отмена) провоцирует развитие пустулезного псориаза.

Длительное назначение ГКС для наружного применения в больших дозах или нанесение их на обширные участки кожи может сопровождаться системной абсорбцией с последующим развитием симптомов гиперкортицизма. Риск развития данного осложнения повышен у детей, особенно при применении окклюзионной повязки, при этом пеленка может выполнять роль такой повязки. При условии применении клобетазола у взрослых в дозе не более 50 г в неделю, подавление функции гипофиза и надпочечников имеет транзиторный характер с быстрым их восстановлением сразу после окончания курса лечения.

Клобетазол предпочтительно применять кратковременно.

Следует избегать применения ГКС для наружного применения в течение продолжительного времени, т.к. при этом может произойти подавление функции надпочечников.

На лице чаще, чем на других участках тела, могут появиться атрофические изменения кожи в результате длительного применения наружных форм ГКС.

Не следует наносить клобетазол на периорбитальную область, т.к. это может вызвать развитие глаукомы.

Лечение псориаза ГКС для наружного применения может сопровождаться развитием рецидивов заболевания, толерантности, генерализованной пустулезной формы заболевания, местных или системных токсических реакций из-за нарушения барьерной функции кожи, поэтому особенно важен контроль за состоянием пациента.

В случае присоединения вторичной инфекции следует проводить соответствующую антибактериальную терапию. При любых признаках генерализации инфекции необходимо прекратить наружное применение ГКС и провести соответствующее лечение антибактериальными препаратами. Теплые влажные условия, создаваемые при наложении окклюзионной повязки, способствуют возникновению бактериальной инфекции, поэтому следует обязательно очищать кожу перед наложением новой повязки.

Использование в педиатрии

Применение клобетазола у детей требует наблюдения врача не реже 1 раза в неделю. Следует избегать применения ГКС для наружного применения в течение продолжительного времени у детей младшего возраста, т.к. при этом может произойти подавление функции надпочечников.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение препарата не оказывает влияния на способность пациента к выполнению работы, требующей повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

CLOMIFENE (КЛОМИФЕН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор продукции гонадотропинов. Средство с антиэстрогенной и эстрогенной активностью. Имеет нестероидную структуру, которая близка к хлортрианизену. Полагают, что действие кломифена обусловлено специфическим связыванием с эстрогенными рецепторами гипоталамуса и гипофиза, что повышает секрецию гонадотропных гормонов гипофиза. Это в свою очередь стимулирует созревание и эндокринную активность фолликула в яичнике, а также последующее образование и стимулирование функции желтого тела. В высоких дозах тормозит секрецию гонадотропинов. Не обладает гестагенной и андрогенной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Кломифен быстро всасывается из ЖКТ.

Подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. $T_{1/2}$ составляет 5 дней. Выводится главным образом с калом – 42% и около 8% с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Для стимуляции овуляции при бесплодии вследствие вторичной гипофункции яичников, преимущественно обусловленной функциональными гипоталамо-гипофизарными расстройствами; функциональные маточные кровотечения; вторичная аменорея или выраженная олигоменорея; синдром поликистоза яичников (типа Штейна-Левенталя); андрогенная недостаточность; у мужчин – олигоспермия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Разовая доза – 50 мг. Кратность приема устанавливается индивидуально, в зависимости от показаний, схемы лечения и эффективности терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: повышенная возбудимость, утомляемость, головокружение, бессонница, сильная головная боль.

Со стороны эндокринной системы: увеличение массы тела, полиурия, поллакиурия, повышенное потоотделение, увеличение размеров яичников или кист яичников, боли в области придатков матки, обильные менструации.

Со стороны пищеварительной системы: чувство тяжести в эпигастрии, метеоризм, тошнота, рвота.

Аллергические реакции: крапивница, аллергический дерматит.

Прочие: приступы жара, тяжесть в груди, незначительная обратимая алопеция, нарушение остроты зрения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции печени, нарушения зрения (в т.ч. в анамнезе), кисты яичников, новообразования, первичная гипофункция гипофиза, кровотечения неясного генеза, беременность, лактация, повышенная чувствительность к кломифену.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применяют только при сохраненной функции яичников. При появлении на фоне лечения симптомов гиперстимуляции яичников или других побочных явлений необходима коррекция режима дозирования.

Не применяют у женщин, имеющих противопоказания к беременности.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Кломифен не следует применять у пациентов, деятельность которых связана с необходимостью концентрации внимания и высокой скоростью психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В настоящее время лекарственное взаимодействие не описано.

CLOMIPRAMINE (КЛОМИПРАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант из группы трициклических соединений. Действие препарата связывают со стимуляцией адренергических и серотонинергических механизмов в ЦНС за счет угнетения обратного нейронального захвата медиаторов. В большей степени влияет на захват серотонина; этим, по-видимому, обусловлена его эффективность при лечении навязчиво-компульсивных нарушений. Антидепрессивный эффект наступает относительно быстро (на первой неделе лечения). Обладает адреноблокирующей (преимущественно альфа$_1$), холиноблокирующей и антигистаминной активностью.

Психостимулирующее действие кломипрамина выражено в меньшей степени, чем у имипрамина, а седативный эффект – слабее, чем у амитриптилина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь или в/м введения всасывается быстро и полностью. C_{max} в плазме достигается через 1.5-4 ч после приема внутрь. Связывание с белками плазмы – 97.6%. V_d – 12 л. Подвергается интенсивному метаболизму с образованием активного метаболита десметилкломипрамина.

$T_{1/2}$ в конечной фазе составляет 21 ч. Выводится с мочой в виде метаболитов и неизмененного вещества, через кишечник – в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессивные состояния различной этиологии (в т.ч. эндогенные, реактивные, невротические, органические, маскированные и инволюционные депрессии); депрессивный синдром при шизофрении и расстройствах личности; пресенильные и сенильные депрессии; депрессивные состояния при длительном болевом синдроме и при хронических соматических заболеваниях; депрессивные расстройства реактивной, невротической и психопатической природы, включая их соматические эквиваленты у детей; обсессивно-компульсивные синдромы (фобия), панические приступы страха, хронический болевой синдром (хронические боли у онкологических больных, мигрень, ревматические заболевания, атипичные боли в области лица, постгерпетическая невралгия, посттравматическая невропатия, диабетическая или другая периферическая невропатия), нарколепсия, сопровождающаяся катаплексией; головная боль; профилактика мигрени.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – по 25-50 мг 2-3 раза/сут; детям в зависимости от возраста – 25-50 мг/сут. Взрослым в/м 25-100 мг/сут, в/в капельно 50-75 мг 1 раз/сут.

Максимальные дозы: при приеме внутрь взрослым амбулаторно – 250 мг/сут, в условиях стационара – 300 мг/сут; детям старше 10 лет – 3 мг/кг/сут, но не более 200 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: часто – головокружение, повышенная утомляемость, тремор, головная боль, миоклонус, нарушения зрения; редко – нарушения вкусовых ощущений, ощущение жара, мидриаз, дезориентация, галлюцинации (наиболее вероятны у пациентов пожилого возраста и при болезни Паркинсона), состояние тревоги, ажитация, нарушения сна, мания, гипомания, агрессивность, нарушения памяти, деперсонализация, зевота, кошмарные сновидения, усиление депрессии, нарушения концентрации внимания, делирий, нарушения речи, парестезии, нарушения мышечного тонуса, шум в ушах, судороги, атаксия; в отдельных случаях – усиление психотических симптомов, глаукома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – постуральная гипотензия, синусовая тахикардия, изменения ЭКГ, пальпитация, аритмии, повышение АД; в отдельных случаях – изменения ЭЭГ, нарушения сердечной проводимости.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, сухость во рту, запор; редко – рвота, неприятные ощущения в животе, диарея, анорексия, повышение активности трансаминаз; в отдельных случаях – гепатит, желтуха.

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия, тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны обмена веществ: часто – повышение аппетита, увеличение массы тела.

Со стороны эндокринной системы: часто – нарушения либидо и потенции, галакторея, увеличение грудных желез; в отдельных случаях – синдром неадекватной секреции АДГ, отеки.

Дерматологические реакции: редко – фотосенсибилизация.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд.

Прочие: часто – усиление потоотделения; в отдельных случаях – повышение температуры тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, блокады проводящей системы миокарда, аритмии, мания, тяжелая печеночная недостаточность, закрытоугольная глаукома, задержка мочи, I триместр беременности, лактация, повышенная чувствительность к кломипрамину и другим трициклическим антидепрессантам из группы производных дибензоазепина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению в I триместре беременности. Не следует применять во II и III триместрах беременности, за исключением случаев крайней необходимости. Адекватных и хорошо контролируемых исследований безопасности применения кломипрамина при беременности у человека не проводилось.

Кломипрамин в небольшом количестве выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с пониженным судорожным порогом; при тяжелых заболеваниях печени или почек; в период лечения стероидными гормонами; при феохромоцитоме и нейробластоме из-за риска развития гипертонического криза; при гипертиреоидизме; сахарном диабете (требуется коррекция режима дозирования гипогликемических препаратов).

Перед началом лечения необходим контроль АД, в период лечения рекомендуется контроль картины периферической крови, при длительной терапии – контроль функций сердца и печени.

Кломипрамин можно применять не ранее чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО, начиная терапию с минимальной дозы. Не следует применять одновременно с симпатомиметическими средствами, в т.ч. с эпинефрином, эфедрином, изопреналином, норэпинефрином, фенилэфрином, фенилпропаноламином; с хинидиноподобными антиаритмическими препаратами. При одновременном применении кломипрамина с алпразоламом или дисульфирамом требуется уменьшение дозы кломипрамина.

Пациентам с тенденцией к суициду в начальном периоде лечения необходим постоянный врачебный контроль.

Использование электрошока на фоне применения кломипрамина возможно только по строгим показаниям и при тщательном наблюдении врача.

При внезапном прекращении лечения возможно развитие синдрома отмены.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Не рекомендуется для приема внутрь детям в возрасте до 6 лет, парентерально – детям до 12 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, гипотензивного действия, угнетения дыхания.

При одновременном применении со средствами, обладающими антихолинергической активностью, возможно усиление антихолинергического действия.

При одновременном применении кломипрамин может снижать или полностью устранять антигипертензивное действие антиадренергических средств, влияющих на нейрональную передачу возбуждения (гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и альфа-метилдопы).

При одновременном применении с антипсихотическими средствами (нейролептиками) возможно повышение уровня кломипрамина в плазме крови, снижение порога судорожной готовности и развитие судорог. Комбинация с тиоридазином может приводить к возникновению тяжелых аритмий.

Возможно уменьшение концентрации кломипрамина в плазме крови вследствие индукции микросомальных ферментов печени под действием барбитуратов.

При одновременном применении с ингибиторами МАО возможны гипертонический криз, гиперпирексия, миоклонус, генерализованные судороги, делирий и кома.

При одновременном применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (в т.ч. флуоксетина и флувоксамина) возможно усиление действия на серотониновую систему. Флуоксетин и флувоксамин могут повышать концентрацию кломипрамина в плазме крови, что сопровождается развитием соответствующих побочных эффектов.

Кломипрамин может усиливать действие на сердечно-сосудистую систему адрено- и симпатомиметических средств (эпинефрина, норэпинефрина, изопреналина, эфедрина и фенилэфрина), в т.ч., когда эти вещества входят в комбинацию с местными анестетиками.

При одновременном применении с адеметионином описан случай развития серотонинового синдрома; с вальпроатом натрия – описан случай повышения концентрации в плазме крови кломипрамина и его метаболита дезметилкломипрамина.

Имеется сообщение о повышении концентрации в плазме крови кломипрамина и его главного метаболита (дезметилкломипрамина) при одновременном применении с карбамазепином.

При одновременном применении с пароксетином повышается концентрация в плазме крови кломипрамина его метаболита S-дезметилкломипрамина, по-видимому, в связи с ингибированием изофермента CYP2D6 .

При одновременном применении с циметидином возможно повышение концентрации кломипрамина в плазме крови вследствие ингибирования микросомальных ферментов печени под влиянием циметидина.

Описан случай увеличения концентрации кломипрамина в плазме крови, что обусловлено ингибированием изоферментов CYP3A3/4 под влиянием эритромицина.

При одновременном применении с эстрогенами возможно нарушение метаболизма кломипрамина.

Возможно усиление действия этанола, особенно в течение первых нескольких дней терапии кломипрамином.

CLONAZEPAM (КЛОНАЗЕПАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептическое средство из группы производных бензодиазепина. Оказывает выраженное противосудорожное, а также центральное миорелаксирующее, анксиолитическое, седативное и снотворное действие.

Усиливает ингибирующее действие GABA на передачу нервных импульсов. Стимулирует бензодиазепиновые рецепторы, расположенные в аллостерическом центре постсинаптических GABA-рецепторов восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронов боковых рогов спинного мозга. Уменьшает возбудимость подкорковых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), тормозит постсинаптические спинальные рефлексы.

Анксиолитическое действие обусловлено влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы и проявляется в уменьшении эмоционального напряжения, ослабления тревоги, страха, беспокойства.

Седативный эффект обусловлен влиянием на ретикулярную формацию ствола головного мозга и неспецифические ядра таламуса и проявляется уменьшением невротических симптомов (тревоги, страха).

Противосудорожное действие реализуется за счет усиления пресинаптического торможения. При этом происходит подавление распространения эпилептогенной активности, возникающей в эпилептогенных очагах в коре, таламусе и лимбических структурах, но не снимается возбужденное состояние очага.

Показано, что у человека клоназепам быстро подавляет пароксизмальную активность разных типов, в т.ч. комплексы "спайк-волна" при абсансах (petit mal), медленные и генерализованные комплексы "спайк-волна", "спайки" височной и другой локализации, а также нерегулярные "спайки" и волны.

Изменения на ЭЭГ генерализованного типа подавляются в большей степени, чем фокального. В соответствии с этими данными клоназепам оказывает благоприятный эффект при генерализованных и фокальных формах эпилепсии.

Центральное миорелаксирующее действие обусловлено торможением полисинаптических спинальных афферентных тормозных путей (в меньшей степени и моносинаптических). Возможно и прямое торможение двигательных нервов и функции мышц.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь биодоступность составляет более 90%. Связывание с белками плазмы – более 80%. V_d – 3.2 л/кг. $T_{1/2}$ – 23 ч. Выводится преимущественно в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Средство I ряда – эпилепсия (взрослые, дети грудного и младшего возраста): типичные абсансы (petit mal), атипичные абсансы (синдром Леннокса-Гасто), кивательные судороги, атонические припадки (синдром "падения" или "drop-атаки").

Средство II ряда – инфантильные спазмы (синдром Веста).

Средство III ряда – тонико-клонические судороги (grand mal), простые и сложные парциальные припадки и вторично-генерализованные тонико-клонические судороги.

Эпилептический статус (в/в введение).

Сомнамбулизм, мышечный гипертонус, бессонница (особенно у больных с органическими поражениями головного мозга), психомоторное возбуждение, алкогольный абстинентный синдром (острая ажитация, тремор, угрожающий или острый алкогольный делирий и галлюцинации), панические расстройства.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Для приема внутрь взрослым рекомендуется начальная доза не более 1 мг/сут. Поддерживающая доза – 4-8 мг/сут.

Для грудных детей и детей в возрасте 1-5 лет начальная доза должна составлять не более 250 мкг/сут, для детей в возрасте 5-12 лет – 500 мкг/сут. Поддерживающие суточные дозы для детей в возрасте до 1 года – 0.5-1 мг, 1-5 лет – 1-3 мг, 5-12 лет – 3-6 мг.

Для пациентов пожилого возраста рекомендуется начальная доза не более 500 мкг.

Суточную дозу следует разделять на 3-4 равных дозы. Поддерживающие дозы назначают через 2-3 недели лечения.

В/в (медленно) взрослым – по 1 мг, детям в возрасте до 12 лет – по 500 мкг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: в начале лечения – выраженная заторможенность, чувство усталости, сонливость, вялость, головокружение, состояние оцепенения, головные боли; редко – спутанность сознания, атаксия. При применении в высоких дозах, особенно при длительном лечении – нарушения артикуляции, диплопия, нистагм; парадоксальные реакции (в т.ч. острые состояния возбуждения); антероградная амнезия. Редко – гиперергические реакции, мышечная слабость – депрессия. При длительном лечении некоторых форм эпилепсии возможно увеличение частоты припадков.

Со стороны пищеварительной системы: редко – сухость во рту, тошнота, диарея, изжога, тошнота, рвота, снижение аппетита, запоры или диарея, нарушения функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, желтуха. У детей грудного и раннего возраста возможно усиленное слюнотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, тахикардия.

Со стороны эндокринной системы: изменение либидо, дисменорея, обратимое преждевременное половое развитие у детей (неполный преждевременный пубертат).

Со стороны дыхательной системы: при в/в введении возможно угнетение дыхания, особенно на фоне лечения другими препаратами, вызывающими дыхательную депрессию; у детей грудного и младшего возраста возможна бронхиальная гиперсекреция.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: недержание мочи, задержка мочи, нарушение функции почек.

Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь, зуд, крайне редко – анафилактический шок.

Дерматологические реакции: преходящая алопеция, изменение пигментации.

Прочие: привыкание, лекарственная зависимость; при резком снижении дозы или прекращении приема – синдром отмены.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Угнетение дыхательного центра, тяжелая ХОБЛ (прогрессирование степени дыхательной недостаточности), острая дыхательная недостаточность, миастения, кома, шок, закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность), острая алкогольная интоксикация с ослаблением жизненно важных функций, острые отравления наркотическими анальгетиками и снотворными средствами, тяжелая депрессия (могут отмечаться суицидальные наклонности), беременность, период лактации, повышенная чувствительность к клоназепаму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации. Клоназепам проникает через плацентарный барьер. Клоназепам может выделяться с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют у пациентов с атаксией, тяжелыми заболеваниями печени, тяжелой хронической дыхательной недостаточностью, в особенности в стадии острого ухудшения, с эпизодами ночных апноэ.

С осторожностью применяют у пациентов пожилого возраста, т.к. у них может быть замедлено выведение клоназепама и снижена толерантность, особенно при наличии сердечно-легочной недостаточности.

При длительном применении возможно развитие лекарственной зависимости. При резкой отмене клоназепама после длительного лечения возможно развитие синдрома абстиненции.

При продолжительном применении клоназепама у детей следует иметь в виду возможность побочного действия на физическое и психическое развитие, что может не проявляться в течение многих лет.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения наблюдается замедление скорости психомоторных реакций. Это необходимо учитывать лицам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, этанолом, этанолсодержащими препаратами возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении клоназепам усиливает действие миорелаксантов; с вальпроатом натрия – ослабление действия вальпроата натрия и провокация судорожных припадков.

При одновременном применении описан случай уменьшения концентрации дезипрамина в плазме крови в 2 раза и ее повышения после отмены клоназепама.

При одновременном применении с карбамазепином, который вызывает индукцию микросомальных ферментов печени, возможно усиление метаболизма и в результате этого снижение концентрации клоназепама в плазме крови, уменьшение его $T_{1/2}$.

При одновременном применении с кофеином возможно уменьшение седативного и анксиолитического действия клоназепама; с ламотриджином – возможно уменьшение концентрации клоназепама в плазме крови; с лития карбонатом – развитие нейротоксичности.

При одновременном применении с примидоном повышается концентрация примидона в плазме крови; с тиапридом – возможно развитие ЗНС.

При одновременном применении с торемифеном возможно значительное уменьшение AUC и $T_{1/2}$ торемифена в связи с индукцией микросомальных ферментов печени под влиянием клоназепама, что приводит к ускорению метаболизма торемифена.

Описан случай развития головной боли с локализацией в затылочной области при одновременном применении с фенелзином.

При одновременном применении возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови и развитие токсических реакций, снижение его концентрации или отсутствие указанных изменений.

При одновременном применении с циметидином усиливаются побочные эффекты со стороны ЦНС, однако частота судорожных припадков у некоторых пациентов уменьшалась.

CLONIDINE (КЛОНИДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивное средство центрального действия. Механизм действия обусловлен стимуляцией постсинаптических α_2-адренорецепторов сосудодвигательного центра продолговатого мозга и уменьшает поток симпатической импульсации к сосудам и сердцу на пресинаптическом уровне. Гипотензивный эффект обусловлен снижением ОПСС, уменьшением ЧСС и сердечного выброса.

При быстром в/в введении возможно кратковременное повышение АД, обусловленное стимуляцией постсинаптических α_1-адренорецепторов сосудов. Увеличивает почечный кровоток; повышая тонус сосудов мозга, уменьшает мозговой кровоток; оказывает выраженное седативное действие.

Продолжительность терапевтического эффекта – 6-12 ч.

При закапывании в конъюнктивальный мешок происходит снижение внутриглазного давления вследствие местного адреностимулирующего действия, в результате которого уменьшается продукция внутриглазной жидкости и в некоторой степени улучшается ее отток, а также благодаря ослаблению симпатического тонуса, обусловленного центральным эффектов активного вещества, часть которого подверглась резорбции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме крови достигается через 2-4 ч. Связывание с белками – 20-40%. Метаболизируется в печени около 50% абсорбировавшейся дозы. $T_{1/2}$ при нормальной функции почек – 12-16 ч, при нарушении функции почек – до 41 ч. Выводится почками – 40-60% в неизмененном виде, через кишечник – 20%.

ПОКАЗАНИЯ

Для системного применения: артериальная гипертензия (в т.ч. симптоматическая гипертензия почечного генеза), гипертонический криз.

Для местного применения в офтальмологии: открытоугольная глаукома (в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами, снижающими внутриглазное давление).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Начальная доза – по 37.5-75 мкг 3 раза/сут. При необходимости дозу постепенно увеличивают до средней суточной дозы 900 мкг. Курс лечения в среднем составляет 1-2 месяца.

При в/м или в/в введении разовая доза составляет 150 мкг.

Максимальные дозы: при приеме внутрь разовая доза – 300 мкг, суточная доза – 2.4 мг.

Для применения в офтальмологии: закапывают в конъюнктивальный мешок 2-4 раза/сут. Лечение начинают с назначения 0.25% раствора. В случае недостаточного снижения внутриглазного давления используют 0.5% раствор. При развитии побочных явлений, связанных с использованием 0.25% раствора, назначают 0.125% раствор.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – отеки, брадикардия; при в/в введении возможна ортостатическая гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: снижение желудочной секреции, сухость во рту; редко – запор.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: чувство усталости, сонливость, замедление скорости психических и двигательных реакций; редко – нервозность, беспокойство, депрессия, головокружение, парестезии.

Со стороны репродуктивной системы: редко – снижение либидо, импотенция.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Прочие: заложенность носа.

Местные реакции: сухость конъюнктивы, зуд или жжение в глазах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипотензия, выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, облитерирующие заболевания периферических артерий, выраженная синусовая брадикардия, СССУ, AV-блокада II и III степени, кардиогенный шок, депрессия (в т.ч. в анамнезе), одновременное применение трициклических антидепрессантов, одновременное применение этанола и других средств, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к клонидину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять после недавно перенесенного инфаркта миокарда, при хронической почечной недостаточности.

При внезапном прекращении терапии возможно развитие синдрома отмены: повышение АД, нервозность, головные боли, тремор, тошнота.

При проведении терапии клонидином в комбинации с бета-адреноблокаторами, во избежание нежелательного повышения АД в случае прекращения терапии, сначала необходимо постепенно закончить лечение бета-адреноблокаторами, а затем также путем медленного снижения дозы прекратить прием клонидина.

Для профилактики возникновения ортостатической гипотензии при в/в введении клонидина больной должен находиться в положении лежа во время введения и в течение 1.5-2 ч после введения.

При отсутствии эффекта в течение первых 1-2 дней препарат отменяют. Для уменьшения системного действия препарата после инстилляции необходимо на 1-2 мин прижать пальцем область слезного мешка.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует избегать потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

У пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, в случае внезапной отмены клонидина возможно резкое повышение АД. Полагают, что это связано с повышением содержания катехоламинов в циркулирующей крови и усилением их вазоконстрикторного действия.

При одновременном применении гормональных контрацептивов для приема внутрь возможно усиление седативного действия клонидина.

При одновременном применении трициклических антидепрессантов (в т.ч. имипрамина, кломипрамина, дезипрамина) уменьшается антигипертензивное действие клонидина.

При одновременном применении с клонидином возможно увеличение длительности действия векурония.

При одновременном применении с верапамилом имеется сообщение о развитии блокады сердца у пациента с артериальной гипертензией.

Полагают, что клонидин подавляет повышенную продукцию катехоламинов, возникающую вследствие гипогликемии, и, следовательно, симптомы гипогликемии (тахикардия, пальпитация, повышенное потоотделение), которые обусловлены влиянием катехоламинов. Кроме того, имеются сообщения о том, что клонидин повышает содержание глюкозы в крови, по-видимому, за счет уменьшения секреции инсулина. Это необходимо принимать во внимание при одновременном применении инсулина.

При переходе с приема клонидина на каптоприл антигипертензивное действие последнего развивается постепенно. В случае внезапной отмены клонидина у пациентов, получающих каптоприл, возможно резкое повышение АД.

Имеются сообщения об уменьшении эффективности леводопы и пирибедила у пациентов с болезнью Паркинсона.

При одновременном применении с празозином возможно изменение антигипертензивного действия клонидина.

При одновременном применении пропранолола, атенолола развивается аддитивный гипотензивный эффект, седативное действие, сухость во рту.

При одновременном применении с циклоспорином имеется сообщение о повышении концентрации циклоспорина в плазме крови.

CLOPAMIDE (КЛОПАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Диуретик длительного действия из группы тиазидоподобных сульфонамидов. Увеличивает выведение ионов калия, магния. Нарушает реабсорбцию ионов натрия и хлора в кортикальном сегменте петли Генле. Ингибируя карбоангидразу в проксимальном отделе извитых канальцев, приводит к усилению секреции калия, карбонатов и фосфатов.

Незначительно влияет на КЩР. Снижает исходно повышенное АД. Повышает тонус вен.

Диуретическое действие начинается через 1-2 ч после приема и продолжается в течение 10-24 ч. Оказывает также антигипертензивное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клопамид быстро абсорбируется из ЖКТ, C_{max} достигается в течение 1.4 ч. Связывание с белками плазмы – 46%.

$T_{1/2}$ составляет 5.8-7.2 ч. Выводится почками в виде глюкуронидов (1/3) и в неизмененном виде (2/3).

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, отечный синдром различного генеза (хроническая сердечная недостаточность, синдром портальной гипертензии, нефротический синдром).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. При артериальной гипертензии начальная доза составляет 20 мг 1 раз/сут утром в течение 7 дней. При достижении желаемого гипотензивного эффекта дозу уменьшают до 10 мг/сут. При отечном синдроме доза составляет 40-60 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, снижение АД.

Со стороны лабораторных показателей: при применении в высоких дозах возможны гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипохлоремия.

Прочие: мышечная слабость, гиперемия кожи, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции почек, печеночная недостаточность, повышенная чувствительность к клопамиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) клопамид применяют с осторожностью, только в том случае, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у больных сахарным диабетом (следует регулярно определять концентрацию глюкозы в крови и моче), при подагре.

Данные об эффективности и безопасности применения клопамида у детей отсутствуют.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ГКС повышается риск развития гипокалиемии.

При одновременном применении с лития карбонатом возможно повышение концентрации лития в плазме крови и риска развития интоксикации литием.

CLOZAPINE (КЛОЗАПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), производное дибензодиазепина. Оказывает выраженное антипсихотическое и седативное действие. Практически не вызывает экстрапирамидных нарушений; в связи с этим клозапин относят к группе так называемых "атипичных" нейролептиков.

Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D_2-рецепторов в мезолимбических и мезокортикальных структурах головного мозга.

Седативное действие обусловлено блокадой α-адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотное действие – блокадой допаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие – блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса. Оказывает периферическое и центральное м-холиноблокирующее, α-адреноблокирующее действие. Не влияет на концентрацию пролактина в крови.

Антипсихотическое действие близко к таковому алифатических фенотиазинов, но без "субмеланхолического оттенка" и неприятных субъективных ощущений, не обладает каталептогенным эффектом, снижает порог судорожной готовности.

Не влияет на высшие интеллектуальные функции.

Развитие терапевтического эффекта характеризуется этапностью: быстрое наступление снотворного и седативного действия; купирование беспокойства, психомоторного возбуждения и агрессивности (через 3-6 дней); антипсихотическое действие (через 1-2 нед.); действие на симптомы негативизма (через 20-40 дней).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь абсорбируется из ЖКТ быстро и практически полностью. C_{max} в плазме достигается в среднем в течение 2.5 ч. C_{ss} достигается через 8-10 дней приема. Подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень с образованием метаболитов невысокой активности или неактивных. Метаболизируется при участии изофермента CYP1A2. Распределение интенсивное и быстрое, проникает через ГЭБ. Связывание с белками – 95%.

$T_{1/2}$ характеризуется вариабельностью и после приема однократной дозы 75 мг составляет 8 ч (4-12 ч), после приема по 100 мг 2 раза/сут – 12 ч (4-66 ч).

Выводится почками – 50% и через кишечник – 30%.

ПОКАЗАНИЯ

Острые и хронические формы шизофрении, маниакальные состояния, маниакально-депрессивный психоз, психомоторное возбуждение при психопатиях, эмоциональные и поведенческие расстройства (в т.ч. у детей), расстройства сна.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Для приема внутрь разовая доза составляет 50-200 мг, суточная – 200-400 мг. Лечение обычно начинают с дозы 25-50 мг, затем постепенно увеличивают на 25-50 мг в день до 200-300 мг/сут в течение 7-14 дней. Суточную дозу можно применять однократно перед сном или 2-3 раза/сут после еды. При отмене лечения следует постепенно снижать дозу в течение 1-2 недель. После достижения терапевтического эффекта переходят на поддерживающий курс.

В случае необходимости клозапин можно вводить в/м.

Максимальная доза при приеме внутрь составляет 600 мг/сут.

При легких формах заболевания, для поддерживающей терапии, а также у больных с печеночной и/или почечной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью, цереброваскулярными расстройствами назначают в более низких суточных дозах (25-200 мг).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: сонливость, головная боль, редко – ажитация, акатизия, спутанность сознания, экстрапирамидные нарушения (акинезия, гипокинезия, ригидность мышц, тремор), бессонница, беспокойный сон, депрессия, ЗНС, эпилептические припадки, поздняя дискинезия, повышение температуры центрального генеза.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, сопровождающаяся головокружением; редко – уплощение зубца Т на ЭКГ, артериальная гипертензия.

Со стороны пищеварительной системы: гиперсаливация, тошнота, рвота, сухость во рту, изжога.

Со стороны обмена веществ: увеличение массы тела, повышенное потоотделение.

Со стороны системы кроветворения: редко – эозинофилия, гранулоцитопения вплоть до агранулоцитоза, лейкопения, тромбоцитопения.

Эффекты, обусловленные антихолинергической активностью: сухость во рту, нарушения аккомодации, запоры, нарушения мочеиспускания.

Прочие: миастения, снижение потенции, нарушение аккомодации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гранулоцитопения или агранулоцитоз в анамнезе (за исключением развития гранулоцитопении или агранулоцитоза вследствие ранее применявшейся химиотерапии), угнетение костномозгового кроветворения, миастения, коматозные состояния, токсический психоз (в т.ч. алкогольный), беременность, период лактации, детский возраст до 5 лет, повышенная чувствительность к клозапину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клозапин противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности, закрытоугольной глаукоме, при гиперплазии предстательной железы, атонии кишечника, эпилепсии, интеркуррентных заболеваниях с лихорадочным синдромом.

В период лечения необходим систематический контроль картины периферической крови.

При применении клозапина следует исключить употребление алкоголя.

Безопасность и эффективность действия клозапина у детей и подростков в возрасте до 16 лет не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, принимающим клозапин, следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышенной скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС (в т.ч. с производными бензодиазепина), этанолсодержащими препаратами, этанолом повышается тяжесть и частота проявлений угнетающего действия на ЦНС, усиление угнетения дыхательного центра.

При одновременном применении со средствами, вызывающими артериальную гипотензию, возможно аддитивное гипотензивное действие.

При одновременном применении со средствами, вызывающими миелодепрессию, возможно усиление угнетающего действия на костномозговое кроветворение; с антихолинергическими средствами – возможно усиление антихолинергического действия.

При одновременном применении с дигоксином или с лекарственными средствами, характеризующимися высоким связыванием с белками (в т.ч. с гепарином, варфарином, фенитоином), возможно увеличение их концентраций в плазме крови, возможно также вытеснение клозапина этими средствами из участков его связывания с белками.

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно изменение концентрации клозапина в плазме крови, при этом клинические проявления взаимодействия практически отсутствовали.

При одновременном применении с карбамазепином уменьшается концентрация клозапина в плазме крови. Описаны случаи тяжелой панцитопении и злокачественного нейролептического синдрома.

При одновременном применении с кофеином повышается концентрация клозапина в плазме крови и возможно увеличение частоты развития побочных эффектов.

При одновременном применении с лития карбонатом возможны миоклонус, судороги, злокачественный нейролептический синдром, делирий, психозы.

При одновременном применении с рисперидоном возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови, обусловленное, по-видимому, конкурентным влиянием на изофермент CYP2D6, что приводит к угнетению метаболизма клозапина. При быстрой замене клозапина на рисперидон возможно развитие дистонии.

Рифампицин может повышать скорость метаболизма клозапина путем индукции изоферментов CYP1A2 и CYP3A.

При одновременном применении с фенитоином возможно уменьшение концентрации клозапина в плазме крови; с флуоксетином, пароксетином, сертралином, флувоксамином возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови, что у некоторых пациентов сопровождается проявлениями токсичности. Это действие особенно выражено при одновременном применении клозапина с флувоксамином.

При одновременном применении с ципрофлоксацином возможно повышение концентрации клозапина в плазме крови.

CO-TRIMOXAZOLE (КО-ТРИМОКСАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное синтетическое средство широкого спектра действия. Действует бактерицидно. Сульфаметоксазол оказывает бактериостатическое действие, которое связано с ингибированием процесса утилизации ПАБК и нарушением синтеза дигидрофолиевой кислоты в бактериальных клетках. Триметоприм ингибирует фермент, который участвует в метаболизме фолиевой кислоты, превращая дигидрофолат в тетрагидрофолат. Таким образом, блокируется 2 последовательные стадии биосинтеза пуринов и, следовательно, нуклеиновых кислот, которые необходимы для роста и размножения бактерий. Высокие концентрации создаются в тканях легких, почек, предстательной железы, в спинномозговой жидкости, желчи, костях.

Ко-тримоксазол активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Corynebacterium diphtheriae; грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Proteus spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Yersinia spp., Vibrio cholerae, Haemophilus influenzae; анаэробных неспорообразующих бактерий – Bacteroides spp.

Ко-тримоксазол активен также в отношении Chlamydia spp.

К ко-тримоксазолу устойчивы Pseudomonas aeruginosa, Treponema spp., Mycoplasma spp., Mycobacterium tuberculosis, а также вирусы и грибы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь сульфаметоксазол и триметоприм быстро абсорбируются из ЖКТ. Прием пищи замедляет их всасывание. Широко распределяются в тканях и жидкостях организма. Связывание триметоприма с белками плазмы составляет 50%, сульфаметоксазола – 66%. $T_{1/2}$ триметоприма составляет 8.6-17 ч, сульфаметоксазола – 9-11 ч. Триметоприм выводится с мочой в неизмененном виде (около 50%) и в виде метаболитов. Сульфаметоксазол также выводится с мочой, преимущественно в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ко-тримоксазолу микроорганизмами: инфекции дыхательных путей (в т.ч. острый и хронический бронхит, эмпиема плевры, бронхоэктатическая болезнь, абсцесс легкого, пневмония, тонзиллит, фарингит); инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. гонококковый уретрит), цистит, пиелонефрит, простатит; инфекции ЖКТ (в т.ч. энтерит, брюшной тиф, паратиф, дизентерия, холецистит, холангит); инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. пиодермия, фурункулез, раневая инфекция); септицемия, бруцеллез.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливается индивидуально. Дозы приведены из расчета на сульфаметоксазол. Внутрь для взрослых и детей старше 12 лет средняя доза составляет 0.4-2 г каждые 12 ч (2 раза/сут), курс лечения – 5-14 дней. Внутрь для детей в возрасте 2-5 мес – по 100 мг 2 раза/сут; 1-2 лет – по 100 мг 2 раза/сут; 3-6 лет – по 200 мг 2 раза/сут; 6-12 лет – по 200-400 мг 2 раза/сут.

Парентерально применяют только при отсутствии возможности введения внутрь. В/м взрослым и детям старше 12 лет – по 800 мг каждые 12 ч; детям в возрасте 6-12 лет – 30 мг/кг/сут, интервал между каждым введением – 12 ч.

При необходимости назначают в/в капельно по 0.8-1.6 г каждые 12 ч (2 раза/сут) в течение 5 дней. Детям в возрасте 6-12 лет назначают из расчета 15 мг/кг каждые 12 ч. Средняя продолжительность вливания – 30-60 мин, но не более 1.5 ч. Курс лечения в среднем – 5 дней; затем в случае необходимости переходят на прием внутрь.

Максимальная суточная доза для взрослых при приеме внутрь составляет 3.6 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, глоссит, псевдомембранозный колит, холестатический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, мегалобластная анемия.

Со стороны мочевыделительной системы: кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит.

Местные реакции: флебит (при в/в введении).

Прочие: пурпура, нарушение функции щитовидной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени и почек, болезни крови, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к сульфаниламидам и триметоприму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Сульфаниламиды и триметоприм проникают через плацентарный барьер, выделяются с грудным молоком. Могут вызывать развитие ядерной желтухи и гемолитической анемии у плода и новорожденных детей. Кроме того, возрастает риск развития жировой инфильтрации печени у беременных женщин. Поэтому применение ко-тримоксазола при беременности противопоказано. При необходимости назначения ко-тримоксазола в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют ко-тримоксазол у пациентов с возможным дефицитом фолиевой кислоты, при аллергических реакциях в анамнезе, бронхиальной астме, нарушениях функции печени, почек, щитовидной железы. При длительном лечении следует систематически проводить исследования периферической крови, функционального состояния печени и почек. Пожилым пациентам рекомендуется дополнительное назначение фолиевой кислоты. В период лечения ко-тримоксазолом следует обеспечить адекватную водную нагрузку (для того, чтобы избежать развития кристаллурии).

При нарушениях функции почек дозу следует уменьшить, а интервалы между приемами увеличить.

Риск развития побочных реакций возрастает у пациентов пожилого возраста и больных СПИД.

При парентеральном применении у больных с почечной недостаточностью следует определять концентрацию сульфаметоксазола в плазме крови каждые 2-3 дня перед очередной в/м инъекцией. При концентрации более 150 мкг/мл лечение следует прервать до тех пор, пока концентрация не снизится до 120 мкг/мл.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ко-тримоксазола эффект антикоагулянтов непрямого действия значительно усиливается из-за замедления инактивации последних, а также их высвобождения из связи с белками плазмы.

При одновременном применении с некоторыми производными сульфонилмочевины возможно усиление гипогликемического действия, что связано с повышением концентрации свободной фракции ко-тримоксазола.

Одновременное применение ко-тримоксазола и метотрексата может приводить к повышению токсичности последнего (в частности, к появлению панцитопении) из-за его высвобождения из связи с белками плазмы.

Под влиянием бутадиона, индометацина, напроксена, салицилатов и некоторых других НПВС возможно усиление действия ко-тримоксазола с развитием нежелательных эффектов, поскольку происходит высвобождение активных веществ из связи с белками крови и повышение их концентрации.

Одновременный прием диуретиков и ко-тримоксазола повышает вероятность развития тромбоцитопении, вызываемой последним, особенно у пациентов пожилого возраста.

В случае одновременного назначения хлоридина с ко-тримоксазолом противомикробное действие усиливается, поскольку хлоридин тормозит образование тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза нуклеиновых кислот и белков. В свою очередь сульфаниламиды тормозят образование дигидрофолиевой кислоты, являющейся предшественником тетрагидрофолиевой кислоты. Это сочетание широко используется при лечении токсоплазмоза.

Абсорбция сульфаметоксазола и триметоприма при их совместном приеме с колестирамином уменьшается в результате образования нерастворимых комплексов, что приводит к снижению их концентрации в крови.

COCARBOXYLASE (КОКАРБОКСИЛАЗА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кофермент, образующийся в организме из тиамина. Оказывает метаболическое действие, активирует тканевой обмен. В организме фосфорилируется с образованием моно-, ди- и трифосфорных эфиров; кокарбоксилаза входит в состав ферментов, катализирующих карбоксилирование и декарбоксилирование кетокислот, пировиноградной кислоты, способствует образованию ацетил-коэнзима А, что определяет ее участие в углеводном обмене. Участие в пентозном цикле опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов.

Улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной ткани, способствует нормализации функций сердечно-сосудистой системы.

Дефицит кокарбоксилазы вызывает повышение уровня пировиноградной и молочной кислот в крови, что приводит к ацидозу и ацидотической коме.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комбинированной терапии: метаболический ацидоз, ацидоз при гипергликемической коме, ацидоз при дыхательной и легочно-сердечной недостаточности; хроническая сердечная недостаточность, ИБС, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз; печеночная и/или почечная недостаточность, острый и хронический алкоголизм, отравления, интоксикация сердечными гликозидами и барбитуратами, инфекционные болезни (дифтерия, скарлатина, брюшной тиф, паратифы), невралгия, рассеянный склероз, периферические невриты.

У детей в период новорожденности: перинатальная гипоксическая энцефалопатия, дыхательная недостаточность, пневмония, сепсис, гипоксия, ацидоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым вводят в/м или в/в. Доза составляет 50-200 мг/сут. При сахарном диабете (ацидоз, кома) суточная доза может составлять 0.1-1 г. Частота и длительность применения зависит от показаний.

Детям – в/м, в/в (капельно или струйно), новорожденным – сублингвально. Детям до 3 мес – 25 мг/сут, от 4 мес до 7 лет – 25-50 мг/сут, от 8 до 18 лет – 50-100 мг/сут. Длительность лечения – от 3-7 до 15 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции (крапивница, зуд).

При в/м введении: возможны гиперемия, зуд, отек в месте инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к кокарбоксилазе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов и улучшает их переносимость.

CODEINE (КОДЕИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противокашлевое средство центрального действия, алкалоид опия фенантренового ряда. Агонист опиоидных рецепторов. По свойствам близок к морфину, однако анальгезирующее действие выражено значительно слабее. Стимулируя опиоидные рецепторы нейронов, уменьшает возбудимость кашлевого центра. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхательный центр. В меньшей степени тормозит перистальтику кишечника, однако при длительном применении может вызывать запоры. Сужение зрачка при применении кодеина в терапевтических дозах выражено слабо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь кодеин и его соли абсорбируются из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 1 ч. Метаболизируется в печени путем O- и N-деметилирования в морфин, норкодеин и другие метаболиты, включая норморфин и гидрокодон. Кодеин и его метаболиты выводятся почти полностью почками, главным образом в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой.

$T_{1/2}$ составляет 3-4 ч после приема внутрь или после в/м введения.

ПОКАЗАНИЯ

Применяют для уменьшения или устранения кашля при заболеваниях бронхов и легких (в т.ч. при бронхопневмонии, бронхите, эмфиземе легких).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от возраста и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, запоры.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны головные боли, сонливость, при применении в высоких дозах или у чувствительных пациентов может ухудшиться координация движений глазных яблок с нарушением зрения, развиться угнетение дыхания; редко – повышение тонуса гладкой мускулатуры (при дозах выше 60 мг).

Аллергические реакции: редко – кожный зуд, экзантема по типу крапивницы.

Прочие: увеличение массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Легочная недостаточность, острый приступ бронхиальной астмы, повышенная чувствительность к кодеину. Не применять у детей в возрасте до 1 года.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Кодеин не рекомендуется применять в I триместре беременности, накануне родов или при угрозе выкидыша, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У больных с нарушениями функции почек выведение кодеина замедлено, поэтому рекомендуется удлинить интервалы между приемами препарата.

При длительном применении возможно развитие лекарственной зависимости.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС (в т.ч. с опиоидными анальгетиками, барбитуратами, бензодиазепинами, клонидином), возможно усиление действия кодеина.

При одновременном применении с производными морфина возможно усиление угнетающего действия на дыхательный центр; с ибупрофеном – усиливается анальгетическое действие; с карбамазепином – возможно усиление анальгетического действия, по-видимому, вследствие повышения образования метаболита кодеина норморфина, оказывающего более сильное действие.

При одновременном применении с хинидином анальгетическое действие кодеина уменьшается или практически исчезает.

При одновременном применении кодеин усиливает действие этанола на психомоторные функции.

COLCHICIN (КОЛХИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, влияющее на обмен мочевой кислоты. Алкалоид, выделенный из клубнелуковиц безвременника великолепного (Colchicum Speciosum Stev.). Оказывает выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие при остром приступе подагры. Подавляет митотическую активность гранулоцитов. Угнетает образование лейкотриена B_4. Снижает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, угнетает фагоцитоз микрокристаллов мочевой кислоты и задерживает их отложение в тканях.

Обладает антимитотическим действием, подавляет (полностью или частично) клеточное деление в стадии анафазы и метафазы, предотвращает дегрануляцию нейтрофилов. Снижая образование амилоидных фибрилл, препятствует развитию амилоидоза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается в течение 2 ч. Выводится в виде метаболитов почками и через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Подагра (купирование и предупреждение приступов), подагрический артрит, периодическая болезнь (семейная средиземноморская лихорадка), болезнь Бехчета, хондрокальциноз, склеродермия, флебит (некоторые формы), воспалительные заболевания в стоматологии и ЛОР-практике.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь разовая доза составляет 0.5-1.5 мг, частота приема и длительность курса зависят от показаний и применяемой схемы лечения.

Максимальная суточная доза составляет 8 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения; при длительном применении – агранулоцитоз.

Дерматологические реакции: при длительном применении – алопеция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность, повышенная чувствительность к колхицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности. Данные о безопасности применения колхицина в период лактации отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у больных пожилого возраста, при заболеваниях почек, ЖКТ, сердца. При лечении колхицином необходим контроль картины периферической крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антибиотиками группы макролидов нельзя исключить возможность развития токсического действия колхицина, особенно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

При одновременном применении с цианокобаламином происходит уменьшение его абсорбции из ЖКТ.

COLESTIPOL (КОЛЕСТИПОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, препятствующее всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике. При приеме внутрь связывает в кишечнике желчные кислоты, образуя комплекс, который выводится из организма с калом, что приводит к уменьшению всасывания из кишечника желчных кислот, а также холестерина. Повышается синтез желчных кислот из холестерина в печени, что приводит к снижению уровня общего холестерина и ЛПНП в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

Гиперлипопротеинемия IIa, не поддающаяся коррекции диетой и физическими нагрузками (как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для взрослых начальная доза составляет 5 г/сут; в дальнейшем доза может быть повышена (на 5 г каждые 4-8 недель).

Максимальная суточная доза составляет 30 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, икота, диарея, запор, метеоризм; при применении в высоких дозах – стеаторея.

Дерматологические реакции: редко – крапивница и дерматит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский возраст до 6 лет, повышенная чувствительность к колестиполу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения колестипола при беременности не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии следует исключить наличие у пациента гипотиреоза, сахарного диабета, синдрома диспротеинемии, обструктивных состояний желчевыводящих путей. Если при наличии перечисленных заболеваний есть необходимость в лечении колестиполом, следует проводить соответствующую терапию под контролем врача. Контроль уровня ТГ, холестерина и липопротеинов необходимо осуществлять в течение всего периода лечения.

Длительное применение колестипола может привести к дефициту витаминов A, D, E и K.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с аторвастатином возможно уменьшение концентрации аторвастатина в плазме крови, при этом гиполипидемический эффект усиливается.

При одновременном применении с ванкомицином колестипол связывает ванкомицин в кишечнике (этот эффект выражен в значительно меньшей степени чем у колестирамина), что приводит к уменьшению эффективности ванкомицина.

При одновременном применении с гемфиброзилом уменьшается абсорбция гемфиброзила.

При одновременном применении с гидрокортизоном возможно уменьшение абсорбции гидрокортизона из ЖКТ.

При одновременном применении с гидрохлоротиазидом уменьшается абсорбция и диуретический эффект гидрохлоротиазида.

При приеме с интервалом 1.5 ч колестипол не оказывает существенного влияния на абсорбцию дигоксина и дигитоксина из ЖКТ. При гликозидной интоксикации колестипол может уменьшать концентрации дигоксина и дигитоксина в плазме крови за счет повышения их экскреции с желчью и связывания в кишечнике.

При одновременном применении с диклофенаком возможно некоторое уменьшение абсорбции диклофенака из ЖКТ.

При одновременном применении с карбамазепином возможно небольшое уменьшение абсорбции карбамазепина из ЖКТ.

При одновременном применении с правастатином уменьшается концентрация правастатина в плазме крови, при этом общий гиполипидемический эффект усиливается.

При одновременном применении с тетрациклином уменьшается абсорбция тетрациклина.

При одновременном применении с фуросемидом уменьшается абсорбция и диуретический эффект фуросемида.

При одновременном применении с хлорпропамидом, толбутамидом, толазамидом возможно уменьшение эффективности колестипола у пациентов с сахарным диабетом и повышенным уровнем холестерина в сыворотке.

COLESTYRAMINE (КОЛЕСТИРАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, препятствующее всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике. При приеме внутрь колестирамин связывает в кишечнике желчные кислоты, образуя комплекс, выводящийся с калом, что приводит к уменьшению всасывания из кишечника желчных кислот, а также холестерина. В результате повышается синтез желчных кислот из холестерина в печени, в плазме снижается уровень ЛПНП и холестерина.

У больных с частичной обструкцией желчевыводящих путей колестирамин способствует уменьшению зуда.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Колестирамин нерастворим в воде. После приема внутрь не абсорбируется из ЖКТ, не подвергается воздействию пищеварительных ферментов.

ПОКАЗАНИЯ

Гиперлипопротеинемия II типа (особенно IIa).

Профилактика осложнений у больных атеросклерозом (стенокардии, инфаркта миокарда) при неэффективности диеты и физических упражнений.

Для уменьшения зуда у больных с частичной обструкцией желчевыводящих путей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. При приеме внутрь для взрослых доза составляет 4-24 г/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: запоры, боли в животе, тошнота, рвота, повышенное газообразование, анорексия, диарея, панкреатит.

Аллергические реакции: кожные высыпания.

Со стороны обмена веществ: при длительном применении – гиперхлоремический ацидоз, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов, фолиевой кислоты.

Со стороны свертывающей системы крови: при длительном применении – снижение протромбинового времени, кровотечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Полная обструкция желчевыводящих путей, повышенная чувствительность к колестирамину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности колестирамина при беременности не проводилось.

При необходимости применения при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) следует оценить предполагаемую пользу терапии для матери потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения следует контролировать уровень холестерина и триглицеридов.

С осторожностью применяют у пациентов старше 60 лет.

При гипопротромбинемии рекомендуется парентеральное введение витамина K_1. При уменьшении содержания в плазме фолиевой кислоты – введение фолиевой кислоты. В период лечения рекомендуется повышенный прием жидкостей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами (в т.ч. с имипрамином, амитриптилином, дезипрамином, нортриптилином) возможно уменьшение их концентрации в плазме крови.

При одновременном применении с акарбозой возможно усиление эффектов акарбозы.

При одновременном применении с амиодароном уменьшается концентрация амиодарона в плазме крови.

При одновременном применении с вальпроатом натрия возможно небольшое уменьшение абсорбции вальпроата натрия.

При одновременном применении с ванкомицином уменьшается эффективность ванкомицина.

При одновременном применении с варфарином, фенпрокумоном, дикумаролом, этилбискумацетатом возможно уменьшение эффективности антикоагулянтов.

При одновременном применении с гидрокортизоном уменьшается абсорбция гидрокортизона из ЖКТ.

При одновременном применении с гидрохлоротиазидом уменьшается абсорбция и диуретический эффект гидрохлоротиазида.

При одновременном применении с глипизидом возможно уменьшение абсорбции глипизида.

При приеме с интервалом 1.5 ч колестирамин не оказывает существенного влияния на концентрации дигоксина и дигитоксина в плазме крови. Уменьшение концентрации дигоксина и дигитоксина в плазме крови возможно при длительном совместном применении с колестирамином.

При одновременном применении с диклофенаком, ибупрофеном уменьшается абсорбция диклофенака и ибупрофена из ЖКТ.

При одновременном применении с железа сульфатом, фенилбутазоном возможно уменьшение абсорбции железа сульфата и фенилбутазона.

При одновременном применении с левотироксином, гормонами щитовидной железы уменьшается абсорбция левотироксина и гормонов щитовидной железы из ЖКТ.

При одновременном применении с лоперамидом возможно уменьшение эффективности лоперамида.

При одновременном применении с метотрексатом возможно уменьшение концентрации метотрексата в плазме крови.

При одновременном применении с метронидазолом возможно небольшое уменьшение абсорбции метронидазола из ЖКТ.

При одновременном применении с парацетамолом возможно уменьшение абсорбции парацетамола.

При одновременном применении с колестирамином возможно повышение выведения из организма пироксикама, мелоксикама, теноксикама и уменьшение их эффективности.

При одновременном применении с правастатином, флувастатином уменьшается концентрация правастатина в плазме крови, C_{max} и AUC флувастатина. При этом общий гиполипидемический эффект усиливается.

При одновременном применении с ралоксифеном уменьшается абсорбция ралоксифена.

При одновременном применении с сулиндаком уменьшается абсорбция сулиндака (даже в случае интервала между приемами 3 ч).

При одновременном применении со спиронолактоном описаны случаи гипохлоремического алкалоза.

При одновременном применении с фуросемидом уменьшаются абсорбция и диуретический эффект фуросемида.

CROMOGLICIC ACID (КРОМОГЛИЦИЕВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоаллергическое средство, стабилизатор мембран тучных клеток. Тормозит высвобождение гистамина, лейкотриенов и других биологически активных веществ из тучных клеток. Полагают, что задержка высвобождения медиаторов происходит в результате непрямой блокады проникновения ионов кальция в клетки. Установлено, что кромоглициевая кислота подавляет миграцию нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов.

Предупреждает астматические реакции немедленного и замедленного типа после вдыхания аллергенов и неантигенных раздражителей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Степень абсорбции активного вещества зависит от способа введения.

Связывание с белками плазмы составляет 65%. Не метаболизируется. $T_{1/2}$ составляет около 1.5 ч. Выводится в неизмененном виде с мочой и с желчью приблизительно в равных количествах.

ПОКАЗАНИЯ

Бронхиальная астма (атопическая форма, астматическая триада, астма физического усилия), хронический бронхит с бронхообструктивным синдромом. Профилактика и лечение аллергического конъюнктивита и кератоконъюнктивита. Профилактика сезонного и/или круглогодичного ринита аллергического генеза. Пищевая аллергия (при доказанном наличии антигена). В составе комбинированной терапии при НЯК, проктите или проктоколите.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Для ингаляций – по 1-10 мг (в зависимости от применяемой лекарственной формы) 4 раза/сут.

Внутрь взрослым – по 200 мг 4 раза/сут, детям в возрасте от 2 до 14 лет – по 100 мг 4 раза/сут.

При применении в офтальмологии и ЛОР-практике дозу устанавливают в зависимости от показаний и используемой лекарственной формы.

Ректально применяется в виде микроклизм.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При ингаляционном введении: возможно раздражение верхних отделов дыхательных путей, кашель, кратковременные явления бронхоспазма; в отдельных случаях – выраженный бронхоспазм со снижением показателей функции внешнего дыхания.

При интраназальном введении: в начале лечения возможно раздражение слизистой оболочки полости носа; в единичных случаях – носовые кровотечения, аллергические реакции.

При местном применении в офтальмологии: возможно временное нарушение четкости зрительного восприятия, ощущение жара в глазу.

Аллергические реакции: в единичных случаях – кожная сыпь, боли в суставах.

Прочие: в единичных случаях – тошнота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

I триместр беременности, детский возраст до 5 лет (для ингаляционного применения в виде аэрозоля), до 2 лет (в виде капсул с порошком для ингаляций и раствора для ингаляционного применения); повышенная чувствительность к кромоглициевой кислоте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Кромоглициевая кислота противопоказана к применению в I триместре беременности.

Применение во II и III триместрах беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

В незначительных количествах выделяется с грудным молоком. Применение в период лактации возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для младенца.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применяют для купирования острого приступа бронхиальной астмы.

С осторожностью применяют при сопутствующих заболеваниях печени и почек.

В исключительных случаях, когда при ингаляции кромоглициевой кислоты развивается бронхоспазм со снижением показателей функции внешнего дыхания, повторное применение не рекомендуется.

При лечении НЯК, проктита или проктоколита кромоглициевая кислота является препаратом выбора у пациентов с повышенной чувствительностью к сульфасалазину.

В ингаляционном растворе кромоглициевой кислоты не следует применять одновременно бромгексин и амброксол.

При пищевой аллергии следует применять в сочетании с диетой, ограничивающей поступление антигена.

У детей в возрасте до 2 лет не определена доза кромоглициевой кислоты для ингаляционного применения в форме порошка и раствора.

У детей в возрасте до 5 лет не определена доза кромоглициевой кислоты для ингаляционного применения в форме аэрозоля и для интраназального применения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В течение некоторого времени после закапывания в глаза следует воздерживаться от выполнения работы, требующей повышенного внимания.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении кромоглициевой кислоты с пероральными и ингаляционными формами бета-адреностимуляторов, пероральными и ингаляционными формами ГКС, теофиллином и другими производными метилксантина, антигистаминными препаратами возможен эффект потенцирования. Сочетанное назначение кромоглициевой кислоты и ГКС позволяет уменьшить дозу последних, а в отдельных случаях – полностью отменить. Во время снижения дозы ГКС больной должен находиться под тщательным наблюдением врача, темп снижения дозы не должен превышать 10% в неделю.

В ингаляционном растворе фармацевтически несовместима с бромгексином или амброксолом. Бронхолитики необходимо принимать (ингалировать) перед ингаляцией кромоглициевой кислоты.

При местном применении в офтальмологической практике кромоглициевая кислота снижает потребность в применении офтальмологических препаратов, содержащих ГКС.

CYCLOPENTOLATE (ЦИКЛОПЕНТОЛАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор м-холинорецепторов для местного применения в офтальмологии. Вызывает расширение зрачка и паралич аккомодации. Восстановление аккомодации происходит через 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Необходимость мидриаза в офтальмологии для диагностических исследований. В педиатрии – циклоплегия для определения истинной рефракции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют местно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно кратковременное раздражение глаз в виде гиперемии конъюнктивы и глазного яблока, кратковременного жжения, повышение внутриглазного давления. В редких случаях наблюдались слабость, тошнота, головокружение, изменение эмоционального состояния, тахикардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Закрытоугольная глаукома, подозрение на глаукому, посттравматический парез musculus sphincter pupillae радужки, кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к циклопентолату, детский возраст до 3 месяцев.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов пожилого возраста. Перед закапыванием в глаза необходимо измерить внутриглазное давление.

CYCLOPHOSPHAMIDE (ЦИКЛОФОСФАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство алкилирующего действия. Оказывает цитостатическое и иммунодепрессивное действие. Противоопухолевое действие реализуется непосредственно в клетках опухоли, где циклофосфамид биотрансформируется под действием фосфатаз с образованием активного метаболита, обладающего алкилирующим действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократного в/в введения концентрация циклофосфамида и его метаболитов в плазме быстро уменьшается в первые 24 ч, но может быть определена в течение 72 ч. При приеме внутрь концентрации циклофосфамида и его метаболитов практически такие же, как при в/в введении.

$T_{1/2}$ из плазмы после в/в введения в среднем составляет 7 ч у взрослых и около 4 ч у детей. Выводится с мочой и желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Рак яичников, рак молочной железы, рак легкого, лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома, лимфосаркома, ретикулосаркома, остеогенная саркома, множественная миелома, хронический лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, опухоль Вильмса, саркома Юинга, семинома яичка. Профилактика реакции отторжения трансплантата. Ревматоидный артрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, нефротический синдром (в качестве иммунодепрессанта).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в желудке; редко – токсический гепатит.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны дыхательной системы: при длительном применении высоких доз – пневмонит или интерстициальный легочный фиброз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, одышка, острый миоперикардит; в отдельных случаях – тяжелая сердечная недостаточность (связанная с геморрагическим миокардитом и некрозом миокарда).

Со стороны мочевыделительной системы: асептический геморрагический цистит, нефропатия (связанная с гиперурикемией).

Со стороны репродуктивной системы: нарушения менструального цикла, аменорея, азооспермия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, анафилактические реакции.

Прочие: алопеция, боли в мышцах и костях, головная боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кахексия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, сердечная недостаточность, тяжелые заболевания печени и/или почек, беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Циклофосфамид противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время терапии.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие циклофосфамида.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применение у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями.

С осторожностью применяют у больных с подагрой или нефролитиазом в анамнезе, а также после адреналэктомии (необходима коррекция заместительной гормонотерапии и доз циклофосфамида).

С осторожностью применяют циклофосфамид у пациентов с инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, а также у больных, получавших противоопухолевую химиотерапию или лучевую терапию.

В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови: во время основного курса 2 раза/нед.; при поддерживающем лечении – 1 раз/нед. При снижении количества лейкоцитов до 2500/мкл и тромбоцитов до 100 000/мкл лечение необходимо прекратить.

На фоне проводимой терапии контролируют активность печеночных трансаминаз и ЛДГ, уровень билирубина, концентрации мочевой кислоты в плазме крови, диурез и удельную плотность мочи, а также проводят тесты на выявление микрогематурии.

При применении циклофосфамида в более высоких дозах с целью профилактики геморрагического цистита целесообразно назначение месны.

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное и мутагенное действие циклофосфамида.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении циклофосфамид может усиливать действие гипогликемических препаратов.

Сочетанное применение с аллопуринолом может привести к усилению миелотоксичности.

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами возможно изменение антикоагулянтной активности (как правило, циклофосфамид снижает синтез факторов свертывания в печени и нарушает процесс образования тромбоцитов).

При сочетанном применении с цитарабином, даунорубицином или доксорубицином возможно усиление кардиотоксического действия.

При сочетанном применении с иммунодепрессантами повышается риск возникновения инфекций и вторичных опухолей.

При одновременном применении циклофосфамида с ловастатином повышается риск развития острого некроза скелетных мышц и острой почечной недостаточности.

Лекарственные средства, являющиеся индукторами микросомальных ферментов, вызывают повышенное образование активных метаболитов циклофосфамида, что приводит к усилению его действия.

CYPROTERONE (ЦИПРОТЕРОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический антиандроген. Сходен по химическому строению с природными андрогенами, обладает способностью конкурентно связываться с тканевыми рецепторами этих гормонов в органах-мишенях. Уменьшает или устраняет эффекты андрогенов, в т.ч. связанные с избыточной продукцией мужских половых гормонов.

Обладает гестагенной активностью и антигонадотропными свойствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь медленно всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 3-4 ч. Конечный $T_{1/2}$ составляет около 38 ч.

Ципротерон метаболизируется в печени. Основной метаболит 15β-гидроксиципротерон обладает антиандрогенной активностью.

Около 35% дозы выводится с мочой в форме свободных и конъюгированных метаболитов. Оставшаяся часть выводится с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Для мужчин: коррекция патологических отклонений в сфере полового поведения (при необходимости снижения сексуальной активности), метастазирующий или неоперабельный рак предстательной железы (без и после орхиэктомии, а также в сочетании с агонистами ГнРГ).

Для женщин: андрогенная алопеция средней тяжести; гирсутизм средней тяжести; акне и/или себорея тяжелой и средней тяжести; контрацепция (в составе комбинированных препаратов).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и схемы терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: возможно изменение массы тела. У мужчин – возможны подавление сперматогенеза, гинекомастия; у женщин – чувство напряженности в груди; у детей при применении в высоких дозах возможно негативное воздействие на гипоталамус, приводящее к угнетению коры надпочечников.

Со стороны ЦНС: возможны беспокойство, депрессия, усталость, ухудшение способности к концентрации внимания.

Со стороны пищеварительной системы: в отдельных случаях при применении в высоких дозах – нарушения функции печени.

Со стороны дыхательной системы: при быстром введении возможны кашель, одышка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания печени, наследственные доброкачественные гипербилирубинемии (синдромы Дубина-Джонсона и Ротора); кахексия (за исключением пациентов с карциномой предстательной железы); тяжелые хронические депрессии; тромбоэмболические процессы или их наличие в анамнезе; сахарный диабет тяжелого течения, осложненный ангиопатиями; серповидно-клеточная анемия; подростковый возраст до завершения периода полового созревания; беременность, идиопатическая желтуха беременных или тяжелый зуд и герпес беременных в анамнезе, период лактации.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ципротерон противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

У женщин до начала терапии следует исключить наличие беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с риском развития депрессивных состояний.

В период лечения необходим тщательный контроль функции печени, коры надпочечников и картины периферической крови, уровня глюкозы в крови.

У больных с сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или других гипогликемических препаратов.

У женщин до начала терапии следует исключить наличие беременности.

У детей, получающих высокие дозы ципротерона, при нагрузках высокой интенсивности может потребоваться заместительная терапия ГКС в связи с наличием скрытой надпочечниковой недостаточности.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышенной скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении возможно изменение клинической эффективности пероральных гипогликемических препаратов и инсулина.

При одновременном применении уменьшается эффективность ципротерона.

CYTARABINE (ЦИТАРАБИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы антиметаболитов-аналогов пиримидина. Предполагается, что цитарабин действует посредством ингибирования ДНК-полимеразы. Кроме того, по-видимому, ограниченно включается в ДНК и РНК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При быстром в/в введении цитарабин лишь в умеренных количествах проникает через ГЭБ, однако после непрерывной в/в инфузии концентрация в спинномозговой жидкости достигает 40-50% стационарной концентрации в плазме. Связывание с белками составляет 15%. Быстро метаболизируется путем дезаминирования в крови и тканях, особенно в печени, и в минимальных количествах в спинномозговой жидкости.

$T_{1/2}$ характеризуется индивидуальными различиями. Выводится почками, менее 10% в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Острые нелимфобластные лейкозы, бластный криз хронического миелолейкоза, лимфогранулематоз, эритромиелоз, нейролейкемия, неходжкинские лимфомы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, анемия, лейкопения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, стоматит, анорексия; редко – нарушение функции печени, эзофагит, диарея, желудочно-кишечное кровотечение.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: парестезии, необычная усталость, спутанность сознания, потеря памяти, судороги, тремор, дизартрия.

Со стороны дыхательной системы: отек легких, диффузный интерстициальный пневмонит.

Со стороны половой системы: аменорея, азооспермия.

Прочие: цитарабиновый синдром, включающий боли в костях или мышцах, боли в грудной клетке, повышенную температуру, общую слабость, лихорадку, кожную сыпь (возникает через 6-12 ч после введения); конъюнктивит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Миелодепрессия, беременность, повышенная чувствительность к цитарабину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Цитарабин противопоказан при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения цитарабином.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие цитарабина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуют применять цитарабин у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом или другими острыми инфекционными заболеваниями.

С осторожностью применяют цитарабин у пациентов с угнетением системы кроветворения, нарушениями функции почек и/или печени, с инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, а также у больных, получавших ранее цитотоксические лекарственные средства или лучевую терапию.

Во время терапии цитарабином следует контролировать картину периферической крови, функцию печени и почек, уровень мочевой кислоты в плазме крови.

Через 24 ч после введения число лейкоцитов снижается, на 7-9-й день достигает минимальных значений, затем кратковременно повышается до 12-го дня, после чего вновь снижается более значительно с минимумом на 15-24-й день. В последующие 10 дней число лейкоцитов быстро возрастает до исходного уровня. Число тромбоцитов значительно снижается на 5-й день после введения цитарабина, самый низкий уровень достигается на 12-15-й день, в течение последующих 10 дней достигая исходного уровня.

Введение ГКС позволяет предотвратить или уменьшить проявления цитарабинового синдрома.

В период лечения, особенно при наличии большого количества бластных клеток или при большой массе опухоли (лимфомы), необходимо проводить обязательную медикаментозную профилактику гиперурикемии и обеспечить прием аллопуринола и достаточного количества жидкости.

В *экспериментальных исследованиях* установлено мутагенное действие цитарабина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении цитарабина с другими препаратами, вызывающими миелодепрессию, возможно аддитивное угнетение функции костного мозга; с урикозурическими противоподагрическими средствами – возможно повышение риска развития нефропатии; с иммунодепрессантами – возможно повышение риска развития инфекции.

При применении цитарабина после предшествующей терапии аспарагиназой возможно развитие острого панкреатита.

При одновременном применении с даунорубицином возможно нарушение функции печени; с метотрексатом – взаимное усиление цитотоксического действия; с флуцитозином – возможно уменьшение противогрибкового действия флуцитозина; с циклофосфамидом – повышение вероятности развития тяжелой кардиомиопатии.

DACARBAZINE (ДАКАРБАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство алкилирующего действия. Взаимодействует с SH-группами. Ингибирует синтез пуриновых оснований и ДНК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками низкое. Проникает через ГЭБ в ограниченных количествах. Интенсивно метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ в начальной фазе составляет 19 мин, в конечной – 5 ч. При нарушениях функции почек и печени $T_{1/2}$ увеличивается. Выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов – 40% в течение 6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Злокачественная меланома, лимфогранулематоз, саркомы мягких тканей.

Возможно применение в качестве лекарственного средства второго ряда при тестикулярных опухолях, злокачественных новообразованиях ЖКТ и нейробластоме.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, диарея, стоматит; в отдельных случаях – нарушения функции печени, тромбоз печеночных вен, токсическая дистрофия печени.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея, азооспермия.

Дерматологические реакции: алопеция, кожная сыпь.

Прочие: гиперемия, гипестезия лица; в единичных случаях – нарушение функции почек.

После разового введения в высокой дозе возможно развитие *гриппоподобного синдрома*, сопровождающегося повышением температуры тела и миалгией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Миелодепрессия, беременность, повышенная чувствительность к дакарбазину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Дакарбазин противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* выявлено токсическое действие дакарбазина на плод.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуют применять дакарбазин у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной и после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями.

С осторожностью применяют у пациентов, получавших ранее цитотоксические препараты или лучевую терапию.

Перед началом и в процессе лечения необходим контроль картины периферической крови, уровня азота мочевины, креатинина, мочевой кислоты, активности трансаминаз печени, ЛДГ и концентрации билирубина в плазме крови.

На фоне терапии не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

При проведении комбинированной противоопухолевой терапии дакарбазин применяют прежде всего в сочетании с блеомицином, цисплатином, 5-фторурацилом, винкристином и преднизолоном.

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное и мутагенное действие дакарбазина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При сочетанном применении с лекарственными средствами – индукторами микросомальных ферментов печени (в т.ч. фенобарбиталом, рифампицином, фенитоином) возможно усиление метаболизма дакарбазина.

При одновременном применении с фенобарбиталом, азатиоприном или 6-меркаптопурином усиливается токсическое действие дакарбазина.

DALTEPARIN SODIUM (ДАЛЬТЕПАРИН НАТРИЯ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт прямого действия. Представляет собой низкомолекулярный гепарин (средняя молекулярная масса 4000-6000 дальтон), выделенный из слизистой тонкой кишки свиньи. Связывает антитромбин плазмы, вследствие этого происходит подавление некоторых факторов свертывания, в первую очередь, фактора Xa; незначительно ингибирует образование тромбина. Оказывает слабо выраженное действие на адгезию тромбоцитов. Незначительно увеличивает АЧТВ и тромбиновое время.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические параметры дальтепарина натрия не меняются в зависимости от введенной дозы. После п/к инъекции биодоступность составляет около 90%.

$T_{1/2}$ после в/в инъекции составляет 2 ч, после п/к – 3-4 ч. Выводится, преимущественно, почками.

У пациентов с выраженными нарушениями функции почек $T_{1/2}$ увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

Острый тромбоз глубоких вен; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при длительном проведении гемодиализа или гемофильтрации у больных с острой или хронической почечной недостаточностью; профилактика тромбоэмболических осложнений в пред- и послеоперационном периоде; нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда (без патологического зубца Q).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации и применяемой схемы лечения. Вводят в/в струйно или капельно и п/к.

Не предназначен для в/м введения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения и свертывающей системы крови: редко – тромбоцитопения, кровотечения (при применении в высоких дозах).

Со стороны пищеварительной системы: в отдельных случаях – повышение активности печеночных трансаминаз.

Местные реакции: образование подкожной гематомы в месте инъекции; редко – некроз кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения со стороны свертывающей системы крови; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; септический эндокардит; травмы ЦНС, органов зрения, слуха, а также хирургические вмешательства на этих органах; одновременное применение местной анестезии (при лечении острого тромбоза глубоких вен) и нестабильная стенокардия; повышенная чувствительность к дальтепарину натрия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводилось. Небольшой клинический опыт применения дальтепарина натрия при беременности свидетельствует об отсутствии какого-либо отрицательного влияния на течение беременности и здоровье ребенка.

Не установлено, выделяется ли дальтепарин натрия с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют дальтепарин натрий у больных с тромбоцитопенией или дефектами тромбоцитов, выраженными нарушениями функции печени, неконтролируемой артериальной гипертензией, гипертонической или диабетической ретинопатией, с гиперчувствительностью к гепаринам или низкомолекулярным гепаринам в анамнезе; у больных в раннем послеоперационном периоде.

Повышение дозы дальтепарина натрия с целью увеличения АЧТВ может привести к передозировке и кровотечениям. Для лабораторного мониторинга лечения дальтепарином натрием следует использовать тесты по определению анти-Xa активности.

При проведении экстренного гемодиализа требуется проводить более тщательный контроль уровня активности анти-Xa из-за узкого диапазона терапевтических доз для таких больных.

У пациентов с трансмуральным инфарктом миокарда, развившимся на фоне нестабильной стенокардии, и инфаркта миокарда без патологического зубца Q в случае проведения тромболитической терапии отмена дальтепарина натрия необязательна. Однако в такой ситуации возрастает риск развития кровотечения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами, тетрациклином, аскорбиновой кислотой уменьшается эффективность дальтепарина натрия.

При одновременном применении с НПВС, антагонистами витамина K, дипиридамолом, декстраном, сульфинпиразоном, пробенецидом, этакриновой кислотой, цитостатиками (при в/в введении) усиливается действие дальтепарина натрия.

DANAZOL (ДАНАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор продукции гонадотропных гормонов. Вызывает обратимое подавление продукции ЛГ и ФСГ гипофизом у мужчин и женщин. Не обладает эстрогенной и гестагенной активностью. Обладает слабой андрогенной активностью с сопутствующим анаболическим эффектом.

Подавляет пролиферацию и вызывает атрофию нормальной и эктопической ткани эндометрия.

Уменьшает потерю менструальной крови, механизм данного действия окончательно не установлен.

Ингибирует овуляцию и уменьшает уровень 17β-эстрадиола в плазме крови. Остается неясным, является ли ингибирование пролиферации эндометрия следствием уменьшения уровня эстрадиола или прямого влияния даназола на эстрогеновые рецепторы эндометрия.

После отмены даназола овуляция обычно возобновляется в течение 5 недель, что сопровождается характерным резким повышением ЛГ и небольшим повышением ФСГ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь даназол абсорбируется из ЖКТ. Абсорбция возрастает при одновременном приеме пищи. Метаболизируется в печени, основным метаболитом является 2-гидроксиметилтестостерон. $T_{1/2}$ составляет около 4.5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Эндометриоз с сопутствующим бесплодием, доброкачественные новообразования молочной железы (фиброзно-кистозная мастопатия), первичные меноррагии, предменструальный синдром, гинекомастия; наследственный ангионевротический отек.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза, кратность приема и длительность лечения определяются индивидуально. *Максимальная доза* для взрослых – 800 мг/сут. Как правило, даназол применяют в наименьшей эффективной дозе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: аменорея, приливы крови к лицу, повышенное потоотделение, уменьшение размера молочных желез, изменения либидо, вагиниты, эмоциональная лабильность, нервозность, акне, увеличение секреции сальных желез, незначительный гирсутизм, отеки, увеличение массы тела, огрубление голоса, андрогенная алопеция, нарушения сперматогенеза.

Со стороны пищеварительной системы: нарушения функции ЖКТ, увеличение активности печеночных ферментов; редко – холестатическая желтуха.

Со стороны ЦНС: возможны головная боль, головокружение, тремор, депрессия, слабость, нарушения сна; редко – небольшое повышение внутричерепного давления.

Со стороны системы кроветворения: увеличение или уменьшение количества клеток крови.

Дерматологические реакции: кожная сыпь.

Со стороны обмена веществ: гиперглюкагонемия, нарушения толерантности глюкозы, увеличение концентрации в сыворотке холестерина-ЛПНП, уменьшение концентрации в сыворотке холестерина-ЛПВП.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, артериальная гипертензия.

Прочие: боли в спине, мышечные спазмы или судороги; редко – зрительные нарушения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции печени и/или почек, хроническая сердечная недостаточность, порфирия, тромбоэмболические нарушения (в т.ч. в анамнезе), андрогенозависимые опухоли, вагинальное кровотечение неясного генеза, рак молочной железы, карцинома, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к даназолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

У женщин детородного возраста перед началом применения даназола необходимо исключить беременность, лечение даназолом рекомендуется начинать в первый день менструации. У пациенток с аменореей перед началом терапии необходимо провести тест на отсутствие беременности.

Применение даназола в высоких дозах предотвращает овуляцию. Однако овуляция возможна при низких дозах, поэтому во время лечения даназолом следует использовать негормональные методы контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями печени, почек, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, при состояниях, которые могут обостряться вследствие задержки жидкости (в т.ч. сахарный диабет, эпилепсия, полицитемия, нарушения липидного обмена), при мигрени, нарушении плазменных механизмов гемостаза; у пациентов с предшествующей андрогенной реакцией на лечение половыми гормонами.

При применении у пациентов с сахарным диабетом необходима коррекция дозы инсулина.

Даназол влияет на некоторые лабораторные показатели половых гормонов (например, увеличивает уровень тестостерона).

Не рекомендуется применять даназол у пациентов пожилого возраста.

Возможно применение у детей с преждевременным половым созреванием.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Даназол усиливает эффект антикоагулянтов кумаринового ряда и производных индандиона (увеличивается риск развития кровотечения).

Ослабляет действие инсулина и пероральных гипогликемических препаратов (влияя на углеводный обмен, повышает концентрацию глюкозы в крови).

Даназол повышает концентрацию глюкагона в плазме крови.

Даназол способен снижать эффективность антигипертензивных средств, возможно, путем увеличения задержки жидкости в организме.

Даназол подавляет метаболизм противоэпилептических препаратов (карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал) и повышает их концентрацию в крови.

Повышает концентрацию в плазме крови циклоспорина и такролимуса (возрастает риск нефротоксичности).

Даназол способен вызывать гиперкальциемию на фоне применения альфакальцидола при первичном гипопаратиреоидизме.

DAPSONE (ДАПСОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противолепрозное средство группы сульфонов. Оказывает бактериостатическое действие. Механизм действия обусловлен ингибированием синтеза фолиевой кислоты возбудителя. Активен в отношении широкого спектра микроорганизмов, но в основном в отношении Mycobacterium leprae, а также Plasmodium, Pneumocystis carinii.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Медленно абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность – 70-80%. Хорошо распределяется в организме, но особенно высокие концентрации создаются в печени, мышцах, почках и коже. Концентрация в слюне – 18-27% от концентрации в крови. Хорошо проникает через плацентарный барьер. T_{max} – от 2 до 6 ч. При применении в разовых дозах 50 и 100 мг C_{max} составляет 0.6-0.7 и 1.7-1.9 мкг/мл соответственно.

Метаболизируется в печени с участием ацетилтрансферазы с образованием метаболита – моноацетилдапсона, который может подвергаться деацетилированию и переходить снова в дапсон. Состояние равновесия между ними создается в течение нескольких часов. Скорость ацетилирования зависит от того, каким ацетилятором является пациент – "быстрым" или "медленным", при этом скорость ацетилирования клиническую эффективность терапии не определяет. Другой путь его метаболизма – это гидроксилирование в печени до дапсонгидроксиламина. Связывание дапсона с белками плазмы – 70-90%, а моноацетилдапсона – более 90%.

$T_{1/2}$ для дапсона и моноацетилдапсона – 10-50 ч (в среднем около 30 ч). 70-85% медленно выводится почками в форме дапсона и его метаболитов (5-15% дапсона выводится путем активной канальцевой секреции); остальное количество экскретируется в форме метаболитов, которые частично конъюгированы с глюкуроновой и серной кислотами. Энтерогепатическая циркуляция имеет большое значение для поддержания определенных концентраций препарата в крови в процессе длительной терапии.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комбинированной терапии: лечение и профилактика всех форм лепры, профилактика малярии, лечение и профилактика пневмоцистной пневмонии, профилактика токсоплазмоза, лечение кожного лейшманиоза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования индивидуальный. В составе комбинированной терапии применяют в дозе 50-100 мг/сут или 1-2 мг/кг/сут. При необходимости максимальная суточная доза составляет 300 мг. Лечение длительное.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: возможны гемолитическая анемия, метгемоглобинемия (при приеме суточной дозы более чем 200 мг), агранулоцитоз.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, гепатит.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Прочие: головная боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая анемия, повышенная чувствительность к дапсону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения дапсона при беременности следует соотнести предполагаемую пользу для матери и возможный риск для плода.

Дапсон выделяется с грудным молоком. Поэтому при необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют дапсон у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, т.к. у этой категории больных повышен риск развития гемолитической анемии.

В период лечения необходимо контролировать картину периферической крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с пробенецидом отмечается уменьшение экскреции дапсона и увеличение его концентрации в плазме крови.

Рифампицин увеличивает плазменный клиренс дапсона.

DAPTOMYCIN (ДАПТОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик, циклический липопептид природного происхождения. Активен только в отношении грамположительных бактерий.

Даптомицин в присутствии ионов кальция связывается с клеточной мембраной (как в фазе роста бактериальной клетки, так и в состоянии покоя), вызывает ее деполяризацию, что приводит к стремительному ингибированию синтеза белка, ДНК и РНК и гибели клетки с незначительным лизисом.

In vitro даптомицин быстро проявляет бактерицидную активность (зависимую от концентрации) в отношении чувствительных грамположительных микроорганизмов. In vivo при однократном применении (в дозе эквивалентной 4 мг/кг и 6 мг/кг 1 раз/сут у человека) соотношение AUC/МИК и C_{max}/МИК коррелировали с эффективностью и прогнозируемым бактерицидным действием.

В группу высокочувствительных микроорганизмов, для которых МИК (согласно Европейскому комитету по определению чувствительности к антибиотикам, EUCAST) даптомицина составляет $\leq$ 1 мг/л входят: Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, коагулаза-негативные стафилококки, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae subsp equisimilis, Streptococcus pyogenes, стрептококки группы G, Clostridium perfringens, Peptostreptococcus spp.

В группу резистентных микроорганизмов, для которых МИК (согласно EUCAST) даптомицина составляет > 1 мг/л, входят природно-устойчивые грамотрицательные микроорганизмы.

Даптомицин эффективен у больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (раневые инфекции, подкожные абсцессы), с бактериемией, вызванной Staphylococcus aureus, в т.ч. метициллинорезистентными штаммами (инфекционные эндокардиты, включая ранние послеоперационные эндокардиты)

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При применении в дозах 4-12 мг/кг 1 раз/сут путем в/в инфузии длительностью 30 мин в течение 14 дней фармакокинетика даптомицина в основном имеет линейный характер и не зависит от времени; C_{ss} достигается через 3 дня.

В экспериментальных исследованиях даптомицин практически не всасывается в кровь при пероральном применении.

У здоровых добровольцев V_d даптомицина в равновесном состоянии составляет около 0.1 л/кг, что соответствует распределению активного вещества прежде всего во внеклеточном пространстве. В экспериментальных исследованиях при однократном или повторном применении даптомицин преимущественно распределяется в хорошо васкуляризованных тканях и в меньшей степени проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Даптомицин обратимо связывается с белками плазмы человека независимо от концентрации. У здоровых добровольцев связывание с белками составляет приблизительно 90%, в т.ч. при нарушении функции почек.

В исследованиях in vitro даптомицин не метаболизируется или незначительно метаболизируется путем микросомального окисления с участием изоферментов CYP450.

При применении даптомицина у человека в дозе 6 мг/кг (по данным анализа плазмы), а также при применении меченного радиоактивным изотопом даптомицина, образования его метаболитов не выявлено, что предполагает отсутствие системного метаболизма. Из 4-х неактивных метаболитов, обнаруженных в моче, два продукта метаболизма окислительной фазы I присутствовали в низких концентрациях.

Выводится преимущественно почками. Одновременный прием пробенецида не влияет на фармакокинетику даптомицина, что предполагает отсутствие активной канальцевой секреции даптомицина в почках. После в/в введения плазменный клиренс даптомицина составлял около 7-9 мл/ч/кг. Почечный клиренс – 4-7 мл/ч/кг. При однократном применении 78% даптомицина выводится с мочой и 5% – с калом. Около 50% от дозы препарата выводится в неизмененном виде с мочой.

При применении даптомицина в дозе 4 мг/кг в/в в течение 30 мин у больных с различной степенью нарушений функции почек (оценка по КК) отмечается снижение клиренса и повышение AUC даптомицина. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) и почечной недостаточностью, AUC и $T_{1/2}$ даптомицина повышаются примерно в 2-3 раза по сравнению со здоровыми добровольцами.

ПОКАЗАНИЯ

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей у взрослых; бактериемия, вызванная Staphylococcus aureus, включая установленный или предполагаемый инфекционный эндокардит у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят путем в/в инфузии в течение, как минимум, 30 мин.

Дозу и длительность лечения устанавливают в зависимости от показаний. Разовая доза – 4-6 мг/кг 1 раз/сут. Длительность лечения 1-6 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекционные заболевания: часто – грибковые инфекции; иногда – инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны системы крови и органов кроветворения: иногда – тромбоцитоз, анемия, эозинофилия.

Нарушения метаболизма и питания: иногда – анорексия, гипергликемия.

Психические нарушения: иногда – тревога, бессонница.

Со стороны нервной системы и органов чувств: часто – головная боль; иногда – головокружение, парестезии, нарушение вкуса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – суправентрикулярная тахикардия, экстрасистолия, приливы, повышение или снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея; иногда – запор, боль в животе, диспепсия, глоссит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: иногда – желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – сыпь; иногда – зуд, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: иногда – миозит, мышечная слабость, миалгия, артралгия; очень редко – рабдомиолиз. Приблизительно в 50% случаев рабдомиолиз отмечался у пациентов с ранее существовавшей почечной недостаточностью или при одновременном применении даптомицина с лекарственными препаратами, вызывающими рабдомиолиз.

Со стороны мочевыводящей системы: иногда – нарушения функции почек.

Со стороны репродуктивной системы: иногда – вагинит.

Со стороны иммунной системы: очень редко – гиперчувствительность (отдельные спонтанные сообщения), включая эозинофильные инфильтраты в легких, везикуло-буллезную сыпь на коже и слизистых оболочках, ощущением отечности в области ротоглотки; анафилаксия; постинфузионные реакции (тахикардия, свистящее дыхание, лихорадка, озноб, системная гиперемия, головокружение, обморок, металлический привкус во рту), ангионевротический отек, сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

Со стороны организма в целом и реакции в месте введения препарата: часто – реакции в месте введения препарата; иногда – лихорадка, слабость, повышенная утомляемость, боль, кашель.

Изменение лабораторных показателей: часто – нарушения лабораторных показателей функции печени (повышение активности АСТ, АЛТ и ЩФ), повышение активности КФК; иногда – нарушение электролитного баланса, повышение в плазме крови уровня креатинина, повышение уровня миоглобина, повышение активности ЛДГ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— повышенная чувствительность к даптомицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли даптомицин с грудным молоком у человека. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В *экспериментальных исследованиях* даптомицин не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, эмбрион, плод, роды и постнатальное развитие.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют даптомицин у пациентов с нарушениями функции почек (КК <80 мл/мин), ожирением, тяжелыми нарушениями функции печени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью), пациентов старше 65 лет.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) применяют только в тех случаях, когда ожидаемая польза от терапии превышает возможный риск. При этом требуется коррекция режима дозирования.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью возможно возрастание концентрации даптомицина в плазме крови, приводящее к увеличению риска развития миопатии.

При подозрении на развитие смешанной инфекции (включая грамотрицательные и/или анаэробные микроорганизмы) даптомицин необходимо сочетать с соответствующими антибиотиками.

При глубоко локализованных инфекциях для достижения клинического эффекта следует незамедлительно проводить соответствующее хирургическое вмешательство (в т.ч. санация раны, удаление протезов, протезирование клапанов).

Поскольку при применении почти всех антибактериальных препаратов отмечалось развитие антибиотик-ассоциированных колитов и псевдомембранозного колита от умеренной до тяжелой степени (угрожающие жизни состояния), следует учитывать возможность развития данных нежелательных явлений и при применении даптомицина и контролировать состояние пациентов с диареей во время лечения или вскоре после его окончания.

В период лечения следует тщательно контролировать уровень активности КФК. У пациентов с мышечными симптомами неизвестной этиологии и повышением активности КФК ≥ 5 × ВГН лечение даптомицином следует прекратить.

При применении даптомицина вместе с препаратами, вызывающими миопатию, необходимо контролировать активность КФК чаще 1 раза в неделю и обеспечить наблюдение за больными с целью своевременного выявления любых симптомов, указывающих на развитие миопатии.

В случае развития симптомов периферической невропатии следует обследовать больных и рассмотреть вопрос о прекращении лечения даптомицином.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Даптомицин не метаболизируется или незначительно метаболизируется с участием изоферментов системы CYP450.

Опыт одновременного применения даптомицина с препаратами, применение которых может сопровождаться миопатией, ограничен. Однако отмечено несколько случаев повышения активности КФК и развития рабдомиолиза у пациентов, получающих даптомицин вместе с препаратами, вызывающими миопатию. Применять даптомицин вместе с лекарственными средствами, вызывающими миопатию, следует только в тех случаях, когда польза от терапии превышает возможный риск.

Поскольку выведение даптомицина происходит главным образом путем почечной фильтрации, его плазменная концентрация может возрастать при одновременном применении с лекарственными препаратами, снижающими почечную фильтрацию (в т.ч. НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2). Кроме того, при применении даптомицина с указанными препаратами возможно развитие фармакодинамического взаимодействия вследствие кумулятивного эффекта на почечную функцию.

Необходимо с осторожностью применять даптомицин вместе с потенциально нефротоксичными препаратами, обеспечив дополнительный регулярный контроль функции почек у всех больных (независимо от исходного состояния почечной функции).

DARBEPOETIN ALFA (ДАРБЭПОЭТИН АЛЬФА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор гемопоэза, антианемический препарат. Дарбэпоэтин альфа производится с использованием генной технологии в клетках яичников китайского хомяка (CHO-K1). Стимулирует эритропоэз по тому же механизму, что и эндогенный эритропоэтин. Дарбэпоэтин альфа содержит пять N-связанных углеводных цепей, в то время как эндогенный гормон и рекомбинантные человеческие эритропоэтины (рчЭпо) имеют всего три цепи. Дополнительные остатки сахаров, с молекулярной точки зрения, не отличаются от таковых, представленных в эндогенном гормоне. Вследствие повышенного содержания углеводов дарбэпоэтин альфа обладает более длительным $T_{1/2}$, по сравнению с рчЭпо, а, следовательно, и большей активностью in vivo. Несмотря на указанные изменения молекулярной структуры дарбэпоэтин альфа сохраняет очень узкую специфичность к эритропоэтиновому рецептору.

Эритропоэтин – фактор роста, который в основном стимулирует образование эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика дарбэпоэтина альфа была изучена у больных с хронической почечной недостаточностью при в/в и п/к введении препарата. $T_{1/2}$ составлял 21 ч (стандартное отклонение /СО/ 7.5) при в/в введении. Клиренс дарбэпоэтина альфа составил 1.9 мл/ч/кг (СО 0.56), а V_d был приблизительно эквивалентен объему плазмы (50 мл/кг). При п/к введении препарата биодоступность соответствовала 37%. При ежемесячном п/к введении дарбэпоэтина альфа в дозе от 0.6 до 2.1 мкг/кг $T_{1/2}$ составлял 73 ч (СО 24). Более продолжительный $T_{1/2}$ дарбэпоэтина альфа при п/к введении, по сравнению с в/в, обусловлен кинетикой абсорбции. В ходе клинических исследований минимальное накопление препарата наблюдалось при любом способе введения. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что почечный клиренс дарбэпоэтина минимален (до 2% общего клиренса) и не оказывает влияния на $T_{1/2}$ препарата из сыворотки.

Фармакокинетика дарбэпоэтина альфа изучалась у детей (3-16 лет) с хронической почечной недостаточностью, находящихся или не находящихся на диализе, при этом забор образцов проводился от момента однократного п/к или в/в введения препарата до одной недели (168 ч) после введения. Периоды забора образцов были такой же продолжительности, как и у взрослых с хронической почечной недостаточностью, и сравнение показало, что фармакокинетика дарбэпоэтина альфа у взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью похожа. После в/в введения препарата отмечалось приблизительно 25% различие между взрослыми и детьми в отношении $AUC_{0-\infty}$; тем не менее, указанное различие для детей составило менее двукратного диапазона $AUC_{0-\infty}$. После п/к введения препарата величина $AUC_{0-\infty}$ у взрослых и детей была аналогичной. Как после в/в, так и после п/к введения препарата, $T_{1/2}$ препарата у детей и взрослых с хронической почечной недостаточностью был сходен.

После п/к введения препарата в дозе 2.25 мкг/кг взрослым онкологическим больным средние C_{max} дарбэпоэтина альфа, составляющие 10.6 нг/мл (СО 5.9), устанавливались в среднем в течение 91 ч (СО 19.7). Эти параметры соответствовали линейной фармакокинетике дозы в широком диапазоне значений (от 0.5 до 8 мкг/кг при еженедельном введении и от 3 до 9 мкг/кг при введении раз в две недели). Фармакокинетические параметры не изменялись при многократном дозировании в течение 12 недель (еженедельное введение или введение раз в две недели). Отмечалось ожидаемое умеренное повышение (менее 2-кратного) сывороточной концентрации препарата при достижении равновесного состояния, но не было выявлено признаков его накопления при повторном назначении. Исследования фармакокинетики были выполнены с привлечением пациентов с индуцированной во время химиотерапии анемией, которые в комбинации с химиотерапией подкожно получали инъекции дарбэпоэтина альфа в дозе 6.75 мкг/кг раз в три недели. В данном исследовании среднее значение $T_{1/2}$ составляло 74 (СО 27) ч.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение симптоматической анемии у взрослых и детей с хронической почечной недостаточностью.

Лечение симптоматической анемии у взрослых пациентов с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В зависимости от показаний, возраста, состояния пациента начальная доза составляет для п/к или в/в введения составляет 0.45 мкг/кг, или для п/к введения 0.75 мкг/кг, 2.25-6.75 мкг/кг. Поддерживающая доза, частота введения, длительность лечения зависят от эффективности и клинической ситуации. Лечение проводят под контролем уровня гемоглобина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: анафилактические реакции, ангионевротический отек, аллергический бронхоспазм, сыпь и крапивница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – повышение АД.

Дерматологические реакции: часто – сыпь, эритема.

Со стороны системы кроветворения: тромбоэмболия.

Местные реакции: боль в месте инъекции.

Прочие: парциальная красноклеточная аплазия (главным образом у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получавших препарат п/к).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Плохо контролируемая артериальная гипертензия; повышенная чувствительность к дарбэпоэтину альфа, рекомбинантному человеческому эритропоэтину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований по безопасности применения при беременности не проводилось. С осторожностью и после тщательной оценки ожидаемой пользы терапии для матери и потенциального риска для плода возможно применение дарбэпоэтина альфа при беременности женщинам.

При необходимости применения дарбэпоэтина альфа в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С *осторожностью* следует применять у пациентов с заболеваниями печени, серповидно-клеточной анемией.

Необходим мониторинг АД у всех пациентов, особенно в начале терапии дарбэпоэтином альфа.

С целью подтверждения эффективности эритропоэза всем больным следует определять содержание железа до и во время лечения с целью назначения, в случае необходимости, дополнительной терапии препаратами железа.

При отсутствии ответа на применение дарбэпоэтина альфа следует выявить причину. Эффективность стимулирующих эритропоэз веществ снижается при недостатке в организме железа, фолиевой кислоты или витамина B_{12}, вследствие этого уровень их содержания необходимо корректировать. Эритропоэтический ответ также может быть ослаблен при наличии сопутствующих инфекционных заболеваний, симптомов воспаления или случаев травмы, скрытой кровопотери, гемолиза, тяжелой алюминиевой интоксикации, сопутствующих гематологических заболеваний или фиброза костного мозга. Численность ретикулоцитов следует рассматривать как один из параметров оценки. Если типичные причины отсутствия ответа исключены, а у больного выявляется ретикулоцитопения, следует провести исследование костного мозга. Если картина костного мозга соответствует картине парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), рекомендуется выполнить исследование на присутствие антител к эритропоэтину.

ПККА, вызванная нейтрализующим действием антиэритропоэтиновых антител, была описана в связи с применением рекомбинантных эритропоэтинов, включая и дарбэпоэтин альфа. Чаще всего такие сообщения касались пациентов с хронической почечной недостаточностью, получавших препарат п/к. Было показано, что эти антитела перекрестно реагируют со всеми эритропоэтинами. В случае постановки диагноза ПККА, лечение дарбэпоэтином необходимо прекратить без последующего перевода пациента на терапевтический режим, включающий другой рекомбинантный эритропоэтин.

Данные о применении у пациентов с нарушением функции печени отсутствуют. Т.к. печень считается основным путем выведения дарбэпоэтина альфа и рчЭпо, применение у пациентов с патологией печени следует проводить с осторожностью.

При поддержании уровня гемоглобина у пациентов с хронической почечной недостаточностью, его концентрация не должна превышать указанной верхней границы. В ходе клинических исследований, при достижении целевого уровня гемоглобина более 120 г/л на фоне применения эритропоэз стимулирующих препаратов, у пациентов отмечался повышенный риск смертности и развития серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В ходе контролируемых клинических исследований не удалось выявить значительных преимуществ от применения эпоэтинов, если концентрация гемоглобина, превышает уровень, необходимый для контроля симптомов анемии и устранения потребности в гемотрансфузиях.

Осторожность необходима при применении дарбэпоэтина альфа у пациентов с эпилепсией. Имеются сообщения о возникновении судорог на фоне терапии дарбэпоэтином альфа.

Применение дополнительной терапии препаратами железа рекомендуется всем пациентам, у которых концентрация ферритина в сыворотке не превышает 100 мкг/л или уровень насыщения трансферрина ниже 20%.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью и клиническими симптомами ИБС или застойной сердечной недостаточности, целевые уровни гемоглобина следует определять индивидуально. У таких больных максимальное содержание гемоглобина не должно превышать 120 г/л, за исключением случаев, когда тяжесть симптомов (например, стенокардия) требует другого решения.

Во время применения дарбэпоэтина альфа следует регулярно контролировать сывороточное содержание калия. При выявлении повышенной или повышающейся концентрации калия, введение дарбэпоэтина альфа следует прекратить до ее нормализации.

Влияние на рост опухоли

Эритропоэтины представляют собой факторы роста, которые, главным образом, стимулируют выработку эритроцитов. Рецепторы к эритропоэтину могут экспрессироваться на поверхности различных опухолевых клеток. Как и в случае любых факторов роста, существует предположение о том, что эритропоэтины способны стимулировать рост опухолей.

В ряде контролируемых клинических исследований у онкологических больных, получающих химиотерапию, применение эпоэтинов не увеличивало общую продолжительность жизни или не снижало риск прогрессии опухоли у пациентов с анемией, ассоциированной с онкологическим заболеванием.

В контролируемых клинических исследованиях дарбэпоэтина альфа и других эритропоэз-стимулирующих препаратов было показано:

- уменьшение времени до прогрессирования у пациентов с запущенным раком головы и шеи, получающими лучевую терапию, при корректирующем назначении эпоэтина до достижения целевого уровня гемоглобина более чем 140 г/л. Применение эритропоэз-стимулирующих препаратов у таких пациентов не показано;
- уменьшение общей продолжительности жизни и повышение смертности, связанное с прогрессией заболевания за 4 месяца у пациентов с метастазирующим раком молочной железы, получавших химиотерапию, при корректирующем назначении эпоэтина до достижения целевого значения гемоглобина 120 -140 г/л;
- повышение риска смерти при корректирующем назначении эпоэтина до достижения целевого значения гемоглобина 120 г/л у пациентов с активной злокачественной опухолью, не получавших ни химиотерапии, ни лучевой терапии. Применение эритропоэз-стимулирующих препаратов у таких больных не показано.

В соответствии с вышеизложенным, в некоторых клинических ситуациях для лечения анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями следует применять переливание крови. Решение о назначении рекомбинантных эритропоэтинов следует принимать на основании оценки соотношения польза/риск для каждого индивидуального пациента, принимая во внимание особенности клинической ситуации. Необходимо учитывать следующие факторы: вид и стадия опухолевого процесса; степень анемии; ожидаемая продолжительность жизни; обстановка, в которой пациент будет проходить лечение; и пожелания самого пациента.

У пациентов с солидными опухолями или с лимфопролиферативными злокачественными заболеваниями при возрастании уровня содержания гемоглобина выше 120 г/л следует строго соблюдать рекомендуемую схему коррекции дозы с целью минимизации потенциального риска развития тромбоэмболических явлений. Также необходимо регулярно контролировать численность тромбоцитов и концентрацию гемоглобина в крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Известно, что возможно взаимодействие дарбэпоэтина альфа с препаратами, характеризующимися высокой степенью сродства к эритроцитам, такими как циклоспорин, такролимус. При одновременном применении дарбэпоэтина альфа с любыми подобными лекарственными средствами следует контролировать уровень их содержания в сыворотке крови с модификацией дозы в случае повышения концентрации гемоглобина.

DARUNAVIR (ДАРУНАВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, ингибитор протеазы ВИЧ 1 типа (ВИЧ-1). Дарунавир является ингибитором димеризации и каталитической активности протеазы ВИЧ-1. Избирательно ингибирует расщепление полипротеинов Gag-Pol ВИЧ в инфицированных вирусами клетках, предотвращая образование полноценных вирусных частиц.

Дарунавир прочно связывается спротеазой ВИЧ-1 (K_D 4.5 x 10^{-12}M). Дарунавир устойчив к мутациям, вызывающим резистентность к ингибиторам протеазы.

Дарунавир не ингибирует ни одну из 13 исследованных клеточных протеаз человека.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетические свойства дарунавира, применявшегося в комбинации с ритонавиром, изучали у здоровых добровольцев и у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Концентрации дарунавира в плазме были выше у пациентов, инфицированных ВИЧ-1, чем у здоровых людей. Это различие можно объяснить более высокими концентрациями α_1-кислого гликопротеина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Вследствие этого большие количества дарунавира связываются с α_1-кислым гликопротеином плазмы.

Дарунавир интенсивно метаболизируется в печени в основном изоферментами CYP3A. Ритонавир ингибирует изоферменты CYP3A в печени и, тем самым, существенно повышает концентрацию дарунавира в плазме.

После приема внутрь дарунавир быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} дарунавира в плазме в присутствии низкой дозы ритонавира достигается через 2.5-4.0 ч. Абсолютная биодоступность дарунавира при приеме внутрь в однократной дозе 600 мг составила около 37% и увеличивалась примерно до 82% в присутствии ритонавира (100 мг 2 раза/сут). Общий фармакокинетический эффект ритонавира состоял в примерно 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после одного приема внутрь 600 мг дарунавира в комбинации с ритонавиром (100 мг 2 раза/сут). При приеме натощак относительная биодоступность дарунавира в присутствии низкой дозы ритонавира была на 30% ниже, чем при приеме во время еды. Характер пищи не влиял на концентрации дарунавира в плазме.

Связывание дарунавира с белками плазмы (преимущественно с α_1-кислым гликопротеином) составляет около 95%.

В экспериментах in vitro на микросомах печени человека было показано, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир интенсивно метаболизируется в печени ферментной системой P450, почти исключительно изоферментом CYP3A4. Исследование, в котором здоровые добровольцы принимали ^{14}C-дарунавир, показало, что большая часть радиоактивности в плазме после одного приема 400 мг дарунавира и 100 мг ритонавира приходилась на долю неизмененного дарунавира. У человека идентифицировано, по меньшей мере, 3 окислительных метаболита дарунавира; активность которых в отношении дикого типа ВИЧ составляла менее 1/10 от активности самого дарунавира.

После одного приема ^{14}C-дарунавира в дозе 400 мг и ритонавира в дозе 100 мг около 79.5% и 13.9% радиоактивности обнаруживалось в кале и моче соответственно. На долю неизмененного дарунавира пришлось около 41.2% и 7.7% радиоактивности в кале и моче соответственно.

Конечный $T_{1/2}$ дарунавира составил около 15 ч при его приеме в комбинации с ритонавиром. Клиренс дарунавира после в/в введения в дозе 150 мг составил 32.8 л/ч без ритонавира и 5.91 л/ч в присутствии низкой дозы ритонавира.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов (в комбинации с ритонавиром в низкой дозе и другими антиретровирусными препаратами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Даунавир всегда применяют в комбинации с ритонавиром в низкой дозе (100 мг) в качестве средства, улучшающего его фармакокинетические характеристики, а также в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Возможность назначения ритонавира должна быть рассмотрена до начала терапии комбинацией дарунавир/ритонавир.

Для пациентов, ранее не получавших ингибиторы протеазы, рекомендуемая доза даунавира составляет 800 мг 1 раз/сут в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг 1 раз/сут.

Для пациентов, ранее получавших ингибиторы протеазы, рекомендуемая доза дарунавира составляет 600 мг 2 раза/сут в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза/сут; комбинацию принимают во время еды.

Комбинацию дарунавир/ритонавир необходимо с осторожностью применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: головная боль.

Психические расстройства: необычные сновидения.

Со стороны пищеварительной системы: боли в области живота острый панкреатит, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, острый гепатит

Дерматологические реакции: липодистрофия (в т.ч. липогипертрофия и липоатрофия), зуд, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, у пациентов, получавших ингибиторы протеазы, особенно в комбинации с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, возможны повышение уровня КФК, миозит; редко – рабдомиолиз.

Со стороны обмена веществ: анорексия, сахарный диабет.

Со стороны иммунной системы: синдром иммунной реактивации.

Со стороны обмена веществ: повышение содержания ТГ, общего холестерина, холестерина ЛПНП, глюкозы, панкреатической липазы, панкреатической амилазы.

Инфекции: у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в период начальной комбинированной антиретровирусной терапии возможны воспалительные реакции на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции.

Общие реакции: астения, усталость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Одновременный прием с препаратами, клиренс которых преимущественно определяется изоферментом CYP3A4, и повышение концентрации которых в плазме сопряжено с возникновением серьезных и/или угрожающих жизни побочных эффектов (узкий терапевтический диапазон) – с астемизолом, терфенадином, мидазоламом, триазоламом, цизапридом, пимозидом, препаратами, содержащими алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к дарунавиру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения дарунавира при беременности не проводилось. Комбинацию дарунавир/ритонавир можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли дарунавир с грудным молоком у человека. Учитывая возможность передачи ВИЧ с грудным молоком, а также риск серьезных побочных эффектов у грудных детей, связанный с воздействием дарунавира, ВИЧ-инфицированные женщины, получающие дарунавир, должны воздерживаться от грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени, при аллергии на сульфонамиды (т.к. дарунавир содержит сульфонамидную группу).

Пациентов необходимо проинформировать о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ. Пациентам следует разъяснить необходимость соблюдения соответствующих мер предосторожности.

Информация о лечении комбинацией дарунавир/ритонавир пациентов в возрасте 65 лет и старше весьма ограничена. Необходима осторожность при лечении дарунавиром пациентов данной возрастной группы, поскольку у них чаще наблюдается дисфункция печени, они чаще страдают сопутствующими заболеваниями, либо получают сопутствующую терапию.

Абсолютная биодоступность после однократного приема дарунавира в дозе 600 мг составила примерно 37% и увеличилась примерно до 82% после приема дарунавира в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза/сут. Суммарный эффект улучшения фармакокинетических характеристик дарунавира ритонавиром выразился примерно в 14-кратном увеличении концентрации дарунавира в плазме после приема одной дозы этого препарата (600 мг) в комбинации со 100 мг ритонавира 2 раза/сут. Поэтому дарунавир следует применять только в комбинации со 100 мг ритонавира с целью оптимизации фармакокинетики.

Повышение указанной дозы ритонавира не приводит к значимому увеличению концентрации дарунавира в плазме, и поэтому дозу ритонавира не рекомендуется повышать.

У пациентов с заболеваниями печени, включающими хронический активный гепатит, во время комбинированной антиретровирусной терапии может повышаться частота нарушений функции печени, и поэтому необходимо проводить мониторинг биохимических показателей в соответствии со стандартной практикой. При выявлении у таких пациентов признаков ухудшения функции печени лечение комбинацией дарунавир/ритонавир следует приостановить или полностью отменить.

Почки играют незначительную роль в клиренсе дарунавира, поэтому у пациентов с заболеваниями почек общий клиренс дарунавира практически не уменьшается. Дарунавир и ритонавир обладают высокой степенью связывания с белками плазмы, поэтому гемодиализ или перитонеальный диализ не играют существенной роли в выведении этих препаратов из организма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изофермента CYP3A. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментом CYP3A, может вызывать повышение концентраций таких препаратов в плазме, что, в свою очередь, может быть причиной усиления или пролонгирования терапевтического эффекта, а также побочных эффектов.

Дарунавир метаболизируется изоферментами CYP3A. Одновременный прием препаратов, индуцирующих активность CYP3A может увеличить клиренс дарунавира, в результате чего уменьшится концентрация дарунавира в плазме. Одновременный прием дарунавира с ингибиторами CYP3A может уменьшить клиренс дарунавира, в результате чего увеличится концентрация дарунавира в плазме.

Комбинацию дарунавир /ритонавир не следует применять одновременно с препаратами, клиренс которых во многом определяется изоферментом CYP3A4 и повышенные концентрации которых в плазме могут вызывать серьезные и/или угрожающие жизни побочные эффекты (узкий терапевтический диапазон). К таким препаратам относятся астемизол, терфенадин, мидазолам, триазолам, цизаприд, пимозид и алкалоиды спорыньи (например, эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин и метилэргометрин).

Рифампицин является сильным индуктором изоферментов CYP450. Комбинацию дарунавир/ритонавир нельзя применять одновременно с рифампицином, поскольку в таких случаях возможно заметное снижение концентрации дарунавира в плазме. Вследствие этого возможно исчезновение терапевтического эффекта дарунавира.

Комбинацию дарунавир/ритонавир нельзя применять одновременно с препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum), т.к. это может сопровождаться заметным снижением концентрации дарунавира в плазме, вследствие этого возможно исчезновение терапевтического эффекта дарунавира.

В целом эффект оптимизации фармакокинетики дарунавира ритонавиром проявился в том, что концентрации дарунавира в плазме увеличились примерно в 14 раз после приема одной дозы дарунавира (600 мг) и 100 мг ритонавира 2 раза/сут. Поэтому дарунавир необходимо применять в комбинации со 100 мг ритонавира с целью улучшения фармакокинетических характеристик дарунавира.

Результаты исследования взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/100 мг 2 раза/сут) и комбинацией лопинавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) показали, что в присутствии комбинации лопинавир/ритонавир (с использованием или без использования дополнительной дозы ритонавира 100 мг) концентрация дарунавира в плазме увеличилась на 53%. В присутствии одного дарунавира концентрация лопинавира в плазме снизилась на 19%, а в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир увеличилась на 37%. Не рекомендуется применять комбинацию лопинавир/ритонавир одновременно с дарунавиром независимо от приема небольшой дополнительной дозы ритонавира.

Исследование взаимодействия дарунавира (400 мг 2 раза/сут), саквинавира (1000 мг 2 раза/сут) и ритонавира (100 мг 2 раза/сут) показало, что концентрация дарунавира в плазме увеличилась на 26% в присутствии саквинавира и ритонавира; с другой стороны, комбинация дарунавир/ритонавир не влияла на концентрацию саквинавира в плазме. Не рекомендуется применять саквинавир одновременно с дарунавиром независимо от использования небольшой дополнительной дозы ритонавира.

При исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) и атазанавиром (300 мг 1 раз/сут) показано отсутствие значимого изменения концентраций дарунавира и атазанавира в плазме при их одновременном применении. Атазанавир можно применять одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

При исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) и индинавиром (800 мг 2 раза/сут) концентрация дарунавира в плазме увеличилась на 24% в присутствии индинавира и ритонавира. В присутствии комбинации дарунавир/ритонавир концентрация в плазме индинавира повысилась на 23%. При применении в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир дозу индинавира у пациентов, которые плохо переносят его, можно снижать с 800 мг 2 раза/сут до 600 мг 2 раза/сут.

До настоящего времени не изучали взаимодействие между комбинацией дарунавир/ритонавир и ингибиторами протеазы помимо лопинавира, саквинавира, атазанавира и индинавира, и поэтому не перечисленные здесь ингибиторы протеазы не рекомендуется применять одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир.

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир маравирок следует назначать в дозе 150 мг 2 раза/сут. В исследовании взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг 2 раза/сут) и маравироком (150 мг 2 раза/сут) концентрация маравирока увеличивалась до 305%. Влияния маравирока на концентрацию дарунавира/ритонавира не отмечалось.

Комбинация дарунавир/ритонавир может увеличивать концентрации в плазме бепридила, лидокаина (при системном введении), хинидина и амиодарона, флекаинида и пропафенона. Поэтому при одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир и перечисленных антиаритмиков требуется осторожность и, по возможности, мониторинг их концентраций в плазме крови.

Во всех исследованиях взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и дигоксина в однократной дозе (400 мкг) было показано увеличение конечной концентрации дигоксина в плазме на 77%. Рекомендуется первоначально назначать минимальную дозу дигоксина и определять его концентрацию в сыворотке крови для получения желаемого клинического эффекта при одновременном назначении с данной комбинацией.

Комбинация дарунавир/ритонавир может влиять на концентрации варфарина в плазме. При одновременном применении варфарина и этой комбинации рекомендуется проводить мониторинг МНО.

Фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин являются индукторами изоферментов CYP450. Комбинацию дарунавир/ритонавир не рекомендуется применять в сочетании с указанными препаратами, поскольку это может вызывать клинически значимое снижение концентрации дарунавира в плазме и, следовательно, уменьшение его терапевтического эффекта.

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и карбамазепином (200 мг 2 раза/сут) показало, что концентрация дарунавира в таком случае не изменяется, в то время как концентрация ритонавира уменьшается на 49%. Концентрация карбамазепина увеличивается на 45%. Изменения дозы комбинации дарунавир/ритонавир не требуется. При необходимости одновременного применения комбинации дарунавир/ритонавир и карбамазепина следует контролировать состояние пациентов в связи с возможностью развития побочных эффектов карбамазепина. Следует контролировать концентрацию карбамазепина в плазме крови и корректировать его дозу в соответствии с клиническими проявлениями. Таким образом, дозы карбамазепина могут быть уменьшены на 25-50% при совместном назначении с комбинацией дарунавир/ритонавир.

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с тразодоном и дезипрамином возможно увеличение концентрации тразодона и дезипрамина в плазме. Это может вызвать такие побочные эффекты, как тошнота, головокружение, артериальная гипотензию, обморок. В случае необходимости совместного применения указанных препаратов и комбинации дарунавир/ритонавир требуется осторожность, следует рассмотреть возможность применения тразодона и дезипрамина в меньших дозах, особенно в случае длительной терапии.

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с парентерально вводимым мидазоламом может привести к увеличению концентрации мидазолама в плазме. При совместном применении следует проводить тщательный клинический мониторинг и принимать срочные меры в случае угнетения дыхания или длительного седативного действия. Следует рассмотреть возможность снижения дозы мидазолама, особенно в случае длительной терапии.

Применение комбинации дарунавир/ритонавир с пероральным мидазоламом противопоказано.

При совместном применении нейролептиков с комбинацией дарунавир/ритонавир их концентрации в плазме могут увеличиваться. Поэтому при одновременном применении следует снижать дозы антипсихотических препаратов (нейролептиков).

Концентрации в плазме блокаторов кальциевых каналов (например, фелодипина, нифедипина, никардипина) могут повышаться при их одновременном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир. В таких ситуациях необходимо внимательно следить за состоянием пациентов.

Исследование взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) и кларитромицином (500 мг 2 раза/сут) показало, что концентрация кларитромицина в плазме увеличивалась на 57%, тогда как концентрация дарунавира оставалась без изменений. У пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется снижать дозу кларитромицина.

Дексаметазон при поступлении в кровоток индуцирует изофермент CYP3A4 в печени и, следовательно, уменьшает концентрации в плазме дарунавира. Это может приводить к снижению терапевтического эффекта дарунавира. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении дексаметазона и дарунавира.

При одновременном применении ингаляционного флутиказона пропионата и комбинации дарунавир/ритонавир возможно повышение концентрации флутиказона пропионата в плазме крови. Аналогичное взаимодействие может наблюдаться при применении других кортикостероидов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4, например будезонида. Целесообразно применять препараты, альтернативные флутиказона пропионату, не являющиеся субстратом CYP3A4 (например, беклометазон).

В метаболизме статинов, таких как симвастатин, розувастатин и ловастатин, большую роль играет изофермент CYP3A4, поэтому их концентрации в плазме могут существенно увеличиваться при применении одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. Не рекомендуется применять комбинацию дарунавир/ритонавир одновременно с ловастатином, розувастатином или симвастатином из-за повышения риска развития миопатии, включая рабдомиолиз.

Исследование взаимодействия между аторвастатином (10 мг 1 раз/сут) и комбинацией дарунавир/ритонавир (300 мг/100 мг 2 раза/сут) показало, что в этой ситуации концентрация аторвастатина в плазме была лишь на 15% ниже, чем при монотерапии аторвастатином (40 мг 1 раз/сут). При необходимости одновременного применения аторвастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать с дозы аторвастатина 10 мг 1 раз/сут. Далее можно постепенно повышать дозу аторвастатина, ориентируясь на клинический эффект терапии.

Комбинация дарунавир/ритонавир (600 мг/100 мг 2 раза/сут) повышала концентрацию правастатина в плазме после приема одной дозы этого препарата (40 мг) примерно на 80%, но только у части пациентов. При необходимости совместного назначения правастатина и комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется начинать прием правастатина с минимальных возможных доз и увеличивать дозы до появления клинического эффекта, контролируя проявление побочных эффектов препарата.

Применение омепразола (20 мг 1 раз/сут) или ранитидиниа (150 мг 2 раза/сут) одновременно с комбинацией дарунанир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) не оказывало влияния на концентрацию дарунавира в плазме. Учитывая это, комбинацию дарунавир/ритонавир можно применять одновременно с антагонистами гистаминовых H_2-рецепторов и ингибиторами протонового насоса без изменения дозы любого из указанных препаратов.

Концентрации в плазме циклоспорина, такролимуса и сиролимуса могут возрастать в случае применения этих препаратов одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир. В этих ситуациях рекомендуется контролировать концентрацию иммунодепрессанта в плазме.

Кетоконазол, итраконазол и вориконазол являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4, а также его субстратами. Системное применение кетоконазола, итраконазола и вориконазола одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир может приводить к повышению концентраций дарунавира в плазме. С другой стороны, эта комбинация может повышать концентрации в плазме кетоконазола или итраконазола. Это было подтверждено исследованием взаимодействия между кетоконазолом (200 мг 2 раза/сут) и комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут), в котором концентрации кетоконазола и дарунавира повысились на 212% и 42% соответственно. При необходимости применения комбинации дарунавир/ритонавир одновременно с кетоконазолом или итраконазолом суточная доза последних не должна превышать 200 мг. Концентрации вориконазола в плазме могут снижаться при совместном применении с даруновиром/ритонавиром. Вориконазол не следует применять одновременно с даруновиром/ритонавиром, одновременное применение возможно только в том случае, если потенциальная польза от применения вориконазола превышает потенциальный риск.

При одновременном применении комбинации дарунавир/ритонавир с бета-адреноблокаторами возможно увеличение концентрации бета-адреноблокаторов. При одновременном применении указанных препаратов и комбинации дарунавир/ритонавир следует соблюдать осторожность и проводить тщательный клинический мониторинг, также может потребоваться снижение дозы бета-адреноблокаторов.

В исследовании влияния комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) на стабильную поддерживающую терапию метадоном, было показано уменьшение на 16% концентрации R-метадона в плазме. На основании фармакокинетических и клинических результатов, коррекции дозы метадона во время начала терапии комбинацией дарунавир/ритонавир не требуется. Однако рекомендуется проводить клинический мониторинг, т.к. у некоторых пациентов поддерживаюшая терапия требует коррекции.

Результаты исследования взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир с бупренорфином/налоксоном показано отсутствие влияния комбинации дарунавир/ритонавир на концентрацию бупренорфина при их совместном применении. Концентрация активного метаболита бупренорфина – норбупренорфина увеличилась на 46%. Коррекция дозы бупренорфина не требовалась. При совместном приеме комбинации дарунавир/ритонавир и бупренорфина рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг.

Результаты исследования по взаимодействию между комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и этинилэстрадиолом и норэтистероном свидетельствуют о том, что C_{ss} в плазме этинилэстрадиола и норэтистерона снижается соответственно на 44% и 14%. При применении комбинации дарунавир/ритонавир рекомендуется использовать альтернативные негормональные методы контрацепции.

В одном из исследований изучали концентрации силденафила после его приема в однократной дозе 100 мг, а также после приема 25 мг силденафила одновременно с комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут). Концентрации силденафила оказались сходными в обеих ситуациях. Требуется осторожность при одновременном применении ингибиторов ФДЭ5 и комбинации дарунавир/ритонавир. При необходимости применения комбинации дарунавир/ритонавира одновременно с силденафилом, варденафилом или тадалафилом разовая доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 ч, разовая доза варденафила не должна быть более 2.5 мг в течение 72 ч, а разовая доза тадалафила не должна превышать 10 мг в течение 72 ч.

Рифабутин является индуктором и субстратом изоферментов CYP450. При изучении взаимодействия комбинации дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут) и рифабутина (150 мг через день) наблюдалось увеличение концентрации дарунавира на 57%. Основываясь на профиле безопасности комбинации дарунавир/ритонавир, увеличение концентрации дарунавира в присутствии рифабутина не требует коррекции дозы для комбинации дарунавир/ритонавир. Изучение взаимодействия показало сопоставимые концентрации при применении рифабутина в дозе 300 мг 1 раз/сут и 150 мг через день в сочетании с комбинацией дарунавир/ритонавир (600/100 мг 2 раза/сут), а также увеличение концентрации активного метаболита 25-О-дезацетилрифабутина. При применении такой комбинации требуется уменьшение дозы рифабутина на 75% от обычной дозы 300 мг/сут и повышенный контроль побочных эффектов рифабутина.

Исследование взаимодействия между пароксетином (20 мг 1 раз/сут) или сертралином (50 мг 1 раз/сут) и комбинацией дарунавир/ритонавир (400 мг/100 мг 2 раза/сут) показало, что концентрации дарунавира в плазме не зависели от присутствия сертралина или пароксетина. С другой стороны, в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир концентрации в плазме сертралина и пароксетина снизились на 49% и 39% соответственно. При необходимости одновременного применения с комбинацией дарунавир/ритонавир, необходимо тщательно подбирать дозы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, на основании клинической оценки антидепрессивного действия. Помимо этого, у пациентов, получающих стабильную дозу сертралина или пароксетина, которых начинают лечить комбинацией дарунавир/ритонавир, необходимо внимательно контролировать выраженность основного эффекта антидепрессанта.

DASATINIB (ДАЗАТИНИБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL и тирозинкиназы семейства SRC, а также многие другие онкогенные киназы, включая c-KIT, киназу эфринового (EPH) рецептора и PDGFβ-рецептор. Дазатиниб связывается с активной и неактивной формами фермента BCR-ABL и в субнаномолярных концентрациях (0.6-0.8 нмоль/мл) ингибирует ее.

В условиях in vitro дазатиниб проявляет активность на клеточных моделях лейкоза, как в отношении чувствительных, так и резистентных к иматинибу клеток. Дазатиниб преодолевает резистентность к иматинибу, связанную с гиперэкспрессией BCR-ABL, мутациями домена BCR-ABL киназы, активацией альтернативных механизмов, индуцирующих киназы семейства SRC (LYN, ИСК), а также с гиперэкспрессией гена множественной лекарственной резистентности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция быстрая. C_{max} дазатиниба достигается через 0.5-3 ч. AUC и выведение являются дозозависимыми в диапазоне доз от 25 до 120 мг 2 раза/сут. При приеме однократной дозы 100 мг дазатиниба через 30 мин после приема пищи с высоким содержанием жира отмечается увеличение средней AUC на 14%; после приема пищи с низким содержанием жира – на 21%. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание.

Кажущийся V_d дазатиниба составляет 2505 л, что свидетельствует о значительном распределении во внесосудистом пространстве. Связывание дазатиниба 96%.

Дазатиниб метаболизируется главным образом при участии изофермента CYP3A4. После приема внутрь 100 мг [^{14}C]- дазатиниба здоровыми добровольцами, 29% радиоактивности в плазме приходилось на долю неизмененного дазатиниба. Судя по концентрации в плазме и активности in vitro можно предположить, что метаболиты не играют большой роли в фармакологическом действии дазатиниба.

Выводится, главным образом, кишечником, преимущественно в виде метаболитов. После однократного приема внутрь [^{14}C]-дазатиниба 4% и 85% радиоактивности выводится почками и кишечником, соответственно, в течение 10 сут. Неизмененный дазатиниб составляет 0.1% и 19% дозы, выводимой почками и кишечником, соответственно, остальная часть дозы представлена метаболитами.

Средний общий терминальный $T_{1/2}$ дазатиниба у пациентов составляет 5-6 ч.

Фармакокинетику дазатиниба изучали у 8 пациентов с умеренными нарушениями функции печени после однократного приема препарата в дозе 50 мг и у 5 пациентов с тяжелым нарушением функции печени после однократного приема препарата в дозе 20 мг в сравнении с фармакокинетикой у здоровых добровольцев после приема препарата в дозе 70 мг. Значения C_{max} и AUC для дазатиниба были ниже на 47% и 8% соответственно, при умеренном повреждении печени, по сравнению со значениями у здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени снижение значений C_{max} и AUC для дазатиниба достигало 43% и 28% соответственно.

ПОКАЗАНИЯ

Хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе лимфоидного или миелоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб.

Острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Начальная доза – 100 мг 1 раз/сут. Далее дозу корректируют в зависимости от показаний, схемы терапии, эффективности лечения, степени токсичности побочных эффектов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто (> 20%): задержка жидкости, диарея, головная боль, кожная сыпь, тошнота, кровоизлияние, усталость, одышка, миалгия, инфекционные осложнения, рвота, кашель, боль в животе, лихорадка, фебрильная нейтропения, обусловленная дазатинибом (5%).

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции (в т.ч. бактериальные, вирусные, грибковые), пневмония (в т.ч. бактериальная, вирусная и грибковая), инфекции верхних дыхательных путей, герпетические инфекции, энтероколит, сепсис (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны кроветворной системы: часто – фебрильная нейтропения, панцитопения; редко – эритробластопения.

Со стороны свертывающей системы крови: очень часто – кровотечения.

Со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности (в т.ч. узловатая эритема).

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – бессонница, депрессия, невропатия (включая периферическую невропатию), головокружение, извращение вкуса, сонливость; нечасто – беспокойство, эмоциональная лабильность, психоз, снижение либидо, мозговые кровоизлияния, тремор, обморок, амнезия; редко – судороги, нарушение мозгового кровообращения (инсульт), преходящее нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, сухость глаз; нечасто – конъюнктивит.

Со стороны органа слуха: часто – шум в ушах; нечасто – вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – приливы, повышение АД, перикардиальный выпот, аритмия (включая тахикардию), застойная сердечная недостаточность/дисфункция миокарда, учащенное сердцебиение; нечасто – удлинение интервала QT на ЭКГ, стенокардия, кардиомегалия, снижение АД, тромбофлебит, перикардит, желудочковая аритмия (включая желудочковую тахикардию), инфаркт миокарда; редко – легочное сердце, миокардит, острый коронарный синдром, мраморность кожи.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – плевральный выпот, одышка, кашель; часто – легочные инфильтраты, отек легких, пневмонит, легочная гипертензия; нечасто – бронхиальная астма, бронхоспазм; редко – острый респираторный дистресс-синдром.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, тошнота, рвота, боль в животе; часто – нарушение, аппетита, воспаление слизистых оболочек (включая мукозит/стоматит), желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, вздутие живота, запоры, гастрит, поражение слизистой оболочки рта, колит (включая нейтропенический колит), анорексия; нечасто – дисфагия, асцит, анальные трещины, язвы верхних отделов ЖКТ, панкреатит, эзофагит, холестаз, холецистит, гепатит.

Со стороны кожных покровов: очень часто – кожная сыпь; часто – зуд, угри, алопеция, сухость кожи, гипергидроз, крапивница, дерматит (включая экзему); нечасто – кожные язвы, буллезный дерматоз, нарушения пигментации, поражения ногтей, фотосенсибилизация, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз, панникулит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – мышечно-скелетная боль; часто – артралгия, миозит, мышечная слабость, скелетно-мышечная скованность; нечасто – увеличение активности КФК в крови, рабдомиолиз; редко – тендинит.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, протеинурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – гинекомастия, нарушения менструального цикла.

Прочие: очень часто – задержка жидкости, локализованные отеки подкожной клетчатки различной локализации, отек языка, отек губ, отек конъюнктивы, усталость, повышение температуры; часто – астения, боль, боль в груди, распространенный отек, озноб, гиперурикемия; нечасто – недомогание, непереносимость высоких и низких температур, синдром лизиса опухоли, гипоальбуминемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к дазатинибу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Пациентам во время лечения и как минимум в течение 3 мес после необходимо использовать надежные методы контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при печеночной недостаточности, одновременно с антикоагулянтами и препаратами, влияющими на функцию тромбоцитов; при удлинении интервала QT или риск его удлинения (также при одновременном приеме препаратов, удлиняющих интервал QT); одновременно с субстратами изофермента CYP3A4, одновременно применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

В период лечения следует проводить полный клинический анализ крови еженедельно первые 2 месяца лечения, а затем ежемесячно или чаще, по клиническим показаниям. Угнетение костномозгового кроветворения обычно обратимо и проходит при временной отмене или снижении дозы дазатиниба.

Большинство случаев кровотечений на фоне применения дазатиниба были связаны с тяжелой тромбоцитопенией. Тяжелые кровоизлияния в головной мозг, включая фатальные, зарегистрированы у менее 1% пациентов, получавших дазатиниб; тяжелые желудочно-кишечные кровотечения отмечены у 4% пациентов. Другие тяжелые кровотечения зарегистрированы у 2% пациентов.

При появлении одышки или сухого кашля необходим рентгенологический контроль органов грудной клетки.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Если пациент отмечает связанные с лечением симптомы, такие как головокружение и нарушения зрения, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется отказаться от управления автотранспортом и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Дазатиниб является субстратом изофермента CYP3A4. Ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ритонавир, атазанавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, телитромицин, грейпфрутовый сок) могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови, поэтому следует избегать их совместного применения с дазатинибом. Пациенты, у которых не удается избежать системного приема мощного ингибитора изофермента CYP3A4, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков токсичности.

Индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме. Следует избегать совместного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 с дазатинибом. Пациентам, принимающим индукторы изофермента CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин; рифампицин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного), вместо этих препаратов следует назначать препараты, не обладающие (или обладающие в минимальной степени) способностью индуцировать этот изофермент.

Длительное подавление секреции кислоты желудочного сока блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов и ингибиторами протонной помпы (например, фамотидином и омепразолом) может приводить к снижению концентрации дазатиниба. Совместное применение этих препаратов и дазатиниба не рекомендуется. В качестве их альтернативы можно использовать антациды.

Дазатиниб является ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому его совместное применение с субстратами изофермента CYP3A4 может усилить действие данного субстрата. Субстраты изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, такие как алфентанил, астемизол, терфенадин, цизаприд, циклоспорин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус и алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин) следует применять с осторожностью у пациентов, получающих дазатиниб.

DAUNORUBICIN (ДАУНОРУБИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы антрациклиновых антибиотиков, продуцируется Streptomyces coeruleorubidis. Цитотоксическое действие обусловлено способностью ингибировать синтез ДНК, РНК и белков. Механизм действия основан на интеркаляции антрациклина между соседними парами оснований двойной спирали ДНК, что препятствует ее "разворачиванию" для последующей репликации.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения быстро распределяется в организме, особенно в почках, селезенке, печени, сердце. Не проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита даунорубицинола.

$T_{1/2}$ в начальной фазе составляет 45 мин; в конечной фазе – для даунорубицина 18.5 ч, для даунорубицинола 26.7 ч, для других метаболитов 55 ч. Выводится почками и с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Острый лейкоз, лимфогранулематоз, хорионэпителиома матки, нейробластома, опухоль Юинга, опухоль Вильмса, неходжкинские лимфомы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, стоматит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, аритмии; редко – миокардит, перикардит.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея, азооспермия.

Прочие: алопеция, аллергические реакции, головная боль.

Местные реакции: боль в месте введения, некроз ткани (при нарушении техники введения).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Лейкопения (число лейкоцитов ниже 4000/мкл), тромбоцитопения (число тромбоцитов ниже 120 000/мкл), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, выраженные нарушения функции печени и/или почек, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, беременность, повышенная чувствительность к даунорубицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Даунорубицин противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции в период терапии даунорубицином.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное, эмбриотоксическое действие даунорубицина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции почек и/или печени, с заболеваниями сердца (в т.ч. в анамнезе), подагрой или нефролитиазом (в т.ч. в анамнезе), а также у больных, получавших или получающих в настоящее время комбинированную химиотерапию другими противоопухолевыми препаратами, оказывающими миелотоксическое действие, или курс лучевой терапии.

Не рекомендуют применение даунорубицина у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно переболевших или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом или другими острыми инфекционными заболеваниями.

Перед началом и в ходе лечения необходимы контроль картины периферической крови, функционального состояния почек, печени, рентгенография грудной клетки, ЭКГ, эхокардиография, определение величины ударного объема сердца.

Частота кардиотоксических побочных эффектов возрастает, если суммарная курсовая доза даунорубицина превышает 400 мг/м^2 у взрослых и 300 мг/м^2 у детей. Нарушения сократимости миокарда, симптомы хронической сердечной недостаточности и другие кардиотоксические эффекты даунорубицина могут проявиться через несколько месяцев и даже лет после окончания лечения (особенно у детей), поэтому контроль функционального состояния сердечно-сосудистой системы следует осуществлять длительно.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациента или членов его семьи.

Не рекомендуют применять даунорубицин у пациентов, ранее получивших полные кумулятивные дозы доксорубицина. Если полученная курсовая доза доксорубицина ниже кумулятивной, то общая доза даунорубицина и доксорубицина не должна превышать 550 мг/м^2.

В первые несколько дней применения даунорубицина возможно окрашивание мочи в красный цвет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами, оказывающими миелотоксическое действие, возможно усиление токсических эффектов.

При применении с циклофосфамидом или доксорубицином повышается риск развития кардиотоксичности.

При сочетанном применении с метотрексатом (или с другими препаратами с гепатотоксическим действием) увеличивается вероятность возникновения гепатотоксичности.

Применение даунорубицина с урикозурическими препаратами повышает риск развития нефропатии.

DEANOL ACEGLUMATE (ДЕАНОЛ АЦЕГЛУМАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропный препарат, по химической структуре близок к естественным метаболитам головного мозга (GABA, глутаминовая кислота). Оказывает церебропротекторное действие, восстанавливает психическую активность, улучшает обучение, облегчает процессы фиксации, консолидации и воспроизведения памятного следа. Стимулирует процессы тканевого обмена, увеличивает амплитуду транскаллозального потенциала, улучшает организацию основного ритма ЭЭГ и сглаживает межполушарную асимметрию. Оказывает положительное влияние при невротических состояниях у лиц пожилого и старческого возраста, развившихся на фоне органической недостаточности головного мозга; при алкогольно-абстинентном синдроме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

C_{max} в ЦНС после приема внутрь достигается через 0.5-1 ч, в меньших количествах проникает в печень, легкие, сердце, почки. $T_{1/2}$ составляет 24 ч, выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Астенодепрессивные состояния (пограничные состояния, психоорганический синдром, шизофрения, алкоголизм), нейролептический синдром (коррекция легких и средней тяжести проявлений), абстинентный алкогольный синдром (с преобладанием соматовегетативных и астенических расстройств), интеллектуально-мнестические нарушения, психосоматические расстройства, период реконвалесценции после перенесенных черепно-мозговых травм, сосудистые заболевания головного мозга (особенно у лиц пожилого и старческого возраста).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь по 1 г 2-3 раза/сут, последний прием – не позднее 16-18 ч. Средняя суточная доза для взрослых – 4-6 г, для детей – 0.5-2 г. Продолжительность лечения – 1.5-2.5 мес, 2-3 раза в год.

Максимальные дозы: разовая – 2 г, суточная – 10 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции, головные боли, нарушение сна, запор, снижение массы тела, зуд.

В некоторых случаях: депрессии (у пациентов пожилого возраста).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, инфекционные заболевания ЦНС, лихорадочные состояния, заболевания крови, психотические состояния, почечная и/или печеночная недостаточность, эпилепсия, беременность, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Деанол ацеглумат противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно усиление действия лекарственных средств, стимулирующих ЦНС.

DECITABINE (ДЕЦИТАБИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, антиметаболит. Децитабин – аналог природного нуклеозида 2'-деоксицитидина, является специфичным и мощным ингибитором фермента ДНК-метилтрансферазы. Метилирование и деметилирование связано с контролем генной экспрессии. Было показано, что метилирование промоторного участка гена или близкого к нему участка ингибирует транскрипцию. Деметилирование ДНК восстанавливает экспрессию гена. Активация гена ингибиторами ДНК-метилирования, в частности децитабином, может выражаться в индукции дифференциации, желаемом эффекте в терапии миелодиспластических синдромов и других злокачественных новообразований крови, активации генов опухолевой супрессии и других генов, эффект которых может быть распространен на многие типы опухолей.

Зафиксированные комплексы фермент ДНК – метилтрансферазы и 5-аза-деоксицитидина могут вызывать апоптоз, когда клетка выходит из цикла синтеза ДНК и индуцируется цикл клеточной изоляции и митотической блокировки.

Альтернативные механизмы, такие как преодоление лекарственной резистентности, облегчение иммунных ответов, индуцирование апоптоза, также могут быть результатом эффектов децитабина.

Децитабин действует в S-фазу клеточного цикла. Клетки самостоятельно должны дойти до S-фазы, чтобы эффект децитабина проявился максимально.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

У пациентов с поздними стадиями солидных опухолей при инфузии децитабина в дозе 100 мг/м^2 в течение 1 ч концентрация препарата в плазме крови во время инфузии повышалась, а затем снижалась двухфазно; средняя C_{max} в плазме крови составляет 0.459±0.100 мкг/мл, средняя AUC – 408±88 нг х ч/мл. У пациентов с поздними стадиями солидных опухолей при 72-часовой инфузии децитабина в дозе 20, 25 или 30 мг/м^2/сут AUC составляет 543±158, 743±98 и 743±124 нг х ч/мл соответственно.

V_d децитабина в равновесном состоянии составляет примерно 4.59±1.42 л/кг. Связывание с белками плазмы крови пренебрежимо мало (<1%).

Основным путем метаболизма децитабина является деаминирование цитидин-деаминазой, которая присутствует в основном в печени, а также в гранулоцитах, эпителии кишечника и в плазме крови. Исследования метаболизма in vitro позволяют предположить, что децитабин не является субстратом изоферментов цитохрома P450 печени человека.

Менее 1% дозы децитабина выводится с мочой в неизмененном виде. Это позволяет предположить, что препарат выводится в основном в виде метаболитов. У пациентов с поздними стадиями солидных опухолей при инфузии децитабина в дозе 100 мг/м^2 в течение 1 ч общий клиренс препарата составляет 126±21 мл/мин/кг, что превышает печеночный кровоток. Это свидетельствует о вкладе внепеченочного метаболизма в выведение децитабина из организма. Среднее $T_{1/2}$ в терминальной фазе выведения составляет примерно 35±5 мин.

ПОКАЗАНИЯ

Миелодиспластический синдром всех типов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В первом цикле лечения рекомендуемая доза составляет 15 мг/м^2 путем непрерывной 3-часовой в/в инфузии каждые 8 ч в течение 3 дней. Следует провести премедикацию противорвотными препаратами в стандартных дозах.

Циклы повторяют каждые 6 недель. Рекомендуется провести минимум 4 цикла лечения, но для достижения частичного или полного эффекта может потребоваться более длительное лечение. Лечение можно продолжать настолько долго, насколько сохраняется терапевтический эффект.

Коррекция дозы или отсрочка очередного введения проводится по результатам общего клинического анализа крови.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения, лейкопения, лимфаденопатия, лейкоз.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, запор, диарея неуточненная, рвота неуточненная, боль в животе, сыпь на слизистой оболочке ротовой полости, стоматит, диспепсия, асцит, гипербилирубинемия.

Со стороны организма в целом: лихорадка, периферические отеки, дрожь, отек неуточненный, боль неуточненная, летаргия, болезненность.

Инфекции: пневмония, целлюлит, кандидоз неуточненный, простой герпес.

Со стороны обмена веществ: повышение уровня мочевины в крови, гипоальбуминемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, анорексия, повышение уровня мочевины в крови.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, боли в конечностях, боли в пояснице.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, гипестезия, бессонница, спутанность сознания.

Со стороны дыхательной системы: кашель, фарингит, хрипы в легких, гипоксия.

Дерматологические реакции: экхимозы, сыпь неуточненная, эритема, кожные поражения неуточненные, кожный зуд, петехии, бледность кожных покровов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации, повышенная чувствительность к децитабину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Децитабин оказывает тератогенное действие.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С *осторожностью* применять у пациентов с нарушениями функции печени и почек.

После проведения первого цикла лечения в рекомендуемой дозе для последующих циклов дозу следует скорректировать или начало цикла отложить в зависимости от минимального зафиксированного количества клеток крови (надира) и влияния на гематологические параметры.

Следует учитывать необходимость раннего применения факторов роста и/или антибактериальных, противогрибковых или противовирусных препаратов для лечения предполагаемой инфекции у больных, имеющих ее признаки в период миелосупрессии.

Следует проводить общий клинический анализ крови с частотой, необходимой для контроля терапевтических и токсических эффектов, но по возможности реже, например, перед каждым циклом лечения. Перед началом лечения следует оценить функцию печени и содержание сывороточного креатинина.

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Можно ожидать, что вызываемая децитабином миелосупрессия будет усиливаться под влиянием других противоопухолевых препаратов. Известно, что монотерапия тамоксифеном сопровождается тромбоцитопенией (содержание тромбоцитов <100 000/ мкл) и тромбоэмболическими осложнениями, причем этот эффект усиливается при одновременном применении других противоопухолевых препаратов. У одного больного, получавшего децитабин в комбинации с тамоксифеном, наблюдалась тяжелая тромбоцитопения (40 000/мкл) с явлениями кровотечения и субдуральной гематомы. Следует сопоставлять пользу и риск комбинированного применения децитабина и тамоксифена. Необходимо наблюдать за больными, получающими комбинированную терапию, для выявления кровотечения и/или симптомов тромбоэмболии.

DEFERASIROX (ДЕФЕРАЗИРОКС)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комплексообразующее средство. Является тройным лигандом, обладающим высоким сродством к железу (III) и связывающим его в соотношении 2:1.

Усиливает экскрецию железа, преимущественно с калом. Деферазирокс обладает низким сродством к цинку и меди и не вызывает стойкого снижения содержания этих металлов в сыворотке.

Показано, что при ежедневном применении деферазирокса в дозах 20 мг/кг и 30 мг/кг в течение 1 года у взрослых и детей с β-талассемией на фоне продолжающихся гемотрансфузий уменьшались запасы общего железа в организме; содержание железа в печени снижалось в среднем соответственно почти на 0.4 мг Fe/г и 0.9 мг Fe/г сухого вещества печени, концентрация ферритина в сыворотке крови уменьшалась в среднем почти на 36 мкг/л и 926 мкг/л соответственно. При применении в тех же дозах соотношение экскреции железа к поступлению железа в организм составляло 1.02 (что является показателем нормального баланса железа) и 1.67 (что соответствует повышенному выведению железа из организма). Подобный терапевтический ответ наблюдался при применении деферазирокса у пациентов с перегрузкой железа и при других типах анемий. Применение деферазирокса в суточной дозе 10 мг/кг в течение 1 года позволяло поддерживать в норме содержание железа в печени, концентрацию ферритина в сыворотке крови и способствовало достижению баланса железа (равновесия между поступлением и выведением железа) у пациентов, редко получающих гемотрансфузии или обменные переливания крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Деферазирокс хорошо абсорбируется после приема внутрь, среднее T_{max} в плазме крови составляет около 1.5-4 ч. Абсолютная биодоступность (по AUC) деферазирокса при приеме внутрь составляет около 70% по сравнению с в/в введением. В равновесном состоянии C_{max} и $AUC_{0-24\ ч}$ деферазирокса повышаются почти линейно с дозой. Деферазирокс накапливается в организме, фактор кумуляции – 1.3-2.3. Деферазирокс в высокой степени связывается с белками плазмы крови (99%), почти исключительно с альбумином; имеет небольшой кажущийся V_d – приблизительно 14 л у взрослых.

При приеме во время еды биодоступность деферазирокса повышается в различной степени.

Главным путем метаболизма деферазирокса является глюкуронизация с последующей экскрецией с желчью. Вероятно, происходит деконъюгация глюкуронатов в кишечнике и последующая реабсорбция (энтерогепатическая рециркуляция). Метаболизм (окислительный) деферазирокса, опосредуемый CYP450, у человека выражен в меньшей степени (около 8%). Доказательств, свидетельствующих об индукции или ингибировании ферментов при применении препарата в терапевтических дозах, не имеется.

In vitro не наблюдалось ингибирования метаболизма деферазирокса гидроксимочевиной.

Деферазирокс и его метаболиты выводятся преимущественно с калом (84% дозы). Почечная экскреция деферазирокса и его метаболитов минимальна (8% дозы). Средний $T_{1/2}$ варьирует от 8 до 16 ч.

Общая биодоступность деферазирокса у подростков (от 12 до 17 лет) и детей (от 2 до 12 лет) после однократного и многократного приемов была ниже, чем у взрослых пациентов. У детей младше 6 лет биодоступность ниже на 50%, чем у взрослых. Однако это не имеет клинического значения, поскольку режим дозирования препарата устанавливают индивидуально.

ПОКАЗАНИЯ

Хроническая посттрансфузионная перегрузка железом у взрослых и детей в возрасте 2 лет и старше.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Терапию деферазироксом рекомендуется начинать после трансфузии более 20 единиц (около 100 мл/кг) эритроцитарной массы или при наличии клинических данных, свидетельствующих о развитии хронической перегрузки железом (например, при концентрации ферритина в сыворотке более 1000 мкг/л).

Принимают внутрь. Рекомендуемая начальная доза составляет 10-30 мг/кг/сут, в зависимости от количества эритроцитарной массы, которую получил пациент за месяц. Рекомендуется ежемесячно контролировать концентрацию ферритина в сыворотке и при необходимости проводить коррекцию дозы деферазирокса каждые 3-6 месяцев, основываясь на изменениях уровня ферритина в сыворотке крови. Коррекцию дозы следует проводить постепенно, увеличивая или уменьшая дозу за один раз на 5-10 мг/кг. Направление коррекции дозы определяется индивидуальной эффективностью лечения и терапевтическими задачами (поддержание или уменьшение содержания железа). Не рекомендуется применение дозы более 30 мг/кг, поскольку опыт применения в более высоких дозах ограничен. Если концентрация ферритина в сыворотке существенно ниже 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения деферазироксом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: часто – головная боль; иногда – головокружение, тревога, нарушения сна.

Со стороны пищеварительной системы: часто – диарея, запор, рвота, тошнота, боли в животе, вздутие живота, диспепсия, повышение активности печеночных трансаминаз; иногда – гастрит, гепатит, желчнокаменная болезнь.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто – повышение концентрации креатинина в сыворотке; часто – протеинурия; независимо от наличия причинно-следственной связи – острая почечная недостаточность (повышение содержания сывороточного креатинина в 2 раза выше ВГН; после прекращения терапии обычно отмечалась нормализация уровня креатинина).

Со стороны органов чувств: иногда – ранняя катаракта, макулопатия, потеря слуха.

Со стороны системы органов дыхания: иногда – боли в гортани и глотке.

Дерматологические реакции: часто – сыпь, зуд; иногда – нарушение пигментации; независимо от наличия причинно-следственной связи – лейкоцитокластический васкулит, крапивница.

Аллергические реакции: независимо от наличия причинно-следственной связи – в большинстве случаев в первые месяцы лечения наблюдались реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и ангионевротический отек).

Прочие: иногда – повышение температуры тела, отеки, чувство усталости. Отмечались случаи развития цитопении (преимущественно у пациентов с исходными нарушениями функции костного мозга), включая нейтропению и тромбоцитопению (причинно-следственная связь не выявлена).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к деферазироксу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинических данных по применению деферазирокса при беременности нет. В *экспериментальных исследованиях* показана некоторая репродуктивная токсичность деферазирокса в дозах, токсичных для материнского организма. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Не рекомендуется применять деферазирокс при беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* было установлено, что деферазирокс быстро и в значительных количествах выделяется с грудным молоком, влияние на потомство не отмечалось.

Неизвестно, выделяется ли деферазирокс с грудным молоком у человека. Не следует применять деферазирокс в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

Деферазирокс применяли только у пациентов с уровнем креатинина в сыворотке в пределах границ возрастной нормы и со значением активности печеночных трансаминаз, превышающем ВГН не более чем в 5 раз.

В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности деферазирокс следует немедленно отменить и начать соответствующую терапию.

Рекомендуется определять уровень креатинина в сыворотке крови дважды до начала лечения и контролировать этот показатель ежемесячно в ходе терапии. Дозу деферазирокса следует корректировать в соответствии с изменением содержания сывороточного креатинина. В случае прогрессивного увеличения содержания сывороточного креатинина с превышением ВГН, терапию деферазироксом следует прервать. Решение о возобновлении лечения принимают исходя из конкретной клинической ситуации.

Учитывая повышенный риск развития осложнений, при применении деферазирокса у пациентов с нарушениями функции почек или получающих препараты, оказывающие отрицательное влияние на функцию почек, рекомендуется определять уровень креатинина в сыворотке крови еженедельно в течение первого месяца терапии, а затем ежемесячно.

В период лечения деферазироксом следует ежемесячно контролировать уровень протеинурии.

Рекомендуется проводить ежемесячный контроль функции печени. При прогрессировании повышения активности печеночных трансаминаз, не связанным с какими-либо другими причинами, терапию деферазироксом следует прервать. Сразу после определения причины биохимических изменений или после нормализации показателей можно рассмотреть вопрос об осторожном возобновлении терапии деферазироксом в более низкой дозе с последующим постепенным ее повышением.

Поскольку у пациентов часто отмечается спонтанное исчезновение кожной сыпи, при развитии кожной сыпи легкой и умеренной степени тяжести лечение деферазироксом можно продолжать без коррекции дозы. При развитии более выраженной сыпи необходимо временно прекратить лечение. После исчезновения сыпи можно начать применение деферазирокса в более низкой дозе с последующим ее повышением.

При развитии диареи и/или рвоты на фоне терапии деферазироксом следует обеспечить адекватную гидратацию.

В период лечения рекомендуется определять остроту слуха и проводить офтальмологическое обследование (включая офтальмоскопию глазного дна) перед началом применения деферазирокса и в ходе дальнейшей терапии препаратом, с регулярными интервалами в 12 мес. В случае развития нарушений слуха или зрения следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы или прекращении лечения.

В период лечения следует контролировать гематологические показатели. В случае развития цитопении неясной этиологии лечение следует временно приостановить. После нормализации гематологических показателей терапию деферазироксом можно возобновить.

Для оценки эффективности терапии деферазироксом рекомендуется определять концентрацию ферритина в сыворотке крови каждый месяц. Если концентрация ферритина в сыворотке постоянно снижается до значения менее 500 мкг/л, следует рассмотреть вопрос о прерывании лечения.

Не применять деферазирокс в комбинации с другими лекарственными средствами, образующими комплексы с ионами железа, поскольку безопасность применения такой комбинации не установлена.

Использование в педиатрии

Применение деферазирокса не сопровождается задержкой роста у детей. Однако в качестве меры предосторожности во время лечения следует регулярно (каждые 12 мес) контролировать массу тела и рост ребенка.

Опыт применения деферазирокса у детей младше 2 лет отсутствует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При возникновении головокружения на фоне лечения пациенты должны соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Деферазирокс не следует применять одновременно с алюминийсодержащими антацидными препаратами.

DESMOPRESSIN (ДЕСМОПРЕССИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог вазопрессина. Оказывает выраженное антидиуретическое действие. По сравнению с вазопрессином в меньшей степени влияет на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов. При несахарном диабете усиливает реабсорбцию воды из дистальных канальцев почек, одновременно повышая относительную осмотическую плотность мочи. Это способствует уменьшению частоты мочеиспускания и устранению повышенной потребности в жидкости.

Десмопрессин активирует фактор VIII свертывания крови и способствует повышению уровня плазматического активатора плазмина. Являясь полипептидом, разрушается пищеварительными ферментами ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Десмопрессин разрушается в ЖКТ. После интраназального применения всасывание составляет 10-20%. C_{max} активного вещества в плазме достигается через 0.5-4 ч. Метаболизируется в тканях. $T_{1/2}$ в начальной фазе – 8 мин, в конечной фазе – 75 мин.

ПОКАЗАНИЯ

Диагностика и лечение несахарного диабета; лечение временной полиурии и полидипсии после операций в области гипофиза (только для интраназального применения); ночное недержание мочи (как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии).

В качестве диагностического средства для определения концентрационной способности почек.

Для в/в введения: гемофилия А средней и легкой степени тяжести, болезнь Виллебранда.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Для интраназального применения у взрослых доза составляет 10-40 мкг/сут в 1 или несколько приемов, у детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет – 5-30 мкг/сут.

Для п/к, в/м или в/в введения доза для взрослых составляет 1-4 мкг/сут, для детей – от 0.4 до 2 мкг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, нарушения сознания, кома.

Со стороны пищеварительной системы: кишечная колика, тошнота, рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: умеренное повышение АД (при применении в высоких дозах), артериальная гипотензия (при быстром в/в введении).

Со стороны дыхательной системы: ринит, отек слизистой оболочки носа.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия.

Со стороны обмена веществ: задержка воды в организме, гипонатриемия, гипоосмоляльность, увеличение массы тела.

Со стороны эндокринной системы: альгодисменорея.

Со стороны органа зрения: нарушения слезоотделения, конъюнктивит.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Врожденная иди психогенная полидипсия, анурия, задержка жидкости различной этиологии, гипоосмоляльность плазмы, сердечная недостаточность и другие состояния, при которых требуется терапия диуретиками, повышенная чувствительность к десмопрессину.

Для в/в введения: нестабильная стенокардия, болезнь Виллебранда типа IIB.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения десмопрессина при беременности и в период лактации не проводилось. При необходимости применения десмопрессина у этой категории пациентов следует взвесить ожидаемую пользу терапии для матери и возможный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При отеке слизистой оболочки носа, выраженном рините возможно нарушение всасывания десмопрессина при интраназальном применении. В таких случаях рекомендуется сублингвальное применение.

Во избежание перегрузки объемом при назначении десмопрессина необходим особый контроль состояния у пациентов следующих групп: дети и подростки, лица пожилого возраста, лица с нарушениями водного и/или электролитного баланса, лица с риском повышения внутричерепного давления. С осторожностью назначают при нарушениях функции почек, сердечно-сосудистых заболеваниях, фиброзе мочевого пузыря.

При применении десмопрессина в качестве диагностического средства, а также при в/в введении повторных доз не следует проводить форсированную гидратацию (внутрь или парентерально), пациент должен принимать столько жидкости, сколько требуется для утоления жажды.

Применение для исследования концентрационной способности почек у детей в возрасте до 1 года следует проводить только в условиях стационара.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Индометацин может повышать интенсивность (но не длительность) действия десмопрессина. Средства, которые обладают способностью увеличивать высвобождение АДГ (в т.ч. трициклические антидепрессанты, хлорпромазин, карбамазепин) могут вызывать аддитивный антидиуретический эффект, что увеличивает риск задержки жидкости.

DEXAMETHASONE (ДЕКСАМЕТАЗОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС. Подавляет функции лейкоцитов и тканевых макрофагов. Ограничивает миграцию лейкоцитов в область воспаления. Нарушает способность макрофагов к фагоцитозу, а также к образованию интерлейкина-1. Способствует стабилизации лизосомальных мембран, снижая тем самым концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров, обусловленную высвобождением гистамина. Подавляет активность фибробластов и образование коллагена. Ингибирует активность фосфолипазы A_2, что приводит к подавлению синтеза простагландинов и лейкотриенов. Подавляет высвобождение ЦОГ (главным образом ЦОГ-2), что также способствует уменьшению выработки простагландинов.

Уменьшает число циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов вследствие их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань; подавляет образование антител.

Дексаметазон подавляет высвобождение гипофизом АКТГ и β-липотропина, но не снижает уровень циркулирующего β-эндорфина. Угнетает секрецию ТТГ и ФСГ.

При непосредственной аппликации на сосуды оказывает вазоконстрикторный эффект.

Дексаметазон обладает выраженным дозозависимым действием на метаболизм углеводов, белков и жиров. Стимулирует глюконеогенез, способствует захвату аминокислот печенью и почками, повышает активность ферментов глюконеогенеза. В печени дексаметазон усиливает депонирование гликогена, стимулируя активность гликогенсинтетазы и синтез глюкозы из продуктов белкового обмена. Повышение содержания глюкозы в крови активизирует выделение инсулина.

Дексаметазон подавляет захват глюкозы жировыми клетками, что приводит к активации липолиза. Однако вследствие увеличения секреции инсулина происходит стимуляция липогенеза, что приводит к накоплению жира.

Оказывает катаболическое действие в лимфоидной и соединительной ткани, мышцах, жировой ткани, коже, костной ткани. Остеопороз и синдром Иценко-Кушинга являются главными факторами, ограничивающими длительную терапию ГКС. В результате катаболического действия возможно подавление роста у детей.

В высоких дозах дексаметазон может повышать возбудимость тканей мозга и способствует понижению порога судорожной готовности. Стимулирует избыточную продукцию хлористоводородной кислоты и пепсина в желудке, что способствует развитию пептической язвы.

При системном применении терапевтическая активность дексаметазона обусловлена противовоспалительным, противоаллергическим, иммунодепрессивным и антипролиферативным действием.

При наружном и местном применении терапевтическая активность дексаметазона обусловлена противовоспалительным, противоаллергическим и антиэкссудативным (благодаря вазоконстрикторному эффекту) действием.

По противовоспалительной активности превышает гидрокортизон в 30 раз, не обладает минералокортикоидной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы – 60-70%. Проникает через гистогематические барьеры. В небольшом количестве выделяется с грудным молоком.

Метаболизируется в печени.

$T_{1/2}$ составляет 2-3 ч. Выводится почками.

При местном применении в офтальмологии всасывается через роговицу с интактным эпителием во влагу передней камеры глаза. При воспалении тканей глаза или повреждении слизистой оболочки и роговицы скорость всасывания дексаметазона достоверно увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: болезнь Аддисона-Бирмера; острый и подострый тиреоидит, гипотиреоз, прогрессирующая офтальмопатия, связанная с тиреотоксикозом; бронхиальная астма; ревматоидный артрит в фазе обострения; НЯК; заболевания соединительной ткани; аутоиммунные гемолитические анемии, тромбоцитопения, аплазия и гипоплазия кроветворения, агранулоцитоз, сывороточная болезнь; острая эритродермия, пемфигус (обычный), острая экзема (в начале лечения); злокачественные опухоли (в качестве паллиативной терапии); врожденный адреногенитальный синдром; отек головного мозга (обычно после предварительного парентерального применения ГКС).

Для парентерального введения: шок различного генеза; отек головного мозга (при опухоли головного мозга, черепно-мозговой травме, нейрохирургическом вмешательстве, кровоизлиянии в мозг, энцефалите, менингите, лучевом поражении); астматический статус; тяжелые аллергические реакции (отек Квинке, бронхоспазм, дерматоз, острая анафилактическая реакция на лекарственные препараты, переливание сыворотки, пирогенные реакции); острые гемолитические анемии, тромбоцитопения, острая лимфобластная лейкемия, агранулоцитоз; тяжелые инфекционные заболевания (в сочетании с антибиотиками); острая недостаточность коры надпочечников; острый круп; заболевания суставов (плечелопаточный периартрит, эпикондилит, стилоидит, бурсит, тендовагинит, компрессионная невропатия, остеохондроз, артриты различной этиологии, остеоартроз).

Для применения в офтальмологической практике: негнойный и аллергический конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит без повреждения эпителия, ирит, иридоциклит, блефароконъюнктивит, блефарит, эписклерит, склерит, воспалительный процесс после травм глаза и оперативных вмешательств, симпатическая офтальмия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Внутрь при тяжелых заболеваниях в начале лечения назначают до 10-15 мг/сут, поддерживающая доза может составлять 2-4.5 мг и более в сут. Суточную дозу делят на 2-3 приема. В небольших дозах принимают 1 раз/сут утром.

При парентеральном применении вводят в/в медленно струйно или капельно (при острых и неотложных состояниях); в/м; возможно также периартикулярное и внутрисуставное введение. В течение суток можно вводить от 4 до 20 мг дексаметазона 3-4 раза. Продолжительность парентерального применения обычно составляет 3-4 дня, затем переходят на поддерживающую терапию пероральной формой. В остром периоде при различных заболеваниях и в начале лечения дексаметазон применяют в более высоких дозах. При достижении эффекта дозу снижают с интервалом в несколько дней до достижения поддерживающей дозы или до прекращения лечения.

При применении в офтальмологии при острых состояниях закапывают в конъюнктивальный мешок по 1-2 кап. каждые 1-2 ч, затем, при уменьшении воспаления, через каждые 4-6 ч. Длительность лечения от 1-2 дней до нескольких недель в зависимости от клинического течения заболевания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: снижение толерантности к глюкозе, стероидный сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга (в т.ч. лунообразное лицо, ожирение гипофизарного типа, гирсутизм, повышение АД, дисменорея, аменорея, миастения, стрии), задержка полового развития у детей.

Со стороны обмена веществ: повышенное выведение ионов кальция, гипокальциемия, повышение массы тела, отрицательный азотистый баланс (повышенный распад белков), повышенное потоотделение, гипернатриемия, гипокалиемия.

Со стороны ЦНС: делирий, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, паранойя, повышение внутричерепного давления, нервозность или беспокойство, бессонница, головокружение, вертиго, псевдоопухоль мозжечка, головная боль, судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, брадикардия (вплоть до остановки сердца); развитие (у предрасположенных пациентов) или усиление выраженности хронической сердечной недостаточности, изменения на ЭКГ, характерные для гипокалиемии, повышение АД, гиперкоагуляция, тромбозы. У больных с острым и подострым инфарктом миокарда – распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы; при интракраниальном введении – носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, панкреатит, стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит, кровотечения и перфорация ЖКТ, повышение или снижение аппетита, метеоризм, икота; редко – повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны органов чувств: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления с возможным повреждением зрительного нерва, склонность к развитию вторичных бактериальных, грибковых или вирусных инфекций глаз, трофические изменения роговицы, экзофтальм.

Со стороны костно-мышечной системы: замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), остеопороз (очень редко – патологические переломы костей, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости), разрыв сухожилий мышц, стероидная миопатия, снижение мышечной массы (атрофия).

Дерматологические реакции: замедленное заживление ран, петехии, экхимозы, истончение кожи, гипер- или гипопигментация, стероидные угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Аллергические реакции: генерализованные (в т.ч. кожная сыпь, зуд кожи, анафилактический шок) и при местном применении.

Эффекты, связанные с иммунодепрессивным действием: развитие или обострение инфекций (появлению этого побочного эффекта способствуют совместно применяемые иммунодепрессанты и вакцинация).

Местные реакции: при парентеральном введении – некроз тканей.

При наружном применении: редко – зуд, гиперемия, жжение, сухость, фолликулит, угревая сыпь, гипопигментация, периоральный дерматит, аллергический дерматит, мацерация кожи, вторичная инфекция, атрофия кожи, стрии, потница. При длительном применении или нанесении на обширные участки кожи возможно развитие системных побочных эффектов, характерных для ГКС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для кратковременного применения по жизненным показаниям – повышенная чувствительность к дексаметазону.

Для внутрисуставного введения и введения непосредственно в очаг поражения: предшествующая артропластика, патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов), внутрисуставной перелом кости, инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе и периартикулярные инфекции (в т.ч. в анамнезе), а также общее инфекционное заболевание, выраженный околосуставной остеопороз, отсутствие признаков воспаления в суставе ("сухой" сустав, например при остеоартрозе без синовита), выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз), нестабильность сустава как исход артрита, асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей.

Для наружного применения: бактериальные, вирусные, грибковые кожные заболевания, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, опухоли кожи, поствакцинальный период, нарушение целостности кожных покровов (язвы, раны), детский возраст (до 2 лет, при зуде в области ануса – до 12 лет), розацеа, вульгарные угри, периоральный дерматит.

Для применения в офтальмологии: бактериальные, вирусные, грибковые заболевания глаз, туберкулезное поражение глаз, нарушение целостности глазного эпителия, острая форма гнойной глазной инфекции при отсутствии специфической терапии, заболевания роговицы, сочетающиеся с дефектами эпителия, трахома, глаукома.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности (особенно в I триместре), а также в период лактации дексаметазон применяют с учетом ожидаемого лечебного эффекта и отрицательного влияния на плод. При длительной терапии при беременности не исключена возможность нарушений роста плода. В случае применения в конце беременности существует опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода, что может потребовать проведения заместительной терапии у новорожденного.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при паразитарных и инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным) – простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый), системный микоз; активный и латентный туберкулез. Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.

С осторожностью следует применять в течение 8 недель до и 2 недель после вакцинации, при лимфадените после прививки БЦЖ, при иммунодефицитных состояниях (в т.ч. СПИД или ВИЧ-инфекция).

С осторожностью следует применять при заболеваниях ЖКТ: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагите, гастрите, острой или латентной пептической язве, недавно созданном анастомозе кишечника, неспецифическом язвенном колите с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулите.

С осторожностью следует применять при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в т.ч. после недавно перенесенного инфаркта миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого разрыв сердечной мышцы), при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гиперлипидемии), при эндокринных заболеваниях – сахарном диабете (в т.ч. нарушении толерантности к углеводам), тиреотоксикозе, гипотиреозе, болезни Иценко-Кушинга, при тяжелой хронической почечной и/или печеночной недостаточности, нефроуролитиазе, при гипоальбуминемии и состояниях, предрасполагающих к ее возникновению, при системном остеопорозе, миастении, остром психозе, ожирении (III-IV степени), при полиомиелите (за исключением формы бульбарного энцефалита), открыто- и закрытоугольной глаукоме.

При необходимости внутрисуставного введения с осторожностью следует применять у пациентов с общим тяжелым состоянием, неэффективности (или кратковременности) действия 2 предыдущих введений (с учетом индивидуальных свойств применявшихся ГКС).

До начала и во время проведения терапии ГКС необходимо контролировать общий анализ крови, уровень гликемии и содержание электролитов в плазме.

При интеркуррентных инфекциях, септических состояниях и туберкулезе, необходимо одновременное проведение антибиотикотерапии.

Вызванная дексаметазоном относительная надпочечниковая недостаточность может сохраняться в течение нескольких месяцев после его отмены. Учитывая это, при стрессовых ситуациях, возникающих в указанный период, гормональную терапию возобновляют с одновременным назначением солей и/или минералокортикоидов.

При применении дексаметазона у пациентов с герпесом роговицы следует иметь в виду возможность ее перфорации. В ходе лечения необходимо контролировать внутриглазное давление и состояние роговицы.

При внезапной отмене дексаметазона, особенно в случае предшествующего применения в высоких дозах, возникает так называемый синдром отмены (не обусловлен гипокортицизмом), проявляющийся анорексией, тошнотой, заторможенностью, генерализованными мышечно-скелетными болями, общей слабостью. После отмены дексаметазона в течение нескольких месяцев может сохраняться относительная недостаточность коры надпочечников. Если в этот период возникают стрессовые ситуации, назначают (по показаниям) на время ГКС, при необходимости в сочетании с минералокортикоидами.

В период лечения требуется контроль АД, водно-электролитного баланса, картины периферической крови и уровня гликемии, а также наблюдение окулиста.

У детей во время длительного лечения необходимо тщательное наблюдение за динамикой роста и развития. Детям, которые в период лечения находились в контакте с больными корью или ветряной оспой, профилактически назначают специфические иммуноглобулины.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антипсихотическими средствами, букарбаном, азатиоприном возникает риск развития катаракты; со средствами, оказывающими антихолинергическое действие – риск развития глаукомы.

При одновременном применении с дексаметазоном снижается эффективность инсулина и пероральных гипогликемических препаратов.

При одновременном применении с гормональными контрацептивами, андрогенами, эстрогенами, анаболическими стероидами возможны гирсутизм, угревая сыпь.

При одновременном применении с диуретиками возможно усиление выведения калия; с НПВС (в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой) – повышается частота возникновения эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ.

При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами возможно ослабление антикоагулянтного эффекта.

При одновременном применении с сердечными гликозидами возможно ухудшение переносимости сердечных гликозидов из-за дефицита калия.

При одновременном применении с аминоглутетимидом возможно уменьшение или угнетение эффектов дексаметазона; с карбамазепином – возможно уменьшение действия дексаметазона; с эфедрином – повышение выведения дексаметазона из организма; с иматинибом – возможно уменьшение концентрации иматиниба в плазме крови вследствие индукции его метаболизма и повышения выведения из организма.

При одновременном применении с итраконазолом усиливаются эффекты дексаметазона; с метотрексатом – возможно усиление гепатотоксичности; с празиквантелом – возможно уменьшение концентрации празиквантела в крови.

При одновременном применении с рифампицином, фенитоином, барбитуратами возможно ослабление эффектов дексаметазона вследствие повышения его выведения из организма.

DIAZEPAM (ДИАЗЕПАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Транквилизатор, производное бензодиазепина. Оказывает анксиолитическое, седативное, противосудорожное, центральное миорелаксирующее действие. Механизм действия связан с усилением тормозного влияния GABA в ЦНС. Миорелаксирующее действие обусловлено также ингибированием спинальных рефлексов. Может вызывать антихолинергический эффект.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание быстрое. C_{max} в плазме отмечается через 90 мин. Связывание с белками плазмы составляет 98%. Проникает через плацентарный барьер, в спинномозговую жидкость, выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени. Выводится почками – 70%.

ПОКАЗАНИЯ

Неврозы, пограничные состояния с явлениями напряжения, беспокойства, тревоги, страха; нарушения сна, двигательное возбуждение различной этиологии в неврологии и психиатрии, абстинентный синдром при хроническом алкоголизме; спастические состояния, связанные с поражением головного или спинного мозга, а также миозиты, бурситы, артриты, сопровождающиеся напряжением скелетных мышц; эпилептический статус; премедикация перед наркозом; в качестве компонента комбинированного наркоза; облегчение родовой деятельности, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, столбняк.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь, вводят в/м, в/в, ректально. Суточная доза варьирует от 500 мкг до 60 мг. Разовая доза, частота и длительность применения устанавливаются индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: сонливость, головокружение, мышечная слабость; редко – спутанность сознания, депрессия, нарушения зрения, диплопия, дизартрия, головная боль, тремор, атаксия; в единичных случаях – парадоксальные реакции: возбуждение, чувство тревоги, нарушения сна, галлюцинации. После в/в введения иногда наблюдается икота. При длительном применении возможно развитие лекарственной зависимости, нарушения памяти.

Со стороны пищеварительной системы: редко – запор, тошнота, сухость во рту, слюнотечение; в единичных случаях – повышение активности трансаминаз и ЩФ в плазме крови, желтуха.

Со стороны эндокринной системы: редко – повышение или снижение либидо.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – недержание мочи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: при парентеральном применении возможно некоторое понижение АД.

Со стороны дыхательной системы: при парентеральном применении в единичных случаях – нарушения дыхания.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая миастения, выраженная хроническая гиперкапния. Указания в анамнезе на алкогольную или лекарственную зависимость (кроме острой абстиненции). Повышенная чувствительность к диазепаму и другим бензодиазепинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не следует применять диазепам в I триместре беременности, за исключением случаев крайней необходимости. Следует иметь в виду, что при применении диазепама при беременности возможно существенное изменение ЧСС плода.

При применении в акушерстве в дозах, рекомендованных для облегчения родов, у новорожденных, чаще у недоношенных, возможны временная мышечная гипотония, гипотермия, нарушение дыхания.

При регулярном приеме в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют у пациентов с сердечной и дыхательной недостаточностью, органическими изменениями головного мозга (в таких случаях рекомендуется избегать парентерального введения диазепама), при закрытоугольной глаукоме и предрасположенности к ней, при миастении.

Требуется особая осторожность при применении диазепама, особенно в начале лечения, у пациентов, длительно получавших антигипертензивные препараты центрального действия, бета-адреноблокаторы, антикоагулянты, сердечные гликозиды.

При отмене терапии дозу следует уменьшать постепенно. При внезапной отмене диазепама после длительного применения возможны беспокойство, возбуждение, тремор, судороги.

Диазепам следует отменить при развитии парадоксальных реакций (острое возбуждение, тревожность, нарушения сна и галлюцинации).

После в/м инъекции диазепама возможно увеличение активности КФК в плазме крови (что следует учитывать при дифференциальной диагностике инфаркта миокарда).

Избегать в/а введения.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Диазепам может вызывать замедление скорости психомоторных реакций, что следует учитывать пациентам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС (в т.ч. с нейролептиками, седативными, снотворными средствами, опиоидными анальгетиками, средствами для наркоза), усиливается угнетающее влияние на ЦНС, на дыхательный центр, выраженная артериальная гипотензия.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами (в т.ч. с амитриптилином) возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС, повышение концентрации антидепрессантов и усиление холинергического действия.

У пациентов, длительно получавших антигипертензивные препараты центрального действия, бета-адреноблокаторы, антикоагулянты, сердечные гликозиды, степень и механизмы лекарственного взаимодействия непредсказуемы.

При одновременном применении с миорелаксантами действие миорелаксантов усиливается, увеличивается риск возникновения апноэ.

При одновременном применении с пероральными контрацептивами возможно усиление эффектов диазепама. Повышается риск развития прорывного кровотечения.

При одновременном применении с бупивакаином возможно повышение концентрации бупивакаина в плазме крови; с диклофенаком – возможно усиление головокружения; с изониазидом – уменьшение выведения диазепама из организма.

Препараты, вызывающие индукцию ферментов печени, в т.ч. противоэпилептические средства (карбамазепин, фенитоин), могут ускорять выведение диазепама.

При одновременном применении с кофеином уменьшается седативное и, возможно, анксиолитическое действие диазепама.

При одновременном применении с клозапином возможны выраженная артериальная гипотензия, угнетение дыхания, потеря сознания; с леводопой – возможно подавление противопаркинсонического действия; с лития карбонатом – описан случай развития коматозного состояния; с метопрололом – возможны снижение остроты зрения, ухудшение психомоторных реакций.

При одновременном применении с парацетамолом возможно уменьшение выведения диазепама и его метаболита (дезметилдиазепама); с рисперидоном – описаны случаи развития ЗНС.

При одновременном применении с рифампицином повышается выведение диазепама вследствие значительного усиления его метаболизма под влиянием рифампицина.

Теофиллин в низких дозах, извращает седативное действие диазепама.

При одновременном применении в редких случаях диазепам подавляет метаболизм и усиливает действие фенитоина. Фенобарбитал и фенитоин могут ускорять метаболизм диазепама.

При одновременном применении флувоксамин повышает концентрацию в плазме крови и побочные эффекты диазепама.

При одновременном применении с циметидином, омепразолом, дисульфирамом возможно увеличение интенсивности и длительности действия диазепама.

При одновременном приеме этанола, этанолсодержащих препаратов усиливается угнетающее влияние на ЦНС (главным образом на дыхательный центр), а также может возникнуть синдром патологического опьянения.

DICLOFENAC (ДИКЛОФЕНАК)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, производное фенилуксусной кислоты. Оказывает выраженное противовоспалительное, анальгезирующее и умеренное жаропонижающее действие. Механизм действия связан с угнетением активности ЦОГ – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, которые играют главную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки. Анальгезирующее действие обусловлено двумя механизмами: периферическим (опосредованно, через подавление синтеза простагландинов) и центральным (за счет ингибирования синтеза простагландинов в центральной и периферической нервной системе).

Ингибирует синтез протеогликана в хрящах.

При ревматических заболеваниях уменьшает боли в суставах в покое и при движении, а также утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений. Уменьшает посттравматические и послеоперационные боли, а также воспалительный отек.

Подавляет агрегацию тромбоцитов. При длительном применении оказывает десенсибилизирующее действие.

При местном применении в офтальмологии уменьшает отек и боль при воспалительных процессах неинфекционной этиологии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи замедляет скорость всасывания, степень абсорбции при этом не меняется. Около 50% активного вещества метаболизируется при "первом прохождении" через печень. При ректальном введении абсорбция происходит медленнее. Время достижения C_{max} в плазме после приема внутрь составляет 2-4 ч в зависимости от применяемой лекарственной формы, после ректального введения – 1 ч, в/м введения – 20 мин. Концентрация активного вещества в плазме находится в линейной зависимости от величины применяемой дозы.

Не кумулирует. Связывание с белками плазмы составляет 99.7% (преимущественно с альбумином). Проникает в синовиальную жидкость, C_{max} достигается на 2-4 ч позже, чем в плазме.

В значительной степени метаболизируется с образованием нескольких метаболитов, среди которых два фармакологически активны, но в меньшей степени, чем диклофенак.

Системный клиренс активного вещества составляет примерно 263 мл/мин. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 1-2 ч, из синовиальной жидкости – 3-6 ч. Приблизительно 60% дозы выводится в виде метаболитов почками, менее 1% экскретируется с мочой в неизмененном виде, остальная часть выводится в виде метаболитов с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Суставной синдром (ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, подагра), дегенеративные и хронические воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, остеоартроз, периартропатии), посттравматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата (растяжения, ушибы). Боли в позвоночнике, невралгии, миалгии, артралгии, болевой синдром и воспаление после операций и травм, болевой синдром при подагре, мигрень, альгодисменорея, болевой синдром при аднексите, проктите, колики (желчная и почечная), болевой синдром при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов.

Для местного применения: ингибирование миоза во время операции по поводу катаракты, профилактика цистоидного макулярного отека, связанного с удалением и имплантацией хрусталика, воспалительные процессы глаза неинфекционной природы, посттравматический воспалительный процесс при проникающих и непроникающих ранениях глазного яблока.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь для взрослых разовая доза составляет 25-50 мг 2-3 раза/сут. Частота приема зависит от применяемой лекарственной формы, тяжести течения заболевания и составляет 1-3 раза/сут, ректально – 1 раз/сут. Для лечения острых состояний или купирования обострения хронического процесса применяют в/м в дозе 75 мг.

Для детей старше 6 лет и подростков суточная доза составляет 2 мг/кг.

Наружно применяют в дозе 2-4 г (в зависимости от площади болезненного участка) на пораженное место 3-4 раза/сут.

При применении в офтальмологии частота и длительность введения определяются индивидуально.

Максимальная суточная доза для взрослых при приеме внутрь составляет 150 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, боли и неприятные ощущения в эпигастральной области, метеоризм, запор, диарея; в отдельных случаях – эрозивно-язвенные поражения, кровотечения и перфорации ЖКТ; редко – нарушение функции печени. При ректальном введении в единичных случаях отмечались воспаление толстой кишки с кровотечением, обострение язвенного колита.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, возбуждение, бессонница, раздражительность, чувство усталости; редко – парестезии, нарушения зрения (расплывчатость, диплопия), шум в ушах, расстройства сна, судороги, раздражительность, тремор, психические нарушения, депрессия.

Со стороны системы кроветворения: редко – анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – нарушение функции почек; у предрасположенных пациентов возможны отеки.

Дерматологические реакции: редко – выпадение волос.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд; при применении в форме глазных капель – зуд, покраснение, фотосенсибилизация.

Местные реакции: в месте в/м введения возможно жжение, в отдельных случаях – образование инфильтрата, абсцесса, некроз жировой ткани; при ректальном введении возможны местное раздражение, появление слизистых выделений с примесью крови, болезненная дефекация; при наружном применении в редких случаях – зуд, покраснение, сыпь, жжение; при местном применении в офтальмологии возможны преходящее чувство жжения и/или временная нечеткость зрения сразу после закапывания.

При длительном наружном применении и/или нанесении на обширные поверхности тела возможны системные побочные эффекты вследствие резорбтивного действия диклофенака.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, "аспириновая триада", нарушения кроветворения неясной этиологии, повышенная чувствительность к диклофенаку и компонентам применяемой лекарственной формы, или другим НПВС.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации возможно в случаях, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода или новорожденного.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют при заболеваниях печени, почек, ЖКТ в анамнезе, диспептических явлениях, бронхиальной астме, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, сразу после серьезных хирургических вмешательств, а также у пациентов пожилого возраста.

При указаниях в анамнезе на аллергические реакции на НПВС и сульфиты диклофенак применяют только в неотложных случаях. В процессе лечения необходим систематический контроль функции печени и почек, картины периферической крови.

Не рекомендуется ректальное применение у пациентов с заболеваниями аноректальной области или аноректальными кровотечениями в анамнезе. Наружно следует применять только на неповрежденных участках кожи.

Необходимо избегать попадания диклофенака в глаза (за исключением глазных капель) или на слизистые оболочки. Пациенты, использующие контактные линзы, должны применять глазные капли не ранее чем через 5 мин после снятия линз.

Не рекомендуется применять у детей в возрасте до 6 лет.

В период лечения лекарственными формами для системного применения не рекомендуется употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения возможно снижение скорости психомоторных реакций. При ухудшении четкости зрения после применения глазных капель не следует управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с диклофенаком антигипертензивных лекарственных средств возможно ослабление их действия.

Имеются единичные сообщения о возникновении судорог у больных, принимавших одновременно НПВС и антибактериальные препараты хинолонового ряда.

При одновременном применении с ГКС повышается риск возникновения побочных эффектов со стороны пищеварительной системы.

При одновременном применении диуретиков возможно уменьшение диуретического эффекта. При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками возможно повышение концентрации калия в крови.

При одновременном применении с другими НПВС возможно повышение риска развития побочных эффектов.

Имеются сообщения о развитии гипогликемии или гипергликемии у больных с сахарным диабетом, применявших диклофенак одновременно с гипогликемическими препаратами.

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой возможно уменьшение концентрации диклофенака в плазме крови.

Хотя в клинических исследованиях не установлено влияния диклофенака на действие антикоагулянтов, описаны отдельные случаи возникновения кровотечений при одновременном применении диклофенака и варфарина.

При одновременном применении возможно повышение концентрации дигоксина, лития и фенитоина в плазме крови.

Всасывание диклофенака из ЖКТ уменьшается при одновременном применении с колестирамином, в меньшей степени – с колестиполом.

При одновременном применении возможно повышение концентрации метотрексата в плазме крови и усиление его токсичности.

При одновременном применении диклофенак может не оказывать влияния на биодоступность морфина, однако концентрация активного метаболита морфина может оставаться повышенной в присутствии диклофенака, что увеличивает риск развития побочных эффектов метаболита морфина, в т.ч. угнетения дыхания.

При одновременном применении с пентазоцином описан случай развития большого судорожного припадка; с рифампицином – возможно уменьшение концентрации диклофенака в плазме крови; с цефтриаксоном – повышается экскреция цефтриаксона с желчью; с циклоспорином – возможно повышение нефротоксичности циклоспорина.

DIGITOXIN (ДИГИТОКСИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Низкополярный (липофильный) сердечный гликозид. Оказывает положительное инотропное действие, которое связано с ингибирующим влиянием на Na^+-K^+-АТФ-азу мембраны кардиомиоцитов, что приводит к увеличению внутриклеточного содержания ионов натрия и снижению – ионов калия. Вследствие этого происходит повышение внутриклеточного содержания кальция, ответственного за сократимость кардиомиоцитов, что приводит к увеличению силы сокращений миокарда. Улучшает работу сердца, при этом удлиняет диастолу. Систола становится более короткой и энергетически экономичной. В результате увеличения сократимости миокарда увеличиваются ударный объем и минутный объем. Уменьшаются конечно-систолический объем и конечно-диастолический объем сердца, что наряду с повышением тонуса миокарда приводит к уменьшению его размеров и, таким образом, снижению потребности миокарда в кислороде. Уменьшает чрезмерную симпатическую активность путем повышения чувствительности кардиопульмональных барорецепторов.

Оказывает отрицательное хронотропное действие. Уменьшение ЧСС в значительной степени связано с кардио-кардиальным рефлексом, происходит в результате прямого и опосредованного действия на регуляцию сердечного ритма. Прямое действие заключается в снижении автоматизма синусового узла. Большое значение в формировании отрицательного хронотропного действия имеет изменение рефлекторной регуляции сердечного ритма: у больных с мерцательной тахиаритмией происходит блокада проведения наиболее слабых импульсов; повышение тонуса n.vagus в результате рефлекса с рецепторов дуги аорты и каротидного синуса при повышении минутного объема крови; снижение давления в устье полых вен и правом предсердии (как следствие увеличения сократимости миокарда левого желудочка, более полного его опорожнения, снижения давления в легочной артерии и гемодинамической разгрузки правых отделов сердца), устранение рефлекса Бейнбриджа и рефлекторной активации симпатоадреналовой системы (в ответ на увеличение минутного объема крови).

Уменьшает скорость проведения возбуждения через AV-узел и удлиняет эффективный рефрактерный период, благодаря увеличению активности блуждающего нерва или путем прямого действия на AV-узел, или за счет симпатолитического эффекта. В средних дозах не влияет на скорость проведения и рефрактерность проводящей системы Гиса-Пуркинье.

При применении в субтоксических и токсических дозах проявляется положительный батмотропный эффект (повышение возбудимости).

Оказывает прямое вазоконстрикторное действие, которое наиболее четко проявляется в случае, если не реализуется положительное инотропное действие. В то же время косвенный вазодилатирующий эффект (в ответ на повышение минутного объема крови и снижение излишней симпатической стимуляции сосудистого тонуса), как правило, превалирует над прямым вазоконстрикторным действием, в результате чего снижается ОПСС.

Повышает вентиляцию легких в ответ на вызываемую гипоксией стимуляцию хеморецепторов. Способствует нормализации функции почек и повышению диуреза.

Обладает выраженной способностью к кумуляции (материальной). В высоких дозах повышает автоматизм синусного узла, что приводит к образованию эктопических очагов возбуждения и развитию аритмии.

По сравнению с другими сердечными гликозидами кардиотропное действие дигитоксина развивается медленнее, при этом длительность эффекта (вследствие замедленной элиминации) наибольшая.

При местном применении в офтальмологической практике повышает тонус цилиарной мышцы, улучшает ее сократимость. Полагают, что механизм действия связан с угнетением Na^+-K^+-насоса. При применении в высоких дозах снижает внутриглазное давление.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Дигитоксин абсорбируется на 90-100%, C_{max} достигается в течение 8-14 ч. Связывание с белками плазмы составляет 90-97%. Биодоступность – 90-100%. Терапевтическая концентрация в сыворотке крови – 13-25 нг/мл.

Метаболизируется в печени. Способность накапливаться в тканях (кумулировать) объясняет отсутствие корреляции в начале лечения между выраженностью фармакодинамического эффекта и концентрацией его в плазме. Попадая с желчью в кишечник, вновь подвергается почти полной абсорбции, а поступая в просвет нефрона путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в неизмененном виде, он реабсорбируется и поступает снова в печень. Кишечно-печеночная рециркуляция продолжается до полного превращения свободного дигитоксина в метаболиты, которые выводятся почками.

$T_{1/2}$ составляет 168-192 ч. Ежедневно выводится 14% от общего содержания в организме. Выведение и метаболизм практически не зависят от функционального состояния печени и почек.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: хроническая сердечная недостаточность с тахисистолической формой мерцания предсердий; умеренная и тяжелая формы сердечной недостаточности, особенно с низким сердечным выбросом при нормальном синусовом ритме и наличии ритма галопа, при дилатации желудочков; для снижения ЧСС при пароксизме синусовой тахикардии, вызванной острой сердечной недостаточностью; пароксизмальные наджелудочковые аритмии (мерцательная аритмия, трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия).

Для местного применения (в офтальмологии): астенопия (после исключения ошибок в подборе очков и органического поражения глаз), начинающаяся пресбиопия, усталость глаз при нарушении кровообращения, повышенная зрительная нагрузка, боли в глазах во время приступа мигрени.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и схемы лечения. При быстрой дигитализации начальная доза 600 мкг 2 раза/сут; поддерживающая доза в среднем 150 мкг/сут.

При медленной дигитализации – по 200 мкг 2 раза/сут; поддерживающая доза в среднем 300 мкг/сут.

Для пациентов пожилого возраста дозы следует уменьшить в 2 раза.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, AV-блокада, нарушения сердечного ритма.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны ЦНС: головная боль, усталость, головокружение; в единичных случаях – спутанность сознания, депрессия, нарушение сна, эйфория, делириозное состояние, синкопальное состояние.

Со стороны органа зрения: редко – ксантопсия, мелькание "мушек" перед глазами, снижение остроты зрения, скотомы, макро- и микропсия.

Со стороны свертывающей системы крови: в единичных случаях – тромбоз мезентериальных сосудов.

Со стороны репродуктивной системы: при длительном применении возможно развитие гинекомастии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютные: гликозидная интоксикация, нарушение функции печени (для приема внутрь), повышенная чувствительность к дигитоксину.

Относительные (для приема внутрь): выраженная брадикардия, AV-блокада I и II степени, изолированный митральный стеноз, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, синдром WPW, тампонада сердца, экстрасистолия, желудочковая тахикардия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при вероятности нестабильного проведения по AV-узлу, указании в анамнезе на приступы Морганьи-Адамса-Стокса, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, при наличии артериовенозного шунта, гипоксии, хронической сердечной недостаточности с нарушением диастолической функции, при выраженной дилатации полостей сердца, при легочном сердце, электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипернатриемия), гипотиреозе, алкалозе, миокардите, у пациентов пожилого возраста, печеночной недостаточности, при ожирении.

Вероятность возникновения гликозидной интоксикации повышается при гипокалиемии, гипомагниемии, гиперкальциемии, гипернатриемии, гипотиреозе, выраженной дилатации полостей сердца, легочном сердце, миокардите, у пациентов пожилого возраста.

Дигитоксин можно применять при почечной недостаточности.

Во время применения дигитоксина следует регулярно проводить контроль ЭКГ, определение концентрации электролитов (калия, кальция, магния) в сыворотке крови.

При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии применение дигитоксина (как и других сердечных гликозидов) приводит к нарастанию выраженности обструкции.

При выраженном митральном стенозе и нормо- или брадикардии хроническая сердечная недостаточность развивается вследствие снижения диастолического наполнения левого желудочка. Дигитоксин, повышая сократимость миокарда правого желудочка, вызывает дальнейшее повышение давления в системе легочной артерии, что может спровоцировать отек легких или усугубить левожелудочковую недостаточность. У пациентов с митральным стенозом сердечные гликозиды применяют в случае присоединения правожелудочковой недостаточности либо при наличии мерцательной тахиаритмии.

У пациентов с AV-блокадой II степени применение сердечных гликозидов может ее усугубить и привести к развитию приступа Морганьи-Адамса-Стокса. Применение сердечных гликозидов при AV-блокаде I степени требует частого контроля ЭКГ, а в ряде случаев – фармакологической профилактики средствами, улучшающими AV-проводимость.

Дигитоксин при синдроме WPW, снижая AV-проводимость, способствует проведению импульсов через добавочные пути проведения в обход AV-узла и тем самым провоцирует развитие пароксизмальной тахикардии.

При местном применении дигитоксина в офтальмологической практике не следует носить контактные линзы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Полагают, что алюминий- и магнийсодержащие антациды вызывают небольшое уменьшение абсорбции дигитоксина.

ГКС вызывают повышение выведения калия и натрия из организма, задержку воды, что приводит к возрастанию риска развития токсического действия препаратов дигиталиса при одновременном применении.

При одновременном применении дигитоксина с азитромицином возможно значительное повышение концентрации дигитоксина и риска развития гликозидной интоксикации.

При одновременном применении с аминоглутетимидом значительно уменьшается клиренс дигитоксина и риск развития гликозидной интоксикации.

При одновременном применении с амиодароном значительно увеличивается концентрация дигоксина в плазме крови за счет снижения его клиренса и, вследствие этого, развитие гликозидной интоксикации.

При одновременном применении с амфотерицином В усиливается выведения калия из организма и возникает риск развития тяжелой гликозидной интоксикации.

При одновременном применении с барбитуратами (в т.ч. с фенобарбиталом) возможно снижение концентрации дигитоксина в плазме крови вследствие индукции микросомальных ферментов печени под влиянием фенобарбитала, что приводит к ускорению метаболизма дигитоксина и его превращения в дигоксин. Полагают, что другие барбитураты будут оказывать подобное действие.

При одновременном применении с верапамилом, дилтиаземом описаны случаи повышения концентрации дигитоксина в плазме крови.

При одновременном применении с дизопирамидом описан случай развития тяжелой аритмии.

При одновременном применении с карбеноксолоном повышается АД, происходит задержка жидкости в организме, уменьшается концентрация калия в сыворотке.

При приеме с интервалом 1.5 ч колестирамин не оказывает существенного влияния на концентрацию дигитоксина в плазме крови. Уменьшение концентрации дигитоксина в плазме крови возможно при длительном совместном применении с колестирамином.

При одновременном применении с рифампицином, фенилбутазоном, фенитоином уменьшается концентрация дигитоксина в плазме крови вследствие повышения скорости метаболизма дигитоксина в печени под влиянием рифампицина, фенилбутазона, фенитоина, которые являются сильными индукторами микросомальных ферментов печени.

При одновременном применении со спиронолактоном возможно как усиление, так и уменьшение эффектов дигитоксина.

При одновременном применении с хинидином повышается концентрация дигитоксина в плазме крови вследствие уменьшения его внепочечного клиренса под влиянием хинидина.

DIGOXIN (ДИГОКСИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Сердечный гликозид, содержится в наперстянке шерстистой. Оказывает положительное инотропное действие, которое связано с ингибирующим влиянием на Na^+-K^+-АТФ-азу мембраны кардиомиоцитов, что приводит к увеличению внутриклеточного содержания ионов натрия и снижению – ионов калия. Вследствие этого происходит повышение внутриклеточного содержания кальция, ответственного за сократимость кардиомиоцитов, что приводит к увеличению силы сокращений миокарда. Улучшает работу сердца, при этом удлиняет диастолу. Систола становится более короткой и энергетически экономичной. В результате увеличения сократимости миокарда увеличиваются ударный объем и минутный объем. Уменьшаются конечно-систолический объем и конечно-диастолический объем сердца, что наряду с повышением тонуса миокарда приводит к уменьшению его размеров и, таким образом, снижению потребности миокарда в кислороде. Уменьшает чрезмерную симпатическую активность путем повышения чувствительности кардиопульмональных барорецепторов.

Оказывает отрицательное хронотропное действие. Урежение ЧСС в значительной степени связано с кардио-кардиальным рефлексом и происходит в результате прямого и опосредованного действия на регуляцию сердечного ритма. Прямое действие заключается в снижении автоматизма синусового узла. Большое значение в формировании отрицательного хронотропного действия имеет изменение рефлекторной регуляции сердечного ритма: у больных с мерцательной тахиаритмией происходит блокада проведения наиболее слабых импульсов; повышение тонуса n.vagus в результате рефлекса с рецепторов дуги аорты и каротидного синуса при повышении минутного объема крови; снижение давления в устье полых вен и правом предсердии (как следствие увеличения сократимости миокарда левого желудочка, более полного его опорожнения, снижения давления в легочной артерии и гемодинамической разгрузки правых отделов сердца), устранение рефлекса Бейнбриджа и рефлекторной активации симпатоадреналовой системы (в ответ на увеличение минутного объема крови).

Уменьшает скорость проведения возбуждения через AV-узел и удлиняет эффективный рефрактерный период, благодаря увеличению активности блуждающего нерва или путем прямого действия на AV-узел, или за счет симпатолитического эффекта. В средних дозах не влияет на скорость проведения и рефрактерность проводящей системы Гиса-Пуркинье.

Оказывает прямое вазоконстрикторное действие, которое наиболее четко проявляется в случае, если не реализуется положительное инотропное действие. В то же время косвенный вазодилатирующий эффект (в ответ на повышение минутного объема крови и снижение излишней симпатической стимуляции сосудистого тонуса), как правило, превалирует над прямым вазоконстрикторным действием, в результате чего снижается ОПСС.

Повышает вентиляцию легких в ответ на вызываемую гипоксией стимуляцию хеморецепторов. Способствует нормализации функции почек и повышению диуреза.

Обладает выраженной способностью к кумуляции (материальной).

В высоких дозах повышает автоматизм синусового узла, что приводит к образованию эктопических очагов возбуждения и развитию аритмии.

В субтоксических или токсических дозах отмечается положительное батмотропное действие, проявляющееся в развитии различных (в т.ч. и опасных для жизни нарушений сердечного ритма) из-за электрической нестабильности кардиомиоцитов, в которых, вследствие блокады Na^+-K^+-насоса, снижается концентрация внутриклеточного K^+ и повышается концентрация внутриклеточного Na^+ и происходит сближение потенциала покоя с пороговым.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. При приеме после еды уменьшается скорость всасывания, степень всасывания не меняется. Быстро распределяется в тканях. Концентрация дигоксина в миокарде значительно выше, чем в плазме. $T_{1/2}$ составляет 34-51 ч. В течение 24 ч около 27% дигоксина выделяется с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Хроническая сердечная недостаточность при декомпенсированных клапанных пороках сердца, атеросклеротическом кардиосклерозе, перегрузке миокарда при артериальной гипертензии, особенно при наличии постоянной формы тахисистолической мерцательной аритмии или трепетания предсердий. Пароксизмальные наджелудочковые аритмии (мерцательная аритмия, трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. При умеренно быстрой дигитализации применяют внутрь в дозе до 1 мг/сут в 2 приема. В/в – 750 мкг/сут в 3 введения. Затем переводят пациента на поддерживающую терапию: внутрь – 250-500 мкг/сут, в/в – 125-250 мкг. При медленной дигитализации лечение сразу начинают с поддерживающей дозы – до 500 мкг/сут в 1-2 приема. При пароксизмальных наджелудочковых аритмиях вводят в/в струйно или капельно 0.25-1 мг.

Для детей насыщающая доза составляет 50-80 мкг/кг. Эту дозу вводят в течение 3-5 дней при умеренно быстрой дигитализации или в течение 6-7 дней при медленной дигитализации. Поддерживающая доза для детей – 10-25 мкг/кг/сут.

При нарушении выделительной функции почек необходимо уменьшить дозу: при КК 50-80 мл/мин средняя поддерживающая доза составляет 1/2 от средней поддерживающей дозы для лиц с нормальной функцией почек; при КК менее 10 мл/мин – 1/4 от средней дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, AV-блокада, нарушения сердечного ритма; в единичных случаях – тромбоз мезентериальных сосудов.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, чувство усталости, головокружение; редко – ксантопсия, мелькание "мушек" перед глазами, снижение остроты зрения, скотомы, макро- и микропсия; в единичных случаях – спутанность сознания, депрессия, нарушения сна, эйфория, делириозное состояние, синкопальное состояние.

Со стороны эндокринной системы: при длительном применении возможно развитие гинекомастии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютные: гликозидная интоксикация, синдром WPW, AV-блокада II степени, перемежающаяся полная блокада, повышенная чувствительность к дигоксину.

Относительные: выраженная брадикардия, AV-блокада I степени, изолированный митральный стеноз, гипертрофический субаортальный стеноз, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тампонада сердца, экстрасистолия, желудочковая тахикардия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Дигоксин проникает через плацентарный барьер. Применение дигоксина при беременности возможно только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Выделяется с грудным молоком в незначительных количествах. При необходимости применения у матери в период лактации необходим контроль ЧСС у ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при вероятности нестабильного проведения по AV-узлу, указании в анамнезе на приступы Морганьи-Адамса-Стокса, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, при наличии артериовенозного шунта, гипоксии, сердечной недостаточности с нарушением диастолической функции, при выраженной дилатации полостей сердца, при легочном сердце, электролитных нарушениях (гипокалиемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипернатриемия), гипотиреозе, алкалозе, миокардите, у пациентов пожилого возраста, почечной/печеночной недостаточности, при ожирении.

Вероятность возникновения гликозидной интоксикации повышается при гипокалиемии, гипомагниемии, гиперкальциемии, гипернатриемии, гипотиреозе, выраженной дилатации полостей сердца, легочном сердце, миокардите, у пациентов пожилого возраста.

Во время применения дигоксина следует регулярно проводить контроль ЭКГ, определение концентрации электролитов (калия, кальция, магния) в сыворотке крови.

При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии применение дигоксина (как и других сердечных гликозидов) приводит к нарастанию выраженности обструкции.

При выраженном митральном стенозе и нормо- или брадикардии хроническая сердечная недостаточность развивается вследствие снижения диастолического наполнения левого желудочка. Дигоксин, увеличивая сократимость миокарда правого желудочка, вызывает дальнейшее повышение давления в системе легочной артерии, что может спровоцировать отек легких или усугубить левожелудочковую недостаточность. У пациентов с митральным стенозом сердечные гликозиды применяют в случае присоединения правожелудочковой недостаточности либо при наличии мерцательной тахиаритмии.

У пациентов с AV-блокадой II степени применение сердечных гликозидов может ее усугубить и привести к развитию приступа Морганьи-Адамса-Стокса. Применение сердечных гликозидов при AV-блокаде I степени требует частого контроля ЭКГ, а в ряде случаев – фармакологической профилактики средствами, улучшающими AV-проводимость. Дигоксин при синдроме WPW, снижая AV-проводимость, способствует проведению импульсов через добавочные пути проведения в обход AV-узла и тем самым провоцирует развитие пароксизмальной тахикардии.

В период лечения следует исключить использование контактных линз.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Полагают, что алюминий- и магнийсодержащие антациды вызывают небольшое уменьшение абсорбции дигоксина.

При одновременном применении с антибиотиками группы аминогликозидов (в т.ч. с неомицином, канамицином, паромомицином) уменьшается концентрация дигоксина в плазме крови, по-видимому, вследствие нарушения его абсорбции из ЖКТ.

При одновременном применении дигоксина с антибиотиками группы макролидов (азитромицином, кларитромицином, эритромицином или рокситромицином) возможно значительное повышение концентрации дигоксина в плазме крови и повышение риска развития гликозидной интоксикации.

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможны нарушения памяти и внимания у пациентов пожилого возраста.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами существует риск развития аддитивной брадикардии. Имеются сообщения о повышении биодоступности дигоксина под влиянием талинолола и карведилола.

ГКС вызывают повышение выведения калия и натрия из организма, задержку воды, что приводит к возрастанию риска развития гликозидной интоксикации при одновременном применении с дигоксином.

При одновременном применении с диуретиками, инсулином, препаратами кальция, симпатомиметиками усиливается риск развития гликозидной интоксикации.

При одновременном применении с тиазидными и "петлевыми" диуретиками имеется некоторый риск развития гликозидной интоксикации.

Полагают, что вследствие повреждения эпителия кишечника под влиянием цитотоксических средств возможно ухудшение абсорбции дигоксина из ЖКТ.

При одновременном применении с алкалоидами раувольфии (в т.ч. с резерпином) имеется риск развития выраженной брадикардии, нарушений сердечного ритма (особенно фибрилляции предсердий).

При одновременном применении амилорид вызывает небольшое повышение концентрации дигоксина в плазме крови, что в большей степени может проявляться у пациентов с нарушениями функции почек. Под влиянием амилорида возможно некоторое уменьшение положительного инотропного действия дигоксина (клиническое значение не установлено).

При одновременном применении с амиодароном значительно увеличивается концентрация дигоксина в плазме крови за счет снижения его клиренса и вследствие этого развивается гликозидная интоксикация.

При одновременном применении с амфотерицином В усиливается выведения калия из организма и возрастает риск развития тяжелой гликозидной интоксикации.

При одновременном применении с аторвастатином незначительно повышается концентрация дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой, диклофенаком, индометацином, ибупрофеном, лорноксикамом возможно повышение концентрации дигоксина в плазме крови, что может быть обусловлено некоторым нарушением функции почек под влиянием НПВС.

При одновременном применении с верапамилом повышается концентрация дигоксина в плазме крови, риск развития гликозидной интоксикации, описаны случаи летального исхода.

При одновременном применении с гидроксихлорохином повышается концентрация дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с дилтиаземом возможно повышение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с экстрактом зверобоя уменьшается концентрация дигоксина в плазме крови на 1/3-1/4.

При одновременном применении с итраконазолом возможно развитие гликозидной интоксикации, что связано с повышением концентрации дигоксина в плазме крови, по-видимому, вследствие уменьшения его клиренса; предполагается также, что итраконазол ингибирует активность Р-гликопротеина, при участии которого осуществляется транспорт дигоксина из клеток почечных канальцев в мочу. Итраконазол может уменьшать положительное инотропное действие дигоксина.

При одновременном применении карбеноксолона повышается АД, происходит задержка жидкости в организме, уменьшается концентрация калия в сыворотке.

При приеме с интервалом 1.5 ч колестирамин не оказывает существенного влияния на концентрацию дигоксина в плазме крови. Уменьшение концентрации дигоксина в плазме крови возможно при длительном совместном применении с колестирамином.

При одновременном применении с лития карбонатом возможно небольшое кратковременное снижение эффективности лития карбоната. Описан случай развития тяжелой брадикардии.

При одновременном применении с метилдопой описаны случаи развития брадикардии у пациентов пожилого возраста.

При одновременном применении с метоклопрамидом возможно уменьшение концентрации дигоксина в плазме крови.

Полагают, что при одновременном применении с морацизином возможно значительное увеличение интервала QT, что может привести к AV-блокаде.

При одновременном применении с нефазодоном возможно небольшое повышение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с нифедипином возможно некоторое повышение концентрации дигоксина в плазме крови. Риск развития нежелательных эффектов, по-видимому, возрастает у пациентов с почечной недостаточностью или в случае предшествующей передозировки дигоксина.

Полагают, что при одновременном применении с омепразолом возможно небольшое повышение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с пенициллламином уменьшается концентрация дигоксина.

При одновременном применении с празозином быстро и заметно повышается концентрация дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с пропафеноном значительно повышается концентрация дигоксина в плазме крови и риск развития гликозидной интоксикации.

При одновременном применении с рабепразолом возможно уменьшение концентрации дигоксина в плазме крови.

Имеются сообщения об уменьшении концентрации дигоксина в плазме крови при одновременном применении с рифампицином.

При одновременном применении с сальбутамолом незначительно уменьшается концентрация дигоксина в плазме крови.

Одновременный прием бета-адреномиметиков может вызывать гипокалиемию, что повышает риск развития гликозидной интоксикации.

При одновременном применении спиронолактон ингибирует экскрецию дигоксина почками и, вероятно, уменьшает его объем распределения. Это может вызывать повышение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении суксаметония хлорида, панкурония хлорида возможно развитие тяжелых нарушений сердечного ритма.

При одновременном применении с сульфасалазином возможно уменьшение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с телмисартаном возможно повышение концентрации телмисартана в плазме крови.

При одновременном применении с топираматом возможно небольшое уменьшение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с триметопримом, ко-тримоксазолом возможно некоторое повышение концентрации дигоксина в плазме крови, особенно у пациентов пожилого возраста.

При одновременном применении с фенитоином уменьшается концентрация дигоксина в плазме крови. Имеется сообщение о развитии брадикардии и остановке сердца при в/в введении фенитоина у пациента с нарушениями сердечного ритма, обусловленными гликозидной интоксикацией.

При одновременном применении с флекаинидом возможно умеренное повышение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с флуоксетином имеется сообщение о повышении концентрации дигоксина в плазме крови у пациентов с сердечной недостаточностью.

При одновременном применении с циклоспорином возможно повышение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с циметидином возможно как повышение, так и уменьшение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с хинидином повышается концентрация дигоксина в плазме крови в 2 раза и возрастает риск развития гликозидной интоксикации. Это обусловлено тем, что хинидин уменьшает почечный и внепочечный клиренс дигоксина, вытесняет дигоксин из мест связывания с белками плазмы, значительно изменяет его объем распределения. Полагают, что небольшую роль играет изменение скорости и степени абсорбции дигоксина из кишечника.

Дигоксин может вызвать некоторое уменьшение почечного клиренса хинидина.

При одновременном применении с хинином возможно значительное повышение концентрации дигоксина в плазме крови, по-видимому, вследствие изменений метаболизма дигоксина или его экскреции с желчью.

DIHYDRALAZINE (ДИГИДРАЛАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический вазодилататор миотропного действия.

Дигидралазин снижает тонус гладкой мускулатуры артериальных сосудов (преимущественно артериол) и уменьшает ОПСС. Механизм этого действия на клеточном уровне остается неясным. Сосудистое сопротивление в большей степени снижается в сосудах сердца, головного мозга, почек и других внутренних органов и в меньшей степени – в сосудах кожи и скелетных мышц. Если снижение АД не носит чрезмерно выраженного характера, кровоток в расширенном кровеносном русле в целом усиливается. Преимущественное расширение артериол, а не венул, уменьшает выраженность ортостатической гипотензии и способствует повышению сердечного выброса.

Расширение сосудов, приводящее к снижению АД (в большей степени диастолического, чем систолического), сопровождается рефлекторным увеличением ЧСС, ударного объема и сердечного выброса.

Применение дигидралазина может привести к задержке натрия и воды в организме и, следовательно, к развитию отеков и снижению диуреза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь в форме дигидралазина сульфата быстро абсорбируется из ЖКТ.

В плазме находится преимущественно в форме неизмененного дигидралазина и гидразоновых веществ, образующихся в результате метаболизма основного вещества. Дигидралализин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в значительной степени путем окисления, образования гидразонов и ацетилирования. Способность пациента к реакциям ацетилирования не оказывает существенного влияния на фармакокинетику дигидралазина.

$T_{1/2}$ неизмененного дигидралазина составляет в среднем 4 ч. Общий клиренс составляет в среднем 1450 мл/мин. После приема внутрь около 46% принятой дозы выводятся в течение 24 ч, преимущественно в виде метаболитов, в основном с калом. Около 0.5% принятой дозы обнаруживается в моче в виде неизмененного вещества.

У больных с нарушениями функции почек и/или печени может наблюдаться кумуляция дигидралазина.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь начальная доза составляет 12.5 мг. *Максимальная суточная доза* составляет 200 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, боли в области сердца.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны органа зрения: слезотечение.

Дерматологические реакции: гиперемия кожных покровов лица; в отдельных случаях – волчаночноподобный синдром.

Прочие: усиление потоотделения, отеки различной локализации, повышение температуры тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Системная красная волчанка, периферическая невропатия, резко выраженные атеросклеротические изменения сосудов, беременность, лактация, повышенная чувствительность к дигидралазину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Дигидралазин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, возможно только после окончания периода стабилизации.

Пациентам с нарушениями функции печени требуется систематический контроль состояния функции печени.

В настоящее время имеется незначительное количество сообщений о случаях возникновения волчаночноподобного синдрома, связанного с приемом дигидралазина. Легкие формы этого синдрома проявляются артралгиями, иногда сопровождающимися лихорадкой и кожными высыпаниями; при отмене препарата эти симптомы проходят самостоятельно. В более тяжелых случаях клиническая картина сходна с проявлениями системной красной волчанки; полное исчезновение симптомов может быть достигнуто только при длительном лечении ГКС. Частота возникновения этого синдрома находится в прямой зависимости от величины дозы дигидралазина и длительности лечения.

В период лечения целесообразно определять антинуклеарный фактор в плазме крови каждые 6 мес. В случае обнаружения антинуклеарного фактора следует систематически определять его титры. Если развиваются клинические проявления волчаночноподобного синдрома, лечение следует немедленно прекратить.

В ходе хирургического вмешательства у больных, получающих дигидралазин, возможно падение АД. Вызываемое дигидралазином усиление работы миокарда может привести к возникновению приступов стенокардии и изменений на ЭКГ, свидетельствующих об ишемии миокарда. В некоторых случаях нельзя исключить связь развития инфаркта миокарда с приемом дигидралазина. Поэтому следует с осторожностью применять дигидралазин у пациентов с подозрением на ИБС.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с диклофенаком возможно уменьшение эффективности дигидралазина.

DIHYDROERGOTAMINE (ДИГИДРОЭРГОТАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Альфа$_1$- и альфа$_2$-адреноблокатор, обладает сродством (выраженным в средней или высокой степени) к различным подтипам серотониновых рецепторов. Является выраженным агонистом серотониновых 5-HT$_{1D}$-рецепторов (этим обусловлено подавление функции нейронов, связанной с серотонином) и тем самым оказывает влияние на сократительные элементы краниальных сосудов и/или предотвращает нейрогенное воспаление и связанную с этим стимуляцию ноцицепторов.

Дигидроэрготамин по сравнению с эрготамином оказывает более сильное альфа-адреноблокирующее действие и менее выраженное системное сосудосуживающее действие, обусловленное влиянием на серотониновые 5-HT$_2$-рецепторы.

При острых приступах мигрени умеренной и средней степени тяжести уменьшает головную боль и такие симптомы, сопровождающие мигрень, как фонофобию и/или фотофобию.

ПОКАЗАНИЯ

Мигрень, вазомоторные головные боли, нарушения вегетативной регуляции с преобладанием тонуса адренергической системы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны парестезии в пальцах кистей и стоп, кардиалгия, спазм сосудов (особенно нижних конечностей).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ИБС, инфаркт миокарда, выраженный атеросклероз, органические поражения сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, сепсис, облитерирующие заболевания сосудов, сепсис, выраженные нарушения функции печени и почек, беременность, лактация, повышенная чувствительность к производным эрготамина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов в возрасте до 16 лет и старше 65 лет.

В случае возникновения признаков спазма сосудов дигидроэрготамин следует отменить и назначить периферические вазодилататоры.

Если для лечения мигрени требуется дополнительное лечение, то следует применения дигидроэрготамина парентерально, а также препаратов, содержащих эрготамин или суматриптан.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременный прием олеандомицина, эритромицина, доксициклина, тетрациклина, допамина, нитроглицерина, сосудорасширяющих средств, альфа-адреноблокаторов, бета-адреномиметиков может усилить, а прием альфа-адреномиметиков, вазопрессина может ослабить действие дигидроэрготамина.

Совместное применение дигидроэрготамина с резерпином приводит к взаимному потенцированию их эффектов.

DILTIAZEM (ДИЛТИАЗЕМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный блокатор кальциевых каналов III класса, производное бензотиазепина. Оказывает антиангинальное, гипотензивное и антиаритмическое действие. Уменьшает сократимость миокарда, замедляет AV-проводимость, уменьшает ЧСС, снижает потребность миокарда в кислороде, расширяет коронарные артерии, увеличивает коронарный кровоток. Снижает тонус гладкой мускулатуры периферических артерий и ОПСС.

Снижает внутриклеточное содержание ионов кальция в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, снижает ЧСС, может оказывать незначительный отрицательный инотропный эффект, увеличивает коронарный, мозговой и почечный кровоток. В концентрациях, при которых отсутствует отрицательный инотропный эффект, вызывает релаксацию гладкой мускулатуры коронарных сосудов и дилатацию как крупных, так и мелких артерий.

Антиангинальный эффект обусловлен улучшением кровоснабжения миокарда и снижением его потребности в кислороде в результате снижения ОПСС, системного АД (постнагрузки), снижения тонуса миокарда и увеличения времени диастолического расслабления левого желудочка.

Антиаритмическое действие обусловлено подавлением транспорта ионов кальция в тканях сердца, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода и замедлению проведения в AV-узле (у больных с СССУ, людей пожилого возраста, у которых блокада кальциевых каналов может препятствовать генерации импульса в синусовом узле и вызывать синоатриальную блокаду). Нормальный предсердный потенциал действия или внутрижелудочковое проведение не изменяются (на нормальный синусовый ритм обычно не влияет), но при снижении амплитуды сокращения предсердий скорость деполяризации и скорость проведения уменьшаются. Антероградный эффективный рефрактерный период в дополнительных обходных пучках проведения может укорачиваться. При парентеральном введении вызывает быстрый переход пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (включая связанную с дополнительными обходными пучками проведения) в синусовый ритм, а также временное прекращение желудочковой тахикардии при трепетании или фибрилляции предсердий.

Гипотензивное действие обусловлено дилатацией резистивных сосудов и снижением ОПСС. Степень снижения АД коррелирует с его исходным уровнем (при колебаниях АД в пределах нормальных значений отмечается минимальное влияние на АД). Снижает АД как в горизонтальном, так и в вертикальном положении. Редко вызывает постуральную артериальную гипотензию и рефлекторную тахикардию. Не изменяет или незначительно снижает максимальную ЧСС при нагрузке. Длительная терапия не приводит к гиперкатехоламинемии, увеличению активности РААС. Уменьшает почечные и периферические эффекты ангиотензина II. Способствует диастолическому расслаблению миокарда при артериальной гипертензии, ИБС, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, снижает агрегацию тромбоцитов. Способен вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией.

Незначительно влияет на гладкую мускулатуру ЖКТ. В течение длительной (8 мес) терапии не развивается толерантность. Не влияет на липидный профиль крови.

Начало и длительность действия зависит от применяемой лекарственной формы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь дилтиазем почти полностью абсорбируется из ЖКТ. Подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень. Биодоступность составляет около 40%. Концентрация в плазме вариабельна.

Связывание с белками плазмы составляет около 80%. Дилтиазем выделяется с грудным молоком. Интенсивно метаболизируется в печени при участии ферментной системы цитохрома P_{450}. Один из метаболитов – десацетилдилтиазем – обладает 25-50% активностью неизмененного вещества.

$T_{1/2}$ дилтиазема составляет 3-5 ч. Выводится главным образом в виде метаболитов с желчью и мочой, приблизительно 2-4% выводится с мочой в неизмененном виде.

Дилтиазем плохо выводится при диализе.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика приступов стенокардии (в т.ч. стенокардии Принцметала). Артериальная гипертензия. Профилактика наджелудочковых аритмий (пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мерцание предсердий, трепетание предсердий, экстрасистолия).

Для в/в введения: купирование острых приступов стенокардии, профилактика спазма коронарных артерий во время коронарной ангиографии или операции аортокоронарного шунтирования, пароксизмальная желудочковая тахикардия, для купирования частого ритма желудочков при мерцании или трепетании предсердий (за исключением синдрома WPW).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь начальная доза – по 60 мг 3 раза/сут или по 90 мг 2 раза/сут. При недостаточной эффективности дозу увеличивают до 180 мг 2 раза/сут. Пролонгированные формы применяют 1-2 раза/сут в зависимости от дозы.

Максимальная суточная доза при приеме внутрь составляет 360 мг.

При в/в введении разовая доза – 300 мкг/кг.

Для в/в капельного введения доза составляет 2.8-14 мкг/кг/мин. *Максимальная суточная доза* составляет 300 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, обморочные состояния, повышенная утомляемость, астения, нарушения сна, сонливость, тревожность, экстрапирамидные (паркинсонизм) нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, дрожание кистей и пальцев рук, затруднение глотания), депрессия; при применении в высоких дозах – парестезии, тремор, нарушение зрения (транзиторная потеря зрения).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: бессимптомное снижение АД; редко – стенокардия, аритмия (в т.ч. трепетание и мерцание желудочков), брадикардия (менее 50 уд./мин) или тахикардия, AV-блокада II и III степени вплоть до асистолии, развитие или усугубление сердечной недостаточности; при применении в высоких дозах и при в/в введении – стенокардия, брадикардия, AV-блокада, выраженное снижение АД, усугубление хронической сердечной недостаточности.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, повышение аппетита, тошнота, рвота, запоры или диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность).

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: гиперемия кожи лица, кожная сыпь, артрит, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона).

Прочие: при применении в высоких дозах – отек легких (затруднение дыхания, кашель, стридорозное дыхание); периферические отеки (отеки нижних конечностей – лодыжек, стоп, голеней), повышение содержания сывороточного креатинина; редко – галакторея, увеличение массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженная брадикардия, AV-блокада II и III степени (за исключением пациентов с кардиостимулятором), СССУ, кардиогенный шок, мерцательная аритмия при синдроме WPW и Лауна-Ганонга-Левина, инфаркт миокарда с застойными явлениями в легких, артериальная гипотензия, хроническая сердечная недостаточность II Б-III стадии, острая сердечная недостаточность, гемодинамически значимый аортальный стеноз, нарушения функции печени и почек, беременность, лактация, повышенная чувствительность к производным бензотиазепина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное действие дилтиазема.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при AV-блокаде I степени, нарушениях внутрижелудочковой проводимости, у пациентов, склонных к артериальной гипотензии, хронической сердечной недостаточности, инфаркте миокарда с левожелудочковой недостаточностью, желудочковой тахикардии с расширением комплекса QRS, печеночной недостаточности, почечной недостаточности, у пациентов пожилого возраста, у детей (эффективность и безопасность применения не исследованы).

В/в применяют только для неотложной терапии, но при необходимости возможно введение в течение нескольких дней. При введении дилтиазема необходим тщательный контроль функции сердечно-сосудистой системы. На фоне регулярного приема бета-адреноблокаторов следует строго уточнить показания для в/в введения дилтиазема и применять его только после контроля ЭКГ в отделении интенсивной терапии, при этом следует учитывать возможную необходимость использования электрокардиостимулятора.

Не рекомендуется одновременное применение бета-адреноблокаторов и дилтиазема для парентерального введения.

Внезапная отмена дилтиазема может привести к развитию ангинального приступа.

Пациентам с нарушениями функции печени и/или почек и лицам пожилого возраста требуется коррекция режима дозирования.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами (в т.ч. с пропранололом, атенололом, метопрололом, пиндололом, соталолом) возможно аддитивное кардиодепрессивное действие наряду с усилением у большинства пациентов антиангинального действия. У пациентов с предшествующим нарушением функции левого желудочка или нарушениями проводимости повышен риск развития тяжелой и угрожающей брадикардии.

Дилтиазем ингибирует метаболизм пропранолола, метопролола, но не атенолола.

При одновременном применении с амиодароном усиливается отрицательное инотропное действие, брадикардия, нарушение проводимости, AV-блокада.

Поскольку дилтиазем ингибирует изофермент CYP3A4, который участвует в метаболизме аторвастатина, ловастатина и симвастатина, теоретически возможны проявления лекарственного взаимодействия, обусловленные повышением концентраций статинов в плазме крови. Описаны случаи развития рабдомиолиза.

При одновременном применении с буспироном повышается концентрация буспирона в плазме крови, усиливаются его терапевтические и побочные эффекты.

При одновременном применении с векурония хлоридом возможно увеличение продолжительности нейромышечной блокады.

При одновременном применении с дигоксином, дигитоксином возможно повышение концентраций дигоксина и дигитоксина в плазме крови.

При одновременном применении с имипрамином повышается концентрация имипрамина в плазме крови и возникает риск развития нежелательных изменений на ЭКГ.

Описаны случаи повышения концентраций в плазме крови тримипрамина и нортриптилина при одновременном применении с дилтиаземом.

Дилтиазем повышает биодоступность имипрамина за счет уменьшения его клиренса. Изменения на ЭКГ обусловлены повышением концентрации имипрамина в плазме крови и аддитивным угнетающим действием дилтиазема и имипрамина на AV-проводимость. Полагают, что дилтиазем таким же образом взаимодействует с тримипрамином и нортриптилином.

При одновременном применении с инсулином описан случай уменьшения эффективности инсулина.

Вследствие ингибирования метаболизма противосудорожных средств в печени под влиянием дилтиазема и снижения их клиренса из организма возможно повышение концентраций карбамазепина и фенитоина в плазме крови с риском развития токсического действия.

При одновременном применении с лития карбонатом описаны случаи развития острого синдрома паркинсонизма, психоза.

При одновременном применении с мидазоламом, триазоламом повышается концентрация мидазолама и триазолама в плазме крови и усиливаются их эффекты вследствие ингибирования под влиянием дилтиазема изофермента CYP3A4, при участии которого осуществляется метаболизм данных бензодиазепинов.

При одновременном применении с натрия амидотризоатом возможно усиление антигипертензивного действия дилтиазема.

При одновременном применении с нитропруссидом натрия возможно значительное повышение эффективности при управляемой артериальной гипотензии.

При одновременном применении с нифедипином усиливается антигипертензивное действие.

Рифампицин индуцирует активность ферментов печени, ускоряя метаболизм дилтиазема, что приводит к уменьшению его эффективности.

При одновременном применении с теофиллином возможно небольшое уменьшение метаболизма теофиллина в печени, по-видимому, вследствие ингибирования изофермента CYP1A2 под влиянием дилтиазема.

При одновременном применении с цизапридом описан случай нарушения сознания, по-видимому, в связи с выраженным удлинением интервала QT. Полагают, что дилтиазем ингибирует активность изофермента CYP3A4, что приводит к повышению концентрации цизаприда в плазме крови и, возможно, усилению его кардиотоксичности.

При одновременном применении дилтиазем ингибирует метаболизм циклоспорина в печени, что приводит к уменьшению его выведения и повышению концентрации в плазме крови. При этом отмечено уменьшение проявлений нефротоксичности и усиление иммунодепрессивного действия.

При одновременном применении с циметидином повышается концентрация дилтиазема в плазме крови вследствие ингибирования его окислительного метаболизма в печени под влиянием циметидина. Возможно усиление эффектов дилтиазема.

При одновременном применении с энфлураном отмечены случаи нарушения AV-проводимости миокарда.

DIMENHYDRINATE (ДИМЕНГИДРИНАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов с антихолинергическими свойствами. Уменьшает или устраняет вызываемые гистамином повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, матки, увеличение проницаемости капилляров с развитием отека, гиперемию и зуд. Дименгидринат оказывает выраженное седативное и противорвотное действие.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и симптоматическое лечение тошноты, рвоты и головокружения различного генеза (в т.ч. при болезни Меньера, кинетозах).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

У взрослых применяют в дозе 50-100 мг 4-6 раз/сут. Максимальная суточная доза – 400 мг.

У детей в возрасте 1-6 лет применяют в дозе 12.5-25 мг 2-3 раза/сут, 7-12 лет – 25-50 мг 2-3 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: сухость во рту, нарушение аккомодации, сонливость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к дименгидринату, детский возраст до 1 года.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) дименгидринат применяют с осторожностью, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск проявления побочных действий у плода или ребенка.

В экспериментальных исследованиях установлено, что дименгидринат вызывает развитие кардиоваскулярных дефектов и паховой грыжи у плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют дименгидринат при закрытоугольной глаукоме, нарушениях мочеиспускания, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, эпилепсией, у больных с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В период лечения следует избегать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, принимающим дименгидринат, следует избегать занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с седативными, снотворными средствами, антидепрессантами, этанолом усиливается угнетающее влияние на ЦНС.

При одновременном применении дименгидринат может маскировать ототоксичность стрептомицина и, по-видимому, других антибиотиков группы аминогликозидов.

DIMETICONE (ДИМЕТИКОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, уменьшающее метеоризм. Уменьшает поверхностное натяжение находящихся в кишечнике газовых пузырьков, вызывая их распад. Высвобождающиеся газы частично поглощаются стенками кишечника, а также выводятся из организма за счет перистальтики кишечника. Не абсорбируется из ЖКТ.

ПОКАЗАНИЯ

Повышенное газообразование в ЖКТ (метеоризм, синдром Ремгельда, вздутие кишечника, аэрофагия, послеоперационный период). Подготовка к рентгенологическим и инструментальным методам исследования органов брюшной полости и малого таза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Разовая доза для взрослых составляет 80-160 мг. У детей диметикон применяют в меньших дозах. Частоту приема устанавливают в зависимости от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд; в редких случаях – отек Квинке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Обструктивные состояния ЖКТ, повышенная чувствительность к диметикону.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме внутрь диметикон уменьшает абсорбцию других лекарственных препаратов.

При одновременном приеме внутрь антациды уменьшают клиническую эффективность диметикона.

DIMETINDENE (ДИМЕТИНДЕН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов, производное алкиламина. Оказывает противоаллергическое, противозудное и незначительное антихолинергическое действие. Вызывает слабо выраженный седативный эффект центрального генеза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро и достаточно полно всасывается при приеме внутрь. Однако, за счет пресистемного метаболизма биодоступность – 70%. C_{max} после перорального приема раствора составляет 2 ч, таблеток ретард (2.5 мг) – 7-12 ч. Связь с белками плазмы – 90%. Хорошо проникает в ткани, проходит через ГЭБ. Метаболизируется в печени путем гидроксилирования и метоксилирования. $T_{1/2}$ – 6 ч, $T_{1/2}$ пролонгированной формы – 11 ч, биологический $T_{1/2}$ длительнее, чем плазменный (1-2 сут). Выводится с желчью и мочой (90% – в виде метаболита и 10% – в неизмененном виде). При местном применении (в виде геля) активное вещество быстро проникает в кожу; системная биодоступность составляет 10%.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: крапивница, сенная лихорадка, вазомоторный ринит, лекарственная аллергия при укусах насекомых, ангионевротический отек; как вспомогательное средство при лечении анафилактических реакций и сывороточной болезни; зуд при экземе, дерматозах аллергического и неаллергического генеза, при кори, краснухе, ветряной оспе. Профилактическая гипосенсибилизирующая терапия у пациентов, склонных к аллергическим реакциям.

Для наружного применения: зудящие поражения кожи при дерматозах, крапивнице, укусах насекомых, а также при легких ожогах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь для взрослых разовая доза составляет 1-2.5 мг, суточная доза – 3-5 мг; частота приема, в зависимости от используемой лекарственной формы, составляет 2-3 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: при приеме внутрь – сонливость (особенно в начале лечения), головокружение, состояние возбуждения, мышечный спазм; редко – головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: при приеме внутрь возможны тошнота, сухость во рту или в глотке.

Прочие: при приеме внутрь – отеки; редко – кожная сыпь; в единичных случаях – нарушения со стороны дыхательной системы.

При наружном применении: редко – сухость и ощущение жжения в месте нанесения, кожные аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Закрытоугольная глаукома, нарушения мочеиспускания (в т.ч. при гипертрофии предстательной железы), детский возраст до 1 месяца (особенно в случае преждевременного рождения), повышенная чувствительность к диметиндену, бронхиальная астма, I триместр беременности, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Диметинден противопоказан к применению в I триместре беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Во II и III триместрах беременности применяют с осторожностью и только по строгим показаниям, в случае, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск развития побочных действий у плода. В период лактации не принимать внутрь, не применять наружно на обширные участки кожи и на область сосков.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при глаукоме, обструкции шейки мочевого пузыря, при бронхиальной астме. С особой осторожностью применяют у грудных детей и детей дошкольного возраста, при этом не следует допускать превышения рекомендуемых доз при приеме внутрь, а также не применять наружно на обширных поверхностях кожи (особенно при мокнутии и воспалении).

После наружного применения следует избегать инсоляции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения не следует заниматься деятельностью, требующей повышенного внимания, быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении со средствами, оказывающими угнетающее влияние на миокард возможно усиление действия последних.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами или антихолинергическими средствами увеличивается риск повышения внутриглазного давления.

Ингибиторы МАО могут вызывать усиление антихолинергического и седативного действия диметиндена.

При одновременном применении диметинден усиливает действие анксиолитиков, снотворных средств.

При одновременном употреблении этанола наблюдается замедление скорости реакций.

DINOPROST (ДИНОПРОСТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аналог простагландина $F_{2\alpha}$. Оказывает выраженное стимулирующее действие на сократительную функцию миометрия на любых сроках беременности и при любой степени раскрытия шейки матки (за счет непосредственного влияния на специфические функциональные структуры клеток миометрия). Способствует созреванию и раскрытию шейки матки.

При в/в или внутриматочном введении вызывает ритмичные сокращения беременной матки, наряду с расширением шейки матки. Влияет на чувствительность миометрия к гормонам.

Кроме того, динопрост повышает моторику кишечника и стимулирует секрецию жидкости в кишечнике, повышает тонус бронхиальных мышц.

В высоких дозах увеличивает АД вследствие воздействия на гладкую мускулатуру сосудов. Увеличивает содержание в крови ацетилхолина, активирует аденилатциклазу с накоплением цАМФ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизируется в эндотелии легочных сосудов, печени и других органов путем окисления с участием 15-дегидрогеназы простагландинов. Основным метаболитом является 5,7-окси-11-кетотетранопростан 1,16-диоивой кислоты.

$T_{1/2}$ при интраамниотическом введении – 3-12 ч, при в/в введении – менее 1 мин.

Выводится главным образом почками – 90% в виде метаболитов в течение 5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Прерывание беременности по медицинским показаниям в I и II триместрах; индукция изгнания плода в случае его внутриутробной гибели; индукция родов (в срок).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Разовая доза для интраамниотического введения составляет 5 мг. Начальная доза при в/в капельном введении составляет 2.5 мкг/мин, *максимальная доза* – 20 мкг/мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в животе.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, диспноэ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия; редко – остановка сердца.

Со стороны половой системы: редко – разрыв матки.

Прочие: озноб.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые воспалительные заболевания органов малого таза, анатомически или клинически узкий таз, наличие рубца на матке после перенесенной ранее операции кесарево сечение, повышенная чувствительность к динопросту.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применяется при беременности по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применяют только в условиях специализированного стационара под строгим врачебным контролем.

С осторожностью применяют у пациентов с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, глаукомой, сердечно-сосудистыми заболеваниями, выраженными нарушениями функции печени или почек, эпилепсией в анамнезе.

При одновременном или последовательном применении динопроста и окситоцина требуется особая осторожность и наблюдение врача.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фуросемид тормозит метаболизм динопроста и почечную экскрецию его метаболитов. Прогестерон уменьшает токсическое действие динопроста.

Простагландины являются антагонистами прогестерона, а дроперидол и диазепам – антагонистами простагландинов в отношении их действия на матку.

Этанол и стимуляторы β-адренорецепторов нейтрализуют действие динопроста.

Простагландины потенцируют действие окситоцина.

DINOPROSTONE (ДИНОПРОСТОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аналог простагландина E_2 (PGE_2). Оказывает стимулирующее влияние на органы, содержащие гладкомышечные клетки, в т.ч. на сократительную активность и тонус миометрия, а также модулирует реакцию внутренних органов на различные гормональные воздействия.

При эндоцервикальном применении динопростон способствует преиндукционному размягчению шейки матки (созреванию) у пациенток с неблагоприятными параметрами индукции, повышает общую эффективность индукции. Специфический механизм действия до конца не выяснен. Показано, что динопростон увеличивает кровоснабжение шейки матки подобно тому, как это происходит в начальном периоде спонтанных родов. На основании этого полагают, что при эндоцервикальном введении динопростон оказывает влияние на гемодинамику шейки матки, способствуя ее созреванию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Результаты измерения концентраций в плазме крови метаболита 13,14-дигидро-15-кето-PGE_2 показали, что PGE_2 быстро всасывается, время достижения C_{max} в плазме составляет 50-75 мин. Средние значения C_{max} в плазме после эндоцервикального введения динопростона составляли 433±51 пкг/мл, а в контрольной группе – 137±24 пкг/мл.

PGE_2 интенсивно метаболизируется в легких с образованием метаболитов, которые подвергаются дальнейшему метаболизму в печени и почках. Выводится главным образом почками в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: индукция родов при доношенной беременности.

Для интравагинального, эндоцервикального, парентерального введения: преиндукционная подготовка (созревание шейки матки).

Для парентерального введения: индукция изгнания плода в случае его внутриутробной гибели, медикаментозный аборт, несостоявшийся аборт, пузырный занос.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь разовая доза составляет 500 мкг. Частота применения определяется индивидуально.

Интравагинально вводят в задний свод влагалища в дозе 1 мг, а при необходимости через 6 ч в дозе 1-2 мг.

Эндоцервикально вводят в цервикальный канал сразу ниже уровня внутреннего зева, в дозе 500 мкг.

Для в/в введения доза и скорость инфузии зависят от конкретной клинической ситуации и реакции пациентки на проводимую терапию.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в животе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение жара, артериальная гипотензия, сопровождающиеся тремором, головной болью, головокружением; редко – внезапный сосудистый коллапс, артериальная гипертензия.

Со стороны репродуктивной системы: гиперактивность матки, разрыв матки.

Со стороны ЦНС: редко – судороги, изменения на ЭЭГ.

Местные реакции: в месте в/в введения возможно раздражение тканей и эритема.

Прочие: повышение температуры тела, увеличение количества лейкоцитов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для индукции родов: кесарево сечение или большие хирургические вмешательства на матке в анамнезе, высокая степень несоответствия таза и головки, трудные и/или травматичные роды в анамнезе, 6 и более доношенных беременностей в анамнезе, предшествующий дистресс плода, пельвиоперитонит в анамнезе, немакушечное предлежание, инфекции нижних отделов половых путей, кровянистые выделения из влагалища неясной этиологии при беременности, вскрывшийся плодный пузырь.

С целью медикаментозного аборта: нелеченые инфекции органов малого таза; цервицит и/или инфекционно-воспалительные заболевания влагалища (противопоказано экстраамниотическое введение).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При применении для стимуляции родов и индукционной подготовки динопростон может вызвать изменения ЧСС плода во время родов, дистресс плода, снижение статуса новорожденного (оценка по шкале Апгар менее 7).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применяют только в условиях специализированного стационара под строгим врачебным контролем.

С осторожностью применяют у пациенток с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, глаукомой.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с окситоцином динопростон потенцирует его действие на матку.

DIPHENHYDRAMINE (ДИФЕНГИДРАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Обладает противоаллергической активностью, оказывает местноанестезирующее, спазмолитическое и умеренное ганглиоблокирующее действие. При приеме внутрь вызывает седативный и снотворный эффект, оказывает умеренное противорвотное действие, а также обладает центральной холинолитической активностью.

При наружном применении оказывает противоаллергическое действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 50%. C_{max} достигается через 20-40 мин (в наибольшей концентрации определяется в легких, селезенке, почках, печени, головном мозге и мышцах). Связывание с белками плазмы – 98-99%. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется главным образом в печени, частично – в легких и почках. $T_{1/2}$ – 4-10 ч. В течение суток полностью выводится почками в виде метаболитов, конъюгированных с глюкуроновой кислотой. Существенные количества выводятся с молоком и могут вызывать седативный эффект у детей грудного возраста (может наблюдаться парадоксальная реакция, характеризующаяся чрезмерной возбудимостью).

ПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции (крапивница, сенная лихорадка, ангионевротический отек), аллергический конъюнктивит, вазомоторный ринит, геморрагический васкулит, сывороточная болезнь, зудящие дерматозы, нарушения сна (монотерапия или в комбинации со снотворными), хорея, морская и воздушная болезнь, рвота беременных, синдром Меньера, премедикация.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым внутрь – по 30-50 мг 1-3 раза/сут. Курс лечения – 10-15 дней. В качестве снотворного средства – по 50 мг перед сном. В/м – в дозах 50-250 мг; в/в капельно – 20-50 мг.

При приеме внутрь разовые дозы для детей в возрасте до 1 года – 2-5 мг; от 2 до 5 лет – 5-15 мг; от 6 до 12 лет – 15-30 мг.

Наружно применяют 1-2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: кратковременное онемение слизистой оболочки полости рта, сонливость, общая слабость, снижение скорости психомоторной реакции; у детей возможно парадоксальное развитие бессонницы, раздражительности и эйфории.

Редко: головокружение, головная боль, сухость во рту, тошнота, фотосенсибилизация, парез аккомодации, нарушение координации движений, тремор.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Закрытоугольная глаукома, гипертрофия предстательной железы, стенозирующая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, стеноз шейки мочевого пузыря, бронхиальная астма, эпилепсия, повышенная чувствительность к дифенгидрамину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) дифенгидрамин применяют с осторожностью, по строгим показаниям, в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют дифенгидрамин при беременности и в период лактации.

В период лечения не следует подвергаться воздействию солнечного излучения, необходимо избегать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применяют у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении усиливает действие этанола и препаратов, угнетающих ЦНС.

При одновременном применении ингибиторы МАО усиливают антихолинергическую активность дифенгидрамина.

Антагонистическое взаимодействие отмечается при совместном назначении с психостимуляторами.

Снижает эффективность апоморфина как рвотного средства при лечении отравления. Усиливает антихолинергические эффекты препаратов с холиноблокирующей активностью.

DIPYRIDAMOLE (ДИПИРИДАМОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегант, ангиопротектор, иммуномодулятор. Оказывает тормозящее влияние на агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию.

Обладает сосудорасширяющим действием, понижает сопротивление резистивных коронарных сосудов (главным образом артериол), увеличивает объемную скорость коронарного кровотока. Способен уменьшать перфузию ишемизированных зон миокарда.

Механизм действия окончательно не выяснен. Полагают, что дипиридамол увеличивает содержание аденозина (нарушая его обратный захват), а также способствует повышению концентрации цАМФ вследствие ингибирования фермента ФДЭ.

Как производное пиримидина, дипиридамол является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона, повышает сниженную продукцию интерферона альфа и интерферона гамма лейкоцитами крови in vitro. Повышает неспецифическую резистентность к вирусным инфекциям.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь дипиридамол полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 75 мин. Связывание с белками плазмы высокое.

$T_{1/2}$ в терминальной фазе составляет 10-12 ч.

Метаболизируется в печени и выводится с желчью главным образом в виде глюкуронидов. Выведение может замедляться вследствие энтерогепатической рециркуляции. В небольшом количестве выводится с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение и профилактика нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу; дисциркуляторная энцефалопатия; профилактика артериальных и венозных тромбозов и их осложнений; профилактика тромбоэмболии после операции по протезированию клапанов сердца; профилактика плацентарной недостаточности при осложненной беременности; нарушения микроциркуляции любого типа (в составе комплексной терапии); профилактика и лечение гриппа, ОРВИ (в качестве индуктора интерферона и иммуномодулятора).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь доза составляет 50-600 мг/сут, кратность приема зависит от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: при применении в высоких дозах – артериальная гипотензия, приливы, тахикардия (особенно при одновременном приеме вазодилататоров).

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: миалгия; в отдельных случаях – повышенная кровоточивость во время или после хирургического вмешательства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый инфаркт миокарда, распространенный стенозирующий атеросклероз коронарных сосудов, нестабильная стенокардия, субаортальный стеноз аорты, декомпенсированная сердечная недостаточность, выраженная артериальная гипотензия, тяжелые нарушения сердечного ритма, склонность к кровотечениям, выраженная почечная недостаточность, повышенная чувствительность к дипиридамолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности, особенно во II и III триместрах, возможно в случаях крайней необходимости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с артериальной гипотензией, недавно перенесенным инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью.

Имеются данные о том, что при в/в введении дипиридамола возможно неравномерное перераспределение кровотока в коронарных сосудах и развитие синдрома обкрадывания, сопровождающегося усугублением симптомов стенокардии (в т.ч. депрессией сегмента ST на ЭКГ). В связи с этим не рекомендуется в/в введение дипиридамола.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении средств, которые снижают кислотность содержимого желудка (антацидов, блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов (в т.ч. циметидина), ингибиторов протонового насоса (в т.ч. омепразола) может уменьшаться биодоступность дипиридамола.

При одновременном применении с антикоагулянтами, ацетилсалициловой кислотой усиливается антиагрегантное действие дипиридамола.

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможны нарушения памяти и внимания у пациентов пожилого возраста.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами описаны случаи брадикардии и асистолии при применении дипиридамола у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы.

При одновременном применении с аденозином усиливается действие аденозина.

При одновременном применении с добутамином возникает риск развития тяжелой артериальной гипотензии.

При одновременном применении с кофеином, другими ксантиновыми производными уменьшается эффективность дипиридамола.

DISULFIRAM (ДИСУЛЬФИРАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения алкогольной зависимости. Оказывает ингибирующее влияние на фермент альдегид дегидрогеназу, которая участвует в метаболизме этилового спирта. Это приводит к повышению концентрации метаболита этилового спирта ацетальдегида, вызывающего приливы крови к лицу, тошноту, рвоту, общее недомогание, тахикардию, понижение АД, которые делают чрезвычайно неприятным употребление алкоголя после приема дисульфирама.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь происходит быстрая, но неполная (70-90%) абсорбция активного вещества из ЖКТ.

Благодаря высокой растворимости в липидах, дисульфирам широко распределяется в организме и накапливается в различных жировых депо.

Дисульфирам быстро метаболизируется в диэтилдитиокарбамат (ДДК), который частично выводится в виде сероуглерода с выдыхаемым воздухом и частично метаболизируется в печени в метил-ДДК. Последний превращается в активный метаболит – диэтилтиокарбаминовой кислоты метиловый эфир (метил-ДТК). C_{max} в плазме крови метил-ДТК достигается через 4 ч после приема дисульфирама, но максимальная ингибирующая активность в отношении альдегид дегидрогеназы впервые наблюдается через 3 дня приема.

$T_{1/2}$ метил-ДТК составляет около 10 ч, при этом ингибирующая активность в отношении альдегид дегидрогеназы продолжается значительно дольше. Эффект, таким образом, может сохраняться в течение 7-14 дней после отмены.

При слабом или умеренном ухудшении функции печени, метаболизм не меняется. Напротив, при циррозе печени наблюдается повышение концентрации метаболитов в крови.

Метаболиты выводятся главным образом с мочой. Часть выводится с выдыхаемым воздухом в виде сероуглерода. 20% в виде неизмененного дисульфирама выводится через кишечник.

До 20% дозы может оставаться в организме в течение 1 недели и более.

После имплантации дисульфирам проникает в кровь. Минимальное содержание дисульфирама в крови – около 20 нг/мл. Содержание в крови ДДК и сероуглерода достигает 0.14 мкг/мл после имплантации 1-1.6 г дисульфирама. Однако, несмотря на эти очень низкие уровни, реакции дисульфирам-этанол могут возникать в течение 5-9 мес после имплантации.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: профилактика рецидивов во время лечения хронического алкоголизма.

Для имплантации: лечение хронического алкоголизма, в качестве дезинтоксикационного средства при хроническом отравлении никелем.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь доза составляет 125-500 мг/сут, схема лечения определяется индивидуально.

При имплантации в подкожно-жировую клетчатку с помощью специальной методики вводят 800 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: металлический привкус во рту; редко – гепатиты.

Со стороны ЦНС: полиневриты нижних конечностей, нервно-психические расстройства, снижение памяти, дезориентация, головная боль.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Реакции, обусловленные ассоциацией дисульфирам-этанол: коллапс, нарушения сердечного ритма, приступы стенокардии, инфаркт миокарда, отек мозга.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, тяжелая печеночная недостаточность, сахарный диабет, эпилепсия, нервно-психические заболевания; одновременный прием фенитоина, изониазида, метронидазола, одновременное употребление напитков, содержащих алкоголь или прием лекарственных препаратов, содержащих этанол, а также их употребление в течение 24 ч после приема дисульфирама; беременность, лактация; повышенная чувствительность к дисульфираму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Перед проведением имплантации следует исключить беременность. На фоне действия дисульфирама необходимо применять надежные средства контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с почечной недостаточностью, заболеваниями печени, дыхательной системы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антикоагулянтами производными кумарина (в т.ч. с варфарином) усиливается антикоагулянтное действие, повышается риск развития кровотечений.

Дисульфирам ингибирует ферменты печени, поэтому при одновременном применении препаратов, метаболизирующихся в печени, возможно нарушение их метаболизма.

При одновременном применении дисульфирама с трициклическими антидепрессантами, производными фенотиазина, ингибиторами МАО существует риск развития серьезных побочных реакций, связанных с лекарственным взаимодействием.

Описан случай развития мании у пациента, принимающего дисульфирам и буспирон.

При одновременном применении уменьшается клиренс дезипрамина и имипрамина из организма.

При одновременном применении с амитриптилином возможно усиление терапевтического действия дисульфирама, однако возможно также усиление токсического действия амитриптилина на ЦНС.

При одновременном применении повышается концентрация в плазме крови диазепама и хлордиазепоксида, в некоторых случаях сопровождающееся головокружением. Под влиянием диазепама возможно уменьшение интенсивности реакции дисульфирам-алкоголь. Описан случай усиления токсичности темазепама.

При одновременном применении с изониазидом описаны случаи развития головокружения, депрессии; с кофеином – уменьшается выведение кофеина из организма; с метронидазолом – развивается острый психоз, спутанность сознания; с омепразолом – описан случай развития нарушения сознания и кататонии.

При одновременном применении с перфеназином нельзя исключить развития психотических симптомов.

При одновременном применении дисульфирам ингибирует метаболизм и выведение рифампицина.

При одновременном применении с феназоном увеличивается $T_{1/2}$ феназона; с фенитоином – усиливаются эффекты фенитоина вследствие повышения его концентрации в плазме крови, развиваются токсические реакции.

При одновременном применении с хлорзоксазоном повышается концентрация хлорзоксазона в плазме крови; с хлорпромазином – возможно усиление артериальной гипотензии.

DOBUTAMINE (ДОБУТАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бета$_1$-адреномиметик. Оказывает положительное инотропное действие, которое связано с усилением трансмембранного тока кальция внутри кардиомиоцитов с увеличением содержания в них цАМФ в результате бета-адренергической стимуляции и активации G-протеин аденилатциклазы. Умеренно повышает ЧСС, увеличивает ударный и минутный объем, снижает конечное диастолическое давление в левом желудочке, уменьшает ОПСС и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения. Системное АД при этом существенно не меняется, т.к. увеличение ударного объема нивелируется уменьшением ОПСС.

Снижает давление наполнения желудочков сердца, увеличивает коронарный кровоток и способствует улучшению снабжения миокарда кислородом. Увеличение сердечного выброса может вызвать повышение перфузии почек и увеличение выведения натрия и воды.

У детей увеличение ударного объема, которое наблюдается под влиянием добутамина, сопровождается менее выраженным снижением ОПСС и давления наполнения желудочков; при этом отмечается более выраженное увеличение ЧСС и повышение АД.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения метаболизируется в печени до неактивных соединений. $T_{1/2}$ составляет около 2 мин. Выводится почками в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Острая сердечная недостаточность (в т.ч. при остром инфаркте миокарда, кардиогенном шоке, последствиях оперативного вмешательства на сердце, применении лекарственных средств с отрицательным инотропным действием), хроническая сердечная недостаточность (декомпенсация).

В качестве вспомогательного средства: временное поддерживающее лечение больных с хронической сердечной недостаточностью, получающих традиционное лечение; острая сердечная недостаточность некардиогенного генеза (в т.ч. при токсическом и травматическом шоке), некоторые формы сердечной недостаточности на фоне гиповолемии (когда среднее АД выше 70 мм рт.ст. и внутрикапиллярное давление в системе малого круга кровообращения – от 18 мм рт.ст. и выше, при неадекватной реакции на восполнение ОЦК и повышение давления наполнения желудочков); низкий минутный объем крови на фоне ИВЛ при положительном остаточном давлении на выдохе; диагностика ИБС (фармакологическая проба в качестве заменителя физических упражнений).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Вводят в/в капельно со скоростью 2.5-10 мкг/кг/мин. При необходимости скорость введения может быть увеличена до 20-40 мкг/кг/мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, желудочковая экстрасистолия, мерцательная аритмия (тахисистолическая форма), боли за грудиной, одышка, повышение или снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: головная боль, раздражительность, двигательное беспокойство.

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия.

Местные реакции: флебит.

Прочие: неспецифическая боль в груди.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тампонада сердца, феохромоцитома, желудочковые аритмии (в т.ч. фибрилляция желудочков), повышенная чувствительность к добутамину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение добутамина при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при метаболическом ацидозе, гиперкапнии, гипоксии, тахиаритмии, мерцательной аритмии, инфаркте миокарда (высокие дозы добутамина могут увеличивать ЧСС и сократимость миокарда и, повышая потребность миокарда в кислороде, усиливать ишемию), легочной гипертензии, гиповолемии, окклюзионных заболеваниях сосудов (артериальная тромбоэмболия, атеросклероз, облитерирующий тромбангиит, диабетический эндартериит, болезнь Рейно), холодовой травме (в т.ч. при отморожении), закрытоугольной глаукоме, у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

При наличии гиповолемии ее следует компенсировать до начала введения добутамина.

При наличии препятствия наполнению желудочков и/или оттоку крови из желудочков введение добутамина не вызывает улучшения гемодинамики.

В случаях существенно сниженного диастолического расслабления желудочков (при тампонаде сердца, клапанном стенозе аорты и идиопатическом гипертрофическом субаортальном стенозе) реакция сердечной мышцы на введение добутамина может быть неадекватной.

Если, несмотря на адекватные величины давления наполнения желудочков и сердечного выброса, АД остается низким или прогрессивно снижается во время введения добутамина, необходимо рассмотреть возможность одновременного применения сосудосуживающих средств.

Введение добутамина следует производить под контролем ЧСС, АД, ЭКГ, величины диуреза; рекомендуется также контролировать ударный объем сердца, давление наполнения желудочков, центральное венозное давление, давление в легочной артерии. Необходимо наблюдать за температурой тела и психическим состоянием пациента.

При проведении непрерывной инфузии продолжительностью 72 ч и более возможно развитие толерантности, поэтому могут понадобиться более высокие дозы для сохранения первоначального эффекта.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении бета-адреноблокаторов и добутамина в малых дозах возможно сужение артериальных сосудов, обусловленное альфа-адреномиметической активностью добутамина. При одновременном применении бета-адреноблокатора и добутамина в высоких дозах возможно антагонистическое взаимодействие на уровне β-адренорецепторов.

При одновременном применении с сердечными гликозидами взаимно усиливается инотропное действие, повышается риск развития аритмии.

При одновременном применении с дипиридамолом возникает риск развития тяжелой артериальной гипотензии.

При одновременном применении с допамином повышается системное АД, увеличивается почечный кровоток, экскреция натрия и диурез, при этом не повышается давление наполнения желудочков (что возможно при введении только допамина).

При одновременном применении с нитроглицерином, нитропруссидом натрия (особенно у больных с ИБС) увеличивается минутный объем сердца, понижается ОПСС и давление наполнения желудочков.

При одновременном применении с теофиллином возникает риск развития тахикардии.

Толкапон ингибирует активность КОМТ, поэтому теоретически возможно повышение концентрации добутамина в плазме крови и усиление его побочных эффектов.

При одновременном применении с ингибиторами АПФ наблюдаются боли в области сердца, аритмии.

При одновременном применении с ингибиторами МАО (в т.ч. с фуразолидоном, прокарбазином, селегилином) имеется риск развития угрожающих жизни состояний (гипертонический криз, геморрагический инсульт, аритмии).

Ингаляционные анестетики – производные углеводородов (в т.ч. хлороформ, энфлуран, галотан, изофлуран, метоксифлуран) увеличивают риск возникновения тяжелых предсердных или желудочковых аритмий при применении добутамина (увеличивают чувствительность миокарда к симпатомиметикам).

Трициклические антидепрессанты, мапротилин, кокаин, доксапрам, гуанадрел, гуанетидин, усиливают прессорный эффект и риск развития кардиотоксических побочных эффектов.

При одновременном применении с добутамином эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, окситоцин увеличивают вазоконстрикторный эффект и риск возникновения ишемии и гангрены, а также тяжелой артериальной гипертензии, вплоть до внутричерепного кровоизлияния.

Леводопа повышает риск возникновения аритмий (требуется уменьшение дозы симпатомиметика).

При одновременном применении с тиреоидными гормонами происходит взаимное усиление действия, что повышает риск развития коронарной недостаточности (особенно при коронарном атеросклерозе).

Добутамин фармацевтически несовместим с 5% раствором натрия гидрокарбоната или любым другим щелочным раствором, а также с растворами, содержащими натрия бисульфат или этанол.

DOCETAXEL (ДОЦЕТАКСЕЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, полусинтетический аналог паклитаксела. Механизм действия связан с накоплением тубулина в микротрубочках митотического веретена, что приводит к нарушению процессов их сборки и разборки. Нарушает клеточное деление в фазах G_2 и M клеточного цикла.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократного в/в введения в дозе 100 мг/м^2 средняя C_{max} доцетаксела в плазме составляет 3.7 мкг/мл. Средняя величина V_d в равновесном состоянии составляет 113 л. Связывание с белками плазмы – 90%. Доцетаксел подвергается метаболизму.

Средняя величина системного клиренса – 21 л/ч/м^2. Около 6% выводится почками и 75% – через кишечник, главным образом, в виде метаболитов и, лишь незначительная часть – в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве средства 1 линии при раке молочной железы, а также при неэффективности терапии препаратами антрациклинового ряда; немелкоклеточный рак легкого (в т.ч. при неэффективности других противоопухолевых средств); злокачественные опухоли головы и шеи; рак яичников.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, повышение уровня трансаминаз и билирубина в сыворотке крови; редко – стоматит.

Со стороны нервной системы: парестезии, гиперестезии.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгии, миалгии.

Аллергические реакции: возможны кожные проявления; редко – бронхоспазм.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, главным образом в области ступней, ладоней, а также в области верхних конечностей, лица, грудной клетки, часто сопровождающаяся зудом, иногда с последующей десквамацией; гипо- или гиперпигментация ногтей и онихолизис; алопеция.

Со стороны водно-электролитного обмена: задержка жидкости в организме, в т.ч. асцит, периферические отеки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, нарушения сердечного ритма.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нейтропения менее 1500/мкл, повышенная чувствительность к доцетакселу в анамнезе, беременность, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции на фоне терапии доцетакселом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Доцетаксел не применяют при содержании билирубина более ВГН в сочетании с активностью печеночных трансаминаз, превышающей ВГН в 1.5 раза, и ЩФ, превышающей ВГН в 2.5 раза.

Перед началом терапии пациентам назначают ГКС внутрь. Вероятность развития аллергических реакций и возникновения отеков значительно повышается у больных, которым не проводили предварительно такую терапию.

В период лечения необходим систематический контроль картины периферической крови с целью выявления степени миелодепрессии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинические данные о лекарственном взаимодействии доцетаксела ограничены.

DOCUSATE SODIUM (ДОКУЗАТ НАТРИЙ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Слабительное средство, анионный сурфактант. Полагают, что его действие связано главным образом со способностью повышать пенетрацию жидкости в каловые массы, что приводит к их размягчению и облегчает эвакуацию.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическое лечение запоров, подготовка к эндоскопическому исследованию нижних отделов толстой кишки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь для взрослых 300-500 мг/сут, для детей – 150 мг/сут в разделенных дозах; ректально – 50-120 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При приеме внутрь: редко – диарея, тошнота, абдоминальные судороги, кожная сыпь.

При ректальном применении: жжение в прямой кишке; при длительном лечении редко – застойные явления в прямой кишке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушение проходимости кишечника, абдоминальные боли неясной этиологии, геморрой в фазе обострения, трещина заднего прохода, геморрагический проктит и колит.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не предназначен для длительного применения. Не следует применять вместе с жидким парафином.

Может быть использован в составе антисептического раствора для местного применения в сочетании с хлоргексидин биглюконатом, хлорбутанолом, хлороформом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме внутрь докузат натрий облегчает всасывание из ЖКТ других лекарственных средств, что может привести к повышению их активности и, возможно, токсического действия.

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой повышается частота развития побочных эффектов ацетилсалициловой кислоты со стороны ЖКТ.

DOPAMINE (ДОПАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кардиотоническое и гипертензивное средство. Агонист допаминовых рецепторов, является их эндогенным лигандом.

В низких дозах (0.5-3 мкг/кг/мин) действует преимущественно на допаминовые рецепторы, вызывая расширение почечных, мезентериальных, коронарных и мозговых сосудов. Вследствие специфического влияния на периферические допаминовые рецепторы уменьшает сопротивление почечных сосудов, увеличивает в них кровоток, а также клубочковую фильтрацию, выведение ионов натрия и диурез; происходит также расширение мезентериальных сосудов (этим действие допамина на почечные и мезентериальные сосуды отличается от действия других катехоламинов).

В низких и средних дозах (2-10 мкг/кг/мин) стимулирует постсинаптические бета$_1$-адренорецепторы, что вызывает положительный инотропный эффект и увеличение минутного объема крови. Систолическое АД и пульсовое давление могут повышаться; при этом диастолическое АД не изменяется или слегка возрастает. ОПСС обычно не изменяется. Коронарный кровоток и потребление миокардом кислорода, как правило, увеличиваются.

В высоких дозах (10 мкг/кг/мин или более) преобладает стимуляция α_1-адренорецепторов, вызывая повышение ОПСС, ЧСС и сужение почечных сосудов (последнее может уменьшать ранее увеличенные почечный кровоток и диурез). Вследствие повышения минутного объема крови и ОПСС возрастает как систолическое, так и диастолическое АД.

Начало терапевтического эффекта – в течение 5 мин на фоне в/в введения и продолжается в течение 10 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения широко распределяется в организме, частично проникает через ГЭБ. Около 25% дозы захватывается нейросекреторными везикулами, где происходит гидроксилирование и образуется норадреналин. Метаболизируется в печени, почках и $T_{1/2}$ из плазмы – около 2 мин, из организма – около 9 мин. Выводится почками: около 80% в течение 24 ч; главным образом в виде метаболитов, небольшая часть дозы выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Шок различного генеза (кардиогенный, послеоперационный, инфекционно-токсический, анафилактический, гиповолемический /только после восстановления ОЦК/). Острая сердечно-сосудистая недостаточность различного генеза, синдром низкого сердечного выброса у кардиохирургических больных, артериальная гипотензия, для усиления диуреза при отравлениях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально в зависимости от степени тяжести шока, величины АД и реакции больного на введение допамина. С целью повышения сократимости миокарда и увеличения диуреза вводят в/в капельно 100-250 мкг/мин. В случае необходимости воздействия на АД дозу увеличивают до 300-500-700 мкг/мин.

Детям вводят в дозе 4-6 мкг/кг/мин.

Продолжительность применения допамина может составлять до 28 дней.

Максимальная доза для взрослых при в/в капельном введении составляет 1.5 мг/мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия или брадикардия, боли за грудиной, повышение или снижение АД, нарушения проводимости, расширение комплекса QRS, вазоспазм, повышение конечного диастолического давления в левом желудочке; при применении в высоких дозах – желудочковая или наджелудочковая аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, кровотечения из ЖКТ.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: более часто – головная боль; менее часто – тревожность, двигательное беспокойство, тремор пальцев рук.

Со стороны обмена веществ: полиурия.

Аллергические реакции: у больных бронхиальной астмой – бронхоспазм, шок.

Местные реакции: при попадании допамина под кожу – некрозы кожи, подкожной клетчатки.

Прочие: менее часто – одышка, азотемия, пилоэрекция, редко – полиурия (при введении в низких дозах).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, феохромоцитома, фибрилляция желудочков, повышенная чувствительность к допамину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) допамин применяют только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при гиповолемии, инфаркте миокарда, нарушениях сердечного ритма (тахиаритмии, желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий), метаболическом ацидозе, гиперкапнии, гипоксии, гипертензии в малом круге кровообращения, тиреотоксикозе, закрытоугольной глаукоме, гиперплазии предстательной железы, окклюзионных заболеваниях сосудов (в т.ч. атеросклероз, тромбоэмболия, облитерирующий тромбангиит, облитерирующий эндартериит, диабетический эндартериит, болезнь Рейно, отморожение), при сахарном диабете, бронхиальной астме (если в анамнезе отмечалась повышенная чувствительность к дисульфиту), беременности, лактации, у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

При наличии гиповолемии ее следует компенсировать до начала введения допамина.

Введение допамина следует производить под контролем ЧСС, АД, ЭКГ, величины диуреза; рекомендуется также контролировать ударный объем сердца, давление наполнения желудочков, центральное венозное давление, давление в легочной артерии. Уменьшение диуреза указывает на необходимость снижения дозы.

На фоне применения ингибиторов МАО дозу допамина следует уменьшить в 10 раз.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с диуретиками усиливается мочегонное действие допамина.

При одновременном применении ингибиторов МАО (в т.ч. фуразолидона, прокарбазина, селегилина), гуанетидина возможно усиление интенсивности и длительности кардиостимулирующего и прессорного эффектов допамина.

Введение допамина на фоне приема трициклических антидепрессантов (включая мапротилин) приводит к усилению его эффектов (возможно развитие тахикардии, аритмии, тяжелой артериальной гипертензии).

При одновременном применении с октадином усиливается симпатомиметическое действие.

Имеется сообщение о развитии тяжелой артериальной гипотензии при одновременном применении допамина с фенитоином.

При одновременном применении с ингаляционными средствами для общей анестезии, производными углеводородов (в т.ч. с циклопропаном, хлороформом, энфлураном, галотаном, изофлураном, метоксифлураном) повышается риск развития тяжелых нарушений сердечного ритма.

Другие симпатомиметики, а также кокаин усиливают кардиотоксическое действие.

Производные бутирофенона, бета-адреноблокаторы уменьшают действие допамина.

Допамин уменьшает гипотензивный эффект гуанадрела, гуанетидина, метилдопы, алкалоидов раувольфии (последние пролонгируют эффект допамина).

При одновременном применении с леводопой – повышение риска развития аритмий.

При одновременном применении с гормонами щитовидной железы – возможно усиление действия как допамина, так и гормонов щитовидной железы.

Эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, окситоцин увеличивают вазоконстрикторный эффект и риск возникновения ишемии и гангрены, а также тяжелой артериальной гипертензии, вплоть до внутричерепного кровоизлияния.

При одновременном применении с сердечными гликозидами возможно повышение риска развития нарушений сердечного ритма, аддитивный положительный инотропный эффект.

Снижает антиангинальный эффект нитратов, которые в свою очередь могут снизить прессорный эффект симпатомиметиков и увеличить риск возникновения артериальной гипотензии.

Фармацевтически несовместим с щелочными растворами (инактивируют допамин), окислителями, солями железа, тиамином (способствует разрушению витамина B_1).

DORNASE ALFA (ДОРНАЗА АЛЬФА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ферментное средство. Представляет собой полученную методами генной инженерии дезоксирибонуклеазу I. Расщепляет внеклеточную ДНК, содержащуюся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете, который накапливается в дыхательных путях у больных муковисцидозом. Уменьшает вязкость мокроты, тем самым улучшая функцию легких и снижая риск развития инфекционных заболеваний у этой категории пациентов.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии муковисцидоза при снижении форсированной жизненной емкости легких не более 40% от физиологической нормы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для взрослых и детей старше 5 лет суточная доза составляет 2.5 мг в 1 прием. В некоторых случаях у пациентов старше 21 года возможно применение в дозе 2.5 мг 2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: фарингиты, изменение голоса.

Редко: ларингит, кожная сыпь, зуд, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к дорназе альфа.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применяют только по строгим показаниям. Не рекомендуется применять в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Обострение инфекционного заболевания в период применения дорназы альфа не является основанием для прекращения терапии.

Данные об эффективности и безопасности применения у детей младше 5 лет и/или у пациентов со снижением форсированной жизненной емкости легких более чем на 40%, отсутствуют.

Не следует смешивать в ингаляторе с другими лекарственными средствами.

DOXORUBICIN (ДОКСОРУБИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы антрациклиновых антибиотиков. Механизм действия заключается в связывании ДНК и подавлении синтеза нуклеиновых кислот.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

V_d составляет 20-30 л/кг. Не проникает через ГЭБ. Биотрансформация происходит в печени с образованием активного метаболита. $T_{1/2}$ для доксорубицина и доксирубицинола варьирует от 20 до 48 ч. Выводится с желчью в неизмененном виде (около 40% в течение 5 дней) и почками в неизмененном виде и в виде метаболитов (около 5-12% в течение 5 дней).

ПОКАЗАНИЯ

Лимфобластный лейкоз, саркома мягких тканей, остеогенная саркома, саркома Юинга, рак молочной железы, рак щитовидной железы, опухоль Вильмса, нейробластома, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак яичников, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, трофобластические опухоли.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, состояния пациента и применяемой схемы цитотоксической терапии.

В зависимости от применяемой лекарственной формы предназначен для в/в или внутрипузырного введения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия, сердечная недостаточность, аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: стоматит, эзофагит, боли в животе; тошнота, рвота, диарея.

Со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея.

Аллергические реакции: крапивница, повышение температуры тела, анафилактоидные реакции.

Прочие: алопеция, гиперурикемия, нефропатия.

Местные реакции: при введении в вены малого диаметра или при повторном введении в одну и ту же вену – склерозирование сосуда; при экстравазации – некроз тканей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные лейкопения, анемия, тромбоцитопения; тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы; острый гепатит; беременность. Доксорубицин не применяют у пациентов, получивших полную кумулятивную дозу даунорубицина, идарубицина и/или других антрациклинов и антраценов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Доксорубицин противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции при использовании доксорубицина.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие доксорубицина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями сердца (в т.ч. в анамнезе), ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом, другими острыми инфекционными заболеваниями, подагрой или нефролитиазом (в т.ч. в анамнезе), а также у пациентов с проводившейся медиастинальной лучевой терапией или получающих одновременно циклофосфамид.

В период лечения необходим регулярный контроль картины периферической крови, лабораторных показателей функции печени, ЭКГ и УЗИ сердца (с определением фракции выброса левого желудочка). При количестве лейкоцитов менее 3500/мкл и тромбоцитов менее 100 000/мкл дозу доксорубицина уменьшают на 50%.

Описаны случаи развития тяжелых, угрожающих жизни аритмий сразу же или в течение нескольких часов после введения доксорубицина.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

Доксорубицин может вызвать окрашивание мочи в красный цвет в течение 1-2 дней после введения.

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное и мутагенное действие доксорубицина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты, угнетающие кроветворение усугубляют тромбоцитопению и лейкопению, которые обусловлены действием доксорубицина.

При одновременном применении с гепатотоксическими препаратами (в т.ч. с метотрексатом) усиливается гепатотоксическое действие.

Доксорубицин может вызывать повышение концентрации мочевой кислоты в крови, что уменьшает эффективность противоподагрических препаратов (в т.ч. аллопуринола, колхицина).

При одновременном применении с клиндамицином повышается риск развития аллергических реакций.

Доксорубицин может потенцировать гепатотоксическое действие меркаптопурина.

Стрептозоцин и метотрексат вызывают повышение токсичности доксорубицина, обусловленное уменьшением печеночного клиренса.

При применении паклитаксела одновременно или после доксорубицина возможно усиление кардиотоксичности.

Пропранолол ингибирует активность коэнзима Q_{10} сердца, поэтому при одновременном применении возможно усиление кардиотоксичности доксорубицина.

При применении трастузумаба одновременно или после доксорубицина возможно усиление кардиотоксичности.

При одновременном применении с циклоспорином наблюдается повышение концентрации доксорубицина в плазме и усиление миелотоксического действия; с циклофосфамидом, митомицином, дактиномицином – возможно усиление кардиотоксического действия доксорубицина.

При применении доксорубицина (в/в в течение 3 сут) в комбинации с цитарабином (в виде инфузии в течение 7 дней) описаны случаи развития некротического колита и тяжелых инфекционных осложнений.

На фоне применения доксорубицина происходит угнетение формирования антител и/или усиление побочных реакций при введении живых вакцин, что обусловлено подавлением иммунитета. Этот эффект может сохраняться от 3 мес до 1 года.

DOXYCYCLINE (ДОКСИЦИКЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик группы тетрациклинов широкого спектра действия. Оказывает бактериостатическое действие за счет подавления синтеза белка возбудителей.

Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Bacillus anthracis, Listeria monocytogenes; анаэробных бактерий: Clostridium spp.

Доксициклин активен также в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Bordetella pertussis, а также в отношении Rickettsia spp., Treponema spp., Mycoplasma spp. и Chlamydia spp.

К доксициклину устойчивы Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp., Serratia spp., большинство штаммов Bacteroides fragilis.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи незначительно влияет на абсорбцию доксициклина. Широко распределяется в тканях и жидкостях организма. Связывание с белками плазмы составляет 80-95%. $T_{1/2}$ составляет 12-22 ч. Выводится с мочой в неизмененном виде (40%), однако основная часть дозы выводится в неизмененном виде с калом за счет секреции желчи.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к доксициклину микроорганизмами, в т.ч. инфекции органов дыхания и ЛОР-органов; инфекции ЖКТ; гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. угревая сыпь); инфекции органов мочеполовой системы (в т.ч. гонорея, первичный и вторичный сифилис); сыпной тиф, бруцеллез, риккетсиозы, остеомиелит, трахома, хламидиоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым внутрь или в/в (капельно) назначают 200 мг/сут в первый день лечения, в последующие дни – по 100-200 мг/сут. Кратность приема (или в/в инфузий) – 1-2 раза/сут. Для детей старше 8 лет и массой тела более 50 кг суточная доза для приема внутрь или введения в/в (капельно) составляет в первый день лечения 4 мг/кг. В последующие дни – 2-4 мг/кг/сут, в зависимости от тяжести клинического течения заболевания. Кратность приема (или в/в инфузии) – 1-2 раза/сут. Рекомендуемое минимальное время для в/в инфузии 100 мг доксициклина (при концентрации инфузионного раствора 0.5 мг/мл) составляет 1 ч.

Максимальные дозы: для взрослых для приема внутрь – 300 мг/сут или 600 мг/сут (в зависимости от этиологии возбудителя); для в/в введения – 300 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, боли в животе, диарея, запор, дисфагия, глоссит, эзофагит, транзиторное повышение содержания в крови печеночных трансаминаз, ЩФ, билирубина.

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, эозинофилия, редко – отек Квинке, фотосенсибилизация.

Прочие: увеличение остаточного азота, кандидоз, кишечный дисбактериоз, изменение цвета зубов у детей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, детский возраст до 8 лет (возможность образования нерастворимых комплексов с кальцием в костном скелете, эмали и дентине зубов), повышенная чувствительность к тетрациклинам, порфирия, тяжелая печеночная недостаточность, лейкопения, период лактации, миастения (для в/в введения).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Доксициклин противопоказан к применению при беременности и в период лактации. Доксициклин проникает через плацентарный барьер. Может вызывать долговременное изменение цвета зубов, гипоплазию эмали, подавление роста костей скелета плода, а также развитие жировой инфильтрации печени.

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют доксициклин при нарушениях функции печени. При нарушениях функции почек коррекции дозы не требуется.

Для предотвращения местнораздражающего действия (эзофагит, гастрит, ульцерация ЖКТ) рекомендуется прием в дневные часы с большим количеством жидкости, пищей или молоком. В связи с возможным развитием фотосенсибилизации необходимо ограничение инсоляции во время лечения и в течение 4-5 дней после него.

Доксициклин не применяют у детей до 8 лет, т.к. тетрациклины (в т.ч. доксициклин) вызывают долговременное изменение цвета зубов, гипоплазию эмали и замедление продольного роста костей скелета у данной категории пациентов.

Раствор доксициклина для в/в введения следует использовать не позднее 72 ч после его приготовления.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты, содержащие ионы металлов (антациды, препараты, содержащие железо, магний, кальций), образуют с доксициклином неактивные хелаты, в связи с чем необходимо избегать их одновременного назначения.

При одновременном применении с барбитуратами, карбамазепином, фенитоином концентрация доксициклина в плазме крови снижается в связи с индукцией микросомальных ферментов печени, что может быть причиной уменьшения его антибактериального действия.

Необходимо избегать комбинации с пенициллинами, цефалоспоринами, оказывающими бактерицидное действие и являющимися антагонистами бактериостатических антибиотиков (в т.ч. доксициклина).

Абсорбцию доксициклина снижают колестирамин и колестипол (соблюдать интервал между приемом не менее 3 ч).

В связи с подавлением кишечной микрофлоры доксициклин снижает протромбиновый индекс, что требует коррекции дозы непрямых антикоагулянтов.

Прием доксициклина снижает надежность контрацепции и повышает частоту прорывных кровотечений на фоне приема эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов.

Одновременное применение ретинола способствует повышению внутричерепного давления.

DROPERIDOL (ДРОПЕРИДОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), производное бутирофенона. Оказывает антипсихотическое, каталептогенное, седативное, противошоковое, а также противорвотное действие.

Механизм антипсихотического действия связан с блокадой допаминовых D_2-рецепторов мезолимбической и мезокортикальной системы. Седативное действие обусловлено блокадой адренорецепторов в ретикулярной формации ствола головного мозга, противорвотное действие – блокадой допаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра, гипотермическое действие – блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса.

Возможно понижение АД вследствие расширения периферических сосудов и снижения ОПСС; снижает давление в легочной артерии (особенно, если оно значительно повышено) и уменьшает прессорный эффект эпинефрина. Дроперидол уменьшает частоту возникновения аритмии, вызванной эпинефрином, но не предотвращает нарушения сердечного ритма другой этиологии.

Не обладает холиноблокирующей активностью.

При в/в или в/м введении действие дроперидола развивается через 3-10 мин, максимальный эффект наблюдается через 30 мин. Седативный эффект продолжается 2-4 ч, общая длительность действия на ЦНС может достигать 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

C_{max} дроперидола в плазме достигается в течение 15 мин. Связывание с белками плазмы составляет 85-90%. $T_{1/2}$ составляет в среднем 134 мин. Метаболизируется в печени. Выводится почками – 75% в виде метаболитов, 1% – в неизмененном виде; 11% выводится через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

В хирургии: премедикация, вводный наркоз, потенцирование общей и регионарной анестезии. Нейролептанальгезия (в комбинации с фентанилом). Обеспечение седативного эффекта, устранение тошноты и рвоты во время диагностических и хирургических манипуляций, боли и рвоты в послеоперационном периоде.

В психиатрической практике: психомоторное возбуждение, галлюцинации.

В терапии: боли и шок при травмах, инфаркте миокарда, тяжелых приступах стенокардии, отеке легких; гипертонический криз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу определяют индивидуально, с учетом возраста, массы тела, общего физического состояния, характера заболевания, одновременно используемых препаратов, вида предстоящей анестезии.

Для премедикации взрослым за 15-45 мин до начала хирургического вмешательства в/м вводят 2.5-5 мг, детям – 100 мкг/кг.

Для введения в анестезию – в/в: взрослым – 15-20 мг, детям – 200-400 мкг/кг (или 300-600 мкг/кг в/м).

При продолжительных операциях для поддержания анестезии проводят повторное в/в ведение в дозе 2.5-5 мг.

В послеоперационном периоде взрослым назначают в/м по 2.5-5 мг каждые 6 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: дисфория, сонливость в послеоперационном периоде и, напротив, при применении в повышенных дозах – беспокойство, моторная возбудимость, страх; редко – экстрапирамидные симптомы; в единичных случаях в послеоперационном периоде наблюдаются галлюцинации, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: умеренная артериальная гипотензия и тахикардия, которые, как правило, не требуют специальной терапии. В очень редких случаях наблюдается артериальная гипертензия (наиболее вероятна при комбинированном применении дроперидола с фентанилом или другими анальгетиками, вводимыми парентерально).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, потеря аппетита, диспептические явления; редко – желтуха, транзиторные нарушения функции печени.

Аллергические реакции: редко – анафилактические реакции, головокружение, дрожь, ларингоспазм, бронхоспазм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Экстрапирамидные нарушения, тяжелая депрессия, кома, кесарево сечение, гипокалиемия, артериальная гипотензия, увеличение интервала QT на ЭКГ, детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к дроперидолу и производным морфина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований безопасности применения дроперидола в период лактации не проводилось. Бутирофеноны выделяются с молоком и не рекомендуются к применению в период лактации. При необходимости применения дроперидола у матери грудное вскармливание следует прекратить.

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено тератогенного действия дроперидола.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Дроперидол применяют только в условиях стационара.

С осторожностью применяют при нарушениях функции печени и почек, эпилепсии и состояниях, предшествующих эпилептическому припадку, при депрессии.

У пациентов с феохромоцитомой после введения дроперидола возможны тяжелая артериальная гипертензия и тахикардия.

При использовании дроперидола следует предвидеть возможность развития выраженной артериальной гипотензии и предусмотреть наличие средств ее своевременной коррекции. Дроперидол может вызвать снижение давления в легочной артерии, что следует иметь в виду во время хирургических и диагностических процедур. Пациентам, которые получают дроперидол, необходим тщательный врачебный контроль.

У пациентов пожилого возраста, физически ослабленных и истощенных больных, а также при высокой степени риска начальную дозу дроперидола следует уменьшить. Повышая дозу, необходимо руководствоваться уже полученным эффектом.

На фоне действия препаратов, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС, дроперидол следует назначать в меньшей дозе, и, соответственно, после применения дроперидола такие препараты следует вводить в меньших дозах.

Следует иметь в виду, что применение дроперидола в повышенной дозе (до 25 мг и более) может вызвать внезапную смерть больных с нарушениями сердечного ритма на фоне гипоксии, нарушений электролитного баланса или алкогольной абстиненции.

При применении дроперидола в хирургической практике следует тщательно контролировать параметры физиологического состояния организма. Необходимо подчеркнуть, что изменения ЭЭГ после операции исчезают медленно. Применение дроперидола при проведении спинальной или перидуральной анестезии может вызывать блокады межреберных нервов и симпатической нервной системы, что, в свою очередь, затрудняет дыхание, способствует расширению периферических сосудов и развитию артериальной гипотензии.

Во избежание ортостатической гипотензии следует соблюдать осторожность при транспортировке пациента, избегать резкой перемены положения тела.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На фоне действия дроперидола и в течение суток после его применения следует избегать потенциально опасных видов деятельности, требующих высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС (производными бензодиазепина, средствами для наркоза, опиоидными анальгетиками, снотворными средствами), дроперидол усиливает угнетающее влияние на ЦНС.

При одновременном применении дроперидол проявляет антагонизм в отношении эпинефрина и других адрено- и симпатомиметических средств.

При одновременном применении дроперидол потенцирует действие антигипертензивных средств.

Так как дроперидол блокирует допаминовые рецепторы, при одновременном применении он может ингибировать действие агонистов допамина, в т.ч. бромокриптина, лизурида и леводопы.

DULOXETINE (ДУЛОКСЕТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина). Слабо подавляет захват допамина, не обладает значимым сродством к гистаминовым, допаминовым, холинергическим и адренергическим рецепторам. Механизм действия дулоксетина заключается в подавлении обратного захвата серотонина и норэпинефрина (норадреналина). Дулоксетин обладает центральным механизмом подавления болевого синдрома, что в первую очередь проявляется повышением порога болевой чувствительности при болевом синдроме невропатической этиологии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь дулоксетин хорошо абсорбируется из ЖКТ, всасывание начинается через 2 ч после приема, C_{max} достигается через 6 ч после приема. Прием одновременно с пищей увеличивает время достижения C_{max} до 10 ч, что уменьшает степень всасывания (приблизительно на 10%), но не влияет на величину C_{max}.

Связывание с белками плазмы высокое (более 90%), в основном с альбумином и α_1-глобулином. Нарушения со стороны печени или почек не оказывают влияния на степень связывания с белками. Дулоксетин активно биотрансформируется с участием изоферментов CYP2D6 и CYP1A2, которые катализируют образование двух основных метаболитов (глюкуроновый конъюгат 4-гидроксидулоксетина, сульфат конъюгат 5-гидрокси,6-метоксидулоксетина). Циркулирующие метаболиты не обладают фармакологической активностью. $T_{1/2}$ составляет 12 ч. Средний клиренс дулоксетина составляет 101 л/ч. Выводится с мочой в виде метаболитов.

У пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, значения C_{max} и AUC дулоксетина увеличивались в 2 раза. В связи с этим следует рассмотреть целесообразность уменьшения дозы препарата у пациентов с клинически выраженными нарушениями функции почек.

У пациентов с клиническими признаками печеночной недостаточности может наблюдаться замедление метаболизма и выведения дулоксетина. После однократного приема дулоксетина в дозе 20 мг у 6 пациентов с циррозом печени и умеренным нарушением функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью) продолжительность $T_{1/2}$ дулоксетина была примерно на 15% выше, чем у здоровых людей соответствующего пола и возраста с пятикратным увеличением средней величины AUC. Несмотря на то, что C_{max} у пациентов с циррозом была такой же, как и у здоровых людей, $T_{1/2}$ приблизительно в 3 раза больше.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессия, болевая форма диабетической невропатии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая начальная доза составляет 60 мг 1 раз/сут.

При необходимости можно увеличить суточную дозу с 60 мг до максимальной дозы 120 мг/сут в 2 приема.

У пациентов с выраженными нарушениями функции почек (КК<30 мл/мин) начальная доза должна составлять 30 мг 1 раз/сут. У пациентов с нарушениями функции печени следует снизить начальную дозу препарата или сократить кратность приема.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: часто – головокружение (кроме вертиго), нарушения сна (сонливость или бессонница), головная боль (головная боль отмечалась реже, чем на фоне приема плацебо); иногда – тремор, слабость, нечеткость зрения, летаргия, тревога, зевота; очень редко – глаукома, мидриаз, нарушения зрения, возбуждение, дезориентация.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость во рту, тошнота, запор; иногда – диарея, рвота, снижение аппетита, изменение вкуса, нарушения показателей функции печени; очень редко – гепатит, желтуха, повышение активности ЩФ, АЛТ, АСТ и уровня билирубина; отрыжка, гастроэнтерит, стоматит.

Со стороны костно-мышечной системы: иногда – мышечная напряженность и/или подергивания; очень редко – бруксизм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – сердцебиение; очень редко – ортостатическая гипотензия, синкопе (особенно в начале терапии), тахикардия, повышение АД, похолодание конечностей.

Со стороны половой системы: иногда – аноргазмия, снижение либидо, задержка и нарушение эякуляции, эректильная дисфункция.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда – затрудненное мочеиспускание; очень редко – никтурия.

Прочие: иногда – снижение массы тела, повышенное потоотделение, приливы, ночная потливость; очень редко – анафилактические реакции, жажда, гипонатриемия, озноб, ангионевротический отек, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, крапивница, плохое самочувствие, чувство жара и/или холода, повышение массы тела, дегидратация, фотосенсибилизация. При отмене часто отмечались головокружение, тошнота, головная боль. У пациентов с болевой формой диабетической невропатии может наблюдаться незначительное увеличение глюкозы в крови натощак.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Некомпенсированная закрытоугольная глаукома, одновременное применение с ингибиторами МАО, повышенная чувствительность к дулоксетину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности возможно только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, т.к. клинического опыта применения дулоксетина при беременности недостаточно.

При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания (из-за отсутствия опыта применения).

Пациентки должны быть предупреждены, что в случае наступления или планирования беременности в период применения дулоксетина им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при обострении маниакального/гипоманиакального состояния, эпилептических припадках, мидриазе, нарушении функции печени или почек, у пациентов со склонностью к суицидальным попыткам.

При назначении ингибиторов обратного захвата серотонина в комбинации с ингибиторами МАО отмечались случаи серьезных реакций, иногда с летальным исходом (гипертермия, ригидность, миоклонус, различные нарушения с возможными резкими колебаниями показателей жизненно важных функций организма и изменения психического статуса, включая выраженное возбуждение с переходом в делирий и кому). Такие реакции возможны также в случаях, когда ингибитор обратного захвата серотонина был отменен незадолго до назначения ингибиторов МАО (возможно развитие симптомов, в т.ч. характерных для злокачественного нейролептического синдрома).

Эффекты комбинированного применения дулоксетина и ингибиторов МАО не оценивались ни у людей, ни у животных. Применение дулоксетина одновременно с ингибиторами МАО или в период до 14 дней после их отмены не рекомендуется, т.к. дулоксетин является ингибитором обратного захвата серотонина, и норэпинефрина (норадреналина). Ингибиторы МАО не следует назначать в течение как минимум 5 дней после отмены дулоксетина.

С осторожностью применять у пациентов с маниакальными эпизодами в анамнезе, а также с эпилептическими припадками в анамнезе.

Депрессивные состояния сопровождаются высоким риском развития суицидального поведения. Вследствие этого пациенты с диагнозом депрессии, принимающие дулоксетин, должны информировать врача о любых беспокоящих мыслях и чувствах.

На фоне применения препарата возможно развитие мидриаза, следует проявлять осторожность при назначении дулоксетина пациентам с повышенным внутриглазным давлением или у лиц с риском развития острой закрытоугольной глаукомы.

У пациентов с артериальной гипертензией и/или иными заболеваниями сердечно-сосудистой системы рекомендуется контролировать АД.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты, принимающие дулоксетин, должны соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности (из-за возможного возникновения сонливости).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение дулоксетина (в дозе 60 мг 2 раза/сут) не оказывало значительного влияния на фармакокинетику теофиллина, метаболизирующегося CYP1A2. Дулоксетин вряд ли оказывает клинически значимое влияние на метаболизм других лекарственных средств – субстратов CYP1A2.

Одновременный прием дулоксетина с потенциальными ингибиторами CYP1A2 (например, фторхинолоны) может привести к повышению концентрации дулоксетина, т.к. CYP1A2 участвует в метаболизме дулоксетина (назначение такой комбинации требует осторожности и снижения доз дулоксетина).

Мощный ингибитор CYP1A2 флувоксамин (при приеме в дозе 100 мг 1 раз/сут) снижал средний плазменный клиренс дулоксетина примерно на 77%.

При назначении дулоксетина с лекарственными средствами, метаболизирующимися CYP2D6 и имеющими узкий терапевтический индекс, следует проявлять осторожность (т.к. дулоксетин является умеренным ингибитором CYP2D6). При одновременном применении с дулоксетином в дозе 60 мг 2 раза/сут AUC дезипрамина (субстрата CYP2D6) повышается в 3 раза. Одновременное применение с дулоксетином (в дозе 40 мг 2 раза/сут) повышало стабильную часть AUC толтеродина (применявшегося в дозе 2 мг 2 раза/сут) на 71%, но не оказывало влияния на фармакокинетику 5-гидроксил метаболита. Одновременное применение дулоксетина с потенциальными ингибиторами CYP2D6 может привести к повышению концентраций дулоксетина. Пароксетин (при применении в дозе 20 мг 1 раз/сут) снижал средний клиренс дулоксетина примерно на 37%. При применении дулоксетина с ингибиторами CYP2D6 (например, с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина) следует соблюдать осторожность.

При одновременном применении дулоксетина и других лекарственных средств, влияющих на ЦНС и обладающих сходным механизмом действия (включая этанол и этанолсодержащие препараты), возможно взаимное усиление эффектов (такая комбинация требует осторожности).

Дулоксетин в значительной степени связывается с белками плазмы, поэтому одновременное применение с другими лекарственными средствами, в высокой степени связывающимися с белками плазмы, может привести к повышению концентрации свободных фракций обоих препаратов.

DUTASTERIDE (ДУТАСТЕРИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Подавляет активность изоферментов 5α-редуктазы 1 и 2 типа, которые ответственны за превращение тестостерона в 5α-дигидротестостерон. Дигидротестостерон является основным андрогеном, ответственным за гиперплазию железистой ткани предстательной железы.

Максимальное влияние дутастерида на снижение концентраций дигидротестостерона является дозозависимым и наблюдается через 1-2 нед. после начала лечения. Через 1 и 2 нед. приема дутастерида в дозе 0.5 мг/сут среднее значение концентраций дигидротестостерона в сыворотке снижается на 85% и 90%.

Дутастерид способствует уменьшению размеров предстательной железы, улучшает мочеиспускание и снижает риск возникновения острой задержки мочи и потребности в хирургическом лечении.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократного приема в дозе 500 мкг C_{max} дутастерида в сыворотке достигается в течение 1-3 ч. При 2-часовой в/в инфузии абсолютная биодоступность составляет около 60%. Биодоступность дутастерида не зависит от приема пищи.

Связывание с белками плазмы высокое – более 99.5 %. V_d - 300-500 л.

При ежедневном приеме концентрация дутастерида в сыворотке достигает 65% от C_{ss} через 1 мес и примерно 90% от этого уровня через 3 мес. C_{ss} дутастерида в сыворотке, составляющая примерно 40 нг/мл, достигается через 6 мес ежедневного приема препарата в дозе 500 мкг. В сперме, как и в сыворотке, C_{ss} дутастерида тоже достигаются через 6 мес. Через 52 нед. лечения концентрации дутастерида в сперме составляют в среднем 3.4 нг/мл (0.4-14 нг/мл). Из сыворотки в сперму поступает примерно 11.5% дутастерида.

In vitro дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4 с образованием двух второстепенных моногидроксилированных метаболитов; вместе с тем на него не действуют изоферменты CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. После достижения C_{ss} дутастерида, в сыворотке с помощью масс-спектрометрического метода обнаруживают неизмененный дутастерид, 3 главных метаболита (4'-гидроксидутастерид, 1,2-дигидродутастерид и 6-гидроксидутастерид) и 2 второстепенных метаболита.

Дутастерид подвергается интенсивному метаболизму. После приема препарата внутрь в дозе 500 мкг/сут до достижения равновесного состояния 1-15.4% (в среднем 5.4%) принятой дозы экскретируется с калом в неизмененном виде. Остальная часть дозы выводится в виде 4 основных метаболитов, составляющих 39%, 21%, 7% и 7% соответственно, и 6 малых метаболитов (на долю каждого из которых приходится менее 5%).

С мочой у человека выводятся следовые количества неизмененного дутастерида (менее 0.1% дозы).

При приеме дутастерида в терапевтических дозах его конечный $T_{1/2}$ составляет 3-5 нед.

Дутастерид обнаруживается в сыворотке (в концентрациях более 0.1 нг/мл) до 4-6 мес после прекращения его приема.

Фармакокинетика дутастерида может быть описана как процесс абсорбции первого порядка и два параллельных процесса элиминации, один насыщаемый (т.е. зависящий от концентрации) и один ненасыщаемый (т. е. не зависящий от концентрации).

При низких концентрациях в сыворотке (менее 3 нг/мл) дутастерид быстро выводится за счет обоих процессов элиминации. После однократного приема в дозах 5 мг и менее дутастерид быстро выводится из организма и имеет короткий $T_{1/2}$, составляющий 3-5 сут.

При концентрациях в сыворотке более 3 нг/мл клиренс дутастерида меньше – 0.35-0.58 л/ч, при этом выведение осуществляется преимущественно посредством линейного ненасыщаемого процесса с конечным $T_{1/2}$ 3-5 нед. При терапевтических концентрациях на фоне ежедневного приема препарата в дозе 500 мкг преобладает более медленный клиренс дутастерида; общий клиренс носит линейный и не зависящий от концентрации характер.

Фармакокинетику и фармакодинамику дутастерида изучали у 36 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 87 лет после приема препарата в однократной дозе 5 мг. Между разными возрастными группами не было статистически значимых различий по таким фармакокинетическим параметрам дутастерида, как AUC и C_{max}. Не было обнаружено также статистически значимых различий $T_{1/2}$ дутастерида между возрастной группой 50-69 лет и возрастной группой старше 70 лет, в которую входит большинство мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Между возрастными группами не было значимых различий в степени снижения уровней ДГТ. Эти результаты указывают на отсутствие необходимости снижать дозу дутастерида у пациентов пожилого возраста.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для взрослых мужчин, включая пациентов пожилого возраста, рекомендуемая доза при приеме внутрь составляет 500 мкг 1 раз/сут. Лечение следует продолжать не менее 6 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны половой системы: эректильная дисфункция, изменение (снижение) либидо, нарушение эякуляции, гинекомастия (включает болезненность и увеличение грудных желез).

Аллергические реакции: в отдельных случаях – сыпь, зуд, крапивница, локализованный отек

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к дутастериду и другим ингибиторам 5α-редуктазы; противопоказано применение у женщин и детей.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению у женщин. Дутастерид абсорбируется через кожу, поэтому женщины должны избегать контакта с активным веществом. В случае такого контакта необходимо сразу промыть соответствующий участок кожи водой с мылом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять у пациентов с нарушениями функции печени, т.к. дутастерид подвергается интенсивному метаболизму в печени, а его $T_{1/2}$ составляет 3-5 нед.

У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы необходимо проводить пальцевое ректальное исследование и другие методы исследования предстательной железы до начала лечения дутастеридом и периодически повторять эти исследования в процессе лечения для исключения развития рака предстательной железы.

Определение концентраций ПСА в сыворотке является важным компонентом комплекса исследований, направленных на выявление рака предстательной железы. Исходный уровень ПСА менее 4 нг/мл у пациентов, получающих дутастерид, не исключает диагноза рака предстательной железы.

Дутастерид абсорбируется через кожу, поэтому женщины и дети должны избегать контакта с активным веществом. В случае такого контакта необходимо сразу промыть соответствующий участок кожи водой с мылом.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Поскольку дутастерид метаболизируется изоферментом CYP3A4, в присутствии ингибиторов CYP3A4 концентрации дутастерида в крови могут возрастать.

При одновременном применении дутастерида с ингибиторами CYP3A4 верапамилом и дилтиаземом отмечается снижение клиренса. Вместе с тем, амлодипин, другой блокатор кальциевых каналов, не уменьшает клиренс дутастерида.

EFAVIRENZ (ЭФАВИРЕНЗ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство. Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека тип 1 (ВИЧ-1).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Подвергается интенсивному метаболизму в печени при участии ферментов системы CYP. На основании исследований in vitro считается, что CYP3A4 и CYP2B6 являются главными изоферментами, ответственными за метаболизм эфавиренза. По данным ряда исследований в зависимости от дозы эфавиренз является ингибитором или индуктором CYP3A4.

Менее 1% выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции, вызванные ВИЧ-1 (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами (ингибиторами протеаз и/или нуклеозидами – ингибиторами обратной транскриптазы).

При приеме внутрь для взрослых и детей с массой тела более 40 кг рекомендуемая доза составляет 600 мг/сут.

Для детей и подростков (от 3 до 17 лет) в зависимости от возраста доза составляет 200-400 мг/сут. Рекомендуемая доза для детей с массой тела более 40 кг составляет 600 мг/сут.

Частота приема – 1 раз/сут независимо от приема пищи.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дерматологические реакции: часто (особенно у детей) – макуло-папулезная сыпь; в единичных случаях – тяжелая сыпь, сопровождающаяся волдырями, мокнущим шелушением и язвами.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота; возможна диарея.

Со стороны ЦНС: возможны головокружение, головная боль, бессонница, утомляемость, снижение концентрации внимания.

Аллергические реакции: в единичных случаях – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны лабораторных показателей: повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТ, амилазы, повышение уровня общего билирубина, повышение концентрации глюкозы в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Одновременное применение с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом или триазоламом; повышенная чувствительность к эфавирензу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения при беременности не проводилось. Применение возможно только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В период лечения женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции. Поскольку возможное взаимодействие эфавиренза с пероральными контрацептивами полностью не изучено, в дополнение к пероральным противозачаточным средствам следует применять надежные методы барьерной контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли эфавиренз с грудным молоком у человека.

В *экспериментальных исследованиях* установлено, что эфавиренз оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие. Показано, что эфавиренз выделяется с грудным молоком у лактирующих крыс.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При выборе новых антиретровирусных препаратов для комбинированной терапии следует учитывать возможность перекрестной устойчивости вируса.

При отмене эфавиренза следует также рассмотреть возможность отмены лечения другими антиретровирусными препаратами, чтобы избежать появления резистентных вирусов.

Клинический опыт применения эфавиренза у пациентов с хроническими заболеваниями печени ограничен. С осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени (т.к. эфавиренз подвергается интенсивному метаболизму в печени при участии ферментов системы CYP).

В период лечения рекомендуется постоянно контролировать активность печеночных трансаминаз у больных с гепатитом В или С или подозрением на эти инфекции в анамнезе и у больных, получающих другие препараты, которые могут оказывать гепатотоксическое действие. В случае острого стойкого повышения активности трансаминаз до уровня, более чем в 5 раз превышающего ВГН, следует сопоставить преимущества продолжения лечения с риском значительного гепатотоксического действия.

В период лечения следует постоянно контролировать уровень холестерина.

У детей в возрасте до 3 лет или массой тела менее 13 кг безопасность и эффективность применения эфавиренза не изучены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении эфавиренза с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом или триазоламом наблюдается конкурентное лекарственное взаимодействие за изофермент CYP3A4, что может привести к торможению метаболизма этих препаратов и создать возможность серьезных и/или опасных для жизни последствий – тяжелых аритмий, длительного седативного эффекта или угнетения дыхания).

Под действием эфавиренза возможно уменьшение концентрации в плазме препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4.

ELTROMBOPAG (ЭЛТРОМБОПАГ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Агонист тромбопоэтиновых рецепторов для приема внутрь. Взаимодействует с участком человеческого тромбопоэтинового рецептора, что вызывает пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов из клеток-предшественников костномозгового кроветворения и приводит к увеличению образования тромбоцитов.

Количество тромбоцитов в крови, как правило, повышается в течение 1-2 недель после начала лечения элтромбопагом и уменьшается в течение 1-2 после его отмены.

Элтромбопаг в дозе до 150 мг/сут в течение 5 дней не пролонгирует интервал QT/QTc.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетка элтромбопага описывается двухкомпартментной моделью.

После приема внутрь C_{max} достигается через 2-6 ч. Абсорбция при приеме внутрь составляет, по крайней мере, 52%. При дозе 50 мг 1 раз/сут AUC составляет 91.9 мкг x ч/мл, при дозе 75 мг – 146 мкг x ч/мл. При приеме во время стандартного завтрака с высоким содержанием жиров AUC уменьшается приблизительно на 59%, C_{max} – на 65%, T_{max} увеличивается на 1 ч. Содержание кальция в пище также играет роль в уменьшении биодоступности.

Связывание с белками плазмы составляет более 99%. Концентрация элтромбопага в клетках крови составляет приблизительно 50-79% от плазменной концентрации.

Элтромбопаг не является субстратом P-гликопротеина или OATP1B1. Подвергается интенсивному метаболизму, преимущественно путем расщепления, окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой, глутатионом, цистеином. Окислительный метаболизм элтромбопага осуществляется при участии изоферментов CYP1A2 и CYP2C8. Глюкуронизация элтромбопага происходит при участии глюкуронозилтрансфераз UGT1A1 иUGT1A3.

Экскреция с калом составляет 59%, с мочой – 31%. Неизмененный элтромбопаг в кале составляет около 20%, в моче не определяется.

$T_{1/2}$ из плазмы составляет у здоровых добровольцев приблизительно 21-32 ч, у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой – 26-35 ч.

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью AUC элтромбопага увеличивается на 41%, у пациентов с печеночной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени – на 80-93%, по сравнению со здоровыми добровольцами.

ПОКАЗАНИЯ

Тромбоцитопения у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой при неэффективности кортикостероидов, иммуноглобулинов или спленэктомии (применяют только в случаях, когда степень тромбоцитопении и клиническое состояние повышают риск кровотечения).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды.

Начальная доза – 50 мг 1 раз/сут.

Для пациентов с нарушениями функции печени от умеренной до тяжелой степени или для пациентов восточно-азиатского происхождения начальная доза составляет 25 мг 1 раз/сут.

После начала лечения дозу следует корректировать до достижения и поддержания количества тромбоцитов ≥ 50 x 10^9/л во избежание риска развития кровотечений. Не превышать дозу 75 мг/сут.

При достижении количества тромбоцитов от ≥ 200 x 10^9/л до ≤ 400 x 10^9/л суточную дозу следует уменьшить на 25 мг и применять эту уменьшенную дозу в течение 2 недель до развития эффекта.

При достижении количества тромбоцитов более 400 x 10^9/л следует прекратить прием элтромбопага, контролировать количество тромбоцитов 2 раза/нед. При достижении количества тромбоцитов < 150 x 10^9/л следует возобновить терапию в дозе, уменьшенной на 25 мг.

При достижении количества тромбоцитов более 400 x 10^9/л через 2 недели терапии элтромбопагом в минимальной эффективной дозе следует отменить элтромбопаг.

Во избежание чрезмерного повышения количества тромбоцитов во время терапии элтромбопагом следует корректировать режим дозирования одновременно применяемых препаратов для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.

Интервал между приемами элтромбопага должен составлять не менее 24 ч.

Для достижения и поддержания количества тромбоцитов в крови ≥ 50 x 10^9/л элтромбопаг следует применять в наименьшей эффективной дозе во избежание риска развития кровотечения.

Во время лечения следует регулярно контролировать гематологические показатели и печеночные тесты (АЛТ, АСТ, билирубин) и корректировать режим дозирования элтромбопага в соответствии с изменением количества тромбоцитов.

Между приемами элтромбопага и других лекарственных препаратов, продуктов, содержащих кальций, витаминов, содержащих поливалентные катионы (железо, кальций, алюминий, магний, селен, цинк) интервал должен составлять не менее 4 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диспепсия, увеличение АЛТ, АСТ.

Со стороны органа зрения: катаракта, кровоизлияние в конъюнктиву.

Со стороны свертывающей системы крови: геморрагические осложнения после отмены элтромбопага – меноррагия, экхимозы, тромбоцитопения.

Прочие: миалгия, парестезии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к элтромбопагу.

Не предназначен для применения только с целью нормализации количества тромбоцитов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения элтромбопага при беременности не проводилось. Применение возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли элтромбопаг с грудным молоком у человека. При необходимости применения элтромбопага в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В *экспериментальных исследованиях* на животных получены данные об эмбриолетальности и уменьшения массы тела потомства при введении элтромбопага в дозах, токсичных для материнского организма.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Элтромбопаг оказывает гепатотоксическое действие, поэтому требуется осторожность при применении у пациентов с заболеваниями печени. При умеренных и тяжелых заболеваниях печени элтромбопаг следует применять в минимальной эффективной начальной дозе и под тщательным контролем функциональных тестов печени. Определение АЛТ, АСТ, содержания билирубина проводят перед началом лечения, каждые 2 недели во время периода коррекции дозы и ежемесячно после определения постоянной дозы. При повышении содержания билирубина следует провести фракционирование. Исследование печеночных тестов следует проводить с интервалом 3-5 дней. В случае стойких отклонений мониторинг следует проводить еженедельно до их исчезновения, стабилизации и возвращения показателей к исходным значениям.

Элтромбопаг следует отменить, если значение АЛТ превышает ВГН в 3 раза и прогрессирует, или сохраняется в течение 4 нед. и более, или сопровождается повышение содержания прямого билирубина, или сопровождается клиническими симптомами заболевания печени, или декомпенсацией функции печени. Возобновление терапии элтромбопагом не рекомендуется. Если потенциальная польза возобновления терапии превышает имеющийся риск, следует с осторожностью начать применение элтромбопага под контролем показателей функции печени в период подбора дозы. При стойком нарушении функциональных тестов печени элтромбопаг следует отменить окончательно.

Элтромбопаг, как и другие агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, повышает риск развития или прогрессирования отложения ретикулиновых волокон в костном мозге.

До начала лечения элтромбопагом следует провести расширенный анализ периферической крови для выявления морфологических нарушений клеток крови. После определения постоянной дозы элтромбопага следует ежемесячно проводить такой анализ для выявления новых или ухудшения существующих морфологических нарушений. При развитии или ухудшении состояния клеток крови, или развитии цитопении следует отменить элтромбопаг, рассмотреть возможность проведения биопсии костного мозга, включая проведение специального окрашивания для выявления фиброза.

После отмены элтромбопага возможно развитие более тяжелой тромбоцитопении, чем до начала лечения. При этом возрастает риск развития кровотечения, особенно у пациентов, получающих антикоагулянты или антитромботические средства. После отмены элтромбопага следует контролировать клеточный состав крови, включая количество тромбоцитов, по крайней мере, в течение 4 недель и рассмотреть возможность альтернативной терапии при усилении тромбоцитопении.

Вследствие чрезмерного повышения содержания тромбоцитов во время лечения возможно развитие тромботических/тромбоэмболических осложнений.

Элтромбопаг стимулирует и тромбопоэтиновые рецепторы на поверхности гематопоэтических клеток, что может повышать риск гематологической малигнизации.

В период лечения требуется регулярный офтальмологический контроль для выявления симптомов катаракты.

Безопасность и эффективность элтромбопага у пациентов с нарушениями функции почек различной степени не установлены. В период лечения следует тщательно контролировать функцию почек.

Безопасность и эффективность элтромбопага у детей и подростков не установлены.

С осторожностью проводить подбор дозы у пациентов пожилого возраста.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Следует контролировать состояние пациентов для выявления признаков чрезмерного увеличения интенсивности действиям элтромбопага при одновременном применении с умеренными или сильными ингибиторами изоферментов CYP1A2 и CYP2C8, которые участвуют в окислительном метаболизме элтромбопага.

В исследованиях показано, что элтромбопаг является ингибитором полипептида транспорта органических анионов OATP1B1 и способен повышать системную биодоступность других препаратов, которые являются субстратами этого переносчика (в т.ч. с бензипенициллином, аторвастатином, флувастатином, правастатином, розувастатином, метотрексатом, натеглинидом, репаглинидом, рифампином). В клинических исследованиях у здоровых добровольцев применение розувастатина в однократной дозе после повторного ежедневного приема элтромбопага увеличивает AUC розувастатина на 55% и C_{max} на 103% (при данной комбинации рекомендуется уменьшение дозы розувастатина на 50%).

Элтромбопаг является ингибитором UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15 – ферментов, участвующих в метаболизм многих препаратов, таких как ацетаминофен, опиоидные анальгетики, НПВС. При комбинации элтромбопага с подобными препаратами нельзя исключить возможность чрезмерного усиления действия этих препаратов (требуется клинический контроль).

Ферменты UGT1A1 и UGT1A3 участвуют в глюкуронизации элтромбопага, поэтому при одновременном применении умеренных или сильных ингибиторов или индукторов данных ферментов возможно влияние на системную биодоступность элтромбопага (при одновременном применении необходим клинический контроль эффективности элтромбопага).

При одновременном применении элтромбопага с антацидами, содержащими алюминия гидроксид, магния карбонат, натрия альгинат наблюдалось уменьшение системной биодоступности элтромбопага приблизительно на 70% (интервал между приемами элтромбопага и подобных препаратов должен составлять не менее 4 ч во избежание уменьшения абсорбции элтромбопага).

ENALAPRILAT (ЭНАЛАПРИЛАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ, метаболит эналаприла. Уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I, снижает концентрацию альдостерона в крови, повышает высвобождение ренина, стимулирует высвобождение простагландинов и эндотелиального релаксирующего фактора вен, угнетает симпатическую нервную систему. Снижает ОПСС, АД, пред- и постнагрузку на миокард, расширяет артерии в большей степени, чем вены.

Антигипертензивный эффект более выражен при высоком уровне ренина плазмы крови, чем при нормальном или сниженном его уровне. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Терапевтический эффект после в/в введения наступает через 5-15 мин, достигает максимума через 1-4 ч, сохраняется около 6 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Эналаприлат плохо абсорбируется после приема внутрь и практически неактивен, поэтому его вводят только в/в. C_{max} после в/в введения достигается через 15 мин. Связывание с белками плазмы крови составляет 50-60%. Циркулирует в крови в неизмененном виде. Плохо проникает через ГЭБ. Не подвергается метаболизму. $T_{1/2}$ составляет 4 ч. Выводится из организма в неизмененном виде, более 90% – с мочой. Клиренс эналаприлата при гемодиализе – 38-62 мл/мин, концентрация эналаприлата в сыворотке крови после 4-х часового гемодиализа снижается на 45-75%.

ПОКАЗАНИЯ

Гипертонический криз; артериальная гипертензия в случаях, когда прием препарата внутрь невозможен; гипертоническая энцефалопатия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в дозе 1.25 мг каждые 6 ч в/в струйно медленно (в течение 5 мин) или капельно, включая больных, принимавших ранее эналаприл внутрь. Лечение проводят только в условиях стационара.

Если через 1 ч после введения терапевтический эффект неудовлетворительный, то введение можно повторить в дозе 1.25 мг, а по истечении 6 ч продолжено лечение по обычной схеме (1.25 мг каждые 6 ч).

У больных, принимающих диуретики, начальную дозу эналаприлата следует уменьшить 625 мкг. Если через 1 ч после введения терапевтический эффект неудовлетворительный, такая же доза может быть введена повторно, а после 6 ч продолжено лечение полной дозой (1.25 мг каждые 6 ч).

При хронической почечной недостаточности средней степени при КК > 30 мл/мин (сывороточный креатинин не превышает 265.2 мкмоль/л) коррекции дозы не требуется. При КК < 30 мл/мин (сывороточный креатинин превышает 265.2 мкмоль/л) начальная доза составляет 625 мкг с последующим мониторингом в течение 1 ч для выявления чрезмерного снижения АД. При отсутствии эффекта через 1 ч, дозу 625 мкг повторяют и лечение продолжают в дозе 1.25 мг каждые 6 ч. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, доза эналаприлата составляет 625 мкг каждые 6 ч в течение 48 ч.

При переходе на прием внутрь рекомендуемая начальная доза эналаприла составляет 5 мг/сут для пациентов, которым ранее вводили эналаприла в/в в дозе 1.25 мг/мл. При необходимости доза для приема внутрь может быть увеличена.

Для пациентов, которым эналаприлат вводили в/в в начальной дозе 625 мкг, рекомендуемая доза препарата при переходе на прием внутрь составляет 2.5 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: чрезмерное снижение АД, ортостатический коллапс, стенокардия, инфаркт миокарда (обычно связаны с чрезмерным снижением АД), сердцебиение, аритмии (предсердная бради- или тахикардия, мерцание предсердий), острая левожелудочковая недостаточность, эмболия легочных артерий, цереброваскулярные нарушения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, слабость, утомляемость, астения, сонливость, бессонница, тревожность, депрессия, спутанность сознания, парестезии, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея или запор, абдоминальные боли, кишечная непроходимость, снижение аппетита, стоматит, глоссит, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны дыхательной системы: непродуктивный сухой кашель, одышка, ринорея, фарингит, дисфония.

Со стороны водно-электролитного баланса: гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны системы кроветворения: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, снижение гематокрита, повышение СОЭ.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия, нарушение функции почек, транзиторное повышение в сыворотке крови концентрации креатинина и мочевины.

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, эксфолиативный дерматит, многоформная эритема, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пузырчатка (пемфигус), зуд, крапивница, фотосенсибилизация, серозит, васкулит, миозит, артралгия, артрит, эозинофилия.

Прочие: алопеция, снижение либидо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ангионевротический отек, (в т.ч. в анамнезе и при лечении ингибиторами АПФ); порфирия; проведение гемодиализа с использованием полиакрилонитрильных мембран, афереза на декстран сульфат; непосредственно перед десенсибилизацией от осиного или пчелиного яда; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к эналаприлату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

За новорожденными или грудными детьми, которые подвергались внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии и неврологических нарушений, возможных вследствие уменьшения почечного и мозгового кровотока при снижении АД, вызываемого ингибиторами АПФ. При олигурии необходимо поддержание АД и почечной перфузии путем введения соответствующих жидкостей и сосудосуживающих средств.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при первичном гиперальдостеронизме, аортальном стенозе, митральном стенозе, гиперкалиемии, состоянии после трансплантации почки, системных заболеваниях соединительной ткани, цереброваскулярных заболеваниях, сахарном диабете, хронической сердечной недостаточности, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, миелосупрессии (лейкопения, тромбоцитопения), ИБС, почечной недостаточности (протеинурия более 1 г/сут), гипонатриемии, а также пациентам, соблюдающим диету с ограничением поваренной соли или находящимся на гемодиализе, пациентам пожилого возраста (более 65 лет).

Не следует применять эналаприлат у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или артерии единственной почки, поскольку это может вызвать ухудшение функции почек и даже острую почечную недостаточность, которая обычно имеет обратимый характер.

Не рекомендуется применять эналаприлат одновременно с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, амилорид, триамтерен), поскольку в период лечения эналаприлатом возможно повышение содержания калия в крови, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Артериальная гипотензия может наблюдаться (даже через несколько часов после введения первой дозы) у пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью и гипонатриемией, а также у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени и у пациентов с артериальной гипертензией, особенно на фоне гиповолемии в результате лечения диуретиками, бессолевой диеты, диареи, рвоты или гемодиализа.

Лечение пациентов с повышенным риском развития артериальной гипотензии после введения первой дозы следует начинать с половины дозы эналаприлата (625 мкг). При артериальной гипотензии больному следует придать горизонтальное положение с низким изголовьем и, при необходимости, корректировать объем плазмы посредством инфузии 0.9% раствора хлорида натрия. Артериальная гипотензия и ее последствия отмечаются редко и носят преходящий характер. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему лечению эналаприлатом. После коррекции АД и ОЦК последующее введение эналаприлата обычно хорошо переносится. В случае симптоматической артериальной гипотензии следует снизить дозу эналаприлата или прекратить его применение.

При наличии в анамнезе ангионевротического отека (даже не связанного с приемом ингибиторов АПФ) существует повышенный риск его повторного развития на фоне лечения эналаприлатом.

Перед хирургическими вмешательствами (включая стоматологию) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Эналаприлат можно применять одновременно с препаратами наперстянки, бета-адреноблокаторами, метилдопой, нитратами, блокаторами медленных кальциевых каналов, гидралазином и празозином.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение эналаприлата с диуретиками, другими гипотензивными средствами, опиоидными анальгетиками, средствами для общей анестезии повышает риск возникновения артериальной гипотензии.

При одновременном применении НПВС, эстрогены, адреностимуляторы, лекарственные средства, активирующие РААС, прием повареной соли в избыточном количестве, этанол ослабляют гипотензивный эффект эналаприлата.

Препараты калия, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, амилорид, триамтерен), циклоспорин при одновременном применении с эналаприлатом повышают риск развития гиперкалиемии.

Одновременное назначение эналаприлата и препаратов лития может привести к обратимой интоксикации литием, которая проходит после прекращения применения обоих лекарственных средств.

Эналаприлат усиливает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины, инсулина.

При одновременном применении эналаприлата с аллопуринолом, цитостатическими средствами, иммунодепрессантами, прокаинамидом повышается риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза.

ENFUVIRTIDE (ЭНФУВИРТИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор фузии (слияния). Специфически связываясь с гликопротеидом gp41 ВИЧ-1 вне клетки и ингибируя его структурную реаранжировку, блокирует проникновение вируса внутрь клетки. Не требует внутриклеточной активации. Противовирусная активность обусловлена взаимодействием с другим семикратно повторяющимся участком HR1 в природном gp41 на поверхности вируса.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократного п/к введения в область передней брюшной стенки энфувиртида в дозе 90 мг C_{max} – 4.59±1.5 мкг/мл, AUC – 55.8±12.1 мкг х ч/мл, абсолютная биодоступность – 84.3±15.5%. При п/к введении в диапазоне доз 45-180 мг биодоступность пропорциональна вводимой дозе. Абсорбция не зависит от места введения. C_{ss} при дозе 90 мг – 2.6-3.4 мкг/мл. V_d после в/в введения 90 мг – 5.5±1.1 л. Связывание с белками плазмы – 92% (в основном с альбумином и, в меньшей степени – с кислым α_1-гликопротеином).

Являясь пептидом, подвергается катаболизму до аминокислот, входящих в его состав, с последующей их утилизацией в организме. Не ингибирует изоферменты системы CYP. In vitro гидролиз амидной группы С-конца аминокислоты фенилаланина приводит к образованию деамидированного метаболита и образование этого метаболита не зависит от НАДФ-Н. Метаболит обнаруживается в плазме после введения энфувиртида с AUC 2.4-15% от AUC энфувиртида.

После п/к введения энфувиртида в дозе 90 мг $T_{1/2}$ – 3.8±0.6 ч, клиренс – 1.7±0.4 л/ч.

ПОКАЗАНИЯ

ВИЧ-1 (в комбинации с другими противоретровирусными средствами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к в область плеча, переднюю поверхность бедра или переднюю брюшную стенку. Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от возраста и массы тела пациента. Коррекции дозы для пациентов с КК более 35 мл/мин не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, периферическая невропатия, головокружение, нарушение вкуса, бессонница, депрессия, тревога, кошмарные сновидения, раздражительность, гипестезия, нарушение концентрации внимания, тремор.

Со стороны дыхательной системы: кашель, боль в горле, синусит, фолликулит, пневмония, респираторный дистресс-синдром.

Дерматологические реакции: зуд, ночная потливость, сухость кожи, повышенная потливость, себорейная экзема, эритема, акне, простой герпес, папиллома кожи.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия, боль в спине, боли в конечностях, мышечные спазмы.

Со стороны мочевыделительной системы: конкременты в почках, гематурия, гломерулонефрит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боль в верхней половине живота, запор, диарея, панкреатит, снижение аппетита, анорексия, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости, тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит, вертиго, отит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, лихорадка, озноб, дрожь, снижение АД, первичная реакция иммунных комплексов.

Местные реакции: боль, дискомфорт в месте инъекции, уплотнение, эритема, узел, киста, зуд, экхимозы; редко – абсцесс и флегмона.

Прочие: слабость, снижение массы тела, астения, гриппоподобный синдром, лимфоаденопатия, грипп; изменения лабораторных показателей (чаще у пациентов, получавших комбинированную терапию энфувиртидом с оптимизированной базовой противоретровирусной терапией, по сравнению с пациентами, получающими только оптимизированную базовую противоретровирусную терапию) – эозинофилия, повышение активности АЛТ, КФК, снижение содержания гемоглобина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к энфувиртиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение при беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза терапии для матери превышает возможный риск для плода.

Неизвестно выделяется ли энфувиртид с грудным молоком у человека. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В *экспериментальных исследованиях* энфувиртид не проявил мутагенных и кластогенных свойств in vivo и in vitro; не оказывал влияния на фертильность у самцов и самок крыс в дозах, превосходящих в 0.7, 2.5 и 8.3 раз максимальную рекомендованную суточную дозу для человека и рассчитанных в мг/кг п/к.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применяют только в комбинации с другими противоретровирусными средствами.

При подозрении на системную аллергическую реакцию следует прекратить лечение и обследовать больного. Не следует возобновлять лечение после возникновения системных реакций, возможно связанных с приемом энфувиртида. Факторы риска, которые могут предопределять развитие или тяжесть аллергической реакции не установлены.

На фоне терапии отмечена повышенная частота возникновения бактериальной пневмонии, которая в ряде случаев была фатальной. Факторы риска для развития пневмонии включают низкое исходное количество CD4-лимфоцитов, высокую вирусную нагрузку, в/в введение лекарственных средств, курение и заболевание легких в анамнезе. Необходимо тщательно контролировать появление симптомов инфекции, особенно, если имеются факторы риска развития пневмонии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не установлено влияние на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами, однако следует учитывать побочные реакции, возникающие на фоне терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования энфувиртида в комбинации с другими противовирусными средствами различных классов (нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы, ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы и ингибиторами протеаз), включая зидовудин, ламивудин, нелфинавир, индинавир и эфавиренз, показали наличие от аддитивного до синергичного эффектов и отсутствие антагонизма.

ENTECAVIR (ЭНТЕКАВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, аналог нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении полимеразы вируса гепатита B (HBV).

Энтекавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата, имеющего внутриклеточный период полужизни 15 ч. Внутриклеточная концентрация энтекавира трифосфата прямо связана с внеклеточным уровнем энтекавира, причем не отмечается значительного накопления препарата после начального уровня "плато". Путем конкуренции с естественным субстратом, деоксигуанозина-трифосфат, энтекавира трифосфат ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: 1) прайминг HBV полимеразы, 2) обратную транскрипцию негативной нити из прегеномной иРНК и 3) синтез позитивной нити HBV ДНК. Энтекавира трифосфат является слабым ингибитором клеточных ДНК полимераз α, β и δ с Ki 18-40 мкМ. Кроме того, при высоких концентрациях энтекавира трифосфата и энтекавира не отмечены побочные эффекты в отношении γ полимеразы и синтеза ДНК в митохондриях клеток HepG2.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

У здоровых людей абсорбция энтекавира быстрая, C_{max} в плазме крови определяется через 0.5-1.5 ч. При повторном приеме энтекавира в дозе от 0.1 до 1 мг отмечается пропорциональное дозе увеличение C_{max} и AUC. Равновесное состояние достигается после 6-10 дней приема внутрь 1 раз/сут, при этом концентрация в плазме возрастает примерно в 2 раза. C_{max} и C_{min} в плазме в равновесном состоянии составляли 4.2 и 0.3 нг/мл соответственно при приеме препарата в дозе 500 мкг, 8.2 и 0.5 нг/мл, соответственно, при приеме в дозе 1 мг. При приеме внутрь энтекавира в дозе 500 мкг как с пищей с высоким содержанием жира, так и с низким отмечалась минимальная задержка всасывания (1-1.5 ч при приеме с пищей и 0.75 ч при приеме натощак), снижение C_{max} на 44-46% и снижение AUC на 18-20%.

V_d энтекавира превышал общий объем воды в организме, что свидетельствует о хорошем проникновении препарата в ткани. Связывание энтекавира с белками плазмы человека in vitro составляет около 13%.

Энтекавир не является субстратом, ингибитором или индуктором изоферментов системы P450. После введения меченого ^{14}C-энтекавира человеку и крысам не определялись окисленные или ацетилированные метаболиты, а метаболиты фазы II (глюкурониды и сульфаты) определялись в небольшом количестве.

После достижения C_{max} концентрация энтекавира в плазме снижалась биэкспоненциально, при этом $T_{1/2}$ составлял 128-149 ч. При приеме 1 раз/сут происходило увеличение концентрации (кумуляция) препарата в 2 раза, то есть эффективный $T_{1/2}$ составил примерно 24 ч.

Энтекавир выводится главным образом почками, причем в равновесном состоянии в неизмененном виде в моче определяется 62-73% дозы. Почечный клиренс не зависит от дозы и колеблется в диапазоне от 360 до 471 мл/мин, что свидетельствует о гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции энтекавира.

ПОКАЗАНИЯ

Хронический гепатит B у взрослых с компенсированным поражением печени и наличием вирусной репликации, повышения уровня активности сывороточных трансаминаз (АЛТ или АСТ) и гистологических признаков воспалительного процесса в печени и/или фиброза; с декомпенсированным поражением печени.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Доза составляет 500-1000 мкг 1 раз/сут. Частота приема зависит от степени нарушения функции почек, указаний в анамнезе на терапию нулеозидными препаратами, состояния печени.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – диарея, диспепсия, тошнота, рвота; возможно – повышение активности трансаминаз.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, утомляемость; редко – бессонница, головокружение, сонливость.

Со стороны иммунной системы: возможно – анафилактоидная реакция.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: возможно – алопеция, сыпь.

Со стороны обмена веществ: возможно – лактацидоз (общая усталость, тошнота, рвота, боль в брюшной полости, внезапное снижение массы тела, одышка, учащенное дыхание, мышечная слабость), особенно у пациентов с декомпенсированным поражением печени.

Кроме этого, у пациентов с декомпенсированным поражением печени отмечались дополнительно следующие побочные эффекты: часто – снижение концентрации бикарбоната в крови, повышение активности АЛТ и концентрации билирубина более чем в 2 раза по сравнению с ВГН, концентрация альбумина менее 2.5 г/дл, возрастание активности липазы более чем в 3 раза по сравнению с нормой, концентрация тромбоцитов ниже 50 000/мкл; редко – почечная недостаточность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к энтекавиру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных не проводилось. Применение при беременности возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Данных о выведении энтекавира с грудным молоком нет. В период лечения грудное вскармливание не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении аналогами нуклеозидов, в т.ч. энтекавиром, в виде монотерапии и в комбинации с антиретровирусными препаратами описаны случаи лактацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, иногда приводившие к смерти пациента.

Симптомы, которые могут указывать на развитие лактацидоза: общая усталость, тошнота, рвота, боль в брюшной полости, внезапное снижение массы тела, одышка, учащенное дыхание, мышечная слабость.

Факторами риска являются женский пол, ожирение, длительное использование нуклеозидных аналогов, гепатомегалия. При появлении указанных симптомов или получении лабораторного подтверждения лактацидоза следует прекратить лечение препаратом.

Описаны случаи обострения гепатита после отмены противовирусной терапии, в т.ч. энтекавира. Большинство таких случаев проходили без лечения. Однако могут развиваться тяжелые обострения, в т.ч. фатальные. Причинная связь этих обострений с отменой терапии неизвестна. После прекращения лечения необходимо периодически контролировать функцию печени. При необходимости противовирусная терапия может быть возобновлена.

Следует учитывать, что при применении энтекавира у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ, не получающим антиретровирусную терапию, возможен риск развития устойчивых штаммов ВИЧ. Энтекавир не был изучен для лечения ВИЧ инфекции и не рекомендуется для подобного применения.

Отмечен высокий риск развития серьезных побочных эффектов со стороны печени, в частности, у пациентов с декомпенсированным поражением печени класса C по классификации Чайлд-Пью. Также эти пациенты более подвержены риску развития лактацидоза и таких специфических побочных эффектов со стороны почек, как гепаторенальный синдром. В связи с этим следует осуществлять тщательное наблюдение за пациентами на предмет выявления клинических признаков лактацидоза и нарушения функции почек, а также проводить соответствующие лабораторные анализы у данной группы пациентов (активность печеночных ферментов, концентрация молочной кислоты в крови, концентрация креатинина в сыворотке крови).

Наличие мутаций устойчивости у вируса гепатита B к ламивудину повышает риск развития резистентности к энтекавиру. В связи с этим у ламивудин-резистентных пациентов требуется проведение частого мониторинга вирусной нагрузки и при необходимости соответствующее обследование на выявление мутаций устойчивости.

Для пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется коррекция режима дозирования.

Безопасность и эффективность энтекавира у пациентов, перенесших трансплантацию печени, неизвестны. Следует тщательно контролировать функцию почек перед и во время лечения энтекавиром у пациентов, перенесших трансплантацию печени, и получающих иммунодепрессанты, которые могут влиять на функцию почек, такие как циклоспорин и такролимус.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Поскольку энтекавир выводится преимущественно почками, при одновременном введении энтекавира и препаратов, вызывающих нарушение функции почек или конкурирующих на уровне канальцевой секреции, возможно увеличение концентрации в сыворотке энтекавира или этих препаратов.

Взаимодействие энтекавира с другими препаратами, которые выводятся почками или влияют на функцию почек, не изучено. При одновременном применении энтекавира с такими препаратами следует тщательно контролировать состояние пациента.

EPHEDRINE (ЭФЕДРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Симпатомиметик (адреномиметик непрямого действия); алкалоид, получаемый из различных видов эфедры (Ephedra L.) семейства эфедровых (Ephedraceae). Эфедрин, содержащийся в растениях, является левовращающим изомером. Синтетически получен рацемат, уступающий по активности левовращающему изомеру.

После введения эфедрина происходит возбуждение α- и β-адренорецепторов: действуя на варикозные утолщения эфферентных адренергических волокон, эфедрин способствует выделению медиатора норадреналина в синаптическую щель. Кроме того, он оказывает слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы.

Стимулирует деятельность сердца (увеличивает частоту и силу сокращений), облегчает AV-проводимость, повышает АД, вызывает бронхолитический эффект, подавляет перистальтику кишечника, расширяет зрачок (не влияя на аккомодацию и внутриглазное давление), повышает тонус скелетных мышц, вызывает гипергликемию.

В отличие от эпинефрина эффект эфедрина развивается медленно, но продолжается более длительно.

При повторном введении эфедрина с небольшим интервалом (в 10-30 мин) его прессорное действие быстро снижается – возникает тахифилаксия (быстрое привыкание), связанная с прогрессирующим уменьшением запасов норадреналина в варикозных утолщениях.

Эфедрин стимулирует ЦНС, по психостимулирующему действию близок к фенамину.

Тормозит активность МАО и КОМТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В небольших количествах метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 3-6 ч. Выводится почками, главным образом в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипотензия при хирургических операциях (особенно при спинномозговой анестезии), травме, кровопотере, инфекционных болезнях.

Бронхиальная астма и другие обструктивные заболевания дыхательных путей, вазомоторный и аллергический ринит, синусит (для сужения сосудов слизистой носа), сывороточная болезнь, крапивница и другие аллергические состояния.

Нарколепсия, энурез (в результате стимулирующего влияния на ЦНС сон становится менее глубоким, облегчается просыпание при появлении позывов к мочеиспусканию), миастения.

В офтальмологической практике: для расширения зрачка с диагностической целью.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым п/к, в/м или в/в вводят по 20-50 мг; внутрь – по 25-50 мг 2-3 раза/сут.

Для местного применения режим дозирования индивидуальный.

Максимальные дозы: для взрослых при приеме внутрь и п/к разовая доза – 50 мг, суточная доза – 150 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, нарушение сна, слабость, нервозность, двигательное беспокойство, головокружение, судороги, мышечные спазмы, тремор, онемение рук или ног, сонливость, расширение зрачков, нечеткость зрительного восприятия; при применении в высоких дозах – галлюцинации, изменение настроения или психики.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, брадикардия или тахикардия, сердцебиение, повышение или снижение АД, желудочковые аритмии, ощущение дискомфорта или боль в грудной клетке, необычные кровоизлияния, гиперемия кожи лица, сужение периферических сосудов.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость или раздражение полости рта или глотки (при парентеральном применении), потеря аппетита, изжога.

Со стороны мочевыделительной системы: затрудненное и болезненное мочеиспускание.

Прочие: повышенное потоотделение, бледность кожных покровов, аллергические реакции, одышка или затрудненное дыхание, озноб, гипертермия; местные реакции – боль или жжение в месте в/м инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Неконтролируемая артериальная гипертензия и тахикардия, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, бессонница, феохромоцитома, фибрилляция желудочков.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение эфедрина при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода или младенца.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при метаболическом ацидозе, гиперкапнии, гипоксии, мерцательной аритмии, закрытоугольной глаукоме, легочной гипертензии, гиповолемии, инфаркте миокарда, окклюзионных заболеваниях сосудов (в т.ч. в анамнезе): артериальной эмболии, атеросклерозе, болезни Бюргера, отморожении, диабетическом эндартериите, болезни Рейно; заболеваниях сердечно-сосудистой системы (в т.ч. стенокардия, тахиаритмия, желудочковая аритмия, коронарная недостаточность, артериальная гипертензия), сахарном диабете, тиреотоксикозе, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, одновременном применении средств для ингаляционного наркоза.

Во избежание нарушения ночного сна не следует применять эфедрин и содержащие его препараты в конце дня и перед сном.

Нецелесообразно применять длительно. В связи со стимулирующим влиянием на ЦНС эфедрин может быть средством злоупотребления.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эфедрин ослабляет действие опиоидных анальгетиков и других средств, угнетающих ЦНС.

При одновременном применении с неселективными бета-адреноблокаторами и нитратами – ослабление терапевтического действия (блокада β-адренорецепторов может привести к превалированию альфа-адренергической активности с риском развития артериальной гипертензии и резко выраженной брадикардии с возможным развитием блокады сердца; блокада β-адренорецепторов также препятствует бета$_2$-адренергическому бронхорасширяющему действию).

Средства, подщелачивающие мочу (в т.ч. антациды, содержащие ионы кальция и магния, ингибиторы карбоангидразы, цитраты, натрия гидрокарбонат), увеличивают $T_{1/2}$ эфедрина и риск развития интоксикации.

При одновременном применении с сердечными гликозидами, хинидином, трициклическими антидепрессантами, допамином, средствами для ингаляционного наркоза (хлороформ, энфлуран, галотан, изофлуран, метоксифлуран, трихлорэтилен) возрастает риск развития тяжелых желудочковых аритмий; с другими симпатомиметиками – усиление выраженности побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы; с антигипертензивными средствами (в т.ч. с симпатолитиками, диуретиками, алкалоидами раувольфии) – снижение гипотензивного эффекта.

Одновременное применение с бронхолитическими средствами бета-адреномиметиками возможна дополнительная избыточная стимуляция ЦНС, что может вызвать повышенную возбудимость, раздражительность, бессонницу, судороги, аритмии.

При одновременном применении с резерпином и ингибиторами МАО (включая фуразолидон, прокарбазин, селегилин) возможны головная боль, нарушения сердечного ритма, рвота, внезапное и выраженное повышение АД, гиперпиретический криз; с фенитоином – внезапное снижение АД и брадикардия (зависит от дозы и скорости введения); с препаратами гормонов щитовидной железы – взаимное усиление действия.

Повышает метаболический клиренс ГКС, АКТГ при длительном применении (может потребоваться коррекция их доз). Эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, окситоцин увеличивают вазоконстрикторный эффект и риск возникновения ишемии и гангрены.

Леводопа повышает риск развития аритмий (требуется снижения дозы симпатомиметика).

Усиливает стимулирующее влияние на ЦНС и риск возникновения токсических явлений ксантинов (в т.ч. аминофиллина, теофиллина, кофеина).

Кокаин усиливает стимулирующее влияние на ЦНС и сердечно-сосудистую систему.

EPINEPHRINE (ЭПИНЕФРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Адреномиметик, оказывает прямое стимулирующее действие на α- и β-адренорецепторы.

Под действием эпинефрина (адреналина) вследствие стимуляции α-адренорецепторов происходит увеличение содержания внутриклеточного кальция в гладких мышцах. Активация α_1-адренорецепторов повышает активность фосфолипазы С (через стимуляцию G-белка) и образование инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Это способствует высвобождению кальция из депо саркоплазматического ретикулума. Активация α_2-адренорецепторов приводит к открытию кальциевых каналов и увеличение входа кальция в клетки.

Стимуляция β-адренорецепторов вызывает обусловленную G-белком активацию аденилатциклазы и увеличение образования цАМФ. Этот процесс является пусковым механизмом развития реакций со стороны различных органов-мишеней. В результате стимуляции β_1-адренорецепторов в тканях сердца происходит увеличение внутриклеточного кальция. При стимуляции β_2-адренорецепторов происходит уменьшение свободного внутриклеточного кальция в гладких мышцах, обусловленное с одной стороны увеличением его транспорта из клетки, а с другой – его накоплением в депо саркоплазматического ретикулума.

Оказывает выраженное действие на сердечно-сосудистую систему. Увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, ударный и минутный объем сердца. Улучшает AV-проводимость, повышает автоматизм. Увеличивает потребность миокарда в кислороде. Вызывает сужение сосудов органов брюшной полости, кожи, слизистых оболочек, в меньшей степени – скелетных мышц. Повышает АД (главным образом систолическое), в высоких дозах повышает ОПСС. Прессорный эффект может вызвать кратковременное рефлекторное замедление ЧСС.

Эпинефрин (адреналин) расслабляет гладкие мышцы бронхов, понижает тонус и моторику ЖКТ, расширяет зрачки, способствует понижению внутриглазного давления. Вызывает гипергликемию и повышает содержание в плазме свободных жирных кислот.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизируется при участии МАО и КОМТ в печени, почках, ЖКТ. $T_{1/2}$ составляет несколько минут. Выводится почками.

Проникает через плацентарный барьер, не проникает через ГЭБ.

Выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции немедленного типа (в т.ч. крапивница, ангионевротический шок, анафилактический шок), развивающиеся при применении лекарственных средств, сывороток, переливании крови, употреблении пищевых продуктов, укусах насекомых или введении других аллергенов.

Бронхиальная астма (купирование приступа), бронхоспазм во время наркоза.

Асистолия (в т.ч. на фоне остро развившейся AV-блокады III степени).

Кровотечение из поверхностных сосудов кожи и слизистых оболочек (в т.ч. из десен).

Артериальная гипотензия, не поддающаяся воздействию адекватных объемов замещающих жидкостей (в т.ч. шок, травма, бактериемия, операции на открытом сердце, почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, передозировка лекарственных средств).

Необходимость удлинения действия местных анестетиков.

Гипогликемия (вследствие передозировки инсулина).

Открытоугольная глаукома, при хирургических операциях на глазах – отечность конъюнктивы (лечение), для расширения зрачка, внутриглазная гипертензия.

С целью остановки кровотечения.

Лечение приапизма.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Вводят п/к, реже – в/м или в/в (медленно). В зависимости от клинической ситуации разовая доза для взрослых может составлять от 200 мкг до 1 мг; для детей – 100-500 мкг. Раствор для инъекций может быть использован в качестве глазных капель.

Местно применяют для остановки кровотечений – используют тампоны, смоченные раствором эпинефрина.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, брадикардия или тахикардия, сердцебиение, повышение или снижение АД; при применении в высоких дозах – желудочковые аритмии; редко – аритмия, боль в грудной клетке.

Со стороны нервной системы: головная боль, тревожное состояние, тремор, головокружение, нервозность, усталость, психоневротические расстройства (психомоторное возбуждение, дезориентация, нарушение памяти, агрессивное или паническое поведение, шизофреноподобные расстройства, паранойя), нарушение сна, мышечные подергивания.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – затрудненное и болезненное мочеиспускание (при гиперплазии предстательной железы).

Аллергические реакции: ангионевротический отек, бронхоспазм, кожная сыпь, многоформная эритема.

Прочие: гипокалиемия, повышенное потоотделение; местные реакции – боль или жжение в месте в/м инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, феохромоцитома, артериальная гипертензия, тахиаритмия, ИБС, фибрилляция желудочков, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к эпинефрину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эпинефрин (адреналин) проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения эпинефрина не проведено. Применение при беременности и в период лактации возможно только в случаях, если ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при метаболическом ацидозе, гиперкапнии, гипоксии, фибрилляции предсердий, желудочковой аритмии, легочной гипертензии, гиповолемии, инфаркте миокарда, шоке неаллергического генеза (в т.ч. кардиогенный, травматический, геморрагический), при тиреотоксикозе, окклюзионных заболеваниях сосудов (в т.ч. в анамнезе – артериальная эмболия, атеросклероз, болезнь Бюргера, холодовая травма, диабетический эндартериит, болезнь Рейно), церебральном атеросклерозе, закрытоугольной глаукоме, сахарном диабете, болезни Паркинсона, судорожном синдроме, гипертрофии предстательной железы; одновременно с ингаляционными средствами для наркоза (фторотана, циклопропана, хлороформа), у пациентов пожилого возраста, у детей.

Эпинефрин не следует вводить внутриартериально, поскольку выраженное сужение периферических сосудов может привести к развитию гангрены.

Эпинефрин можно применять интракоронарно при остановке сердца.

При аритмиях, вызванных эпинефрином, назначают бета-адреноблокаторы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антагонистами эпинефрина являются блокаторы α- и β-адренорецепторов.

Неселективные бета-адреноблокаторы потенцируют прессорный эффект эпинефрина.

При применении одновременно с сердечными гликозидами, хинидином, трициклическими антидепрессантами, допамином, средствами для ингаляционного наркоза (хлороформ, энфлуран, галотан, изофлуран, метоксифлуран), кокаином возрастает риск развития аритмий (одновременное применение не рекомендуется, за исключением случаев крайней необходимости); с другими симпатомиметическими средствами – усиление выраженности побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы; с антигипертензивными средствами (в т.ч. с диуретиками) – снижение их эффективности; с алкалоидами спорыньи – усиление вазоконстрикторного эффекта (вплоть до выраженной ишемии и развития гангрены).

Ингибиторы МАО, м-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, препараты гормонов щитовидной железы, резерпин, октадин потенцируют эффекты эпинефрина.

Эпинефрин уменьшает эффекты гипогликемических средств (в т.ч. инсулина), нейролептиков, холиномиметиков, миорелаксантов, опиоидных анальгетиков, снотворных средств.

При одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT (в т.ч. астемизолом, цизапридом, терфенадином), происходит увеличение продолжительности интервала QT.

EPIRUBICIN (ЭПИРУБИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы антрациклиновых антибиотиков. Механизм действия связан с блокадой матричной активности ДНК в системах ДНК-полимеразы и ДНК-зависимой РНК-полимеразы, торможением синтеза нуклеиновых кислот.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения пациентам с нормальной функцией печени и почек фармакокинетические параметры эпирубицина описываются трехфазной моделью с очень быстрой первой и медленной терминальной фазами. Эпирубицин распределяется в тканях организма; не проникает через ГЭБ.

$T_{1/2}$ в терминальной фазе составляет около 40 ч. Общий клиренс составляет 0.9 л/мин. В основном эпирубицин выводится с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Рак молочной железы, яичников, желудка, печени, поджелудочной железы, бронхогенный рак легкого, колоректальный рак, неходжкинские лимфомы, саркома мягких тканей, остеогенная саркома, нейробластома, опухоли головы и шеи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: токсическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, аритмия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, стоматит.

Прочие: алопеция, мукозит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Миелодепрессия, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, ранее проводимая терапия доксорубицином и даунорубицином в максимальных дозах, беременность, повышенная чувствительность к эпирубицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время терапии эпирубицином.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное, эмбриотоксическое, действие эпирубицина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при нарушениях функции печени (в этом случае дозу следует уменьшить).

В процессе лечения необходим контроль картины периферической крови, функции печени, ЭКГ, УЗИ сердца, концентрации мочевой кислоты в плазме.

Риск развития кардиотоксических побочных эффектов увеличивается, если курсовая доза эпирубицина превышает 900 мг/м^2.

Следует учитывать, что сердечная недостаточность, связанная с кардиотоксическим действием эпирубицина, может возникать через несколько недель после прекращения терапии.

В случае экстравазации возможно развитие тяжелого некроза тканей.

В экспериментальных исследованиях установлено канцерогенное и мутагенное действие эпирубицина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении эпирубицина с другими противоопухолевые средства происходит усиление токсического действие других противоопухолевых лекарственных средств, особенно миелотоксичности и действия на ЖКТ; с кардиотропными препаратами и лекарственными средствами, обладающими потенциальной кардиотоксичностью – повышение риска кардиотоксического действия.

При одновременном применении с циметидином наблюдается пролонгирование $T_{1/2}$ эпирубицина.

Эпирубицин не следует вводить в одном растворе с гепарином, другими противоопухолевыми препаратами, т.к. происходит преципитация.

EPOETIN ALFA (ЭПОЭТИН АЛЬФА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рекомбинантный эритропоэтин человека, представляет собой очищенный гликопротеин. Стимулирует эритропоэз. Синтезируется в клетках млекопитающих, в которые встроен ген, кодирующий эритропоэтин человека. По биологическим и иммунологическим свойствам идентичен эритропоэтину человека, выделяемому из мочи. Синтез эндогенного эритропоэтина осуществляется в почках и зависит от уровня оксигенации крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После п/к введения концентрация активного вещества в плазме повышается медленно, достигая максимального уровня через 12-18 ч.

После многократного в/в введения $T_{1/2}$ у взрослых здоровых пациентов составляет 4 ч, у пациентов с почечной недостаточностью – около 6 ч; у детей – около 6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью у взрослых пациентов, находящихся на гемо- или перитонеальном диализе, или которым показано проведение диализа; у детей, находящихся на гемодиализе.

Лечение анемии у онкологических больных (получающих или не получающих химиотерапию) при немиелоидных опухолях.

Профилактика анемии у онкологических больных с немиелоидными опухолями, получающих длительный курс химиотерапии.

Лечение анемии у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию зидовудином, (при уровне эндогенного эритропоэтина $\leq$ 500 МЕ/мл).

В рамках предепозитной программы перед обширной хирургической операцией у пациентов с уровнем гематокрита 33-39%, для облегчения сбора аутологичной крови и уменьшения риска, связанного с использованием аллогенных гемотрансфузий (при ожидаемой потребности в переливаемой крови выше, чем количество, которое можно получить без применения эпоэтина альфа).

Перед проведением обширной операции с ожидаемой средней кровопотерей (2-4 единицы или 900-1800 мл) у взрослых пациентов с легкой или средней анемией (гемоглобин >10 и ≤ 13 г/дл) для уменьшения потребности в аллогенных гемотрансфузиях и улучшения восстановления эритропоэза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к или в/в. Разовая доза 30-100 ЕД/кг, кратность введения и длительность применения устанавливаются индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гриппоподобный синдром: возможны головокружение, сонливость, лихорадочное состояние, головная боль, боли в суставах и мышцах (преимущественно в начале лечения).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны дозозависимое повышение АД; ухудшение течения артериальной гипертензии (чаще всего у пациентов с хронической почечной недостаточностью); в отдельных случаях – гипертонические кризы, злокачественная артериальная гипертензия с симптомами энцефалопатии (головная боль, спутанность сознания) и генерализованными тонико-клоническими судорогами.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитоз.

Со стороны системы свертывания: в отдельных случаях – тромбозы шунта (у пациентов на гемодиализе со склонностью к гипотензии или при наличии стенозов, аневризм).

Со стороны мочевыводящей системы: возможны гиперкалиемия, гиперфосфатемия, повышение концентрации мочевины, креатинина, мочевых кислот в плазме крови (у пациентов с хронической почечной недостаточностью).

Аллергические реакции: в отдельных случаях – слабо или умеренно выраженные кожная сыпь, экзема, крапивница, зуд, ангионевротический отек.

Местные реакции: возможны покраснение, чувство жжения, слабая или умеренная болезненность в месте введения (чаще возникают при п/к введении).

Прочие: редко – потенциально серьезные осложнения, связанные с нарушением дыхания или со снижением АД; иммунные реакции (обладает минимальной способностью индуцировать образование антител).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Неконтролируемая артериальная гипертензия, повышенная чувствительность к эпоэтину альфа.

Перед проведением обширной хирургической операции не в рамках предепозитной программы с использованием аутологичной крови противопоказано при тяжелой патологии сосудов (в т.ч. коронарных, сонных, церебральных, периферических) и при недавно перенесенном инфаркте миокарда или остром нарушении мозгового кровообращения.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения эпоэтина альфа при беременности и в период лактации не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с судорожными реакциями в анамнезе; пациентам с повышенным риском развития тромбоза или других сосудистых осложнений требуется тщательный медицинский контроль.

С осторожностью применяют при подагре.

До начала применения следует убедиться, что пациенты с артериальной гипертензией получали эффективную антигипертензивную терапию.

На фоне применения необходимо контролировать уровень АД, обращая внимание на возникновение или усиление необычных головных болей. При этом может потребоваться коррекция проводимой терапии или назначение антигипертензивных средств. Если несмотря на адекватную терапию АД не снижается, эпоэтин альфа следует отменить.

До начала применения эпоэтина альфа следует оценить состояние депо железа в организме. У большинства больных с хронической почечной недостаточностью, у онкологических и ВИЧ-инфицированных больных уровень ферритина в плазме крови уменьшается одновременно с увеличением гематокрита. Уровень ферритина необходимо определять в течение всего курса лечения. Если он составляет менее 100 нг/мл, рекомендуется заместительная терапия препаратами железа. Пациенты, сдающие аутологичную кровь и находящиеся в пред- или послеоперационном периоде, также должны получать дополнительно адекватное количество железа.

В период применения следует контролировать уровень гемоглобина, по крайней мере, 1 раз в неделю до достижения стабильного уровня, затем несколько реже. В пред- и послеоперационном периоде уровень гемоглобина следует проверять чаще, если исходный уровень составлял менее 14 г/дл. Следует также регулярно контролировать уровень гематокрита. В течение первых 8 недель терапии следует регулярно контролировать количество тромбоцитов, т.к. эпоэтин альфа может вызывать умеренное дозозависимое увеличение числа тромбоцитов, самостоятельно приходящее к норме в течение курса терапии; тромбоцитоз развивается редко.

Следует учитывать, что предоперационное повышение уровня гемоглобина может служить предрасполагающим фактором к развитию тромботических осложнений. Перед проведением планового хирургического вмешательства пациенты должны получать адекватную профилактическую антитромботическую терапию.

В пред- и послеоперационном периоде не рекомендуется применять эпоэтин альфа при исходном уровне гемоглобина более 15 г/дл.

С осторожностью применять у пациентов с порфирией. При хронической почечной недостаточности на фоне терапии эпоэтином альфа возможно обострение порфирии.

Коррекция анемии может сопровождаться улучшением аппетита и увеличение всасывания калия и белков. Следует иметь в виду возможную необходимость периодической коррекции параметров диализа для поддержания уровня мочевины, креатинина и калия в пределах нормы. У пациентов с хронической почечной недостаточностью необходимо контролировать уровень электролитов в сыворотке крови.

Пациентам, находящимся на гемодиализе, на фоне терапии эпоэтином альфа часто требуется увеличение дозы гепарина во время диализа из-за повышения гематокрита. При неадекватной дозе гепарина возможна окклюзия диализной системы.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью и клинически выраженной ИБС или застойной сердечной недостаточностью поддерживающий уровень гемоглобина не должен превышать верхний предел оптимального рекомендованного уровня (не более 10-12 г/дл у взрослых).

При применении у пациентов с нарушениями функции печени возможно замедление биотрансформации эпоэтина альфа и выраженное усиление эритропоэза. Безопасность применения эпоэтина альфа у этой категории пациентов не установлена.

Нельзя полностью исключить возможность влияния эпоэтина альфа на рост некоторых типов опухолей, особенно на злокачественные новообразования костного мозга.

Следует соблюдать все специальные предупреждения и меры предосторожности, связанные с программой сбора аутологичной крови (это распространяется на всех пациентов, получающих эпоэтин альфа).

Терапевтическая эффективность эпоэтина альфа может уменьшиться при дефиците железа, фолиевой кислоты, витамина B_{12}, интоксикации алюминием, интеркуррентных заболеваниях, скрытом кровотечении, гемолизе, фиброзе костного мозга.

В *экспериментальных исследованиях* на животных при изучении хронической токсичности эпоэтина альфа в ряде случаев наблюдались субклинический фиброз тканей костного мозга, а также анемия с признаками или без признаков гипоплазии костного мозга. Полагают, что это связано с появлением антител к эпоэтину альфа.

Мутагенного действия не выявлено.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении эпоэтина альфа до установления оптимальной поддерживающей дозы пациентам с ХПН следует избегать занятий потенциально опасными видами деятельности из-за увеличения риска развития артериальной гипертензии в начале терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Действие эпоэтина альфа может усиливаться при одновременном введении препаратов крови.

При одновременном применении эпоэтина альфа с циклоспорином возможно снижение концентрации последнего в плазме из-за увеличения степени его связывания с эритроцитами (при применении данной комбинации необходимо контролировать концентрацию циклоспорина в плазме и при необходимости увеличить его дозу).

Эпоэтин альфа нельзя смешивать с растворами других лекарственных средств.

EPOETIN BETA (ЭПОЭТИН БЕТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рекомбинантный эритропоэтин человека (очищенный гликопротеин), являющийся гематопоэтическим фактором роста. Получен методом генной инженерии. Увеличивает число эритроцитов, ретикулоцитов, стимулирует синтез гемоглобина в клетках. Не оказывает влияния на лейкопоэз. Полагают, что эритропоэтин взаимодействует со специфическими эритропоэтиновыми рецепторами на поверхности клеток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После п/к введения C_{max} в плазме достигается через 12-28 ч. $T_{1/2}$ в конечной фазе – 13-28 ч.

После в/в введения $T_{1/2}$ активного вещества составляет 4-12 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Выраженная анемия, возникающая на фоне хронической почечной недостаточности.

Анемия при поражениях костного мозга и некоторых хронических заболеваниях (в т.ч. апластическая анемия, анемия при миелодиспластических заболеваниях, при хронических воспалительных заболеваниях, СПИД, раке).

Профилактика анемии у недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела 750-1500 г до 34-й недели беременности.

Для увеличения объема донорской крови, предназначенной для последующей аутотрансфузии с целью избежания гемотрансфузий.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозы, схема и продолжительность лечения устанавливаются индивидуально, зависят от выраженности анемии, тяжести состояния больного, характера заболевания. Вводят п/к и в/в. Начальные дозы – 50-150 МЕ/кг, частота введения – в среднем 3 раза в неделю.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны артериальная гипертензия, гипертонический криз.

Со стороны ЦНС: возможны энцефалопатия (чаще при гипертонических кризах), головная боль, спутанность сознания.

Со стороны свертывающей системы крови: редко – тромбоцитоз, тромботические осложнения.

Со стороны обмена веществ: редко – гиперкалиемия.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, анафилактоидные реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Неконтролируемая артериальная гипертензия, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт головного мозга в течение предшествующего месяца, нестабильная стенокардия, тромбоэмболия в анамнезе, повышенная чувствительность к эпоэтину бета.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации эпоэтин бета применяют только в том случае, когда предполагаемая польза лечения для матери превышает потенциальный риск развития побочных эффектов как у матери, так и у плода или ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* тератогенного действия не выявлено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при эпилепсии, тромбоцитозе, печеночной недостаточности, сосудистой недостаточности, при злокачественных новообразованиях; у пациентов с нефросклерозом, не получающим гемодиализ, поскольку возможно более быстрое ухудшение функции почек.

Эффективность лечения уменьшается при дефиците железа в организме, при инфекционных и воспалительных заболеваниях, гемолизе.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от занятий, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении препаратов, влияющих на кроветворение (например, препаратов железа), может усиливаться стимулирующее действие эпоэтина бета.

EPTACOG ALFA (ACTIVATED) (ЭПТАКОГ АЛЬФА (АКТИВИРОВАННЫЙ))

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa. В терапевтических дозах связывается с большим количеством тканевого фактора, образуя комплекс, усиливающий стартовую активацию фактора X. В присутствии ионов кальция и анионных фосфолипидов способен активировать фактор X на поверхности активированных тромбоцитов, действуя «в обход» системе коагуляционного каскада. Действует только в месте повреждения и не вызывает системной активации процесса свертывания.

ПОКАЗАНИЯ

Кровотечения и профилактика массивных кровотечений при хирургических операциях у больных с наследственной или приобретенной гемофилией с ингибиторами к фактору свертывания VIII и фактору свертывания IX; наследственный дефицит фактора VII.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в в течение 2-5 мин в виде болюсной инъекции.

Разовая доза составляет 3-6 КЕД (60-120 мкг)/кг. Рекомендуемая начальная доза – 4.5 КЕД (90 мкг)/кг. Частота введения устанавливается индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: озноб, головная боль, тошнота, рвота, слабость, повышенное потоотделение, изменение АД, покраснение и кожный зуд, почечная недостаточность, атаксия, нарушения функции печени, нарушения мозгового кровообращения, стенокардия, суправентрикулярная тахикардия, тромбофлебит, тромбоэмболия легочной артерии, ДВС-синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков и коров.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применяют только в случаях крайней необходимости.

Неизвестно, выделяется ли активное вещество с грудным молоком. В период лактации применяют с осторожностью.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать одновременного применения с концентратами протромбинового комплекса.

EPTIFIBATIDE (ЭПТИФИБАТИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегантное средство, синтетический циклический гептапептид, содержащий 6 аминокислот и меркаптопропиониловый остаток — дезаминоцистеинил. Ингибитор агрегации тромбоцитов, принадлежащих к классу RGD (аргинин-глицин-аспартат)-стимуляторов: подавляет агрегацию тромбоцитов, предупреждая связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов с гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов. При в/в введении вызывает подавление агрегации тромбоцитов, степень которого зависит от дозы и концентрации препарата. Ингибирование агрегации тромбоцитов является обратимым; через 4 ч после прекращения инфузии функция тромбоцитов восстанавливается более чем на 50%. Не оказывает заметного влияния на протромбиновое время и АЧТВ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика эптифибатида имеет линейный и дозозависимый характер при струйном введении в дозе от 90 до 250 мкг/кг и инфузии со скоростью от 0.5 до 3 мкг/кг/мин. При введении препарата по рекомендуемой схеме (болюс, затем инфузия) его концентрация в плазме быстро достигает пика, затем немного снижается и приходит к равновесию в течение 4-6 ч. При коронарной ангиопластике этого снижения можно избежать путем введения второго болюса в дозе 180 мкг/кг через 10 мин после первого. Связывание с белками плазмы – 25%.

$T_{1/2}$ составляет 2.5 ч, клиренс – 55-58 мл/кг/ч и V_d – 185-260 мл/кг. У здоровых людей доля почечного клиренса от общего составляет 50%; большая часть выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов. В плазме человека основные метаболиты не обнаружены.

ПОКАЗАНИЯ

Острый коронарный синдром (в т.ч. нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда); профилактика тромботической окклюзии пораженной артерии и острых ишемических осложнений при проведении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), включая интракоронарное стентирование.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют совместно с ацетилсалициловой кислотой и гепарином. Вводят в/в струйно и капельно. Доза зависит от показаний, клинической ситуации, схемы лечения, массы тела пациента.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны свертывающей системы крови: малые кровотечения (в т.ч. макрогематурия) чаще наблюдаются при одновременном применении с гепарином; реже – большие кровотечения; крайне редко – внутричерепное кровоизлияние; в единичных случаях – фатальные кровотечения.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения (число тромбоцитов<100 000 клеток/мкл, или снижение их числа на 50% и более от исходного уровня).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Геморрагический диатез в анамнезе или выраженные патологические кровотечения в предыдущие 30 дней, выраженная артериальная гипертензия (систолическое АД>200 мм рт.ст. или диастолическое АД>110 мм рт.ст.) на фоне гипотензивной терапии, обширные хирургические вмешательства в течение предыдущих 6 нед., ишемический инсульт в предыдущие 30 дней или геморрагический инсульт в анамнезе, одновременное или запланированное применение другого ингибитора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для парентерального введения, необходимость проведения гемодиализа в связи с почечной недостаточностью, у больных, которым по клиническим показаниям требуется введение тромболитиков (при остром трансмуральном инфаркте миокарда с новым патологическим зубцом Q, повышением сегмента ST или блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ), период лактации (грудного вскармливания), детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к эптифибадиту.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применять с осторожностью и только в тех случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект превосходит потенциальный риск для плода.

Противопоказано применение эптифибатида в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Эптифибатид предназначен для использования только в условиях стационара. Перед началом лечения все пациенты должны быть тщательно обследованы с целью выявления возможных кровотечений, особенно женщины, пожилые пациенты, а также пациенты с низкой массой тела, как имеющие наибольший риск геморрагических осложнений. Риск кровотечения наиболее велик в месте артериального доступа у больных, которым проводится ЧТКА. Необходимо внимательно следить за местами возможного кровотечения (в т.ч. за местом катетеризации); следует также проявлять настороженность в отношении возможного кровотечения из ЖКТ и мочеполовых путей, забрюшинных кровотечений.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с другими препаратами, влияющими на систему гемостаза, включая тромболитики, антикоагулянты, декстран, аденозина фосфат, НПВС, сульфинпиразон, антиагреганты.

Если во время лечения возникает необходимость в неотложном хирургическом вмешательстве, введение препарата следует немедленно прекратить. Перед проведением планового хирургического вмешательства введение препарата прекращают заблаговременно, чтобы функция тромбоцитов восстановилась до нормы.

В период лечения необходимо ограничить число артериальных и венозных пункций, исключить в/м инъекции, а также применение мочевых катетеров, интубационных трубок и назогастральных зондов. Для в/в доступа не следует использовать вены, не подвергающиеся компрессии (подключичная, яремная). В случае возникновения серьезного кровотечения, которое не удается остановить путем наложения давящей повязки, следует немедленно прекратить введение препарата и гепарина. Риск кровотечения наиболее велик в месте введения катетера в бедренную артерию при проведении ЧТКА. Следует соблюдать осторожность и убедиться в том, что пунктирована только передняя стенка бедренной артерии. Систему для введения из бедренной артерии можно удалить после восстановления коагуляционной функции до нормы: АЧТВ – менее 45 сек, что обычно происходит через 3-4 ч после прекращения введения гепарина. После удаления системы для введения следует осуществить гемостаз с последующим тщательным наблюдением в течение минимум 2-4 ч до выписки из стационара.

При снижении количества тромбоцитов менее 100 000/мкл, введение эптифибатида и гепарина следует прекратить и осуществить необходимые лечебные мероприятия. Если в анамнезе отмечались случаи тромбоцитопении при применении других парентеральных ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, то необходимо особо тщательное наблюдение. Может отмечаться обратимое 5-кратное увеличение времени кровотечения. Время кровотечения возвращается к исходным показателям в течение 2-6 ч после прекращения введения эптифибатида.

Не рекомендуется применять одновременно с низкомолекулярным гепарином в связи с отсутствием клинического опыта. Применение гепарина рекомендуется во всех случаях (при отсутствии противопоказаний к его использованию).

До начала терапии для выявления возможных нарушений гемостаза рекомендуется определение протромбинового времени, АЧТВ, сывороточного креатинина, числа тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита. Последние 3 показателя следует непрерывно мониторировать в течение 6 ч после начала терапии, затем 1 раз/сут. на всем протяжении терапии (или чаще – в случае снижения показателей). При тромбоцитопении ниже 100 000/мкл следует проводить повторные анализы для исключения псевдотромбоцитопении; введение гепарина следует прекратить.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении со стрептокиназой повышается риск развития кровотечений.

ERGOCALCIFEROL (ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Витамин D_2, регулятор обмена кальция и фосфора. Повышает проницаемость эпителия кишечника для кальция и фосфора, обеспечивает необходимые концентрации их в крови. Регулирует минерализацию костной ткани, а также процесс мобилизации кальция из костной ткани. Способствует реабсорбции фосфатов в почечных канальцах. Обладает кумулятивными свойствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывается в тонком кишечнике в присутствии желчи на 60-90% (при гиповитаминозе – почти полностью); в тонкой кишке подвергаются частичному всасыванию (энтерогепатическая циркуляция). При снижении поступления желчи в кишечник интенсивность и полнота абсорбции резко снижаются. В плазме и лимфатической системе циркулирует в виде хиломикронов и липопротеинов. Подвергается метаболизму, превращаясь в активные метаболиты: в печени – в кальцидол, в почках – из кальцидола в кальцитриол. В большом количестве накапливается в костях, в меньшем – в печени, мышцах, крови, тонкой кишке, особенно долго сохраняется в жировой ткани. Эргокальциферол и его метаболиты выводятся с желчью, незначительное количество – почками.

ПОКАЗАНИЯ

Для системного применения: профилактика и лечение рахита; нарушения обмена кальция (в т.ч. при гипопаратиреозе, псевдогипопаратиреозе), сопровождающиеся тетанией, остеопатией, спазмофилией; остеопороз, остеомаляция.

Для наружного применения: ожоги I и II степени (в т.ч. солнечные), дерматиты, сопровождающиеся сухостью кожи и шелушением; детская опрелость, "пеленочная" сыпь; профилактика и лечение трещин сосков (в III триместре беременности и в период лактации); для улучшения заживления ссадин, царапин, небольших ран.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь или в/м введения суточная доза варьирует от 10 мкг до 5 мг; схема лечения зависит от показаний. Для наружного применения доза определяется индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: тошнота, рвота, головная боль, слабость, раздражительность, уменьшение массы тела, учащение мочеиспускания, кальциноз тканей.

Редко: нарушения сердечного ритма.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперкальциемия, активная форма туберкулеза легких, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острые и хронические заболевания печени и/или почек, органические поражения сердца.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При назначении эргокальциферола в терапевтических целях кормящей матери, не рекомендуется грудное вскармливание (во избежание развития гиперкальциемии у ребенка).

Для предупреждения рахита у новорожденных и грудных детей возможно назначение эргокальциферола при беременности и в период лактации (грудного вскармливания). Режим дозирования устанавливают индивидуально. С осторожностью применяют у беременных в возрасте старше 35 лет.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью, под контролем врача, применяют у пациентов с заболеваниями сердца, у пациентов пожилого возраста. При длительном применении, особенно в высоких дозах, следует проводить регулярное исследование содержания кальция в крови и моче.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эффективность эргокальциферола может снижаться на фоне лечения барбитуратами или противосудорожными средствами. Может быть использован в сочетании с ретинолом.

Токсическое действие ослабляется витамином А, токоферолом, аскорбиновой кислотой, пантотеновой кислотой, тиамином, рибофлавином, пиридоксином.

Тиазидные диуретики повышают риск развития гиперкальциемии.

При гипервитаминозе, вызываемом эргокальциферолом, возможно усиление действия сердечных гликозидов, обусловленное развитием гиперкальциемии (целесообразна коррекция дозы сердечного гликозида).

ERLOTINIB (ЭРЛОТИНИБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевый препарат. Ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER1/EGFR (HER1 – рецептор эпидермального фактора роста человека 1 типа, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста).

Тирозинкиназа отвечает за процесс внутриклеточного фосфорилирования HER1/EGFR. Экспрессия HER1/EGFR наблюдается на поверхности как нормальных, так и раковых клеток. Ингибирование фосфотирозина EGFR тормозит рост линий опухолевых клеток и/или приводит к их гибели.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Эрлотиниб хорошо всасывается после приема внутрь. C_{max} в плазме составляет 1.995 нг/мл и достигается через 4 ч. Биодоступность эрлотиниба – 59%, прием пищи может увеличивать его биодоступность.

C_{ss} достигается на 7-8 день. Перед приемом следующей дозы средняя C_{min} эрлотиниба в плазме 1.238 нг/мл. AUC в междозовом интервале при достижении C_{ss} – 41.3 мкг×ч/мл.

Кажущийся V_d – 232 л с распределением в ткань опухоли. В образцах опухолевой ткани (рак легкого, рак гортани) на 9 день лечения средняя концентрация эрлотиниба равна 1.185 нг/г, что составляет 63% от C_{max} в плазме в равновесном состоянии. Концентрация основных активных метаболитов в ткани опухоли составляет 160 нг/г, что соответствует 113% C_{max} в плазме в равновесном состоянии. Исследования по изучению распределения в тканях меченого ^{14}C эрлотиниба после перорального введения у бестимусных мышей с мутацией по гену nude с HT5 опухолевым клеточным трансплантатом (с использованием общей авторадиографии) продемонстрировали быстрое и интенсивное распределение в тканях. C_{max} в ткани составляет около 73% концентрации эрлотиниба. T_{max} в ткани – 1 ч.

Эрлотиниб метаболизируется в печени при участии изофермента CYP3A4, в меньшей степени CYP1A2 и легочной изоформы CYP1A1. Внепеченочный метаболизм при участии изофермента CYP3A4 в кишечнике, изофермента CYP1A1 в легких, изофермента CYP1B1 в ткани опухоли обеспечивает метаболический клиренс эрлотиниба. In vitro 80-95% эрлотиниба метаболизируется при участии CYP3A4. Метаболизм происходит тремя путями: 1) О-диметилирование одной из боковых или обеих цепей с последующим окислением до карбоновых кислот; 2) окисление ацетиленовой части молекулы с последующим гидролизом до арилкарбоновой кислоты; и 3) ароматическое гидроксилирование фенил-ацетиленовой части молекулы. Основные метаболиты образуются в результате О-диметилирования одной из боковых цепей и обладают активностью, сравнимой с эрлотинибом. Они присутствуют в плазме в концентрациях, которые составляют <10% концентрации эрлотиниба, их фармакокинетика аналогична фармакокинетике эрлотиниба.

Средний клиренс – 4.47 л/ч. Не выявлено связи между клиренсом и возрастом, массой тела, полом, расой пациента. Средний $T_{1/2}$ составляет 36.2 ч. Метаболиты и следовые количества эрлотиниба выводятся, преимущественно, с каловыми массами (>90%), с мочой выводится небольшое количество введенной дозы.

Снижение клиренса эрлотиниба отмечено при повышении концентрации общего билирубина и кислого α_1-гликопротеина, а его повышение – у курильщиков.

Одновременное применение гемцитабина не влияло на клиренс эрлотиниба.

Курение увеличивает клиренс и снижает экспозицию эрлотиниба, возможно благодаря индуцированию изоферментов CYP1A1 в легких и CYP1A2 в печени. При увеличении дозы эрлотиниба от 150 мг до 300 мг (максимально переносимая доза) фармакокинетический анализ в равновесном состоянии показал дозозависимое увеличение экспозиции препарата. Минимальная C_{ss} эрлотиниба в дозе 300 мг у курящих составляет 1.22 мкг/мл.

ПОКАЗАНИЯ

Поддерживающая терапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого при отсутствии прогрессирования заболевания после 4 курсов первой линии химиотерапии на основе препаратов платины.

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после неудачи одной или более схем химиотерапии.

Местно-распространенный неоперабельный или метастатический рак поджелудочной железы в качестве терапии первой линии в комбинации с гемцитабином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний и сопутствующей терапии.

Принимают внутрь в дозе 100-150 мг 1 раз/сут. Длительность применения зависит от эффективности и переносимости терапии. При развитии тяжелых побочных реакций следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или перерыве терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, тошнота, рвота, стоматит, боли в животе, метеоризм, диспепсия; часто – желудочно-кишечные кровотечения (включая отдельные случаи с летальным исходом), некоторые из которых были связаны с одновременным применением варфарина или НПВП; нечасто – перфорация ЖКТ, в некоторых случаях с летальным исходом.

Со стороны обмена веществ: очень часто – анорексия.

Со стороны гепатобилиарной системы: часто – нарушения функции печени (включая повышение активности АЛТ, АСТ, концентрации билирубина); редко – печеночная недостаточность (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны органа зрения: очень часто – конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит; часто – кератит; нечасто – нарушение роста ресниц (включая вросшие ресницы, избыточный рост и утолщение ресниц); очень редко – изъязвление и перфорация роговицы.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – кашель, одышка; часто – носовые кровотечения; нечасто – симптомы, подобные интерстициальным заболеваниям легких, включая случаи с летальным исходом.

Дерматологические реакции: очень часто – сыпь, сухость кожи, зуд, алопеция; часто – паронихии, трещины кожи, как правило, не носящие серьезного характера, в большинстве случаев ассоциированные с сыпью и сухостью кожи; нечасто – гиперпигментация, гирсутизм, изменения ресниц/бровей, ломкость и расслоение ногтей, зарегистрированы случаи буллезного эксфолиативного и сопровождающегося образованием волдырей поражения кожи, включая очень редкие случаи подозрения на развитие синдрома Стивенса-Джонсона (токсического эпидермального некролиза) в некоторых случаях с летальным исходом.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, невропатия.

Со стороны психики: очень часто – депрессия.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость, тяжелые инфекции (с или без нейтропении, пневмония, сепсис, флегмона), лихорадка, озноб, снижение массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции печени (10 и более баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелые нарушения функции почек; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к эрлотинибу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение эрлотиниба противопоказано при беременности и в период лактации.

Во время лечения эрлотинибом и, как минимум, в течение 2 недель после его окончания следует применять надежные методы контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует назначать препарат курящим пациентам; при нарушениях функции печени; пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость глюкозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; одновременно с приемом мощных индукторов и ингибиторов изофермента CYP3A4; при пептической язве или дивертикулярной болезни в настоящее время или в анамнезе; одновременно с антигистаминными лекарственными средствами, ГКС, НПВС; пациентам, которые получают химиотерапию, которая включает таксаны.

При развитии новых и/или прогрессировании легочных симптомов (одышка, кашель и лихорадка) прием эрлотиниба необходимо временно прекратить до выяснения причины. В случае подтверждения интерстициального заболевания легких необходимо отменить эрлотиниб и провести необходимое лечение.

При возникновении тяжелой или умеренной диареи необходимо назначить лоперамид. В некоторых случаях может потребоваться снижение дозы эрлотиниба. При тяжелой или устойчивой диарее, тошноте, анорексии или рвоте с обезвоживанием, терапия эрлотинибом следует прервать и провести регидратацию. В редких случаях возможно развитие гипокалиемии и почечной недостаточности, в т.ч. с летальным исходом. Некоторые случаи почечной недостаточности были вызваны тяжелой дегидратацией вследствие диареи, рвоты и/или анорексии, другие – сопутствующей химиотерапией. В наиболее тяжелых или устойчивых случаях диареи или состояниях, приводящих к дегидратации, особенно у пациентов в группе риска (пожилой возраст, сопутствующая терапия или заболевания) эрлотиниб временно отменяют и проводят парентеральную регидратацию. У пациентов с высоким риском дегидратации следует контролировать электролиты сыворотки крови, включая калий, и функцию почек.

Гепатит, печеночная недостаточность, включая случаи с летальным исходом, редко возникали во время приема эрлотиниба. У пациентов с сопутствующими заболеваниями печени или получающих гепатотоксичные лекарственные препараты рекомендуется контролировать функцию печени. При развитии тяжелого поражения печени прием эрлотиниба следует прекратить.

При лечении эрлотинибом имеется повышенный риск развития перфорации ЖКТ, в некоторых случаях – с летальным исходом. В группу повышенного риска входят пациенты, получающие сопутствующую терапию антигистаминными препаратами, ГКС, НПВС и/или химиотерапию на основе таксанов, или пациенты, имеющие в анамнезе пептическую язву или дивертикулярную болезнь. В случае развития перфорации ЖКТ терапию эрлотинибом следует прекратить.

В случаях развития тяжелых буллезных, сопровождающихся образование волдырей, или эксфолиативных поражений кожи; при появлении острых офтальмологических симптомов, таких как боль в глазу, или ухудшение хронических офтальмологических заболеваний, лечение эрлотинибом следует приостановить или прекратить.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эрлотиниб в организме человека метаболизируется изоферментами цитохрома P450, главным образом, при участии изофермента CYP3A4 и в меньшей степени – CYP1A2 и легочным изоферментом CYP1A1. Возможно взаимодействие при применении эрлотиниба в комбинации с ингибиторами или индукторами ферментов, а также с препаратами, которые метаболизируются при помощи этих изоферментов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 снижают метаболизм эрлотиниба и увеличивают его концентрацию в плазме. Ингибирование метаболизма изофермента CYP3A4 под действием кетоконазола (200 мг внутрь 2 раза /сут в течение 5 дней) приводит к увеличению AUC эрлотиниба на 86% и C_{max} на 69%.

Ципрофлоксацин (ингибитор CYP3A4 и CYP1A2) увеличивает AUC и C_{max} эрлотиниба на 39% и 17% соответственно. Необходима осторожность при применении эрлотиниба в сочетании с ингибиторами CYP3A4 или CYP3A4/CYP1A2. В случае развития токсичности необходимо снизить дозу эрлотиниба.

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 увеличивают метаболизм эрлотиниба и значимо снижают его концентрацию в плазме. Индукция метаболизма с участием изофермента CYP3A4 при одновременном приеме рифампицина (600 мг внутрь 4 раза/сут в течение 7 дней) приводит к снижению AUC эрлотиниба (при приеме в дозе 150 мг) на 69%. После предварительного лечения рифампицином, а также при одновременном приеме рифампицина и эрлотиниба AUC эрлотиниба (при приеме в дозе 450 мг) составляет 57.5% от AUC эрлотиниба в дозе 150 мг без предварительной терапии рифампицином. По возможности необходимо предусмотреть альтернативный метод лечения без индукции активности CYP3A4.

В случае необходимости одновременного приема потенциальных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, необходимо увеличить дозу эрлотиниба до 300 мг под тщательным контролем профиля безопасности. При хорошей переносимости через 2 недели можно рассмотреть вопрос об увеличении дозы препарата до 450 мг, продолжая тщательно контролировать профиль безопасности. Более высокие дозы в подобных ситуациях не изучались.

Биодоступность мидазолама при пероральном приеме снижается на 24%, что не связано с влиянием на активность CYP3A4.

Растворимость эрлотиниба зависит от pH. При повышении pH растворимость эрлотиниба снижается. При одновременном приеме эрлотиниба и омепразола, ингибитора протоновой помпы, AUC и C_{max} эрлотиниба снижаются на 46% и 61% соответственно. T_{max} и $T_{1/2}$ не изменяются. При одновременном приеме эрлотиниб и ранитидина (300 мг), блокатора гистаминовых H_2-рецепторов, AUC и C_{max} эрлотиниба уменьшались на 33% и 54% соответственно.

У пациентов, получавших эрлотиниб в комбинации с производными кумарина, включая варфарин, зарегистрированы повышение МНО и кровотечения, в отдельных случаях с летальным исходом. У пациентов, принимающих производные кумарина, необходимо регулярно контролировать протромбиновое время или МНО.

Эрлотиниб в комбинации со статинами может усиливать миопатию, вызванную статинами, включая рабдомиолиз, наблюдавшийся редко.

Следует рекомендовать отказ от курения при применении препарата, поскольку курение, индуцируя ферменты CYP1A1 и CYP1A2, снижает экспозицию эрлотиниба на 50-60%.

Не выявлено значительного влияния гемцитабина на фармакокинетику эрлотиниба и наоборот.

Эрлотиниб увеличивает концентрацию платины в плазме крови. Одновременный прием эрлотиниба с карбоплатином и паклитакселом приводит к статистически значимому, но не значимому клинически увеличению AUC общей платины на 10.6%. Повышение экспозиции карбоплатина может быть связано с другими факторами, например, с нарушением функции почек. Не выявлено значительного влияния карбоплатина или паклитаксела на фармакокинетику эрлотиниба.

Капецитабин увеличивает концентрацию эрлотиниба в плазме крови. Применение эрлотиниба в комбинации с капецитабином по сравнению с монотерапией эрлотинибом приводит к статистически значимому увеличению AUC эрлотиниба и незначительному повышению C_{max} эрлотиниба. Не выявлено значительного влияния эрлотиниба на фармакокинетику капецитабина.

Поскольку эрлотиниб является ингибитором УДФ-глюкуронилтрансферазы UGT1A1, возможно взаимодействие с препаратами, которые являются субстратами UGT1A1 и для которых реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой является основным путем метаболизма. Необходима соблюдать осторожность при применении эрлотиниба у пациентов с низким уровнем экспрессии UGT1A1 или генетическими нарушениями, вызывающими снижение скорости реакции глюкуронизации (например, синдромом Жильбера), поскольку возможно повышение концентрации билирубина в плазме крови.

ERYTHROMYCIN (ЭРИТРОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы макролидов. Оказывает бактериостатическое действие. Однако в высоких дозах в отношении чувствительных микроорганизмов оказывает бактерицидное действие. Эритромицин обратимо связывается с рибосомами бактерий, подавляя тем самым синтез белка.

Активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae); грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis, Brucella spp., Legionella spp., Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae; анаэробных бактерий: Clostridium spp.

Эритромицин активен также в отношении Mycoplasma spp., Chlamydia spp., Spirochaetaceae, Rickettsia spp.

К эритромицину устойчивы грамотрицательные палочки, в т.ч. Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Shigella spp., Salmonella spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биодоступность составляет 30-65%. Распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма. Связывание с белками плазмы составляет 70-90%. Метаболизируется в печени, частично с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ – 1.4-2 ч. Выводится с желчью и мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к эритромицину микроорганизмами, в т.ч. дифтерия, коклюш, трахома, бруцеллез, болезнь легионеров, ангина, скарлатина, отит, синусит, холецистит, пневмония, гонорея, сифилис.

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных возбудителями (в частности, стафилококками), устойчивыми к пенициллину, тетрациклинам, хлорамфениколу, стрептомицину.

Для наружного применения: юношеские угри.

Для местного применения: инфекционно-воспалительные заболевания глаз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально в зависимости от локализации и тяжести течения инфекции, чувствительности возбудителя. У взрослых применяют в суточной дозе 1-4 г. Детям в возрасте до 3 месяцев – 20-40 мг/кг/сут; в возрасте от 4 месяцев до 18 лет – 30-50 мг/кг/сут. Кратность применения – 4 раза/сут. Курс лечения – 5-14 дней, после исчезновения симптомов лечение продолжают еще в течение 2 дней. Принимают за 1 ч до еды или через 2-3 ч после еды.

Раствором для наружного применения смазывают пораженные участки кожи.

Мазь наносят на область поражения, а при заболеваниях глаз закладывают за нижнее веко. Дозу, частоту и длительность применения определяют индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, холестатическая желтуха, тенезмы, диарея, дисбактериоз; редко – псевдомембранозный энтероколит, нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз, панкреатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, эозинофилия; редко – анафилактический шок.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз полости рта, кандидоз влагалища.

Со стороны органов чувств: обратимая ототоксичность – снижение слуха и/или шум в ушах (при применении высоких доз – более 4 г/сут).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, удлинение интервала QT на ЭКГ, мерцание и/или трепетание предсердий (у больных с удлиненным интервалом QT на ЭКГ).

Местные реакции: флебит в месте в/в введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Желтуха в анамнезе, выраженные нарушения функции печени, повышенная чувствительность к макролидам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Эритромицин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

При применении эритромицина при беременности следует оценить предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при нарушениях функции печени и/или почек.

Препараты, повышающие кислотность желудочного сока, и кислые напитки инактивируют эритромицин. Эритромицин нельзя запивать молоком и молочными продуктами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении эритромицина с теофиллином, аминофиллином, кофеином отмечается увеличение их концентрации в плазме крови и тем самым повышается риск развития токсического действия.

Эритромицин увеличивает концентрации циклоспорина в плазме крови и может повышать риск развития нефротоксического действия.

Препараты, блокирующие канальцевую секрецию, удлиняет $T_{1/2}$ эритромицина.

Несовместим с линкомицином, клиндамицином и хлорамфениколом (антагонизм).

Эритромицин снижает бактерицидное действие бета-лактамных антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы).

При одновременном применении эритромицин повышает содержание теофиллина.

При одновременном приеме с препаратами, метаболизм которых осуществляется в печени (карбамазепина, вальпроевой кислоты, гексобарбитала, фенитоина, альфентанила, дизопирамида, ловастатина, бромокриптина), может повышаться концентрация этих препаратов в плазме (является ингибитором микросомальных ферментов печени).

В/в введение эритромицина усиливает действие этанола (ускорение опорожнения желудка и снижение продолжительности действия алкогольдегидрогеназы в слизистой оболочке желудка).

Эритромицин снижает клиренс триазолама и мидазолама и поэтому может усиливать фармакологические эффекты бензодиазепинов.

При одновременном приеме с терфенадином или астемизолом возможно развитие аритмии (мерцания и трепетания желудочков, желудочковой тахикардии, вплоть до смертельного исхода); с дигидроэрготамином или негидрированными алкалоидами спорыньи возможно сужение сосудов до спазма, дизестезии.

При одновременном применении замедляет элиминацию (усиливает эффект) метилпреднизолона, фелодипина и антикоагулянтов кумаринового ряда.

При совместном назначении с ловастатином усиливается рабдомиолиз.

Эритромицин повышает биодоступность дигоксина.

Эритромицин снижает эффективность гормональной контрацепции.

ESATENOLOL (ЭСАТЕНОЛОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кардиоселективный β-адреноблокатор. Эсатенолол – S(-) энантиомер атенолола.

Действие эсатенолола на эндокринную систему и метаболизм заключается в снижении активности ренин-ангиотензиновой системы и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови. Эсатенолол высоко гидрофилен, в отличие от других β-адреноблокаторов, проявляющих липофильные свойства. Это может являться причиной небольшого проявления побочных эффектов со стороны ЦНС. Кроме того, эсатенолол в меньшей степени способствует пролонгированию действия инсулина, которое является причиной гипогликемии, в отличие от неселективных β-блокаторов.

Эсатенолол урежает ЧСС и снижает сократимость миокарда, что способствует уменьшению симптомов стенокардии.

Результаты клинических исследований показали, что только S(-) энантиомер атенолола способен блокировать β-адренорецепторы, а R(+) энантиомер не проявляет блокирующей активности в отношении рецепторов. Это позволяет снизить дозу эсатенолола (25 мг) в 2 раза по сравнению с рацемическим атенололом (50 мг).

Сравнительное исследование рацемического атенолола, эсатенолола и R(+) атенолола показало, что рацемический атенолол и эсатенолол в одинаковой степени снижают систолическое и диастолическое АД и ЧСС, в то время как и R(+) атенолол не изменял эти параметры.

Гемодинамический эффект рацемического атенолола (100 мг) аналогичен по интенсивности эсатенололу в дозе, которая в 2 раза меньше (50 мг), в то время как R-изомер не вызывает каких-либо изменений показателей при дозе 50 мг.

Сродство эсатенолола к β-адренорецепторам явно выше, чем у R(+) атенолола. Также было доказано, что только эсатенолол отвечает за отрицательный хроно- и инотропный эффекты, а R-изомер не влияет на эти параметры.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Эсатенолол хорошо абсорбируется после приема внутрь, метаболизируется при "первом прохождении" через печень. Эсатенолол гидрофилен, поэтому при приеме внутрь абсорбция неполная, но быстрая. Значение C_{max} составляет 781.81 мг/мл и достигается через 3 ч. $AUC_{0-\infty}$ - 4513.88 нг×ч/мл. $T_{1/2}$ – 4.02 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, профилактика приступов стенокардии (за исключением стенокардии Принцметала), нарушения сердечного ритма.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь перед приемом пищи.

Начальная доза – 12.5 мг 1 раз/сут. При недостаточной клинической эффективности дозу можно повысить до 25 мг или 50 мг 1 раз/сут. Повышение суточной дозы свыше 50 мг не рекомендуется, т.к. терапевтический эффект не усиливается, а вероятность развития побочных эффектов возрастает.

У пациентов пожилого возраста начальная доза – 12.5 мг; возможно увеличение дозы под контролем АД и ЧСС.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, эсатенолол применяют по 25 мг/сут сразу после проведения каждого диализа, что необходимо проводить в стационарных условиях, т.к. может иметь место снижение АД.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: астения, слабость, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, кошмарные сновидения, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, галлюцинации, снижение способности к концентрации внимания, снижение скорости реакции, парестезии в конечностях (у больных с "перемежающейся" хромотой и синдромом Рейно), васкулит, боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: сухость рта, тошнота, рвота, боль в животе, запоры или диарея, изменения вкуса.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, затруднения дыхания при назначении в высоких дозах (утрата селективности) и/или у предрасположенных пациентов – ларинго- и бронхоспазм.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.

Аллергические реакции: зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны кожных покровов: усиление потоотделения, гиперемия кожи, обострение симптомов псориаза, псориазоподобные кожные высыпания, обратимая алопеция.

Лабораторные показатели: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения, повышение активности печеночных ферментов, гипербилирубинемия.

Прочие: боль в спине, артралгия, ослабление либидо, снижение потенции, синдром "отмены" (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

Частота побочных реакций возрастает при увеличении дозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кардиогенный шок; AV-блокада II-III ст.; выраженная брадикардия (ЧСС менее 40 уд./мин); СССУ; синоартриальная блокада; острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; кардиомегалия без признаков хронической сердечной недостаточности; стенокардия Принцметала; артериальная гипотензия (в случае применения при инфаркте миокарда), систолическое АД меньше 100 мм рт.ст.; различные нарушения периферического артериального кровообращения; одновременный прием ингибиторов МАО; беременность и период лактации; повышенная чувствительность к эсатенололу или рацемическому атенололу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Эсатенолол оказывает негативное влияние на плод: внутриутробную задержку роста, гипогликемию, брадикардию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять эсатенолол у пациентов с сахарным диабетом, при метаболическом ацидозе, гипогликемии; при указаниях в анамнезе на аллергические реакции; ХОБЛ (в т.ч. бронхиальная астма, эмфизема легких); при хронической сердечной недостаточности в стадии компенсации; облитерирующих заболеваниях периферических сосудов ("перемежающаяся" хромота, синдром Рейно); феохромоцитоме; печеночной недостаточности; хронической почечной недостаточности; миастении; тиреотоксикозе; депрессии (в т.ч. в анамнезе); псориазе; у пациентов пожилого возраста, у детей и подростков в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не определены).

В период лечения необходимо контролировать ЧСС и АД (в начале лечения – ежедневно, затем – 1 раз в 3-4 мес), содержание глюкозы в крови у больных сахарным диабетом (1 раз в 4-5 мес). У пациентов пожилого возраста рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4-5 мес). Следует обучить пациента методике подсчета ЧСС и проинструктировать о необходимости врачебной консультации при ЧСС менее 50 уд./мин. Примерно у 20% больных стенокардией β-адреноблокаторы неэффективны. Основные причины – тяжелый коронарный атеросклероз с низким порогом ишемии (ЧСС менее 100 уд./мин) и повышенный конечно-диастолический объем левого желудочка, нарушающий субэндокардиальный кровоток.

При тиреотоксикозе эсатенолол может маскировать определенные клинические признаки тиреотоксикоза (например, тахикардию). Резкая отмена у больных с тиреотоксикозом противопоказана, поскольку способна усилить симптоматику. При сахарном диабете может маскировать тахикардию, вызванную гипогликемией. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов практически не усиливает вызванную инсулином гипогликемию и не задерживает восстановление содержания глюкозы в крови до нормальной концентрации.

При одновременном приеме клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после эсатенолола.

Возможно усиление выраженности аллергической реакции и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза.

За несколько дней перед проведением общей анестезии хлороформом или эфиром необходимо прекратить прием эсатенолола.

Лекарственные средства, снижающие запасы катехоламинов (например, резерпин), могут усилить действие бета-адреноблокаторов, поэтому пациенты, получающие такие комбинации, должны находиться под постоянным наблюдением врача на предмет выявления выраженного снижения АД или брадикардии.

Эсатенолол можно назначать пациентам с бронхоспастическими заболеваниями в случае непереносимости и/или неэффективности других гипотензивных средств, но при этом следует строго следить за дозой. Передозировка опасна развитием бронхоспазма.

В случае появления у пациентов пожилого возраста нарастающей брадикардии (менее 50 уд./мин), артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.), AV-блокады, бронхоспазма, желудочковых аритмий, тяжелых нарушений функции печени и почек необходимо уменьшить дозу или прекратить лечение.

Рекомендуется прекращать терапию при развитии депрессии, вызванной приемом бета-адреноблокаторов. Нельзя резко прерывать лечение из-за опасности развития тяжелых аритмий и инфаркта миокарда. Отмену производят постепенно, снижая дозу в течение 2 нед. и более (снижают дозу на 25% в 3-4 дня).

Эсатенолол следует отменить перед исследованием содержания в крови и моче катехоламинов, норметанефрина и ванилилминдальной кислоты; титров антинуклеарных антител.

У курящих пациентов эффективность бета-адреноблокаторов ниже.

Пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне лечения возможно уменьшение продукции слезной жидкости.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходима осторожность при вождении автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Аллергены, применяемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у пациентов, получающих атенолол.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства для в/в введения на фоне лечения эсатенололом повышают риск развития анафилактических реакций.

Фенитоин при в/в введении, средства для ингаляционного наркоза (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения АД.

При одновременном назначении с инсулином и пероральными гипогликемическими средствами маскирует симптомы развивающейся гипогликемии.

Эсатенолол снижает клиренс лидокаина и ксантинов (кроме дипрофиллина) и повышает их концентрацию в плазме крови, особенно у пациентов с исходно повышенным клиренсом теофиллина под воздействием курения.

Гипотензивный эффект эсатенолола ослабляют НПВС (задержка натрия и блокада синтеза простагландинов почками), ГКС и эстрогены (задержка натрия).

Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические лекарственные средства повышают риск развития или усугубления сердечной недостаточности, брадикардии, AV-блокады или остановки сердца.

Диуретики, клонидин, симпатолитки, гидралазин, блокаторы медленных кальциевых каналов и другие гипотензивные средства могут привести к чрезмерному снижению АД.

Удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумаринов.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические лекарственные средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные средства усиливают угнетение ЦНС.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами МАО вследствие значительного усиления гипотензивого действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и атенолола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

ESMOLOL (ЭСМОЛОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кардиоселективный бета-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической и мембраностабилизирующей активности. Оказывает антиангинальное, гипотензивное и антиаритмическое действие. Гипотензивный эффект обусловлен уменьшением стимулированного катехоламинами образования цАМФ из АТФ, внутриклеточного тока кальция, урежением ЧСС и снижением сократимости миокарда.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС (удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда) и снижения сократимости.

За счет повышения конечно-диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Антиаритмический эффект определяется угнетением проведения импульсов в антеградном и в меньшей степени ретроградном направлениях через AV-узел и по дополнительным путям.

Действие наступает с момента введения, полный терапевтический эффект развивается через 2 мин после введения и заканчивается через 10-20 мин после прекращения инфузии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы после в/в введения – 55%. C_{ss} в крови достигается в пределах 5 мин при использовании нагрузочной дозы и через 30 мин без нее. Быстро гидролизуется эстеразами в эритроцитах до свободного кислого метаболита (его активность составляет 1/1500 активности эсмолола) и метанола. $T_{1/2}$ – 9 мин, свободного кислого метаболита – 3.7 ч (при хронической почечной недостаточности увеличивается в 10 раз). Выводится почками в виде метаболита.

ПОКАЗАНИЯ

Синусовая и суправентрикулярная тахикардия, суправентрикулярная тахиаритмия (мерцательная аритмия, трепетание предсердий), артериальная гипертензия, в т.ч. во время и после операций.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/в, в/в капельно. Дозу устанавливают путем введения серий нагрузочных и поддерживающих доз. При аритмиях – первоначально с помощью дозирующего устройства в течение 1 мин вводят нагрузочную дозу – 500 мкг/кг, затем со скоростью 50 мкг/кг/мин в течение последующих 4 мин; при достижении желаемого эффекта – поддерживающая доза 25 мкг/кг/мин. Возможны перерывы от 5 до 10 мин между повторным введением. При недостаточно выраженном эффекте к концу 5 мин следует повторить введение нагрузочной дозы, затем в течение 4 мин ввести 100 мкг/кг/мин (при повторных попытках эта доза может быть увеличена до 150 и затем 200 мкг/кг/мин).

Во время операционной анестезии – в/в болюсно, 80 мкг в течение 15-30 с, затем инфузия со скоростью 150-300 мкг/мин. Артериальная гипертензия или аритмия во время или после операций – в/в, 250-500 мкг/кг в течение 1 мин (нагрузочная доза), далее в/в капельно в течение 4 мин – 50 мкг/кг/мин (поддерживающая доза). При отсутствии эффекта вводят повторно, до 4 раз (нагрузочную и поддерживающую дозу, увеличивая каждую последующую поддерживающую дозу на 50 мкг/кг). Максимальная поддерживающая доза для взрослых – 200 мкг/кг/мин. Детям при наджелудочковой аритмии – в/в капельно, 50 мкг/кг/мин с последующим увеличением дозы (при необходимости) каждые 10 мин до 300 мкг/кг/мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД (симптоматическое – 12%, бессимптомное – 25%), 1% – нарушения периферического кровообращения; менее 1% – отек легких, брадикардия, сердцебиение, AV блокада, асистолия желудочков, обморок, коллапс, тромбофлебит, "прилив" крови к коже лица.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: 3% – сонливость, беспокойство; 2% – головная боль, ажитация, спутанность сознания, чувство усталости; менее 1% – головокружение, парестезии, астения, депрессия, судороги, нарушение мышления, нарушение вкуса, зрения, речи.

Со стороны пищеварительной системы: 7% – тошнота; 1% – рвота; менее 1% – сухость во рту, диспепсия, снижение аппетита, боль в животе, запоры.

Со стороны дыхательной системы: менее 1% – заложенность носа, боль и хрипы в грудной клетке, затруднение дыхания, бронхоспазм, одышка.

Со стороны мочевыделительной системы: менее 1% – отеки, нарушение мочеиспускания.

Со стороны кожных покровов: 8% – гиперемия кожи; менее 1% – бледность или изменение окраски кожных покровов, акроцианоз, эритематозные высыпания, некроз кожи (при случайном экстравазальном введении).

Прочие: припухлость в месте введения, гипертермия, повышенное потоотделение, озноб, боль в межлопаточной области, похолодание кистей и стоп, синдром отмены.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Брадикардия (ЧСС менее 45/мин), AV блокада II-III ст., артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм.рт.ст., диастолическое АД ниже 50 мм.рт.ст), кардиогенный шок, острая сердечная недостаточность, СССУ, синоатриальная блокада, кровотечение, гиповолемия, период лактации, повышенная чувствительность к эсмололу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применять с осторожностью во время беременности.

В экспериментальных исследованиях при назначении в дозах, превышающих максимальную поддерживающую для человека в 8 раз (кролики) и 30 раз (крысы), оказывает токсическое действие на организм матери, увеличивает частоту резорбции и смертность плода.

Противопоказан в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при бронхиальной астме, ХОБЛ (эмфизема, хронический обструктивный бронхит), хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, при вторичной гипертензии (обусловленной вазоконстрикцией, во время или после операций, на фоне гипотермии), сахарный диабет, беременность, пожилой возраст.

В период лечения необходимо осуществлять тщательный и постоянный контроль за ЭКГ, АД, ЧСС.

Не рекомендуется использовать для введения иглы-бабочки.

Опыт применения у детей ограничен.

Необходимо учитывать возможность маскировки признаков гипогликемии (тахикардия, повышение АД) у больных сахарным диабетом.

На фоне отягощенного аллергологического анамнеза возможно более тяжелое проявление аллергических реакций и отсутствие лечебного эффекта от обычных доз эпинефрина.

При концентрации, превышающей 10 мг/мл, возможно раздражение тканей; если при инфузии возникает местная реакция, введение необходимо прекратить и далее сменить место введения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: чрезмерное снижение АД, брадикардия (проходят через 10-20 мин после прекращения введения), желудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность, бронхоспазм.

Лечение: придание больному положения Тренделенбурга, оксигенотерапия, при брадикардии – в/в атропина сульфат или добутамин, возможно в/в введение глюкагона или эпинефрина, проведение трансвенозной электрокардиостимуляции). При значительном снижении АД – в/в введение плазмозамещающих растворов (при отсутствии отека легких) и под контролем АД – сосудосуживающих средств (эпинефрин, норэпинефрин, допамин или добутамин). При бронхоспазме – изопреналин или теофиллин. При сердечной недостаточности – сердечные гликозиды и/или глюкагон и диуретики. При желудочковой экстрасистолии – лидокаин или фенитоин.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Несовместим в одном шприце с другими лекарственными средствами (в т.ч. с 5% раствором натрия гидрокарбоната).

Повышает концентрацию дигоксина в плазме.

Морфин, суксаметоний и непрямые антикоагулянты повышают концентрацию эсмолола в крови. Увеличивает длительность нервно-мышечной блокады, вызванной суксаметонием в 1.5 раза.

Аллергены, используемые для иммунотерапии, или экстракты аллергенов для кожных проб повышают риск возникновения тяжелых системных аллергических реакций или анафилаксии у больных, получающих эсмолол.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства для в/в введения повышают риск развития анафилактических реакций.

Фенитоин при в/в введении, лекарственные средства для ингаляционного наркоза (производные углеводородов) повышают выраженность кардиодепрессивного действия и вероятность снижения АД.

Изменяет эффективность инсулина и пероральных гипогликемических средств, маскирует симптомы развивающейся гипогликемии (тахикардия, повышение АД).

Снижает клиренс лидокаина и ксантинов (кроме дифиллина) и повышает их концентрацию в плазме, особенно у больных с исходно повышенным клиренсом теофиллина под влиянием курения.

Гипотензивный эффект ослабляют НПВС (задержка натрия и блокада синтеза простагландинов в почках), ГКС и эстрогены (задержка натрия).

Сердечные гликозиды, метилдопа, резерпин и гуанфацин, блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), амиодарон и другие антиаритмические средства повышают риск развития или усугубления брадикардии, AV блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Нифедипин может приводить к значительному снижению АД.

При одновременном применении с антигипертензивными средствами (в т.ч. с диуретиками, клонидином, симпатолитиками, гидралазином) возможно чрезмерное снижение АД.

Удлиняет действие недеполяризующих миорелаксантов и антикоагулянтный эффект кумаринов.

Три- и тетрациклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), этанол, седативные и снотворные средства усиливают угнетение ЦНС.

Не рекомендуется одновременное применение с ингибиторами МАО вследствие значительного усиления гипотензивного действия, перерыв в лечении между приемом ингибиторов МАО и эсмолола должен составлять не менее 14 дней.

Негидрированные алкалоиды спорыньи повышают риск развития нарушений периферического кровообращения.

ETACRYNIC ACID (ЭТАКРИНОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

"Петлевой" диуретик, производное дихлорфеноксиуксусной кислоты. Оказывает выраженное диуретическое действие, повышает экскрецию с мочой ионов натрия, хлора, калия, магния и кальция. Механизм действия связан с угнетением реабсорбции ионов и воды в толстом сегменте восходящего отдела петли Генле, а также в проксимальном извитом канальце. Не влияет на активность карбоангидразы, не повышает секрецию бикарбонатов. Снижает системное АД. После однократного приема внутрь диуретический эффект начинается через 20-40 мин, достигает максимума через 1-2 ч и продолжается 6-9 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь этакриновая кислота быстро абсорбируется из ЖКТ. Связывание с белками плазмы высокое. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 30-60 мин. Выводится с мочой и через кишечник в неизмененном виде и в форме метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Отечный синдром различного генеза: хроническая сердечная недостаточность IIБ-III степени, цирроз печени (синдром портальной гипертензии), нефротический синдром; отек легких, отек головного мозга; артериальная гипертензия (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь для взрослых начальная доза составляет 50 мг, частота приема – 1-2 раза/сут. Схема поддерживающей терапии устанавливается индивидуально. *Максимальная суточная доза* составляет 200 мг.

Для детей начальная доза составляет 25 мг.

При в/в введении для взрослых разовая доза составляет 0.5-1 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея; редко – острый панкреатит.

Со стороны водно-электролитного баланса: гипохлоремия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, дегидратация, метаболический алкалоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в отдельных случаях – ортостатическая гипотензия, тахикардия, нарушения сердечного ритма.

Прочие: ототоксическое действие, головокружение, головная боль, мышечная слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Анурия, острый гломерулонефрит, выраженные нарушения водно-электролитного баланса и КЩР, печеночная кома, детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к этакриновой кислоте, тяжелая почечная недостаточность, прекоматозные состояния, подагра в анамнезе, гиперурикемия, нарушение слуха, инфаркт миокарда, панкреатит в анамнезе, сахарный диабет, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к этакриновой кислоте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение этакриновой кислоты противопоказано при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью назначают во время терапии препаратами наперстянки, при некоторых видах диареи, хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, асците, желудочковой аритмии в анамнезе, нефропатии с гипокалиемией, гиперальдостеронизме при нормальной функции почек, системной красной волчанке в анамнезе.

В период лечения необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов в плазме крови, употреблять пищу богатую калием, при необходимости назначать одновременно препараты калия.

При развитии диареи или симптомов дегидратации лечение следует прекратить.

Не рекомендуется вводить в/в детям.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начальном, индивидуально определяемом периоде лечения, противопоказано вождение транспортных средств и занятие другими потенциально опасными видами деятельности, требующей быстрых психомоторных реакций. В дальнейшем степень ограничений зависит от переносимости пациентом этакриновой кислоты.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антибиотиками группы аминогликозидов (в т.ч. с гентамицином, канамицином, стрептомицином, неомицином) возможно усиление ототоксического действия в результате аддитивного эффекта (особенно у больных с почечной недостаточностью), повышение риска развития нефротоксического действия.

При одновременном применении с бета-агонистами (в т.ч. с фенотеролом, тербуталином, сальбутамолом) возможно усиление гипокалиемии.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами, гидралазином, верапамилом, нифедипином, каптоприлом, клонидином, метилдопой, октадином, празозином, резерпином усиливается антигипертензивное действие.

При одновременном применении с ганглиоблокаторами возможна ортостатическая гипотензия.

При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками усиливается диуретический эффект, уменьшается гипокалиемия и гипомагниемия.

При одновременном применении с ГКС усиливается гипокалиемия, уменьшается антигипертензивное действие этакриновой кислоты.

При одновременном применении с НПВС возможно уменьшение эффектов этакриновой кислоты.

При одновременном применении лекарственных средств, интенсивно связывающихся с белками плазмы крови (варфарин, клофибрат) возможно усиление диуретического эффекта и гипокалиемии, т.к. в результате конкуренции за связывание с белками плазмы концентрация свободной (активной) этакриновой кислоты повышается.

При одновременном применении со слабительными средствами возможны выраженная дегидратация, снижение содержания в организме натрия, калия и магния.

При одновременном применении со средствами, вызывающими закисление мочи, возможно усиление эффектов этакриновой кислоты.

При одновременном применении астемизола повышается риск развития аритмии.

При одновременном применении ванкомицина возможно усиление ото- и нефротоксичности.

При одновременном применении с цефалоспоринами возможно увеличение риска развития нефротоксического действия цефалоспоринов.

При одновременном применении с тетрациклинами повышается концентрация мочевины в крови, что особенно опасно при почечной недостаточности.

При одновременном применении с цизапридом возможно усиление гипокалиемии.

ETAMSYLATE (ЭТАМЗИЛАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигеморрагическое средство. Нормализует проницаемость сосудистой стенки, улучшает микроциркуляцию. Действие связано, по-видимому, с активирующим влиянием на формирование тромбопластина. Не влияет на протромбиновое время, не обладает гиперкоагуляционными свойствами и не способствует образованию тромбов.

Начало действия – через 5-15 мин после в/в инъекции, максимальный эффект – через 1-2 ч после введения. Продолжительность действия – 4-6 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Около 72% от введенной дозы выводится с мочой в течение первых 24 ч в неизмененном виде. $T_{1/2}$ после в/в введения около 2 ч.

Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение капиллярных кровотечений при диабетических ангиопатиях, при оперативных вмешательствах в отоларингологической практике, в офтальмологии, стоматологии, урологии, в хирургии и гинекологии; экстренные случаи при кишечных и легочных кровотечениях, при геморрагических диатезах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь – по 250-500 мг 3-4 раза/сут, в/м или в/в – по 125-250 мг 3-4 раза/сут. При необходимости разовую дозу для приема внутрь можно увеличить до 750 мг, для парентерального введения до 375 мг.

Детям – 10-15 мг/кг/сут, кратность применения – 3 раза/сут в равных дозах.

При наружном применении стерильный тампон, пропитанный этамзилатом (в форме раствора для инъекций), накладывают на рану.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны изжога, чувство тяжести в подложечной области, головная боль, головокружение, гиперемия лица, снижение систолического АД, парестезии нижних конечностей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тромбозы, тромбоэмболии, повышенная чувствительность к этамзилату.

Этамзилат нельзя применять как единственное средство при наличии у пациента геморрагий, вызванных антикоагулянтами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Фармацевтически несовместим с другими лекарственными препаратами.

ETHAMBUTOL (ЭТАМБУТОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противотуберкулезное средство II ряда. Оказывает бактериостатическое действие только на Mycobacterium tuberculosis, включая штаммы, устойчивые к стрептомицину, канамицину, изониазиду, ПАСК и этионамиду. Механизм действия точно не установлен. По-видимому, этамбутол, проникая в микобактерии, нарушает синтез РНК. Активен только в отношении интенсивно делящихся бактерий. Устойчивость Mycobacterium tuberculosis к этамбутолу развивается относительно медленно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция из ЖКТ составляет 80%, остальная часть дозы выводится с калом в неизмененном виде. Прием пищи незначительно влияет на абсорбцию. При однократной дозе 25 мг/кг C_{max} этамбутола в плазме крови достигается через 4 ч и составляет 5 мкг/мл, через 24 ч концентрация составляет менее 1 мкг/мл.

Этамбутол распределяется в большинстве тканей, включая легкие, почки, эритроциты. Проникает в спинномозговую жидкость при воспаленных мозговых оболочках.

Этамбутол частично метаболизируется в печени до неактивных альдегидных и дикарбоксильных производных, которые выводятся с мочой.

$T_{1/2}$ составляет 3-4 ч. Выводится главным образом с мочой в неизмененном виде, 8-15% – в виде неактивных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Все формы легочного и внелегочного туберкулеза (в составе комбинированной терапии).

МАС-инфекция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь в дозе 15-25 мг/кг 1 раз/сут, или по 50 мг/кг 2 раза в неделю, или по 25-30 мг/кг 3 раза в неделю.

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 2.5 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, депрессия, периферический неврит, ретробульбарный неврит, нарушения цветового восприятия (в основном зеленого и красного цвета), уменьшение центральных и периферических полей зрения, возникновение скотом.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, потеря аппетита.

Со стороны костно-мышечной системы: артрит.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, беременность, нарушение функции почек, детский возраст до 13 лет, повышенная чувствительность к этамбутолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности противопоказано. Этамбутол проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное действие этамбутола.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты.

Этамбутол применяют только в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами. В сочетании с изониазидом и рифампицином обладает высокой эффективностью при лечении туберкулеза.

При проведении длительной терапии необходимо регулярно контролировать функции зрения, картину периферической крови, а также функциональное состояние печени и почек.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с алюминия гидроксидом происходит уменьшение абсорбции этамбутола из ЖКТ.

Имеются данные о возможном усилении оптической нейропатии, обусловленной действием этамбутола, при его применении в комбинации с изониазидом.

Под влиянием этамбутола возможно изменение метаболизма цинка.

ETHOSUXIMIDE (ЭТОСУКСИМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противосудорожное средство группы сукцинимидов. Механизм действия изучен недостаточно. Полагают, что этосуксимид повышает порог возникновения эпилептических припадков, угнетая синаптическую передачу, по-видимому, в моторных зонах коры головного мозга. На ЭЭГ при этом уменьшается частота комплексов пик-волна, характерных для малых приступов. Указанные эффекты могут быть результатом прямого изменения функции мембран нейронов или влияния на медиаторные процессы. Имеются сведения, что этосуксимид в относительно малых концентрациях нарушает работу кальциевых каналов Т-типа.

Этосуксимид оказывает анальгезирующее действие при невралгии тройничного нерва, уступая по эффективности карбамазепину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь абсорбция из ЖКТ быстрая и практически полная. Время достижения C_{max} в плазме крови у взрослых составляет 2-4 ч, у детей – 3-7 ч. Легко распределяется во все ткани организма, кроме жировой. Концентрации этосуксимида в слюне и слезной жидкости эквивалентны концентрациям в сыворотке крови. Связывание с белками незначительное. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ у взрослых – 56-60 ч, у детей – 30-36 ч. Выводится почками, до 20% этосуксимида – в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение малых эпилептических припадков. Невралгия тройничного нерва.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым и детям старше 6 лет в дозе 15-30 мг/кг/сут, при необходимости дозу постепенно увеличивают с учетом клинического эффекта, частота приема 2-4 раза/сут. Детям в возрасте до 6 лет – 15-40 мг/кг/сут, при необходимости дозу постепенно увеличивают с учетом клинического эффекта, частота приема 2-4 раза/сут.

Максимальные суточные дозы при приеме внутрь взрослым и детям старше 6 лет – 1.5 г; детям до 6 лет – 1 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возможны атаксия, головокружение, сонливость, головная боль, икота; редко – раздражительность, необычная усталость, слабость, агрессивность, уменьшение концентрации внимания, депрессия, кошмарные сновидения, усиление тонико-клонических судорог, параноидный психоз.

Аллергические реакции: эозинофилия; редко – зудящая эритематозная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, волчаночноподобный синдром (кожная сыпь и зуд, опухание лимфатических узлов, боль в горле и повышенная температура, боли в мышцах).

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, спазмы в желудке.

Со стороны системы кроветворения: агранулоцитоз, апластическая анемия, лейкопения, панцитопения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к этосуксимиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Этосуксимид проникает в грудное молоко, однако осложнений у человека не зарегистрировано. При необходимости применения при беременности и в период лактации следует оценить предполагаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода или ребенка; в таких случаях следует применять минимальные эффективные дозы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, при заболеваниях крови, перемежающейся порфирии. При повышенной чувствительности к другим противосудорожным средствам группы сукцинимидов возможно развитие реакций повышенной чувствительности и к этосуксимиду.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применяют у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с вальпроевой кислотой возможно увеличение концентрации этосуксимида и уменьшение концентрации вальпроата в плазме крови.

При одновременном применении с галоперидолом возможны изменения вида и/или частоты эпилептических припадков и значительное уменьшение концентрации галоперидола в плазме крови.

При одновременном применении с карбамазепином, примидоном, фенитоином, фенобарбиталом уменьшается концентрация этосуксимида в плазме крови.

ETIFOXINE (ЭТИФОКСИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анксиолитик (транквилизатор). Производное бензоксазина, обладает анксиолитической активностью, в меньшей степени оказывает седативное действие. Избирательно воздействует на хлорные каналы супрамолекулярного GABA-бензодиазепин-хлор-ионофор рецепторного комплекса, ингибируя GABA-ергическую передачу.

Не вызывает привыкания и синдрома отмены.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Время достижения C_{max} в крови составляет 2-3 ч. Проникает через плацентарный барьер. Быстро метаболизируется в печени до образования нескольких метаболитов. Один из метаболитов – диэтилэтифоксин – является активным. $T_{1/2}$ этифоксина составляет около 6 ч, $T_{1/2}$ активного метаболита – 20 ч. Выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов и в небольших количествах в неизмененном виде; также выводится с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Для устранения тревоги, страха, внутреннего напряжения, повышенной раздражительности, снижения настроения (в т.ч. на фоне соматических заболеваний, особенно кардиоваскулярной природы).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу и продолжительность курса лечения врач определяет индивидуально, в зависимости от состояния пациента.

Принимают внутрь, как правило, по 50 мг 3 раза/сут или по 100 мг 2 раза/сут. Курс лечения обычно составляет от нескольких дней до 4-6 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: незначительная сонливость, появляющаяся в первые дни приема и обычно исчезающая самостоятельно в процессе лечения.

Аллергические реакции: редко – кожные высыпания, крапивница, отек Квинке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Шоковые состояния; миастения; тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к этифоксину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае пропуска приема не следует удваивать дозу при следующем приеме.

В период лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В связи с риском возникновения сонливости следует избегать управления автотранспортом и деятельности, требующей повышенного внимания, например, управления различными механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенцирует действие препаратов, угнетающих ЦНС (в т.ч. опиоидных анальгетиков, барбитуратов, снотворных препаратов, антигистаминных средств, нейролептиков).

Этифоксин усиливает воздействие этанола.

ETOPOSIDE (ЭТОПОЗИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Является полусинтетическим производным подофиллотоксина. Механизм действия связан с ингибированием топоизомеразы II. Угнетает митоз, блокирует клетки в S-G_2-интерфазе клеточного цикла, в более высоких дозах действует в G_2-фазе. Цитотоксическое действие в отношении нормальных здоровых клеток наблюдается только при применении этопозида в высоких дозах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь этопозид всасывается из ЖКТ. Биодоступность в среднем составляет 50%. Распределение в спинномозговой жидкости низкое и вариабельное; концентрация в нормальной легочной ткани выше, чем при наличии метастазов в легких; определяется близкий уровень концентраций в тканях первичных опухолей и в нормальных тканях миометрия.

Отмечена прямая корреляция между коэффициентом связывания этопозида и уровнем альбумина в плазме крови здоровых людей и пациентов с раковыми заболеваниями. Метаболизируется в печени. Конечный $T_{1/2}$ в среднем составляет 7 ч. Выводится почками – 44-60%, с фекалиями – до 16%, с желчью – 6% и менее.

ПОКАЗАНИЯ

Герминогенные опухоли (опухоли яичка, хориокарцинома), рак яичников, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, рак желудка (для монотерапии и в составе комбинированной терапии), саркома Юинга, саркома Капоши, нейробластома, рак молочной железы (с метастазами в печень, в плевру), острый нелимфобластный лейкоз, мезотелиома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, анемия; реже – тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота; редко – анорексия, мукозиты, диарея; при применении в высоких дозах – токсические реакции со стороны печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: сонливость, повышенная утомляемость; поражение периферической нервной системы.

Со стороны обмена веществ: гиперурикемия; при применении высоких доз – метаболический ацидоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипотензия.

Со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея.

Аллергические реакции: озноб, лихорадка, бронхоспазм.

Дерматологические реакции: алопеция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженная миелодепрессия, выраженные нарушения функции печени и почек, беременность, детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к подофиллину или его производным.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Этопозид противопоказан при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Во время лечения и в течение 3 мес после его окончания пациенткам детородного возраста необходимо применять эффективные методы контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* установлено, что этопозид оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с предшествующей лучевой или химиотерапией, с ветряной оспой, опоясывающим герпесом, при инфекционных поражениях слизистых оболочек, при нарушениях сердечного ритма, при повышенном риске развития инфаркта миокарда, нарушении функции печени, заболеваниях нервной системы (эпилепсия), хроническом алкоголизме, у детей старше 2 лет.

При нарушении функции почек дозу уменьшают в соответствии со значениями КК.

Перед началом и на фоне проводимой терапии следует контролировать картину периферической крови.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

В экспериментальных исследованиях установлено, что этопозид оказывает мутагенное действие.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время лечения следует воздерживаться от занятий, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с другими препаратами, вызывающими миелодепрессию возможно аддитивное угнетение функции костного мозга.

При одновременном применении с цисплатином возможно уменьшение клиренса этопозида и увеличение его токсичности.

Циклоспорин в высоких дозах может уменьшать клиренс этопозида и увеличить продолжительность его действия, при этом возможно усиление лейкопении.

ETORICOXIB (ЭТОРИКОКСИБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС. Селективный ингибитор ЦОГ-2, в терапевтических концентрациях блокирует образование простагландинов и оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Селективное угнетение ЦОГ-2 сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов, связанных с воспалительным процессом, при этом отсутствует влияние на функцию тромбоцитов и слизистую оболочку ЖКТ.

Эторикоксиб обладает дозозависимым эффектом ингибирования ЦОГ-2, не оказывая влияние на ЦОГ-1 при применении в суточной дозе до 150 мг. Не оказывает влияния на выработку простагландинов в слизистой оболочке желудка и на время кровотечения. В проведенных исследованиях не наблюдалось снижения уровня арахидоновой кислоты и агрегации тромбоцитов, вызываемой коллагеном.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность при приеме внутрь составляет около 100%. После приема взрослыми натощак в дозе 120 мг C_{max} составляет 3.6 мкг/мл, T_{max} -1 ч после приема. Прием пищи не оказывает существенного влияния на выраженность и скорость абсорбции эторикоксиба при приеме в дозе 120 мг. Вместе с тем значения C_{max} снижаются на 36% и T_{max} увеличивается на 2 ч. Средняя геометрическая величина AUC_{0-24} составила 37.8 мкг х ч/мл. Фармакокинетика эторикоксиба в пределах терапевтических доз носит линейный характер.

Связывание с белками плазмы превышает 92%. V_d в равновесном состоянии составляет около 120 л. Эторикоксиб проникает через плацентарный и ГЭБ.

Интенсивно метаболизируется в печени, с участием изоферментов цитохрома P450 и образованием 6-гидроксиметил-эторикоксиба. Обнаружено 5 метаболитов эторикоксиба, основные – 6-гидроксиметил-эторикоксиб и его производное – 6-карбокси-ацетил-эторикоксиб. Основные метаболиты не влияют на ЦОГ-1 и совсем неактивны либо малоактивны в отношении ЦОГ-2.

Выводится почками в виде метаболитов. Менее 1% выводится с мочой в неизмененном виде.

При однократном в/в введении 70% выводится почками, 20% – через кишечник, преимущественно в виде метаболитов. Менее 2% обнаружено в неизмененном виде.

Равновесное состояние достигается через 7 сут при ежедневном приеме в дозе 120 мг, с коэффициентом кумуляции около 2, что соответствует $T_{1/2}$ - около 22 ч. Плазменный клиренс составляет приблизительно 50 мл/мин.

У пациентов с незначительными нарушениями функции печени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) однократный прием эторикоксиба в дозе 60 мг/сут сопровождался увеличением AUC на 16% по сравнению со здоровыми лицами.

У пациентов с умеренным нарушением функции печени (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью), принимавших препарат в дозе 60 мг через день, значение AUC было таким же, как у здоровых лиц, принимавших препарат ежедневно в той же дозе.

Гемодиализ незначительно влиял на выведение (клиренс диализа – около 50 мл/мин).

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита; боль и симптомы воспаления, связанные с острым подагрическим артритом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат принимают внутрь в дозе 60-120 мг 1 раз/сут.

У пациентов с печеночной недостаточностью (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) рекомендуется не превышать суточную дозу 60 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто – эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; иногда – вздутие живота, отрыжка, усиление перистальтики, запор, сухость слизистой оболочки полости рта, гастрит, язва слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного кишечника, эзофагит, язвы слизистой оболочки полости рта, рвота; очень редко – язвы ЖКТ (с кровотечением или перфорацией), гепатит.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, слабость; иногда – нарушение вкуса, сонливость, нарушения сна, нарушения чувствительности, в т.ч. парестезии/гиперестезии, тревога, депрессия, нарушения концентрации; очень редко – галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: иногда – нечеткость зрения, конъюнктивит, шум в ушах, вертиго.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда – протеинурия; очень редко – почечная недостаточность, обычно обратимая при отмене препарата.

Аллергические реакции: очень редко – анафилактические/анафилактоидные реакции, включая выраженное снижение АД и шок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – сердцебиение, повышение АД; иногда – приливы, нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, неспецифические изменения ЭКГ; инфаркт миокарда, очень редко – гипертонический криз.

Со стороны дыхательной системы: иногда – кашель, одышка, носовое кровотечение; очень редко – бронхоспазм.

Дерматологические реакции: часто – экхимозы; иногда – отечность лица, кожный зуд, сыпь; очень редко – крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Инфекционные осложнения: иногда – гастроэнтерит, инфекции верхних отделов дыхательных путей, мочевыводящего тракта.

Со стороны костно-мышечной системы: иногда – мышечные судороги, артралгия, миалгия.

Со стороны обмена веществ: часто – отеки, задержка жидкости; иногда – изменения аппетита, повышение массы тела.

Со стороны лабораторных исследований: часто – повышение активности печеночных трансаминаз; иногда – повышение азота в крови и моче, повышение активности КФК, снижение гематокрита, снижение гемоглобина, гиперкалиемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение креатинина сыворотки, повышение мочевой кислоты; редко – повышение натрия в сыворотке крови.

Прочие: часто – гриппоподобный синдром; иногда – боли в грудной клетке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе).

Эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение, цереброваскулярное или иное кровотечение.

Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) в фазе обострения.

Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови.

Выраженная сердечная недостаточность (II-IV функциональные классы по классификации NYHA).

Выраженная печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или активное заболевание печени.

Почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек, подтвержденная гиперкалиемия.

Период после проведения аортокоронарного шунтирования; заболевания периферических артерий, цереброваскулярные заболевания, клинически выраженная ИБС.

Устойчивая артериальная гипертензия при значениях АД более 140/90 мм рт. ст.

Беременность, период лактации (грудного вскармливания).

Детский и подростковый возраст до 16 лет.

Повышенная чувствительность к эторикоксибу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат противопоказан при беременности и в период лактации. Эторикоксиб может отрицательно влиять на женскую фертильность и не рекомендуется женщинам, планирующим беременность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при указаниях в анамнезе на язвенные поражения ЖКТ, инфекции Helicobacter pylori, у лиц пожилого возраста, у пациентов, длительно получавших НПВС, при тяжелых соматических заболеваниях, дислипидемии/гиперлипидемии, при сахарном диабете, артериальной гипертензии, отеках и задержке жидкости, курении, у пациентов с КК менее 60 мл/мин, при сопутствующей терапии следующими лекарственными средствами: антикоагулянтами (например, варфарином), антиагрегантами (например, ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом), ГКС (например, преднизолоном), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (например, циталопрамом, флуоксетином, пароксетином, сертралином), при хроническом алкоголизме.

В период лечения требуется тщательный контроль АД в течение первых 2 недель и периодически в дальнейшем.

В период лечения следует регулярно контролировать показатели функции печени и почек. В случае повышения активности печеночных трансаминаз в 3 раза и более относительно ВГН, лечение следует прекратить.

Учитывая возрастание риска развития нежелательных эффектов с увеличением продолжительности приема необходимо периодически оценивать необходимость продолжения лечения и возможность снижения дозы.

Не следует применять одновременно с другими НПВС.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациенты, у которых отмечались эпизоды головокружений, сонливости или слабости, должных воздержаться от занятий, требующих концентрации внимания.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

У больных, получающих варфарин, прием эторикоксиба в дозе 120 мг/сут сопровождался увеличением примерно на 13% МНО и протромбинового времени. У пациентов, получающих варфарин или аналогичные лекарственные средства, следует контролировать показатели МНО во время начала терапии или изменения режима дозирования эторикоксиба, особенно в первые несколько дней.

Имеются сообщения о том, что неселективные НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 способны ослаблять гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Это взаимодействие следует принимать во внимание при лечении больных, принимающих эторикоксиб одновременно с ингибиторами АПФ. У пациентов с нарушениями функции почек (например, при дегидратации или в пожилом возрасте) подобная комбинация может усугубить функциональную недостаточность почек.

Эторикоксиб можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах, предназначенных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако одновременное назначение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах и эторикоксиба может привести к увеличению частоты язвенного поражения ЖКТ и других осложнений по сравнению с приемом одного эторикоксиба. После достижения равновесного состояния прием эторикоксиба в дозе 120 мг 1 раз/сут не оказывает влияния на антитромбоцитарную активность ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (81 мг/сут). Препарат не заменяет профилактического действия ацетилсалициловой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Циклоспорин и такролимус повышают риск развития нефротоксичности на фоне приема эторикоксиба.

Имеются данные о том, что неселективные НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут повышать концентрацию лития в плазме. Это взаимодействие следует принимать во внимание при лечении больных, принимающих эторикоксиб одновременно с литием.

Имеются данные о повышении концентрации метотрексата в плазме на 28% (по AUC) и снижении его почечного клиренса на 13% под влиянием эторикоксиба.

Прием эторикоксиба в дозе 120 мг с пероральными контрацептивами, содержащими 35 мкг этинилэстрадиола и от 0.5 до 1 мг норэтиндрона в течение 21 дня, одновременно или с разницей в 12 ч увеличивает стационарную AUC_{0-24} этинилэстрадиола на 50-60%. Однако концентрация норэтистерона обычно не увеличивается до клинически значимой степени. Это увеличение концентрации этинилэстрадиола следует принимать во внимание при выборе соответствующего перорального контрацептива для одновременного применения с эторикоксибом. Подобный факт может приводить к увеличению частоты тромбоэмболии, за счет увеличения экспозиции этинилэстрадиола.

Эторикоксиб не влияет на AUC_{0-24} в равновесном состоянии или элиминацию дигоксина. Вместе с тем, эторикоксиб повышает C_{max} (в среднем на 33%), что может иметь значение при развитии передозировки дигоксина.

Одновременный прием эторикоксиба и рифампицина (мощного индуктора печеночного метаболизма) приводит к снижению на 65% AUC эторикоксиба в плазме. Это взаимодействие следует учитывать при одновременном назначении эторикоксиба с рифампицином.

ETRAVIRINE (ЭТРАВИРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Этравирин непосредственно связывается с обратной транскриптазой и блокирует РНК-зависимую и ДНК-зависимую активность ДНК-полимеразы, вызывая разрушение каталитических участков этого фермента.

Этравирин активен в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 дикого типа в остро инфицированных Т-клеточных линиях, периферических мононуклеарных клетках человека и в моноцитах/макрофагах человека.

Обладает противовирусной активностью in vitro в отношении широкого круга представителей группы М ВИЧ-1 (субтипы А, В, С, D, Е, F, G) и первичных изолятов группы О, для которых его средняя эффективная концентрация (EC_{50}) варьирует от 0.7 до 21.7 нМ.

Этравирин не является антагонистом какого-либо из изученных антиретровирусных препаратов. Он обладает аддитивной противовирусной активностью в комбинации с ингибиторами протеазы: ампренавиром, атазанавиром, дарунавиром, индинавиром, лопинавиром, нелфинавиром, ритонавиром, типранавиром и саквинавиром; с нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы: залцитабином, диданозином, ставудином, абакавиром и тенофовиром; с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы эфавирензом, делавирдином и невирапином, а также в комбинации с ингибитором слияния энфувиртидом. Этравирин проявляет синергизм или вызывает аддитивный противовирусный эффект в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы эмтрицитабином, ламивудином и зидовудином.

Этравирин проявил сильную противовирусную активность в отношении 56 из 65 штаммов ВИЧ-1 с одной аминокислотной заменой в положениях RT, связанной с резистентностью к ННИОТ, включая наиболее распространенные мутации K103N и Y181C. Аминокислотными заменами, которые вызывают самую высокую резистентность к этравирину в культуре клеток, являются мутации Y181I (13-кратное изменение значения EC_{50}) и Y181V (17-кратное изменение значения EC_{50}). Противовирусная активность этравирина в культурах клеток против 24 штаммов ВИЧ-1 с множественными аминокислотными заменами, вызывающими резистентность к ННИОТ и/или к ингибиторам протеазы, сходна с активностью против дикого штамма ВИЧ-1.

Селекция in vitro резистентных к этравирину штаммов дикого типа ВИЧ-1 разного происхождения и разных субтипов, а также селекция штаммов ВИЧ-1, резистентных к ННИОТ, происходила как при высоком, так и при низком вирусном инокуляте. Развитие резистентности к этравирину обычно требовало множественных мутаций обратной транскриптазы, из которых чаще всего встречались следующие: L100I, E138K, E138G, V179I, Y181C и M230I.

Мутациями, которые чаще всего возникали у пациентов с неудачным вирусологическим результатом лечения комбинациями, содержащими этравирин, были V179F, V179I, Y181C и Y181I.

Была выявлена ограниченная перекрестная резистентность между этравирином и эфавирензом in vitro у 3 из 65 мутантных штаммов ВИЧ-1, несущих мутацию, которая вызывает резистентность к ННИОТ. У других штаммов положения аминокислот, связанные со сниженной чувствительностью к этравирину и эфавирензу, были разными. Этравирин сохраняет EC_{50} <10 нМ против 83% из 6171 клинического изолята, резистентного к делавирдину, эфавирензу и/или невирапину. Не рекомендуется лечить делавирдином, эфавирензом и/или невирапином пациентов, у которых режим, содержащий этравирин, оказался неэффективным с вирусологической точки зрения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь с пищей C_{max} этравирина в плазме достигается в течение 4 ч.

Концентрации этравирина в плазме сходны при его приеме после стандартной пищи и после приема жирной пищи. По сравнению с концентрацией этравирина при его приеме после стандартной пищи, концентрации этого препарата снижались при его приеме до стандартной пищи (на 17%), или натощак (на 51%).

У здоровых людей абсорбция этравирина не зависит от одновременного приема внутрь ранитидина или омепразола, которые повышают pH содержимого желудка.

In vitro около 99.9% этравирина связывается белками плазмы крови, преимущественно с альбумином (99.6%) и с α_1-кислым гликопротеином (97.66 – 99.02%). Распределение этравирина в других жидкостях (например, цереброспинальная жидкость) у людей не изучали.

Эксперименты in vitro с микросомами печени человека показали, что этравирин в основном подвергается окислительному метаболизму под действием печеночных изоферментов семейства CYP3A и, в меньшей степени, под действием изоферментов семейства CYP2C, а после этого происходит глюкуронизация.

После приема внутрь дозы меченого ^{14}C-этравирина 93.7% и 1.2% принятой дозы обнаруживались в кале и моче соответственно. На долю неизмененного этравирина в кале приходилось 81.2-86.4% принятой дозы. В моче неизмененный этравирин не обнаружен. Конечный $T_{1/2}$ этравирина составляет около 30-40 ч.

Клиренс этравирина у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 и вирусом гепатита B и/или вирусом гепатита C, снижен (исходя из профиля безопасности этравирина, его дозу снижать не следует).

С мочой выводится менее 1.2% принятой дозы этравирина. Неизмененный этравирин в моче не обнаружен, следовательно, влияние нарушений функции почек на элиминацию этравирина минимально. Поскольку этравирин обладает очень высокой способностью связываться с белками плазмы, он вряд ли может удаляться из организма в сколько-нибудь значимых количествах посредством гемодиализа или перитонеального диализа.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекции, вызванной ВИЧ-1 у взрослых, которые получали антиретровирусные препараты, включая больных с резистентностью к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы в составе комбинированной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Этравирин всегда применяют в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

Применяют внутрь по 200 мг (2 таб.) 2 раза/сут после еды. Максимальная суточная доза – 400 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение АД; иногда – инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, стенокардия, геморрагический инсульт.

Со стороны системы кроветворения: часто – тромбоцитопения, анемия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто – периферическая невропатия, головная боль, тревога, бессонница; иногда – судороги, коллапс, амнезия, тремор, сонливость, парестезия, гипестезия, гиперсомния, спутанность сознания, дезориентация, кошмарные сновидения, нарушения сна, нервозность, необычные сновидения.

Со стороны органов чувств: иногда – затуманенное зрение, вертиго.

Со стороны органов дыхания: иногда – бронхоспазм, одышка при физической нагрузке.

Со стороны пищеварительной системы: часто – гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, рвота, тошнота, боль в животе, метеоризм, гастрит; иногда – панкреатит, кровавая рвота, стоматит, запор, сухость во рту, позывы к рвоте, гепатит, жировая дегенерация печени, цитолитический гепатит, гепатомегалия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – почечная недостаточность.

Со стороны обмена веществ: часто – сахарный диабет, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, дислипидемия; иногда – анорексия; ≤ 5% – умеренно выраженная приобретенная липодистрофия.

Дерматологические реакции: часто – кожная сыпь (наиболее частая причина отмены препарата); иногда – отеки лица, липогипертрофия, ночная потливость, гипергидроз, почесуха, сухость кожи, липодистрофия.

Со стороны иммунной системы: иногда – синдром восстановления иммунитета, повышенная чувствительность к препарату.

Аллергические реакции: не более 0.5% – умеренно выраженные ангионевротический отек, многоформная эритема; редко (<0.1%) – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны лабораторных показателей: увеличение уровней амилазы, липазы, общего холестерина, ЛПНП, глюкозы, АЛТ, АСТ и снижение числа нейтрофилов.

Прочие: часто – усталость; иногда – вялость, гинекомастия. У пациентов, одновременно инфицированных вирусом гепатита B и/или вирусом гепатита C, наблюдалось повышение активности АСТ и АЛТ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к этравирину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения этравирина при беременности не проводилось.

Неизвестно, выделяется ли этравирин с грудным молоком у человека. При необходимости применения этравирина в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентов следует поставить в известность о том, что современные антиретровирусные препараты не излечивают ВИЧ-инфекцию и не предотвращают передачу ВИЧ другим людям с кровью или при половых контактах. Во время лечения пациенты должны продолжать соблюдать соответствующие меры безопасности.

Лечение должен проводить врач, обладающий достаточным опытом терапии ВИЧ-инфекции.

При применении этравирина следует руководствоваться терапевтическим анамнезом, и, где это возможно, результатами определения чувствительности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам. Для лечения пациентов, у которых имела место вирусологическая неудача при терапии ННИОТ и нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы (НтИОТ), этравирин не рекомендуется назначать в комбинации только с НтИОТ.

У больных хроническим гепатитом рекомендуется проводить стандартный клинический мониторинг.

У ВИЧ-инфицированных пациентов комбинированная антиретровирусная терапия сопровождается перераспределением жировой ткани организма (липодистрофией). Это перераспределение включает утрату периферической и лицевой подкожно-жировой ткани, увеличение количества интраабдоминального и висцерального жира, гипертрофию молочных желез и скопление жира в дорсоцервикальной области (образование жирового горба). Долгосрочные последствия этого феномена в настоящее время не известны, а его механизмы недостаточно изучены. Существует гипотеза о связи между висцеральным липоматозом и ингибиторами протеазы, а также между липоатрофией и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы. Повышенный риск связан с такими индивидуальными особенностями пациента, как пожилой возраст, а также с длительной антиретровирусной терапией и сопутствующими метаболическими нарушениями. Клиническое обследование ВИЧ-инфицированных пациентов должно включать оценку физических признаков перераспределения жировой ткани.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может проявляться ухудшением клинического состояния и усилением имеющихся симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в первые недели или месяцы после начала комбинированной антиретровирусной терапии. В качестве примеров можно привести цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмонию, вызванную Pneumocystis jiroveci. Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Этравирин метаболизируется изоферментами CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19, а его метаболиты подвергаются глюкуронизации под влиянием фермента уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы. Лекарственные препараты, индуцирующие CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, могут ускорять клиренс этравирина, вследствие чего снижается его концентрация в плазме.

Одновременное применение этравирина и препаратов, которые ингибируют CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19, может замедлять клиренс этравирина и повышать его концентрацию в плазме.

Этравирин является слабым индуктором изофермента CYP3A4. Одновременное применение этравирина и препаратов, которые метаболизируются в основном CYP3A4, может приводить к снижению концентраций таких препаратов в плазме и, следовательно, ослаблять или укорачивать их терапевтические эффекты.

Кроме того, этравирин является слабым ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2C19. Одновременное применение этравирина и препаратов, которые метаболизируются в основном CYP2C9 или CYP2C19, может повышать концентрацию таких препаратов в плазме и, следовательно, усиливать или пролонгировать их терапевтические или побочные эффекты.

Не рекомендуется одновременно с этравирином применять атазанавир без одновременного приема ритонавира в низкой дозе (концентрация атазанавира уменьшается на 47%, концентрация этравирина увеличивается на 58%).

Этравирина с ритонавиром в полной дозе (600 мг 2 раза/сут) возможно клинически значимое снижение концентрации этравирина в плазме. Это может привести к утрате терапевтического эффекта этравирина. Поэтому не рекомендуется одновременно применять этравирин и ритонавир в полной дозе.

При одновременном применении с этравирином возможно повышение концентраций нелфинавира в плазме.

При одновременном применении этравирина и фосампренавира при одновременном применении возможно повышение концентраций ампренавира в плазме. Не рекомендуется применять этравирин с другими ингибиторами протеазы без одновременного приема ритонавира в низкой дозе (включая саквинавир).

Не рекомендуется одновременно применять комбинацию типранавир/ритонавир и этравирин, т.к. концентрация типранавира увеличивается на 24%, концентрация этравирина уменьшается на 82%.

При одновременном применении этравирина в комбинации фосампренавир/ритонавир может потребоваться коррекция доз этих препаратов.

При одновременном применении с этравирином возможно уменьшение концентрации в плазме крови следующих антиаритмических препаратов (амиодарон, бепридил, дизопирамид, флекаинид, лидокаин в/в, мексилетин, пропафенон, хинидин).

Возможно изменение концентрации варфарина в плазме при его применении одновременно с этравирином. Рекомендуется проводить мониторинг МНО при одновременном назначении варфарина и этравирина.

Карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин являются индукторами изоферментов системы CYP450. Этравирин нельзя назначать одновременно с указанными препаратами, поскольку это может вызвать значимое снижение концентрации этравирина в плазме, которое, в свою очередь, может привести к утрате терапевтического эффекта этравирина.

Противогрибковые препараты флуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол являются сильными ингибиторами изоферментов CYP3A4 и могут вызывать повышение концентраций этравирина в плазме. С другой стороны, этравирин способен снижать концентрации итраконазола и кетоконазола в плазме, поскольку они также являются и субстратами CYP3A4. Вориконазол является субстратом CYP2C19 и ингибитором CYP3A4 и CYP2C. Применение вориконазола одновременно с препаратом этравирином может приводить к повышению концентраций в плазме обоих препаратов.

Азитромицин выводится почками, поэтому он, скорее всего, не взаимодействует с этравирином.

Этравирин снижал концентрацию кларитромицина в плазме на 53%; вместе с тем, концентрация активного метаболита, 14-гидрокси-кларитромицина, возрастала на 46%. Поскольку 14-гидроксикларитромицин обладает сниженной активностью в отношении Mycobacterium avium complex (MAC), общая активность кларитромицина и его метаболита в отношении MAC может измениться. Следовательно, для лечения инфекций, вызванных MAC, желательно использовать препараты, альтернативные кларитромицину, например азитромицин.

Противотуберкулезные препараты рифампицин, рифапентин являются сильными индукторами изоферментов CYP450. Этравирин не следует применять в комбинации с рифампицином и рифапентином, поскольку это может вызвать значимое снижение концентраций этравирина в плазме и, следовательно, к утрате его терапевтического эффекта.

При применении этравирина одновременно с диазепамом возможно повышение концентрации последнего в плазме.

Дексаметазон индуцирует изофермент CYP3A4 и способен снижать концентрации этравирина в плазме. Следствием этого может быть утрата терапевтического эффекта этравирин. Дексаметазон (кроме наружного применения) следует назначать с осторожностью или применять альтернативные препараты, особенно при длительной терапии.

Комбинацию контрацептивов на основе эстрогена и/или прогестерона и этравирин можно применять без коррекции доз.

Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum) является сильным индуктором изоферментов системы CYP450. Этравирин нельзя применять одновременно с препаратами, содержащими зверобой продырявленный, поскольку это может привести к значимому снижению концентраций этравирина в плазме и к утрате его терапевтического эффекта.

При одновременном приеме этравирина и аторвастатина (40 мг 1 раз/сут) дозу последнего необходимо корректировать для достижения требуемого клинического эффекта (концентрация аторвастатина уменьшается на 37%, концентрация 2-гидроксиаторвастатина увеличивается на 27%).

Ловастатин, розувастатин и симвастатин являются субстратами CYP3A4, поэтому одновременное применение данных препаратов с этравирином может вызывать снижение их концентраций в плазме.

Флувастатин, розувастатин и, в меньшей степени, питавастатин метаболизируются изоферментом CYP2C9 и их одновременное применение с этравирином может приводить к повышению в плазме концентраций статинов. Может потребоваться коррекция их дозы.

Этравирин способен может изменять концентрации в плазме системных иммунодепрессантов (циклоспорин, сиролимус, такролимус), поэтому при данных комбинациях необходима осторожность.

На фоне одновременного применения метадона и этравирина и после этого не возникало необходимости коррекции дозы метадона.

При одновременном применении ингибиторов ФДЭ5 (силденафил, варденафил, тадалафил 50 мг) и этравирина может потребоваться коррекция дозы ФДЭ5 с целью достижения желаемого клинического эффекта (концентрации силденафила и N-десметил-силденафила уменьшались на 57% и 41% соответственно).

EVEROLIMUS (ЭВЕРОЛИМУС)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессант, ингибитор передачи пролиферативного сигнала. Иммуносупрессивное действие обусловлено ингибированием антиген-активированной пролиферации Т-клеток и, соответственно, клональной экспансии, вызываемой специфическими интерлейкинами Т-клеток, например, интерлейкином-2 и интерлейкином-15. Эверолимус ингибирует внутриклеточный сигнальный путь, который в норме приводит к клеточной пролиферации, запускаемой связыванием этих факторов роста Т-клеток с соответствующими рецепторами. Блокада этого сигнала эверолимусом приводит к остановке деления клеток на стадии G_1 клеточного цикла.

На молекулярном уровне эверолимус образует комплекс с цитоплазматическим белком FKBP-12. В присутствии эверолимуса происходит ингибирование фосфорилирования p70 S6 киназы, стимулируемой фактором роста. Поскольку фосфорилирование p70 S6 киназы находится под контролем FRAP (так называемого m-TOR), эти данные позволяют предположить, что комплекс эверолимус-PKBP-12 связывается с FRAP. FRAP – это ключевой регуляторный белок, который управляет клеточным метаболизмом, ростом и пролиферацией; нарушение функции FRAP, таким образом, объясняет остановку клеточного цикла, вызываемую эверолимусом. Эверолимус имеет, таким образом, отличный от циклоспорина механизм действия. В доклинических моделях аллотрансплантации была показана более высокая эффективность комбинации эверолимуса с циклоспорином, чем при изолированном использовании каждого из них.

Помимо влияния на Т-клетки, эверолимус ингибирует стимулируемую факторами роста пролиферацию как гемопоэтических, так и негемопоэтических клеток (например, гладкомышечных клеток). Стимулируемая фактором роста пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, которая запускается при повреждении эндотелиальных клеток и приводит к образованию неоинтимы, играет ключевую роль в патогенезе хронического отторжения.

Эверолимус является активным ингибитором роста и пролиферации опухолевых клеток, эндотелиальных клеток, фибробластов и гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

У пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком, прогрессирующим после предшествующей терапии ингибиторами тирозиновых киназ и/или цитокинами, эверолимус достоверно снижал риск прогрессирования заболевания и смерти больных на 67%. При применении эверолимуса выживаемость больных без прогрессирования заболевания составила 4.9 месяцев. В течение 6 месяцев у 36% больных, получавших эверолимус, не отмечалось прогрессирования заболевания. Считается, что применение эверолимуса позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов (оценивалось влияние симптомов заболевания на различные сферы жизни пациента).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь C_{max} достигается через 1-2 ч. У пациентов после пересадки концентрация эверолимуса в крови пропорциональна дозе в диапазоне доз от 0.25 мг до 15 мг.

Соотношение концентрации эверолимуса в крови и его концентрации в плазме находится в пределах от 17% до 73% и зависит от значений концентрации в диапазоне от 5 до 5000 нг/мл. У здоровых добровольцев и пациентов с умеренными нарушениями функции печени связывание с белками плазмы составляет приблизительно 74%. V_d в конечной фазе у пациентов после трансплантации почки, находящихся на поддерживающей терапии, составляет 342±107 л.

Эверолимус является субстратом CYP3A4 и P-гликопротеина. Основными путями метаболизма, выявленными у человека, были моногидроксилирование и O-деалкилирование. Два основных метаболита образуются путем гидролиза циклического лактона. Ни один из них не имеет существенной иммуносупрессивной активности. В системном кровотоке находится в основном эверолимус.

После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой эверолимуса пациентам после трансплантации, получающим циклоспорин, большая часть (80%) радиоактивности определялась в кале, небольшое количество (5%) выделялось с мочой. Неизмененное вещество не определялось ни в моче, ни в кале.

У пациентов с умеренно выраженными нарушениями функции печени (класс B по шкале Чайлд-Пью) AUC эверолимуса увеличивалась. Показатель AUC положительно коррелировал с концентрацией сывороточного билирубина и увеличением протромбинового времени и отрицательно коррелировал с концентрацией сывороточного альбумина. Если концентрация билирубина составляла > 34 мкмоль/л, протромбиновое время >1.3 INR (пролонгирование > 4 сек) и/или концентрация альбумина составляла < 35 г/л, то наблюдалась тенденция к увеличению показателя AUC у пациентов с умеренно выраженной печеночной недостаточностью. При тяжелой печеночной недостаточности (класс C по шкале Чайлд-Пью) изменения AUC не изучены, но, вероятно, они такие же или более выраженные, чем при умеренной печеночной недостаточности.

Клиренс эверолимуса повышался в линейной зависимости от возраста пациента (от 1 до 16 лет), площади поверхности тела (0.49-1.92 м^2) и массы тела (11-77 кг). В равновесном состоянии клиренс составлял 10.2±3.0 л/ч/м^2, $T_{1/2}$ - 30±11 ч.

У реципиентов почки и сердца в течение 6 мес после трансплантации была выявлена связь между базальной концентрацией эверолимуса и частотой подтвержденного биопсией острого отторжения и тромбоцитопении.

Трансплантация почки					
C_0 (нг/мл)	≤3.4	3.5-4.5	4.6-5.7	5.8-7.7	7.8-15
Отсутствие отторжения	68%	81%	86%	81%	91%
Тромбоцитопения (<100×10^9/л)	10%	9%	7%	14%	17%
Трансплантация сердца					
C_0 (нг/мл)	≤3,5	3.6-5.3	5.4-7.3	7.4-10.2	10.3-21.8
Отсутствие отторжения	65%	69%	80%	85%	85%
Тромбоцитопения (<75×10^9/л)	5%	5%	6%	8%	9%

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика отторжения трансплантата почки и сердца у взрослых реципиентов с низким и средним иммунологическим риском, получающих базовую иммуносупрессивную терапию (циклоспорин и ГКС).

Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак (при неэффективности антиангиогенной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

В качестве средства профилактики отторжения трансплантата рекомендуемая начальная доза для взрослых с почечными и сердечными трансплантатами составляет по 750 мкг 2 раза/сут. Применение следует начинать как можно скорее после трансплантации. Принимают в одно и то же время с циклоспорином в специальной лекарственной форме. Может потребоваться коррекция режима дозирования эверолимуса с учетом достигнутых концентраций в плазме крови, переносимости, индивидуального ответа на лечение, изменений сопутствующей медикаментозной терапии и клинической ситуации. Коррекцию режима дозирования можно проводить с интервалами 4-5 дней.

В качестве противоопухолевого средства применяют в дозе 10 мг 1 раз/сут ежедневно. Лечение проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. При развитии тяжелых и/или труднопереносимых побочных реакций следует снизить дозу до 5 мг/сут и/или временно прекратить терапию. При применении одновременно с умеренными ингибиторами CYP3A4 и ингибиторами P-гликопротеина дозу эверолимуса следует уменьшить до 5 мг/сут. При развитии тяжелых и/или труднопереносимых побочных реакций у пациентов, получающих препарат одновременно с умеренными ингибиторами CYP3A4 и ингибиторами P-гликопротеина, дозу эверолимуса следует уменьшить до 5 мг/сут через день. При одновременном применении эверолимуса с сильными индукторами CYP3A4 или индукторами P-гликопротеина доза может быть повышена постепенно с 10 мг/сут до 20 мг/сут (величина пошагового увеличения дозы – 5 мг). При прекращении терапии сильными индукторами CYP3A4 или индукторами P-гликопротеина эверолимус следует применять в дозе, которая применялась до начала лечения индукторами CYP3A4 или индукторами P-гликопротеина.

У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс B по классификации Чайлд-Пью) дозу следует уменьшить до 5 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: очень часто – лейкопения; часто – тромбоцитопения, анемия, коагулопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитический уремический синдром; иногда – гемолиз.

Со стороны эндокринной системы: иногда – гипогонадизм у мужчин (снижение уровня тестостерона, повышение уровня ЛГ).

Со стороны обмена веществ: очень часто – гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; часто – гипертриглицеридемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение АД, лимфоцеле, венозный тромбоз.

Со стороны дыхательной системы: часто – пневмония; иногда – пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боли в животе, диарея, тошнота, рвота; иногда – гепатит, нарушения функции печени, желтуха, повышение АЛТ, АСТ , ГГТ.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – ангионевротический отек, акне, осложнения со стороны хирургической раны; иногда – сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: иногда – миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – инфекции мочевых путей; иногда – некроз почечных канальцев, пиелонефрит.

Прочие: часто – отек, боль, вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, сепсис; иногда – раневая инфекция.

В контролируемых клинических исследованиях, в которых пациентов наблюдали не менее одного года, сообщалось о возникновении лимфом или лимфопролиферативного заболевания в 1.4% случаев при применении эверолимуса с другими иммунодепрессантами; злокачественные новообразования кожи (1.3%); другие типы малигнизации (1.2%).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к эверолимусу, сиролимусу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные по применению при беременности отсутствуют. Не следует применять эверолимус при беременности за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Женщинам детородного возраста следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 8 недель после окончания терапии.

Неизвестно, выделяется ли эверолимус с грудным молоком у человека. При необходимости применения эверолимуса в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* показано наличие токсического влияния на репродуктивность, включая эмбриотоксичность и фетотоксичность. Неизвестно, существует ли потенциальный риск для человека. Показано, что эверолимус и/или его метаболиты быстро проникали в молоко лактирующих крыс.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения рекомендуется регулярный контроль функции почек. При повышении содержания сывороточного креатинина следует рассмотреть вопрос о коррекции режима иммуносупрессивной терапии, в частности об уменьшении дозы циклоспорина. Следует с осторожностью применять одновременно другие лекарственные средства, которые могут нарушать функцию почек.

Не рекомендуется одновременное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, ритонавир) и индукторами (например, рифампицин, рифабутин), за исключением случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает потенциальный риск. Рекомендуется контролировать концентрации эверолимуса в цельной крови при одновременном применении с индукторами или ингибиторами CYP3A4 и после их отмены.

Эверолимус не изучен у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Рекомендуется тщательно мониторировать концентрацию эверолимуса в плазме крови у пациентов с нарушениями функции печени.

В период лечения следует контролировать состояние пациентов для выявления кожных новообразований. Следует регулярно контролировать состояние пациентов для выявления кожных новообразований, рекомендовать сведение к минимуму воздействие ультрафиолетового излучения, солнечного света и использовать соответствующие солнцезащитные средства.

С осторожностью применять у пациентов с гиперлипидемией. В период лечения следует контролировать содержание в крови холестерина и триглицеридов. Следует оценивать соотношение риск/польза продолжения терапии эверолимусом у пациентов с тяжелой рефрактерной гиперлипидемией. Пациентов, получающих ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и/или фибраты, следует наблюдать на предмет развития нежелательных реакций, вызванных применением указанных лекарственных средств.

Чрезмерная иммуносупрессия предрасполагает к развитию инфекций (в т.ч. оппортунистических). Имеются сообщения о развитии фатальных инфекций и сепсиса.

В течение 3 мес после трансплантации рекомендуется профилактика развития цитомегаловирусной инфекции, особенно у пациентов с повышенным риском ее развития.

Пациентам, получающим ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, требуется клинический контроль с целью своевременного выявления рабдомиолиза.

В период лечения эверолимусом не следует применять живые вакцины.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

На абсорбцию и последующую элиминацию эверолимуса могут оказывать влияние препараты, взаимодействующие с CYP3A4 и/или P-гликопротеином. Сочетанное применение эверолимуса с сильными ингибиторами или индукторами CYP3A4 не рекомендуется. Ингибиторы P-гликопротеина могут снизить высвобождение эверолимуса из кишечных клеток и повысить концентрацию эверолимуса в сыворотке. In vitro эверолимус являлся конкурентным ингибитором CYP3A4 и CYP2D6, потенциально увеличивающим концентрации в плазме препаратов, выводящихся при участии этих ферментов.

Биодоступность эверолимуса значительно увеличивалась при одновременном применении циклоспорина (ингибитор CYP3A4/P-гликопротеина).

При изучении лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев, получавших предшествующую терапию многократными дозами рифампицина (индуктор CYP3A4), при последующем применении эверолимуса в однократной дозе наблюдалось почти 3-кратное повышение клиренса эверолимуса и уменьшение C_{max} на 58% и AUC – на 63% (данная комбинация не рекомендуется).

Умеренные ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина могут повышать концентрацию эверолимуса в крови, в т.ч. противогрибковые средства: флуконазол; антибиотики группы макролидов (эритромицин); блокаторы кальциевых каналов (верапамил, никардипин, дилтиазем); ингибиторы протеазы (нелфинавир, индинавир, ампренавир).

Индукторы CYP3A4 могут повышать метаболизм эверолимуса и уменьшать концентрации эверолимуса в крови, в т.ч. зверобой продырявленный, противосудорожные средства (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин); препараты для лечения ВИЧ (эфавиренз, невирапин).

Грейпфрут и грейпфрутовый сок влияют на активность изоферментов CYP и P-гликопротеина, поэтому следует избегать употребления этих соков на фоне применения эверолимуса.

Поскольку иммунодепрессанты могут оказывать влияние на ответ при вакцинации, на фоне лечения эверолимусом вакцинация может быть менее эффективной.

EXEMESTANE (ЭКСЕМЕСТАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, ингибитор ароматазы, по структуре сходен с естественным стероидным гормоном андростендионом.

У женщин в постменопаузе эстрогены продуцируются преимущественно путем превращения андрогенов в эстрогены под действием фермента ароматазы в периферических тканях. Механизм действия эксеместана обусловлен необратимым связыванием с активным фрагментом ароматазы, что приводит к инактивации фермента.

Эксеместан не обладает прогестагенной и эстрогенной активностью. При применении в высоких дозах проявляется лишь незначительная андрогенная активность. Не оказывает влияния на биосинтез кортизола и альдостерона в надпочечниках.

Незначительное увеличение уровней ЛГ и ФСГ в сыворотке отмечается даже при низких дозах эксеместана. Этот эффект, однако, является нехарактерным для препаратов данной фармакологической группы. Вероятно, он развивается по принципу обратной связи, на уровне гипофиза: снижение концентрации эстрогенов стимулирует секрецию гонадотропинов в гипофизе также и у женщин в постменопаузе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. При однократном приеме в дозе 25 мг после приема пищи C_{max} составляет 18 нг/мл и достигается в течение 2 ч. Пища улучшает абсорбцию: достигаемый при этом уровень эксеместана в плазме крови на 40% выше, чем после приема натощак.

После достижения C_{max} уровень активного вещества в плазме снижается; при этом конечный $T_{1/2}$ составляет приблизительно 24 ч. Эксеместан широко распределяется в тканях. Связывание с белками плазмы составляет около 90%, степень связывания не зависит от общей концентрации.

После повторных приемов в дозе 25 мг/сут концентрация в плазме неизмененного вещества была сходна с таковой после однократного приема.

Эксеместан характеризуется высоким клиренсом, преимущественно за счет метаболизма. Метаболизируется путем окисления метиленовой группы в положении 6 при участии изофермента CYP3A4 и/или путем восстановления 17-кетогруппы при участии альдокеторедуктаз. В результате образуются многочисленные вторичные метаболиты, однако количество каждого из них очень невелико по сравнению с введенной дозой. В отношении ингибирования ароматазы эти метаболиты либо неактивны, либо менее активны, чем неизмененное вещество.

Выводится с мочой и с калом. Выведение эксеместана и его метаболитов из организма в основном завершается в течение 1 недели. Менее 1% выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение распространенного рака молочной железы у женщин в естественной или индуцированной постменопаузе, у которых выявлено прогрессирование заболевания на фоне антиэстрогенной терапии.

Гормональная терапия при распространенном раке молочной железы у женщин в естественной или индуцированной постменопаузе, у которых выявлено прогрессирование заболевания на фоне терапии либо нестероидными ингибиторами ароматазы, либо прогестинами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь рекомендуемая доза для взрослых и пациенток пожилого возраста – по 25 мг 1 раз/сут ежедневно, предпочтительно после приема пищи. Лечение следует продолжать до появления признаков прогрессирования опухолевого заболевания, после этого рекомендуется скорректировать врачебную тактику.

При печеночной или почечной недостаточности коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: часто – утомляемость, головокружение; иногда – головная боль, бессонница, депрессия, астения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота; иногда – боли в области живота, анорексия, запор, диспепсия; редко – увеличение показателей функциональных печеночных тестов в сыворотке, повышение уровня ЩФ.

Со стороны эндокринной системы: часто – приступообразные ощущения жара (приливы).

Дерматологические реакции: возможны – кожная сыпь, алопеция.

Со стороны системы кроветворения: часто – снижение уровня лимфоцитов; редко – тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны обмена веществ: возможны – периферические отеки (отеки стоп, голеней).

Прочие: часто – усиление потоотделения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к эксеместану.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять у женщин с пременопаузным эндокринным статусом, поскольку оценка эффективности и безопасности препарата у этой категории пациентов не проводилась. В тех случаях, когда необходимость применения клинически обоснована, постменопаузный статус следует подтверждать определением уровня ЛГ, ФСГ и эстрадиола.

У пациенток с исходной лимфопенией повышен риск снижения количества лимфоцитов. Увеличение показателей функциональных печеночных тестов в сыворотке и повышение уровня ЩФ отмечалось преимущественно у пациенток с метастазами в печень и в кости, а также при наличии других поражений печени.

Не рекомендуется применять у детей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При выполнении работы, связанной с необходимостью концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций пациентам следует иметь в виду, что при применении эксеметана возможно появление сонливости и головокружения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты, содержащие эстрогены, при одновременном применении с эксеместаном полностью нивелируют его фармакологическое действие.

До настоящего времени не проводилось исследований взаимодействия эксеместана с другими лекарственными средствами. Результаты исследований in vitro показали, что эксеместан подвергается метаболизму под влиянием изофермента CYP3A4 и альдокеторедуктаз и не ингибирует ни один из главных изоферментов CYP. В ходе клинического фармакокинетического исследования было установлено, что специфическое ингибирование изофермента CYP3A4 кетоконазолом не вызывает достоверных изменений фармакокинетических параметров эксеместана. Однако нельзя исключить возможное снижение концентрации эксеместана в плазме под влиянием препаратов, которые являются индукторами изофермента CYP3A4.

EXENATIDE (ЭКСЕНАТИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемическое средство. Представляет собой миметик инкретина и является 39-аминокислотным амидопептидом. Инкретины, такие как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, улучшают функцию β-клеток, подавляют неадекватно повышенную секрецию глюкагона и замедляют опорожнение желудка после попадания их в общий кровоток из кишечника. Эксенатид является мощным миметиком инкретина, который вызывает усиление глюкозозависимой секреции инсулина и оказывает другие гипогликемические эффекты, присущие инкретинам, что позволяет улучшать гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Аминокислотная последовательность эксенатида частично соответствует последовательности человеческого ГПП-1, в результате чего он связывается и активирует рецепторы ГПП-1 у человека, что приводит к усилению глюкозозависимого синтеза и секреции инсулина из β-клеток поджелудочной железы с участием циклического АМФ и/или других внутриклеточных сигнальных путей. Эксенатид стимулирует высвобождение инсулина из β-клеток в присутствии повышенных концентраций глюкозы.

По химической структуре и фармакологическому действию эксенатид отличается от инсулина, производных сульфонилмочевины, производных D-фенилаланина и меглитинидов, бигуанидов, тиазолидиндионов и ингибиторов альфа-глюкозидазы.

Эксенатид улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа за счет следующих механизмов.

При гипергликемических состояниях эксенатид усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина из β-клеток поджелудочной железы. Эта секреция инсулина прекращается по мере снижения концентраций глюкозы в крови и приближения ее к норме, тем самым уменьшается потенциальный риск гипогликемии.

Применение эксенатида восстанавливает или значительно усиливает как первую, так и вторую фазу инсулинового ответа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне гипергликемии введение эксенатида подавляет избыточную секрецию глюкагона. Однако эксенатид не нарушает нормального глюкагонового ответа на гипогликемию.

Было показано, что введение эксенатида приводит к снижению аппетита и уменьшению потребления пищи; подавляет моторику желудка, что ведет к замедлению его опорожнения.

У больных сахарным диабетом 2 типа терапия эксенатидом в сочетании с метформином, тиазолидиндионом и/или препаратами сульфонилмочевины приводит к снижению концентрации глюкозы в крови натощак, постпрандиальной глюкозы крови, а также показателя HbA_{1c}, улучшая тем самым гликемический контроль у данных пациентов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После п/к введения эксенатида в дозе 10 мкг пациентам с сахарным диабетом 2 типа эксенатид быстро всасывается. C_{max} достигается через 2.1 ч. V_d эксенатида после п/к введения составляет 28.3 л.

Эксенатид преимущественно выводится за счет клубочковой фильтрации с последующим протеолитическим распадом. Клиренс эксенатида равен 9.1 л/ч. Конечный $T_{1/2}$ составляет 2.4 ч. Эти фармакокинетические характеристики эксенатида не зависят от дозы. Измеряемые концентрации эксенатида определяются приблизительно в течение 10 ч после введения дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа – в качестве монотерапии в дополнение к диете и физической нагрузке для достижения адекватного гликемического контроля.

Сахарный диабет 2 типа – в качестве дополнительной терапии к метформину, производному сульфонилмочевины, тиазолидиндиону, комбинации метформина и производного сульфонилмочевины, или метформина и тиазолдиндиона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к в область бедра, живота или предплечья.

Начальная доза составляет 5 мкг, которую вводят 2 раза/сут в любой момент в течение 60-минутного периода перед утренним и вечерним приемом пищи. Не следует вводить после приема пищи. Через 1 месяц после начала лечения дозу препарата можно увеличить до 10 мкг 2 раза/сут.

При совместном назначении с метформином, тиазолидиндионом или с комбинацией этих препаратов, исходную дозу метформина и/или тиазолидиндиона можно не менять. В случае комбинации с производными сульфонилмочевины может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: при монотерапии – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, снижение аппетита; при комбинированной терапии – тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, боли в животе, вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм, острый панкреатит. Возможно – отрыжка, запор, метеоризм; редко – острый панкреатит.

Со стороны ЦНС: при монотерапии – головокружение; при комбинированной терапии – головокружение, головная боль, сонливость. Возможно – дисгевзия, сонливость.

Со стороны эндокринной системы: возможна гипогликемия; при комбинированной терапии – гипогликемия (в комбинации с производным сульфонилмочевины).

Со стороны обмена веществ: при комбинированной терапии – гипергидроз, дегидратация (связанная с тошнотой, рвотой и/или диареей).

Со стороны мочевыделительной системы: при комбинированной терапии – нарушение функции почек, в т.ч. острая почечная недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, повышение содержания сывороточного креатинина.

Аллергические реакции: при комбинированной терапии – ангионевротический отек, анафилактическая реакция.

Дерматологические реакции: возможно – макуло-папулезная сыпь, кожный зуд, крапивница, ангионевротический отек, алопеция.

Местные реакции: зуд в месте инъекции, сыпь, покраснение в месте инъекции.

Прочие: при комбинированной терапии – дрожь, слабость. Возможно – повышение МНО (при комбинации с варфарином), в некоторых случаях сопровождавшееся развитием кровотечений).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 1 типа или наличие диабетического кетоацидоза; почечная недостаточность тяжелой степени (КК<30 мл/мин); наличие тяжелых заболеваний ЖКТ с сопутствующим гастропарезом; беременность; период лактации (грудное вскармливание); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к эксенатиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует вводить эксенатид после приема пищи. Не вводить в/в или в/м.

Ввиду потенциальной иммуногенности лекарственных средств, содержащих белки и пептиды, на фоне терапии эксенатидом возможна выработка антител к активному веществу. У большинства пациентов, у которых отмечалась продукция таких антител, их титр снижался по мере продолжения терапии и оставался низким в течение 82 недель. Наличие антител не влияет на частоту и типы регистрируемых побочных эффектов.

Эксенатид способен вызывать задержку опорожнения желудка. Поэтому не рекомендуется одновременное применение с препаратами, для развития действия которых требуется быстрая абсорбция из ЖКТ.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении дигоксина (0.25 мг 1 раз/сут) с эксенатидом снижается C_{max} дигоксина на 17%, а T_{max} увеличивается на 2.5 ч. Однако AUC в равновесном состоянии не изменяется.

На фоне введения препарата эксенатида AUC и C_{max} ловастатина уменьшались приблизительно на 40% и 28% соответственно, а T_{max} увеличивалось приблизительно на 4 ч.

У пациентов с легкой или умеренной артериальной гипертензией, стабилизирующейся на фоне приема лизиноприла (5-20 мг/сут), эксенатид не изменял AUC и C_{max} лизиноприла в равновесном состоянии. T_{max} лизиноприла в равновесном состоянии увеличивалось на 2 ч. Не наблюдалось изменений показателей среднесуточного систолического и диастолического АД.

Отмечено, что при введении варфарина через 30 мин после эксенатида T_{max} увеличивалось примерно на 2 ч. Клинически значимого изменения C_{max} и AUC не наблюдалось.

FELODIPINE (ФЕЛОДИПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный блокатор кальциевых каналов II класса из группы производных дигидропиридина. Подобно другим производным дигидропиридина, фелодипин обладает значительно более высоким сродством к кальциевым каналам гладкомышечных клеток артериальных сосудов, чем к кальциевым каналам кардиомиоцитов. Блокируя кальциевые каналы и нарушая поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки артериальных сосудов, вызывает их расширение, уменьшает ОПСС и понижает АД. Уменьшает постнагрузку на сердце.

Практически не оказывает угнетающего действия на сократимость и проводимость миокарда, вызывает умеренно выраженную рефлекторную тахикардию. Увеличивает коронарный кровоток.

Уменьшает поступление внеклеточного кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки коронарных и периферических артерий; в высоких дозах снижает высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо. Уменьшает количество функционирующих каналов, не оказывая влияния на время их активации, инактивации и восстановления. Разобщает процессы возбуждения и сокращения в миокарде, опосредуемые тропомиозином и тропонином, и в гладких мышцах сосудов, опосредуемые кальмодулином.

В терапевтических дозах нормализует трансмембранный ток кальция, нарушенный при ряде патологических состояний, прежде всего при артериальной гипертензии. Снижает АД за счет вазодилатации, уменьшения ОПСС. Не влияет на тонус вен и адренергическую вазомоторную иннервацию, поэтому не вызывает ортостатическую гипотензию.

Обладает дозозависимым антиишемическим эффектом. Усиливает коронарный кровоток, улучшает кровоснабжение ишемизированных зон миокарда без развития феномена "обкрадывания", активирует функционирование коллатералей, защищает от осложнений реперфузии, незначительно увеличивает ЧСС. Расширяя периферические артерии, снижает постнагрузку.

Почти не влияет на синоатриальный и AV узлы. Практически не обладает отрицательным инотропным эффектом (рефлекторное увеличение ЧСС в ответ на расширение сосудов маскирует отрицательный инотропный эффект).

Усиливает почечный кровоток, оказывает умеренное натрийуретическое и диуретическое действие.

Действие начинается через 2-5 ч и продолжается в течение 24 ч. Выраженность эффекта коррелирует с дозой и концентрацией в плазме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь фелодипин почти полностью абсорбируется из ЖКТ и подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень. Связывание с белками плазмы (в основном с альбуминами) составляет около 99%. В небольших количествах проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Фелодипин интенсивно метаболизируется в печени, все известные его метаболиты не обладают фармакологической активностью. Метаболизм происходит при участии изоферментов CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7. Около 70% выводится почками в виде метаболитов и менее 0.5% в неизмененном виде; остальная часть выводится через кишечник. $T_{1/2}$ в α-фазе составляет около 4 ч, в β-фазе – около 24 ч.

У больных пожилого возраста, а также у пациентов с нарушениями функции печени концентрация фелодипина в крови выше, чем у пациентов более молодого возраста.

Не кумулирует даже при длительном применении; при хронической почечной недостаточности наблюдается кумуляция неактивных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, стенокардия (при неэффективности бета-адреноблокаторов и нитратов), синдром Рейно (в качестве симптоматической терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют внутрь преимущественно в виде лекарственных форм, обеспечивающих постоянное высвобождение активного вещества – по 5-10 мг 1 раз/сут, при необходимости – 20 мг 1 раз/сут.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: приливы крови к коже лица, сопровождающиеся гиперемией лица, тахикардия, отечность в области голеностопного сустава (как следствие прекапиллярной вазодилатации), обморок, экстрасистолия, выраженная артериальная гипотензия, сопровождающаяся рефлекторной тахикардией и ухудшением течения стенокардии, лейкоцитокластический васкулит.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, чувство усталости, парестезия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боли в животе, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз, гиперплазия десен, слизистой оболочки языка, гингивит.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия, миалгия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек губ или языка, реакция фотосенсибилизации.

Прочие: импотенция/сексуальная дисфункция, частое мочеиспускание, лихорадка, гипергликемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый инфаркт миокарда, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, возраст до 18 лет, беременность, женщины детородного возраста с высокой вероятностью беременности, повышенная чувствительность к фелодипину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности (в т.ч. возможной).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с сердечной недостаточностью, лабильностью АД, при почечной недостаточности, сердечной недостаточности после инфаркта миокарда.

При применении у пациентов со стенокардией следует учитывать, что в редких случаях фелодипин может вызвать выраженную артериальную гипотензию, которая приводит к ишемии миокарда.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ингибиторами микросомальных ферментов печени возможно повышение концентрации фелодипина в плазме крови.

Возможно уменьшение концентрации фелодипина в плазме крови вследствие повышения интенсивности его метаболизма в печени под влиянием карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала (которые являются индукторами микросомальных ферментов печени) и ускорение выведения из организма.

При одновременном применении с дигоксином возможно повышение концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с итраконазолом, кетоконазолом замедляется метаболизм фелодипина в печени, что приводит к увеличению концентрации фелодипина в плазме крови и повышению риска развития побочных эффектов.

При одновременном применении с эритромицином повышается биодоступность фелодипина. Имеется сообщение об усилении терапевтического и побочного действия фелодипина у пациента, получающего эритромицин.

Повышает биодоступность пропранолола. При одновременном применении с бета-адреноблокаторами повышается риск развития хронической сердечной недостаточности).

Уменьшение антигипертензивного действия наблюдается при одновременном применении фелодипина с НПВС, ГКС (задержка натрия и блокада синтеза простагландина почками) и эстрогены (задержка натрия), препараты кальция; усиление антигипертензивного действия происходит при одновременном применении с ингаляционными средствами для наркоза, бета-адреноблокаторами, альфа-адреноблокаторами, симпатомиметиками и другими гипотензивными препаратами.

Препараты, вызывающие увеличение продолжительности интервала QT, усиливают отрицательный инотропный эффект и могут повышать риск значительного удлинения интервала QT.

FENTANYL (ФЕНТАНИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Опиоидный анальгетик. Агонист опиоидных рецепторов, взаимодействует преимущественно с μ-рецепторами. По анальгетическому действию существенно превосходит морфин. Оказывает угнетающее влияние на дыхательный центр, замедляет сердечный ритм, мало влияет на АД. Анальгезирующий эффект при в/в введении развивается через 1-3 мин, а при в/м – через 10-15 мин; продолжительность действия при однократном введении не более 30 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизм фентанила происходит преимущественно в печени.

Около 75% выводится с мочой преимущественно в виде метаболитов, менее 10% – в неизмененном виде. Около 9% выводится с калом главным образом в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Нейролептанальгезия (в сочетании с дроперидолом). Премедикация (в составе определенных схем). В качестве обезболивающего средства: при кратковременных внеполостных операциях; в качестве дополнительного средства при операциях под местной анестезией; при сильных болях при инфаркте миокарда, инфаркте легкого, почечных и печеночных коликах; при постоперационных болях.

Для накожного применения: хронические боли при онкологических заболеваниях; некупируемые боли.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В зависимости от клинической ситуации применяют в/м или в/в в дозах 2.5-150 мкг/кг. Интервалы между каждым введением определяются индивидуально.

При накожном применении дозу устанавливают в зависимости от состояния пациента и эффективности лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны сонливость, спутанность сознания, галлюцинации, эйфория, ригидность мышц.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможна брадикардия.

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, запор.

Со стороны дыхательной системы: возможны бронхоспазм, угнетение дыхания.

Со стороны мочевыделительной системы: возможна задержка мочи.

Местные реакции: при накожном применении возможны кожная сыпь, эритема, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Бронхиальная астма, наркомания, состояния, сопровождающиеся угнетением дыхательного центра, акушерские операции, повышенная чувствительность к фентанилу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Фентанил выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

В период применения фентанила у женщин детородного возраста следует использовать надежные средства контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение фентанила рекомендуется в присутствии врача-анестезиолога и в условиях реанимационной готовности.

При в/в введении в дозе 100-500 мкг возможно резкое угнетение дыхания вплоть до апноэ.

При одновременном применении с препаратами инсулина требуется коррекция режима дозирования фентанила.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с другими препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, возможно взаимное усиление эффектов.

При систематическом приеме барбитуратов, особенно фенобарбитала, есть вероятность уменьшения обезболивающего действия опиоидных анальгетиков. Длительное применение барбитуратов или опиоидных анальгетиков стимулирует развитие перекрестной толерантности.

Закись азота усиливает мышечную ригидность, вызываемую фентанилом.

Налоксон активирует дыхание, устраняя анальгезию после применения опиоидных анальгетиков.

FEXOFENADINE (ФЕКСОФЕНАДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов. Фексофенадин является фармакологически активным метаболитом терфенадина. Не оказывает седативного действия.

Антигистаминный эффект проявляется через 1 ч, достигая максимума через 6 ч и продолжается в течение 24 ч. После 28 дней приема не наблюдалось привыкания.

Установлено, что при приеме внутрь в интервале доз от 10 мг до 130 мг эффективность фексофенадина является дозозависимой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ, C_{max} определяется через 1-3 ч. Среднее значение C_{max} после приема 180 мг составляет приблизительно 494 нг/мл, а после приема 120 мг – 427 нг/мл. Связывание с белками плазмы – 60-70%. $T_{1/2}$ после многократного приема – 11-15 ч. Выделяется с грудным молоком. 5% дозы подвергается частичному внепеченочному метаболизму. Выводится преимущественно с желчью (80%), 10% выводится почками в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Устранение симптомов, связанных с сезонным аллергическим ринитом, симптоматическое лечение хронической крапивницы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для взрослых и детей старше 12 лет суточная доза составляет 120-180 мг (1 раз/сут).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: головная боль, сонливость, головокружение, усталость, тошнота, вялость, повышенная утомляемость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации, детский возраст до 6 лет, повышенная чувствительность к фексофенадину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Фексофенадин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Фексофенадин проникает в грудное молоко. При необходимости применения фексофенадина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов пожилого возраста, у больных с почечной или печеночной недостаточностью.

Эффективность и безопасность применения фексофенадина у детей младше 6 лет не изучались.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На основании фармакодинамического профиля и известных побочных эффектов можно полагать, что влияние фексофенадина на способность к вождению автотранспорта и деятельности, требующей повышенной концентрации внимания, маловероятно. При проведении объективных исследований было показано, что фексофенадин не оказывает существенного влияния на функции ЦНС. Тем не менее, рекомендуется проверить индивидуальную реакцию до того, как приступать к вождению автотранспорта или к другим потенциально опасным видам деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Фексофенадин не биотрансформируется в печени и поэтому не взаимодействует с другими препаратами, подвергающимися печеночному метаболизму.

Было показано, что при одновременном применении фексофенадина с эритромицином или кетоконазолом концентрация фексофенадина в плазме увеличивается в 2-3 раза, что связано, по-видимому, с увеличением абсорбции из ЖКТ и с сокращением либо выведения желчи, либо гастроинтестинальной секреции. При этом не наблюдалось изменений интервала QT.

При приеме содержащих алюминий или магний антацидов за 15 мин до приема фексофенадина наблюдалось уменьшение его биодоступности, наиболее вероятно, за счет связывания в ЖКТ. Рекомендуемый интервал времени между приемом фексофенадина и антацидов, содержащих алюминия или магния гидроксид, составляет 2 ч.

Не взаимодействует с омепразолом, с препаратами, метаболизирующимися в печени.

FILGRASTIM (ФИЛГРАСТИМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Г-КСФ. Иммуномодулятор. Представляет собой высокоочищенный негликолизированный белок. Регулирует продукцию функциональных нейтрофилов и их выход в кровь из костного мозга. Вызывает заметное повышение нейтрофилов в течение 24 ч и незначительное увеличение моноцитов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

V_d составляет около 150 мл/кг. Не кумулирует.

$T_{1/2}$ составляет около 3.5 ч, клиренс – около 0.6 мл/мин/кг.

ПОКАЗАНИЯ

Для сокращения продолжительности нейтропении и частоты фебрильной нейтропении у больных, получающих химиотерапию цитотоксическими средствами по поводу злокачественных заболеваний (за исключением хронического миелолейкоза и миелодиспластического синдрома), а также сокращения продолжительности нейтропении и ее клинических последствий у больных, получающих миелоаблативную терапию с последующей пересадкой костного мозга.

Для мобилизации аутологичных клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови (в т.ч. после миелосупрессивной терапии), для ускорения восстановления гемопоэза путем введения этих клеток после миелосупрессии или миелоаблации.

Длительная терапия для увеличения числа нейтрофилов и снижения частоты и продолжительности инфекционных осложнений у детей и взрослых с тяжелой врожденной, периодической или злокачественной нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов <500/мкл) и тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны костно-мышечной системы: возможны боли в мышцах или костях.

Со стороны мочевыделительной системы: возможна дизурия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможна транзиторная артериальная гипотензия.

Со стороны лабораторных показателей: обратимое повышение уровней ЛДГ, ЩФ и ГГТ, мочевой кислоты в плазме крови.

Прочие: редко, преимущественно после в/в введения – симптомы, указывающие на реакции аллергического типа (около половины из них были связаны с введением первой дозы).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая врожденная нейтропения (синдром Костманна) с цитогенетическими нарушениями, повышенная чувствительность к филграстиму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения при беременности не установлена, поэтому следует оценить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или печени, т.к. эффективность и безопасность филграстима у данной категории больных не изучена.

Пациентам с сопутствующими костной патологией и остеопорозом, получающим филграстим непрерывно в течение более 6 месяцев, рекомендуется контроль плотности костного вещества.

Эффективность филграстима у пациентов со значительно пониженным количеством миелоидных клеток-предшественников не изучено. Филграстим повышает число нейтрофилов путем воздействия, прежде всего, на клетки-предшественники нейтрофилов. Поэтому у больных с пониженным содержанием клеток-предшественников (например, подвергшихся интенсивной лучевой терапии или химиотерапии) степень повышения числа нейтрофилов может быть ниже.

Г-КСФ человека может вызывать рост миелоидных клеток in vitro. Аналогичные эффекты могут наблюдаться in vivo и в отношении некоторых немиелоидных клеток. Безопасность и эффективность применения филграстима у пациентов с миелодиспластическим синдромом и хроническим миелолейкозом не установлены, поэтому при этих заболеваниях он не показан. Следует особенно тщательно провести дифференциальный диагноз между бласттрансформацией хронического миелолейкоза и острым миелолейкозом.

В период лечения необходимо регулярно определять число лейкоцитов. Если после прохождения ожидаемого минимума оно превысит 50 000/мкл филграстим следует немедленно отменить. Если филграстим применяется для мобилизации клеток-предшественников гемопоэза периферической крови, его отменяют в том случае, когда число лейкоцитов превысит 100 000/мкл.

С особой осторожностью следует применять у пациентов, получающих высокодозную цитотоксическую химиотерапию.

Монотерапия филграстимом не предотвращает тромбоцитопению и анемию, обусловленные миелосупрессивной химиотерапией. Рекомендуется регулярно определять число тромбоцитов и гематокрит. Особую осторожность следует проявлять при применении однокомпонентных или комбинированных химиотерапевтических схем, известных своей способностью вызывать тяжелую тромбоцитопению.

Перед применением филграстима при тяжелых хронических нейтропениях следует особенно тщательно провести дифференциальный диагноз с другими гематологическими заболеваниями, такими как апластическая анемия, миелодисплазия и миелолейкоз. До начала лечения следует провести развернутый анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов, а также исследовать морфологическую картину костного мозга и кариотип.

Следует тщательно контролировать картину крови, в т.ч. число тромбоцитов, особенно в течение первых нескольких недель лечения филграстимом. При тромбоцитопении (число тромбоцитов стабильно ниже 100 000/мкл) следует рассмотреть вопрос о временной отмене филграстима или уменьшении дозы. Наблюдаются также и другие изменения формулы крови, требующие ее тщательного контроля, в т.ч. анемия и преходящее увеличение количества миелоидных клеток-предшественников.

В период лечения следует регулярно контролировать размер селезенки, проводить анализ мочи.

Оценивая число клеток-предшественников, мобилизованных у больных с помощью филграстима, следует уделить особое внимание методу количественного определения. Результаты проточного цитометрического анализа числа $CD34^+$-клеток различаются в зависимости от конкретной методологии, и следует с осторожностью относиться к рекомендациям по их числу, основанным на исследованиях, проведенных в других лабораториях.

Специальных исследований эффективности и безопасности применения филграстима у пациентов старческого возраста не проводилось.

Безопасность и эффективность применения у новорожденных и больных с аутоиммунной нейтропенией не установлены.

FINGOLIMOD (ФИНГОЛИМОД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения рассеянного склероза. Финголимод модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторов). Финголимод метаболизируется сфингозинкиназой до активного метаболита финголимода фосфата. В низких наномолярных концентрациях финголимода фосфат связывается с S1P-рецепторами лимфоцитов 1, 3, и 4 типов и быстро проникает в ЦНС через ГЭБ, связываясь с S1P-рецепторами нервных клеток 1, 3, и 5 типов. Связывая S1P-рецепторы лимфоцитов, финголимода фосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме. При этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов в организме.

Перераспределение лимфоцитов приводит к снижению лимфоцитарной инфильтрации ЦНС, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакологически активным метаболитом является (S)-энантиомер финголимода фосфата.

При приеме внутрь абсорбируется ≥85% дозы. Абсорбция финголимода происходит медленно (время достижения C_{max} 12-16 ч). Финголимод абсорбируется медленно и в значительной степени (≥85%). Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 93%. C_{ss} в плазме крови достигается в течение 1-2 месяцев регулярного приема препарата (1 раз/сут). C_{ss} финголимода приблизительно в 10 раз выше, чем его концентрация после первого приема. После многократного приема 500 мкг или 1.25 мг 1 раз/сут концентрации финголимода и финголимода фосфата повышаются, вероятно, пропорционально дозе. Прием пищи не влияет на C_{max} или AUC финголимода или финголимода фосфата.

Финголимод значительно распределяется в эритроцитах (фракция в клетках крови 86%). Финголимода фосфат имеет меньшую способность проникать в клетки крови (фракция в клетках крови <17%). Финголимод и финголимода фосфат в высокой степени связываются с белками плазмы крови (>99%). Связывание финголимода и финголимода фосфата с белками не изменяется у пациентов с нарушениями функции почек или печени.

Финголимод в значительной степени распределяется в тканях организма (V_d около 1.200±260 л).

У человека биотрансформация финголимода происходит в результате обратимого стереоселективного фосфорилирования до фармакологически активного (S)-энантиомера финголимода фосфата, и за счет окислительной биотрансформации, главным образом, посредством изофермента цитохрома P450 4F2, и последующей деградацией аналогично жирным кислотам до неактивного метаболита и с формированием фармакологически неактивных неполярных аналогов церамида финголимода.

После однократного приема внутрь в плазме крови выявлялись (в течение приблизительно 1 месяца) неизмененный финголимод (23%), финголимода фосфат (10%)), неактивные метаболиты (М3 кислый карбоксильный метаболит (8%), метаболиты церамида М29 (9%) и М30 (7%)).

Плазменный клиренс финголимода 6.3±2.3 л/ч, средний кажущийся $T_{1/2}$ – 6-9 дней. Снижение концентраций финголимода и финголимода фосфата в плазме крови в терминальной стадии происходит параллельно, поэтому значения $T_{1/2}$ близкие.

После приема внутрь около 81% дозы выводятся с мочой в виде неактивных метаболитов. Неизмененный финголимод и финголимода фосфат не выводятся с мочой, но являются основными соединениями в кале (количество каждого < 2.5% от дозы). В течение 1 месяца выводится около 89% дозы.

Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью) приводит к повышению AUC на 103% и 29% для финголимода и финголимода фосфата соответственно. $T_{1/2}$ удлиняется на 50%.

ПОКАЗАНИЯ

Ремиттирующий рассеянный склероз – для уменьшения частоты клинических обострений болезни и снижения риска прогрессирования нетрудоспособности.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая доза составляет 500 мкг внутрь 1 раз/сут вне зависимости от приема пищи. Лечение длительное.

Пациентам с AV-блокадой высокой степени или СССУ, с низкой ЧСС (<55 уд./мин) в покое или при одновременном приеме бета-адреноблокаторов необходимо обеспечить наблюдение в течение 6 ч после начала лечения для подтверждения хорошей переносимости препарата.

Пациенты, получавшие ранее лечение интерфероном-бета и глатирамера ацетатом, при хорошей переносимости (отсутствие нейтропении), могут быть переведены на лечение препаратом финголимодом.

При прекращении приема необходимо учитывать, что нормализация количества лимфоцитов происходит через 1-2 мес после последнего применения финголимода. Поскольку при назначении иммунодепрессантов в течение 1-2 мес после прекращения приема финголимода возможно дополнительное угнетающее действие на иммунную систему, необходимо соблюдать осторожность при применении иммунодепрессантов вскоре после прекращения лечения препаратом.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекции и инвазии: очень часто – инфекции, вызванные вирусом гриппа; часто – инфекции, вызванные вирусом герпеса, бронхит, синусит, гастроэнтерит, грибковые инфекции; нечасто – пневмония.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: часто – лимфопения, лейкопения.

Психические нарушения: часто – депрессия; нечасто – ухудшение настроения.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, парестезии, мигрень.

Со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения, боль в глазах; нечасто – макулярный отек.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – брадикардия, повышение АД.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – кашель, часто – одышка.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея.

Дерматологические реакции: часто – экзема, алопеция, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боль в спине.

Общие нарушения: часто – астения, снижение массы тела.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто – повышение активности АЛТ; часто – повышение активности ГГТ, повышение содержания триглицеридов в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к финголимоду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (>9 баллов по шкале Чайлд-Пью), с сахарным диабетом (риск развития макулярного отека), указанием на увеит в анамнезе, у пациентов в возрасте 65 лет и старше (ограниченное количество данных по применению).

Поскольку безопасность терапии у пациентов с патологической брадикардией, обусловленной AV-блокадой II и III степени (текущей или в анамнезе) или с СССУ не изучалась, у данной категории пациентов финголимод следует применять только в случае, если ожидаемая польза терапии превышает потенциальный риск (возможность развития тяжелых аритмий) и под контролем состояния пациентов.

Также необходима осторожность у пациентов с низкой ЧСС в покое – менее 55 уд./мин (низкая частота ЧСС, не связанная с нарушениями функции сердца), а также при одновременном применении бета-адреноблокаторов.

Поскольку финголимод снижает количество лимфоцитов в крови (путем перераспределения их во вторичных лимфоидных органах), количество лимфоцитов в периферической крови не может быть использовано для оценки различных видов лимфоцитов у пациентов, получающих лечение препаратом. У пациентов, получающих финголимод, для определения количества мононуклеаров требуется забор больших объемов крови (вследствие снижения числа циркулирующих лимфоцитов).

Поскольку при применении возможно повышение риска развития инфекций, во время лечения финголимодом у пациентов с симптомами инфекционного процесса необходимо проводить эффективные диагностические и терапевтические мероприятия. Выведение финголимода после прекращения лечения может происходить в течение 2 месяцев, поэтому на этот период необходимо сохранять настороженность в отношении развития инфекций. При развитии тяжелых инфекций на фоне терапии финголимодом лечение необходимо прекратить. Возобновлять лечение следует только в случаях, когда польза от терапии превышает возможный риск.

Поскольку на фоне терапии возможно развитие отека макулы в первые 3-4 месяца приема, рекомендуется проводить офтальмологическое обследование. У пациентов с увеитом в анамнезе, а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом отмечается повышенный риск развития макулярного отека. Поскольку применение у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом и сопутствующим сахарным диабетом не изучалось, пациентам с сахарным диабетом или увеитом в анамнезе рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала и во время терапии финголимодом.

При выявлении у пациентов нарушений зрения на фоне терапии финголимодом, необходимо провести осмотр глазного дна, особенно макулярной области. В случае развития отека макулы лечение следует прекратить. Риск развития повторного отека макулы при возобновлении терапии не изучался. Возобновлять лечение следует только, если польза от терапии превышает возможный риск.

При развитии брадиаритмии на фоне терапии препаратом при необходимости должны быть начаты соответствующие мероприятия, обеспечено наблюдение за пациентом вплоть до купирования данного нарушения.

Учитывая возможное влияние финголимода на ЧСС и AV-проводимость после прекращения лечения, необходимо соблюдать все предосторожности в отношении нарушений функции сердца в течение 2 недель после последнего приема финголимода.

При появлении симптомов, позволяющих предположить развитие нарушений функции печени (рвота неизвестной этиологии, желтуха) необходимо провести исследование активности печеночных ферментов, и при выявлении поражения печени прекратить прием финголимода.

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения финголимода возникают головокружение и нарушения зрения, не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами до полного исчезновения данных побочных эффектов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Учитывая возможность дополнительного угнетающего влияния на иммунную систему, необходима осторожность при применении финголимода вместе с противоопухолевыми средствами, иммунодепрессантами или иммуномодуляторами, а также применять у пациентов, которые в течение длительного времени получали препараты, подавляющие иммунную систему, такие как натализумаб или митоксантрон.

В клинических исследованиях при применении финголимода у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом, получавших короткие курсы ГКС, не отмечалось повышения частоты инфекций.

Финголимод можно применять в комбинации с лекарственными средствами, снижающими ЧСС, такими как атенолол и дилтиазем. При применении финголимода с атенололом отмечалось дополнительное снижение ЧСС на 15% в начале лечения. У пациентов, получавших финголимод вместе дилтиаземом, дополнительного снижения ЧСС, не наблюдалось. Учитывая возможное дополнительное угнетающее влияние на ЧСС, следует соблюдать осторожность при назначении финголимода вместе с бета-адреноблокаторами (особенно в начале лечения).

Применение финголимода у пациентов, получающих антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, прокаинамид) или III класса (например, амиодарон, соталол), не изучалось. Поскольку антиаритмические препараты классов IA и III способны вызывать брадиаритмию, данные комбинации применять не следует.

Первичный метаболизм финголимода происходит при участии изофермента CYP4F2, а также при значительном участии изоферментов CYP2D61, 2E1, 3A4, и 4F12. Вовлечение большого числа изоферментов CYP в окисление финголимода позволяет предположить, что метаболизм финголимода и финголимода фосфата не будет подвержен существенному ингибированию в присутствии одного специфического ингибитора изоферментов CYP.

Одновременное применение финголимода с кетоконазолом приводило к умеренному (в 1.7 раза) повышению экспозиции финголимода и финголимода фосфата (оценка по AUC).

В клинических исследованиях у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом не отмечалось значительного влияния флуоксетина и пароксетина (мощные ингибиторы CYP2D6) и карбамазепина (мощный индуктор изофермента) на концентрацию финголимода или финголимода фосфата.

Также не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию (<20%) финголимода и финголимода фосфата: баклофен, габапентин, оксибутинин, амантадин, модафинил, амитриптилин, прегабалин, ГКС, пероральные контрацептивны.

Поскольку использование живых вакцин может повышать риск развития инфекций, при применении препарата не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами. Во время терапии препаратом, а также в течение 2 месяцев после прекращения лечения финголимодом вакцинация может быть менее эффективной.

FLUDARABINE (ФЛУДАРАБИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Оказывает цитотоксическое действие, которое, по-видимому, связано с ингибированием РНК-редуктазы, ДНК-полимеразы (альфа/дельта и эпсилон), ДНК-праймазы и ДНК-лигазы, что приводит к угнетению синтеза ДНК. Кроме того, частично ингибирует РНК-полимеразу II, что вызывает торможение синтеза белка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения флударабин быстро путем дефосфорилирования метаболизируется до 2-фтор-ара-АМФ, который в свою очередь рефосфорилируется до 2-фтор-ара-АТФ и обнаруживается в лейкозных клетках периферической крови и костного мозга.

Элиминация происходит в 3 фазы: I фаза с начальным $T_{1/2}$ – 5 мин; II фаза с $T_{1/2}$ 1-2 ч; терминальная фаза с $T_{1/2}$ около 10 ч. 2-фтор-ара-АМФ выводится почками. $T_{1/2}$, плазменный клиренс и V_d не зависят от дозы.

У пациентов с выраженными нарушениями функции почек отмечается снижение клиренса флударабина, что может потребовать коррекции дозы.

ПОКАЗАНИЯ

B-клеточный хронический лимфолейкоз (в случае недостаточной эффективности других алкилирующих цитостатических средств), неходжкинская лимфома низкой степени злокачественности.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, функции почек, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, изменения активности ферментов печени и поджелудочной железы.

Со стороны обмена веществ: при синдроме лизиса опухоли – гиперурикемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия, метаболический ацидоз, гиперкалиемия.

Со стороны мочевыделительной системы: при синдроме лизиса опухоли – гематурия, уратная кристаллурия, почечная недостаточность, отеки; редко – геморрагический цистит.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, кашель, интерстициальная легочная инфильтрация, пневмония.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – слабость, ажитация, нарушения сознания, расстройства зрения; в единичных случаях – периферическая невропатия, кома.

Со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея.

Аллергические реакции: кожная сыпь, синдром Лайелла.

Прочие: развитие инфекционных осложнений, лихорадка, озноб, утомляемость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), беременность, повышенная чувствительность к флударабину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время терапии флударабином и в течение 6 мес после ее окончания.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие флударабина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуют применять флударабин у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом, другими острыми инфекционными заболеваниями.

С осторожностью назначают пациентам с подагрой, нефролитиазом (в т.ч. в анамнезе).

При применении у пациентов с КК 30-70 мл/мин требуется постоянный гематологический контроль для оценки токсичности.

Флударабин не применяют при КК менее 30 мл/мин.

В период лечения необходим периодический контроль картины периферической крови, уровня мочевой кислоты в плазме крови, лабораторных показателей функции почек.

Пациентам с риском развития синдрома лизиса опухоли требуется систематический контроль врача, особенно в течение первой недели лечения.

Во время терапии следует избегать вакцинации живыми вакцинами пациентов и членов их семей.

У детей безопасность и эффективность применения не установлены.

В *экспериментальных исследованиях* установлено мутагенное действие флударабина фосфата.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение флударабина с пентостатином может привести к усилению токсического действия на легкие.

Возможно уменьшение терапевтической эффективности флударабина при одновременном применении с дипиридамолом и другими ингибиторами обратного захвата аденозина.

При одновременном применении флударабина с урикозурическими лекарственными средствами повышается риск развития нефропатии.

FLUDROCORTISONE (ФЛУДРОКОРТИЗОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кортикостероид с выраженной минералокортикоидной активностью и глюкокортикоидной активностью.

Минералокортикоидное действие обусловлено связыванием с минералокортикоидными рецепторами в цитоплазме клеток-мишеней, в первую очередь в клетках собирательных трубочек почек. В результате происходит увеличение реабсорбции натрия, выведение калия и водорода, при этом наблюдается задержка воды. Повышается также реабсорбция натрия в потовых и слюнных железах, слизистой оболочке ЖКТ и через клеточные мембраны.

Обладая глюкокортикоидной активностью, флудрокортизон подавляет функции лейкоцитов и тканевых макрофагов. Ограничивает миграцию лейкоцитов в область воспаления. Нарушает способность макрофагов к фагоцитозу, а также к образованию интерлейкина-1. Способствует стабилизации лизосомальных мембран, снижая тем самым концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров, обусловленную высвобождением гистамина. Подавляет активность фибробластов и образование коллагена.

Флудрокортизон ингибирует активность фосфолипазы A_2, что приводит к подавлению синтеза простагландинов и лейкотриенов; подавляет высвобождение ЦОГ (главным образом ЦОГ-2), что также способствует уменьшению выработки простагландинов.

Уменьшает число циркулирующих лимфоцитов (T- и B-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов вследствие их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань; подавляет образование антител.

Флудрокортизон подавляет высвобождение гипофизом АКТГ и β-липотропина, но не снижает уровень циркулирующего β-эндорфина; угнетает секрецию ТТГ и ФСГ.

При непосредственной аппликации на сосуды вызывает вазоконстрикторный эффект.

Стимулирует глюконеогенез, способствует захвату аминокислот печенью и почками и повышает активность ферментов глюконеогенеза. В печени флудрокортизон усиливает депонирование гликогена, стимулируя активность гликогенсинтетазы и синтез глюкозы из продуктов белкового обмена. Повышение содержания глюкозы в крови активизирует выделение инсулина.

Подавляет захват глюкозы жировыми клетками, что приводит к активации липолиза. Однако вследствие увеличения секреции инсулина происходит стимуляция липогенеза, что приводит к накоплению жира.

Оказывает катаболическое действие в лимфоидной и соединительной ткани, мышцах, жировой ткани, коже, костной ткани. В результате катаболического действия возможно подавление роста у детей.

В высоких дозах флудрокортизон может повышать возбудимость тканей мозга и способствует понижению порога судорожной готовности. Стимулирует избыточную продукцию хлористоводородной кислоты и пепсина в желудке, что способствует развитию пептической язвы.

По сравнению с гидрокортизоном, способность флудрокортизона задерживать ионы натрия в организме выражена в 250 раз сильнее, противовоспалительная активность – в 10 раз сильнее.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} флудрокортизона в плазме достигается приблизительно через 2 ч. Связывание с белками плазмы – 42%.

Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ – около 3.5 ч. Выводится почками в виде неактивных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: заместительная терапия при выраженной недостаточности коры надпочечников (в частности, при болезни Аддисона); адреногенитальный синдром, сопровождающийся повышенным выделением натрия из организма; тяжелая ортостатическая гипотензия.

Для местного применения: острый аллергический кератит и другие аллергические состояния глазного яблока. Возможно применение при травмах глазного яблока для уменьшения симптомов воспаления.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь, в зависимости от клинической ситуации, доза варьирует от 100 мкг 3 раза в неделю до 200 мкг 1 раз/сут.

Местно применяют 1-3 раза/сут. Продолжительность лечения – не более 2 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: возможны угнетение продукции АКТГ, повышение уровня глюкозы в крови, нарушения менструального цикла.

Со стороны обмена веществ: возможны угнетение синтеза белка, замедление роста у детей, отеки.

Со стороны пищеварительной системы: возможны эрозивно-язвенные поражения ЖКТ.

Прочие: возможны кожные высыпания, повышение АД.

При местном применении: возможны повышение внутриглазного давления, образование субкапсулярной катаракты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к флудрокортизону. Для приема внутрь: психические заболевания в анамнезе, опоясывающий лишай, амебиаз, системные микозы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, остеопороз. Период до и после иммунизации.

Для местного применения: грибковые и бактериальные заболевания глаз.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применяют только по жизненным показаниям. Необходим тщательный контроль функции коры надпочечников у новорожденных и детей более старшего возраста, матери которых во время беременности получали флудрокортизон.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью и по строгим показаниям применяют при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ в анамнезе, миастении, дивертикулитах, недавно выполненных анастомозах кишечника, склонности к тромбоэмболиям, метастазирующей карциноме.

В период лечения пациентам с сахарным диабетом необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови. При длительном лечении необходим контроль уровня калия в крови. Во избежание появления отеков, повышения АД необходимо ограничить потребление соли. Не следует применять внутрь в качестве противовоспалительного средства при заболеваниях, при которых обычно показано применение ГКС, например, при ревматоидном артрите, аллергических состояниях или дерматозах.

С особой осторожностью применяют местно при вирусных заболеваниях глаз.

Превышение рекомендуемой продолжительности приема возможно только при значительном снижении дозы, под постоянным контролем врача.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Кортикостероиды могут снижать клиническую эффективность антихолинэстеразных средств при миастении, эффективность салицилатов, эффективность рентгеноконтрастных средств для проведения холецистографии. Клиническая эффективность кортикостероидов может уменьшаться под влиянием фенитоина, фенобарбитона, эфедрина и рифампицина.

FLUOXETINE (ФЛУОКСЕТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант, производное пропиламина. Механизм действия связан с избирательной блокадой обратного нейронального захвата серотонина в ЦНС. Флуоксетин является слабым антагонистом холино-, адрено- и гистаминовых рецепторов. В отличие от большинства антидепрессантов, флуоксетин, по-видимому, не вызывает снижения функциональной активности постсинаптических β-адренорецепторов. Способствует улучшению настроения, уменьшает чувство страха и напряжения, устраняет дисфорию. Не вызывает седативного эффекта. При приеме в средних терапевтических дозах практически не влияет на функции сердечно-сосудистой и других систем.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывается из ЖКТ. Слабо метаболизируется при "первом прохождении" через печень. Прием пищи не влияет на степень всасывания, хотя может замедлять его скорость. C_{max} в плазме достигается через 6-8 ч. C_{ss} в плазме достигается только после непрерывного приема в течение нескольких недель. Связывание с белками 94.5%. Легко проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени путем деметилирования с образованием основного активного метаболита норфлуоксетина.

$T_{1/2}$ флуоксетина составляет 2-3 дня, норфлуоксетина – 7-9 дней. Выводится почками 80% и через кишечник – около 15%.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессии различного генеза, обсессивно-компульсивные нарушения, булимический невроз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Начальная доза – 20 мг 1 раз/сут в первой половине дня; при необходимости доза может быть увеличена через 3-4 нед. Частота приема – 2-3 раза/сут.

Максимальная суточная доза при приеме внутрь для взрослых составляет 80 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возможны состояние тревоги, тремор, нервозность, сонливость, головная боль, нарушения сна.

Со стороны пищеварительной системы: возможны диарея, тошнота.

Со стороны обмена веществ: возможны усиление потоотделения, гипогликемия, гипонатриемия (особенно у пациентов пожилого возраста и при гиповолемии).

Со стороны репродуктивной системы: снижение либидо.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, зуд.

Прочие: боли в суставах и мышцах, затрудненное дыхание, повышение температуры тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Глаукома, атония мочевого пузыря, тяжелые нарушения функции почек, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, одновременное назначение ингибиторов МАО, судорожный синдром различного генеза, эпилепсия, беременность, лактация, повышенная чувствительность к флуоксетину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции печени и почек, при эпилептических припадках в анамнезе, сердечно-сосудистых заболеваниях.

У пациентов с сахарным диабетом возможно изменение уровня глюкозы в крови, что требует коррекции режима дозирования гипогликемических препаратов. При применении у ослабленных больных при приеме флуоксетина возрастает вероятность развития эпилептических припадков.

При одновременном применении флуоксетина и электросудорожной терапии возможно развитие продолжительных эпилептических припадков.

Флуоксетин можно применять не ранее чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО. Период после отмены флуоксетина до начала терапии ингибиторами МАО должен составлять не менее 5 нед.

Пациентам пожилого возраста требуется коррекция режима дозирования.

Безопасность применения флуоксетина у детей не установлена.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, а также повышение вероятности развития судорог.

При одновременном применении с ингибиторами МАО, фуразолидоном, прокарбазином, триптофаном возможно развитие серотонинового синдрома (спутанность сознания, гипоманиакальное состояние, двигательное беспокойство, ажитация, судороги, дизартрия, гипертонический криз, озноб, тремор, тошнота, рвота, диарея).

При одновременном применении флуоксетин угнетает метаболизм трициклических и тетрациклических антидепрессантов, тразодона, карбамазепина, диазепама, метопролола, терфенадина, фенитоина, что приводит к увеличению их концентрации в сыворотке крови, усилению их терапевтического и побочного действия.

При одновременном применении возможно угнетение биотрансформации препаратов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP2D6.

При одновременном применении с гипогликемическими средствами возможно усиление их действия.

Имеются сообщения об усилении эффектов варфарина при его одновременном применении с флуоксетином.

При одновременном применении с галоперидолом, флуфеназином, мапротилином, метоклопрамидом, перфеназином, перициазином, пимозидом, рисперидоном, сульпиридом, трифлуоперазином описаны случаи развития экстрапирамидных симптомов и дистонии; с декстрометорфаном – описан случай развития галлюцинаций; с дигоксином – случай повышения концентрации дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с солями лития возможно повышение или уменьшение концентрации лития в плазме крови.

При одновременном применении возможно увеличение концентрации имипрамина или дезипрамина в плазме крови в 2-10 раз (может сохраняться в течение 3 недель после отмены флуоксетина).

При одновременном применении с пропофолом описан случай, при котором наблюдались спонтанные движения; с фенилпропаноламином – описан случай, при котором наблюдались головокружение, уменьшение массы тела, гиперактивность.

При одновременном применении возможно усиление эффектов флекаинида, мексилетина, пропафенона, тиоридазина, зуклопентиксола.

FLUPENTIXOL (ФЛУПЕНТИКСОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), производное тиоксантена. Оказывает выраженное антипсихотическое действие, а также активирующее, антидепрессивное и анксиолитическое действие. Проявление эффектов флупентиксола зависит от его дозы.

Полагают, что антипсихотическое действие нейролептиков обусловлено блокадой допаминовых рецепторов в ЦНС. Производные тиоксантенов обладают высоким сродством к допаминовым D_1- и D_2-рецепторам.

В отличие от флупентиксола гидрохлорида, флупентиксол деканоат является депо формой, его действие сохраняется в течение 2-4 недель.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь C_{max} флупентиксола в плазме достигается через 3-6 ч. Биодоступность составляет около 40%.

Флупентиксол и цис-(Z)-флупентиксола деканоат незначительно проникают через плацентарный барьер, в небольших количествах выделяются с грудным молоком. Метаболиты не обладают нейролептической активностью.

После в/м введения флупентиксола деканоат подвергается ферментативному расщеплению на активный компонент цис-(Z)-флупентиксол и декановую кислоту. C_{max} цис-(Z)-флупентиксола в сыворотке достигается к концу первой недели после инъекции.

При приеме внутрь биологический $T_{1/2}$ составляет примерно 35 ч.

Выводится флупентиксол в виде метаболитов, главным образом, через кишечник и частично почками.

ПОКАЗАНИЯ

Для применения в дозах до 3 мг/сут: депрессия легкой и средней степени с тревогой, астенией и отсутствием инициативы; хронические невротические расстройства с тревогой, депрессией и апатией; психосоматические нарушения с астеническими реакциями; острая и ситуационно обусловленная тревога, стрессовые состояния, при которых не требуется седативный/снотворный эффект (особенно при подозрении, что пациент предрасположен к злоупотреблению транквилизаторами).

Для применения в дозах 3-40 мг/сут: психотические состояния с преобладанием галлюцинаций, параноидного бреда и нарушений мышления, сопровождающиеся также апатией, анергией и аутизмом.

Для применения в дозах 40-150 мг/сут: острые и хронические психозы (в т.ч. шизофрения), резистентные к терапии; алкогольный абстинентный синдром.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу, частоту и длительность применения устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, используемой лекарственной формы и схемы лечения.

При приеме внутрь суточная доза варьирует от 1 мг до 40 мг в 1-3 приема.

При в/м введении разовая доза варьирует от 20 мг до 200 мг с интервалом 2-4 нед.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возможны транзиторная бессонница (особенно после предшествующего лечения нейролептиками с седативным действием), седативное действие (при применении в высоких дозах), экстрапирамидные нарушения (преимущественно в начале лечения); редко, при длительной терапии – поздняя дискинезия.

Со стороны пищеварительной системы: возможны транзиторные изменения функциональных тестов печени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острая алкогольная интоксикация, острая интоксикация барбитуратами, опиоидными анальгетиками, коматозные состояния, ЗНС, центральная гипертермия в анамнезе, нарушения функции печени, нарушения функции почек, токсический агранулоцитоз в анамнезе, паркинсонизм, острые лихорадочные состояния, повышенная чувствительность к нейролептикам тиоксантеновой структуры.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Флупентиксол и его активный метаболит в незначительных количествах проникают через плацентарный барьер, в небольших концентрациях выделяются с грудным молоком. Не рекомендуется применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять флупентиксол в недостаточно высоких дозах у пациентов в состоянии возбуждения или гиперактивности.

С осторожностью применяют у пациентов с судорожным синдромом, хроническим гепатитом, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При развитии ЗНС следует немедленно прекратить применение флупентиксола и начать неотложную симптоматическую терапию.

В случае предшествующей терапии нейролептиками с седативным действием их прием следует прекращать постепенно.

При длительном применении флупентиксола в повышенных дозах необходимо проводить регулярное обследование состояния пациента с целью перехода на лечение с использованием меньших доз.

В период лечения флупентиксолом противопаркинсонические средства следует назначать только при наличии соответствующих показаний и не применять профилактически.

Флупентиксол не следует применять одновременно с гуанетидином и другими средствами с подобным механизмом действия.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Хотя в большинстве случаев препарат не вызывает седативного эффекта, необходимо учитывать возможность его влияния на способность к управлению автомобилем и другими механизмами.

При применении флупентиксола (особенно в начале лечения) следует избегать занятий потенциально опасными видами деятельности до определения индивидуальной реакции.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении флупентиксол усиливает эффекты лекарственных средств, оказывающих угнетающее действие на ЦНС, а также этанола; может потенцировать действие средств для наркоза.

При одновременном применении возможно уменьшение и полное угнетение гипотензивного действия гуанетидина и средств с аналогичным механизмом действия.

При одновременном применении возможно уменьшение эффектов леводопы и адренергических средств.

При одновременном применении с лития карбонатом возможно развитие экстрапирамидных нарушений; с метоклопрамидом, пиперазином – повышается риск развития экстрапирамидных расстройств.

FLUPHENAZINE (ФЛУФЕНАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), пиперазиновое производное фенотиазина. Оказывает выраженное антипсихотическое действие, сочетающееся с некоторым активирующим эффектом. Полагают, что антипсихотическое действие фенотиазинов обусловлено блокадой постсинаптических допаминовых рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Оказывает слабое противорвотное действие, гипотензивное действие, обладает некоторой антихолинергической активностью. Противорвотное действие обусловлено блокадой допаминовых D_2-рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне мозжечка, а также блокадой блуждающего нерва в ЖКТ. Гипотензивное действие связано с блокадой α-адренорецепторов, подавлением высвобождения гормонов гипоталамуса и гипофиза. Однако блокада допаминовых рецепторов увеличивает выделение гипофизом пролактина. Флуфеназин оказывает также экстрапирамидное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клинические данные по фармакокинетике флуфеназина ограничены.

Фенотиазины имеют высокое связывание с белками плазмы. Выводятся главным образом почками и частично с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Психотические расстройства, в т.ч. шизофрения; состояния, сопровождающиеся гиперактивностью и возбуждением. Поддерживающее лечение хронически протекающей шизофрении без явлений ажитации после достижения стабильного состояния с помощью нейролептиков более короткого действия (для депо-формы).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Внутрь взрослым и подросткам – по 1-5 мг 2-3 раза/сут, детям в зависимости от возраста – по 250-750 мкг 1-4 раза/сут.

При в/м введении в виде лекарственной формы обычной продолжительности действия – по 1.25-2.5 мг при необходимости и с учетом переносимости каждые 6-8 ч; для истощенных или ослабленных пациентов и лиц пожилого возраста доза составляет 1-2.5 мг/сут. В виде депо-формы вводят в/м или п/к – по 12.5-25 мг каждые 1-4 недели. Возможно повышение разовой дозы до 50 мг.

В/м или п/к применяют флуфеназин деканоат в виде депо-формы у детей в возрасте 5-12 лет – по 3.125-12.5 мг каждые 1-3 недели, 12 лет и старше – по 6.25-25 мг каждые 1-3 недели.

Максимальные дозы: для взрослых при приеме внутрь суточная доза составляет 20 мг; для в/м введения разовая доза при применении флуфеназина в виде лекарственной формы обычной продолжительности действия – 10 мг, депо-формы – 100 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возможны акатизия, паркинсонический синдром, поздняя дискинезия, мимические гиперкинезы, утомляемость, головокружение, нарушение интеллектуальных функций, судорожные реакции.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, запоры, тошнота, транзиторные нарушения функции печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения ритма сердца.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны эндокринной системы: галакторея, нарушения менструального цикла.

Дерматологические реакции: фотосенсибилизация.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Коматозные состояния, выраженный атеросклероз черепно-мозговых сосудов, органические заболевания головного мозга, выраженные нарушения функции печени и почек, выраженная сердечная недостаточность, феохромоцитома, заболевания крови, гиперплазия предстательной железы, тяжелые депрессии, повышенная чувствительность к флуфеназину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения флуфеназина при беременности не установлена, поэтому при необходимости лечения следует тщательно взвесить ожидаемую пользу для матери и риск для плода.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при заболеваниях печени, аритмиях, тиреотоксикозе, эпилепсии, болезни Паркинсона, закрытоугольной глаукоме, при миастении; у пациентов, работающих в условиях повышенной температуры, имеющих контакт с фосфорсодержащими инсектицидами; у пациентов пожилого возраста, а также при повышенной чувствительности к другим фенотиазинам.

В случае появления гипертермии, которая является одним из симптомов ЗНС, флуфеназин следует немедленно отменить.

Флуфеназин не рекомендуется применять у детей.

Следует избегать одновременного применения фенотиазинов с адсорбирующими противодиарейными средствами.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении лекарственных средств, оказывающих угнетающее влияние на ЦНС, этанол, этанолсодержащих препаратов возможно усиление угнетения ЦНС и дыхания.

При одновременном применении с противосудорожными средствами возможно снижение порога судорожной готовности.

При одновременном применении препаратов для лечения гипертиреоза повышается риск развития агранулоцитоза.

При одновременном применении лекарственных средств, оказывающих антихолинергическое действие, возможно усиление их антихолинергического действия, при этом антипсихотическое действие нейролептика может уменьшаться.

При одновременном применении с лекарственными средствами, вызывающими экстрапирамидные реакции, возможно повышение частоты и тяжести экстрапирамидных нарушений; со средствами, вызывающими артериальную гипотензию, возможна выраженная ортостатическая гипотензия; с трициклическими антидепрессантами, мапротилином, ингибиторами МАО – возможно повышение риска развития ЗНС.

При одновременном применении возможно подавление действия амфетаминов, леводопы, клонидина, гуанетидина, адреналина.

При одновременном применении с антацидами возможно нарушение всасывания флуфеназина.

Описан случай развития симптомов нейротоксичности (тремор, ригидность мышц, атаксия, слабость, рвота, спутанность сознания) при одновременном применении с лития карбонатом.

При одновременном применении с эфедрином возможно ослабление сосудосуживающего эффекта эфедрина.

FLUTAMIDE (ФЛУТАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиандрогенное средство нестероидной структуры. Блокируя андрогеновые рецепторы клеток-мишеней, препятствует развитию биологических эффектов эндогенных андрогенов, что приводит к нарушению репликации клеток опухоли. Способствует уменьшению размеров и плотности предстательной железы, препятствует развитию метастатического процесса.

Не обладает эстрогенной, антиэстрогенной, гестагенной и антигестагенной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ.

Связывание с белками плазмы составляет 94-96%. После многократного приема внутрь в дозе 250 мг 3 раза/сут равновесная концентрация флутамида и его активного метаболита в плазме крови достигалась после 4-й дозы.

Метаболизируется с образованием активного метаболита гидроксифлутамида и 5 других метаболитов.

Выводится в основном с мочой, 4.2% дозы выводится с калом в течение 72 ч. $T_{1/2}$ гидроксифлутамида составляет 6 ч.

У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ составляет 8 ч после однократного введения и 9.6 ч – при равновесной концентрации.

ПОКАЗАНИЯ

Паллиативное лечение рака предстательной железы с метастазами при отсутствии предшествующей терапии или при неэффективной гормонотерапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь по 250 мг 3 раза/сут. Частота и длительность применения зависят от схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: гинекомастия и/или галакторея.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, желтуха, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны водно-электролитного обмена: задержка жидкости.

Прочие: редко – головная боль, тромбоэмболия, нарушение функции почек, нарушения сна, подкожные кровоизлияния, волчаночноподобный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к флутамиду или ацетанилиду.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходимо контролировать функции печени и почек.

Применение флутамида у человека приводит к уменьшению числа сперматозоидов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Полагают, что возможно лекарственное взаимодействие при одновременном применении флутамида с парацетамолом, опиоидными анальгетиками, НПВС.

FOLLITROPIN ALFA (ФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рекомбинантный ФСГ, полученный методом генной инженерии из клеток яичника китайского хомячка. Стимулирует образование фолликулов. Действие обусловлено тем, что при парентеральном введении фоллитропина альфа происходит образование зрелых граафовых пузырьков.

ПОКАЗАНИЯ

Ановуляторное бесплодие, гипоталамо-гипофизарные нарушения – олигоменорея, аменорея (в т.ч. при поликистозе яичников), стимуляция суперовуляции (стимуляция роста множественных фолликулов) при технологии вспомогательных методов репродукции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от применяемой схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: внематочная беременность (у женщин, имеющих в анамнезе заболевания фаллопиевых труб), многоплодная беременность, синдром гиперстимуляции яичников, лихорадка, артралгия; в месте введения – боль и гиперемия.

Редко: тромбоэмболии, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Увеличение яичника или киста яичника, не связанные с синдромом поликистоза яичников; гинекологические кровотечения неизвестной этиологии; карцинома яичника, матки или молочной железы; опухоли гипоталамуса или гипофиза; отсутствие овоцитов 1 порядка; неправильное развитие половых органов, несовместимое с беременностью; фиброма матки, несовместимая с беременностью; беременность; повышенная чувствительность к фоллитропину альфа.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

До проведения лечения следует установить факт наличия супружеского бесплодия и возможные противопоказания к беременности. Необходимо исключить сопутствующие эндокринные заболевания (гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, гиперпролактинемия, опухоль гипоталамуса и гипофиза).

При назначении чХГ возрастает возможность возникновения синдрома гиперстимуляции яичников, поэтому при возникновении чрезмерной эстрогенной реакции чХГ не назначают, а пациенткам рекомендуют воздержаться от коитуса не менее 4 дней. Вероятность возникновения гиперстимуляции можно снизить путем аспирации всех фолликулов перед овуляцией.

Степень риска многоплодной беременности при проведении искусственной репродукции связана с числом замещенных овоцитов/эмбрионов; при этом большинство случаев многоплодных зачатий давало двойни.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с другими средствами для стимуляции овуляции возможно повышение реакции образования фолликулов, тогда как одновременная десенсибилизация гипофиза агонистом ГнРГ может привести к необходимости увеличения дозы фоллитропина альфа, вызывающей адекватную реакцию яичников.

FONDAPARINUX SODIUM (ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический селективный ингибитор активированного фактора X (Xa). Антитромботическая активность является результатом селективного угнетения фактора Xa, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Xa антитромбином III (ATIII). Нейтрализация фактора Xa прерывает цепочку коагуляции и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин (активированный фактор IIa) и не влияет на тромбоциты.

При применении в дозе 2.5 мг не влияет ни на результаты обычных коагуляционных тестов, таких как АЧТВ, активированное время свертывания (АСТ) или протромбиновое время (МНО) в плазме крови, ни на время кровотечения или на фибринолитическую активность.

Фондапаринукс не дает перекрестных реакций с сывороткой пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После п/к введения фондапаринукс натрия полностью и быстро абсорбируется из места инъекции (абсолютная биодоступность 100%). После однократного п/к введения препарата в дозе 2.5 мг молодым здоровым добровольцам C_{max} в плазме крови достигалась через 2 ч после введения и составляла 0.34 мг/л. Концентрации в плазме крови, составляющие половину вышеприведенной C_{max}, достигались через 25 мин после введения.

V_d фондапаринукса натрия ограничен (7-11 л). In vitro фондапаринукс натрия в высокой степени и специфически связывается с белком ATIII, причем степень связывания зависит от концентрации вещества в плазме крови (98.6-97.0% в диапазоне концентраций 0.5-2 мг/л). Связывание фондапаринукса натрия с другими белками плазмы (в т.ч. с тромбоцитарным фактором IV) незначительно.

Поскольку связывание фондапаринукс натрия с белками плазмы, за исключением ATIII, незначительно, не приходится ожидать взаимодействия с другими лекарственными веществами при вытеснении из участков связывания с белками.

Данных, свидетельствующих о метаболизме фондапаринукса натрия, не обнаружено.

Фондапаринукс натрия не ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 in vitro.

$T_{1/2}$ составляет около 17 ч у молодых здоровых лиц и около 21 ч – у пожилых здоровых лиц. 64-77% фондапаринукс натрия выводятся почками в неизмененном виде.

У пациентов в возрасте старше 75 лет клиренс фондапаринукса натрия из плазмы крови был в 1.2 – 1.4 раза ниже, чем у лиц в возрасте моложе 65 лет. У здоровых лиц пожилого возраста фармакокинетика фондапаринукса натрия является линейной в диапазоне доз 2-8 мг п/к. При введении 1 раз/сут устойчивая C_{ss} в плазме крови достигается через 3-4 дня при увеличении в 1.3 раза значений C_{max} и AUC.

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (КК>80 мл/мин), плазменный клиренс фондапаринукс натрия в 1.2–1.4 раза ниже у больных с незначительными нарушениями функции почек (КК 50-80 мл/мин) и в среднем в 2 раза ниже у больных с умеренными нарушениями функции почек (КК 30-50 мл/мин). При почечной недостаточности тяжелой степени (КК<30 мл/мин) плазменный клиренс фондапаринукс натрия примерно в 5 раз ниже, чем при нормальной функции почек. $T_{1/2}$ составляли 29 ч при умеренных и 72 ч при выраженных нарушениях функции почек.

Клиренс фондапаринукс натрия из плазмы крови возрастает с повышением массы тела (увеличение 9% на 10 кг).

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, подвергающихся большим ортопедическим операциям на нижних конечностях (в т.ч. оперативные вмешательства при переломе костей тазобедренного сустава, заместительные операции большого объема на колене или бедре).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от клинической ситуации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны свертывающей системы крови: кровотечение.

Со стороны организма в целом: усталость, слабость, повышение температуры, понижение АД, головокружение, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, запор, диарея, диспепсия, боли в животе.

Со стороны лабораторных показателей: снижение числа тромбоцитов, повышение активности печеночных ферментов.

Местные реакции: слабое раздражение кожи, боль, экхимоз/гематома и гиперемия.

Прочие: сукровичное отделяемое из послеоперационной раны, отек, кожная сыпь или зуд, аллергические реакции.

Эти побочные явления могут быть также следствием перенесенного оперативного вмешательства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Активное, клинически значимое кровотечение; острый бактериальный эндокардит; почечная недостаточность тяжелой степени (КК<30 мл/мин); состояния, связанные с опасностью развития кровотечений (нарушения свертывания крови, в т.ч. гемофилия, тромбоцитопения, гипокоагуляция, болезнь Виллебранда); язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; кровоизлияние в головной мозг; аневризма сосудов головного мозга; неконтролируемая артериальная гипертензия (увеличивается риск возникновения кровоизлияния в мозг); расслаивающаяся аневризма аорты; диабетическая ретинопатия; повторные неврологические или офтальмологические операции; проведение спинномозговой анестезии (потенциальная опасность развития гематомы); угрожающий аборт; выраженные нарушения функции печени; масса тела менее 50 кг; совместное применение с такими препаратами, как фибринолитики, гепарин, гепариноиды, антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, антитромбоцитарные средства, НПВС; возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к активному веществу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не следует применять при беременности за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. Неизвестно, выделяется ли фондапаринукс натрия с грудным молоком у человека.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что фондапаринукс натрия выделяется с молоком у лактирующих крыс.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с повышенным риском кровотечения (например, число тромбоцитов меньше 50 000/мкл), с тяжелой почечной недостаточностью и после недавно перенесенных внутричерепных кровоизлияний или хирургических вмешательств на головном или спинном мозге, после офтальмологических операций; у детей и подростков в возрасте до 17 лет.

Если после терапии фондапаринуксом натрия необходимо продолжить профилактическое применение гепарина или низкомолекулярных гепаринов, то первую инъекцию гепаринов следует провести через день после последнего введения фондапаринукса натрия.

При необходимости поддерживающей терапии антагонистами витамина K одновременное введение фондапаринукс натрия следует продолжать до достижения целевого значения МНО.

При применении фондапаринукса натрия одновременно с проведением эпидуральной анестезии или спинномозговой пункции нельзя исключить возможность появления эпидуральных или спинальных гематом, которые могут привести к параличу. Риск этого редкого осложнения может повышаться при послеоперационном применении постоянных эпидуральных катетеров или одновременном введении других лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

Лица пожилого возраста имеют повышенный риск развития кровотечения. Поскольку функция почек обычно снижается с возрастом, у пожилых больных выведение фондапаринукс натрия может быть снижено, и таким образом экспозиция активного вещества возрастает. С осторожностью применять у этой категории пациентов.

Пациенты с массой тела менее 50 кг сильнее подвержены опасности кровотечения, т.к. выведение фондапаринукс натрия у этих лиц снижается. С осторожностью применять у этой категории пациентов.

Риск кровотечения увеличивается у пациентов с нарушениями функции почек при КК<50 мл/мин. С осторожностью применять у этой категории пациентов.

С осторожностью применять при тяжелых нарушениях функции печени, т.к. в связи с дефицитом факторов свертывания повышается риск кровотечения.

Перед началом применения и в конце терапии рекомендуется контроль числа тромбоцитов. Это особенно важно в тех случаях, когда предполагается проведение поддерживающего лечения гепарином или низкомолекулярными гепаринами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует применять одновременно с препаратами, увеличивающие риск кровотечения (дезирудин, фибринолитики, антагонисты рецепторов гликопротеина IIb/IIIa, гепарин, гепариноиды или низкомолекулярные гепарины). Опасность кровотечения повышается при совместном применении с веществами, которые могут усиливать риск кровотечений (ацетилсалициловая кислота, другие НПВС, дипиридамол, сульфинпиразон, тиклопидин, клопидогрел).

FORMOTEROL (ФОРМОТЕРОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бета-адреномиметик. Действует преимущественно на β_2-адренорецепторы. Оказывает бронхолитическое действие, купирует и предупреждает бронхоспазм. Ингибирует высвобождение гистамина, лейкотриенов и простагландина D_2 из тучных клеток, базофилов и сенсибилизированных клеток бронхоальвеолярного дерева.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При ингаляционном введении возможно проглатывание около 90% активного вещества. При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Абсорбция составляет 65%. C_{max} достигается через 0.5-1 ч. Связывание с белками плазмы – 61-64%. $T_{1/2}$ – 2-3 ч. Метаболизируется преимущественно путем глюкуронизации. Выводится почками (70%) и через кишечник (30%). Почечный клиренс – 150 мл/мин.

При ингаляционном применении быстро всасывается, C_{max} достигается через 15 мин, концентрация активного вещества в легких после ингаляции с помощью турбухалера – 21-37%. Биодоступность – 46%. Связывание с белками плазмы – 50%. $T_{1/2}$ – 8 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют в виде ингаляций. Доза зависит от используемой лекарственной формы и возраста пациента.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: головная боль, тошнота, сухость во рту, тремор.

Редко: судороги в мышцах, миалгии, тахикардии, головокружение, возбуждение, чувство тревоги, нарушения сна, нервозность, усиление бронхоспазма.

В отдельных случаях: реакции повышенной чувствительности (тяжелая артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема), периферические отеки, изменение вкусовых ощущений.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к формотеролу или другим бета-адреномиметикам, детский возраст до 5 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации формотерол применяют с осторожностью, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск возникновения побочных действий для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Особая осторожностью и тщательное наблюдение требуется при необходимости применения формотерола у пациентов со следующими сопутствующими заболеваниями: ИБС; нарушения сердечного ритма и проводимости, особенно AV-блокада III степени; тяжелая сердечная недостаточность; идиопатический подклапанный аортальный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; тиреотоксикоз; известное или подозреваемое удлинение интервала QT (QT скорригированный >0.44 сек).

С осторожностью применяют у пациентов с сахарным диабетом, миомой матки.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Тремор или тревожность, возникающие во время лечения бета-адреностимуляторами, могут влиять на способность пациента управлять автомобилем, поэтому при применении формотерола не рекомендуется заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует комбинировать формотерол с адреномиметическими средствами, ингибиторами МАО, трициклическими антидепрессантами (повышается риск развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы).

При одновременном применении производные ксантина, ГКС, диуретики усиливают вероятность гипокалиемического действия препарата.

При одновременном применении хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты повышают риск развития желудочковых аритмий.

Бета-адреноблокаторы (в т.ч. в форме глазных капель) частично или полностью блокируют действие формотерола.

FOSFOMYCIN (ФОСФОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик широкого спектра действия. Механизм действия связан с подавлением первого этапа синтеза пептидогликана клеточной стенки бактерий. Являясь структурным аналогом фосфоэнола пирувата, вступает в конкурентное взаимодействие с ферментом N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувил-трансферазой, в результате этого происходит специфическое, избирательное и необратимое ингибирование этого фермента.

Активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий: Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae; грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis), Streptococcus spp. (в т.ч. Enterococcus faecalis).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция составляет 60%; связывание с белками плазмы – 10%. C_{max} при приеме внутрь в дозе 50 мг/кг – 32 мкг/мл; при в/в введении в дозе 20 мг/кг – 130 мкг/кг; $T_{1/2}$ – 2.2 ч. Быстро проникает и хорошо распределяется в тканях. 90% выделяется почками с созданием высоких концентраций в моче.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний (вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами) нижних отделов мочевыводящих путей, в т.ч. острый бактериальный цистит, обострение хронического рецидивирующего бактериального цистита, острый бактериальный уретрозикальный синдром, бактериальный неспецифический уретрит, бессимптомная массивная бактериурия (при беременности), послеоперационная инфекция мочевых путей. Профилактика инфекции мочевых путей при хирургических вмешательствах и трансуретральных диагностических обследованиях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Разовая доза для взрослых – 3 г, для детей – 2 г. Схема лечения устанавливается индивидуально, с учетом стадии воспалительного процесса, реактивности организма больного, чувствительности микроорганизмов к фосфомицину.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь, исчезающая самостоятельно после отмены фосфомицина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к фосфомицину, беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Фосфомицин противопоказан к применению при беременности.

В период лактации применение фосфомицина возможно только в случаях крайней необходимости под наблюдением врача.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У грудных детей применение фосфомицина возможно только в случаях крайней необходимости под наблюдением врача.

FOSINOPRIL (ФОЗИНОПРИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ. Является пролекарством, из которого в организме образуется активный метаболит фозиноприлат. Полагают, что механизм антигипертензивного действия связан с конкурентным ингибированием активности АПФ, которое приводит к снижению скорости превращения ангиотензина I в ангиотензин II, являющийся мощным сосудосуживающим веществом. В результате уменьшения концентрации ангиотензина II происходит вторичное увеличение активности ренина плазмы за счет устранения отрицательной обратной связи при высвобождении ренина и прямое снижение секреции альдостерона. Кроме того, фозиноприлат, по-видимому, оказывает влияние на кинин-калликреиновую систему, препятствуя распаду брадикинина.

Благодаря сосудорасширяющему действию, уменьшает ОПСС (постнагрузку), давление заклинивания в легочных капиллярах (преднагрузку) и сопротивление в легочных сосудах; повышает минутный объем сердца и толерантность к нагрузке.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь медленно абсорбируется из ЖКТ. Прием с пищей может снижать скорость, но не степень всасывания. Метаболизируется в печени и в слизистой оболочке ЖКТ путем гидролиза с образованием фозиноприлата, благодаря фармакологической активности которого реализуется гипотензивное действие. Связывание фозиноприлата с белками плазмы составляет 97-98%. $T_{1/2}$ фозиноприлата составляет 11.5 ч. Выводится почками – 44-50% и через кишечник – 46-50%.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (в т.ч. в виде монотерапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь начальная доза – 10 мг 1 раз/сут. В дальнейшем дозу устанавливают в зависимости от динамики АД, при необходимости доза может быть повышена до 20-40 мг 1 раз/сут. При назначении на фоне терапии диуретиками начальная доза фозиноприла должна составлять не более 10 мг (при тщательном врачебном контроле состояния пациента).

Максимальная суточная доза при приеме внутрь составляет 80 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, боли в грудной клетке, ортостатическая артериальная гипотензия, обмороки, приливы, аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диспептические явления, повышение активности печеночных трансаминаз, панкреатит, гепатит.

Со стороны ЦНС: головокружение, чувство усталости, нарушение вкусовой и других видов чувствительности.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия, олигурия, повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови.

Со стороны дыхательной системы: возможны кашель, фарингиты, синуситы, бронхоспазм.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгии, артралгии.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, фотосенсибилизация, ангионевротический отек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к ингибиторам АПФ.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности противопоказано. Фозиноприл выделяется с грудным молоком. При необходимости применения фозиноприла в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. В период лечения женщинам детородного возраста следует применять надежные средства контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при реноваскулярной гипертензии, сердечной недостаточности, гиперкалиемии, отеке Квинке в анамнезе, при гиповолемии и/или пониженной осмолярности плазмы различной этиологии, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе. За 2-3 дня до начала лечения фозиноприлом предшествующую терапию диуретиками рекомендуется отменить, за исключением пациентов со злокачественной или трудно поддающейся лечению артериальной гипертензией. В таких случаях терапию фозиноприлом следует начинать немедленно, в сниженной дозе, при тщательном медицинском наблюдении и осторожном увеличении дозы.

У пациентов с гипертрофией левого желудочка длительное применение фозиноприла приводит к снижению массы левого желудочка и уменьшению толщины межжелудочковой перегородки. После отмены фозиноприла не наблюдается резкого повышения АД.

Не требуется специальной коррекции режима дозирования фозиноприла у пожилых пациентов. Безопасность применения у детей не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходима осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, т.к. возможно головокружение, особенно после начальной дозы фозиноприла.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антацидами возможно увеличение абсорбции фозиноприла.

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами возможно усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении с диуретиками возможно развитие выраженной артериальной гипотензии.

При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия возможно повышение концентрации калия в плазме крови.

При одновременном применении с лития карбонатом возможно увеличение концентрации лития в плазме крови и повышение риска развития интоксикации.

При одновременном применении с препаратами, применяющимися в анестезии, анальгетиками возможно усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении с аценокумаролом описан случай развития кровотечения.

При одновременном применении с индометацином, другими НПВС (ацетилсалициловой кислотой) возможно уменьшение эффективности ингибиторов АПФ.

FTIVAZIDE (ФТИВАЗИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противотуберкулезное средство, производное гидразида изоникотиновой кислоты. Обладает высокой избирательной активностью в отношении Mycobacterium tuberculosis. Вызывает повреждение мембраны микобактерий, ингибирует метаболические и окислительные процессы, угнетает синтез нуклеиновых кислот, действует на микобактерии как внутри клетки, так и вне ее.

Медленно всасывается из ЖКТ.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение активного туберкулеза всех форм и локализаций у взрослых и детей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Взрослым – по 500 мг 2-3 раза/сут. Детям – из расчета 30-40 мг/кг/сут в 3 приема. При туберкулезной волчанке – по 250-300 мг 3-4 раза/сут. На курс – 40-60 г. При необходимости курс лечения повторяют 2-3 раза с месячным перерывом.

Максимальные дозы: для взрослых разовая – 1 г, суточная – 2 г; для детей суточная – 1.5 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, эйфория, ухудшение сна; в редких случаях – психоз, нарушение памяти, периферический неврит, неврит зрительного нерва; у пациентов с эпилепсией возможно учащение судорожных припадков.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту, боли в эпигастрии, лекарственный гепатит,

Со стороны эндокринной системы: у мужчин – гинекомастия, у женщин – меноррагии.

Аллергические реакции: кожные проявления.

Прочие: боли в области сердца.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Стенокардия; декомпенсированные пороки сердца; органические заболевания ЦНС; заболевания почек нетуберкулезного характера, а также с нарушением выделительной функции; повышенная чувствительность к фтивазиду.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходимо периодическое исследование глазного дна. Для предупреждения развития невритов одновременно назначают витамины B_1 и B_6.

Фтивазид может быть использован для лечения пациентов с повышенной чувствительностью к изониазиду.

Максимальная эффективность проявляется при свежих, остропротекающих процессах. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

FURAZOLIDONE (ФУРАЗОЛИДОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство, производное нитрофурана. Активен в отношении грамотрицательных бактерий (в т.ч. Shigella spp., Salmonella spp.), некоторых грамположительных бактерий, а также Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia.

ПОКАЗАНИЯ

Дизентерия, паратиф, пищевые токсикоинфекции, лямблиоз, трихомонадный уретрит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При дизентерии, паратифе, пищевых токсикоинфекциях у взрослых применяют по 50-150 мг 4 раза/сут в течение 5-10 дней. У детей дозы уменьшают в соответствии с возрастом.

При лямблиозе взрослым – по 100 мг 4 раза/сут; детям – 10 мг/кг/сут в 3-4 приема.

При трихомонадном уретрите – по 100 мг 4 раза/сут в течение 3 дней. Максимальные дозы для взрослых: разовая – 200 мг, суточная – 800 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: тошнота, рвота, потеря аппетита, аллергические реакции в виде кожной сыпи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к фуразолидону.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с выраженными нарушениями функции почек, дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, у детей в возрасте до 1 месяца.

Фуразолидон является ингибитором МАО и при его применении следует соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Фуразолидон обладает способностью сенсибилизировать организм к действию этанола и может быть использован для лечения алкоголизма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Средства, защелачивающие мочу, снижают эффект фуразолидона, закисляющие – повышают.

Одновременный прием аминогликозидов и тетрациклинов усиливает противомикробные свойства.

Фуразолидон увеличивает угнетение кроветворения на фоне хлорамфеникола и ристомицина.

FUROSEMIDE (ФУРОСЕМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

"Петлевой" диуретик. Нарушает реабсорбцию ионов натрия, хлора в толстом сегменте восходящей части петли Генле. Вследствие увеличения выделения ионов натрия происходит вторичное (опосредованное осмотически связанной водой) усиленное выведение воды и увеличение секреции ионов калия в дистальной части почечного канальца. Одновременно увеличивается выведение ионов кальция и магния.

Обладает вторичными эффектами, обусловленными высвобождением внутрипочечных медиаторов и перераспределением внутрипочечного кровотока. На фоне курсового лечения не происходит ослабления эффекта.

При сердечной недостаточности быстро приводит к снижению преднагрузки на сердце посредством расширения крупных вен. Оказывает гипотензивное действие вследствие увеличения выведения натрия хлорида и снижения реакции гладкой мускулатуры сосудов на вазоконстрикторные воздействия и в результате уменьшения ОЦК. Действие фуросемида после в/в введения наступает через 5-10 мин; после приема внутрь – через 30-60 мин, максимум действия – через 1-2 ч, продолжительность эффекта – 2-3 ч (при сниженной функции почек – до 8 ч). В период действия выведение ионов натрия значительно возрастает, однако после его прекращения скорость выведения уменьшается ниже исходного уровня (синдром "рикошета", или "отмены"). Феномен обусловлен резкой активацией ренин-ангиотензинового и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез; стимулирует аргинин-вазопрессивную и симпатическую системы. Уменьшает уровень предсердного натрийуретического фактора в плазме, вызывает вазоконстрикцию.

Вследствие феномена "рикошета" при приеме 1 раз в сутки может не оказать существенного влияния на суточное выведение ионов натрия и АД. При в/в введении вызывает дилатацию периферических вен, уменьшает преднагрузку, снижает давление наполнения левого желудочка и давление в легочной артерии, а также системное АД.

Диуретическое действие развивается через 3-4 мин после в/в введения и продолжается 1-2 ч; после приема внутрь – через 20-30 мин, продолжается до 4 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция составляет 60-70%. При тяжелых заболеваниях почек или хронической сердечной недостаточности степень абсорбции уменьшается.

V_d составляет 0.1 л/кг. Связывание с белками плазмы (преимущественно с альбуминами) – 95-99%. Метаболизируется в печени. Выводится почками – 88%, с желчью – 12%. $T_{1/2}$ у пациентов с нормальной функцией почек и печени составляет 0.5-1.5 ч. При анурии $T_{1/2}$ может увеличиваться до 1.5-2.5 ч, при сочетанной почечной и печеночной недостаточности – до 11-20 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности II-III стадии, циррозе печени (синдром портальной гипертензии), нефротическом синдроме. Отек легких, сердечная астма, отек мозга, эклампсия, проведение форсированного диуреза, артериальная гипертензия тяжелого течения, некоторые формы гипертонического криза, гиперкальциемия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации, возраста пациента. В процессе лечения режим дозирования корректируют в зависимости от величины диуретического ответа и динамики состояния пациента.

При приеме внутрь начальная доза для взрослых составляет 20-80 мг/сут, далее при необходимости дозу постепенно увеличивают до 600 мг/сут. Для детей разовая доза составляет 1-2 мг/кг.

Максимальная доза при приеме внутрь для детей составляет 6 мг/кг.

При в/в (струйном) или в/м введении доза для взрослых составляет 20-40 мг 1 раз/сут, в отдельных случаях – 2 раза/сут. Для детей начальная суточная доза для парентерального применения – 1 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, ортостатическая гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмии, снижение ОЦК.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, миастения, судороги икроножных мышц (тетания), парестезии, апатия, адинамия, слабость, вялость, сонливость, спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения и слуха.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, сухость во рту, жажда, тошнота, рвота, запоры или диарея, холестатическая желтуха, панкреатит (обострение).

Со стороны мочеполовой системы: олигурия, острая задержка мочи (у больных с гипертрофией предстательной железы), интерстициальный нефрит, гематурия, снижение потенции.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия.

Со стороны водно-электролитного обмена: гиповолемия, дегидратация (риск развития тромбоза и тромбоэмболии), гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гипокальциемия, гипомагниемия, метаболический алкалоз.

Со стороны обмена веществ: гиповолемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемический метаболический алкалоз (как следствие этих нарушений – артериальная гипотензия, головокружение, сухость во рту, жажда, аритмия, мышечная слабость, судороги), гиперурикемия (с возможным обострением подагры), гипергликемия.

Аллергические реакции: пурпура, крапивница, эксфолиативный дерматит, многоформная экссудативная эритема, васкулит, некротизирующий ангиит, кожный зуд, озноб, лихорадка, фотосенсибилизация, анафилактический шок.

Прочие: при в/в введении (дополнительно) – тромбофлебит, кальциноз почек у недоношенных детей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый гломерулонефрит, стеноз мочеиспускательного канала, обструкция мочевыводящих путей камнем, острая почечная недостаточность с анурией, гипокалиемия, алкалоз, прекоматозные состояния, тяжелая печеночная недостаточность, печеночная кома и прекома, диабетическая кома, прекоматозные состояния, гипергликемическая кома, гиперурикемия, подагра, декомпенсированный митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, повышение центрального венозного давления (более 10 мм рт.ст.), артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, панкреатит, нарушение водно-электролитного обмена (гиповолемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипокальциемия, гипомагниемия), дигиталисная интоксикация, повышенная чувствительность к фуросемиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение фуросемида возможно только в течение короткого времени и лишь в том случае, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Поскольку фуросемид может выделяться с грудным молоком, а также подавлять лактацию, при необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при гиперплазии предстательной железы, СКВ, гипопротеинемии (риск развития ототоксичности), сахарном диабете (снижение толерантности к глюкозе), при стенозирующем атеросклерозе церебральных артерий, на фоне продолжительной терапии сердечными гликозидами, у пациентов пожилого возраста с выраженным атеросклерозом, беременность (особенно первая половина), период лактации.

До начала лечения следует компенсировать электролитные нарушения. В период лечения фуросемидом необходимо контролировать АД, уровень электролитов и глюкозы в сыворотке крови, функцию печени и почек.

Для профилактики гипокалиемии целесообразно комбинировать фуросемид с калийсберегающими диуретиками. При одновременном применении фуросемида и гипогликемических препаратов может потребоваться коррекция дозы последних.

Не рекомендуется смешивать раствор фуросемида в одном шприце с любыми другими препаратами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении фуросемида нельзя исключить вероятность снижения способности к концентрации внимания, что важно для лиц, управляющих транспортными средствами и работающих с механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антибиотиками группы аминогликозидов (в т.ч. с гентамицином, тобрамицином) возможно усиление нефро- и ототоксического действия.

Фуросемид уменьшает клиренс гентамицина и повышает концентрации в плазме крови гентамицина, а также тобрамицина.

При одновременном применении с антибиотиками группы цефалоспоринов, которые могут вызывать нарушения функции почек, существует риск усиления нефротоксичности.

При одновременном применении с бета-адреномиметиками (в т.ч. фенотеролом, тербуталином, сальбутамолом) и с ГКС возможно усиление гипокалиемии.

При одновременном применении с гипогликемическими средствами, инсулином возможно уменьшение эффективности гипогликемических средств и инсулина, т.к. фуросемид обладает способностью повышать содержание глюкозы в плазме крови.

При одновременном применении с ингибиторами АПФ усиливается антигипертензивное действие. Возможна выраженная артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы фуросемида, по-видимому, за счет гиповолемии, которая приводит к транзиторному усилению гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ. Повышается риск нарушений функции почек и не исключается развитие гипокалиемии.

При одновременном применении с фуросемидом усиливаются эффекты недеполяризующих миорелаксантов.

При одновременном применении с индометацином, другими НПВС возможно уменьшение диуретического эффекта, по-видимому, вследствие угнетения синтеза простагландинов в почках и задержки натрия в организме под влиянием индометацина, который является неспецифическим ингибитором ЦОГ; уменьшение антигипертензивного действия.

Полагают, что подобным образом фуросемид взаимодействует и с другими НПВС.

При одновременном применении с НПВС, которые являются селективными ингибиторами ЦОГ-2, данное взаимодействие выражено в значительно меньшей степени или практически отсутствует.

При одновременном применении с астемизолом повышается риск развития аритмии.

При одновременном применении с ванкомицином возможно усиление ото- и нефротоксичности.

При одновременном применении с дигоксином, дигитоксином возможно повышение токсичности сердечных гликозидов, связанное с риском развития гипокалиемии на фоне приема фуросемида.

Имеются сообщения о развитии гипонатриемии при одновременном применении с карбамазепином.

При одновременном применении с колестирамином, колестиполом уменьшается абсорбция и диуретический эффект фуросемида.

При одновременном применении с лития карбонатом возможно усиление эффектов лития вследствие повышения его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении с пробенецидом уменьшается почечный клиренс фуросемида.

При одновременном применении с соталолом возможна гипокалиемия и развитие желудочковой аритмии типа "пируэт".

При одновременном применении с теофиллином возможно изменение концентрации теофиллина в плазме крови.

При одновременном применении с фенитоином значительно уменьшается диуретическое действие фуросемида.

После в/в введения фуросемида на фоне терапии хлоралгидратом возможно повышение потоотделения, чувство жара, нестабильность АД, тахикардия.

При одновременном применении с цизапридом возможно усиление гипокалиемии.

Предполагается, что фуросемид может уменьшать нефротоксическое действие циклоспорина.

При одновременном применении с цисплатином возможно усиление ототоксического действия.

GADOBUTROL (ГАДОБУТРОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Парамагнитное контрастное средство для магнитно-резонансной визуализации (МРВ).

Гадобутрол представляет собой нейтральный комплекс гадолиния (III) с макроциклическим лигандом – дигидрокси-гидроксиметилпропил-тетраазациклододекан-триуксусной кислотой (бутролом).

При использовании T2*-взвешенных импульсных последовательностей индукция локальной негомогенности магнитного поля под влиянием сильного магнитного момента гадолиния при его высокой концентрации (болюсном введении) приводит к изменению сигнала от тканей (контрастирующему эффекту).

Гадобутрол даже в невысоких концентрациях вызывает значительное укорочение времени релаксации. Способность изменять время релаксации T1 и T2, определяемая по влиянию на время спин-решеточной и спин-спиновой релаксации протонов в плазме при pH=7 и температуре 40°C, составляет количественно примерно 5.6 л/ммоль × с и 6.5 л/ммоль × с соответственно. Способность влиять на время релаксации лишь в небольшой степени зависит от напряженности магнитного поля.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Показатели фармакокинетики у человека пропорциональны вводимой дозе гадобутрола. Введенный в/в гадобутрол быстро распределяется во внеклеточном пространстве и в неизмененной форме выводится почками путем клубочковой фильтрации. Не связывается с белками плазмы.

Если доза гадобутрола не превышает 0.4 ммоль/кг массы тела, после начальной фазы распределения наступает фаза элиминации и его уровень в плазме уменьшается с $T_{1/2}$ 1.81 ч (1.33-2.13 ч), что соответствует скорости выведения почками. При дозе гадобутрола 0.1 ммоль/кг массы тела через 2 мин после инъекции его уровень в плазме составлял 0.59 ммоль/л, а через 60 мин после инъекции – 0.3 ммоль/л. В течение 2 ч с мочой выводится более 50% введенной дозы, а в течение 12 ч – более 90%. Если введенная доза гадобутрола равна 0.1 ммоль/кг массы тела, то 100.3±2.6% этой дозы выводится из организма за 72 ч. Почечный клиренс гадобутрола у здоровых лиц составляет от 1.1 до 1.7 мл/мин × кг; таким образом, он сравним с клиренсом инулина, что свидетельствует о преимущественном выведении гадобутрола путем клубочковой фильтрации. Менее 0.1% введенного вещества выводится из организма с калом. Экстраренальное выведение препарата настолько незначительно, что может не учитываться.

Метаболиты в плазме и моче не обнаруживаются.

$T_{1/2}$ гадобутрола у пациентов с нарушением функции почек увеличивается пропорционально степени снижения клубочковой фильтрации. У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек гадобутрол полностью выводится с мочой в течение 72 ч. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек 80% введенной дозы выводится с мочой в течение 120 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Для повышения контрастности при проведении МРВ, включая: повышение контрастности при проведении краниальной и спинальной МРВ; повышение контрастности при проведении МРВ области головы и шеи; повышение контрастности при проведении МРВ области грудной клетки; повышение контрастности при проведении МРВ молочных желез; повышение контрастности при проведении МРВ брюшной полости (в т.ч. поджелудочной железы, печени и селезенки); повышение контрастности при проведении МРВ области малого таза (в т.ч. предстательной железы, мочевого пузыря и матки); повышение контрастности при проведении МРВ забрюшинного пространства (в т.ч. почек); повышение контрастности при проведении МРВ костно-мышечной системы и конечностей; повышение контрастности при проведении магнитно-резонансной ангиографии (МРА); повышения контрастности при проведении МРВ сердца (в т. ч. для оценки миокардиальной перфузии в условиях фармакологического стресса и диагностики жизнеспособности ткани "отсроченное контрастирование").

Спинальная МРВ: проведение дифференциального диагноза между интра- и экстрамедуллярными опухолями, выявление границ солидных опухолей в спинномозговом канале и определение распространенности интрамедуллярной опухоли.

Для перфузионных исследований: при диагностике инсульта, распознавании очаговой ишемии мозга или оценки кровоснабжения опухоли.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Предназначен исключительно для диагностических целей.

Вводят в/в. Доза зависит от показаний.

Взрослые: однократно – 1 ммоль/мл в дозе 0.1 мл/кг обычно бывает достаточным. Максимальная доза составляет 0.3 мл/кг.

Дети старше 7 лет: рекомендуемая доза составляет 0.1 ммоль/кг (эквивалентно 0.1 мл/кг).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение, дисгевзия, парестезия; редко – паросмия, потеря сознания, судороги.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто – тошнота; редко – рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – расширение сосудов; редко – артериальная гипотензия, остановка сердца, тахикардия, коллапс, приливы.

Со стороны дыхательной системы: редко – одышка, остановка дыхания, бронхоспазм, цианоз, орофарингеальный отек, кашель, заложенность носа, отек гортани.

Со стороны органа зрения: редко – конъюнктивит, отек век.

Со стороны иммунной системы: редко – анафилактоидные реакции, анафилактический шок.

Со стороны кожи: редко – крапивница, сыпь, гипергидроз, зуд, эритема.

Аллергические реакции: отсроченные аллергические реакции (через несколько часов или дней).

Местные реакции: нечасто – боль в месте инъекции, реакция в месте инъекции.

Прочие: редко – ощущение жара, общее недомогание.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к гадобутролу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении гадобутрола при беременности отсутствуют. Не рекомендуется применять при беременности за исключением случаев крайней необходимости.

В экспериментальных исследованиях на животных не выявлено эмбриотоксического или тератогенного действия гадобутрола в диагностических дозах. При исследовании гадобутрола в повторных дозах, только введение беременным животным в токсических дозах (превышающих диагностическую дозу в 8-17 раз) вызывало задержку развития эмбрионов и их летальность, но не приводило к тератогенности. В экспериментальных исследованиях установлено, что гадобутрол в минимальных количествах (менее 0.01% введенной дозы) выделяется с грудным молоком.

До настоящего времени не изучена возможность проникновения гадобутрола в грудное молоко у человека. Поэтому после введения гадобутрола грудное вскармливание должно быть прервано по меньшей мере на 24 ч.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с известной повышенной чувствительностью к гадобутролу требуется особенно тщательная оценка соотношения риска и пользы применения

Применение гадобутрола (как и других контрастных средств для в/в введения) может сопровождаться проявлениями повышенной чувствительности – анафилактоидными реакциями и другими проявлениями идиосинкразии, характеризующимися реакциями со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы или кожными реакциями, переходящими в тяжелые состояния, включая шок. Большинство этих реакций развивается в течение 0.5-1 ч после введения.

После проведения диагностической процедуры с гадобутролом (также как и после применения других контрастных средств), рекомендуется наблюдение за состоянием пациента.

При исследовании с применением гадобутрола (как и других контрастных средств для в/в введения) необходимо иметь лекарственные препараты и оснащение для проведения реанимационных мероприятий.

Имеется риск развития реакций повышенной чувствительности выше в случаях предшествующей реакции на контрастное средство, бронхиальной астме и аллергических заболеваниях в анамнезе.

Следует особенно тщательно оценивать соотношение риск/польза применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, поскольку в подобных случаях выведение контрастного вещества замедлено. В особо тяжелых случаях следует удалить гадобутрол из организма с помощью гемодиализа. После трех курсов диализа из организма выводится примерно 98% гадобутрола.

Сообщалось о случаях развития нефрогенного системного фиброза в связи с введением гадолинийсодержащих контрастных средств пациентам с острой или хронической почечной недостаточностью тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1.73 м^2); пациентам с острой почечной недостаточностью любой степени тяжести, вызванной печеночно-почечным синдромом, или в период до и после трансплантации печени.

Несмотря на то, что благодаря макроциклической структуре гадобутрол имеет очень высокую стабильность комплекса, существует возможность развития нефрогенного системного фиброза при применении гадобутрола. Поэтому у таких пациентов применять гадобутрол следует только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Перед введением гадобутрола следует контролировать функцию почек (сбор анамнеза и/или проведение лабораторных исследований).

Гадобутрол может быть удален из организма путем гемодиализа. В отношении пациентов, которые на момент введения гадобутрола уже получают гемодиализ, следует рассмотреть целесообразность немедленного начала гемодиализа после введения гадобутрола с целью ускорения элиминации контрастного вещества.

Особая осторожность требуется при применении у пациентов с низким порогом судорожной готовности.

У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями гадобутрол следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза, т.к. информация, касающаяся этой категории больных, ограничена.

GADODIAMIDE (ГАДОДИАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Контрастное диагностическое парамагнитное неионное средство. Благодаря парамагнитным свойствам обеспечивает усиление контрастности изображения при проведении МРТ и облегчает визуализацию аномальных структур или образований в организме, в т.ч. в ЦНС. Вызывает усиление сигнала в тех областях, где имеет место нарушение функции ГЭБ вследствие его повреждения при патологическом процессе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения гадодиамид быстро распределяется во внеклеточной жидкости. V_d эквивалентен объему внеклеточной жидкости. Период полураспределения составляет приблизительно 4 мин. Связывания с белками не выявлено.

Не проникает через интактный ГЭБ.

$T_{1/2}$ составляет около 70 мин. Практически полностью выводится почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации. Через 4 ч после в/в инъекции в моче определяется 85% активного вещества, через 24 ч – 95-98%.

ПОКАЗАНИЯ

Для контрастного усиления при проведении МРТ головы, спинномозгового канала, всего тела.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При в/в введении взрослым и детям старше 2 лет с массой тела до 100 кг разовая доза составляет 0.1 ммоль/кг; при массе тела более 100 кг разовая доза составляет 10 ммоль.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: редко – головокружение, головная боль, изменение вкуса и обоняния; в единичных случаях – сонливость.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, в единичных случаях – сонливость.

Аллергические реакции: редко – крапивница, кожный зуд, першение в горле.

Прочие: возможны ощущение тепла или похолодания во всем теле.

Местные реакции: возможны локальная болезненность, ощущение давления в месте инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность, повышенная чувствительность к гадодиамиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в случаях крайней необходимости. В период лактации – кормление грудью следует прекратить не менее чем за 24 ч до введения гадодиамида и возобновить не ранее, чем через 24 ч после его введения.

В *экспериментальных исследованиях* на грызунах показано, что гадодиамид не влияет на фертильность и не оказывает тератогенного действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять у пациентов с нарушениями функции почек при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

Гадодиамид следует вводить в условиях, позволяющих проведение, в случае необходимости, немедленной интенсивной терапии.

Клинические данные о применении гадодиамида у детей до 2 лет ограничены.

Гадодиамид искажает результаты измерения концентрации кальция в плазме крови, которые проводятся колориметрическим методом, а также результаты определения некоторых электролитов (в т.ч. железа). Поэтому данные исследования не рекомендуется проводить в течение 12-24 ч после введения гадодиамида.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимого взаимодействия гадодиамида с другими лекарственными средствами не установлено.

GADOPENTETATE DIMEGLUMINE (ГАДОПЕНТЕТАТ ДИМЕГЛЮМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Парамагнитное контрастное средство для МРТ. Контрастирующий эффект обусловлен ди-N-метилглюкаминовой солью гадопентетата – комплексом гадолиния с пентетовой кислотой (диэтилентриаминпентауксусной кислотой – ДТПК). При использовании соответствующей последовательности сканирования (например, метод T1-взвешенного спинового эха) для получения протонной магнитно-резонансной визуализации гадолиниевый ион укорачивает время спин-решеточной релаксации возбужденных ядер атомов, что увеличивает интенсивность сигнала и повышает контрастность изображения определенных тканей.

Гадопентетовой кислоты димеглюминовая соль практически не связывается с белками и не ингибирует активность ферментов (например, миокардиальную Na^+-K^+-АТФ-азу). Не активирует систему комплемента и, следовательно, имеет очень низкую потенциальную способность вызывать анафилактоидные реакции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения соединение быстро распределяется во внеклеточном пространстве. В дозах менее 0.25 ммоль гадопентетата димеглюмина/кг массы тела после быстрой фазы распределения (продолжительностью несколько минут) его концентрация в крови уменьшается; $T_{1/2}$ 90 мин. При дозе 0.1 ммоль гадопентетата димеглюмина/кг через 3 мин и 60 мин после введения его концентрация в плазме крови составляет 0.6 ммоль и 0.24 ммоль соответственно.

Гадопентетат димеглюмин не проникает через интактный ГЭБ или гематотестикулярный барьер. Небольшое количество активного вещества, проникающее через плацентарный барьер, быстро выводится из организма плода.

Гадопентетата димеглюмин выводится из организма почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации. Внепочечное выведение очень незначительно.

В среднем за 6 ч и 24 ч почками выводится 83% и 91% дозы соответственно, с калом выводится менее 1% за 5 дней. Почечный клиренс гадопентетата димеглюмина у человека с площадью поверхности тела 1.73 м^2 составляет около 120 мл/мин.

У пациентов с нарушениями функции почек (КК более 20 мл/мин) активное вещество практически полностью выводится почками; $T_{1/2}$ в плазме увеличивается пропорционально степени нарушения функции почек; но увеличения экстраренального выделения не наблюдается. Если у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 20 мл/мин) $T_{1/2}$ составляет до 30 ч, то возможно удаление гадопентетата димеглюмина из организма с помощью экстракорпорального гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ

Для усиления контрастности изображения при проведении МРТ головного и спинного мозга (краниальной и спинальной МРТ), а также всего тела.

Дополнительно при проведении спинальной МРТ: для дифференциальной диагностики интрамедуллярных и экстрамедуллярных опухолей; для определения размеров солидных опухолей в спинном мозге; для оценки распространенности интрамедуллярных опухолей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в. МРТ с контрастированием следует начинать сразу же после введения. В диапазоне от 0.14 до 1.5 Тл рекомендации по применению гадопентетата димеглюмина не зависят от напряженности магнитного поля.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны организма в целом: иногда – чувство жара, головная боль; редко – боль в спине, боль в груди или в суставах, недомогание, повышенное потоотделение, обморок, повышение температуры тела.

Аллергические реакции: редко – ангионевротический отек, конъюнктивит, кашель, ринит, чихание, бронхоспазм, ларингоспазм, отек гортани/глотки, артериальная гипотензия, шок, кожные реакции (крапивница).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: иногда – головокружение, головные боли, парестезии; редко – возбуждение (ажитация), спутанность сознания, судороги, тремор, астения, кома, сонливость, нарушения речи.

Со стороны органов чувств: редко – слезотечение, боль в глазах, боль в ушах, нарушение зрения, слуха, обоняния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – снижение АД, аритмия, остановка сердца, периферическая вазодилатация, артериальная гипотензия, обморок, рефлекторная тахикардия, цианоз.

Со стороны дыхательной системы: редко – одышка, дыхательная недостаточность, кашель, остановка дыхания, отек легких.

Со стороны пищеварительной системы: иногда – тошнота, рвота; редко – боли в животе, диарея, извращение вкуса, сухость во рту, гиперсаливация, транзиторное повышение активности печеночных ферментов и билирубина в крови.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию; у пациентов с предшествующей патологией почек – увеличение уровня креатинина и острая почечная недостаточность.

Дерматологические реакции: редко – кожный зуд, покраснение кожи (за счет вазодилатации), сыпь, отек.

Местные реакции: редко при экстравазации – локальная боль, ощущение тепла или холода, отек, воспалительный процесс, некроз тканей, флебит, тромбофлебит.

Прочие: редко – транзиторное повышение содержания железа в сыворотке крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к активному веществу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность при беременности не изучена. При необходимости применения необходима осторожность.

При в/в введении гадопентетовая кислота в очень ограниченных количествах выделяется с грудным молоком (приблизительно 0.04% введенной дозы). Имеющийся опыт свидетельствует об отсутствии опасности для детей, находящихся на грудном вскармливании.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять у пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе, бронхиальной астмой, при тяжелой недостаточности кровообращения, эпилепсии, беременности.

У пациентов с выраженными нарушениями функции почек (КК менее 20 мл/мин) следует тщательно сопоставить предполагаемую пользу и потенциальный риск введения препарата, т.к. выведение контрастного вещества у этой категории пациентов может задерживаться.

Для уменьшения риска аспирации за 2 ч до исследования пациенту следует воздерживаться от приема пищи.

На фоне применения гадопентетата димеглюмина возможно развитие серьезных аллергических реакций (включая анафилактический шок), большинство из которых возникают в течение 30 мин после введения, однако в редких случаях возможно развитие отсроченных реакций (от нескольких часов до нескольких дней).

Перед применением следует внимательно собрать аллергологический анамнез пациентов на наличие сенной лихорадки, крапивницы, аллергических реакций на морепродукты и реакций на контрастные вещества, бронхиальной астмы. Этой категории пациентов рекомендуется провести премедикацию (ГКС и блокаторы гистаминовых H_1-рецепторов).

У пациентов с бронхиальной астмой имеется повышенный риск развития бронхоспазма или реакций повышенной чувствительности.

При внутричерепных опухолях или метастазах, а также при эпилепсии в анамнезе возможно повышение частоты возникновения судорог после введения контрастных средств.

При определении содержания железа в сыворотке крови комплексонометрическими методами (например, с помощью батофенантролина) в течение первых 24 ч количественный показатель может быть снижен, что объясняется наличием в растворе контрастного средства свободной ДТПК.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, реакции повышенной чувствительности при применении контрастных средств могут быть усилены.

GADOXETIC ACID (ГАДОКСЕТОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Контрастное диагностическое парамагнитное ионное средство, представляет собой устойчивое хелатное соединение Gd-EOB-DTPA (гадолиний-этоксибензид-диэтилентриамин пентауксусная кислота). Благодаря парамагнитным свойствам обеспечивает усиление контрастности изображения при проведении МРТ и облегчает визуализацию аномальных структур в исследуемых органах и тканях.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения активное вещество быстро диффундирует в экстрацеллюлярное пространство. Через 7 дней после введения в организме крыс и собак определяется менее 1% дозы. Высокие концентрации были обнаружены в почках и печени.

Активное вещество не проникает через ГЭБ и в небольшой степени проникает через плацентарный барьер.

Выводится в одинаковой степени почками и с желчью. $T_{1/2}$ составляет около 1 ч.

Общий плазменный клиренс составляет около 250 мл/мин, почечный клиренс – около 120 мл/мин.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек $T_{1/2}$ немного увеличивается, при почечной недостаточности тяжелой степени (при необходимости проведения гемодиализа) $T_{1/2}$ заметно возрастает.

ПОКАЗАНИЯ

Для повышения контрастности при проведении МРТ с целью выявления локальных поражений в печени у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Необходимо соблюдать обычные правила, принятые для пациентов с сердечным водителем ритма и ферромагнитным имплантатом.

Пациентам следует воздерживаться от еды в течение 2 ч до обследования, чтобы уменьшить риск аспирации, т.к. тошнота и рвота являются, как известно, побочными эффектами всех контрастных веществ.

При введении контрастного вещества пациент должен находится в положении лежа.

Вводят путем в/в болюсной инъекции. Рекомендуемая доза составляет 25 мкмоль/кг массы тела.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, парестезии, акатизия, тремор, возбуждение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: симптомы вазодилатации, блокада веток пучка Гиса, пальпитация, артериальная гипертензия, тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боли в животе, рвота, сухость во рту, усиление слюноотделения.

Со стороны органов чувств: нарушение вкусовых ощущений, паросмия.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ.

Дерматологические реакции: кожный зуд, сыпь, макуло-папулезная сыпь, усиление потоотделения.

Аллергические реакции: очень редко – анафилактоидные реакции, анафилактический шок.

Со стороны организма в целом: озноб, боли, боли в спине и грудной клетке, астения, общее недомогание, слабость, термочувствительность.

Прочие: менее 1% – обратимое (в течение 1-4 дней) повышение содержания железа и билирубина в сыворотке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к гадоксетовой кислоте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения препарата при беременности следует тщательно взвесить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли активное вещество с грудным молоком у человека.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Риск развития тяжелых аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока, повышен при указаниях в анамнезе на аллергические реакции к любым аллергенам, особенно к применявшимся ранее контрастным веществам; при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях. Большинство таких реакций развивается в течение 30 мин после введения, но возможны и отсроченные эффекты (от нескольких часов до суток). После введения гадоксетовой кислоты возможны также проявления идиосинкразии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы и кожные реакции.

Учитывая это, после проведения процедуры рекомендуется контролировать состояние пациента в течение не менее 30 мин.

В случае развития реакций повышенной чувствительности введение контрастного средства следует немедленно прекратить и провести неотложную терапию.

Не допускать в/м введения, т.к. возможны местные реакции непереносимости, включая некроз тканей.

Требуется осторожность при применении у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, т.к. клинические данные для этой категории пациентов ограничены.

При клинических исследованиях в некоторых случаях наблюдалось транзиторное увеличение интервала QT без каких-либо побочных реакций.

Имеются данные о развитии нефрогенного системного фиброза после применения контрастных средств, содержащих гадолиний, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек и у пациентов с острой почечной недостаточностью любой степени тяжести в связи с гепаторенальным синдромом или в периоперационном периоде при проведении трансплантации печени. Учитывая это, при нарушениях функции почек гадоксетовую кислоту следует применять только после тщательного обследования и оценки соотношения пользы и риска для пациента.

Клинический опыт применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствует.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Анионные препараты, которые преимущественно выделяются с желчью (такие как рифампицин) могут конкурировать с гадоксетовой кислотой за билиарную экскрецию. В экспериментальных исследованиях показано, то антибиотики группы рифамицина блокируют поглощение печенью гадоксетовой кислоты, что приводит к уменьшению ее контрастирующих свойств.

При повышении концентраций билирубина или ферритина уменьшаются контрастирующие свойства гадоксетовой кислоты.

GALANTAMINE (ГАЛАНТАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антихолинэстеразное средство обратимого действия. Облегчает холинергическую передачу, усиливая и пролонгируя действие эндогенного ацетилхолина. Обеспечивает нервно-мышечную передачу в скелетных мышцах, проявляет антагонизм в отношении курареподобных средств недеполяризующего действия. Повышает тонус гладких мышц внутренних органов, усиливает секрецию экзокринных желез. Вызывает миоз, снижает внутриглазное давление, вызывает спазм аккомодации. Хорошо проникает через ГЭБ, усиливает процессы возбуждения в холинергических синапсах ЦНС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Галантамин быстро всасывается после п/к введения. Терапевтическая концентрация в плазме крови достигается в течение 30 мин. C_{max} в плазме крови после однократного применения в дозе 10 мг (при приеме внутрь и парентеральном введении) составляет 1.2 мг/мл и достигается в течение 2 ч. Галантамин слабо связывается с белками плазмы. Хорошо проникает через ГЭБ и обнаруживается в тканях мозга. Метаболизируется путем деметилирования (5-6%). Метаболиты галантамина (эпигалантамин и галантаминон) обнаруживаются в плазме и моче. Выводится в основном путем клубочковой фильтрации. Время выведения 5 ч. В незначительном количестве выводится с желчью (0.2±0.1%/24 ч). Галантамин в неизмененном виде и его метаболиты (эпигалантамин и галантаминон) выводятся мочой на 89% после п/к введения. Почечный клиренс галантамина составляет около 100 мл/мин.

ПОКАЗАНИЯ

Полиомиелит, неврит, радикулит, радикулоневрит, полиневрит, спастические параличи, остаточные явления после перенесенных нарушений сосудисто-воспалительного, токсического и травматического происхождения (мозговой инсульт, менингит, менингоэнцефалит, миелит), миастения, прогрессивная мышечная дистрофия, спинальная и невральная мышечная атрофия; в качестве антагониста недеполяризующих миорелаксантов. Для понижения внутриглазного давления (глазные капли).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь суточная доза – 5-10 мг, кратность приема – 3-4 раза/сут после еды, длительность лечения 4-5 недель. Высокие дозы принимают в течение более короткого периода времени.

Для п/к введения разовые дозы для взрослых – 2.5-10 мг; для детей в возрасте 1-2 лет – 0.25-0.5 мг, 3-5 лет – 0.5-1 мг, 6-8 лет – 0.75-2 мг, 9-11 лет – 1.25-3 мг, 12-14 лет – 1.75-5 мг, 15-16 лет – 2-7 мг, при необходимости доза может быть увеличена, но строго индивидуально. Для взрослых максимальная разовая доза составляет 10 мг, суточная – 20 мг. Кратность применения 1-2 раза/сут. Терапию начинают с минимальных доз, которые постепенно увеличивают; кратность применения в высоких дозах – 3 раза/сут. Курс лечения продолжается до 50 дней, при необходимости можно провести 2-3 повторных курса с интервалом 1-1.5 мес.

Для в/в введения разовые дозы для взрослых – 10-25 мг; для детей 1-2 лет – 1-2 мг, 3-5 лет – 1.5-3 мг, 6-8 лет – 2-5 мг, 9-11 лет – 3-8 мг, 12-15 лет – 5-10 мг.

При местном применении режим дозирования индивидуальный.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: обильное слюнотечение, тошнота, рвота.

Прочие: потоотделение, головокружение; редко – брадикардия.

Местные реакции: при местном применении – легкое покраснение конъюнктивы и небольшой зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Бронхиальная астма, брадикардия, стенокардия, эпилепсия, гиперкинезы, механическая кишечная непроходимость, механические нарушения проходимости мочевыводящих путей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При тяжелой почечной недостаточности дозу следует уменьшить. Лечение галантамином следует проводить в комплексе с физиотерапевтическими процедурами, которые следует начинать через 1-2 ч после введения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антихолинергическими средствами наблюдается антагонизм в отношении антихолинергического действия; с антихолинэстеразными средствами и холиномиметиками – аддитивное действие.

При одновременном применении с ингибиторами изоферментов CYP2D6, CYP3A4 существует вероятность усиления побочных эффектов галантамина.

При одновременном применении кетоконазола, пароксетина повышается биодоступность галантамина.

При одновременном применении существует вероятность усиления действия суксаметония, что обусловлено антихолинэстеразным эффектом галантамина.

GANCICLOVIR (ГАНЦИКЛОВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство. Является синтетическим аналогом гуанина. По химической структуре близок к ацикловиру.

Внутри клетки ганцикловир последовательно метаболизируется в форму монофосфата при участии клеточной деоксигуанозинкиназы, затем в активный ганцикловир трифосфат. Действуя как субстрат и встраиваясь в ДНК, ганцикловир трифосфат конкурентно ингибирует синтез вирусной ДНК. Это приводит к подавлению синтеза ДНК за счет ингибирования элонгации цепи ДНК. Ганцикловир подавляет вирусную ДНК-полимеразу активнее, чет клеточную полимеразу.

Активен в отношении цитомегаловируса, вируса Herpes simplex типа 1 и 2, Varicella zoster, вируса Эпштейна-Барра. Клинические исследования проводились только в отношении ЦМВ-инфекции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь незначительно абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 6-9%. C_{max} в плазме крови после приема внутрь достигается через 1.8 ч, при в/в введении – в течение 1 ч. Распределяется во всех тканях, проходит через плаценту. V_d составляет 0.74 л/кг. Связывание с белками плазмы – 1-2%. Выводится с мочой. $T_{1/2}$ после приема внутрь составляет 3.1-5.5 ч, при в/в введении – 2.9 ч.

После инстилляции в глаз ганцикловира в соответствующей лекарственной форме 5 раз/сут в течение 11-15 дней при лечении поверхностного герпетического кератита концентрации ганцикловира в плазме были очень низкими: в среднем 0.013 мкг/мл (0=0.037).

ПОКАЗАНИЯ

Лечение и профилактика цитомегаловирусной инфекции (в т.ч. при СПИД, иммунодефиците, связанном с трансплантацией органов или химиотерапией), цитомегаловирусный ретинит.

Для применения в офтальмологии: лечение острого поверхностного кератита, вызванного вирусом простого герпеса.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. При приеме внутрь – по 1 г 3 раза/сут или по 500 мг 6 раз/сут. Для в/в введения суточная доза составляет 5-10 мг/кг. Частота и длительность применения зависят от схемы лечения.

Ганцикловир в соответствующей лекарственной форме закапывают в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза 3-5 раз/сут в течение 7 дней. Длительность лечения – не более 21 дня.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, эозинофилия.

Со стороны ЦНС: навязчивые состояния или кошмарные сновидения, атаксия, кома, спутанность сознания, бессонница, головокружение, головная боль, нервозность, парестезии, психозы, судорожные припадки.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту, боль в животе, анорексия, диарея, метеоризм, изменения лабораторных показателей функции печени.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, артериальная гипертензия или гипотензия.

Аллергические реакции: лихорадка, кожная сыпь, зуд, крапивница.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, повышение креатинина и мочевины в плазме крови, увеличение азота мочевины в крови.

Местные реакции: воспаление, боль, флебит в месте инъекции; со стороны органа зрения – затуманивание зрения, раздражение глаза, точечный кератит, гиперемия конъюнктивы.

Прочие: гипогликемия, диспноэ, алопеция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее 0.5×10^9/л, тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 25×10^9/л), выраженные нарушения функции почек, врожденная и неонатальная цитомегаловирусная инфекция, беременность, детский возраст до 12 лет (для применения в офтальмологии); повышенная чувствительность к ганцикловиру или ацикловиру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ганцикловир противопоказан при беременности. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

При применении в высоких дозах возможно подавление фертильности у женщин. Женщинам детородного возраста в период лечения следует применять надежные методы контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушением функции почек. Данной категории пациентов требуется коррекция режима дозирования в зависимости от величины КК.

В период лечения необходим регулярный контроль картины периферической крови и функции почек. В зависимости от степени нейтропении и тромбоцитопении требуется коррекция режима дозирования или временное прекращение лечения до появления признаков восстановления кроветворения.

Одновременное применение ганцикловира с такими препаратами, как дапсон, пентамидин, фторцитозин, винкристин, винбластин, адриамицин, амфотерицин B, комбинациями триметоприма с сульфаниламидами оправдано только в том случае, если предполагаемая польза терапии превосходит потенциальный риск.

Ганцикловир следует вводить только в/в, т.к. в/м или п/к инъекции вызывают сильное раздражение тканей. В/в капельное введение должно сопровождаться соответствующей водной нагрузкой.

У детей до 12 лет ганцикловир применяют в случаях, когда ожидаемая польза терапии превышает риск развития побочных эффектов.

При применении в высоких дозах возможно подавление сперматогенеза у мужчин и фертильности у женщин. Мужчинам и женщинам детородного возраста в период лечения следует применять надежные методы контрацепции. Мужчинам также рекомендуется использовать барьерные методы контрацепции в течение 90 дней после окончания лечения.

Ганцикловир для местного применения в офтальмологии не предназначен для лечения цитомегаловирусной инфекции сетчатки.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пробенецид и другие препараты, угнетающие почечную канальцевую секрецию или реабсорбцию, могут снижать клиренс ганцикловира и увеличивать период его полувыведения.

При одновременном применении ганцикловира с дапсоном, пентамидином, фторцитозином, винкристином, винбластином, адриамицином, амфотерицином B, комбинациями триметоприма с сульфаниламидами возможно развитие аддитивной токсичности.

Совместное применение зидовудина и ганцикловира повышает риск развития нейтропении.

При одновременном применении ганцикловира и комбинации имипенема и циластатина отмечаются генерализованные судороги.

GEMCITABINE (ГЕМЦИТАБИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Оказывает цитостатическое действие, которое связано с ингибированием синтеза ДНК. В клетке метаболизируется до активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов. Дифосфатные нуклеозиды ингибируют действие рибонуклеотидредуктазы, при участии которой в клетке образуются дезоксинуклеозидтрифосфаты, необходимые для синтеза ДНК, что приводит к снижению их концентрации в клетке. Трифосфатные нуклеозиды активно конкурируют за включение в цепь ДНК, а также могут включаться в РНК. После встраивания внутриклеточных метаболитов гемцитабина в цепь ДНК к ее растущим цепям добавляется один дополнительный нуклеотид, что приводит к полному ингибированию дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированной гибели клетки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При в/в инфузии гемцитабина в дозах 500-2592 мг/м^2 в течение 0.4-1.2 ч C_{max} в плазме составляла 3.2-45.5 мкг/мл и определялась в течение 5 мин в конце инфузии. V_d в центральной части составляет 12.4 л/м^2 у женщин и 17.5 л/м^2 у мужчин (индивидуальные различия – 91.9%). V_d в периферической части составляет 47.4 л/м^2 и не зависит от пола. Связывание с белками практически отсутствует.

Системный клиренс варьирует от 29.2 л/ч/м^2 до 92.2 л/ч/м^2. У женщин клиренс приблизительно на 25% ниже, чем у мужчин. Менее 10% выводится с мочой в неизмененном виде. Почечный клиренс составляет 2-7 л/ч/м^2. $T_{1/2}$ зависит от возраста и пола и составляет 42-94 мин. При введении 1 раз в неделю гемцитабин не кумулирует.

Гемцитабин быстро метаболизируется при участии цитидиндеаминазы в печени, почках, крови и других тканях. При внутриклеточном метаболизме активного вещества образуются моно-, ди- и трифосфаты гемцитабина, которые обладают фармакологической активностью. Эти метаболиты не определяются ни в плазме, ни в моче.

Основной метаболит 2-деокси-2,2-дифлуороуридин не обладает фармакологической активностью и определяется в плазме и в моче.

ПОКАЗАНИЯ

Немелкоклеточный рак легкого (IIIa-IV стадии); поздние карциномы поджелудочной железы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея; редко – запор.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия, гематурия; редко – периферические отеки; в единичных случаях – почечная недостаточность.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, зуд, алопеция, стоматит; редко – шелушение, везикулезная сыпь, экзема.

Со стороны лабораторных показателей: транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ, увеличение концентрации билирубина в плазме.

Со стороны дыхательной системы: редко – бронхоспазм, одышка.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – сонливость, слабость, парестезии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – артериальная гипотензия, отек легких; в единичных случаях – инфаркт миокарда, аритмии.

Прочие: гриппоподобный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к гемцитабину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность гемцитабина при беременности у человека не изучена.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что гемцитабин оказывает эмбрио- и фетотоксическое действие, негативно влияет на течение беременности и постнатальное развитие.

Следует избегать применения гемцитабина при беременности. Женщинам детородного возраста в период лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Обладает некоторой активностью при поздних стадиях рака молочной железы, яичников, почек, мочевого пузыря и предстательной железы, мелкоклеточном раке легких.

С осторожностью применяют при нарушениях процессов кроветворения; нарушениях функции печени и/или почек. В период лечения следует регулярно проводить контроль картины периферической крови. При развитии токсического гематологического эффекта требуется коррекция режима дозирования в зависимости от степени лейкопении и тромбоцитопении.

Безопасность и эффективность применения гемцитабина у детей не изучена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Риск развития и тяжесть лейкопении и тромбоцитопении повышается после предшествующей терапии цитостатиками.

GEMIFLOXACIN (ГЕМИФЛОКСАЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальное средство группы фторхинолонов. Оказывает бактерицидное действие. Нарушает процессы репликации, репарации и транскрипции бактериальной ДНК посредством ингибирования ферментов ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, необходимых для роста бактерий. Гемифлоксацин отличается высокой степенью сродства с бактериальными топоизомеразами II и IV.

Механизм действия фторхинолонов, включая гемифлоксацин, отличается от такового у бета-лактамных антибиотиков, макролидов, аминогликозидов и тетрациклинов. Не отмечено перекрестной резистентности между гемифлоксацином и этими группами антибиотиков. Основным механизмом развития резистентности к фторхинолонам являются мутации в генах ДНК-гиразы и ДНК-топоизомеразы IV, частота возникновения которых составляет 10^{-7}-10^{-10}.

Штаммы Streptococcus pneumonia, с мутациями в генах, кодирующих эти ферменты, резистентны к большинству фторхинолонов. Однако в терапевтически значимых концентрациях гемифлоксацин способен ингибировать измененные ферменты. Таким образом, некоторые из штаммов Streptococcus pneumonia, резистентные к фторхинолонам, могут быть чувствительны к гемифлоксацину.

Активен в отношении широкого спектра микроорганизмов, как в условиях in vitro, так и in vivo: *грамположительные аэробные бактерии*: Streptococcus spp., в т.ч. Streptococcus pneumoniae (включая штаммы, устойчивые к пенициллину и макролидам и большинство устойчивых к офлоксацину/левофлоксацину штаммов, в т.ч. группа штаммов Streptococcus pneumoniae, включающая подвид ранее известный как PRSP (Streptococcus pneumoniae устойчивые к пенициллину), и объединяющая штаммы, устойчивые к двум или более из нижеперечисленных антибиотиков: пенициллины, цефалоспорины II поколения, макролиды, тетрациклины и триметоприм/сульфаметоксазол), Streptococcus pyogenes (включая устойчивых к макролидам), Streptococcus viridans, Streptococcus agalactiae, Streptococcus milleri, Streptococcus anginosius, Streptococcus constellatus, Streptococcus mitis; Staphylococcus spp. (в т.ч. Staphylococcus aureus /чувствительные к метициллину/, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus haemolyticus), Enterococcus spp. (в т.ч. Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium); *грамотрицательные аэробные бактерии*: Haemophilus spp. (в т.ч. Haemophilus influenzae, включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы, Haemophilus parainluenzae), Moraxella spp. (в т.ч. Moraxella catarrhalis, продуцирующие и непродуцирующие β-лактамазу), Klebsiella spp. (в т.ч. Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca), Escherichia coli, Neisseria gonorrhoeae, Acinetobacter spp. (в т.ч. Acinetobacter lwoffii, Acinetobacter anitartus, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus), Citrobacter spp. (в т.ч. Citrobacter freundii, Citrobacter koseri), Salmonella spp., Shigella spp., Enterobacter spp. (в т.ч. Enterobacter aerogenes), Serratia spp. (в т.ч. Serratia marcescens), Proteus spp. (в т.ч. Proteus mirabilis, Proteus vulgaris), Providencia spp., Morganella spp. (в т.ч. Morganella morganii), Yersinia spp., Pseudomonas spp. (в т.ч. Pseudomonas aeruginosa), Bordetella spp. (в т.ч. Bordetella pertrussis); а также *атипичные бактерии*: Coxiella spp. (в т.ч. Coxiella burnetti), Mycoplasma spp. (в т.ч. Mycoplasma pneumoniae), Legionella spp. (в т.ч. Legionella pneumophila), Chlamydia spp. (в т.ч. Chlamydia pneumoniae); *анаэробные бактерии*: Peptostreptococcus spp., Clostridium spp. (в т.ч. Clostridium non-perfringes, Clostridium perfringes), Fusobacterium spp., Porphyromonas spp., Prevotella spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь гемифлоксацин быстро абсорбируется из ЖКТ. После однократного приема в дозе 320 мг C_{max} в плазме крови достигается в течение 0.5-2 ч. После повторного приема 320 мг C_{max} в плазме крови составляет 1.61 ± 0.51 мкг/мл (0.70-2.62 /мкг/мл), а AUC – 9.93 ±3.07 мкг x ч/мл (4.71-20.1 мкг x ч/мл). Прием пищи практически не изменяет фармакокинетику гемифлоксацина (поэтому гемифлоксацин можно принимать независимо от приема пищи). Фармакокинетика гемифлоксацина имеет линейный характер в интервале доз 40-640 мг. Практически не кумулирует (менее 30% при дозе 640 мг в течение 7 дней). При курсовом приеме 320 мг гемифлоксацина 1 раз/сут C_{max} достигается на 3-й день. При повторном приеме 55-73% связывается с белками плазмы, доля связанной фракции не зависит от возраста пациента.

Гемифлоксацин хорошо проникает в ткани легкого. Концентрация гемифлоксацина в бронхоальвеолярном лаваже выше таковой в плазме.

В небольшом количестве гемифлоксацин метаболизируется в печени. Спустя 4 ч после приема неизмененный гемифлоксацин преобладает среди метаболитов (65%) в плазме крови.

Гемифлоксацин не подвергается биотрансформации микросомальными ферментами печени системы цитохрома P450.

У здоровых лиц 61.0±9.5% дозы гемифлоксацина выводится через кишечник, а 36.0±9.3% с мочой в виде неизмененного препарата и продуктов метаболизма. При гемодиализе из плазмы выводится 20-30% дозы гемифлоксацина.

При печеночной недостаточности возможно незначительное увеличение C_{max} гемифлоксацина в плазме крови, не требующее коррекции дозы.

При почечной недостаточности отмечается небольшое увеличение времени элиминации гемифлоксацина из плазмы без изменения C_{max}.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: обострение хронического бронхита; внебольничная пневмония (в т.ч. вызванная полирезистентными штаммами); острый синусит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь по 320 мг 1 раз/сут. При обострении хронического бронхита курс лечения составляет 5 дней, при внебольничной пневмонии – 7 дней, при остром синусите – 5 дней.

При выраженных нарушениях функции почек (КК < 40 мл/мин), а также пациентам, находящимся на непрерывном гемодиализе и длительном амбулаторном перитонеальном диализе, рекомендуемая доза составляет 160 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: иногда – кожный зуд, крапивница; в отдельных случаях – синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), повышенная фоточувствительность, аллергический пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея; иногда – рвота, боли в животе, метеоризм, анорексия; редко – острая печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз, уровня общего билирубина.

Со стороны нервной системы: редко – тремор, беспокойство, тревожность, спутанность сознания, галлюцинации, параноидный синдром, депрессия, сонливость (при появлении симптомов поражения ЦНС прием гемифлоксацина прекращают); в отдельных случаях – сенсорная или сенсомоторная аксональная полиневропатия, проявляющаяся парестезией, гипестезией и другими нарушениями чувствительности, слабостью.

Со стороны органов чувств: редко – нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, головокружение, снижение слуха.

Со стороны кроветворной системы: иногда – лейкопения; редко – тромбоцитопения; в отдельных случаях – панцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, анемия (включая гемолитическую и апластическую).

Со стороны мочевыделительной системы: редко – кристаллурия; в отдельных случаях – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия, артрит, тендовагинит, миалгия, разрывы сухожилий плеча, руки, ахиллова сухожилия и других сухожилий.

Со стороны лабораторных показателей: редко – повышения содержание натрия, снижение уровня калия, снижение уровня кальция, изменение гематокрита, повышение активности КФК.

Прочие: редко – васкулиты, суперинфекция (кандидоз, псевдомембранозный колит).

Аллергические реакции: иногда – кожный зуд, крапивница; в отдельных случаях – синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), повышенная фоточувствительность, аллергический пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея; иногда – рвота, боли в животе, метеоризм, анорексия; редко – острая печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз, уровня общего билирубина.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – тремор, беспокойство, тревожность, спутанность сознания, галлюцинации, параноидный синдром, депрессия, сонливость (при появлении симптомов поражения ЦНС прием гемифлоксацина прекращают); в отдельных случаях – сенсорная или сенсомоторная аксональная полиневропатия, проявляющаяся парестезиями, гипестезиями и другими нарушениями чувствительности, слабостью.

Со стороны органов чувств: редко – нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, головокружение, снижение слуха.

Со стороны кроветворной системы: иногда – лейкопения; редко – тромбоцитопения; в отдельных случаях – панцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, анемия (включая гемолитическую и апластическую).

Со стороны мочевыделительной системы: редко – кристаллурия; в отдельных случаях – интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия, артрит, тендовагинит, миалгия, разрывы сухожилий плеча, руки, ахиллова сухожилия и других сухожилий.

Со стороны лабораторных показателей: редко – повышения содержание натрия, снижение уровня калия, снижение уровня кальция, изменение гематокрита, повышение активности КФК.

Прочие: редко – васкулиты, суперинфекция (кандидоз, псевдомембранозный колит).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Удлинение интервала QT на ЭКГ (в т.ч. врожденное); поражения сухожилий, перенесенные ранее вследствие применения фторхинолонов; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к гемифлоксацину и другим фторхинолонам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при повышенном риске развития аритмий (включая клинически значимую брадикардию и острую ишемию миокарда), при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (риск развития гемолитической реакции), пациентам, особенно пожилого возраста, получающим ГКС (ввиду повышенного риска поражения сухожилий), при эпилепсии и склонности к судорогам, при одновременном приеме с препаратами, удлиняющими интервал QT (антиаритмические препараты IA класса (хинидин, прокаинамид) и III класса (амиодарон, соталол), при нарушениях водно-электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия).

В период лечения гемифлоксацином необходимо обеспечить поступление достаточного количества жидкости при соблюдении нормального диуреза.

При применении гемифлоксацина (как и других фторхинолонов), могут возникнуть реакции фотосенсибилизации, поэтому в период лечения рекомендуется избегать контакта с прямыми солнечными лучами. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги).

Риск поражения сухожилий может возрастать у пациентов, получающих ГКС, особенно пациентов пожилого возраста. При первых признаках тендинита (боль и отек в области сухожилий) применение гемифлоксацина следует прекратить, исключить физические нагрузки и проконсультироваться с врачом.

У пациентов с диареей, развившейся после начала лечения гемифлоксацином, можно предположить развитие псевдомембранозного колита. Наиболее частым возбудителем колита является Clostridium difficile. В большинстве случаев прекращения приема препарата достаточно для исчезновения симптомов колита (в редких случаях может потребоваться назначение антибактериальных препаратов, активных в отношении Clostridium difficile).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно при одновременном употреблении этанола.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антацидами, содержащими алюминий и магний или с сульфатом железа биодоступность гемифлоксацина снижается. Антациды следует принимать не менее чем за 3 ч до или не ранее чем через 2 ч после приема гемифлоксацина.

Сукральфат при одновременном применении снижает биодоступность гемифлоксацина. Сукральфат следует принимать не ранее чем через 2 ч после приема гемифлоксацина.

Эстроген-гестагенные пероральные контрацептивы незначительно уменьшают биодоступность гемифлоксацина.

Курсовой прием гемифлоксацина не влияет на фармакокинетику пероральных контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол/левоноргестрел.

GENTAMICIN (ГЕНТАМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие. Активно проникая через клеточную мембрану бактерий, необратимо связывается с 30S субъединицей бактериальных рибосом и, тем самым, угнетает синтез белка возбудителя.

Высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Serratia spp., Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.

Активен также в отношении аэробных грамположительных кокков: Staphylococcus spp. (в т.ч. устойчивых к пенициллинам и другим антибиотикам), некоторых штаммов Streptococcus spp.

К гентамицину устойчивы Neisseria meningitidis, Treponema pallidum, некоторые штаммы Streptococcus spp., анаэробные бактерии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения быстро всасывается из места инъекции. C_{max} достигается через 30-60 мин после в/м введения. Связывание с белками плазмы низкое (0-10%). Распределяется во внеклеточной жидкости, во всех тканях организма. Проникает через плацентарный барьер. Не метаболизируется. $T_{1/2}$ 2-4 ч. 70-95% выводится с мочой, небольшое количество с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к гентамицину микроорганизмами.

Для парентерального применения: острый холецистит, холангит, пиелонефрит, цистит, пневмония, эмпиема плевры, перитонит, сепсис, вентрикулит, гнойные инфекции кожи и мягких тканей, раневая инфекция, ожоговая инфекция, инфекции костей и суставов.

Для наружного применения: пиодермия (в т.ч. гангренозная), поверхностный фолликулит, фурункулез, сикоз, паронихии, инфицированный себорейный дерматит, инфицированное акне, вторичное бактериальное инфицирование при грибковых и вирусных инфекциях кожи, инфицированные кожные раны различной этиологии (ожоги, раны, трудно заживающие язвы, укусы насекомых), инфицированные варикозные язвы.

Для местного применения: блефарит, блефароконъюнктивит, дакриоцистит, конъюнктивит, кератит, кератоконъюнктивит, мейбомит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально с учетом тяжести течения и локализации инфекции, чувствительности возбудителя.

При в/в или в/м введении для взрослых разовая доза составляет 1-1.7 мг/кг, суточная доза – 3-5 мг/кг; кратность введения – 2-4 раза/сут. Курс лечения – 7-10 дней. В зависимости от этиологии заболевания возможно применение в дозе 120-160 мг 1 раз/сут в течение 7-10 дней или 240-280 мг однократно. В/в инфузию проводят в течение 1-2 ч.

Для детей старше 2 лет суточная доза гентамицина составляет 3-5 мг/кг; кратность введения – 3 раза/сут. Недоношенным и новорожденным детям назначают в суточной дозе 2-5 мг/кг; кратность введения – 2 раза/сут; детям до 2 лет назначают такую же дозу при частоте введения 3 раза/сут. Больным с нарушением выделительной функции почек требуется коррекция режима дозирования в зависимости от значений КК.

При местном применении гентамицин закапывают по 1-2 капли в нижний конъюнктивальный мешок пораженного глаза каждые 1-4 ч.

При наружном применении применяют 3-4 раза/сут.

Максимальные суточные дозы: для взрослых и детей при в/в или в/м введении – 5 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, протеинурия, микрогематурия, почечная недостаточность.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, сонливость, нарушение нервно-мышечной проводимости, снижение слуха, вестибулярные расстройства, необратимая глухота.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, лихорадка, редко – отек Квинке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к гентамицину и другим антибиотикам группы аминогликозидов, неврит слухового нерва, тяжелые нарушения функции почек, уремия, беременность, лактация (грудное вскармливание).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Гентамицин противопоказан при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют гентамицин при паркинсонизме, миастении, нарушениях функции почек. При применении гентамицина следует контролировать функции почек, слухового и вестибулярного аппаратов.

При наружном применении гентамицина в течение длительного времени на больших поверхностях кожи необходимо учитывать возможность резорбтивного действия, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с аминогликозидами, ванкомицином, цефалоспоринами, этакриновой кислотой возможно усиление ото- и нефротоксического действия.

При одновременном применении с индометацином отмечается снижение клиренса гентамицина, увеличение его концентрации в плазме крови, при этом возрастает риск развития токсического действия.

При одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза, опиоидными анальгетиками возрастает риск развития нервно-мышечной блокады, вплоть до развития апноэ.

При одновременном применении гентамицина и "петлевых" диуретиков (фуросемида, этакриновой кислоты) увеличивается концентрация в крови гентамицина, в связи с чем повышается риск развития токсических побочных реакций.

GLATIRAMER ACETATE (ГЛАТИРАМЕР АЦЕТАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммуномодулятор. Представляет собой смесь синтетических полипептидов, образованных аминокислотами: L-глутаминовой, L-аланином, L-тирозином и L-лизином. Кополимеры из указанных аминокислот имеют структурное сходство с основным белком миелина – главного компонента миелиновых оболочек, которые разрушаются при рассеянном склерозе. Модифицирует иммунный ответ и воздействует на иммунокомпетентные клетки.

Конкурирует с белком миелином, а также олигодендроцитарным гликопротеином миелина и протеолипидным белком за связывание с молекулами главного комплекса тканевой совместимости класса II на поверхности клеток, несущих антигены. Стимулирует образование антигенспецифических Т-лимфоцитов. Блокирует миелинспецифические аутоиммунные реакции, обусловливающие разрушение миелиновой оболочки нервных волокон (демиелинизация) при рассеянном склерозе. При лечении больных рассеянным склерозом ремиттирующего течения уменьшает частоту обострений и замедляет скорость наступления необратимых неврологических нарушений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После п/к введения местно гидролизуется значительная часть глатирамера ацетата. Некоторая часть активного вещества проникает в лимфатическую систему и незначительное количество поступает в системный кровоток в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Рассеянный склероз ремиттирующего течения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к в дозе 20 мг 1 раз/сут ежедневно в одно и то же время. Лечение длительное.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: астения, мигрень, тревожность, потеря сознания, тремор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: покраснение лица, ощущение тяжести и боли в груди, сердцебиение, аритмия, вазодилатация, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, затруднение глотания, молочница.

Со стороны органов чувств: вертиго, нистагм, нарушение зрения.

Со стороны дыхательной системы: одышка, затруднение дыхания, ОРВИ, ларингоспазм, бронхит, гипервентиляция.

Со стороны половой системы: дисменорея, снижение потенции.

Со стороны мочевыделительной системы: периферические отеки, гематурия, сомнительные результаты теста по Папаниколау.

Аллергические реакции: крапивница, ангионевротический отек.

Местные реакции: гиперемия, отек, зуд кожи, болезненность в месте введения.

Прочие: артралгия, лимфаденопатия, боль в спине, повышенное потоотделение, гриппоподобный синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к глатирамеру ацетату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и хорошо контролируемых исследований безопасности глатирамера ацетата при беременности не проводилось.

Неизвестно, выделяется ли глатирамер ацетат с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено мутагенного действия глатирамера ацетата и его отрицательного влияния на репродуктивную систему, развитие эмбриона и процесс родов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Максимальный терапевтический эффект достигается при начале лечения на ранней стадии заболевания.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие не установлено.

GLUCAGON (ГЛЮКАГОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гормон поджелудочной железы. Механизм действия глюкагона обусловлен его связыванием со специфическими рецепторами клеток печени, что приводит к повышению опосредованной G-белком активности аденилатциклазы и увеличению образования цАМФ. Это способствует усилению катаболизма депонированного гликогена и активирует глюконеогенез и кетогенез. Глюкагон не оказывает действия на гликоген мышц, по-видимому, из-за отсутствия в них глюкагоновых рецепторов. В фармакологически активных дозах глюкагон вызывает увеличение секреции инсулина из здоровых β-клеток поджелудочной железы.

Глюкагон оказывает ино- и хронотропное действие на сердце вследствие увеличения образования цАМФ (т.е. вызывает эффект подобно агонистам β-адренорецепторов, но без их вовлечения).

В высоких дозах глюкагон вызывает сильное расслабление кишечника, не опосредованное аденилатциклазой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизируется в печени, почках, плазме, тканях. Продукты метаболизма выводятся с мочой. $T_{1/2}$ составляет 3-10 мин.

ПОКАЗАНИЯ

Купирование тяжелых гипогликемических состояний. С диагностической целью – при рентгенологическом исследовании различных отделов ЖКТ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют в/в, в/м, п/к. Для купирования гипогликемических состояний взрослым и детям с массой тела 20-25 кг вводят 1 мг; детям с меньшей массой тела – 500 мкг или дозу из расчета 20-30 мкг/кг.

При применении с целью диагностики, в зависимости от вида исследования, доза варьирует от 500 мкг до 2 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, транзиторное повышение АД.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Феохромоцитома, инсулома, глюкагонома, повышенная чувствительность к глюкагону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации применяют только по строгим показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с подозрением на инсулому или феохромоцитому.

Следует иметь в виду, что глюкагон оказывает свое действие только при наличии гликогена в печени, поэтому он неэффективен у больных, находящихся на редукционной диете, при недостаточности надпочечников, при хронической гипогликемии.

У больных, принимающих бета-адреноблокаторы, возможна выраженная тахикардия и артериальная гипертензия при введении глюкагона.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Глюкагон усиливает действие пероральных антикоагулянтов. Фенитоин ингибирует высвобождение инсулина, обусловленное глюкагоном.

GOSERELIN (ГОЗЕРЕЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог природного ГнРГ. При постоянном применении ингибирует выделение гипофизом ЛГ и ФСГ, что ведет к снижению в крови концентраций тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин. В начале лечения возможно временное увеличение концентраций этих гормонов. Примерно к 21-му дню после инъекции первого депо концентрации гормонов снижаются: у мужчин – до кастрационных уровней; у женщин – до уровней, сопоставимых с наблюдаемыми в постклимактерическом периоде. Концентрации гормонов продолжают оставаться сниженными при постоянном лечении. При этом у большинства мужчин наблюдается регресс опухоли предстательной железы и симптоматическое улучшение; у женщин – положительная ответная реакция гормонозависимых форм рака молочной железы, эндометриоза и фибром матки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При применении депо-формы (3.6 мг) всасывание в первые 8 дней после введения более медленное, чем в последующие дни (при интервале между введениями 28 дней). C_{max} в плазме крови составляет 2.5 нг/мл. $T_{1/2}$ 4.2 ч.

У пациентов с выраженными нарушениями функции почек $T_{1/2}$ несколько удлиняется (коррекции дозы при этом не требуется).

ПОКАЗАНИЯ

Рак предстательной железы, чувствительный к гормональному воздействию (в т.ч. в составе комбинированной терапии с бикалутамидом); рак молочной железы (в предклимактерическом и климактерическом периодах). Эндометриоз; фибромиомы матки (в качестве вспомогательного средства в комплексе с хирургическим лечением).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют в виде депо-формы по 3.6 мг каждые 28 дней или 10.8 мг каждые 12 недель. Лечение доброкачественных гинекологических заболеваний следует проводить только в течение 6 мес. Повторные курсы проводить не рекомендуют в связи с риском развития потери части минеральных компонентов и уменьшения плотности костной ткани. Вводят п/к в переднюю брюшную стенку. При необходимости можно провести местное обезболивание.

При применении у пациентов с нарушениями функции почек или печени, а также лицам пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У мужчин: приливы и снижение потенции; редко – опухание и болезненность грудных желез; в начале лечения – временное усиление боли в костях; в отдельных случаях – нарушения проходимости мочеточников и сдавление спинного мозга.

У женщин: приливы, усиление потоотделения и изменение либидо, головные боли, депрессия, сухость слизистой оболочки влагалища; в начале лечения возможно временное усиление симптомов болезни; редко – изменение размера молочных желез, деминерализация костной ткани, необратимая менопауза.

Как у мужчин, так и у женщин возможна кожная сыпь; редко у больных с костными метастазами после начала терапии возможна гиперкальциемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация, детский возраст, повышенная чувствительность к гозерелину или другим аналогам ГнРГ.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Гозерелин противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

При применении гозерелина для терапии гинекологической патологии у пациенток детородного возраста следует исключить возможную беременность до начала лечения, во время терапии следует пользоваться негормональными методами контрацепции до тех пор, пока не возобновятся менструации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гозерелин 10.8 мг не показан к применению у женщин.

Гозерелин следует применять с осторожностью у мужчин с высокой степенью риска развития нарушения проходимости мочеточников или сдавления спинного мозга. В этом случае в течение первого месяца терапии необходим строгий врачебный контроль.

На фоне применения гозерелина отмечаются изменения АД.

Гозерелин 3.6 мг применяется также для десенситизации гипофиза при подготовке к стимуляции суперовуляции в рамках программы экстракорпорального оплодотворения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственное взаимодействие гозерелина не описано.

GRAMICIDIN (ГРАМИЦИДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик для наружного и местного применения. Оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие. Активен в отношении Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Staphylococcus spp., анаэробных бактерий.

ПОКАЗАНИЯ

Для местного применения: промывание, орошение при лечении гнойных ран, пролежней, язв; остеомиелита; эмпием, осложненных аппендицитов; флегмон, карбункулов, фурункулов; для полоскания горла; в составе комбинированной терапии: поверхностные бактериальные инфекции глаз, сопровождающиеся выраженным воспалением, инфицированная экзема век, блефарит, ячмень, склерит, эписклерит, иридоциклит, ирит, острый и хронический наружный отит. Для наружного применения: пиодермия и другие гнойничковые заболевания кожи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Зависит от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к грамицидину С, парентеральное введение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При в/в введении возможны гемолиз и флебит.

В ЛОР-практике может быть использован в комбинации с фрамицетином и дексаметазоном.

GRANISETRON (ГРАНИСЕТРОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противорвотное средство. Селективный антагонист серотониновых $5HT_3$-рецепторов. Купирует рвоту, возникающую при возбуждении парасимпатической нервной системы вследствие высвобождения серотонина энтерохромаффинными клетками.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения в дозах 20 мкг/кг или 40 мкг/кг средняя C_{max} в плазме крови составляет соответственно 13.7 мкг/л и 42.8 мкг/л.

Связывание с белками плазмы – 65%.

Быстро метаболизируется путем деметилирования и окисления.

$T_{1/2}$ составляет 3.1-5.9 ч. У онкологических пациентов $T_{1/2}$ повышается до 10-12 ч. Выводится с мочой и калом в основном в виде конъюгатов; 8-15% обнаруживается в моче в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение тошноты и рвоты при химиотерапии цитостатиками.

Профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым для приема внутрь разовая доза – 1 мг, для в/в инфузии разовая доза – 3 мг, для в/в инъекции (медленно, не менее 30 сек) разовая доза – 1 мг. *Максимальная доза* – 9 мг/сут.

Детям в/в капельно однократно – 40 мкг/кг (но не более 3 мг). Детям старше 12 лет для приема внутрь разовая доза – 1 мг.

Кратность и длительность применения устанавливают индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз в крови, запоры, головная боль, кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к гранисетрону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность лечения гранисетроном при беременности не установлена, поэтому применение возможно только в случаях крайней необходимости.

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при симптомах нарушения проходимости кишечника.

Для лечения и профилактики послеоперационной тошноты и рвоты у детей гранисетрон не применяют.

GUANETHIDINE (ГУАНЕТИДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Симпатолитик, угнетает передачу возбуждения с адренергических нейронов. Избирательно накапливается в гранулах симпатических постганглионарных нервных окончаний и вытесняет из них норадреналин. Часть высвободившегося норадреналина достигает постсинаптических α-адренорецепторов и оказывает кратковременное прессорное действие, однако основная часть инактивируется МАО. В результате истощения запасов норадреналина в адренергических окончаниях ослабляется или прекращается передача в них нервного возбуждения.

Гуанетидин оказывает кратковременное ганглиоблокирующее действие и некоторое стимулирующее влияние на β_2-адренорецепторы. Практически не оказывает влияния на уровень катехоламинов в ЦНС и мозговом слое надпочечников.

Гипотензивное действие гуанетидина развивается двухфазно. Вначале возникает транзиторная прессорная реакция, сопровождающаяся тахикардией и увеличением сердечного выброса, затем наступает постепенно развивающееся стойкое снижение систолического и диастолического АД, уменьшение ЧСС и минутного объема. Снижение АД обусловлено как снижением ОПСС, так и снижением минутного объема крови.

При длительном приеме возможно снижение выраженности гипотензивного действия за счет постепенного роста минутного объема крови. Способность гуанетидина, как и других симпатолитиков, вызывать задержку натрия и воды в организме отчасти уменьшает их гипотензивную активность.

На фоне лечения возможно снижение коронарного, мозгового и почечного кровотока, а также клубочковой фильтрации.

Угнетая адренергическую иннервацию ЖКТ, гуанетидин усиливает моторику кишечника.

Гуанетидин вызывает миоз и снижает внутриглазное давление за счет улучшения оттока из передней камеры глаза и снижения продукции внутриглазной жидкости. Не влияет на аккомодацию.

Терапевтический эффект развивается после однократного приема через 8 ч, после многократного приема – через 1-3 недели и продолжается 1-3 недели после отмены лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция при длительном приеме внутрь – 3-30%. Биодоступность резко варьирует за счет различной выраженности эффекта "первого прохождения" через печень. Практически не связывается с белками плазмы. Плохо проникает через ГЭБ. В незначительных количествах обнаруживается в грудном молоке. Метаболизируется в печени приблизительно на 50%. Метаболиты фармакологически не активны. Выводится, преимущественно, почками (25-50% – в неизмененном виде).

За счет длительной фиксации в окончаниях симпатических нервов $T_{1/2}$ составляет от 96 до 190 ч и может увеличиваться при хронической почечной недостаточности в терминальной стадии почти в 2 раза.

ПОКАЗАНИЯ

Умеренная и тяжелая формы артериальной гипертензии (в т.ч. почечного генеза, включая вторичную гипертензию при пиелонефрите, амилоидозе почек, стенозе почечной артерии), первичная открытоугольная глаукома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь начальная доза составляет 10-12.5 мг 1 раз/сут, затем дозу постепенно повышают до 50-75 мг/сут. После достижения терапевтического эффекта подбирают индивидуальную поддерживающую дозу. Для больных пожилого и старческого возраста начальная доза составляет 6.25 мг 1 раз/сут с постепенным повышением до 25-50 мг/сут.

Местно – по 1-2 капли в нижний конъюнктивальный мешок каждого глаза 1-2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, нагрузочный коллапс (снижение АД при физической нагрузке), брадикардия, стенокардия.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, диарея, тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: головокружение, слабость, головная боль, повышенная утомляемость, обморочное состояние.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, мышечный тремор.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, отек легких.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, выпадение волос.

Со стороны органа зрения: при местном применении возможны гиперемия конъюнктивы, миоз, ощущение жжения, птоз, поверхностный точечный кератит (при длительном применении концентрированных растворов).

Прочие: никтурия, периферические отеки, обратимое нарушение эякуляции (при сохранении потенции).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к гуанетидину.

Для местного применения: острая глаукома, закрытоугольная глаукома, узкий угол передней камеры глаза.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения гуанетидина при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводилось. Небольшое количество гуанетидина выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при атеросклерозе коронарных и мозговых артерий, у пациентов с ИБС, при хронической сердечной недостаточности, бронхообструктивном синдроме, бронхиальной астме в анамнезе, при диарее, печеночной недостаточности, гипертермии, сахарном диабете, при феохромоцитоме, предшествующей терапии ингибиторами МАО, у пациентов пожилого возраста.

В случае предполагаемого хирургического вмешательства следует прекратить прием гуанетидина за несколько дней до операции.

Следует учитывать, что повышение температуры тела может приводить к усилению антигипертензивного действия гуанетидина, поэтому при заболеваниях, сопровождающихся гипертермией, необходимо снижать дозу гуанетидина.

Не следует применять гуанетидин одновременно с трициклическими антидепрессантами, аминазином, эфедрином. У больных, получавших ингибиторы МАО, следует до приема гуанетидина сделать перерыв продолжительностью 2 недели.

В период лечения гуанетидином следует избегать употребления алкоголя, т.к. увеличивается риск развития ортостатической гипотензии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении пероральных гипогликемических средств, инсулина возможно усиление гипогликемического действия.

При одновременном применении с пероральными контрацептивами отмечается уменьшение антигипертензивного действия гуанетидина.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами (в т.ч. с амитриптилином, имипрамином, дезипрамином, нортриптилином) уменьшается антигипертензивное действие гуанетидина вследствие его конкуренции с трициклическими антидепрессантами за механизм нейронального захвата норадреналина.

При одновременном применении галоперидола возможно уменьшение антигипертензивного действия гуанетидина.

При одновременном применении уменьшается антигипертензивное действие ниаламида.

При одновременном применении норэпинефрина, фенилэфрина усиливаются прессорные эффекты норэпинефрина и фенилэфрина.

При одновременном применении с тиазидными диуретиками, леводопой отмечается усиление антигипертензивного действия гуанетидина.

При одновременном применении с фенилбутазоном уменьшается антигипертензивное действие гуанетидина.

При одновременном применении с хлорпромазином уменьшается или полностью угнетается антигипертензивное действие гуанетидина, хотя у некоторых пациентов может проявляться гипотензивный эффект хлорпромазина.

При одновременном применении с эфедрином, псевдоэфедрином, фенилпропаноламином уменьшается или полностью угнетается антигипертензивное действие гуанетидина. Возможно повышение АД до более высоких значений, чем перед началом лечения гуанетидином.

GUANFACINE (ГУАНФАЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивное средство центрального действия. Стимулирует постсинаптические α_2-адренорецепторы тормозных структур ствола головного мозга и снижает поток симпатической импульсации к сосудам и сердцу. Гипотензивное действие связано со снижением ОПСС, уменьшением ЧСС и сердечного выброса. Гуанфацин не оказывает влияния на деятельность сердца. Уменьшение ЧСС компенсируется повышением систолического объема. Не влияет на механизмы регуляции АД ни в состоянии покоя, ни при физической нагрузке, не вызывает изменений функции почек. Уменьшает активность ренина плазмы.

Обладает седативными и анальгезирующими свойствами. Тормозит соматовегетативные проявления опиоидной и алкогольной абстиненции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гуанфацин после приема внутрь обладает высокой абсорбцией (80%), C_{max} достигается в течение 1-4 ч. Связывание с белками плазмы составляет 70% (50% – с эритроцитами). C_{ss} в плазме достигается в течение 4 дней после начала лечения. Гуанфацин проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ – в среднем 17 ч (от 10 до 30 ч). 80% выводится почками (40% – в неизмененном виде).

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия (в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии), в т.ч. первичная и вазоренальная.

Опиоидный абстинентный синдром.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Начальная доза – 0.5-1 мг 1 раз/сут на ночь. В случае необходимости дозу можно увеличить на 0.5-1 мг в неделю. Средняя эффективная доза составляет 2-3 мг. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени суточную дозу следует уменьшить.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту (особенно при высоких начальных дозах или при резком увеличении дозы); в отдельных случаях – потеря аппетита, тошнота, рвота, спазмы в желудке, запоры, снижение желудочной секреции.

Со стороны ЦНС: в отдельных случаях – сонливость или бессонница, головокружение, головная боль, обморок, замедление скорости психических и двигательных реакций, слабость, депрессия, тревога, напряженность, нервозность, психомоторное возбуждение, тремор рук и пальцев, спутанность сознания.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, брадикардия.

Со стороны органа зрения: конъюнктивит (сухость, зуд, жжение в глазах).

Прочие: потливость, заложенность носа, снижение потенции, снижение либидо.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, беременность, лактация, пожилой возраст, повышенная чувствительность к гуанфацину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью и под постоянным контролем врача применять у пациентов с AV-блокадой II и III степени, депрессией в анамнезе, хронической печеночной недостаточностью, выраженном атеросклерозе сосудов головного мозга, при коронарной недостаточности, облитерирующих заболеваниях артерий, синусовой брадикардии.

После внезапного прекращения терапии (через 2-7 сут) возможно развитие синдрома отмены (признаки и симптомы симпатической гиперреактивности).

Во время лечения следует постоянно с определенными интервалами контролировать АД. Во время лечения концентрации катехоламинов и ванилинминдальной кислоты в моче могут быть пониженными, но при внезапной отмене гуанфацина могут повышаться. Содержание СТГ в плазме крови может временно повышаться в связи со стимуляцией его секреции, но при продолжительном применении гуанфацина концентрация СТГ нормализуется.

На фоне применения гуанфацина может потребоваться контроль массы тела и диеты (особенно потребления поваренной соли). Следует избегать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Гуанфацин может вызывать уменьшение скорости психомоторных реакций пациента. В связи с этим не рекомендуется вождение автотранспорта и работа на потенциально опасном оборудовании в течение некоторого времени на начальной стадии лечения или в случае увеличения дозы (этот период зависит от индивидуальной реакции больного на лечение).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антагонистами α_2-адренорецепторов (фентоламином, йохимбином) возможно уменьшение антигипертензивного действия гуанфацина.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами возможно чрезмерное снижение ЧСС.

При одновременном применении с диуретиками, бета-адреноблокаторами, периферическими вазодилататорами возможно усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении с нейролептиками возможно усиление седативного действия.

При одновременном применении с симпатомиметиками возможно уменьшение антигипертензивного действия гуанфацина.

При одновременном применении с амитриптилином, имипрамином описан случай уменьшения антигипертензивного действия гуанфацина.

Гипотензивный эффект снижают НПВС (в результате подавления синтеза простагландинов в почках и задержки ионов натрия и жидкости в организме), эстрогены (вследствие задержки жидкости в организме).

HALOPERIDOL (ГАЛОПЕРИДОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), производное бутирофенона. Оказывает выраженное антипсихотическое действие, обусловленное блокадой деполяризации или уменьшением степени возбуждения допаминовых нейронов (снижение высвобождения) и блокадой постсинаптических допаминовых D_2-рецепторов в мезолимбических и мезокортикальных структурах головного мозга.

Оказывает умеренное седативное действие, обусловленное блокадой α-адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; выраженное противорвотное действие, обусловленное блокадой допаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическое действие и галакторея, обусловленная блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса.

Длительный прием сопровождается изменением эндокринного статуса, в передней доле гипофиза повышается продукция пролактина и снижается продукция гонадотропных гормонов.

Блокада допаминовых рецепторов в допаминовых путях черно-полосатой субстанции способствует развитию экстрапирамидных двигательных реакций; блокада допаминовых рецепторов в тубероинфундибулярной системе вызывает уменьшение высвобождения СТГ.

Практически не оказывает холиноблокирующего действия.

Устраняет стойкие изменения личности, бред, галлюцинации, мании, усиливает интерес к окружающему. Эффективен у пациентов, резистентных к другим нейролептикам. Оказывает некоторое активирующее действие. У гиперактивных детей устраняет избыточную двигательную активность, поведенческие расстройства (импульсивность, затрудненную концентрацию внимания, агрессивность).

В отличие от галоперидола галоперидола деканоат характеризуется пролонгированным действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь абсорбируется из ЖКТ на 60%. C_{max} в плазме при приеме внутрь достигается через 3-6 ч, при в/м введении – через 10-20 мин, при в/м введении галоперидола деканоата – 3-9 дней. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Связывание с белками составляет 92%. V_d при равновесной концентрации – 18 л/кг. Активно метаболизируется в печени при участии изоферментов CYP2D6, CYP3A3, CYP3A5, CYP3A7. Является ингибитором изофермента CYP2D6. Активных метаболитов нет.

Легко проникает через гистогематические барьеры, включая ГЭБ. Выделяется с грудным молоком

$T_{1/2}$ при приеме внутрь – 24 ч, при в/м введении – 21 ч, при в/в введении – 14 ч. Галоперидола деканоат выводится в течение 3 нед.

Выводится почками – 40% и с желчью через кишечник – 15%.

ПОКАЗАНИЯ

Острые и хронические психотические расстройства (в т.ч. шизофрения, маниакально-депрессивный, эпилептический, алкогольный психозы), психомоторное возбуждение различного генеза, бред и галлюцинации различного генеза, хорея Гентингтона, олигофрения, ажитированная депрессия, расстройства поведения в пожилом и детском возрасте (в т.ч. гиперреактивность у детей и детский аутизм), психосоматические нарушения, болезнь Туретта, заикание, длительно сохраняющиеся и устойчивые к терапии рвота и икота, профилактика и лечение тошноты и рвоты при проведении химиотерапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь для взрослых начальная доза – по 0.5-5 мг 2-3 раза/сут, для пациентов пожилого возраста – по 0.5-2 мг 2-3 раза/сут. Далее, в зависимости от реакции пациента на лечение, дозу постепенно увеличивают в большинстве случаев до 5-10 мг/сут. Высокие дозы (более 40 мг/сут) применяют в редких случаях, в течение короткого времени и при отсутствии сопутствующих заболеваний. Для детей – 25-75 мкг/кг/сут в 2-3 приема.

При в/м введении взрослым начальная разовая доза составляет 1-10 мг, интервал между повторными инъекциями – 1-8 ч; при применении депо-формы доза составляет 50-300 мг 1 раз в 4 нед.

Для в/в введения разовая доза – 0.5-50 мг, частота введения и доза при повторном введении зависят от показаний и клинической ситуации.

Максимальные дозы: при приеме внутрь для взрослых – 100 мг/сут; в/м – 100 мг/сут, при применении депо-формы – 300 мг/мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, бессонница, состояние беспокойства, чувство тревоги и страха, эйфория, возбуждение, сонливость (особенно в начале лечения), акатизия, депрессия или эйфория, летаргия, приступ эпилепсии, развитие парадоксальной реакции (обострение психоза, галлюцинации); при длительном лечении – экстрапирамидные расстройства (в т.ч. поздняя дискинезия, поздняя дистония и ЗНС).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: при применении в высоких дозах – артериальная гипотензия, тахикардия, аритмия, изменения ЭКГ (увеличение интервала QT, признаки трепетания и мерцания желудочков).

Со стороны пищеварительной системы: при применении в высоких дозах – снижение аппетита, сухость во рту, гипосаливация, тошнота, рвота, запор или диарея, нарушения функции печени вплоть до развития желтухи.

Со стороны системы кроветворения: редко – легкая и временная лейкопения, лейкоцитоз, агранулоцитоз, незначительная эритропения и тенденция к моноцитозу.

Со стороны эндокринной системы: гинекомастия, боли в грудных железах, гиперпролактинемия, нарушения менструального цикла, снижение потенции, повышение либидо, приапизм.

Со стороны обмена веществ: гипер- и гипогликемия, гипонатриемия; повышенное потоотделение, периферические отеки, увеличение массы тела.

Со стороны органа зрения: нарушения остроты зрения, катаракта, ретинопатия, нарушения аккомодации.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, бронхоспазм, ларингоспазм, гиперпирексия.

Дерматологические реакции: макуло-папулезные и акнеобразные изменения кожи; редко – фотосенсибилизация, алопеция.

Эффекты, обусловленные холинергическим действием: сухость во рту, гипосаливация, задержка мочи, запор.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания ЦНС, сопровождающиеся симптомами экстрапирамидных расстройств, депрессия, истерия, кома различной этиологии; тяжелое токсическое угнетение ЦНС, вызванное лекарственными препаратами. Беременность, лактация. Детский возраст до 3 лет. Повышенная чувствительность к галоперидолу и другим производным бутирофенона.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Галоперидол противопоказан при беременности и в период лактации.

В *экспериментальных исследованиях* в ряде случаев обнаружено тератогенное и фетотоксическое действие. Галоперидол выделяется с грудным молоком. Показано, что концентрации галоперидола в грудном молоке достаточны для того, чтобы вызвать седативный эффект и нарушение двигательных функций у грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется парентеральное применение у детей.

С осторожностью применяют при сердечно-сосудистых заболеваниях с явлениями декомпенсации, нарушениях проводимости миокарда, увеличении интервала QT или риске увеличения интервала QT (в т.ч. гипокалиемия, одновременное применение с препаратами, которые могут увеличивать интервал QT); при эпилепсии; закрытоугольной глаукоме; печеночной и/или почечной недостаточности; при тиреотоксикозе; легочно-сердечной и дыхательной недостаточности (в т.ч. при ХОБЛ и острых инфекционных заболеваниях); при гиперплазии предстательной железы с задержкой мочи; при хроническом алкоголизме; одновременно с антикоагулянтами.

В случае развития поздней дискинезии необходимо постепенно снизить дозу галоперидола и назначить другой препарат.

Имеются сообщения о возможности появления на фоне терапии галоперидолом симптомов несахарного диабета, обострения глаукомы, тенденции (при длительном лечении) к развитию лимфомоноцитоза.

Пациентам пожилого возраста обычно требуется меньшая начальная доза и более постепенный подбор дозы. Для этого контингента больных характерна большая вероятность развития экстрапирамидных нарушений. Для выявления ранних признаков поздней дискинезии рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом.

На фоне лечения нейролептиками развитие ЗНС возможно в любое время, но наиболее часто он возникает вскоре после начала терапии или после перевода пациента с одного нейролептического средства на другое, во время комбинированного лечения с другим психотропным препаратом или после увеличения дозы.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения галоперидола следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом возможно усиление депрессии ЦНС, угнетения дыхания и гипотензивного действия.

При одновременном применении препаратов, вызывающих экстрапирамидные реакции, возможно повышение частоты и тяжести экстрапирамидных эффектов.

При одновременном применении лекарственных средств, обладающих антихолинергической активностью, возможно усиление антихолинергических эффектов.

При одновременном применении с противосудорожными средствами возможно изменение вида и/или частоты эпилептиформных припадков, а также снижение концентрации галоперидола в плазме крови; с трициклическими антидепрессантами (в т.ч. с дезипрамином) – уменьшается метаболизм трициклических антидепрессантов, повышается риск развития судорог.

При одновременном применении галоперидол потенцирует действие антигипертензивных средств.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами (в т.ч. с пропранололом) возможна выраженная артериальная гипотензия. При одновременном применении галоперидола и пропранолола описан случай тяжелой артериальной гипотензии и остановки сердца.

При одновременном применении наблюдается уменьшение эффекта непрямых антикоагулянтов.

При одновременном применении с солями лития возможно развитие более выраженных экстрапирамидных симптомов в связи с усилением блокады допаминовых рецепторов, а при применении в высоких дозах возможна необратимая интоксикация и тяжелая энцефалопатия.

При одновременном применении с венлафаксином возможно повышение концентрации галоперидола в плазме крови; с гуанетидином – возможно уменьшение гипотензивного действия гуанетидина; с изониазидом – имеются сообщения о повышении концентрации изониазида в плазме крови; с имипенемом – имеются сообщения о транзиторной артериальной гипертензии.

При одновременном применении с индометацином возможны сонливость, спутанность сознания.

При одновременном применении с карбамазепином, который является индуктором микросомальных ферментов печени, возможно повышение скорости метаболизма галоперидола. Галоперидол может повышать концентрацию карбамазепина в плазме крови. Возможно проявление симптомов нейротоксичности.

При одновременном применении возможно снижение терапевтического действия леводопы, перголида вследствие блокады галоперидолом допаминовых рецепторов.

При одновременном применении с метилдопой возможны седативное действие, депрессия, деменция, спутанность сознания, головокружение; с морфином – возможно развитие миоклонуса; с рифампицином, фенитоином, фенобарбиталом – возможно уменьшение концентрации галоперидола в плазме крови.

При одновременном применении с флувоксамином имеются ограниченные сообщения о возможном повышении концентрации галоперидола в плазме крови, что сопровождается токсическим действием.

При одновременном применении с флуоксетином возможно развитие экстрапирамидных симптомов и дистонии; с хинидином – повышение концентрации галоперидола в плазме крови; с цизапридом – удлинение интервала QT на ЭКГ.

При одновременном применении с эпинефрином возможно "извращение" прессорного действия эпинефрина, и в результате этого – развитие тяжелой артериальной гипотензии и тахикардии.

HEPARINOIDS (ГЕПАРИНОИДЫ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство с противовоспалительной активностью для наружного применения. Улучшает реологические свойства крови, активирует процесс фибринолиза, оказывает антитромботическое действие. Снижает содержание липидов в крови. Повышает проницаемость сосудов. Способствует восстановлению поврежденной соединительной ткани, хрящевых клеток, смазочной способности суставной жидкости.

ПОКАЗАНИЯ

Флебиты и тромбофлебиты поверхностных вен, перифлебиты при варикозной язве, состояние после флебосклерозирования или флебэктомии, фурункулы, карбункулы, лимфоаденит, гематомы, артрозы коленного сустава и суставов пальцев, хондропатия коленной чашечки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют местно. Доза зависит от показаний и способа применения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В редких случаях при применении на больших поверхностях возможны геморрагические осложнения (вследствие резорбтивного действия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Геморрагический диатез, беременность, повышенная чувствительность к гепариноидам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При одновременном применении с антикоагулянтами повышается риск развития желудочно-кишечного кровотечения.

HEXOPRENALINE (ГЕКСОПРЕНАЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, снижающее тонус и сократительную активность миометрия, бета$_2$-симпатомиметик. Уменьшает частоту и интенсивность сокращений матки. Угнетает самопроизвольные, а также вызванные окситоцином родовые схватки. Во время родов нормализует чрезмерно сильные или нерегулярные схватки.

Под действием гексопреналина преждевременные схватки в большинстве случаев прекращаются, что позволяет продлить беременность до нормального срока родов. Благодаря селективности к β_2-адренорецепторам гексопреналин оказывает незначительное действие на сердечную деятельность и кровоток беременной и плода.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Гексопреналин хорошо абсорбируется после приема внутрь. Молекула активного вещества состоит из двух катехоламиновых групп, которые подвергаются метилированию посредством КОМТ. Гексопреналин становится биологически неактивным только в случае метилирования обеих катехоламиновых групп.

Выводится преимущественно с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов. В течение первых 4 ч после применения 80% от введенной дозы выделяется с мочой в виде свободного гексопреналина и монометилметаболита. Затем увеличивается выведение диметилметаболита и сопряженных соединений (глюкуронида и сульфата). Небольшая часть выделяется с желчью в форме сложных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Для парентерального введения: острый токолиз – торможение родовых схваток во время родов при острой внутриматочной асфиксии, иммобилизация матки перед кесаревым сечением, перед поворотом плода из поперечного положения, при пролапсе пуповины, при осложненной родовой деятельности, как экстренная мера при преждевременных родах перед доставкой беременной в больницу; массивный токолиз – торможение преждевременных родовых схваток при наличии сглаженной шейки матки и/или раскрытия зева матки; длительный токолиз – профилактика преждевременных родов при усиленных или учащенных схватках без сглаживания шейки или раскрытия зева матки, иммобилизация матки до, во время и после Cerclage-операции.

Для приема внутрь: угроза преждевременных родов (прежде всего как продолжение инфузионной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Парентерально вводят в/в в виде инъекций и инфузий.

Дозы для парентерального введения устанавливают индивидуально, в зависимости от клинической ситуации.

Для приема внутрь разовая доза составляет 500 мкг, частота и длительность применения также определяются клинической ситуацией.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, беспокойство, тремор, головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: небольшая тахикардия, снижение АД (особенно диастолического); редко – желудочковые экстрасистолы, боли в области сердца (эти симптомы быстро исчезают после отмены гексопреналина).

Со стороны пищеварительной системы: торможение перистальтики кишечника, временное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови; редко – тошнота, рвота, атония кишечника.

Прочие: уменьшение диуреза (особенно в начале лечения), увеличение содержания глюкозы в крови (при сахарном диабете этот эффект выражен сильнее), усиление потоотделения; в первые дни лечения – понижение концентрации калия в крови (в процессе дальнейшего лечения – нормализация). ЧСС у плода в большинстве случаев остается неизменной или слабо изменяется.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипертиреоз, сердечно-сосудистые заболевания (нарушения ритма сердца, протекающие с тахикардией, миокардит, порок митрального клапана, аортальный стеноз), тяжелые заболевания печени, тяжелые заболевания почек, закрытоугольная глаукома, маточные кровотечения (преждевременная отслойка плаценты), внутриматочные инфекции, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к гексопреналину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат используется для токолитической терапии во время беременности и родов. Противопоказан в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении гексопреналина следует контролировать пульс и АД матери, а также сердцебиение плода. Рекомендуется мониторирование ЭКГ до и во время лечения.

У пациентов с повышенной чувствительностью к симпатомиметикам гексопреналин следует применять в невысоких дозах, подобранных индивидуально, под постоянным наблюдением врача.

При значительном возрастании ЧСС у матери (более 130 уд./мин) и/или выраженном снижении АД следует уменьшить дозу; при наличии жалоб на затрудненное дыхание, болей в области сердца и при появлении признаков сердечной недостаточности применение гексопреналина следует немедленно прекратить.

Перед началом токолитической терапии необходимо назначить препараты калия, т.к. при гипокалиемии действие симпатомиметиков на миокард усиливается.

На фоне применения гексопреналина следует ограничить потребление поваренной соли с пищей.

При проведении токолитической терапии необходимо следить за регулярностью стула.

У беременных женщин с сахарным диабетом следует контролировать концентрацию глюкозы в крови, т.к. применение гексопреналина, особенно в начале лечения, может вызвать повышение уровня гликемии.

Если роды происходят непосредственно после курса лечения гексопреналином, необходимо учитывать возможность появления у новорожденных гипогликемии и ацидоза из-за трансплацентарного проникновения кислых продуктов обмена веществ (молочные и кетоновые кислоты).

В отдельных случаях при применении кортикостероидов во время введения гексопреналина возможно развитие отека легких. Поэтому при инфузионной терапии необходимо постоянное тщательное клиническое наблюдение за пациентами. Это особенно важно при необходимости проведения комбинированной терапии кортикостероидами и гексопреналином у больных с сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися задержкой жидкости в организме (в т.ч. при заболеваниях почек).

Поскольку при введении гексопреналина имеется риск развития отека легких, следует, по возможности, ограничить объем жидкости, вводимой при инфузии, кроме того, для разведения препарата предпочтительно использование растворов, не содержащих электролиты.

При продолжительной токолитической терапии необходимо убедиться в отсутствии отслойки плаценты. Клинические симптомы преждевременной отслойки плаценты могут быть сглажены на фоне токолитической терапии. При разрыве плодного пузыря и при раскрытии шейки матки более чем на 2-3 см эффективность токолитической терапии невелика.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При проведении токолитической терапии с применением бета-адреномиметиков возможно усиление симптомов сопутствующей дистрофической миотонии. В таких случаях рекомендуется применение производных дифенилгидантоина (фенитоин).

Гексопреналин не рекомендуется применять одновременно с алкалоидами спорыньи, а также с препаратами, содержащими кальций и витамин D, дигидротахистерол или минералокортикоиды.

Интенсивность накопления гликогена в печени, вызванного применением ГКС, снижается под действием гексопреналина.

При одновременном применении неселективные бета-адреноблокаторы ослабляют действие гексопреналина или нейтрализуют его.

При одновременном применении метилксантины, в т.ч. теофиллин, усиливают действие гексопреналина.

При одновременном применении гексопреналин уменьшает гипогликемическое действие гипогликемических средств.

При одновременном применении гексопреналина с другими симпатомиметиками (средства для нормализации кровообращения, противоастматические средства) возможно усиление стимулирующего действия на сердечно-сосудистую систему и появление симптомов передозировки (комбинации следует избегать).

При одновременном применении симпатомиметиков и галотана возможно развитие нарушений сердечного ритма.

Перед применением галотана гексопреналин следует отменить.

HYDROTALCITE (ГИДРОТАЛЦИТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антацидное средство. Гидроталцит имеет слоисто-сетчатую структуру с низким содержанием алюминия и магния.

Нейтрализует соляную кислоту, понижает кислотность желудочного сока; уменьшает протеолитическую активность пепсина, связывает желчные кислоты. Оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Высвобождение магния и алюминия происходит постепенно в желудке в зависимости от уровня pH желудочного сока. Абсорбируется в тонком кишечнике. После приема внутрь уровень магния и алюминия в плазме временно повышается, но проникновения в нервную и костную ткани не происходит (при нормальной функции почек). Абсорбированная часть выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Острый и хронический гастрит, острый и хронический дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагит, дискомфорт или боли в эпигастрии, изжога после избыточного употребления алкоголя, никотина, погрешностей в диете, приема лекарственных средств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь разовая доза для взрослых составляет 0.5-1 г после еды, перед сном или при появлении симптомов. У детей в возрасте 6-12 лет применяют половину дозы, предназначенной для взрослых.

Частота приема и длительность лечения определяются индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: при применении в высоких дозах – отрыжка, диарея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность, детский возраст до 6 лет, повышенная чувствительность к гидроталциту.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Подтвержденные данные о негативном действии гидроталцита при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При нарушениях функции почек следует избегать длительного применения в повышенных дозах.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении снижается абсорбция тетрациклинов, железа, фтора, фторхинолонов.

HYDROXYCARBAMIDE (ГИДРОКСИКАРБАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Предполагаемый механизм действия заключается в торможении синтеза ДНК. Не оказывает влияния на синтез белка и РНК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. Проникает через ГЭБ. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно почками (80%). $T_{1/2}$ – 3-4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Хронический миелолейкоз, меланома, рак яичников, рак шейки матки, хориокарцинома матки, опухоли головы и шеи, опухоль мозга, эритремия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея, запор; редко – нарушения функции печени.

Со стороны ЦНС: чувство усталости, головная боль, сонливость, головокружение, галлюцинации, судороги.

Со стороны дыхательной системы: в отдельных случаях – диффузные легочные инфильтраты, сопровождающиеся лихорадкой и одышкой.

Со стороны мочевыделительной системы: затруднение мочеиспускания; редко – нарушение функции почек.

Дерматологические реакции: алопеция, макуло-папулезные высыпания, эритема.

Прочие: повышение температуры, озноб.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Лейкопения менее 2500/мкл, тромбоцитопения менее 100 000/мкл, выраженная анемия, беременность, повышенная чувствительность к гидроксикарбамиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Гидроксикарбамид противопоказан при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста, получающие терапию гидроксикарбамидом, должны применять надежные методы контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие гидроксикарбамида.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходимо соблюдать осторожность у больных с выраженными нарушениями функции почек.

Не рекомендуют применять гидроксикарбамид у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями.

Для пациентов пожилого возраста может потребоваться коррекция режима дозирования.

При применении гидроксикарбамида у пациентов с подагрой или нефролитиазом повышается риск возникновения гиперурикемии.

Комбинация с лучевой терапией может приводить к усилению побочных эффектов, которые связаны с миелодепрессией и поражением слизистой желудка. Может усиливаться эритема, вызываемая облучением. Тошнота, рвота, анорексия, вызываемые комбинированным применением с лучевой терапией, в результате временной отмены гидроксикарбамида могут исчезнуть.

Перед началом и во время лечения следует провести определение полной картины крови, включая исследование костного мозга, а также функции почек и печени. Анализ крови повторять не менее 1 раза/нед. При снижении числа лейкоцитов менее 2500/мкл, а тромбоцитов менее 100 000/мкл лечение следует прекратить до восстановления нормальных значений этих показателей. Возможны изменения СОЭ (чаще повышение).

При развитии анемии ее следует лечить, не прерывая курса гидроксикарбамида, с помощью замещающих трансфузий эритроцитарной массы.

Возможны изменения биохимических показателей: повышение концентрации в крови мочевины, креатинина, мочевой кислоты, повышение активности печеночных трансаминаз.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Возможно усиление миелодепрессии в случае предшествующей терапии цитотоксическими препаратами.

HYDROXYCHLOROQUINE (ГИДРОКСИХЛОРОХИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомалярийное средство. Вызывает гибель эритроцитарных форм всех видов плазмодиев. Кроме того, гидроксихлорохин оказывает терапевтическое действие при некоторых диффузных заболеваниях соединительной ткани. Механизм действия окончательно не выяснен. Полагают, что эффективность гидроксихлорохина связана с его способностью изменять активность ряда ферментов (в т.ч. фосфолипаза, НАДФ-цитохром С-редуктаза, холинэстераза, протеаза, гидролаза), стабилизировать мембраны лизосом, угнетать образование простагландинов, тормозить хемотаксис и фагоцитоз, оказывать влияние на продукцию интерлейкина-1. Обладает иммунодепрессивной и некоторой противовоспалительной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь гидроксихлорохин быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. После в/м или п/к введения также быстро всасывается из места инъекции. Распределяется в тканях организма. Накапливается в высоких концентрациях в почках, печени, легких, селезенке, а также в меланин-содержащих клетках глаз и кожи. Метаболизируется в печени с образованием активных и неактивных метаболитов. Очень медленно выводится с мочой из организма.

ПОКАЗАНИЯ

Малярия; ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, дискоидная и СКВ, заболевания кожи, вызванные или усугубленные солнечным светом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь взрослым на курс – 2 г по следующей схеме: в 1-й день на первый прием 800 мг, затем через 6-8 ч – 400 мг; на 2-й и 3-й дни – по 400 мг в один прием.

В зависимости от этиологии заболевания возможно применение в суточной дозе 400-600 мг в несколько приемов, в дальнейшем дозы могут быть уменьшены.

Для детей суточная доза составляет 6.5 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, анорексия, боли в животе.

Со стороны ЦНС и периферической системы: головная боль, слабость, нервозность, нервно-мышечная блокада, токсический психоз, снижение остроты зрения, ощущение мелькания в глазах, фотофобия.

Со стороны системы кроветворения: анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, нейтропения.

Дерматологические реакции: дерматит, депигментация кожи и слизистых оболочек, выпадение волос.

Прочие: отложение пигмента в роговице.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ретинопатия, кератопатия, нарушения функции зрения, повышенная чувствительность к гидроксихлорохину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение гидроксихлорохина при беременности возможно лишь в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Гидроксихлорохин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при нарушениях функции печени и почек, заболеваниях ЖКТ, неврологических нарушениях, при нарушениях кроветворения, псориазе, дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышенной чувствительности к хинину.

Перед началом терапии, а также в процессе систематического приема необходимо не реже 1 раза в 6 мес проводить офтальмологическое обследование.

Необходима осторожность при одновременном применении с препаратами, побочное действие которых связано с влиянием на орган зрения и кожу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с дигоксином отмечается увеличение концентрации дигоксина в плазме крови.

Аминогликозидные антибиотики потенцируют блокирующее действие гидроксихлорохина на нервно-мышечную передачу.

HYMECROMONE (ГИМЕКРОМОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство с желчегонным и спазмолитическим действием. Усиливает образование и отделение желчи. Оказывает выраженное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и тем самым купирует симптомы, появляющиеся вследствие застоя желчи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Обладает высокой степенью абсорбции, слабо связывается с белками плазмы, C_{max} достигается через 2-3 ч, $T_{1/2}$ – 1 ч, выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Дискинезия желчевыводящих путей, хронический холецистит и холангит; отсутствие аппетита, тошнота, запор, вызванные пониженной секрецией желчи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – по 200-400 мг (до 800 мг) 3 раза/сут за 30 мин до еды, в течение 2-3 недель; детям – 200-600 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции; при длительном применении – диарея, метеоризм, головная боль, абдоминальные боли, ульцерация слизистой ЖКТ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к гимекромону, беременность, период лактации (грудное вскармливание).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Гимекромон противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью назначают гимекромон при непроходимости желчевыводящих путей, почечной/печеночной недостаточности, неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гемофилии.

Не снижает секреторную функцию пищеварительных желез и не ухудшает всасывание в кишечнике.

Лекарственная форма гимекромона для в/в введения применяется как средство, регулирующее секрецию желчи после операций на желчном пузыре и желчных путях, а также при диагностических процедурах.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами усиливается их эффект.

При одновременном применении с метоклопрамидом взаимно ослабляется действия.

При одновременном применении с морфином ослабляется действие гимекромона (морфин вызывает спазм сфинктера Одди).

HYPERICI HERBA (ЗВЕРОБОЯ ТРАВА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство растительного происхождения. Содержит производные антрацена – главным образом гиперицин, псевдогиперицин; флавоноиды – гиперозид, кверцитин, рутин, изокверцитин, аментофлавон; ксантоны – 1,3,6,7-тетрагидрокси-ксантон; ацилхлороглуцинолы: гиперфорин с небольшими количествами адгиперфорина; эфирные масла; олигомеры; процианидины и другие катехиновые танины; производные кофеиновой кислоты, включая хлорогеновую кислоту.

Оказывает мягкое антидепрессивное, седативное и анксиолитическое действие, а также стимулирующее действие на органы ЖКТ, кровообращение, общее тонизирующее действие.

Полагают, что антидепрессивное действие растения обусловлено способностью его активных веществ ингибировать обратный захват серотонина и других нейротрансмиттеров, а также влиянием на обмен мелатонина.

Благодаря высокому содержанию флавоноидов растение оказывает противовоспалительное действие. Установлено, что гиперфорин ингибирует рост грамположительных бактерий Streptococcus pyogenes и Streptococcus agalactiae. Показана эффективность гиперфорина в отношении пенициллин-резистентных штаммов и метициллин-резистентных штаммов Staphylococcus aureus.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматические и реактивные депрессии, состояние беспокойства, нарушения сна. В качестве дополнительного средства при эндогенных депрессиях (особенно в климактерическом периоде), а также при заболеваниях легких, желудка, кишечника, желчного пузыря.

Наружно: в качестве дополнительного средства при суставных и мышечных болях, а также при кровоизлияниях и опоясывающем герпесе; для дезинфекции ран.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении в рекомендованных дозах по показаниям побочные действия не выявлены. Нельзя исключить появление ощущения наполненности желудка, запора, фотосенсибилизации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к биологически активным компонентам зверобоя, одновременное применение ингибиторов МАО.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применять при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Предполагается, что зверобой в высоких концентрациях может повреждать репродуктивные клетки.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ингибиторами МАО возможно усиление эффектов и развитие гипертонического криза.

При одновременном применении зверобой может значительно влиять на концентрацию в плазме крови любых лекарственных средств, метаболизирующихся при участии ферментов системы цитохрома P450.

При одновременном применении с дигоксином возможно уменьшение эффективности дигоксина, а после прекращения приема препаратов зверобоя – усиление токсичности дигоксина.

При одновременном применении таниновые кислоты, которые присутствуют в зверобое, могут ингибировать абсорбцию железа.

Имеется сообщение о развитии ациклического кровотечения при одновременном применении зверобоя с пероральными контрацептивами, содержащими комбинацию этинилэстрадиола и левоноргестрела.

При одновременном применении зверобой уменьшает концентрацию теофиллина в плазме крови у пациентов, регулярно получающих теофиллин.

При одновременном применении с флуоксетином, пароксетином, сертралином, флувоксамином, циталопрамом возможно усиление эффектов и развитие серотонинового синдрома (повышенное потоотделение, тремор, покраснение, спутанность сознания, ажитация).

При одновременном применении с циклоспорином возможно уменьшение концентрации циклоспорина в плазме крови.

IBANDRONIC ACID (ИБАНДРОНОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор костной резорбции, азотсодержащий бисфосфонат. Оказывает избирательное действие на костную ткань, которое обусловлено высокой аффинностью к гидроксиапатиту, составляющему минеральный матрикс кости. Ибандроновая кислота подавляет костную резорбцию и не оказывает прямого влияния на формирование костной ткани.

Ибандроновая кислота предотвращает костную деструкцию, вызванную прекращением функции половых желез, ретиноидами, опухолями и экстрактами опухолей in vivo. У женщин в постменопаузе снижает повышенную скорость обновления костной ткани до уровня репродуктивного возраста, что приводит к прогрессирующему увеличению костной массы.

Ибандроновая кислота предотвращает развитие новых и снижает рост уже имеющихся костных метастазов. Оказывает дозозависимое ингибирующее действие на опухолевый остеолиз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После перорального приема ибандроновая кислота быстро всасывается в верхних отделах ЖКТ. TC_{max} – 0.5-2 ч (медиана -1ч) после приема натощак, абсолютная биодоступность – 0.6%. Одновременный прием пищи или напитков (кроме чистой воды) снижает биодоступность ибандроновой кислоты на 90%. Употребление пищи или напитков через 30 мин после приема ибандроновой кислоты снижает ее биодоступность на 30%. При приеме ибандроновой кислоты за 60 мин до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается. Концентрация ибандроновой кислоты в плазме увеличивается пропорционально дозе принятого внутрь препарата (в дозе до 100 мг). Биодоступность ибандроновой кислоты снижается до 75% при ее приеме через 2 ч после еды.

Концентрация ибандроновой кислоты в плазме увеличивается пропорционально дозе введенного в/в (в дозе до 6 мг) лекарственного средства.

После попадания в системный кровоток ибандроновая кислота быстро связывается в костной ткани или выводится с мочой. Кажущийся конечный V_d – 90 л, количество активного вещества в костной ткани, как правило, достигает 40-50% от циркулирующей в крови дозы. Связывание с белками плазмы при терапевтических концентрациях – 87%. Данных о том, что ибандроновая кислота метаболизируется (как у людей, так и у животных) нет.

40-50% количества ибанодроновой кислоты, циркулирующей в крови, проникает в костную ткань и накапливается в ней, оставшееся количество выводится в неизмененном виде почками. Величина наблюдаемого кажущегося конечного $T_{1/2}$ варьирует в широких пределах (10-60 ч) и зависит от дозы препарата и чувствительности анализа. Концентрация ибандроновой кислоты в крови снижается быстро и достигает 10% от максимальной через 3 ч после в/в введения.

При в/в введении ибандроновой кислоты с интервалом 4 недели в течение 48 недель у пациентов с метастатическим поражением костей системной кумуляции не отмечено.

Общий клиренс ибандроновой кислоты низкий со средними значениями 84-160 мл/мин. Почечный клиренс (60 мл/мин у здоровых женщин в менопаузе) обуславливает 50-60% общего клиренса и зависит от КК. Разница между общим и почечным клиренсом отражает захват вещества в костной ткани.

ПОКАЗАНИЯ

Постменопаузный остеопороз с целью предупреждения переломов.

Метастатическое поражение костей с целью снижения риска возникновения гиперкальциемии, патологических переломов, уменьшения боли, снижения потребности в проведении лучевой терапии при болевом синдроме и угрозе переломов.

Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют внутрь или в/в.

Доза и схема применения зависят от показаний и клинической ситуации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия (тошнота, боли в животе), метеоризм, диарея, запор, гастрит, гастроэнтерит, при приеме внутрь – эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; нечасто при приеме внутрь – эзофагит, включая изъязвление пищевода или стриктуры, дисфагия, рвота; редко – дуоденит.

Со стороны нервной системы и психики: часто – головная боль, головокружение, бессонница.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – сыпь.

Аллергические реакции: редко – ангионевротический отек, отек лица, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – артралгия, миалгия, боли в конечностях, остеоартрит, боли в спине, костно-мышечная боль; нечасто – боли в костях; редко – атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости (характерно для класса бисфосфонатов); очень редко – остеонекроз челюсти.

Со стороны органа зрения: редко – воспалительные заболевания глаз.

Со стороны организма в целом: часто – гриппоподобный синдром, слабость; нечасто – астения.

Прочие: часто – назофарингит, цистит, инфекции мочевыводящего тракта, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия; нечасто – реакции в месте введения, флебит, тромбофлебит; редко – реакции гиперчувствительности; при в/в введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в сыворотке крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь и в/в введения: гипокальциемия, тяжелые нарушения функции почек (КК<30 мл/мин), поражения пищевода, приводящие к задержке его опорожнения, такие как стриктура или ахалазия (для приема внутрь), беременность, период лактации (грудного вскармливания), детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте.

Для приема внутрь: поражения пищевода, приводящие к задержке его опорожнения, такие как стриктура или ахалазия; неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с повышенной чувствительностью к другим бисфосфонатам.

В период лечения следует контролировать функцию почек, уровни кальция, фосфора и магния в плазме крови. Рекомендуется избегать избыточной гидратации у пациентов с недостаточностью кровообращения.

Следует иметь в виду, что применение бисфосфонатов может вызвать бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой и при повышенной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте.

Не допускать внутриартериального введения.

Продукты, содержащие кальций и другие поливалентные катионы (например, алюминий, магний, железо), в т.ч. молоко и твердая пища, могут нарушать всасывание ибандроновой кислоты (их следует употреблять не ранее чем через 30 мин после перорального приема лекарственного средства).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с аминогликозидами возможно развитие гипокальциемии (т.к. данные активные вещества снижают уровень кальция в сыворотке на длительное время); возможна гипомагниемия.

IDARUBICIN (ИДАРУБИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы антрациклиновых антибиотиков. Механизм действия связан с индуцированием разрывов ДНК и взаимодействием с топоизомеразой II.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения C_{max} в клетках крови, содержащих ядра, и в клетках костного мозга достигается в течение нескольких минут. Метаболизируется как в печени, так и вне ее с образованием основного метаболита идарубицинола, не отличающегося по активности от идарубицина. Концентрации идарубицина и идарубицинола в клетках крови, содержащих ядра, и в клетках костного мозга соответственно в 400 и 200 раз выше, чем в плазме крови. Связывание идарубицина с белками плазмы составляет 97%, идарубицинола – 94%.

$T_{1/2}$ идарубицинола в среднем составляет 22 ч, идарубицинола – в 2 раза больше. Выводится почками – менее 5% и с желчью в виде идарубицинола.

ПОКАЗАНИЯ

Острые миелобластные лейкозы у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия, развитие сердечной недостаточности, аритмии, инфаркт миокарда.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, мукозиты, боли в животе, диарея; редко – энтероколит с перфорацией, нарушение функции печени.

Со стороны мочевыделительной системы: нефропатия, обусловленная повышенным образованием мочевой кислоты.

Дерматологические реакции: алопеция.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения кроветворения, тяжелые заболевания сердца, беременность, повышенная чувствительность к идарубицину, выраженные нарушения функции печени (уровень билирубина выше 85.5 мкмоль/мл).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Идарубицин противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Женщины детородного возраста, получающие терапию идарубицином, должны применять надежные методы контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие идарубицина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуют применение идарубицина у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом, другими острыми инфекционными заболеваниями.

С осторожностью применяют идарубицин у больных с подагрой или нефролитиазом (в т.ч. в анамнезе).

При нарушении функции печени или почек необходима коррекция дозы идарубицина соответственно в зависимости от уровня билирубина или креатинина в плазме крови.

Риск развития кардиотоксического эффекта повышается у пациентов старше 60 лет и у больных с указаниями в анамнезе на заболевания сердечно-сосудистой системы, а также в случае предшествующей терапии антрациклинами в высокой общей дозе.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

В процессе лечения необходимы контроль картины периферической крови, концентрации мочевой кислоты в плазме крови, лабораторных показателей функции печени и почек, регулярное проведение ЭКГ, УЗИ сердца, рентгенографии и определение ударного объема сердца.

В случае экстравазации возможен локальный некроз тканей в месте введения.

На фоне применения идарубицина возможно окрашивание мочи в красный цвет.

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное и мутагенное действие идарубицина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении идарубицина с препаратами, оказывающими миелотоксическое действие, возможно усиление токсических эффектов на кроветворение.

При сочетанном применении с урикозурическими препаратами повышается риск развития нефропатии.

IDEBENONE (ИДЕБЕНОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропное средство, оказывает метаболическое действие. Повышает обменные процессы в головном мозге путем активации синтеза глюкозы и АТФ, улучшает кровоснабжение и оксигенацию тканей мозга, способствует выведению лактатов; повышает интенсивность и скорость нейрофизиологических реакций мозговых структур. Замедляя перекисное окисление липидов, предохраняет мембраны нейронов и митохондрий от повреждений.

С первых дней приема проявляется антиастеническое, психостимулирующее и антидепрессивное действие, ноотропное действие проявляется через 3-4 нед. приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция – быстрая и высокая; T_{max} – 4 ч. Проникает через ГЭБ в значительных количествах и распределяется в тканях мозга. Не кумулирует. Выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Психоорганический синдром на фоне нарушения мозгового кровообращения и возрастных инволюционных изменений головного мозга; цереброастенические расстройства сосудистой, травматической, психогенной (неврастения) этиологии: нарушения памяти и/или внимания, снижение интеллектуальной продуктивности и общей активности, эмоциональная неустойчивость; астенический и астенодепрессивный синдром, умеренно выраженный депрессивный синдром; головокружение, шум в ушах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь – по 30 мг 2-3 раза/сут после еды, последний прием – до 17 ч. Курс лечения – 1.5-2 мес; при необходимости – проводят 2-3 курса в год.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: нарушение засыпания, психическое возбуждение, головная боль.

Прочие: диспепсия, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хроническая почечная недостаточность, повышенная чувствительность к активному веществу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С *осторожностью* применять при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не принимать во время работы водителям транспорта и пациентам, профессия которых требует высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

IFOSFAMIDE (ИФОСФАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство алкилирующего действия, производное оксазафосфоринов. Механизм действия связан с алкилированием нуклеофильных центров, образованием перекрестных сшивок в молекулах ДНК и РНК и блокированием митотического деления клеток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Активное вещество представляет собой пролекарство (неактивная транспортная форма).

После в/в введения метаболизируется в фармакологически активный метаболит 4-гидроксиифосфамид.

Биотрансформация ифосфамида в активный метаболит угнетается у пациентов с нарушениями функции печени.

ПОКАЗАНИЯ

Неоперабельные злокачественные опухоли, чувствительные к ифосфамиду, в т.ч. рак легкого, рак яичников, опухоли яичка, саркома мягких тканей, рак молочной железы, рак шейки матки, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, саркома Юинга.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, стоматит, нарушения функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: ажитация, спутанность сознания, галлюцинации, необычная усталость, головокружение; редко – судорожные припадки, кома, периферическая полиневропатия.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: геморрагический цистит, дизурия, частое мочеиспускание, нефропатия.

Со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея.

Прочие: алопеция, кардиотоксическое действие.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженная миелодепрессия, нарушения функции печени или почек, гипопротеинемия, беременность, повышенная чувствительность к ифосфамиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ифосфамид противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщинам детородного возраста необходимо применять надежные методы контрацепции в течение всего курса лечения и на протяжении 3 мес после его завершения.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие ифосфамида.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуют применять ифосфамид у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом, другими острыми инфекционными заболеваниями.

Перед началом лечения необходима санация очагов хронической инфекции и коррекция возможных нарушений электролитного баланса.

Во время терапии следует регулярно контролировать картину периферической крови, лабораторные показатели функции печени, почек, проводить общий анализ мочи.

На фоне применения ифосфамида возможно повышение концентраций мочевины и креатинина в плазме, увеличение выведения с мочой глюкозы, белка, фосфатов.

Терапию ифосфамидом следует сочетать с приемом месны для предупреждения уротоксических эффектов.

Необходимо учитывать, что ифосфамид увеличивает время заживления ран.

В *экспериментальных исследованиях* установлено мутагенное и канцерогенное действие ифосфамида.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с гипогликемическими препаратами (в т.ч. с производными сульфонилмочевины) возможно усиление гипогликемического действия.

В случае предшествующего или одновременного применения индукторов микросомальных ферментов печени возможно ускорение метаболизма ифосфамида.

При одновременном применении с варфарином возможно повышение риска развития кровотечения; с цисплатином – повышение риска ототоксического и нефротоксического действия.

IMIPENEM (ИМИПЕНЕМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы карбапенемов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет ингибирования клеточной стенки бактерий.

Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), Streptococcus spp., Enterococcus faecalis, Nocardia spp., Listeria spp.; аэробных грамотрицательных бактерий: Citrobacter spp., Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Proteus spp., Providencia spp., Salmonella spp., Serratia spp., Shigella spp., Yersinia spp., Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., Campylobacter spp., Haemophilus influenzae, Neisseria spp.; анаэробных бактерий: Bacteroides spp. Имипенем не активен в отношении Chlamydia trachomatis, Mycoplasma spp., грибов и вирусов.

Устойчив к действию β-лактамаз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения биодоступность составляет 95%. Быстро и широко распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма. Связывание с белками плазмы – 20%. Метаболизируется в почках путем гидролиза бета-лактамного кольца под действием почечной дегидропептидазы.

$T_{1/2}$ – 1 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции органов брюшной полости, нижних отделов дыхательных путей, мочеполовой системы, гинекологические инфекции, септицемия, инфекционный эндокардит, инфекции костей и суставов, кожи и мягких тканей. Профилактика послеоперационных инфекций.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/в взрослым и детям старше 12 лет – по 0.25-1 г каждые 6 ч. Детям старше 3 мес и с массой тела менее 40 кг – по 15 мг/кг массы тела каждые 6 ч.

В/м взрослым и детям старше 12 лет – по 500-750 мг каждые 12 ч.

Максимальные дозы: максимальная суточная доза для взрослых при в/в введении – 4 г, при в/м введении – 1.5 г, для детей с массой тела менее 40 кг при в/в введении – 2 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, лихорадка, крапивница, эозинофилия, анафилактический шок.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса, псевдомембранозный колит, повышение активности трансаминаз печени.

Со стороны ЦНС: судороги, эпилептические припадки.

Реакции, связанные с химиотерапевтическим действием: кандидоз.

Местные реакции: боль, тромбофлебит (при в/в введении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к имипенему.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли имипенем с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями ЦНС, нарушениями функции почек. Данной категории пациентов показана коррекция дозы.

Следует учитывать, что имипенем применяют в комбинации с циластатином, который является ингибитором почечной дегидропептидазы и, блокируя почечный метаболизм имипенема, способствует его накоплению в моче в неизмененном виде. Циластатин не обладает антибактериальной активностью и не действует на бета-лактамазы, также не изменяет эффекты имипенема.

У пациентов, имеющих аллергические реакции на другие бета-лактамные антибиотики, возможно развитие аллергии на имипенем.

Следует учитывать, что при применении имипенема возможно развитие ложноположительной реакции Кумбса.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении комбинации имипинема с циластатином и ганцикловира возможно развитие судорог.

IMIPRAMINE (ИМИПРАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант из группы трициклических соединений. Антидепрессивное действие связывают со стимуляцией адренергических и серотонинергических механизмов в головном мозге за счет угнетения обратного нейронального захвата медиаторов. Ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина в равной степени. Оказывает седативное, антихолинергическое и антигистаминное действие. Обладает анальгезирующей активностью (центрального генеза). Оказывает антидиуретическое действие (при ночном недержании мочи), что связано, по-видимому, с антихолинергической активностью, а также с центральной блокадой захвата серотонина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь имипрамин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность – 29-77%. $T_{1/2}$ в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема внутрь и через 30-60 мин – после в/м введения.

Связывание с белками плазмы составляет 76-95%. Имипрамин быстро распределяется в тканях, легко проникает через ГЭБ. Избирательно накапливается в головном мозге, в почках, в печени.

Интенсивно метаболизируется в печени. Соотношение между дезметилимипрамином – метаболитом, обладающим выраженной антидепрессивной активностью, и имипрамином в плазме крови составляет приблизительно 1.5:15.

В течение 24 ч до 40% дозы имипрамина выделяется с мочой в виде неактивных метаболитов, 1-2% – в неизмененном виде. Около 20% выводится с желчью. $T_{1/2}$ варьирует от 4 до 24 ч (9-20 ч).

ПОКАЗАНИЯ

Депрессии и депрессивные состояния различной этиологии, сопровождающиеся моторной и идеаторной заторможенностью. Ночное недержание мочи у детей. В составе комбинированной терапии у пациентов с хроническими болевыми синдромами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Взрослым при приеме внутрь – по 25-50 мг 3-4 раза/сут; в/м – до 100 мг/сут в разделенных дозах.

Детям при приеме внутрь в возрасте 6-12 лет – 10-30 мг/сут в 2 разделенных дозах; старше 12 лет – 25-50 мг/сут в разделенных дозах, при необходимости и с учетом переносимости дозу можно постепенно увеличивать. Схему лечения устанавливают индивидуально.

При ночном недержании мочи, в зависимости от возраста, – 25-75 мг 1 раз/сут за 1 ч до сна.

Максимальные дозы: при приеме внутрь для взрослых амбулаторно – до 200 мг/сут, в условиях стационара – до 300 мг/сут; для пациентов пожилого возраста – 100 мг/сут; для детей – 100 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: тремор, нервозность, двигательное беспокойство; при применении в высоких дозах возможны нарушения сна, сильный страх, спутанность сознания; редко – шум в ушах, приступы судорог.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, артериальная гипотензия, головокружение вследствие ортостатической гипотензии; при применении в высоких дозах – аритмии.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд, фотосенсибилизация, отечность лица и языка, эозинофилия.

Со стороны обмена веществ: снижение содержания белка в сыворотке крови.

Со стороны печени: редко – холестатическая желтуха.

Со стороны эндокринной системы: редко – увеличение молочных желез, галакторея.

Со стороны системы кроветворения: в единичных случаях – агранулоцитоз.

Эффекты, обусловленные антихолинергическим действием: возможны сухость слизистых оболочек, нарушения аккомодации, боли в глазах, запоры, нарушения мочеиспускания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции кроветворных органов, печени и/или почек, сердечная недостаточность, острый период инфаркта миокарда, закрытоугольная глаукома, атония мочевого пузыря, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, I триместр беременности, лактация, повышенная чувствительность к имипрамину и другим трициклическим антидепрессантам, производным дибензоазепина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан в I триместре беременности, в период лактации.

Не следует применять во II и III триместрах беременности, за исключением случаев крайней необходимости. Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения имипрамина у человека при беременности не проводилось, однако имеются клинические данные о врожденных пороках развития, связанных с применением имипрамина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с пониженным судорожным порогом; при тяжелых заболеваниях печени или почек; в период лечения стероидными гормонами; при феохромоцитоме и нейробластоме из-за риска развития гипертонического криза; при гипертиреоидизме; сахарном диабете (требуется коррекция режима дозирования гипогликемических препаратов).

Не следует применять одновременно с симпатомиметическими средствами, в т.ч. с эпинефрином, эфедрином, изопреналином, норэпинефрином, фенилэфрином, фенилпропаноламином. Имипрамин можно применять не ранее чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО, начиная терапию с минимальной дозы. При одновременном применении имипрамина с алпразоламом или дисульфирамом требуется уменьшение дозы имипрамина.

Трициклические антидепрессанты не следует применять в комбинации с хинидиноподобными антиаритмическими препаратами.

Перед началом лечения необходим контроль АД, в период лечения рекомендуется контроль картины периферической крови, при длительной терапии – контроль функций сердечно-сосудистой системы и печени.

Пациентам с тенденцией к суициду в начальном периоде лечения необходим постоянный врачебный контроль. Использование электрошока на фоне применения имипрамина требует особой осторожности.

В период лечения следует исключить употребление алкоголя.

Для лечения ночного недержания мочи у детей показан имипрамина гидрохлорид (но не памоат). Не рекомендуется для приема внутрь детям в возрасте до 6 лет, в/м – детям до 12 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, на функцию дыхания, усиление гипотензивного действия.

При одновременном применении с ингибиторами МАО значительно повышается риск развития возбуждения, судорог, колебаний АД, гипертермии, комы.

При одновременном применении с антихолинергическими средствами наблюдается аддитивное антихолинергическое действие.

При одновременном применении с препаратами гормонов щитовидной железы усиливаются адренергические эффекты, обусловленные повышением чувствительности адренорецепторов под влиянием препаратов щитовидной железы и угнетением инактивации (транспорт в адренергические аксоны) норэпинефрина под влиянием имипрамина, что может вызвать тахиаритмию и развитие приступов стенокардии.

При одновременном применении с адреномиметиками (эпинефрин, норэпинефрин, мезатон) увеличивается риск возникновения тахикардии, аритмии и артериальной гипертензии в связи с торможением инактивации катехоламинов имипрамином.

При одновременном применении с барбитуратами возможно уменьшение концентрации имипрамина в плазме крови.

При одновременном применении с клонидином антигипертензивный эффект клонидина снижается, что, возможно, обусловлено торможением его связывания с пресинаптическими α-адренорецепторами.

При одновременном применении с пароксетином, сертралином повышается концентрация имипрамина в плазме крови, обусловленная ингибированием изофермента CYP2D6 под влиянием пароксетина или сертралина.

При одновременном применении с ритонавиром существует вероятность повышения концентрации имипрамина в плазме крови; с фенитоином – возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови; с хинидином – возможно повышение концентрации имипрамина в плазме крови, обусловленное уменьшением его выведения из организма. По-видимому, это связано с угнетением метаболизма имипрамина под влиянием хинидина.

При одновременном применении с циметидином замедляется метаболизм имипрамина, повышается его концентрация в плазме крови и развиваются токсические эффекты.

При одновременном применении с эстрогенами возможно нарушение метаболизма имипрамина.

INDACATEROL (ИНДАКАТЕРОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный агонист β_2-адренорецепторов длительного действия (в течение 24 ч) при однократном приеме. Фармакологическое действие агонистов β_2-адренорецепторов, включая индакатерол, связано со стимуляцией внутриклеточной аденилатциклазы, фермента, который катализирует превращение АТФ в циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (циклический АМФ). Повышение содержания циклического АМФ приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов. Индакатерол является практически полным агонистом β_2-адренорецепторов; стимулирующее действие препарата на β_2-адренорецепторы в 24 раза сильнее, чем на β_1-адренорецепторы, и в 20 раз сильнее, чем β_3-адренорецепторы.

Индакатерол обеспечивает стойкое значимое улучшение функции легких (повышение ОФВ$_1$) на протяжении 24 ч.

Индакатерол снижает динамическую и статическую гиперинфляцию (повышение объемов легких в конце спонтанного выдоха) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Отмечается статистически значимое повышение емкости вдоха и ОФВ$_1$, уменьшение одышки, улучшение переносимости физических нагрузок. Также наблюдается достоверное снижение риска обострений ХОБЛ (увеличение времени до следующего обострения), уменьшение потребности в ингаляционных агонистах β_2-адренорецепторов короткого действия и улучшение качества жизни больных.

Характеризуется быстрым началом действия (в течение 5 мин после ингаляции), сопоставимым с эффектом сальбутамола, короткодействующего агониста β_2-адренорецепторов. Максимальное действие индакатерола отмечается через 2-4 ч после ингаляции. У пациентов, получавших индакатерол в течение 1 года, не отмечалось развития тахифилаксии к бронходилатирующему действию. При применении индакатерола не было выявлено зависимости бронходилатирующего действия от времени ингаляции в течение суток (утром или вечером).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократной или повторных ингаляций среднее время достижения C_{max} индакатерола в сыворотке крови составляет около 15 мин. Системная экспозиция индакатерола возрастает при повышении дозы (в диапазоне от 150 мкг до 600 мкг) и имеет дозозависимый характер. После однократной ингаляции абсолютная биодоступность индакатерола – около 43%. Системная экспозиция является результатом всасывания препарата в легких и в кишечнике. Концентрация индакатерола в сыворотке крови повышается при повторном применении препарата. C_{ss} достигается через 12-15 дней применения препарата. При ингаляции препарата 1 раз/сут (в дозах от 75 мкг до 600 мкг) в течение 14 дней коэффициент кумуляции индакатерола, оцененный по экспозиции препарата на 1-й и 14 или 15-й дни (AUC_{0-24}) составляет от 2.9 до 3.8.

После в/в введения объем распределения (V_d) индакатерола составлял 2.361-2.557 л, что указывает на значительное распределение препарата. Связывание с белками сыворотки и плазмы крови человека составляет 94.1-95.3% и 95.1-96.2%, соответственно.

При пероральном приеме меченного радиоактивным изотопом индакатерола неизмененный индакатерол является основным компонентом сыворотки и составляет приблизительно 1/3 от общей AUC_{0-24}, связанной с препаратом. Из метаболитов препарата в сыворотке крови в наибольшей степени определяется гидрокислированное производное индакатерола. Далее преобладают гидроксилированный индакатерол и фенольный О-глюкуронид индакатерола. Позднее выявляются диастереомеры гидроксилированного производного, N-глюкуронид индакатерола и С- и N-дезалкилированные продукты. УДФ-глюкуронозил трансфераза (UGT1A1) является единственным изоферментом, метаболизирующим индакатерол до фенольного О-глюкуронида. Гидроксилирование индакатерола в основном происходит с помощью изофермента CYP3A4. Также установлено, что индакатерол является субстратом для мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина (P-gp), однако обладает низким аффинитетом.

Количество неизмененного индакатерола, экскретируемого с мочой, составляет менее 2% от дозы. Почечный клиренс индакатерола составлял в среднем 0.46-1.20 л/ч. Учитывая, что сывороточный клиренс индакатерола составляет 18.8-23.3 л/ч, очевидно, что выведение препарата через почки незначительное (приблизительно 2-5% системного клиренса).

При пероральном приеме индакатерол выводился в основном через кишечник (90% от дозы): в неизмененном виде (54% от дозы) и в виде гидроксилированных метаболитов (23% от дозы).

Концентрация индакатерола в сыворотке крови снижается ступенчато со средним конечным $T_{1/2}$ в диапазоне от 45.5 до 126 ч. $T_{1/2}$, рассчитанный на основании кумуляции индакатерола после повторного применения, варьировал от 40 до 56 ч, что согласовалось с установленным временем достижения равновесного состояния (12-14 дней).

Возраст, пол и масса тела не оказывают влияния на фармакокинетику индакатерола у пациентов с ХОБЛ. Влияние расовой принадлежности на фармакокинетические параметры индакатерола маловероятно. Опыт применения препарата у лиц негроидной расы ограничен.

Фармакокинетика индакатерола (AUC, C_{max}, степень связывания с белками) существенно не изменялась у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени. Применение препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалось.

Поскольку индакатерол выводится почками в незначительной степени, фармакокинетика препарата у пациентов с нарушениями функции почек не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ

Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с ХОБЛ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая доза составляет 150 мкг 1 раз/сут. Ингаляция в дозе 300 мкг 1 раз/сут может обеспечить дополнительный клинический эффект у некоторых пациентов, например у больных с тяжелой формой ХОБЛ.

Максимальная доза: 300 мкг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекции и инвазии: очень часто – назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей; часто – синусит.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, боль в горле, ринорея, ощущение раздражения в глотке; нечасто – парадоксальный бронхоспазм.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто – сыпь, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – мышечный спазм, боль в костях; нечасто – миалгии.

Со стороны нервной системы: часто – головокружение; нечасто – парестезии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ИБС; нечасто – фибрилляция предсердий, тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость во рту.

Нарушения метаболизма: часто – гипергликемия, впервые выявленный сахарный диабет.

Общие нарушения: часто – периферические отеки, боль в области грудной клетки (некардиогенная); нечасто – дискомфорт в области грудной клетки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность, лактация (грудное вскармливание); повышенная чувствительность к индакатеролу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применять для купирования острого бронхоспазма.

С осторожностью следует применять у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми нарушениями (ИБС, острый инфаркт миокарда, аритмии, артериальная гипертензия), с судорожными расстройствами, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, а также у больных, имеющих в анамнезе неадекватный ответ на действие агонистов β_2-адренорецепторов.

Если имеются признаки, свидетельствующие о развитии аллергической реакции (в частности, затрудненное дыхание или глотание, отек языка, губ и лица, крапивница, кожная сыпь), индакатерол необходимо отменить и подобрать альтернативную терапию.

Как и любая другая ингаляционная терапия, применение индакатерола может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, представляющего угрозу для жизни пациента. В случае возникновения парадоксального бронхоспазма лечение индакатеролом должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия.

Снижение концентрации калия в сыворотке крови обычно бывает преходящим и не требует коррекции. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующей терапией, что, в свою очередь, может повышать вероятность развития аритмий.

При применении индакатерола у пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать содержание глюкозы в крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT, возможно усиление этого эффекта. С осторожностью применять у пациентов, получающих ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты или другие препараты, удлиняющие интервал QT. Удлинение интервала QT повышает риск развития желудочковой тахикардии.

Одновременное применение индакатерола с симпатомиметиками (как отдельно, так и в составе комбинированной терапии) может повышать риск развития нежелательных явлений. Не следует применять одновременно с другими агонистами β_2-адренорецепторов длительного действия или с лекарственными средствами, в состав которых входят агонисты β_2-адренорецепторов длительного действия.

Одновременное применение с производными метилксантина, ГКС или диуретиками, выводящими калий, может усиливать возможную гипокалиемию, вызываемую агонистами β_2-адренорецепторов.

Поскольку блокаторы β_2-адренорецепторов могут ослаблять эффект или препятствовать действию агонистов β_2-адренорецепторов, индекатерол не следует применять одновременно с блокаторами β_2-адренорецепторов (включая глазные капли).

Одновременное применение индакатерола с верапамилом привело к 1.4-2-кратному повышению AUC и 1.5-кратному повышению C_{max}. При применении индакатерола с эритромицином отмечалось повышение AUC в 1.4 – 1.6 раз и C_{max} в 1.2 раза. Комбинированная терапия индакатеролом и кетоконазолом вызвала 2-кратное и 1.4-кратное повышение AUC и C_{max}, соответственно. Данное повышение экспозиции вследствие лекарственного взаимодействия не приводило к изменению профиля безопасности. При одновременном применении индакатерола с ритонавиром (ингибитором изофермента CYP3A4 и Р-гликопротеина), отмечалось увеличение AUC в 1.6-1.8 раз, однако C_{max} оставалось неизменным.

Исследования in vitro показали, что индакатерол имеет незначительный потенциал для взаимодействия с препаратами на уровне метаболизма ферментами или на уровне мембранных переносчиков при системной экспозиции, достигаемой при терапевтических дозах.

INDINAVIR (ИНДИНАВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, ингибитор протеазы. Активен в отношении ВИЧ-1. Ингибирует вирусную протеиназу за счет связывания со специфическими рецепторами, что препятствует образованию вирусных полипротеинов и приводит к формированию неактивных вирусных частиц.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 0.5-1.1 ч. Связывание с белками плазмы составляет 60%. Кумуляция выражена незначительно. Метаболизируется путем окисления и связывания с глюкуроновой кислотой с образованием 7 метаболитов. Менее 20% индинавира выделяется с мочой в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет 1.5-2.2 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Заболевания, вызванные ВИЧ-1 у взрослых пациентов, получавших или не получавших ранее терапию антиретровирусными средствами (в сочетании с антиретровирусными средствами или в качестве монотерапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь взрослым – по 600-800 мг каждые 8 ч. Доза индинавира одинакова как при монотерапии, так и при сочетанном применении с другими антиретровирусными средствами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, изжога, тошнота, рвота, метеоризм, нарушение вкуса, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

Со стороны ЦНС: астения, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, гипестезия, нарушения сна.

Со стороны мочевыделительной системы: нефролитиаз, гематурия, протеинурия.

Дерматологические реакции: зуд, сухость кожи.

Со стороны свертывающей системы крови: гемолитическая анемия.

Прочие: лимфаденопатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к индинавиру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения индинавира сульфатом пациентам показана адекватная водная нагрузка для того, чтобы избежать развития нефролитиаза. При недостаточности функции печени показано снижение дозы индинавира.

При возникновении бессимптомной гипербилирубинемии не требуется снижения дозы индинавира, при этом значения билирубина постепенно снижаются до нормальных.

Безопасность и эффективность применения индинавира у детей не установлена.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении индинавира с рифабутином концентрация последнего в плазме крови увеличивается.

При одновременном применении с кетоконазолом концентрация индинавира в плазме крови увеличивается.

Индинавира сульфат не применяют одновременно с терфенадином, астемизолом, цизапридом, мидазоламом и тиазоламом, т.к. совместное применение с ингибиторами CYP3A4 может привести к подавлению метаболизма этих препаратов и возникновению нарушений сердечного ритма.

Поскольку рифампицин является сильным индуктором изофермента CYP3A4 возможно значительное уменьшение концентрации индинавира в плазме крови (комбинация индинавира и рифампицина не рекомендуется).

INDOMETACIN (ИНДОМЕТАЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, производное индолуксусной кислоты. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Механизм действия связан с ингибированием фермента ЦОГ, что приводит к угнетению синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты.

Подавляет агрегацию тромбоцитов.

При введении внутрь и парентерально способствует ослаблению болевого синдрома, особенно болей в суставах в покое и при движении, уменьшению утренней скованности и припухлости суставов, увеличению объема движений. Противовоспалительный эффект развивается к концу первой недели лечения.

При местном применении устраняет боль, уменьшает отек и эритему.

При наружном применении, кроме того, способствует уменьшению утренней скованности, увеличению объема движений.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь индометацин быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 2 ч. Метаболизируется в печени. Подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Индометацин определяется в плазме крови в виде неизмененного вещества и несвязанных метаболитов – дезметильного, дезбензоильного, дезметил-дезбензоильного.

$T_{1/2}$ составляет около 4.5 ч. Выводится с мочой – 60% в виде неизмененного вещества и метаболитов, и с калом – 33% главным образом в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Для системного применения: суставной синдром (в т.ч. ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, подагра), боли в позвоночнике, невралгии, миалгии, травматическое воспаление мягких тканей и суставов, ревматизм, диффузные болезни соединительной ткани, дисменорея. Как вспомогательное средство при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, аднексите, простатите, цистите.

Для местного применения: профилактика воспалительного процесса при хирургических вмешательствах по поводу катаракты и на переднем сегменте глаза, ингибирование миоза во время операции.

Для наружного применения: суставной синдром (в т.ч. ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, подагра), боли в позвоночнике, невралгии, миалгии, травматическое воспаление мягких тканей и суставов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально с учетом тяжести течения заболевания. Для взрослых при приеме внутрь начальная доза – по 25 мг 2-3 раза/сут. При недостаточной выраженности клинического эффекта дозу увеличивают до 50 мг 3 раза/сут. Лекарственные формы пролонгированного действия применяют 1-2 раза/сут. Максимальная суточная доза: 200 мг.

При достижении эффекта лечение продолжают в течение 4 недель в той же или уменьшенной дозе. При длительном применении суточная доза не должна превышать 75 мг. Принимают после еды.

Для лечения острых состояний или купирования обострения хронического процесса вводят в/м по 60 мг 1-2 раза/сут. Продолжительность в/м введения – 7-14 дней. Затем индометацин применяют внутрь или ректально по 50-100 мг 2 раза/сут, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 200 мг. Для поддерживающего лечения применяют ректально по 50-100 мг 1 раз/сут на ночь.

Для местного применения в офтальмологии доза частота и длительность применения определяются индивидуально.

Наружно применяют 2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, анорексия, рвота, боли и неприятные ощущения в животе, запор или диарея, эрозивно-язвенные поражения, кровотечения и перфорации ЖКТ; редко – стриктуры кишечника, стоматит, гастрит, метеоризм, кровотечение из сигмовидной кишки или из дивертикула, желтуха, гепатит.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, депрессия, чувство усталости; редко – тревога, обморок, сонливость, судороги, периферическая невропатия, мышечная слабость, непроизвольные мышечные движения, нарушения сна, психические расстройства (деперсонализация, психотические эпизоды), парестезии, дизартрия, паркинсонизм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки, повышение АД, тахикардия, боли в грудной клетке, аритмия, пальпитация, артериальная гипотензия, застойная сердечная недостаточность, гематурия.

Аллергические реакции: редко – зуд, крапивница, ангиит, узловатая эритема, кожная сыпь, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, выпадение волос, острый респираторный дистресс, резкое падение АД, анафилактические реакции, ангионевротический отек, диспноэ, бронхиальная астма, отек легких.

Со стороны системы кроветворения: редко – лейкопения, петехии или экхимозы, пурпура, апластическая и гемолитическая анемия, тромбоцитопения, синдром ДВС.

Со стороны органов чувств: редко – нарушение четкости зрительного восприятия, диплопия, орбитальные и периорбитальные боли, тиннит, нарушения слуха, глухота.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – протеинурия, нефротический синдром, интерстициальный нефрит, нарушения функции почек почечная недостаточность.

Со стороны обмена веществ: редко – гипергликемия, глюкозурия, гиперкалиемия.

Прочие: редко – вагинальное кровотечение, приливы, повышенное потоотделение, носовое кровотечение, увеличение и напряженность молочных желез, гинекомастия.

Местные реакции: в месте в/м введения в отдельных случаях – образование инфильтрата, абсцесса; при ректальном применении возможны раздражение слизистой оболочки прямой кишки, тенезмы, обострение хронического колита.

При наружном применении: зуд, покраснение, сыпь в месте аппликации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к индометацину, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, "аспириновая триада", нарушения кроветворения, выраженные нарушения функции печени и/или почек, тяжелые формы хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, панкреатита, III триместр беременности, детский возраст до 14 лет; для ректального применения: проктит, недавнее кровотечение из прямой кишки.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Индометацин противопоказан в III триместре беременности. В I и II триместрах беременности, а также в период лактации (грудного вскармливания) применение не рекомендуется.

Индометацин в небольших количествах выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов пожилого возраста, а также при заболеваниях печени, почек, ЖКТ в анамнезе, при диспептических симптомах в момент применения, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сразу после серьезных хирургических вмешательств, при паркинсонизме, эпилепсии.

При указаниях в анамнезе на аллергические реакции к НПВС применяют только в неотложных случаях.

В период лечения необходим систематический контроль за функцией печени и почек, картиной периферической крови.

Не рекомендуется одновременное применение с ацетилсалициловой кислотой и другими НПВС.

Не следует применять индометацин одновременно с дифлунизалом.

При одновременном применении индометацина с препаратами лития следует иметь в виду возможность появления симптомов токсического действия лития.

При местном применении не следует наносить на раневую поверхность кожи, а также избегать попадания в глаза или на слизистые оболочки.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышенной скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении индометацин может уменьшать эффекты салуретиков, бета-адреноблокаторов; усиливать эффекты непрямых антикоагулянтов.

При одновременном применении индометацина и дифлунизала существует опасность возникновения сильного кровотечения из ЖКТ.

При одновременном применении с пробенецидом возможно повышение концентрации индометацина в плазме крови.

Индометацин может уменьшать канальцевую секрецию метотрексата, что приводит к повышению его токсичности.

При одновременном применении с НПВС повышается токсичность циклоспорина.

Индометацин в дозе по 50 мг 3 раза/сут повышает концентрацию лития в плазме крови и уменьшает клиренс лития из организма у пациентов с психическими заболеваниями.

При одновременном применении индометацина с дигоксином возможно повышение концентрации дигоксина в плазме крови и увеличение периода полувыведения дигоксина.

INOSINE (ИНОЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нуклеозид пурина, предшественник АТФ. Улучшает метаболизм миокарда, оказывает антигипоксическое и антиаритмическое действие. Повышает энергетический баланс миокарда. Оказывает защитное действие на почки в условиях ишемии в ходе операции.

Участвует в обмене глюкозы, повышает активность ряда ферментов цикла Кребса. Стимулирует синтез нуклеотидов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Инозин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Метаболизируется в печени с образованием глюкуроновой кислоты и последующим ее окислением. В незначительном количестве выделяется почками.

ПОКАЗАНИЯ

ИБС, миокардиодистрофия, состояние после инфаркта миокарда, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения ритма сердца, особенно при гликозидной интоксикации, миокардит, дистрофические изменения миокарда после тяжелых физических нагрузок и перенесенных инфекционных заболеваний или вследствие эндокринных нарушений; гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени, в т.ч. вызванные алкоголем или лекарственными средствами; профилактика лейкопении при радиоактивном облучении; операции на изолированной почке (как средство фармакологической защиты при временном отсутствии кровообращения в оперируемом органе).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь начальная суточная доза составляет 600-800 мг, затем дозу постепенно увеличивают до 2.4 г/сут в 3-4 приема.

При в/в (струйно или капельно) введении начальная доза составляет 200 мг 1 раз/сут, затем дозу увеличивают до 400 мг 1-2 раза/сут.

Продолжительность курсового лечения устанавливается индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: зуд, гиперемия кожи.

Редко: повышение концентрации мочевой кислоты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Подагра, гиперурикемия, повышенная чувствительность к инозину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью назначают инозин при нарушениях функции почек. При появлении зуда и гиперемии кожи инозин следует отменить.

INSULIN LISPRO (ИНСУЛИН ЛИЗПРО)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аналог инсулина человеческого, отличается от него обратной последовательностью пролинового и лизинового аминокислотных остатков в положениях 28 и 29 В-цепи инсулина. По сравнению с препаратами инсулина короткого действия для инсулина лизпро характерно более быстрое начало и окончание эффекта, что обусловлено повышенной абсорбцией из подкожного депо за счет сохранения в растворе мономерной структуры молекул инсулина лизпро. Начало действия – через 15 мин после п/к введения, максимальное действие – между 0.5 ч и 2.5 ч; продолжительность действия – 3-4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый), в т.ч. при непереносимости других препаратов инсулина, при постпрандиальной гипергликемии, не поддающейся коррекции другими препаратами инсулина, острой подкожной инсулинорезистентности (ускоренная локальная деградация инсулина).

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый): при резистентности к пероральным гипогликемическим средствам, а также при нарушении абсорбции других препаратов инсулина, некорригируемой постпрандиальной гипергликемии, при операциях, интеркуррентных заболеваниях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Инсулин лизпро вводят п/к, в/м и в/в за 5-15 мин до еды. Разовая доза составляет 40 ЕД, превышение допускается лишь в исключительных случаях. При монотерапии инсулин лизпро вводят 4-6 раз/сут, в комбинации с пролонгированными препаратами инсулина – 3 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: гипогликемия (бледность, усиление потоотделения, сердцебиение, тремор, нарушения сна, неврологические нарушения), гипогликемическая прекома и кома, преходящие нарушения рефракции (более вероятны у больных, ранее не получавших инсулин).

Редко: аллергические реакции, липодистрофия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипогликемия, повышенная чувствительность к препаратам инсулина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности потребность в инсулине обычно снижается в I триместре и возрастает во II и III триместрах. Во время родов и непосредственно после них потребность в инсулине может резко уменьшиться.

Неизвестно, выводится ли инсулин лизпро в значительных количествах с грудным молоком. У больных сахарным диабетом в период грудного вскармливания может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или диеты.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует строго соблюдать способ введения, предназначенный для используемой лекарственной формы инсулина лизпро. При переводе больных с быстродействующих препаратов инсулина животного происхождения на инсулин лизпро может потребоваться коррекция дозы. Перевод пациентов, получающих инсулин в суточной дозе, превышающей 100 ЕД, с одного вида инсулина на другой рекомендуется проводить в стационаре.

Потребность в инсулине может увеличиваться во время инфекционного заболевания, при эмоциональном напряжении, при увеличении количества углеводов в пище, во время дополнительного приема препаратов с гипергликемической активностью (тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, пероральные контрацептивы, тиазидные диуретики).

Потребность в инсулине может снизиться при почечной и/или печеночной недостаточности, при уменьшении количества углеводов в еде, при усиленной физической нагрузке, во время дополнительного приема препаратов с гипогликемической активностью (ингибиторы МАО, неселективные бета-адреноблокаторы, сульфаниламиды).

Коррекция гипогликемии в относительно острой форме может быть проведена с помощью в/м и/или п/к введения глюкагона или в/в введения глюкозы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Гипогликемический эффект инсулина лизпро усиливают ингибиторы МАО, неселективные бета-адреноблокаторы, сульфаниламиды, акарбоза, этанол и этанолсодержащие препараты.

Гипогликемический эффект инсулина лизпро снижают ГКС, тиреоидные гормоны, пероральные контрацептивы, тиазидные диуретики, диазоксид, трициклические антидепрессанты.

Бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин могут маскировать проявления симптомов гипогликемии.

INTERFERON ALFA-2b (ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Интерферон. Представляет собой высокоочищенный рекомбинантный протеин с молекулярной массой 19 300 дальтон. Получен из клона Escherichia coli путем гибридизации плазмид бактерий с геном человеческих лейкоцитов, кодирующим синтез интерферона. В отличие от интерферона альфа-2а имеет аргинин в положении 23.

Оказывает противовирусное действие, которое обусловлено взаимодействием со специфическими мембранными рецепторами и индукцией синтеза РНК и, в конечном счете, белков. Последние, в свою очередь, препятствуют нормальной репродукции вируса или его высвобождению.

Обладает иммуномодулирующей активностью, которая связана с активацией фагоцитоза, стимуляцией образования антител и лимфокинов.

Оказывает антипролиферативное действие на опухолевые клетки.

ПОКАЗАНИЯ

Острый гепатит В, хронический гепатит В, хронический гепатит С.

Волосатоклеточный лейкоз, хронический миелолейкоз, почечно-клеточная карцинома, саркома Капоши на фоне СПИД, кожная Т-клеточная лимфома (грибовидный микоз и синдром Сезари), злокачественная меланома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в или п/к. Дозу и схему лечения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гриппоподобные симптомы: часто – лихорадка, озноб, боли в костях, суставах, глазах, миалгия, головная боль, повышенное потоотделение, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: возможно уменьшение аппетита, тошнота, рвота, диарея, запор, нарушение вкусовых ощущений, сухость во рту, уменьшение массы тела, слабо выраженные боли в животе, небольшие изменения показателей функции печени (обычно нормализуются после окончания лечения).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – головокружение, ухудшение умственной деятельности, нарушение сна, нарушения памяти, беспокойство, нервозность, агрессивность, эйфория, депрессия (после длительного лечения), парестезии, невропатия, тремор; в отдельных случаях – склонность к самоубийству, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны – тахикардия (при лихорадке), артериальная гипотензия или гипертензия, аритмия; в отдельных случаях – нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, ИБС, инфаркт миокарда.

Со стороны дыхательной системы: редко – боли в груди, кашель, небольшая одышка; в отдельных случаях – пневмония, отек легкого.

Со стороны системы кроветворения: возможна незначительная лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения.

Дерматологические реакции: возможны зуд, обратимая алопеция.

Прочие: редко – мышечная скованность; в единичных случаях – антитела к природным или рекомбинантным интерферонам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, декомпенсированный цирроз печени, тяжелая депрессия, психоз, алкогольная или наркотическая зависимость, повышенная чувствительность к интерферону альфа-2b.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли интерферон альфа-2b с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Женщинам детородного возраста в период лечения следует использовать надежные средства контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функций почек, печени, костномозгового кроветворения, при склонности к суицидальным попыткам.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы возможна аритмия. Если аритмия не уменьшается или усиливается, дозу следует уменьшить в 2 раза, либо прекратить лечение.

В период лечения необходим контроль неврологического и психического статуса.

При выраженном угнетении костномозгового кроветворения необходимо регулярное исследование состава периферической крови.

Интерферон альфа-2b оказывает стимулирующее действие на иммунную систему, поэтому следует с осторожностью применять у пациентов, склонных к аутоиммунным заболеваниям, из-за повышения риска аутоиммунных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Интерферон альфа-2b ингибирует метаболизм теофиллина и снижает его клиренс.

INTERFERON BETA-1b (ИНТЕРФЕРОН БЕТА-1b)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Интерферон. Представляет собой негликолизированную форму человеческого интерферона бета, в позиции 17 имеет серин. Ингибирует репликацию вирусов, снижает образование гамма-интерферона и активизирует функцию Т-супрессоров, тем самым, ослабляя действие антител против основных компонентов миелина.

ПОКАЗАНИЯ

Рассеянный склероз ремиттирующего течения с целью уменьшения частоты и тяжести обострений заболевания.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

П/к в дозе 8 млн.ЕД через день. Лечение длительное.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны гриппоподобный синдром, депрессия, умеренная лейкопения; местные – болезненность, гиперемия, редко – истончение подкожно-жировой клетчатки, некрозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация, повышенная чувствительность к интерферонам и альбумину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови, уровень кальция и активность печеночных ферментов в плазме крови.

INTERFERON GAMMA (ИНТЕРФЕРОН ГАММА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Интерферон гамма представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 20-25 кДа и известен как иммунный интерферон. Получен из стимулированных Т-лимфоцитов человека. В настоящее время для получения интерферона гамма все шире применяется методика рекомбинантной ДНК с использованием бактериальных клеток. Известно два типа интерферона гамма – гамма 1а и гамма 2а, различающихся последовательностью аминокислот в своей цепочке в 1 и 139 положении. Обладает ярко выраженной иммуномодулирующей активностью, так как усиливает экспрессию антигенов большого комплекса гистосовместимости I и II класса; активирует макрофаги, усиливает активность натуральных киллеров; снижает экспрессию субпопуляции В-клеток, моноцитов и эозинофилов, индуцированных ИЛ-4; а также уменьшает продукцию IgE; стимулирует рост и дифференцировку В-клеток.

ПОКАЗАНИЯ

Псориаз; в качестве поддерживающей терапии при кожном и висцеральном лейшманиозе; микобактериальная инфекция у ВИЧ-негативных пациентов при неэффективности консервативной терапии; лепра; в качестве альтернативной терапии при ревматоидном артрите. Экзема и атопический дерматит, особенно при высоком уровне IgE. В качестве дополнительного средства к антибиотикотерапии лимфогранулематоза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний и переносимости терапии. Вводят в/м, п/к и в/в.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Часто: гриппоподобный синдром.

Возможно: выраженная лихорадка, озноб, миалгии, утомляемость, слабость, сонливость, похудание, тошнота, нейтропения и тромбоцитопения, повышение активности трансаминаз, алопеция, кожный зуд, полиморфная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При резко выраженных местных и общих реакциях лечение следует прекратить, в случае тяжелых побочных эффектов для их купирования следует применять кортикостероиды.

IOPROMIDE (ЙОПРОМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рентгеноконтрастное диагностическое неионное мономерное средство. Йопромид содержит приблизительно 48.1% йода. Обладает низкой осмоляльностью. За счет наличия стабильно связанного йода поглощает рентгеновские лучи и обеспечивает высокую степень непрозрачности объектов исследования.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После внутрисосудистого введения йопромид очень быстро распределяется в межклеточном пространстве. $T_{1/2}$ в фазе распределения составляет 3 мин, в фазе элиминации – 2 ч независимо от дозы. При применении йопромида в дозах, рекомендуемых для диагностических целей, он выводится из организма исключительно путем гломерулярной фильтрации. Скорость почечной экскреции равна примерно 18% дозы в течение 30 мин, примерно 60% – в течение 3 ч и примерно 92% – в течение 24 ч. Метаболитов йопромида у человека не обнаружено.

ПОКАЗАНИЯ

Для усиления контрастности изображения при компьютерной томографии, цифровой субтракционной ангиографии, внутривенной урографии, флебографии конечностей, миелографии.

Для усиления контрастности изображения при визуализации полостей тела при артрографии, гистеросальпингографии, фистулографии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозы йопромида при проведении ангиографических исследований зависят от возраста и массы тела пациента, минутного объема сердца, диагностической задачи, вида технического оборудования, а также вида и объема кровеносных сосудов исследуемой области.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: изменение уровня АД.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.

Аллергические реакции: зуд, крапивница, чиханье, слезотечение, затруднение дыхания, покраснение кожи.

Прочие: озноб, повышенное потоотделение.

Местные реакции: чувство жара и болевые ощущения в месте внутрисосудистого введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженный тиреотоксикоз.

Проведение гистеросальпингографии при наличии острых воспалительных заболеваний органов малого таза, при беременности.

Проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии при остром панкреатите.

Повышенная чувствительность к йопромиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности противопоказано проведение гистеросальпингографии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при недостаточности кровообращения с явлениями декомпенсации, выраженных нарушениях функции печени и почек, эмфиземе легких, тяжелом общем состоянии, выраженном атеросклерозе сосудов головного мозга и спазмах церебральных сосудов, у пациентов с сахарным диабетом, при узловом зобе, плазмоцитоме.

Пациентам с феохромоцитомой, в связи с опасностью развития сосудистого криза, рекомендуется предварительное введение альфа-адреноблокаторов.

У пациентов с повышенным риском развития аллергических реакций перед исследованием проводят подготовку, включающую введение кортикостероидов и/или антигистаминных препаратов.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства могут искажать результаты исследования функции щитовидной железы, поэтому в течение 2-6 недель после применения йопромида при радиоизотопной диагностике заболеваний щитовидной железы наблюдаются ложные результаты.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинические данные по лекарственному взаимодействию йопромида ограничены.

IRINOTECAN (ИРИНОТЕКАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Механизм действия связан с ингибированием клеточного фермента топоизомеразы I, участвующего в синтезе ДНК. Обладает иммунодепрессивной активностью. Ингибирует ацетилхолинэстеразу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При в/в инфузии иринотекан метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38. Метаболизм происходит главным образом в печени. Средняя величина выведения иринотекана с мочой за 24 ч составляет 19.9%, а метаболита SN-38 – 0.25%.

Кинетический профиль иринотекана не зависит от дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Местно-распространенный или метастатический колоректальный рак (как средство терапии второй линии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: нейтропения (обратимая), анемия, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота; возможны – боли в животе, стоматит, запоры.

Острый холинергический синдром: ранняя диарея, боли в животе, конъюнктивит, ринит, артериальная гипотензия, вазодилатация, потливость, ознобы, общее недомогание, головокружение, нарушение зрения, повышенное слезо- и слюноотделение (во время или в первые 24 ч после введения).

Дерматологические реакции: возможна обратимая алопеция.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь.

Прочие: возможны одышка, непроизвольные сокращения мышц, судороги, парестезии, астения, лихорадка (при отсутствии инфекции и тяжелой нейтропении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хронические воспалительные заболевания кишечника, обструктивные состояния кишечника, повышение уровня билирубина в крови более чем в 1.5 раза выше ВГН, тяжелая миелодепрессия, беременность, лактация; тяжелые реакции повышенной чувствительности к иринотекану в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Пациентам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции в период лечения и в течение 3 мес после его окончания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов, получавших ранее лучевую терапию на область брюшной полости или таза, при отмечавшемся ранее гиперлейкоцитозе, а также при индексе Карновского (отражающем общее состояние) менее 50%.

При развитии на фоне лечения нейтропении, тошноты, рвоты, диареи требуется коррекция режима дозирования. Не применяют до восстановления количества нейтрофилов в периферической крови (>1500/мкл).

При развитии первого эпизода диареи необходимо немедленно принять меры для ее коррекции. Длительность нейтропении чаще составляет 8 дней, полное восстановление нейтрофилов наблюдается к 22 дню. Острый холинергический синдром наблюдается приблизительно у 83% пациентов, возникает во время введения или через 24 ч после введения.

Пациентам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции в период лечения и в течение 3 мес после его окончания.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения, особенно в течение 24 ч после введения иринотекана, не рекомендуется заниматься потенциально опасными видами деятельности, связанными с необходимостью концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинические исследования лекарственного взаимодействия иринотекана не проводились.

Благодаря антихолинэстеразной активности иринотекана возможно увеличение продолжительности нервно-мышечной блокады, вызванной суксаметония хлоридом; антагонистическое взаимодействие в отношении нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами.

ISOFLURANE (ИЗОФЛУРАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Галогенсодержащее средство для ингаляционного наркоза. Вызывает быстрое наступление общей анестезии, ослабление глоточных и гортанных рефлексов, умеренную миорелаксацию.

При увеличении глубины общей анестезии пропорционально снижается АД, сердечный ритм не изменяется, ослабляется самостоятельное дыхание. Снижение АД происходит в стадии индукции, но нормализуется при хирургической фазе, дальнейшее углубление анестезии приводит к значительной артериальной гипотензии.

Во время ИВЛ при нормальном pCO_2 минутный объем сердца остается постоянным, независимо от глубины общей анестезии, и поддерживается в основном за счет увеличения ЧСС.

При спонтанной вентиляции легких, приводящей к гиперкапнии, при которой увеличивается ЧСС, минутный объем сердца может превышать исходный уровень.

При поверхностном наркозе мозговой кровоток не изменяется, но имеет тенденцию к росту при глубокой анестезии, что может приводить к транзиторному повышению давления спинномозговой жидкости (СМЖ). Повышение давления СМЖ может быть предотвращено или уменьшено за счет гипервентиляции до или во время анестезии.

Незначительное раздражающее действие изофлурана может ограничивать скорость индукции.

Изменения в ЭЭГ и судорожная активность крайне редки при применении изофлурана.

Изофлуран значительно меньше повышает чувствительность миокарда к действию адреналина, чем энфлуран.

При нормальном уровне общей анестезии миорелаксация может быть адекватной для некоторых хирургических процедур, но для ее усиления требуются значительно меньшие дозы миорелаксантов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В организме метаболизируется незначительная часть изофлурана. В послеоперационном периоде только 17% изофлурана можно обнаружить в виде метаболитов в моче. C_{max} неорганического фторида в сыворотке крови в среднем значительно меньше уровня 5 ммоль/л и определяется в течение 4 ч после наркоза, возвращаясь к норме в течение последующих 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Для ингаляционного наркоза в комбинации с кислородом или со смесью кислород+закись азота.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от возраста и клинической ситуации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны нарушения сердечного ритма, артериальная гипотензия.

Со стороны лабораторных показателей: рост количества лейкоцитов, даже при отсутствии хирургического стресса.

Со стороны системы дыхания: возможно угнетение дыхания.

В период пробуждения: редко – тремор, тошнота, рвота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Злокачественная гипертермия в анамнезе, повышенная чувствительность к изофлурану.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при внутричерепной гипертензии (может потребоваться проведение гипервентиляции).

При введении изофлурана уровень общей анестезии может быстро и легко изменяться, поэтому рекомендуется использовать только тщательно откалиброванные испарители или проводить мониторинг, позволяющий оценить вдыхаемую концентрацию. Степень артериальной гипотензии и угнетение дыхания могут являться индикацией глубины общей анестезии. При увеличении глубины общей анестезии происходит угнетение спонтанного дыхания.

При применении изофлурана рекомендуется постоянный мониторинг уровня АД и показателей внешнего дыхания.

Для коррекции артериальной гипотензии и угнетения дыхания вследствие углубления уровня общей анестезии могут потребоваться поддерживающие меры.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Изофлуран заметно потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов.

Неостигмин устраняет действие миорелаксантов, но не влияет на миорелаксацию, вызванную самим изофлураном.

ISONIAZID (ИЗОНИАЗИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противотуберкулезное средство I ряда. Оказывает бактерицидное действие. Изониазид активен в отношении вне- и внутриклеточных Mycobacterium tuberculosis, прежде всего в отношении активно делящихся. Точный механизм его действия неизвестен. Предполагается, что он связан с подавлением синтеза миколиевых кислот, входящих в состав клеточной стенки микобактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. При приеме с пищей всасывание и биодоступность снижаются. Широко распределяется во всех тканях и жидкостях организма. Связывание с белками плазмы очень низкое (0-10%). Метаболизируется в печени. Выводится с мочой, небольшое количество – с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение всех форм активного туберкулеза, в т.ч. туберкулезного менингита (в составе комбинированной терапии). Профилактика туберкулеза у лиц, находящихся в близком контакте с больными туберкулезом; у лиц с положительной кожной реакцией (более 5 мм) на туберкулин и рентгенологическими данными, указывающими на непрогрессирующий туберкулез; у детей младше 4 лет с положительной реакцией на туберкулин (более 10 мм) и повышенным риском диссеминации.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от характера и формы заболевания.

Внутрь взрослым и подросткам – по 300 мг 1 раз/сут или по 15 мг/кг/сут 2-3 раза в неделю (как определено схемой терапии), детям – 10-20 мг/кг 1 раз/сут или по 20-40 мг/кг 2-3 раза в неделю (как определено схемой терапии).

В/м взрослым и подросткам вводят по 5 мг/кг 1 раз/сут или по 15 мг/кг 2-3 раза/неделю, детям – по 10-20 мг/кг 1 раз/сут или по 20-40 мг/кг 2-3 раза в неделю.

Длительность лечения устанавливается индивидуально.

Внутрикавернозно вводят в суточной дозе 10-15 мг/кг. При ингаляциях – 5-10 мг/кг/сут в 1-2 приема.

Максимальная суточная доза для взрослых при приеме внутрь и в/в введении составляет 300 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение; редко – психоз, эйфория, нарушения сна, периферический неврит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, лекарственный гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боли в области сердца.

Со стороны эндокринной системы: очень редко – гинекомастия у мужчин, меноррагии у женщин.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия, судорожные припадки и полиомиелит в анамнезе, нарушение функции печени и/или почек, атеросклероз.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение изониазида при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Изониазид проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять изониазид в дозе более 10 мг/кг при тяжелых формах сердечно-легочной недостаточности и/или артериальной гипертензии, ИБС, распространенном атеросклерозе, заболеваниях нервной системы, бронхиальной астме, псориазе, экземе в фазе обострения, микседеме.

Во избежание быстрого развития устойчивости Mycobacterium tuberculosis изониазид применяют в комбинации с другими противотуберкулезными средствами.

После инъекции пациенту необходимо соблюдать постельный режим в течение 1-1.5 ч.

Для уменьшения побочных эффектов одновременно с изониазидом назначают пиридоксин (внутрь или в/м), или глутаминовую кислоту (внутрь), или тиамин (в/м).

Следует учитывать, что изониазид метаболизируется в печени путем ацетилирования до неактивных метаболитов. Степень ацетилирования детерминирована генетическими факторами. В связи с неодинаковой степенью метаболизма перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации по содержанию активного вещества в крови и моче. У пациентов, у которых наблюдается быстрая инактивация, изониазид применяют в более высоких дозах.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с рифампицином возрастает риск развития гепатотоксического действия (особенно у пациентов с нарушениями функции печени).

При одновременном применении с парацетамолом увеличивается риск развития гепатотоксического действия, т.к. изониазид индуцирует цитохром P450, что приводит к увеличению содержания токсических метаболитов парацетамола.

При одновременном применении изониазида с карбамазепином или фенитоином метаболизм последних подавляется, что приводит к повышению их концентраций в плазме крови и усилению токсического действия.

ISOPRENALINE (ИЗОПРЕНАЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бета-адреномиметик. Оказывает выраженное бронхолитическое действие. Активирует аденилатциклазу, что приводит к накоплению в клетках цАМФ, влияющей на систему протеинкиназы, лишающую миозин способности соединяться с актином, что препятствует сокращению гладкой мускулатуры и способствует расслаблению бронхов.

В терапевтических дозах оказывает выраженное неселективное стимулирующее действие на β-адренорецепторы. Вызывает учащение и усиление сокращений сердца, увеличивает сердечный выброс. Вместе с тем уменьшает ОПСС, снижает АД, уменьшает наполнение желудочков сердца. Повышает потребность миокарда в кислороде.

Уменьшает почечный кровоток, несколько расширяет сосуды брюшной полости, кожи, слизистых оболочек, тормозит сокращения матки.

Блокирует выделение тучными клетками химических факторов (гистамина и лейкотриенов), способствующих развитию бронхоспазма и воспаления.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При сублингвальном применении всасывается быстро и полностью. Метаболизируется с участием КОМТ и фенолсульфотрансферазы. Выраженный пресистемный метаболизм резко снижает биодоступность в условиях перорального введения. $T_{1/2}$ составляет 2 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Приступы бронхиальной астмы (купирование и профилактика), хронический бронхит с бронхообструктивным синдромом, пневмосклероз. AV-блокада II и III степени.

Приступ Морганьи-Адамса-Стокса (профилактика).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

По 2.5-5 мг под язык до полного рассасывания 3-4 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, сухость во рту.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: тремор рук.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый инфаркт миокарда, стенокардия, аритмии, коронарокардиосклероз, системный атеросклероз, повышенная чувствительность к изопреналину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение в I триместре и в конце III триместра беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у больных с тиреотоксикозом.

При длительном лечении возможно развитие резистентности с уменьшением бронхорасширяющего эффекта.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с амиодароном уменьшается антиаритмический эффект амиодарона и уменьшается продолжительность периода рефрактерности дополнительного пути проведения у больных с WPW синдромом.

При одновременном применении с амитриптилином существует риск кардиотоксического действия.

При одновременном применении с теофиллином возможно значительное уменьшение концентрации теофиллина в плазме крови.

ISOSORBIDE MONONITRATE (ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический вазодилататор с преимущественным влиянием на венозные сосуды, антиангинальное средство. Вызывает уменьшение потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения преднагрузки (расширение периферических вен и уменьшение притока крови к правому предсердию) и постнагрузки (уменьшение ОПСС), а также оказывает непосредственное коронарорасширяющее действие. Способствует перераспределению коронарного кровотока в области с пониженным кровоснабжением. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных с ИБС, стенокардией. При сердечной недостаточности способствует разгрузке миокарда за счет уменьшения преднагрузки. Снижает давление в малом круге кровообращения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь изосорбид-5-мононитрат быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 90-100%. Концентрация в плазме прямо пропорциональна дозе.

Изосорбид-5-мононитрат почти полностью биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 2% – в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет 4-5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика приступов стенокардии. Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии), некоторые формы легочной гипертензии и легочного сердца (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Разовая доза 10-100 мг в зависимости от применяемой лекарственной формы. Частота приема и длительность лечения зависят от показаний и эффективности проводимой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в начале лечения – "нитратная" головная боль (обычно исчезает через несколько дней при продолжении лечения); возможны артериальная гипотензия, головокружение, тахикардия, слабость; редко при выраженной артериальной гипотензии – усиление симптомов стенокардии (парадоксальное влияние нитратов); в отдельных случаях – коллапс, брадиаритмия, синкопе.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота.

Дерматологические реакции: транзиторное покраснение кожи; в отдельных случаях – эксфолиативный дерматит.

Аллергические реакции: кожные проявления.

Прочие: в отдельных случаях – снижение скорости психомоторных реакций.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые нарушения кровообращения (шок, сосудистый коллапс); кардиогенный шок в случаях, когда не обеспечивается высокое конечное диастолическое давление в левом желудочке путем применения внутриаортальной контрпульсации или за счет введения препаратов, оказывающих положительное инотропное действие; выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., диастолическое – менее 60 мм рт.ст.); одновременный прием силденафила (ингибитора ФДЭ); повышенная чувствительность к нитратам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применяют для купирования приступов стенокардии. С осторожностью применяют при повышенном внутричерепном давлении.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения не рекомендуется водить транспортные средства и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с адсорбентами, вяжущими и обволакивающими средствами уменьшается абсорбция изосорбида мононитрата.

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможны нарушения памяти и внимания у пациентов пожилого возраста.

При одновременном применении вазодилататоров, блокаторов кальциевых каналов, трициклических антидепрессантов, этанола возможно усиление гипотензивного эффекта.

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами, бета-адреноблокаторами, нейролептиками, ингибиторами ФДЭ возможно усиление гипотензивного эффекта.

При одновременном применении с дигидроэрготамином возможно увеличение концентрации и усиление действия дигидроэрготамина.

При одновременном применении с норадреналином терапевтическое действие норадреналина уменьшается.

При одновременном применении с силденафилом возникает риск развития тяжелой артериальной гипотензии и инфаркта миокарда.

KANAMYCIN (КАНАМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия, продуцируемый Streptomyces kanamyceticus. Оказывает бактерицидное действие.

Активен в отношении Mycobacterium tuberculosis, грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Proteus spp., Enterobacter spp., Klebsiella pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis; грамположительных кокков: Staphylococcus spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу).

К канамицину малочувствительны или устойчивы Pseudomonas spp., Streptococcus spp.

К канамицину устойчивы анаэробные бактерии, дрожжи, вирусы и большинство простейших.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь практически не абсорбируется (через неповрежденную слизистую оболочку кишечника всасываются лишь около 1%, через поврежденную или изъязвленную слизистую оболочку ЖКТ могут всасываться большие количества), оказывает местное действие. Время достижения C_{max} при в/м введении – 0.5-1.5 ч, после 30 мин в/в инфузии – 30 мин, после 60 мин в/в инфузии – 15 мин. C_{max} после в/в или в/м введения 7.5 мг/кг – 22 мкг/мл. Проникает в плевральную полость, лимфатическую, синовиальную и перитонеальную жидкости, сыворотку крови, бронхиальный секрет и желчь. В желчи C_{max} достигается через 6 ч. Высокие концентрации обнаруживаются в моче; низкие концентрации – в желчи, грудном молоке, водянистой влаге, бронхиальном секрете, мокроте и спинномозговой жидкости. Хорошо проникает во все ткани организма, где накапливается внутриклеточно; высокие концентрации отмечаются в органах с хорошим кровоснабжением: легкие, печень, миокард, селезенка, и особенно в почках, где накапливается в корковом веществе, более низкие концентрации – в мышцах, жировой ткани и костях. В норме канамицин не проходит через ГЭБ, однако при воспалении мозговых оболочек концентрация препарата в спинномозговой жидкости достигает 30-60% от таковой в плазме. У новорожденных создаются более высокие концентрации в спинномозговой жидкости, чем у взрослых. Проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в крови плода и амниотической жидкости. V_d у взрослых – 0.26 л/кг, у детей – 0.2-0.4 л/кг, у новорожденных в возрасте до 1 недели и массой тела менее 1.5 кг – до 0.68 л/кг, в возрасте до 1 недели и массой тела более 1.5 кг – до 0.58 л/кг, у больных муковисцидозом – 0.3-0.39 л/кг. Не метаболизируется.

$T_{1/2}$ у взрослых – 2-4 ч, у новорожденных – 5-8 ч, у детей более старшего возраста – 2.5-4 ч. Конечный $T_{1/2}$ – более 100 ч (высвобождение из внутриклеточных депо). После парентерального введения выводится почками путем клубочковой фильтрации преимущественно в неизмененном виде (70-95% обнаруживается в моче через 24 ч), при приеме внутрь – с калом. $T_{1/2}$ у взрослых при нарушении функции почек варьирует в зависимости от степени нарушения функции до 100 ч, у больных с муковисцидозом – 1-2 ч, у больных с ожогами и гипертермией $T_{1/2}$ может быть короче по сравнению со средними показателями вследствие повышенного клиренса. Выводится при гемодиализе (50% за 4-6 ч), перитонеальный диализ менее эффективен (25% за 48-72 ч).

ПОКАЗАНИЯ

Для парентерального применения: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к канамицину микроорганизмами; туберкулез (в случае устойчивости микобактерий к стрептомицину и фтивазиду).

Для приема внутрь: кишечные инфекции, вызванные чувствительной микрофлорой (в т.ч. дизентерия, дизентерийное бактерионосительство, бактериальный колит, энтероколит); подготовка к операциям на органах ЖКТ.

Для местного применения в офтальмологии: конъюнктивит, блефарит, кератит, язвы роговицы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При инфекциях нетуберкулезной этиологии взрослым в/м или в/в (капельно) вводят по 500 мг каждые 8-12 ч, суточная доза составляет 1-1.5 г; максимальная разовая доза – 1 г с интервалом между введениями 12 ч, максимальная суточная доза – 2 г. Длительность лечения – 5-7 дней. Детям вводят только в/м, максимальная суточная доза – 15 мг/кг, кратность введения – 2-3 раза/сут.

При туберкулезе взрослым – 1 г 1 раз/сут, детям – по 15 мг/кг. Вводят в течение 6 дней ежедневно, на 7-й день – перерыв. Количество курсов и общая продолжительность лечения определяются индивидуально.

Канамицин вводят в полости (плевральную, полость сустава) в виде водного раствора, применяют в виде аэрозоля и тепловлажных ингаляций.

При проведении перитонеального диализа 1-2 г растворяют в 500 мл диализирующей жидкости.

При почечной недостаточности следует уменьшить дозу или увеличить интервалы между введениями.

При приеме внутрь разовая доза для взрослых составляет 0.5-1 г. Для детей доза составляет 50 мг/кг/сут. Частота применения зависит от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени (повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия); при длительном приеме внутрь – синдром мальабсорбции (диарея, метеоризм, светлый, пенистый, масляный стул).

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, сонливость, слабость, нейротоксическое действие (подергивание мышц, ощущение онемения, покалывания, парестезии, эпилептические припадки); при парентеральном введении (главным образом при в/в и внутриполостном) возможна нервно-мышечная блокада.

Со стороны органов чувств: ототоксичность (звон или ощущение закладывания в ушах, снижение слуха вплоть до необратимой глухоты), токсическое действие на вестибулярный аппарат (дискоординация движений, головокружение, тошнота, рвота), неврит слухового нерва; при местном применении – ощущение инородного тела в глазу (в течение 3-5 мин), слезотечение, отек и гиперемия век.

Со стороны мочевыделительной системы: увеличение или уменьшение частоты мочеиспускания, жажда, нарушение функции почек (цилиндрурия, микрогематурия, альбуминурия).

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, лихорадка, отек Квинке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушение функции печени, снижение слуха (в т.ч. в результате поражения слухового нерва), непроходимость ЖКТ, повышенная чувствительность к канамицину и другим аминогликозидам в анамнезе.

Для парентерального введения: тяжелая хроническая почечная недостаточность с азотемией и уремией, неврит VIII пары ЧМН, беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Канамицин противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения канамицина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применять одновременно или последовательно с другими антибиотиками, обладающими ототоксическими и нефротоксическими свойствами (в т.ч. со стрептомицином, мономицином, неомицином, гентамицином, флоримицином), совместно с диуретиками (в т.ч. в фуросемидом, маннитолом) и миорелаксантами (усиление и увеличение длительности миорелаксации).

С осторожностью и только по жизненным показаниям применять при миастении, паркинсонизме, ботулизме (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), почечной недостаточности, у пациентов пожилого возраста.

При появлении симптомов побочного действия канамицин следует отменить.

В период лечения рекомендуется контролировать функцию почек и проводить аудиометрию – не реже 1 раза в неделю при лечении инфекций нетуберкулезной этиологии и не реже 1 раза в месяц при лечении туберкулеза.

При в/в или внутриплевральном введении в случае появления признаков угнетения дыхания следует прекратить введение канамицина и немедленно ввести в/в раствор хлористого кальция и п/к раствор прозерина с атропином. При необходимости больного переводят на управляемое дыхание.

Пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей рекомендуется принимать повышенное количество жидкости. При отсутствии положительной клинической динамики следует помнить о возможности развития резистентных микроорганизмов. В подобных случаях необходимо отменить лечение и начать проведение соответствующей терапии. В связи с возможностью развития нервно-мышечной блокады в/в введение неразбавленного канамицина не рекомендуется. При печеночной коме применяют с целью длительного угнетения бактерий кишечной флоры для уменьшения интоксикации аммиаком.

С осторожностью и только по жизненным показаниям применять у недоношенных детей, у детей в возрасте до 1 месяца.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении бета-лактамные антибиотики (цефалоспорины, пенициллины) у больных с тяжелой хронической почечной недостаточностью снижают эффект аминогликозидов.

При одновременном применении налидиксовая кислота, полимиксин, цисплатин и ванкомицин увеличивают риск развития ото- и нефротоксичности.

При одновременном применении диуретики (особенно фуросемид), цефалоспорины, пенициллины, сульфаниламиды и НПВС, конкурируя за активную секрецию в канальцах нефрона, блокируют элиминацию аминогликозидов, повышают их концентрацию в сыворотке крови, усиливая нефро- и нейротоксичность.

Циклопропан увеличивает риск развития апноэ при внутрибрюшинном введении канамицина.

Парентеральное введение индометацина увеличивает риск развития токсических действий аминогликозидов (увеличение $T_{1/2}$ и снижение клиренса).

Канамицин снижает эффект антимиастенических лекарственных средств, усиливает миорелаксирующее действие курареподобных препаратов, общих анестетиков и полимиксинов.

При одновременном применении метоксифлуран, полимиксины для парентерального введения и другие лекарственные средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (галогенизированные углеводороды в качестве препаратов для ингаляционной анестезии, опиоидные анальгетики, переливание больших количеств крови с цитратными консервантами), увеличивают риск возникновения нефротоксического действия и остановки дыхания (в результате усиления нервно-мышечной блокады).

Канамицин фармацевтически несовместим с стрептомицином, гентамицином, мономицином, пенициллинами, гепарином, цефалоспоринами, капреомицином, амфотерицином В, эритромицином, нитрофурантоином, виомицином.

KETAMINE (КЕТАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для неингаляционного наркоза. При однократном в/в введении кетамина наркотический эффект наступает через 30-60 сек после введения и длится 5-10 мин (до 15 мин). При в/м введении кетамина в дозе 4-8 мг/кг эффект наступает через 2-4 мин (до 6-8 мин) и продолжается в среднем 12-25 мин (до 30-40 мин). Кетамин вызывает выраженный анальгетический эффект (до 2 ч), но недостаточное расслабление мышц. При введении кетамина сохраняется глоточный, гортанный и кашлевой рефлексы, самостоятельная адекватная легочная вентиляция. Метаболизируется в печени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Кетамин является липофильным соединением и в связи с этим быстро распределяется в хорошо снабжаемые кровью органы, в т.ч. в мозг, а затем перераспределяется в ткани с пониженной перфузией. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 2-3 ч. Выводится почками преимущественно в виде конъюгированных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Для вводного и базисного наркоза, при кратковременных хирургических вмешательствах, требующих и не требующих мышечной релаксации, при болезненных инструментальных и диагностических манипуляциях, при транспортировке больных, обработке ожоговой поверхности.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В зависимости от показаний, возраста пациента, клинической ситуации, препаратов, применяемых для премедикации разовая доза для в/в введения составляет 0.5-4.5 мг/кг, для в/м введения – 4-13 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД, тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: гиперсаливация.

Со стороны ЦНС: психомоторное возбуждение и галлюцинации в периоде выхода из наркоза.

Со стороны дыхательной системы: одышка, угнетение дыхания.

Местные реакции: крайне редко в месте введения возможна болезненность и гиперемия по ходу вены.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, стенокардия и сердечная недостаточность в фазе декомпенсации, преэклампсия и эклампсия, эпилепсия в детском возрасте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Кетамин проникает через плацентарный барьер. Безопасность применения кетамина при беременности не установлена. Применение у данной категории пациентов не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями почек. При операциях на гортани и глотке кетамин применяют в комбинации с миорелаксантами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

После применения кетамина по крайней мере в течение 24 ч пациентам следует воздерживаться от вождения автотранспорта и других потенциально опасных видов деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Кетамин потенцирует действие средств для ингаляционного наркоза. Усиливает эффект тубокурарина, но не изменяет действие панкурония и сукцинилхолина.

Кетамин химически несовместим с барбитуратами вследствие образования преципитата.

KETOROLAC (КЕТОРОЛАК)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, производное пирролизин-карбоксиловой кислоты. Оказывает выраженное анальгезирующее действие, обладает также противовоспалительным и умеренным жаропонижающим действием. Механизм действия связан с угнетением активности ЦОГ – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, которые играют главную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 40-50 мин как после приема внутрь, так и после в/м введения. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию. Связывание с белками плазмы составляет более 99%.

$T_{1/2}$ – 4-6 ч как после приема внутрь, так и после в/м введения.

Более 90% дозы выводится с мочой, в неизмененном виде – 60%; остальное количество – через кишечник.

У пациентов с нарушениями функции почек и лиц старческого возраста скорость выведения снижается, $T_{1/2}$ увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

Для кратковременного купирования умеренных и сильных болей различного генеза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым при приеме внутрь – по 10 мг каждые 4-6 ч, в случае необходимости – по 20 мг 3-4 раза/сут.

При в/м введении разовая доза – 10-30 мг, интервал между введениями – 4-6 ч. Максимальная длительность применения – 2 сут.

Максимальные дозы: при приеме внутрь или в/м введении – 90 мг/сут; для пациентов с массой тела до 50 кг, при нарушениях функции почек, а также для лиц старше 65 лет – 60 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – брадикардия, изменения АД, сердцебиение, обморок.

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, боли в животе, диарея; редко – запор, метеоризм, чувство переполнения ЖКТ, рвота, сухость во рту, жажда, стоматит, гастрит, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, нарушения функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны беспокойство, головная боль, сонливость; редко – парестезии, депрессия, эйфория, нарушения сна, головокружение, изменение вкусовых ощущений, нарушения зрения, двигательные нарушения.

Со стороны дыхательной системы: редко – нарушение дыхания, приступы удушья.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – учащение мочеиспускания, олигурия, полиурия, протеинурия, гематурия, азотемия, острая почечная недостаточность.

Со стороны системы свертывания крови: редко – носовые кровотечения, анемия, эозинофилия, тромбоцитопения, кровотечения из послеоперационных ран.

Со стороны обмена веществ: возможно усиление потоотделения, отеки; редко – олигурия, повышение уровня креатинина и/или мочевины в плазме крови, гипокалиемия, гипонатриемия.

Аллергические реакции: возможны кожный зуд, геморрагическая сыпь; в единичных случаях – эксфолиативный дерматит, крапивница, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона, анафилактический шок, бронхоспазм, отек Квинке, миалгии.

Прочие: возможна лихорадка.

Местные реакции: боль в месте инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, наличие или подозрение на желудочно-кишечное кровотечение и/или черепно-мозговое кровоизлияние, нарушения свертывания крови в анамнезе, состояния с высоким риском кровотечения или неполного гемостаза, геморрагический диатез, умеренные и выраженные нарушения функции почек (содержание сывороточного креатинина более 50 мг/л), риск развития почечной недостаточности при гиповолемии и дегидратации; "аспириновая триада", бронхиальная астма, полипы полости носа, ангионевротический отек в анамнезе, профилактическое обезболивание перед операцией и во время операции, детский и подростковый возраст до 16 лет, беременность, роды, лактация, повышенная чувствительность к кеторолаку, ацетилсалициловой кислоте и другим НПВС.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, во время родов и в период лактации (грудного вскармливания).

Кеторолак противопоказан для применения в качестве средства для премедикации, поддерживающей анестезии и для обезболивания в акушерской практике, поскольку под его влиянием возможно увеличение длительности первого периода родов. Кроме того, кеторолак может угнетать сократимость матки и кровообращение плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции печени и почек, хронической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, у больных с эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ и кровотечениями из ЖКТ в анамнезе.

Следует с осторожностью применять кеторолак в послеоперационном периоде в случаях, когда требуется особенно тщательный гемостаз (в т.ч. после резекции предстательной железы, тонзиллэктомии, в косметической хирургии), а также у больных старческого возраста, т.к. период полувыведения кеторолака удлиняется, а плазменный клиренс может снижаться. У этой категории больных рекомендуется применять кеторолак в дозах, близких к нижней границе терапевтического диапазона. При появлении симптомов поражения печени, кожной сыпи, эозинофилии кеторолак следует отменить. Кеторолак не показан для применения при хроническом болевом синдроме.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Если в период лечения кеторолаком появляются сонливость, головокружение, бессонница или депрессия, необходимо соблюдать особую осторожность во время занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении кеторолака с другими НПВС возможно развитие аддитивных побочных эффектов; с пентоксифиллином, антикоагулянтами (включая гепарин в низких дозах) – возможно увеличение риска кровотечения; с ингибиторами АПФ – возможно увеличение риска развития нарушений функции почек; с пробенецидом – увеличиваются концентрация кеторолака в плазме и период его полувыведения; с препаратами лития – возможно снижение почечного клиренса лития и повышение его концентрации в плазме; с фуросемидом – уменьшение его мочегонного действия.

При применении кеторолака уменьшается потребность в применении опиоидных анальгетиков с целью обезболивания.

KETOTIFEN (КЕТОТИФЕН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоаллергическое средство. Механизм действия связан со стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них гистамина, лейкотриенов и других биологически активных веществ. Подавляет вызываемое фактором активации тромбоцитов накопление эозинофилов в дыхательных путях. Предупреждает приступы бронхиальной астмы, некоторые другие проявления аллергических реакций немедленного типа. Блокирует гистаминовые H_1-рецепторы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Одновременный прием пищи не влияет на степень абсорбции кетотифена. Метаболизируется на 50% при "первом прохождении" через печень. C_{max} в плазме крови достигается в течение 2-4 ч. Связывание с белками плазмы составляет 75%.

Выводится двухфазно. $T_{1/2}$ в начальной фазе составляет 3-5 ч, в конечной – 21 ч. Выводится почками, 60-70% в виде метаболитов, 1% – в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика аллергических заболеваний, в т.ч. атопическая бронхиальная астма, аллергический бронхит, сенная лихорадка, аллергический ринит, аллергический дерматит, крапивница, аллергический конъюнктивит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Взрослым – по 1 мг 2 раза/сут (утром и вечером) во время еды. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 4 мг.

Максимальные суточные дозы: для взрослых – 4 мг.

Для детей в возрасте 3 лет и старше – по 1 мг 2 раза/сут; в возрасте от 6 мес до 3 лет – по 500 мкг 2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: сонливость, легкое головокружение, замедление психических реакций, обычно исчезающие через несколько дней после начала лечения.

Со стороны пищеварительной системы: возможно повышение аппетита; редко – диспептические симптомы, сухость во рту.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, цистит.

Со стороны обмена веществ: увеличение массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к кетотифену.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности, особенно в I триместре, применение возможно лишь в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Кетотифен проникает в грудное молоко, поэтому при необходимости его применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапевтический эффект кетотифена развивается медленно, в течение 1-2 месяцев.

Проводимую антиастматическую терапию следует продолжать, по крайней мере, в течение 2 недель после начала применения кетотифена.

При одновременном применении кетотифена и бронходилататоров доза последних иногда может быть уменьшена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациенты, принимающие кетотифен, должны воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Кетотифен может усиливать эффекты седативных, снотворных, антигистаминных средств и этанола.

При приеме кетотифена одновременно с пероральными гипогликемическими препаратами отмечалось обратимое снижение количества тромбоцитов.

LACTITOL (ЛАКТИТОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Слабительное и гиппоаммониемическое средство.

В толстом отделе кишечника лактитол расщепляется под действием кишечной флоры на низкомолекулярные органические кислоты, повышающие осмотическое давление, что способствует увеличению объема каловых масс, их размягчению, облегчению акта дефекации. Слабительный эффект наступает в течение 24 ч после применения или на 2-3-й день (обусловлено прохождением лактитола через ЖКТ).

При печеночной энцефалопатии или печеночной коме (или прекоме) эффект достигается за счет транспорта аммиака из крови в толстый кишечник (благодаря снижению pH, увеличению осмотического давления в просвете кишечника) и удаления из толстой кишки ионов аммония и других азотосодержащих токсических веществ.

Кроме того, подавляет протеолитические бактерии и увеличивает количество ацидофильных бактерий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция – 0.5-2% от принятой дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Запор, регулирование стула (в т.ч. при геморрое, подготовке к операциям и после операций на прямой кишке, анальном сфинктере и прилегающей к нему области).

Печеночная энцефалопатия, печеночная кома и прекома, гипераммониемия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь во время еды, смешивая с различными напитками (вода, чай, кофе, соки) или жидкой пищей, 1 раз/сут.

Запор: дети 1-6 лет – 2.5-5 г/сут, 6-12 лет – 5-10 г/сут, 12-16 лет – 10-20 г/сут; взрослые – 20 г/сут. Лактитол должен вызывать стул 1 раз/сут. После наступления стабильного слабительного эффекта в течение нескольких дней лечения дозу можно уменьшить.

При печеночной энцефалопатии, печеночной прекоме и коме, гипераммониемии дозу устанавливают индивидуально: начальная суточная доза 500-700 мг/кг в 3 приема. Подобранная доза должна вызывать две дефекации в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: ощущение дискомфорта в животе, метеоризм.

Со стороны обмена веществ: при длительном применении в высоких дозах при лечении печеночной энцефалопатии – нарушение электролитного баланса.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Галактоземия, кишечная непроходимость, подозрение на органическое поражение ЖКТ, боли в животе, ректальное кровотечение неясного генеза, детский возраст до 1 года, повышенная чувствительность к лактитолу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Имеет низкую калорийность (2 ккал/г) и не влияет на уровень глюкозы в крови. В период лечения желательно повышенное потребление жидкости.

Интервал между приемами других лекарственных средств – не менее 2 ч.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме с кишечнорастворимыми препаратами pH-зависимого высвобождения следует учитывать, что лактитол снижает pH кишечника.

LAMIVUDINE (ЛАМИВУДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы. Проникая в клетки, метаболизируется до 5-трифосфата, который ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ, что приводит к угнетению репликации вирусов. Активен в отношении штаммов, устойчивых к зидовудину, а при применении в комбинации с ним замедляет развитие устойчивости вирусов к зидовудину (у пациентов, ранее не леченных). Обладает более высоким, чем зидовудин, терапевтическим индексом in vitro (слабее, чем зидовудин, угнетает клетки-предшественники костного мозга, а также оказывает менее выраженное цитотоксическое действие на лимфоциты периферической крови, лимфоцитарные и моноцитарно-макрофагальные клеточные линии). Незначительно влияет на метаболизм клеточных дезоксинуклеотидов и содержание ДНК в митохондриях неповрежденных клеток.

Ламивудин высокоактивен в отношении вируса гепатита B (HBV) во всех исследованных линиях клеток и у всех экспериментально инфицированных животных.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 80-88%. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч после приема. Ламивудин проникает через ГЭБ, плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы – 36%. Метаболизируется путем фосфорилирования с образованием 5-трифосфата. $T_{1/2}$ – 5-7 ч. 68-71% выводится с мочой в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение ВИЧ-инфекции у взрослых и детей (в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными препаратами).

Хронический вирусный гепатит B на фоне репликации HBV у пациентов в возрасте 16 лет и старше.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу и схему лечения устанавливают в зависимости от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: боли и дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны ЦНС: повышенная утомляемость, головная боль.

Со стороны дыхательной системы: инфекции дыхательных путей.

Прочие: общее недомогание.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ламивудину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Несмотря на отсутствие прямых указаний на тератогенное действие и изменения репродуктивной функции, ламивудин следует применять при беременности только после тщательной оценки ожидаемой пользы и потенциального риска развития побочных эффектов.

При необходимости применения ламивудина в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при нарушениях функции почек. При КК менее 50 мл/мин необходима коррекция дозы.

Учитывая, что ламивудин выводится почти исключительно почками, коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции печени не требуется. Однако следует применять с осторожностью у больных с тяжелым циррозом печени, обусловленным вирусом гепатита B, учитывая риск обострения заболевания после отмены ламивудина.

Ламивудин не применяют в комбинации с зидовудином при нейтропении (число нейтрофилов менее 750/мкл) или анемии (гемоглобин менее 7.5 г/дл или 4.65 ммоль/л).

При появлении болей в животе, тошноты, рвоты или повышении уровня ферментов поджелудочной железы в плазме крови ламивудин следует отменить и не возобновлять его применение до исключения диагноза панкреатита.

Применение ламивудина не предупреждает возможность заражения при половом контакте или через кровь.

В период лечения следует иметь в виду возможность развития вторичной инфекции.

Использование в педиатрии

Опыт применения ламивудина у детей младше 3 месяцев отсутствует. У детей с нарушениями функции почек рекомендуется коррекция режима дозирования в тех же пропорциях, как и у взрослых.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ламивудин увеличивает длительность действия зидовудина на 13%, а его C_{max} в плазме крови – на 28%. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

Отмечен синергизм с зидовудином и другими противовирусными средствами, применяемыми при лечении инфекций, вызванных ВИЧ, в отношении репликации ВИЧ в культуре клеток.

При одновременном применении с диданозином, сульфаниламидами, зальцитабином увеличивается риск развития панкреатита.

При одновременном применении с дапсоном, диданозином, изониазидом, ставудином, зальцитабином увеличивается риск развития периферической невропатии.

Триметоприм повышает концентрацию ламивудина в плазме крови.

LAMOTRIGINE (ЛАМОТРИДЖИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противосудорожное средство. Механизм действия связан с влиянием на потенциалзависимые натриевые каналы пресинаптической мембраны. Это приводит к уменьшению выделения в синаптическую щель медиаторов, в первую очередь глутамата – возбуждающей аминокислоты, играющей важную роль в формировании эпилептических разрядов в головном мозге.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь ламотриджин быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается примерно через 2.5 ч. Связывание с белками плазмы составляет 55%. Подвергается интенсивному метаболизму с образованием основного метаболита N-глюкуронида.

$T_{1/2}$ у взрослых составляет в среднем 29 ч. Выводится почками главным образом в виде метаболита; около 8% активного вещества выводится в неизмененном виде.

$T_{1/2}$ у детей меньше, чем у взрослых.

ПОКАЗАНИЯ

Парциальные и генерализованные тонико-клонические судорожные припадки (чаще в случаях резистентности к лечению другими противосудорожными средствами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь для взрослых и детей старше 12 лет начальная разовая доза составляет 25-50 мг, поддерживающие дозы – 100-200 мг/сут. В редких случаях могут потребоваться дозы 500-700 мг/сут.

Для детей в возрасте от 2 до 12 лет начальная доза составляет 0.2-2 мг/кг/сут, поддерживающая – 1-15 мг/кг/сут.

Максимальная суточная доза для детей в возрасте от 2 до 12 лет, в зависимости от применяемой схемы лечения, составляет 200-400 мг.

Частота приема, интервалы между приемами при повышении дозы зависят от применяемой схемы лечения, реакции пациента на проводимое лечение.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения сна, чувство усталости, агрессивность, спутанность сознания.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, нарушения функции печени.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения.

Аллергические реакции: кожная сыпь (обычно макуло-папулезная), ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лимфаденопатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции печени, повышенная чувствительность к ламотриджину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные о безопасности применения ламотриджина при беременности и в период лактации недостаточны.

При решении необходимости применения при беременности следует сопоставить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода.

Предварительные данные показывают, что ламотриджин проникает в грудное молоко в концентрации, составляющей 40-45% от концентрации в плазме. У небольшого числа грудных детей, матери которых получали ламотриджин, не отмечено побочного действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с почечной недостаточностью.

Не следует применять ламотриджин у пациентов пожилого возраста.

При появлении выраженных кожных аллергических реакций применение ламотриджина следует прекратить.

При внезапной отмене ламотриджина возможно усиление проявлений эпилепсии, поэтому необходимо постепенно прекращать лечение, уменьшая дозу в течение 2 недель.

При одновременном применении с карбамазепином возможны головокружение, диплопия, атаксия, нарушения зрения, тошнота. Эти явления, как правило, проходят при уменьшении дозы карбамазепина.

Не следует применять ламотриджин у детей в возрасте до 2 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения наблюдается замедление скорости психомоторных реакций. Это необходимо учитывать лицам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с противосудорожными средствами – индукторами метаболизма в печени (в т.ч. с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном) ускоряется метаболизм ламотриджина. При одновременном применении ламотриджина и карбамазепина или фенитоина происходит уменьшение $T_{1/2}$ ламотриджина. Имеются сообщения о головокружении, атаксии, диплопии, нечеткости зрения и тошноте у пациентов, принимающих карбамазепин после начала лечения ламотриджином.

Вследствие ингибирования микросомальных ферментов печени под влиянием вальпроата натрия, при одновременном применении замедляется метаболизм ламотриджина, увеличивается $T_{1/2}$ ламотриджина.

LANREOTIDE (ЛАНРЕОТИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог соматостатина. Угнетает секрецию СТГ, ТТГ передней доли гипофиза, подавляет секрецию многих пептидов и других биологически активных веществ гастро-энтеро-панкреатической системы (включая гастрин, инсулин, глюкагон, пищеварительные ферменты, соляная кислота, вазоинтестинальный пептид, серотонин). Обладает более выраженной тропностью к периферическим соматостатиновым рецепторам (гипофизарным и панкреатическим), чем центральным. Этим обусловлена его селективность в отношении секреции СТГ и экзокринной секреции поджелудочной железы и желез кишечника. Не обладает противоопухолевой активностью. Действует более длительно, чем соматостатин.

ПОКАЗАНИЯ

Акромегалия (в случае недостаточной эффективности хирургического лечения, радиотерапии, применения допаминомиметиков). Купирование клинических симптомов карциноидных опухолей с наличием карциноидного синдрома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Ланреотид применяют в виде ацетата. В медицинской практике используют депо-форму ланреотида, которую вводят преимущественно в/м. Дозы подбирают индивидуально. В начале лечения вводят по 30 мг раз в 14 дней, при недостаточной эффективности интервал между инъекциями сокращают до 10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, метеоризм, диарея, стеаторея; редко – образование камней в желчном пузыре.

Прочие: изменение толерантности к глюкозе.

Местные реакции: умеренные боли в месте инъекции; иногда – гиперемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация, повышенная чувствительность к ланреотиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом лечения, а также каждые 6 месяцев в процессе лечения рекомендуется производить ультразвуковое исследование желчного пузыря.

Пациентам с сахарным диабетом необходим тщательный контроль уровня глюкозы в крови, а больным, которые получают инсулин – коррекция доз инсулина.

Необходима осторожность и тщательный подбор дозы при лечении больных с нарушением функции печени или почек.

Следует иметь в виду, что ланреотид не обладает противоопухолевой активностью.

LANSOPRAZOLE (ЛАНСОПРАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоязвенное средство. Специфический ингибитор H^+-K^+-АТФ-азы. Действуя в конечной фазе секреции соляной кислоты в желудке, лансопразол уменьшает кислотопродукцию, независимо от природы стимулирующего фактора.

Обладая высокой липофильностью, легко проникает в париетальные клетки желудка, концентрируется в них и оказывает цитопротекторное действие, повышая оксигенацию слизистой оболочки желудка и увеличивая секрецию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь лансопразол абсорбируется из ЖКТ. В значительной степени подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Хотя пища снижает абсорбцию и биодоступность лансопразола, ингибирующее действие на образование соляной кислоты остается одинаковым до и после приема пищи.

Связывание с белками плазмы составляет 97.7-99.4%.

Выводится из организма с желчью и мочой (только в виде метаболитов – лансопразол-сульфон и гидроксилансопразол); при этом за сутки с мочой выводится 14-23%. $T_{1/2}$ составляет 1.3-1.7 ч у здоровых добровольцев.

$T_{1/2}$ увеличивается у больных с выраженными нарушениями функции печени и у пациентов старше 69 лет. У пациентов с нарушениями функции почек абсорбция лансопразола практически не меняется.

ПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, язвенная болезнь желудка в фазе обострения, рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера-Эллисона; эрадикация Helicobacter pylori в слизистой оболочке желудка у инфицированных больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь по 30 мг 1-2 раза/сут. Длительность применения зависит от показаний и схемы терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диарея, боли в животе; редко – запоры.

Со стороны ЦНС: головные боли; редко – головокружение, сонливость; в отдельных случаях – депрессия.

Со стороны дыхательной системы: редко – фарингиты, риниты.

Прочие: кожные высыпания; в отдельных случаях – миалгии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к лансопразолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Лансопразол противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.

С осторожностью и под строгим наблюдением врача следует применять лансопразол у пациентов, получающих теофиллин.

Антациды, содержащие гидроксиды алюминия и магния, следует принимать через 2 ч после приема лансопразола. У пациентов с циррозом печени выведение лансопразола замедляется.

Эффективность и безопасность применения лансопразола у детей не изучены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антацидами умеренно уменьшается биодоступность лансопразола.

При одновременном применении с амоксициллином, кларитромицином, метронидазолом возможны глоссит, стоматит и/или появление темной окраски языка.

При одновременном применении с варфарином описаны случаи усиления антикоагулянтного действия варфарина.

Имеются данные о том, что при одновременном применении лансопразол повышает длительность действия векурония.

При одновременном применении с карбамазепином не исключается уменьшение концентрации карбамазепина в плазме крови вследствие уменьшения его абсорбции из ЖКТ в связи с понижением pH содержимого желудка под влиянием лансопразола. Это может привести к уменьшению клинической эффективности карбамазепина.

Полагают, что лансопразол при одновременном применении может уменьшать биодоступность кетоконазола вследствие уменьшения кислотности содержимого желудка под влиянием ингибиторов протонового насоса.

Полагают, что при одновременном применении с лансопразолом возможно усиление токсичности метотрексата.

При одновременном применении возможно небольшое повышение клиренса теофиллина.

LANTHANUM CARBONATE (ЛАНТАНА КАРБОНАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения гиперфосфатемии. Активность лантана карбоната как вещества, связывающего фосфат, определяется высоким сродством ионов лантана, которые высвобождаются из связи с карбонат-анионом в кислой среде желудка, к фосфатам пищи. Образуется нерастворимый лантана фосфат, что уменьшает всасывание фосфата из ЖКТ

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Поскольку связывание лантана с пищевым фосфатом происходит в просвете желудка и верхних отделов тонкой кишки, то терапевтический эффект не зависит от концентрации лантана в плазме крови.

Лантан присутствует в окружающей среде. В III фазе клинических исследований фоновая концентрация активного вещества у пациентов с хронической почечной недостаточностью, не получавших лантана карбонат, колебалась от <0.05 до 0.9 нг/мл в плазме крови и от < 0.006 до 1 мкг/кг в биопсийных образцах костей.

Лантана карбонат слабо растворим в воде (< 0.01 мг/мл при pH 7.5) и в минимальной степени всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность у человека после приема внутрь составляет <0.002%.

После приема внутрь у здоровых людей AUC и C_{max} лантана в плазме крови увеличиваются медленнее, чем в прямой зависимости от дозы в диапазоне 250-1000 мг лантана, что соответствует всасыванию, ограниченному растворимостью.

Небольшая доля лантана, которая всасывается после перорального приема, почти полностью (> 99.7%) связывается с белками плазмы крови.

В исследованиях на животных после всасывания лантан широко распределялся по тканям организма, в основном в кости, печень, ЖКТ и брыжеечные лимфоузлы. В долгосрочных исследованиях на животных обнаружено, что концентрация лантана в некоторых тканях, включая ЖКТ, кости и печень, со временем повышалась до значения, на несколько порядков превышающего концентрацию вещества в плазме крови. В некоторых тканях, например, в клетках печени, постепенно достигалась C_{ss} лантана, а в ЖКТ концентрация вещества увеличивалась в течение всего срока применения препарата. После отмены препарата концентрация лантана в разных тканях изменялась по-разному, причем относительно высокая доля накопленного лантана в тканях сохранялась более 6 месяцев после отмены (медиана доли оставшегося лантана в костях: < 100% (крысы), < 87% (собаки); в печени: <6% (крысы), <82 % (собаки)).

При многократном пероральном приеме лантана карбоната лантан не накапливается в плазме крови человека и животных. В долгосрочных исследованиях на животных накопление лантана в тканях при пероральном введении карбоната лантана в высоких дозах не сопровождалось какими-либо неблагоприятными эффектами.

Лантан не метаболизируется.

$T_{1/2}$ у здоровых людей составляет 36 ч.

У здоровых людей лантан выводится в основном с калом, и только примерно 0.000031% принятой внутрь дозы выводится с мочой (почечный клиренс примерно 1 мл/мин, что соответствует < 2% общего клиренса из плазмы крови).

После в/в введения животным лантан выводился в основном с калом (74% дозы) – как с желчью, так и путем прямого проникновения через стенку кишечника. Выведение почками было незначительным.

ПОКАЗАНИЯ

Гиперфосфатемия у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД); пациенты с хроническими заболеваниями почек, не находящиеся на гемодиализе, с концентрацией фосфатов в плазме >1.78 ммоль/л, при недостаточной эффективности низкофосфатной диеты для контроля концентрации фосфатов в плазме.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

Имеются данные о том, что контроль концентрации фосфатов в крови достигается при начальной дозе 750 мг/сут. В клинических исследованиях максимальная доза лантана карбоната (у ограниченного числа больных) составляла 3750 мг. У пациентов, чувствительных к применению лантана, приемлемая концентрация фосфатов в сыворотке крови обычно достигается при дозе лантана 1500-3000 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны обмена веществ: часто – гипокальциемия; нечасто – гиперкальциемия, гипергликемия, гиперфосфатемия, гипофосфатемия, анорексия, повышение аппетита, повышение концентрации алюминия в крови, уменьшение массы тела.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота; нечасто – отрыжка, нарушение переваривания пищи, синдром раздраженного кишечника, сухость во рту, эзофагит, стоматит, жидкий стул, поражение зубов, поражение ЖКТ неуточненное, повышение активности ГГТ, печеночных трансаминаз, ЩФ.

Со стороны системы кроветворения: нечасто – эозинофилия.

Со стороны эндокринной системы: нечасто – гиперпаратиреоз.

Со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, головная боль, нарушение вкуса.

Со стороны органов чувств: нечасто – вертиго.

Дерматологические реакции: нечасто – алопеция, зуд, эритематозная сыпь, гипергидроз.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто – артралгия, миалгия, остеопороз.

Инфекции: нечасто – гастроэнтерит, ларингит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: наблюдалось преходящее изменение интервала QT, но оно не сопровождалось повышением частоты кардиологических побочных реакций.

Общие реакции: нечасто – астения, боль в груди, слабость, общее плохое самочувствие, периферические отеки, боль, жажда.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипофосфатемия; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к лантана карбонату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применять при беременности.

Неизвестно, выделяется ли лантан с грудным молоком. Следует решить вопрос о продолжении грудного вскармливания или продолжении лечения препаратом исходя из соотношения риск/польза для матери и ребенка.

В одном *экспериментальном исследовании* обнаружена токсичность для плода (задержка открытия глаз и полового созревания) и снижение массы тела потомства у крыс при высоких дозах лантана карбонат. В исследованиях на животных выведение лантана с грудным молоком не изучалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при состояниях, связанных с выраженным нарушением оттока желчи; при язвенной болезни желудка в фазе обострения, язвенном колите, болезни Крона, кишечной непроходимости.

При применении лантана карбоната у животных показано накопление лантана в тканях. При анализе 105 биопсийных образцов костей больных, получавших лантана карбонат (некоторые – до 4.5 лет), со временем наблюдалось повышение концентрации лантана. Клинических данных о накоплении лантана в других тканях человека нет. В настоящее время данные о безопасности применения препарата сроком более 24 мес ограничены.

У пациентов с острой язвой желудка, язвенным колитом, болезнью Крона или кишечной непроходимостью лантана карбонат следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

У пациентов с почечной недостаточностью возможно развитие гипокальциемии. У этой категории пациентов следует регулярно контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови, и при необходимости следует назначать препараты кальция.

Лантан не метаболизируется ферментами печени, но, вероятнее всего, выводится с желчью. Состояния, связанные с выраженным нарушением оттока желчи, могут сопровождаться замедлением выведения лантана, что может приводить к повышению его концентрации в плазме крови и к усилению отложения лантана в тканях. Поскольку печень является основным органом выведения абсорбированного лантана, рекомендуется проведение контроля функций печени.

При развитии гипофосфатемии лантана карбонат следует отменить.

У пациентов, принимающих карбонат лантана, при рентгенографии органов брюшной полости может наблюдаться поглощение излучения, типичное для контрастных средств.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Лантана карбонат способен вызывать головокружение и вертиго, вследствие этого возможно нарушение способности к управлению транспортными средствами и движущимися механизмами. При возникновении таких симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и других потенциально опасных видов деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лантана карбонат способен повышать pH желудочного сока. Не рекомендуется принимать одновременно с препаратами, взаимодействующими с антацидами (например, хлорохин, гидроксихлорохин, кетоконазол), в течение 2 ч до и после приема лантана карбоната.

Теоретически возможно взаимодействие с тетрациклином, доксициклином и производными флоксацина, и, если эти препараты требуется применять одновременно, то рекомендуется принимать их за 2 ч до или через 2 ч после приема лантана карбоната.

LAPATINIB (ЛАПАТИНИБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, обратимый, селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы. Связывается с рецепторами эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR/ErbB1 и human epidermal growth factor receptor – HER2+/neu/ErbB2+). Отличается от других быстрообратимых ингибиторов тирозинкиназы более медленной диссоциацией с ErbB1- и ErbB2-рецепторами (период диссоциации 50% лиганда из лиганд-рецепторного комплекса составляет приблизительно 300 мин).

Помимо собственной активности in vitro была показана аддитивная активность лапатиниба и 5-фторурацила (активный метаболит капецитабина) при использовании в комбинации на четырех линиях опухолевых клеток. Ингибирующий эффект оценивался на обработанных трастузумабом клетках. Лапатиниб продемонстрировал значительную активность на линиях иммортализованных опухолевых клеток в средах, содержащих трастузумаб, что показывает отсутствие перекрестной резистентности между двумя лигандами HER2+/neu/ErbB2+.

Согласно результатам исследований лапатиниб является активным лекарственным препаратом, при его назначении в качестве монотерапии пациенткам с метастатическим раком молочной железы. Результаты исследования показали, что сочетанное применение лапатиниба с капецитабином при лечении пациенток с ErbB2-позитивным распространенным раком молочной железы увеличивает время до прогрессирования и достоверно и значимо снижает риск прогрессирования заболевания.

Были выявлены тенденция к улучшению показателя выживаемости, и снижение риска летального исхода.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция после приема внутрь неполная и вариабельная. Коэффициент вариабельности AUC составляет примерно от 50 до 100%. Определяется в системном кровотоке в среднем через 0.25 ч (диапазон 0-1.5 ч). C_{max} достигается примерно через 4 ч после приема лапатиниба.

C_{ss}^{max} при ежедневном приеме в дозе 1250 мг составляет в среднем 2.43 (1.57-3.77) мкг/мл, AUC – 36.2 (23.4-56) мкг × ч/мл.

Биодоступность лапатиниба зависит от приема пищи. Системная экспозиция лапатиниба увеличивается при приеме препарата одновременно с пищей. AUC возрастает в 3 и 4 раза, C_{max} приблизительно в 2.5 и 3 раза выше при приеме с пищей с низким или высоким содержанием жиров, соответственно.

Лапатиниб обладает высокой степенью связывания (более чем 99%) с альбумином и кислым альфа$_1$-гликопротеином плазмы крови.

Лапатиниб подвергается интенсивному метаболизму, главным образом с помощью CYP3A4 и CYP3A5, в меньшей степени с CYP2C19 и CYP2C8 с образованием различных окисленных метаболитов.

In vitro лапатиниб в клинически значимых концентрациях ингибирует CYP3Aи CYP2C8. Лапатиниб незначительно ингибирует следующие микросомальные ферменты печени: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

$T_{1/2}$ увеличивается дозозависимо при приеме однократных доз. Равновесное состояние достигается через 6-7 суток приема, $T_{1/2}$ в равновесном состоянии составляет 24 ч.

В основном выводится кишечником – в среднем 27% в неизмененном виде, менее 2% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде и в виде метаболитов.

Маловероятно влияние нарушения функции почек на фармакокинетику лапатиниба.

Фармакокинетика лапатиниба изучалась при умеренных (7-9 баллов по классификации Чайлд-Пью, n=8) и тяжелых (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью, n=4) нарушениях функции печени. AUC лапатиниба после приема однократной дозы 100 мг увеличивается на 56% и 85% соответственно.

ПОКАЗАНИЯ

Распространенная и/или метастазирующая злокачественная опухоль молочной железы с гиперэкспрессией ErbB2+(HER2+)-рецепторов, в составе сочетанной терапии с капецитабином, у больных, ранее получавших терапию, включавшую трастузумаб.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лапатиниб применяют в комбинации с капецитабином.

Рекомедуемая доза лапатиниба составляет 1250 мг 1 раз/сут, ежедневно. Лапатиниб принимают за 1 ч до или через 1 ч после приема пищи.

Пропущенные дозы лапатиниба не восполняются, т.е. принимать пропущенные дозы, уменьшая интервалы между приемами, не следует.

Одновременно применяют капецитабин по специальной схеме.

Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления симптомов снижения фракции выброса левого желудочка до 3 степени или больше (по классификации нежелательных явлений Национального Онкологического Института), или в случае снижения ниже границы допустимой нормы. Лечение лапатинибом может быть возобновлено не ранее чем через 2 недели в меньшей дозе (1000 мг/сут) и только если уровень фракции выброса левого желудочка находится в допустимых границах нормы.

Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления легочных симптомов свидетельствующих о развитии интерстициального легочного процесса/пневмонита 3 степени или больше (по классификации нежелательных явлений Национального Онкологического Института).

Решение о прекращении применения или изменении дозы лапатиниба может быть принято, когда уровень развивающихся токсических эффектов соответствует 2 степени и более по классификации нежелательных явлений Национального Онкологического Института. При снижении уровня токсических эффектов снизился до 1 степени и менее лечение может быть возобновлено в дозе 1250 мг/сут. В случае повторного возникновения токсических эффектов дозу лапатиниба следует уменьшить до 1000 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Монотерапия лапатинибом

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – анорексия, диарея (которая может приводить к дегидратации), тошнота, рвота; иногда – гипербилирубинемия, повышение уровня АЛТ, АСТ, ЩФ.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – снижение фракции выброса левого желудочка (90% – симптоматическое). Разрешалось спонтанно у 60% пациентов после отмены препарата. Симптоматическое снижение фракции выброса левого желудочка наблюдалось у 0.1% пациентов (диспноэ, сердечную недостаточность, ощущение сердцебиения).

Со стороны дыхательной системы: иногда – интерстициальный легочный процесс/пневмонит.

Дерматологические реакции: очень часто – сыпь (включая акне).

Со стороны организма в целом: очень часто – слабость.

Лапатиниб в комбинации с капецитабином

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диспепсия.

Дерматологические реакции: очень часто – сухость кожи.

Наблюдавшиеся с одинаковой частотой в группе лапатиниб + капецитабин и в группе капецитабина

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – стоматит, запор, боли в абдоминальной области, гипербилирубинемия.

Дерматологические реакции: очень часто – ладонно-подошвенная эритродизестезия.

Со стороны организма в целом: очень часто – мукозит.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боли в спине и конечностях.

Со стороны ЦНС: очень часто – бессонница; часто – головная боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к лапатинибу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение лапатинибом следует проводить только под контролем специалиста, имеющего опыт проведения химиотерапии.

С осторожностью следует применять при состояниях, которые могут приводить к левожелудочковой недостаточности, нарушениях функции печени умеренной или тяжелой степени (7 и более баллов по шкале Чайлд-Пью).

Следует учитывать информацию о имеющихся противопоказаниях и безопасности применения капецитабина при сочетанном применении с лапатинибом.

Перед началом лечения необходимо оценить уровень фракции выброса левого желудочка. Во время лечения следует контролировать уровень фракции выброса левого желудочка, чтобы не допустить снижения данного показателя ниже допустимых значений. Лечение лапатинибом следует прекратить в случае снижения фракции выброса до 3 степени или более, или в случае снижения ниже границы допустимой нормы. Лечение лапатинибом может быть возобновлено не ранее чем через 2 недели в меньшей дозе (1000 мг/сут и только если уровень фракции выброса левого желудочка находится в допустимых границах нормы). Постоянное снижение фракции выброса левого желудочка в течение 9 недель лечения, как правило, ограничивает длительность проводимой терапии.

В период лечения пациенты должны находиться под наблюдением для выявления легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициального легочного процесса/пневмонита.

При первых симптомах диареи рекомендуется назначение противодиарейных препаратов. При диарее тяжелой степени может потребоваться назначение электролитов и жидкости для предупреждения дегидратации (внутрь или в/в), приостановление приема лапатиниба или его отмена.

До начала лечения, затем ежемесячно, либо по клиническим показаниям следует контролировать показатели функции печени (активность трансаминаз, ЩФ, содержание билирубина). При тяжелом нарушении функции печени лечение лапатинибом следует прекратить, повторное лечение не проводят. Известны случаи гепатотоксичности при назначении ингибиторов тирозинкиназы. У пациентов с нарушениями функции печени недостаточно данных для формирования конкретных рекомендаций по коррекции режима дозирования.

Использование в педиатрии

Опыта применения препарата у детей нет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Механизм действия лапатиниба позволяет предположить отсутствие влияния на способности к концентрации внимания. Тем не менее, следует учитывать общее клиническое состояние пациента и возможное развитие нежелательных явлений при оценке способностей к управлению автомобилем и работе с механизмами, требующих быстроты реакции.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ингибиторы или индукторы CYP3A могут влиять на фармакокинетику лапатиниба. При одновременном применении лапатиниба и известных ингибиторов CYP3A (например, кетоконазол, итраконазол, грейпфрутовый сок) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями. При необходимости одновременного назначения пациенту сильного ингибитора CYP3A4 необходимо уменьшить дозу лапатиниба до 500 мг/сут, рассчитанной так, чтобы скорректировать AUC лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без ингибиторов. Однако, в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба при такой коррекции дозы у пациентов, получающих мощный ингибитор CYP3A4. После отмены сильного ингибитора, только после выведения его из организма, спустя приблизительно 1 неделю следует вновь увеличивать дозу лапатиниба до рекомендованной.

При одновременном применении лапатиниба и известных индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, карбамазепин, фенитоин) и необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями.

При необходимости одновременного назначения пациенту сильного индуктора CYP3A4 дозу лапатиниба следует подбирать основываясь на переносимости, постепенно повышая ее с 1250 мг/сут до 4500 мг/сут. Эта доза рассчитывается так, чтобы скорректировать AUC лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без индукторов. Однако в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба у пациентов, получающих сильный индуктор CYP3A4. После отмены сильного индуктора, только спустя приблизительно 2 недели следует вновь уменьшить дозу лапатиниба до рекомендованной.

Лапатиниб ингибирует in vitro CYP3A4 и CYP2C8 в клинически значимых концентрациях. Необходима осторожность при одновременном назначении лапатиниба и препаратов с узким терапевтическим диапазоном, являющихся субстратами этих ферментов. Лапатиниб является субстратом для транспортных белков гликопротеин P и BCRP. Ингибиторы и индукторы данных белков могут изменять действие и/или распределение лапатиниба.

Не исключено, что лапатиниб может влиять на фармакокинетику субстратов гликопротеина P (например, дигоксина), BCRP (например, топотекана) и OATP1B1 (например, розувастатина).

LENALIDOMIDE (ЛЕНАЛИДОМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, иммуномодулятор, который обладает как иммуномодулирующими, так и антиангиогенными свойствами.

Ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, включая ФНОα, интерлейкин-1β (ИЛ-1β), ИЛ-6 и ИЛ-12, из липосахарид (ЛПС)-стимулированных периферических мононуклеарных клеток крови (ПМКК).

Леналидомид повышает продукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из ЛПС-стимулированных ПМКК, вследствие этого происходит ингибирование экспрессии, но не ферментной активности ЦОГ-2.

Леналидомид индуцирует пролиферацию Т-клеток и повышает синтез ИЛ-2 и интерферона-1γ, а также повышает цитотоксическую активность собственных клеток-киллеров.

Леналидомид ингибирует пролиферацию клеток различных линий гемопоэтических опухолей, главным образом тех, которые имеют цитогенетические дефекты хромосомы 5.

На модели дифференциации эритроидных клеток-предшественниц леналидомид индуцирует экспрессию фетального гемоглобина, судя по дифференциации $CD34^+$ стволовых гемопоэтических клеток.

Леналидомид ингибирует ангиогенез, блокируя образование микрососудов и эндотелиальных каналов, а также миграцию эндотелиальных клеток на модели ангиогенеза in vitro. Кроме того, леналидомид ингибирует синтез проангиогенного сосудистого эндотелиального фактора роста посредством PC-3 клеток опухоли предстательной железы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Леналидомид представляет собой рацемическую смесь двух оптически активных форм: S(-) и R(+) с суммарным оптическим вращением, равным нулю.

После приема внутрь леналидомид быстро всасывается. При этом C_{max} достигается через 0.625-1.5 ч после однократного приема. Прием пищи не влияет на степень абсорбции. Фармакокинетическое распределение имеет линейный характер. C_{max} и AUC повышаются пропорционально увеличению дозы. Повторные приемы препарата не приводят к его кумуляции.

У больных множественной миеломой леналидомид быстро абсорбируется, при этом C_{max} достигается через 0.5-4 ч после приема, как в 1-й день, так и на 28-й день. C_{max} и AUC повышаются пропорционально как при однократном, так и при повторном приеме препарата. По данным C_{max} и AUC экспозиция леналидомида у больных множественной миеломой выше, чем у здоровых добровольцев, что объясняется более низким отношением клиренса к фильтрации (CL/F) у больных множественной миеломой по сравнению со здоровыми добровольцами соответственно 300 и 200 мл/мин.

In vitro связывание (^{14}C)-леналидомида с белками плазмы у больных множественной миеломой и здоровых добровольцев составляло 22.7% и 29.2% соответственно.

Примерно 60% леналидомида выводится почками в неизмененном виде. Это превышает скорость гломерулярной фильтрации и, поэтому, процесс носит как пассивный, так и активный характер. $T_{1/2}$ повышается с увеличением дозы, примерно с 3 ч при приеме дозы 5 мг до приблизительно 9 ч при приеме дозы 400 мг. Равновесное состояние достигается на 4-й день.

C_{max} не различается у пациентов с нормальной и с нарушенной функцией почек. При этом выведение леналидомида замедляется пропорционально степени нарушения почечной функции. Снижение КК менее 50 мл/мин сопровождается повышением AUC на 56%. $T_{1/2}$ леналидомида повышается примерно с 3.5 ч (у пациентов с КК более 50 мл/мин) до приблизительно 9 ч (у пациентов с КК менее 50 мл/мин).

ПОКАЗАНИЯ

Лечение множественной миеломы – в комбинации с дексаметазоном у пациентов, которые получили, по крайней мере, одну линию терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

Рекомендуемая начальная доза составляет 25 мг 1 раз/сут в 1-21 день повторных 28-дневных циклов. Дексаметазон в дозе 40 мг назначают 1 раз/сут в 1-4, 9-12 и 17-20 дни каждого 28-дневного цикла в ходе первых 4 циклов терапии, а затем – по 40 мг 1 раз/сут в 1-4 дни каждого последующего 28-дневного цикла.

При развитии токсических эффектов проводится коррекция режима дозирования по специальной схеме.

У пациентов с нарушениями функции почек требуется коррекция режима дозирования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто при применении комбинации леналидомид/дексаметазон: нейтропения (39.4%), мышечная слабость (27.2%), астения (17.6%), запоры (23.5%), мышечные судороги (20.1%), тромбоцитопения (18.4%), анемия (17%), диарея (14.2%), сыпь (10.2%).

Наиболее тяжелые побочные реакции: венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии), нейтропения 4 степени тяжести.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – лейкопения, лимфопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – тромбоз глубоких вен, снижение АД.

Инфекции и инвазии: часто – пневмония.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – мышечные судороги.

Со стороны нервной системы: часто – тремор, гипестезия.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка (в т.ч. при физической нагрузке).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто – кожная сыпь; часто – зуд кожи.

Общие реакции: очень часто – слабость, астения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность; период лактации (грудного вскармливания); детородный возраст; отсутствие возможности соблюдать необходимые меры контрацепции; детский возраст; повышенная чувствительность к леналидомиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Леналидомид – структурный аналог талидомида, который обладает выраженным тератогенным действием. Известно, что прием талидомида беременными женщинами вызывает тяжелые и жизнеугрожающие нарушения внутренних органов плода (с частотой до 30%). *Экспериментальные исследования* на обезьянах показали результаты, сходные с описанными ранее результатами для талидомида. Риск развития врожденных дефектов очень велик, если леналидомид применяется при беременности. Неукоснительное соблюдение контрацепции распространяется на женщин и на мужчин.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для профилактики венозной тромбоэмболии, особенно у пациентов, имеющих дополнительные факторы риска, рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины или варфарин. Решение о назначении противотромботической терапии следует принимать после тщательной оценки индивидуальных факторов риска.

Риск развития нейтропении 4 степени тяжести у больных множественной миеломой при одновременном применении леналидомида и дексаметазона очень высок.

Рекомендуется тщательный контроль со стороны и врача, и пациента симптомов повышенной кровоточивости, включая петехии и кровохарканье.

В течение первых 2-х месяцев лечения леналидомидом рекомендуется каждую неделю проводить развернутый анализ крови, включая определение количества лейкоцитов, формулы крови, количества тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита. В последующем исследования крови должны выполняться ежемесячно.

К проявлениям токсичности леналидомида, которые наиболее часто ограничивают его применение, относятся нейтропения и тромбоцитопения. В связи с этим, решение о совместном применении леналидомида и других иммунодепрессивных препаратов должно быть клинически обоснованным.

Учитывая преимущественное выделение леналидомида почками, у пациентов с почечной недостаточностью необходимо тщательно контролировать состояние функции почек и дозу леналидомида.

Необходим регулярный контроль функции щитовидной железы в связи с возможностью развития гипотиреоза под влиянием леналидомида.

Нельзя исключить возможность нейротоксического действия леналидомида при длительном его приеме, учитывая структурное подобие молекул леналидомида и талидомида, который известен своим выраженным нейротоксическим побочным эффектом.

В связи с выраженной антинеопластической активностью леналидомида возможно развитие синдрома лизиса опухоли, особенно у пациентов, имеющих большую опухолевую массу. Следует контролировать состояние таких пациентов и проводить соответствующую профилактику.

Пациентам не разрешается сдавать кровь или сперму в качестве донора на протяжении всего лечения леналидомидом и в течение одной недели после его окончания.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты леналидомида, такие как головокружение, слабость, сонливость и неясное зрение могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В этой связи при управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует проявлять особую осторожность.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Взаимное влияние на метаболизм леналидомида и других препаратов маловероятно в связи с тем, что леналидомид не метаболизируется с помощью системы цитохрома P450.

Одновременное назначение леналидомида с дигоксином сопровождается увеличением плазменной концентрации дигоксина (C_{max} дигоксина составляла 114%, AUC – 108%). Таким образом, на фоне лечения леналидомидом рекомендуется мониторировать концентрацию дигоксина.

Дексаметазон, который является обязательным компонентом лечебной схемы с леналидомидом, может уменьшать эффективность пероральных контрацептивов.

Не отмечено взаимного влияния на фармакокинетические параметры леналидомида и варфарина. Учитывая использование в комплексе с леналидомидом дексаметазона, нельзя исключить влияние последнего на эффекты варфарина. Поэтому на фоне комбинированной терапии леналидомидом и дексаметазоном рекомендуется тщательный контроль концентрации варфарина.

LENOGRASTIM (ЛЕНОГРАСТИМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, аналогичный по действию соответствующему эндогенному соединению. Представляет собой гликолизированный белок. Стимулирует пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественников нейтрофильного ряда, вызывает повышение числа нейтрофилов в периферической крови. Повышает функциональную активность нейтрофилов. Действие ленограстима развивается в течение первых суток после введения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

V_d ленограстима – около 1 л/кг. Метаболизируется до пептидов.

$T_{1/2}$ составляет 3-4 ч, при достижении равновесной концентрации после повторных в/в инфузий $T_{1/2}$ сокращается до 1-1.5 ч. С мочой в неизмененном виде выводится не более 1%.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение нейтропении: при применении химиотерапевтических противоопухолевых средств, после пересадки костного мозга, при апластических заболеваниях кроветворной системы, при ВИЧ-инфекции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны костно-мышечной системы: боли в мышцах и в костях.

Со стороны системы кроветворения: очень редко – увеличение селезенки, тромбоцитопения, анемия, носовое кровотечение.

Прочие: дизурия; очень редко – головная боль, диарея, лихорадка.

Местные реакции: болезненность в месте введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ленограстиму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение ленограстима при беременности.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание рекомендуется прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют при нарушениях функции печени или почек.

В процессе лечения ленограстимом необходим систематический контроль картины периферической крови (включая обязательный подсчет числа тромбоцитов). В случае увеличения числа лейкоцитов более 50 x 10^9/л лечение следует приостановить.

Возможно применение ленограстима перед проведением забора периферических стволовых клеток с целью увеличения их числа.

На фоне лечения противоопухолевыми химиотерапевтическими средствами, ленограстим начинают вводить не ранее, чем через сутки после последнего сеанса химиотерапии. Безопасность ленограстима при миелоидных опухолях окончательно не изучена, поэтому его применение не рекомендуется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ленограстимом противоопухолевых препаратов с кумулятивной миелодепрессией или преобладающей токсичностью в отношении тромбоцитарного ростка костного мозга (нитрозомочевина, митомицин С) возможно увеличение токсического действия указанных препаратов, особенно в отношении продукции тромбоцитов.

LERCANIDIPINE (ЛЕРКАНИДИПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридинового ряда. Ингибирует трансмембранный ток кальция в кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры. Механизм гипотензивного эффекта обусловлен прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы сосудов, в результате этого снижается ОПСС. Обладает пролонгированным антигипертензивным действием. Благодаря высокой селективности отрицательное инотропное действие отсутствует.

Длительность терапевтического действия составляет 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь в дозе 10-20 мг полностью всасывается. C_{max} в плазме крови обнаруживается через 1.5-3 ч и составляет 3.3 нг/мл и 7.66 нг/мл соответственно. Распределение из плазмы крови в ткани и органы происходит быстро. Связывание с белками плазмы крови превышает 98%. Кумуляции при повторном приеме не наблюдается. Подвергается метаболизму. Средний $T_{1/2}$ составляет 8-10 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Мягкая и умеренная эссенциальная артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь по 10 мг 1 раз/сут не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром. В зависимости от достигнутого терапевтического эффекта доза может быть увеличена до 20 мг. Терапевтическую дозу подбирают постепенно, при необходимости, увеличение дозы до 20 мг осуществляется через 2 недели после начала лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко отмечались эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием – периферические отеки, ощущение "приливов" крови к лицу, сердцебиение, тахикардия, боль в груди, снижение АД, стенокардия, инфаркт миокарда, астения, утомляемость, головная боль, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: очень редко – диспепсия, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея, обратимое повышение активности печеночных ферментов, гиперплазия десен.

Прочие: очень редко – полиурия, кожная сыпь, сонливость, миалгия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; аортальный стеноз; в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; выраженные нарушения функции печени; нарушение функции почек (КК менее 10 мл/мин); непереносимость лактозы; галактоземия; синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы; беременность; период лактации (грудного вскармливания); женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к компонентам препарата; повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридинового ряда.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при почечной и/или печеночной недостаточности легкой и умеренной степени, у пациентов пожилого возраста, при СССУ (без кардиостимулятора), ИБС, дисфункции левого желудочка.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ингибиторами CYP3A4 (в т.ч. с кетоконазолом, интраконазолом, эритромицином) возможны проявления лекарственного взаимодействия (комбинации применять с осторожностью).

При применении совместно с индукторами CYP3A4 (в т.ч. с антидепрессантами, рифампицином) возможно уменьшение антигипертензивного действия лерканидипина.

Возможно усиление гипотензивного эффекта лерканидипина при употреблении сока грейпфрута.

Этанол может потенцировать действие лерканидипина.

LETROZOLE (ЛЕТРОЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Является нестероидным ингибитором ароматазы – фермента, при участии которого происходит синтез эстрогенов у женщин в постменопаузном периоде. Ароматаза способствует превращению андрогенов, синтезирующихся в надпочечниках (в первую очередь андростендиона и тестостерона), в эстрон и эстрадиол. Торможение активности ароматазы реализуется путем конкурентного связывания с субъединицей этого фермента – гемом цитохрома P450, что приводит к снижению биосинтеза эстрогенов во всех тканях, в т.ч. в тканях эстрогензависимых опухолей.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение злокачественных опухолей молочной железы у женщин в период естественной или искусственно вызванной менопаузы после проведения терапии антиэстрогенными препаратами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза составляет 2.5 мг 1 раз/сут ежедневно. Лечение продолжается в течение периода прогрессирования заболевания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: головная боль, тошнота, периферические отеки, общая слабость, приливы, истончение волос, кожная сыпь, рвота, диспепсия, увеличение массы тела, мышечно-скелетные боли, анорексия, вагинальные кровотечения, лейкорея, запор, головокружение, повышение аппетита, повышение потоотделения.

Редко: одышка, тромбофлебит, кровянистые выделения из влагалища.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эндокринный статус, характерный для пременопаузного периода; беременность, лактация, повышенная чувствительность к летрозолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациенток с КК менее 10 мл/мин безопасность летрозола не изучена, поэтому при необходимости его применения в таких случаях следует тщательно взвешивать соотношение между ожидаемым терапевтическим эффектом и возможным риском лечения.

Под влиянием летрозола возможно снижение способности к концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, поэтому в период лечения рекомендуется избегать вождения автотранспорта и других потенциально опасных видов деятельности.

LEUPRORELIN (ЛЕЙПРОРЕЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог ГнРГ, превосходящий по активности естественный гормон. В начале применения лейпрорелина происходит повышение секреции гонадотропных гормонов гипофиза. При систематическом применении лейпрорелина возникает десенситизация рецепторов и уменьшение секреции гонадотропинов и половых гормонов. Этот эффект является обратимым, и после прекращения терапии физиологическая секреция гормонов восстанавливается.

ПОКАЗАНИЯ

Эндометриоз (для уменьшения болевого синдрома и регрессии внутриматочных патологических изменений).

Паллиативное лечение рака простаты (в качестве альтернативного средства, когда орхиэктомия или применение эстрогенов не приемлемы для лечения конкретного пациента) в составе комбинированной терапии с бикалутамидом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, схемы терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: возможно развитие симптомов, характерных для пациентов со сниженной секрецией эстрогена; после завершения лечения уровень эстрогена постепенно достигает нормальных величин. Индуцированный гипоэстрогенный статус приводит к снижению плотности костной ткани в процессе лечения. При 6-месячном курсе лечения данные изменения выражены незначительно. Возможно снижение либидо, импотенция, гинекомастия, атрофия семенных желез.

Со стороны костно-мышечной системы: оссалгии, боль в области плечевых суставов, в нижней части спины, в конечностях, затруднения при ходьбе.

Со стороны мочевыделительной системы: расстройства мочеиспускания (задержка мочи, поллакиурия), гематурия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: изменения на ЭКГ, повышенный кардиоторакальный индекс.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: парестезии, глухота, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня ферментов печени в плазме крови: ЛДГ, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ; диарея, тошнота, рвота, анорексия.

Дерматологические реакции: сыпь, кожный зуд, дерматит, усиление роста волос на голове.

Прочие: приливы крови к лицу, повышенное потоотделение, чувство сдавления грудной клетки, общее недомогание, потеря массы тела.

Местные реакции: боль, уплотнение и покраснение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ЛГРГ и его аналогам, маточные кровотечения неясного генеза, беременность, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

В период лечения следует применять негормональные средства контрацепции. В случае наступления беременности лечение необходимо прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов пожилого возраста, при недостаточности функции почек, обусловленной компрессией спинного мозга или сужением мочеиспускательного канала, а также у больных с высоким риском появления этих осложнений.

На фоне применения лейпрорелина возможно сохранение менструальной функции.

У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь при лечении лейпрорелином повышается риск развития остеопороза.

LEVAMISOLE (ЛЕВАМИЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогельминтное средство. Высокоэффективен при аскаридозе, менее эффективен при трихостронгилоидозе, некаторозе, стронгилоидозе, анкилостомидозе. Парализует гельминтов, вызывая деполяризацию их мышц, кроме того, угнетает фумарат-редуктазу, нарушая течение биоэнергетических процессов гельминтов. Левамизол обладает также иммуномодулирующим действием, нормализует клеточный иммунитет. Механизм иммуномодулирующего действия окончательно не выяснен, полагают, что он связан со стимулирующим влиянием на макрофаги и Т-лимфоциты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь левамизол быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1.5-4 ч. Интенсивно метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 3-4 ч, а для метаболитов – 16 ч. Выводится главным образом с мочой в виде метаболитов и в небольшом количестве – с калом. Около 70% выводится с мочой, 5% – в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве противогельминтного средства: аскаридоз, некатороз, стронгилоидоз, трихостронгилоидоз, анкилостомидоз.

В качестве иммуномодулирующего средства: инфекционные заболевания (в т.ч. рецидивирующая инфекция, вызванная вирусом Herpes simplex типа 1 и 2, Varicella zoster), хронический активный гепатит В, персистирующий вирусный гепатит; ревматоидный артрит, болезнь Крона, болезнь Рейтера, афтозный стоматит, СКВ (для поддержания ремиссии); злокачественные новообразования (после хирургического, лучевого или химиотерапевтического лечения) бронхов, толстой кишки, молочных желез, в состоянии ремиссии при болезни Ходжкина, в интервалах цитостатического лечения лейкемии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В качестве противогельминтного средства взрослым – 150 мг однократно вечером, детям – в дозе 2.5 мг/кг однократно вечером.

В качестве иммуностимулирующего средства обычно применяют в дозе 150 мг/сут – однократно или в 3 приема по 50 мг в течение 3 дней подряд каждые 2 недели. Продолжительность лечения определяется индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: нервозность, нарушения сна, депрессия; редко – синдром, сходный с энцефалопатией (у пациентов с юношеским артритом и с паразитарными заболеваниями кишечника).

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, анорексия, диарея, запор, стоматит; в единичных случаях – острый панкреатит.

Со стороны органов чувств: нарушения вкуса и обоняния.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, дерматит.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия.

Со стороны системы кроветворения: редко – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: редко – повышение ТГ и холестерина.

Прочие: возможны гриппоподобные симптомы – лихорадка, слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Агранулоцитоз, вызванный лекарственными препаратами в анамнезе, повышенная чувствительность к левамизолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения левамизола при беременности не проводилось. При необходимости применения следует оценить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что у крыс и у кроликов левамизол не оказывает тератогенного действия при введении внутрь в дозах до 180 мг/кг/сут, однако в наибольшей дозе отмечена эмбриотоксичность у обоих видов.

Неизвестно, выделяется ли левамизол с грудным молоком у человека. Установлено, что левамизол выделяется с грудным молоком у коров. Учитывая это, при необходимости применения левамизола в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями печени, почек, при угнетении кроветворения, цереброваскулярных нарушениях.

В процессе лечения необходим контроль уровня лейкоцитов в крови.

В период лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

С осторожностью применять одновременно с другими препаратами, влияющими на гемопоэз.

При одновременном проведении антикоагулянтной терапии следует тщательно подбирать дозы и наблюдать за состоянием больного.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Имеются сообщения о том, что комбинация левамизола и этанола может вызывать дисульфирамоподобные реакции.

Левамизол может увеличивать концентрацию фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении с варфарином возможно развитие кровотечения, по-видимому, вследствие ингибирования метаболизма варфарина.

LEVOCARNITINE (ЛЕВОКАРНИТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Витамин группы В (витамин B_T), производное аминокислоты, которая является эссенциальным кофактором метаболизма жирных кислот. Нормализует белковый и жировой обмен. Оказывает анаболическое действие. Способствует нормализации основного обмена при гипертиреозе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь хорошо абсорбируется. C_{max} достигается через 3 ч, терапевтическая концентрация сохраняется в течение 9 ч. При в/м введении обнаруживается в плазме в течение 4 ч. После в/в введения уже спустя 3 ч исчезает из крови. Легко проникает в печень и миокард, медленнее – в мышцы. Выводится почками преимущественно в виде ацильных эфиров.

ПОКАЗАНИЯ

Микропедиатрия и педиатрия: гипотрофия, гипотония, адинамия, последствия родовой травмы и асфиксии, состояния после тяжелых заболеваний и операций. Психиатрия и неврология: неврогенная анорексия, физическое истощение, травматическая энцефалопатия. Гастроэнтерология: хронический гастрит с пониженной секреторной функцией, хронический панкреатит с пониженной внешнесекреторной функцией. Эндокринология: задержка роста у детей до 16 лет, легкие формы тиреотоксикоза. Дерматология: псориаз, себорейная экзема, склеродермия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Дозы и продолжительность лечения устанавливают индивидуально в зависимости от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, аллергические реакции, мышечная слабость (у пациентов с уремией); при быстром введении (80 капель/мин и более) возможно возникновение болей по ходу вены, проходящих при снижении скорости введения.

Редко: специфический запах от тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к левокарнитину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В настоящее время изучается возможность применения левокарнитина для лечения митохондриальной миопатии, вызванной зидовудином.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении анаболики усиливают эффект левокарнитина.

При одновременном применении ГКС способствуют накоплению левокарнитина в тканях (кроме печени).

LEVODOPA (ЛЕВОДОПА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противопаркинсоническое средство. Является левовращающим изомером диоксифенилаланина – предшественника допамина, в который леводопа превращается под влиянием фермента допа-декарбоксилазы. Противопаркинсоническое действие леводопы обусловлено ее превращением в допамин непосредственно в ЦНС, что приводит к восполнению дефицита допамина в ЦНС. Однако большая часть поступившей в организм леводопы превращается в допамин в периферических тканях. Образовавшийся в периферических тканях допамин не участвует в реализации противопаркинсонического эффекта леводопы, т.к. не проникает в ЦНС, кроме того, он вызывает большинство периферических побочных эффектов леводопы. В связи с этим леводопу целесообразно комбинировать с ингибиторами периферической допа-декарбоксилазы (карбидопа, бенсеразид), что позволяет существенно снизить дозу леводопы и выраженность побочных эффектов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Всасывание зависит от скорости эвакуации содержимого желудка и от pH в нем. Наличие пищи в желудке замедляет всасывание. Некоторые аминокислоты пищи могут конкурировать с леводопой за абсорбцию из кишечника и транспорт через ГЭБ. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч после приема внутрь.

Только 1-3% активного вещества проникает в мозг, остальная часть метаболизируется экстрацеребрально, в основном путем декарбоксилирования с образованием допамина, который не проникает через ГЭБ.

Около 75% выводится с мочой в виде метаболитов в течение 8 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Паркинсона, синдром паркинсонизма (за исключением паркинсонизма, вызванного нейролептиками).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Лечение начинают с малой дозы, постепенно повышая ее до оптимальной для каждого больного. В начале лечения доза составляет 0.5-1 г/сут, средние терапевтические дозы – 4-5 г/сут. При лечении препаратами, содержащими леводопу с ингибиторами периферической допа-декарбоксилазы, в пересчете на леводопу применяют значительно меньшие суточные дозы.

Максимальная суточная доза при приеме внутрь составляет 8 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ортостатическая гипотензия, аритмии.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, анорексия, боли в эпигастрии, дисфагия, ульцерогенное действие (у предрасположенных пациентов).

Со стороны ЦНС: часто – самопроизвольные движения, нарушения сна, ажитация, головокружение; редко – депрессии.

Со стороны системы кроветворения: редко – лейкопения, тромбоцитопения.

При лечении препаратами, содержащими леводопу с ингибиторами периферической допа-декарбоксилазы, указанные побочные эффекты встречаются реже.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени, почек, сердечно-сосудистой и/или эндокринной систем, тяжелые психозы, закрытоугольная глаукома, меланома, повышенная чувствительность к леводопе, детский возраст.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение леводопы при беременности, за исключением наличия строгих показаний.

При необходимости применения леводопы в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с заболеваниями почек, легких, эндокринной системы, сердечно-сосудистой системы, особенно при указаниях в анамнезе на инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма; при психических нарушениях, заболеваниях печени, пептической язве, остеомаляции; у пациентов с заболеваниями, при которых может потребоваться применение симпатомиметических средств (в т.ч. при бронхиальной астме), антигипертензивных средств.

Следует избегать внезапного прекращения приема леводопы.

При переводе пациента с лечения леводопой на лечение леводопой с ингибиторами периферической допа-декарбоксилазы прием леводопы следует прекратить за 12 ч до назначения комбинированного препарата.

Одновременное применение леводопы с ингибиторами МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В) не рекомендуется, так как возможны нарушения кровообращения, в т.ч. артериальная гипертензия, возбуждение, сердцебиение, покраснение лица, головокружение.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения леводопы следует избегать деятельности, при которой требуются высокая концентрация внимания и быстрота психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антацидами повышается риск развития побочных эффектов.

При одновременном применении с антипсихотическими средствами (нейролептиками) производными бутирофенона, дифенилбутилпиперидина, тиоксантена, фенотиазина, пиридоксина возможно угнетение противопаркинсонического действия.

При одновременном применении с бета-адреномиметиками возможны нарушения сердечного ритма.

При одновременном применении с ингибиторами МАО (за исключением ингибиторов МАО типа В) возможны нарушения кровообращения. Это связано с накоплением под влиянием леводопы допамина и норадреналина, инактивация которых замедляется под влиянием ингибиторов МАО.

При одновременном применении с м-холиноблокаторами возможно уменьшение противопаркинсонического действия; со средствами для наркоза – риск развития аритмии.

Имеются данные об уменьшении биодоступности леводопы при одновременном применении трициклических антидепрессантов.

При одновременном применении с диазепамом, клозепином, метионином, клонидином, фенитоином возможно уменьшение противопаркинсонического действия.

При одновременном применении с солями лития возможно повышение риска развития дискинезий и галлюцинаций.

При одновременном применении с папаверина гидрохлоридом, резерпином возможно значительное уменьшение противопаркинсонического действия; с суксаметонием – возможны аритмии; с тубокурарином – повышение риска развития артериальной гипотензии.

LEVOSIMENDAN (ЛЕВОСИМЕНДАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кардиотоническое средство. Повышает чувствительность сократительных белков к кальцию путем связывания с тропонином С миокарда в кальциево-зависимой фазе. Левосимендан повышает силу сердечных сокращений, но не влияет на расслабление желудочков. Оказывает вазодилатирующее действие на артерии (включая коронарные) и вены. Левосимендан является селективным ингибитором ФДЭ 3 in vitro.

Благодаря наличию положительного инотропного и вазодилатирующего действия, при сердечной недостаточности повышает силу сердечных сокращений и уменьшает как преднагрузку, так и постнагрузку.

Левосимендан активирует ишемизированный миокард у пациентов после коронарной ангиопластики или тромболизиса.

Левосимендан увеличивает коронарный кровоток у пациентов, перенесших операции на сердце, и улучшает перфузию миокарда у пациентов с сердечной недостаточностью. Эти положительные эффекты достигаются без значительного повышения потребления миокардом кислорода. Левосимендан значительно снижает циркулирующий уровень эндотелина-1 при хронической сердечной недостаточности.

Вызывает дозозависимое увеличение сердечного выброса и ударного объема, а также дозозависимое снижение давления в легочно-капиллярной сети, снижение среднего АД и ОППС.

Положительное влияние на сердечный выброс и давление в легочных капиллярах сохраняется как минимум в течение 24 ч после прекращения инфузии.

Влияние на АД, как правило, продолжается 3-4 дня.

При применении в терапевтических дозах образуется один фармакологически активный метаболит, который дает схожие с левосименданом гемодинамические эффекты, сохраняющиеся до 7-9 дней после прекращения 24 ч инфузии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В диапазоне терапевтических доз 50-200 мкг/кг/мин характеризуется линейной фармакокинетикой.

C_{max} левосимендана в плазме крови достигается примерно через 2 дня после прекращения введения препарата. V_d составляет около 0.2 л/кг.

Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) составляет 97-98%. Связывание с белками активного метаболита составляет 40%.

Левосимендан практически полностью метаболизируется.

Первичный метаболизм левосимендана осуществляется путем конъюгации с циклическим или N-ацетилированным цистеинилглицином и цистеиновыми конъюгатами. Около 5% введеной дозы метаболизируется в тонкой кишке путем восстановления до аминофенилпиридазинона, который после реабсорбции метаболизируется при участии N-ацетилтрансферазы до активного метаболита. Степень ацетилирования генетически детерминирована.

В исследованиях in vitro показано, что левосимендан может умеренно ингибировать CYP2D6.

Клиренс левосимендана составляет около 3 мл/мин/кг, $T_{1/2}$ около 1 ч. Выводится практически полностью в виде метаболитов: с мочой – 54%, с калом – 44%. Менее 0.05% выводится с мочой в неизмененном виде.

$T_{1/2}$ метаболитов составляет около 75-80 ч.

Выведение активного метаболита не изучено.

При легкой степени печеночной недостаточности, связанной с циррозом, выведение левосимендана несколько замедлено.

ПОКАЗАНИЯ

Острая декомпенсация тяжелой хронической сердечной недостаточности (для кратковременной терапии при неэффективности стандартной терапии и необходимости поддержания сократительной функции миокарда).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Предназначен для применения только в условиях стационара, располагающего необходимым оборудованием для мониторинга и медицинским персоналом с опытом работы с кардиотоническими лекарственными средствами.

Доза и длительность терапии устанавливаются индивидуально, в зависимости от клинической ситуации. Вводят путем в/в инфузии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: значительное снижение АД, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, тахикардия, желудочковая тахикардия, трепетание предсердий, ишемия миокарда.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны лабораторных показателей: снижение гемоглобина, гематокрита, гипокалиемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Механическая обструкция, препятствующая заполнению желудочков или выбросу крови из желудочков; тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин); тяжелые нарушения функции печени; артериальная гипотензия; тахикардия; трепетание-мерцание желудочков в анамнезе; неконтролируемая гипокалиемия; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к левосимендану.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинический опыт применения левосимендана при беременности отсутствует. Применение возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

В экспериментальных исследованиях отмечено токсическое действие на репродукцию.

Неизвестно, выделяется ли левосимендан с грудным молоком. Пациентка должна отказаться от грудного вскармливания на период 14 дней после инфузии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применять при острой сердечной недостаточности, обусловленной внекардиальными причинами; при тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточности после хирургической операции; тяжелой сердечной недостаточности у пациентов, ожидающих трансплантацию.

С осторожностью следует применять у пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени, легкой или умеренной печеночной недостаточностью, сопутствующей анемией, фибрилляцией предсердий, у пациентов с существующей ишемией миокарда, удлинением интервала QT различного генеза или при одновременном назначении лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (только под тщательным контролем ЭКГ).

Данные о безопасности и эффективности применения левосимендана отсутствуют при следующих заболеваниях: гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тяжелая недостаточность митрального клапана, разрыв, перфорация миокарда, гемотампонада сердца, инфаркт правого желудочка и потенциально угрожающая жизни аритмия длительностью 3 и более месяцев.

Во время лечения следует постоянно мониторировать ЭКГ, АД, ЧСС и диурез. Кроме того, необходимо следить за динамикой симптомов сердечной недостаточности, для этого рекомендуются инвазивные методы контроля гемодинамики.

Неинвазивный мониторинг рекомендуется после окончания инфузии как минимум в течение 3 дней или до стабилизации гемодинамики. У пациентов с легкой или умеренной степенью почечной или печеночной недостаточности мониторинг рекомендуется проводить как минимум в течение 5 дней.

У пациентов с нарушениями функции печени и почек может привести к повышению концентрации метаболитов, в результате возможно более интенсивное и длительное действие на ЧСС.

Перед началом применения левосимендана следует скорректировать гипокалиемию, гиповолемию. В период лечения следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Если наблюдаются резкие колебания АД или ЧСС, то следует уменьшить скорость введения или отменить инфузию.

У пациентов с тяжелыми нарушениями деятельности сердца левосимендан следует применять под постоянным контролем сердечного выброса и давления наполнения.

Перед применением левосимендана следует купировать аритмию и стабилизировать клиническое состояние пациентов с постоянной формой желудочковой тахикардии, пароксизмальной тахикардией, не связанной с реперфузией или угрожающими жизни формами аритмии.

После прекращения лечения синдрома отмены не наблюдается.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Выведение метаболита левосимедана из организма изучено недостаточно, поэтому лекарственное взаимодействие, связанное с этим процессом предсказать трудно; считается, что существует риск более выраженного и длительного влияния на ЧСС.

При одновременном применении с изосорбида мононитратом имеется риск усиления гипотензивного эффекта.

LIDOCAINE (ЛИДОКАИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиаритмическое средство класса IB, местный анестетик, производное ацетанилида. Обладает мембраностабилизирующей активностью. Вызывает блокаду натриевых каналов возбудимых мембран нейронов и мембран кардиомиоцитов.

Уменьшает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в волокнах Пуркинье, подавляет их автоматизм. При этом лидокаин подавляет электрическую активность деполяризованных, аритмогенных участков, но минимально влияет на электрическую активность нормальных тканей. При применении в средних терапевтических дозах практически не изменяет сократимость миокарда и не замедляет AV-проводимость. При применении в качестве антиаритмического средства при в/в введении начало действия через 45-90 сек, длительность – 10-20 мин; при в/м введении начало действия через 5-15 мин, длительность – 60-90 мин.

Вызывает все виды местной анестезии: терминальную, инфильтрационную, проводниковую.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения абсорбция практически полная. Распределение быстрое, V_d составляет около 1 л/кг (у пациентов с сердечной недостаточностью ниже). Связывание с белками зависит от концентрации активного вещества в плазме и составляет 60-80%. Метаболизируется главным образом в печени с образованием активных метаболитов, которые могут способствовать проявлению терапевтического и токсического действия, особенно после инфузии в течение 24 ч и более.

$T_{1/2}$ имеет тенденцию к двухфазности с фазой распределения 7-9 мин. В целом $T_{1/2}$ зависит от дозы, составляет 1-2 ч и может увеличиваться до 3 ч и более во время длительных в/в инфузий (более 24 ч). Выводится почками в виде метаболитов, 10% в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

В кардиологической практике: лечение и профилактика желудочковых аритмий (экстрасистолия, тахикардия, трепетание, фибрилляция), в т.ч. в остром периоде инфаркта миокарда, при имплантации искусственного водителя ритма, при гликозидной интоксикации, наркозе.

Для анестезии: терминальная, инфильтрационная, проводниковая, спинномозговая (эпидуральная) анестезия в хирургии, акушерстве и гинекологии, урологии, офтальмологии, стоматологии, оториноларингологии; блокада периферических нервов и нервных узлов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В качестве антиаритмического средства взрослым при введении нагрузочной дозы в/в – 1-2 мг/кг в течение 3-4 мин; средняя разовая доза 80 мг. Затем сразу переходят на капельную инфузию со скоростью 20-55 мкг/кг/мин. Капельную инфузию можно проводить в течение 24-36 ч. При необходимости на фоне капельной инфузии можно повторить в/в струйное введение лидокаина в дозе 40 мг через 10 мин после первой нагрузочной дозы.

В/м вводят по 2-4 мг/кг, при необходимости повторное введение возможно через 60-90 мин.

Детям при в/в введении нагрузочной дозы – 1 мг/кг, при необходимости возможно повторное введение через 5 мин. Для непрерывной в/в инфузии (обычно после введения нагрузочной дозы) – 20-30 мкг/кг/мин.

Для применения в хирургической и акушерской практике, стоматологии, ЛОР-практике режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации и используемой лекарственной формы.

Максимальные дозы: взрослым при в/в введении нагрузочная доза – 100 мг, при последующей капельной инфузии – 2 мг/мин; при в/м введении – 300 мг (около 4.5 мг/кг) в течение 1 ч.

Детям в случае повторного введения нагрузочной дозы с интервалом 5 мин суммарная доза составляет 3 мг/кг; при непрерывной в/в инфузии (обычно после введения нагрузочной дозы) – 50 мкг/кг/мин.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, слабость, двигательное беспокойство, нистагм, потеря сознания, сонливость, зрительные и слуховые нарушения, тремор, тризм, судороги (риск их развития повышается на фоне гиперкапнии и ацидоза), синдром "конского хвоста" (паралич ног, парестезии), паралич дыхательных мышц, остановка дыхания, блок моторный и чувствительный, респираторный паралич (чаще развивается при субарахноидальной анестезии), онемение языка (при использовании в стоматологии).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение или снижение АД, тахикардия – при введении с вазоконстриктором, периферическая вазодилатация, коллапс, боль в грудной клетке.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, непроизвольная дефекация.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница (на коже и слизистых оболочках), зуд кожи, ангионевротический отек, анафилактический шок.

Местные реакции: при спинальной анестезии – боль в спине, при эпидуральной анестезии – случайное попадание в субарахноидальное пространство; при местном применении в урологии – уретрит.

Прочие: непроизвольное мочеиспускание, метгемоглобинемия, стойкая анестезия, снижение либидо и/или потенции, угнетение дыхания, вплоть до остановки, гипотермия; при анестезии в стоматологии: потеря чувствительности и парестезии губ и языка, удлинение анестезии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые кровотечения, шок, артериальная гипотензия, инфицирование места предполагаемой инъекции, выраженная брадикардия, кардиогенный шок, тяжелые формы хронической сердечной недостаточности, СССУ у пациентов пожилого возраста, AV-блокада II и III степени (за исключением случаев, когда введен зонд для стимуляции желудочков), тяжелые нарушения функции печени.

Для субарахноидальной анестезии – полная блокада сердца, кровотечения, артериальная гипотензия, шок, инфицирование места проведения люмбальной пункции, септицемия.

Повышенная чувствительность к лидокаину и другим местным анестетикам амидного типа.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации применять только по жизненным показаниям. Лидокаин выделяется с грудным молоком.

В акушерской практике с осторожностью применять парацервикально при нарушениях внутриутробного развития плода, фетоплацентарной недостаточности, недоношенности, переношенности, гестозе.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при состояниях, сопровождающихся снижением печеночного кровотока (в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени), прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности (обычно вследствие развития блокад сердца и шока), у тяжелых и ослабленных больных, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет); для эпидуральной анестезии – при неврологических заболеваниях, септицемии, невозможности проведения пункции из-за деформации позвоночника; для субарахноидальной анестезии – при боли в спине, инфекции головного мозга, доброкачественных и злокачественных новообразованиях головного мозга, при коагулопатиях различного генеза, мигрени, субарахноидальном кровоизлиянии, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, парестезии, психозе, истерии, у неконтактных больных, невозможности проведения пункции из-за деформации позвоночника.

Следует с осторожностью вводить растворы лидокаина в ткани с обильной васкуляризацией (например, в область шеи при операциях на щитовидной железе), в таких случаях лидокаин применяют в меньших дозах.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами, с циметидином требуется уменьшение дозы лидокаина; с полимиксином В – следует контролировать функцию дыхания.

В период лечения ингибиторами МАО не следует применять лидокаин парентерально.

Растворы для инъекций, в состав которых входят эпинефрин и норэпинефрин, не предназначены для в/в введения.

Лидокаин нельзя добавлять в переливаемую кровь.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

После применения лидокаина не рекомендуется заниматься видами деятельности, требующими высокой концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с барбитуратами (в т.ч. с фенобарбиталом) возможно повышение метаболизма лидокаина в печени, снижение концентрации в плазме крови и, вследствие этого, уменьшение его терапевтической эффективности.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами (в т.ч. с пропранололом, надололом) возможно усиление эффектов лидокаина (в т.ч. токсических), по-видимому, вследствие замедления его метаболизма в печени.

При одновременном применении с ингибиторами МАО возможно усиление местноанестезирующего действия лидокаина.

При одновременном применении с препаратами, вызывающими блокаду нервно-мышечной передачи (в т.ч. с суксаметония хлоридом) возможно усиление действия препаратов, вызывающих блокаду нервно-мышечной передачи.

При одновременном применении со снотворными и седативными средствами возможно усиление угнетающего действия на ЦНС; с аймалином, хинидином – возможно усиление кардиодепрессивного действия; с амиодароном – описаны случаи развития судорог и СССУ.

При одновременном применении с гексеналом, тиопенталом натрия (в/в) возможно угнетение дыхания.

При одновременном применении с мексилетином повышается токсичность лидокаина; с мидазоламом – умеренное уменьшение концентрации лидокаина в плазме крови; с морфином – усиление анальгезирующего эффекта морфина.

При одновременном применении с прениламином развивается риск развития желудочковой аритмии типа "пируэт".

Описаны случаи возбуждения, галлюцинаций при одновременном применении с прокаинамидом.

При одновременном применении с пропафеноном возможно увеличение продолжительности и повышение степени тяжести побочных эффектов со стороны ЦНС.

Полагают, что под влиянием рифампицина возможно уменьшение концентрации лидокаина в плазме крови.

При одновременной в/в инфузии лидокаина и фенитоина возможно усиление побочных эффектов центрального генеза; описан случай синоатриальной блокады вследствие аддитивного кардиодепрессивного действия лидокаина и фенитоина.

У пациентов, получающих фенитоин в качестве противосудорожного средства, возможно уменьшение концентрации лидокаина в плазме крови, что обусловлено индукцией микросомальных ферментов печени под влиянием фенитоина.

При одновременном применении с циметидином умеренно уменьшается клиренс лидокаина и повышается его концентрация в плазме крови, имеется риск усиления побочного действия лидокаина.

LINCOMYCIN (ЛИНКОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы линкозамидов. В терапевтических дозах действует бактериостатически. При более высоких концентрациях оказывает бактерицидное действие. Подавляет синтез белка в микробной клетке.

Активен преимущественно в отношении аэробных грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae /за исключением Enterococcus faecalis/), Corynebacterium diphtheriae; анаэробных бактерий Clostridium spp., Bacteroides spp.

Линкомицин активен также в отношении Mycoplasma spp.

К линкомицину устойчивы большинство грамотрицательных бактерий, грибы, вирусы, простейшие. Устойчивость вырабатывается медленно.

Между линкомицином и клиндамицином существует перекрестная резистентность.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь 30-40% абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи замедляет скорость и степень всасывания. Линкомицин широко распределяется в тканях (включая костную) и жидкостях организма. Проникает через плацентарный барьер. Частично метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет около 5 ч. Выводится в неизмененном виде и в виде метаболитов с мочой, желчью и калом.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания тяжелого течения, вызванные чувствительными к линкомицину микроорганизмами, в т.ч. сепсис, остеомиелит, септический эндокардит, пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, раневая инфекция. В качестве антибиотика резерва при инфекциях, вызванных штаммами стафилококка и другими грамположительными микроорганизмами, резистентными к пенициллину и другим антибиотикам.

Для местного применения: гнойно-воспалительные заболевания кожи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь взрослым – по 500 мг 3-4 раза/сут или в/м – по 600 мг 1-2 раза/сут. В/в капельно вводят по 600 мг в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы 2-3 раза/сут. Детям в возрасте от 1 месяца до 14 лет внутрь – 30-60 мг/кг/сут; в/в капельно вводят в дозе 10-20 мг/кг каждые 8-12 ч.

При местном применении наносят тонким слоем на пораженные участки кожи.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, глоссит, стоматит; транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз и билирубина в плазме крови; при длительном применении в высоких дозах возможно развитие псевдомембранозного колита.

Со стороны системы кроветворения: обратимая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения.

Аллергические реакции: крапивница, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, анафилактический шок.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз.

Местные реакции: флебит (при в/в введении).

При быстром в/в введении: снижение АД, головокружение, общая слабость, расслабление скелетной мускулатуры.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени и/или почек, беременность, лактация, повышенная чувствительность к линкомицину и клиндамицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Линкомицин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Применение при беременности противопоказано. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При нарушении функции печени и/или почек следует уменьшить разовую дозу линкомицина на 1/3-1/2 и увеличить интервал между введениями.

При длительном применении необходим систематический контроль функций почек и печени.

В случае развития псевдомембранозного колита линкомицин следует отменить и назначить ванкомицин или бацитрацин.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с пенициллинами, цефалоспоринами, хлорамфениколом или эритромицином возможен антагонизм противомикробного действия.

При одновременном применении с аминогликозидами возможен синергизм действия.

При одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза или миорелаксантами периферического действия отмечается усиление нервно-мышечной блокады, вплоть до развития апноэ.

Прием противодиарейных препаратов снижает эффект линкомицина.

Фармацевтическое взаимодействие

Фармацевтически несовместим с ампициллином, барбитуратами, теофиллином, кальция глюконатом, гепарином и магния сульфатом.

Линкомицин несовместим в одном шприце или капельнице с канамицином или новобиоцином.

LINEZOLID (ЛИНЕЗОЛИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство, относится к классу оксазолидинонов. Механизм действия обусловлен селективным ингибированием синтеза белка в бактериях. За счет связывания с бактериальными рибосомами линезолид предотвращает образование функционального инициирующего комплекса 70S, который является компонентом процесса трансляции при синтезе белка.

Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: Corynebacterium jeikeium, Enterococcus faecalis (включая гликопептид-резистентные штаммы), Enterococcus faecium (включая гликопептид-резистентные штаммы), Enterococcus casseliflavus, Enterococcus gallinarum, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus (включая метициллин-резистентные штаммы), Staphylococcus aureus (штаммы с промежуточной чувствительностью к гликопептидам), Staphylococcus epidermidis (включая метициллин-резистентные штаммы), Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus intermedius, Streptococcus pneumoniae (включая штаммы с промежуточной чувствительностью к пенициллину и пенициллин-резистентные штаммы), Streptococcus spp. (стрептококки групп C и G), Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans; *аэробных грамотрицательных бактерий:* Pasteurella canis, Pasteurella multocida; *анаэробных грамположительных бактерий:* Clostridium perfringens, Peptostreptococcus spp. (в т.ч. Peptostreptococcus anaerobius); *анаэробных грамотрицательных бактерий:* Bacteroides fragilis, Prevotella spp.; Chlamydia pneumoniae.

Менее активен в отношении Legionella spp., Moraxella catarrhalis, Mycoplasma spp.

Не активен в отношении Haemophilus influenzae, Neisseria spp., Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp.

Не отмечено перекрестной резистентности между линезолидом и аминогликозидами, бета-лактамными антибиотиками, антагонистами фолиевой кислоты, гликопептидами, линкозамидами, хинолонами, рифамицинами, стрептограминами, тетрациклинами, хлорамфениколом т.к. механизм действия линезолида отличается от механизмов действия указанных антибактериальных препаратов.

Резистентность по отношению к линезолиду развивается медленно путем многостадийной мутации 23S рибосомальной РНК и происходит с частотой менее $1x10^{-9}$-$1x10^{-11}$.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Линезолид быстро распределяется в тканях с хорошей перфузией. V_d при достижении C_{ss} у здоровых добровольцев составляет в среднем 40-50 л. Связывание с белками плазмы крови составляет 31% и не зависит от концентрации линезолида в крови.

Установлено, что изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме линезолида in vitro. Линезолид также не ингибирует активность клинически важных изоферментов цитохрома P450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Метаболическое окисление приводит к образованию 2 неактивных метаболитов – гидроксиэтилглицина (является основным метаболитом у человека и образуется в результате неферментативного процесса) и аминоэтоксиуксусной кислоты (образуется в меньших количествах). Также описаны другие неактивные метаболиты.

Линезолид выводится, в основном, с мочой в виде гидроксиэтилглицина (40%), аминоэтоксиуксусной кислоты (10%) и неизмененного препарата (30-35%). С калом выводится в виде гидроксиэтилглицина (6%) и аминоэтоксиуксусной кислоты (3%). Неизмененный препарат практически не выводится с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией): внебольничная пневмония; госпитальная пневмония; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции, вызванные Enterococcus spp. (в т.ч. штаммами Enterococcus faecalis и Enterococcus faecium, резистентными к ванкомицину).

Инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, подтвержденными или подозреваемыми (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования и продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции, а также от клинической эффективности. Вводят в/в в виде инфузий в дозе 600 мг с интервалом 12 ч. Длительность лечения – 14-28 дней.

Пациентов, которым в начале терапии препарат назначали в/в, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму для приема внутрь. При этом подбор дозы не требуется, т.к. биодоступность при приеме внутрь составляет почти 100%.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто (>1%) – извращение вкуса, тошнота, рвота, диарея, боли в животе (в т.ч. спастические), метеоризм, изменение показателей общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ.

Со стороны системы кроветворения: часто (>1%) – обратимая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения.

Прочие: часто (>1%) – головная боль, кандидоз; редко – случаи периферической невропатии и невропатии зрительного нерва при применении более 28 дней (связь между применением линезолида и развитием невропатии не доказана).

Побочные реакции не зависят от дозы и, как правило, не требуют прекращения лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к линезолиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения линезолида при беременности не проводилось. Применение линезолида при беременности возможно только в случаях, если предполагаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода

Неизвестно, выделяется ли линезолид с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При развитии диареи на фоне применения линезолида следует учитывать риск развития псевдомембранозного колита различной степени тяжести.

В процессе лечения необходимо проводить клинический анализ крови у пациентов с повышенным риском развития кровотечения, миелосупрессией в анамнезе, а также при одновременном применении препаратов, снижающих уровень гемоглобина, количество тромбоцитов или их функциональные свойства, а также у пациентов, получающих линезолид более 2 недель.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Линезолид является слабым обратимым неселективным ингибитором МАО, поэтому у в некоторых случаях линезолид способен вызывать умеренное обратимое усиление прессорного действия псевдоэфедрина и фенилпропаноламина. Учитывая это, при одновременном применении рекомендуется снижать начальные дозы адренергических препаратов (в т.ч. допамина и его агонистов) и в дальнейшем осуществлять подбор дозы титрованием.

LITHIUM CARBONATE (ЛИТИЯ КАРБОНАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нормотимическое средство (нормализует психическое состояние, не вызывая общей заторможенности). Оказывает также антидепрессивное, седативное и антиманиакальное действие. Эффект обусловлен ионами лития, которые, являясь антагонистами ионов натрия, вытесняют их из клеток и тем самым снижают биоэлектрическую активность нейронов мозга. Ускоряет распад биогенных аминов (снижается концентрация норэпинефрина и серотонина в тканях мозга). Повышает чувствительность нейронов гиппокампа и других областей мозга к действию допамина. Взаимодействует с липидами, образующимися при метаболизме инозита.

В терапевтических концентрациях блокирует активность инозил$_1$-фосфатазы и снижает концентрацию нейронального инозита, который участвует в регуляции чувствительности нейронов.

Благоприятное действие лития при мигрени может быть связано с изменением концентраций серотонина и гистамина в тромбоцитах. Антидепрессивное действие может быть связано с усилением серотонинергической активности и снижением регуляции функции β-адренорецепторов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь абсорбируется из ЖКТ. C_{max} активного вещества в плазме достигается приблизительно через 9 ч. Не связывается с белками плазмы. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Не метаболизируется.

Выводится почками – 95%, с калом – менее 1%, при потоотделении – 4-5%.

ПОКАЗАНИЯ

Маниакальные и гипоманиакальные состояния различного генеза, профилактика и лечение аффективных психозов, профилактика и лечение аффективных нарушений у пациентов с хроническим алкоголизмом. Мигрень, синдром Меньера, сексуальные расстройства, лекарственная зависимость.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза определяется уровнем концентрации лития в плазме крови. Принимают внутрь. Для взрослых доза составляет по 300-600 мг 3-4 раза/сут. Терапевтическая концентрация лития в плазме – 0.6-1 ммоль/л.

Для детей в возрасте до 12 лет – по 15-20 мг 2-3 раза/сут.

Максимальная суточная доза для взрослых при приеме внутрь составляет 2.4 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: мышечная слабость, тремор рук, адинамия, сонливость, при длительном применении возможны нарушения артикуляции, гиперрефлексия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения сердечного ритма.

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия.

Со стороны эндокринной системы: редко – нарушения функции щитовидной железы.

Прочие: повышенная жажда, нарушение кроветворения, лейкоцитоз, повышение массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Лейкоз, тяжелые оперативные вмешательства, беременность, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при сердечно-сосудистых заболеваниях (в т.ч. AV-блокада, внутрижелудочковая блокада), заболеваниях ЦНС (в т.ч. эпилепсия, паркинсонизм, органические поражения, шизофрения), сильном обезвоживании, инфекционных заболеваниях, задержке мочи, почечной недостаточности, а также при сахарном диабете, гиперпаратиреозе, тиреотоксикозе, псориазе, у ослабленных пациентов и при гипонатриемии любой этиологии.

Пациентам пожилого возраста и ослабленным больным требуется коррекция режима дозирования.

Тошнота и рвота, как ранние признаки токсичности лития, могут маскироваться противорвотным эффектом некоторых фенотиазинов.

В течение первого месяца терапии следует еженедельно контролировать концентрацию лития в плазме крови. При достижении стабильной концентрации контроль проводят ежемесячно, затем 1 раз в 2-3 месяца.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Лекарственные формы пролонгированного действия не применять у детей в возрасте до 12 лет, не чередовать с другими лекарственными формами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с тиазидными диуретиками, индапамидом возможно быстрое повышение концентрации лития в плазме крови и развитие токсических эффектов.

При одновременном применении с ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации лития в плазме крови и развитие токсических эффектов; с НПВС – возможно усиление токсических эффектов лития; с препаратами йода – возможно повышение риска нарушений функции щитовидной железы; с производными ксантина – возможно повышение выведения лития с мочой, что может привести к уменьшению его эффективности.

При одновременном применении с алпразоламом возможно клинически значимое повышение концентрации лития в плазме крови; с ацикловиром – описан случай усиления токсического действия лития; с баклофеном – описаны случаи усиления гиперкинетических симптомов у больных с хореей Гентингтона.

При одновременном применении лития карбоната с верапамилом лекарственное взаимодействие имеет непредсказуемый характер. При одновременном применении лития карбоната с дилтиаземом описан случай развития психоза.

При одновременном применении с галоперидолом возможно усиление экстрапирамидных симптомов; с карбамазепином, клоназепамом – возможно развитие нейротоксичности.

При одновременном применении с метилдопой возможно развитие токсического действия лития; с метронидазолом – возможно повышение концентрации лития в плазме крови.

При одновременном применении с натрия хлоридом, натрия гидрокарбонатом высокое потребление натрия усиливает выведение лития, что может привести к уменьшению его эффективности.

При одновременном применении с норэпинефрином возможно уменьшение сосудосуживающего действия норэпинефрина; с фенитоином – описаны случаи развития симптомов токсического действия лития; с флуоксетином – возможно повышение концентрации лития в плазме крови и развитие токсических эффектов; с фуросемидом, буметанидом описаны случаи усиления токсического действия лития.

При одновременном применении с хлорпромазином и другими фенотиазинами возможно уменьшение всасывания фенотиазинов из ЖКТ и уменьшение их концентрации в плазме крови на 40%, увеличение внутриклеточной концентрации лития и скорости его выведения с мочой, повышение риска развития экстрапирамидных реакций, делирия, нарушения функции мозжечка (особенно у лиц пожилого возраста).

LOMEFLOXACIN (ЛОМЕФЛОКСАЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство группы фторхинолонов. Оказывает бактерицидное действие. Ингибирует активность ДНК-гиразы – фермента, участвующего в транскрипции и репликации ДНК бактерий.

Высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Salmonella spp., Citrobacter diversus, Enterobacter cloacae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Morganella morganii, Legionella pneumophila, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella catarrhalis.

К ломефлоксацину умеренно чувствительны Proteus mirabilis, Proteus stuartii, Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, Serratia liquefaciens, Serratia agglomerans, Haemophilus parainfluenzae, Providencia alcalifaciens, Aeromonas hydrophila, Hafnia alvei, Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia trachomatis, а также некоторые грамположительные аэробные бактерии (Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis).

К ломефлоксацину устойчивы Streptococcus spp., Pseudomonas cepacia, Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis и анаэробные бактерии.

Ломефлоксацин обладает противотуберкулезной активностью, действуя как на вне-, так и внутриклеточно расположенные Mycobacterium tuberculosis.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь ломефлоксацин практически полностью всасывается из ЖКТ, абсорбция составляет 95-98%. Связывание с белками плазмы – 10%.

Широко распределяется в организме. Концентрации в тканях и жидких средах организма, как правило, в 2-7 раз выше, чем в плазме, особенно в тканях предстательной железы и в моче.

$T_{1/2}$ ломефлоксацина составляет 7-9 ч. Около 70-80% выводится в неизмененном виде с мочой в течение 24 ч.

У пациентов с нарушениями функции почек $T_{1/2}$ существенно увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ломефлоксацину микроорганизмами, в т.ч. инфекции мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит), простатит; инфекции нижних отделов дыхательных путей; острые и хронические гнойные инфекции мягких тканей, инфицированные раны, остеомиелит; холера (тяжелая форма); туберкулез (в составе комбинированной терапии); острая и хроническая гонорея; острый и рецидивирующий хламидиоз.

Профилактика инфекционных осложнений мочевыводящих путей до и после трансуретральных хирургических операций.

Для местного применения в офтальмологии: бактериальные инфекции переднего отдела глаза (в т.ч. конъюнктивит, блефарит, блефароконъюнктивит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь суточная доза составляет 400-800 мг, частота приема и длительность лечения устанавливаются индивидуально.

Местно в офтальмологии применяют 2-3 раза/сут в течение 7-10 дней. В начале лечения рекомендуется более частое применение.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны ЦНС: головная боль, беспокойство, нарушения сна.

Дерматологические реакции: в отдельных случаях – фотосенсибилизация, кожная сыпь.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: при длительном применении возможен кандидоз.

Местные реакции: редко – ощущение жжения, возникающее немедленно после инстилляции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации (грудное вскармливание), детский и подростковый возраст до 15 лет, повышенная чувствительность к производным хинолона.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ломефлоксацин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при выраженном церебральном атеросклерозе, эпилепсии и других заболеваниях ЦНС.

При нарушении функции почек требуется коррекция режима дозирования в зависимости от значений КК.

В период лечения следует избегать длительного воздействия солнечного света и использования искусственного ультрафиолетового освещения.

Не следует применять местно одновременно с антибиотиками для применения в офтальмологии, действующими бактериостатически.

Витамины с минеральными добавками следует применять за 2 ч до или через 2 ч после применения ломефлоксацина.

Следует иметь в виду, что при применении фторхинолонов возможны периферическая невропатия; нежелательное влияние на сухожилия (в т.ч. разрывы) как во время, так и после терапии; кумуляция кофеина, приводящая к стимуляции ЦНС; псевдомембранозный колит; удлинение интервала QT_c (риск развития желудочковой аритмии, в т.ч. типа "пируэт").

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антацидными средствами и сукральфатом образуются хелатные комплексы, что снижает биодоступность ломефлоксацина (не следует принимать антацидные средства и сукральфат в течение 4 ч до и 2 ч после приема ломефлоксацина).

При одновременном применении с рифампицином (у больных с туберкулезом) наблюдается антагонизм действия.

При одновременном применении ломефлоксацин практически не ингибирует метаболизм теофиллина.

При одновременном применении ломефлоксацина и кофеина в высоких дозах возможно увеличение периода полувыведения последнего.

Препараты, блокирующие канальцевую секрецию, замедляют выведение ломефлоксацина.

При одновременном применении ломефлоксацин повышает активность пероральных антикоагулянтов и увеличивает токсичность НПВС.

При одновременном применении фторхинолонов с НПВС возможно развитие судорог.

LOMUSTINE (ЛОМУСТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство алкилирующего действия из группы нитрозомочевины. Нарушает функцию ДНК и РНК за счет ингибирования синтеза ДНК путем подавления ключевых ферментативных процессов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Проникает через ГЭБ, выделяется с грудным молоком. Связывание с белками плазмы составляет 50%. Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, менее 5% – через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Первичные и метастатические опухоли мозга, опухоли глотки, гортани, легких, лимфогранулематоз, злокачественная лимфома, миелома, рак молочной железы, рак желудка, рак толстой кишки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения; редко – анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, стоматит; редко – диарея, нарушения функции печени.

Со стороны дыхательной системы: инфильтраты и фиброз легких.

Прочие: алопеция, нарушения функции почек, нарушения менструального цикла.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Миелодепрессия, беременность, повышенная чувствительность к ломустину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ломустин противопоказан при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время приема ломустина.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие ломустина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуют применять ломустин у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционным заболеваниями.

Следует учитывать повышенный риск развития токсического действия на легкие при применении у пациентов со сниженным уровнем форсированной функции легких.

На фоне терапии ломустином не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

Необходим систематический (не реже 1 раза в неделю) контроль картины периферической крови во время терапии и в течение 6 недель после окончания лечения (с учетом вероятности позднего появления миелотоксического эффекта), а также периодический контроль лабораторных показателей функции печени и почек.

Принимая во внимание возможную отсроченность появления признаков токсического воздействия ломустина на кроветворение, другие цитостатические средства можно назначать не ранее чем через 3-6 недель с момента отмены ломустина.

В *экспериментальных исследованиях* установлено мутагенное действие ломустина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, угнетающими кроветворение, возможно усиление миелотоксического действия ломустина.

LOPERAMIDE (ЛОПЕРАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противодиарейное средство. Снижает тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, по-видимому, за счет связывания с опиоидными рецепторами в стенке кишечника. Ингибирует высвобождение ацетилхолина и простагландинов, снижая перистальтику и увеличивая время прохождения содержимого по кишечнику.

Повышает тонус анального сфинктера. Действие наступает быстро и продолжается 4-6 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция лоперамида составляет около 40%, подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень. Небольшое количество неизмененного лоперамида поступает в системный кровоток. Не проникает через ГЭБ.

Метаболизируется в печени.

$T_{1/2}$ составляет 9-14 ч. Выводится через желчь с калом в виде конъюгированных метаболитов, незначительная часть выводится с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическое лечение острой и хронической диареи различного генеза (в т.ч. аллергического, эмоционального, лекарственного, лучевого; при изменении режима питания и качественного состава пищи, при нарушении метаболизма и всасывания; как вспомогательное средство при диарее инфекционного генеза). Регуляция стула у пациентов с илеостомой.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым при острой диарее первая доза – 4 мг, затем – по 2 мг после каждого акта дефекации в случае жидкого стула. При хронической диарее первая доза составляет 2 мг, поддерживающую дозу подбирают так, чтобы частота стула составляла 1-2 раза в сут (2-12 мг/сут).

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 16 мг.

Детям в возрасте 4-8 лет – по 1 мг 3-4 раза/сут в течение 3 дней; 9-12 лет – по 2 мг 4 раза/сут в течение 5 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, вздутие, тошнота, запор, сухость во рту.

Со стороны ЦНС: повышенная утомляемость, сонливость, головокружение.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кишечная непроходимость; запор, вздутие живота, субилеус, острая дизентерия (в качестве монотерапии), острый язвенный колит, псевдомембранозный колит, возникшие вследствие применения антибиотиков широкого спектра действия; детский возраст до 4 лет, I триместр беременности, повышенная чувствительность к лоперамиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан в I триместре беременности. Во II и III триместрах беременности лоперамид можно назначать в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Поскольку небольшое количество лоперамида обнаруживается в грудном молоке, прием в период грудного вскармливания не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при печеночной недостаточности.

Не следует применять в клинических ситуациях, когда требуется угнетение перистальтики кишечника.

При отсутствии эффекта через 2 сут применения лоперамида необходимо уточнить диагноз и исключить инфекционный генез диареи.

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции печени.

При передозировке лоперамида в качестве антидота используют налоксон.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Полагают, что при одновременном применении колестирамин может уменьшать эффективность лоперамида.

При одновременном применении с ко-тримоксазолом, ритонавиром повышается биодоступность лоперамида, что обусловлено ингибированием его метаболизма при "первом прохождении" через печень.

При передозировке лоперамида в качестве антидота используют налоксон.

LOPINAVIR (ЛОПИНАВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, ингибитор протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Ингибирование ВИЧ-протеаз препятствует синтезу вирусных белков, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

EC_{50} лопинавира in vitro примерно в 10 раз ниже таковой ритонавира.

При C_{ss} в плазме крови лопинавир приблизительно на 98-99% связывается с белками. Лопинавир связывается как с кислым α_1-гликопротеином, так и с альбумином, но имеет более высокое сродство к кислому α_1-гликопротеину.

Лопинавир первично подвергается интенсивному окислительному метаболизму с участием изоферментом системы цитохрома P450 гепатоцитов почти исключительно под воздействием изофермента CYP3A4. В плазме крови обнаруживается не менее 13 окислительных метаболитов лопинавира. Основными метаболитами, обладающими противовирусной активностью, являются 4-окси- и 4-гидроксиметаболитные изомерные пары.

Выводится с преимущественно с калом (неизмененный лопинавир – 19.8%) , меньшая часть – с мочой (неизмененный лопинавир – 2.2%).

Клиренс лопинавира при приеме внутрь составляет 5.98±5.75 л/ч.

ПОКАЗАНИЯ

СПИД (в составе комбинированной терапии с ритонавиром).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от возраста пациента, применяемой лекарственной формы и схемы терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные реакции, наблюдавшиеся при применении комбинации лопинавира и ритонавира.

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, дисфагия, диспепсия, метеоризм, рвота, тошнота.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: бессонница, головная боль, депрессия, парестезии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, сосудистые нарушения.

Со стороны обмена веществ: анорексия, снижение массы тела.

Со стороны половой системы: мужской гипогонадизм, аменорея, снижение либидо.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: липодистрофия, кожная сыпь.

Прочие: астения, лихорадка, озноб, бронхит, миалгия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Печеночная недостаточность тяжелой степени, одновременное применение с астемизолом, терфенадином, мидазоламом, триазоламом, цизапридом, пимозидом, алкалоидами спорыньи (в т.ч. эрготамин, дигидроэрготамин, эргометрин, метилэргометрин), ловастатином, симвастатином, зверобоем продырявленным, рифампицином, вориконазолом; повышенная чувствительность к лопинавиру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при вирусном гепатите B и C, циррозе печени, легкой и умеренной печеночной недостаточности, повышении активности печеночных ферментов, гемофилии A и B, дислипидемии (в т.ч. гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии), у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

В процессе постмаркетингового наблюдения у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ингибиторы протеазы, были зарегистрированы случаи развития и декомпенсации сахарного диабета и гипергликемии. В некоторых случаях приходилось назначать инсулин или пероральные гипогликемические средства (или повышать их дозы). Иногда развивался диабетический кетоацидоз. У некоторых пациентов гипергликемия сохранялась после отмены ингибитора протеазы. Сообщения об этих случаях поступали в добровольном порядке, поэтому оценить их частоту и связь с применением ингибиторов протеазы не представляется возможным.

У пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией повышен риск развития гипертриглицеридемии и панкреатита.

При изучении ингибиторов протеазы была зафиксирована перекрестная резистентность различной степени выраженности. В настоящее время изучается влияние лопинавира на эффективность последующей терапии другими ингибиторами протеазы.

У пациентов с гемофилией типа A и B при лечении ингибиторами протеазы описаны случаи кровоточивости, включая спонтанное образование подкожных гематом и развитие гемартроза. Некоторым пациентам назначали дополнительные дозы фактора VIII. Более чем в половине случаев лечение ингибиторами протеазы было продолжено. Причинно-следственная связь или механизм развития подобных нежелательных явлений при лечении ингибиторами протеазы не установлены.

На фоне антиретровирусной терапии наблюдалось перераспределение/накопление жира с отложением его в центральных частях тела, в области спины, шеи, появлением "горба буйвола", уменьшением жировых отложений на лице и конечностях, увеличением молочных желез и кушингоидом. Механизм и отдаленные последствия этих нежелательных явлений неизвестны. Связь их с терапией не установлена.

Перед началом лечения и регулярно во время терапии следует контролировать уровни триглицеридов и холестерина. При наличии липидных нарушений показана соответствующая терапия.

У пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, в т.ч. с применением сочетания лопинавира и ритонавира, наблюдалось развитие синдрома восстановления иммунитета. На фоне восстановления иммунной функции в начале комбинированной терапии возможно обострение бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций (в т.ч. Mycobacterium avium, Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis carinii, Cytomegalovirus), что может потребовать дополнительного обследования и лечения.

Повышение уровня АЛТ и АСТ наблюдалось при применении комбинации лопинавир/ритонавир в более высоких дозах в сочетании с рифампицином. В период лечения необходимо тщательно контролировать функцию печени.

Известно, что многие факторы играют роль в этиологии остеонекроза (в т.ч. прием ГКС, злоупотребление алкоголем, высокий ИМТ, выраженная иммуносупрессия). В частности, сообщается о случаях развития остеонекроза у пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией и/или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Поэтому таким пациентам необходимо рекомендовать обращение к врачу при появлении боли, скованности в суставах и нарушении двигательной функции.

При применении лопинавира/ритонавира у пожилых людей следует соблюдать осторожность, учитывая повышенную частоту снижения функции печени, почек или сердца, сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии.

Безопасность и фармакокинетика лопинавира/ритонавира у детей в возрасте менее 6 мес не установлены. У ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 6 мес до 12 лет профиль нежелательных явлений в клиническом исследовании был сходным с таковым у взрослых. Применение лопинавира/ритонавира 1 раз/сут не изучалось у детей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лопинавир ингибирует изофермент CYP3A4 . Одновременное применение лопинавира и препаратов, метаболизирующихся изоферментами CYP3A (в т.ч. антагонистов кальция производных дигидропиридина, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, иммунодепрессантов и силденафила) может привести к увеличению их концентраций в плазме и усилению или продлению терапевтического действия и побочных эффектов.

Риск значительного увеличения AUC (≥3 раза) на фоне лечения лопинавиром/ритонавиром наиболее высок при одновременном применении препаратов, активно метаболизирующихся под действием изоферментов CYP3A и подвергающихся метаболизму при "первом прохождении" через печень.

Лопинавир/ритонавир in vivo индуцирует собственный метаболизм и вызывает повышение биотрансформации некоторых препаратов, метаболизирующихся под действием изоферментов под действием изоферментов системы цитохрома P450 и путем глюкуронирования.

Лопинавир/ритонавир метаболизируется под действием изоферментов CYP3A. Одновременное применение лопинавира/ритонавира с индукторами этого изофермента может привести к снижению концентраций лопинавира в плазме и его терапевтического эффекта. Другие препараты, ингибирующие изоферменты CYP3A, могут вызвать увеличение концентрации лопинавира в плазме, хотя эти изменения не были отмечены при одновременном применении кетоконазола.

При одновременном применении с ритонавиром или применении лопинавира/ритонавира в комбинации со ставудином и ламивудином не было отмечено изменения фармакокинетики лопинавира.

Лопинавир/ритонавир вызывает повышение концентрации тенофовира в плазме крови (механизм взаимодействия неизвестен).

При лечении ингибиторами протеазы, особенно в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы наблюдались повышение активности КФК, миалгии, миозит, редко – рабдомиолиз.

У ВИЧ-инфицированных детей наблюдалось снижение концентрации лопинавира при одновременном применении невирапина. Эффект невирапина у ВИЧ-позитивных взрослых может быть сходным с таковым у детей, что может привести к снижению концентрации лопинавира. Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия неизвестно.

Увеличение дозы лопинавира/ритонавира до 600/150 мг 2 раза/сут в комбинации с эфавирензом приводит к увеличению концентрации лопинавира в плазме крови на 36% и ритонавира от 56-92% по сравнению с приемом лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут без эфавиренза.

Эфавиренз и невирапин могут индуцировать активность изоферментов CYP3A и, соответственно, снизить концентрации других ингибиторов протеазы.

Делавирдин может вызвать повышение концентрации лопинавира в плазме.

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации ампренавира. При комбинации лопинавир/ритонавир с ампренавиром вызывает снижение концентрации лопинавира.

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации индинавира в плазме крови, при этом AUC существенно не изменяется. При применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут может потребоваться снижение дозы индинавира. Лопинавир/ритонавир не следует применять 1 раз/сут в комбинации с индинавиром.

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации нелфинавира и его M8 метаболита.

Комбинация лопинавира/ритонавира с нелфинавиром приводит к снижению концентрации лопинавира.

При одновременном применении лопинавира/ритонавира с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза/сут наблюдалось повышение AUC лопинавира на 33% и C_{min} на 64% по сравнению с таковыми при применении только лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут.

Лопинавир/ритонавир может вызвать повышение концентрации саквинавира. При одновременном применении саквинавира в дозе 800 мг 2 раза/сут с лопинавиром/ритонавиром отмечалось повышение AUC, C_{max} и C_{min} по сравнению с таковыми при применении саквинавира в дозе 1200 мг 3 раза/сут. При применении лопинавира/ритонавира в дозе 400/100 мг 2 раза/сут может потребоваться снижение дозы саквинавира. Применение лопинавира/ритонавира в комбинации с саквинавиром 1 раз/сут не изучалось.

Концентрации амиодарона, бепридила, лидокаина и хинидина могут повышаться при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Концентрации фенирамина, хинидина, эритромицина и кларитромицина могут повыситься с последующим удлинением интервала QT и развитием побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

При одновременном применении с ритонавиром/лопинавиром могут повышаться концентрации в плазме винкристина и винбластина с последующим потенциальным увеличением частоты побочных эффектов, которые характерны для этих препаратов.

Лопинавир/ритонавир может вызвать снижение концентрации варфарина (рекомендуется контроль МНО).

Фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин индуцируют изоферменты CYP3A и могут вызвать снижение концентрации лопинавира.

Сывороточные концентрации итраконазола и кетоконазола могут повышаться при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Лопинавир/ритонавир может вызвать умеренное повышение AUC кларитромицина.

При одновременном применении рифабутина и лопинавира/ритонавира в течение 10 дней C_{max} и AUC рифабутина (самого препарата и активного 25-O-дезацетилового метаболита) повышаются в 3.5 и 5.7 раз соответственно.

Учитывая значительное снижение концентрации лопинавира при одновременном применении с рифампицином, возможно ухудшение вирусологического ответа и потенциальное развитие резистентности к лопинавиру/ритонавиру, всему классу ингибиторов протеазы или другим антиретровирусным препаратам.

Дексаметазон может вызвать повышение активности изоферментов CYP3A и снижение концентрации лопинавира.

Комбинация с лопинавиром/ритонавиром может привести к повышению концентрации флутиказона и снижению сывороточной концентрации кортизола.

Сывороточные концентрации фелодипина, нифедипина и никардипина могут повыситься при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Лопинавир/ритонавир может вызвать значительное повышение плазменных концентраций ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, метаболизирующихся под действием изоферментов CYP3A, таких как ловастатин и симвастатин. Не рекомендуется комбинация лопинавира/ритонавира со статинами, поскольку увеличение концентраций статинов может привести к развитию миопатии, в т.ч. рабдомиолиза.

Метаболизм аторвастатина менее зависим от изоферментов CYP3A. При одновременном применении аторвастатина с лопинавиром/ритонавиром наблюдается повышение C_{max} и AUC аторвастатина в 4.7 и 5.9 раз соответственно. В комбинации с лопинавиром/ритонавиром аторвастатин следует применять в минимальных дозах.

Признаков клинически значимого взаимодействия лопинавира/ритонавира с правастатином не выявлено. Метаболизм правастатина и флувастатина не зависит от изофермента CYP3A, поэтому они не должны взаимодействовать в лопинавиром/ритонавиром.

Концентрации циклоспорина, такролимуса и сиролимуса могут повышаться при одновременном применении с лопинавиром/ритонавиром.

Лопинавир/ритонавир вызывает снижение концентрации метадона в плазме.

Учитывая возможность снижения концентрации этинилэстрадиола в плазме при одновременном применении лопинавира/ритонавира с пероральными контрацептивами или пластырями, содержащими эстрогены, целесообразны другие или дополнительные меры контрацепции.

LORAZEPAM (ЛОРАЗЕПАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анксиолитическое средство (транквилизатор), производное бензодиазепина. Оказывает анксиолитическое, седативное, снотворное, противосудорожное, центральное миорелаксирующее, противорвотное действие. Механизм анксиолитического, седативного и снотворного действия связывают с усилением тормозного влияния GABA в ЦНС. Противосудорожное действие, по-видимому, частично обусловлено усилением пресинаптического торможения; подавляется распространение эпилептогенной активности, возникающей в эпилептогенных очагах в коре, таламусе и лимбических структурах, но не снимается возбужденное состояние очага. Миорелаксирующее действие связано прежде всего с подавлением спинальных полисинаптических афферентных проводящих путей и, по-видимому, торможением моносинаптических афферентных проводящих путей; возможно также и прямое тормозящее влияние на двигательные нервы и функцию мышц.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь биодоступность составляет 95-99%. Связывание с белками плазмы – около 80%. V_d – 1.3 л/кг. Лоразепам метаболизируется в печени путем конъюгации с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 8-15 ч. Выводится главным образом почками.

ПОКАЗАНИЯ

Тревога (в т.ч. связанная с депрессией), нарушения сна, обусловленные тревогой или кратковременной стрессовой ситуацией, неврозы и неврозоподобные состояния, панические расстройства; эндогенные психозы: маниакальные состояния, кататонические состояния, состояния тревоги и возбуждения при шизофрении; острый алкогольный делирий; премедикация в анестезиологии; эпилепсия (в составе комбинированной терапии), эпилептический статус; симптоматические судорожные состояния; психосоматические расстройства и головные боли.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и подросткам при приеме внутрь – по 0.5-4 мг 1-3 раза/сут. При в/м или в/в введении разовая доза составляет 50 мкг/кг, кратность введения устанавливается в зависимости от показаний и клинической ситуации.

Максимальные дозы: при приеме внутрь суточная доза – 10 мг; при в/м или в/в введении разовая доза – 4 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: редко – головокружение, атаксия, повышенная утомляемость, мышечная слабость; в отдельных случаях – эпизоды амнезии.

Со стороны пищеварительной системы: редко – сухость во рту, дисфагия, тошнота, диарея, запор, нарушения аппетита; в отдельных случаях – нарушения функции печени.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд.

Со стороны лабораторных показателей: изменения картины периферической крови.

Местные реакции: при в/в введении возможен флебит или венозный тромбоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Миастения, закрытоугольная глаукома, острая интоксикация психотропными препаратами, острая алкогольная интоксикация, повышенная чувствительность к лоразепаму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности, особенно в I триместре, применяют только по строгим показаниям. Лоразепам и/или его метаболиты могут выделяться с грудным молоком. Следует иметь в виду, что у новорожденных бензодиазепины метаболизируются медленнее, чем у взрослых, поэтому возможно накопление активного вещества и/или его метаболитов в организме ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют при подозрении на закрытоугольную глаукому, тяжелых хронических обструктивных заболеваниях легких, при коматозном состоянии, шоке, эпилепсии, нарушениях функции почек, гиперкинезах, гипопротеинемии, тяжелой депрессии, органических заболеваниях мозга, порфирии, психозах, при подозрении на апноэ во сне. При нарушениях функции печени наблюдается минимальное увеличение $T_{1/2}$ лоразепама.

Развитие побочных реакций более вероятно в начале лечения и в случаях превышения рекомендуемых доз.

При длительном применении лоразепама возможно развитие привыкания и лекарственной зависимости.

В случае применения лоразепама для премедикации может потребоваться уменьшение дозы производных фентанила, применяемых для вводного наркоза, при этом возможно уменьшение времени до выключения сознания с помощью индукционных доз.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, принимающим лоразепам, следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении со средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом, этанолсодержащими препаратами усиливается угнетающее влияние на ЦНС. После одновременного применения лоразепама и этанола возможно развитие психомоторного возбуждения, агрессивности, патологического опьянения (развитие этого состояния не зависит от количества принятого этанола).

При одновременном применении уменьшается эффективность пероральных контрацептивов.

При одновременном применении усиливается действие деполяризующих миорелаксантов.

При одновременном применении с никотином повышается метаболизм лоразепама и уменьшается его активность.

При одновременном применении пробенецид может нарушать связывание лоразепама с глюкуроновой кислотой, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови, и за счет усиления терапевтического действия возможно развитие чрезмерного седативного эффекта.

LOVASTATIN (ЛОВАСТАТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемическое средство из группы статинов, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Является пролекарством, поскольку имеет в своей структуре закрытое лактоновое кольцо, которое после поступления в организм гидролизуется.

Лактоновое кольцо статинов по своей структуре схоже с частью фермента ГМГ-КоА-редуктазы. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидроксиметилглутарата в мевалонат, промежуточный продукт в синтезе молекулы холестерина. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходит компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и соответственно ускорение катаболизма холестерина (Хс) ЛПНП.

Гиполипидемический эффект статинов связан со снижением уровня общего Хс за счет Хс-ЛПНП. Снижение уровня ЛПНП является дозозависимым и имеет не линейный, а экспоненциальный характер.

Статины не влияют на активность липопротеиновой и гепатической липаз, не оказывают существенного влияния на синтез и катаболизм свободных жирных кислот, поэтому их влияние на уровень ТГ вторично и опосредовано через их основные эффекты по снижению уровня Хс-ЛПНП. Умеренное снижение уровня ТГ при лечении статинами, по-видимому, связано с экспрессией ремнантных (апо Е) рецепторов на поверхности гепатоцитов, участвующих в катаболизме ЛППП, в составе которых примерно 30% ТГ.

По данным контролируемых исследований ловастатин повышает уровень Хс-ЛПВП до 10%.

Помимо гиполипидемического действия, статины оказывают положительное влияние при дисфункции эндотелия (доклинический признак раннего атеросклероза), на сосудистую стенку, состояние атеромы, улучшают реологические свойства крови, обладают антиоксидантными, антипролиферативными свойствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь ловастатин медленно и не полностью (около 30% принятой дозы) абсорбируется из ЖКТ. Прием натощак снижает абсорбцию на 1/3. C_{max} достигается в течение 2-4 ч, затем уровень в плазме быстро снижается, составляя через 24 ч 10% от максимума. Связывание с белками плазмы – 95%. C_{ss} ловастатина и его активных метаболитов при однократном назначении на ночь достигается на 2-3 сутки терапии и в 1.5 раза выше, чем после однократного приема.

Ловастатин проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень, окисляется до бета-гидроксикислоты, ее 6-оксипроизводного и других метаболитов, часть из которых фармакологически активны (блокируют 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу). $T_{1/2}$ – 3 ч. Через кишечник выводится 83%, 10% – почками.

ПОКАЗАНИЯ

Первичные гиперхолестеринемии (гиполипопротеинемии IIa и IIb типов) с высоким содержанием ЛПНП (при неэффективности диетотерапии у пациентов в повышенным риском возникновения коронарного атеросклероза), комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, атеросклероз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Начальная доза – 10-20 мг 1 раз/сут вечером во время еды. При необходимости увеличивают дозу 1 раз в 4 недели.

Максимальная суточная доза составляет 80 мг в 1 или 2 приема (во время завтрака и ужина). В случае снижения концентрации в плазме Хс до 140 мг/дл (3.6 ммоль/л) или Хс-ЛПНП до 75 мг/дл (1.94 ммоль/л) дозу ловастатина следует уменьшить.

При одновременном применении с препаратами, подавляющими иммунитет, суточная доза ловастатина не должна превышать 20 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: изжога; редко – тошнота, диарея, запор, метеоризм, сухость во рту, нарушения вкуса, анорексия, повышение активности печеночных трансаминаз в крови, в единичных случаях — холестатическая желтуха, гепатит, панкреатит, гастралгия, нарушение функции печени.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгии, миопатии, миозит, рабдомиолиз (при одновременном применении циклоспорина, гемфиброзила или никотиновой кислоты), артралгии, повышение содержание экстракардиальной фракции КФК в плазме крови.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, судороги, парестезии; в единичных случаях – психические нарушения.

Со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны органа зрения: затуманивание зрения, помутнение хрусталика, катаракта, атрофия зрительного нерва.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд; в единичных случаях – крапивница, отек Квинке, токсический эпидермальный некролиз.

Прочие: снижение потенции; острая почечная недостаточность (обусловленная рабдомиолизом), боль в грудной клетке, сердцебиение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые заболевания печени, повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови неясной этиологии, беременность (или ее вероятность), лактация (грудное вскармливание), тяжелое общее состояние пациента, повышенная чувствительность к ловастатину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ловастатин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями печени в анамнезе, а также при хроническом алкоголизме.

Ловастатин следует отменить в случае стойкого повышения содержания в крови печеночных трансаминаз и/или КФК, а также при общем тяжелом состоянии пациента вследствие какого-либо заболевания.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антибиотиками группы макролидов, гемфиброзилом, иммунодепрессантами (в т.ч. с циклоспорином), никотиновой кислотой повышается риск развития рабдомиолиза с последующим развитием острой почечной недостаточности (особенно у пациентов с диабетической нефропатией).

При одновременном применении с антикоагулянтами, производными кумарина и индандиона отмечается усиление кровоточивости и увеличение протромбинового времени.

При одновременном применении с пероральными контрацептивами ловастатин может предотвращать гиперлипидемию, обусловленную приемом гормональных контрацептивов.

Полагают, что возможно уменьшение гиполипидемического действия ловастатина при одновременном применении "петлевых" и тиазидных диуретиков.

Дилтиазем, верапамил, исрадипин ингибируют изофермент CYP3A4, который участвует в метаболизме ловастатина, поэтому при одновременном применении возможно повышение концентрации ловастатина в плазме крови и увеличение риска развития миопатии.

Имеются сообщения о развитии острого рабдомиолиза и гепатотоксичности при одновременном применении с итраконазолом.

Описан случай развития тяжелой гиперкалиемии у пациента с сахарным диабетом при одновременном применении лизиноприла.

LUTROPIN ALFA (ЛУТРОПИН АЛЬФА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рекомбинантный лютеинизирующий гормон, идентичный эндогенному ЛГ. Участвует в физиологической регуляции репродуктивной функции.

Компенсирует недостаток эндогенного ЛГ. Стимулирует продукцию эстрадиола фолликулами и образование граафова пузырька.

Введение лутропина альфа в середине цикла индуцирует процесс образования желтого тела и овуляцию.

Введение лутропина альфа в постовуляторном периоде поддерживает функционирование желтого тела.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После п/к введения лутропин альфа быстро распределяется в органах и тканях. Абсолютная биодоступность составляет около 60%.

Практически не кумулирует.

$T_{1/2}$ составляет около 12 ч.

Выводится с мочой – менее 5% дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение бесплодия, обусловленное гипоталамо-гипофизарными нарушениями, приводящими к снижению содержания ЛГ и ФСГ в организме.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к. Начальная доза – 75 МЕ.

Лечение проводят в комбинации с препаратами ФСГ и чХГ по специальной схеме.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Часто: головная боль, боли в животе, боли в молочных железа, тошнота, рвота, сонливость, кисты яичников.

Возможны: реакции в месте введения – боль, покраснение, кожный зуд, отечность, гематома; гиперстимуляция яичников (боли в нижней части живота, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, уменьшение массы тела).

При применении препаратов, содержащих ЛГ, в редких случаях возможны тромбоз вен, перекрут кисты яичника и кровотечение в брюшную полость, внематочная беременность (особенно при указаниях в анамнезе на первичное поражение маточных труб).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Опухоли гипоталамо-гипофизарной области, гиперпролактинемия, заболевания надпочечников и щитовидной железы, персистирующее увеличение яичников, киста яичников, аномалии развития половых органов (несовместимые с нормальным течением беременности), фибромиома матки, метроррагия неясной этиологии, эстрогенозависимые опухоли (рак яичников, рак матки, рак молочной железы), первичная недостаточность яичников, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к лутропину альфа.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом лечения следует проверить фертильность у пациентки и ее партнера.

Лутропин альфа применяется в комбинации с ФСГ, чтобы нормализовать развитие фолликулов, содержащих яйцеклетки. Применение чХГ приводит к высвобождению яйцеклеток из фолликула (овуляция).

В случае развития синдрома гиперстимуляции яичников не следует применять чХГ, при этом пациентка должна воздержаться от половых контактов или использовать противозачаточные средства барьерного типа, как минимум, в течение 4 дней.

Перед началом и во время курса лечения необходим тщательный контроль ответной реакции со стороны яичников при помощи ультразвукового исследования и проведения анализов крови.

Наблюдается повышение частоты многоплодной беременности. Чтобы свести к минимуму вероятность ее возникновения следует соблюдать режим дозирования, рекомендуемый для применяемого препарата.

MAGNESIUM SULFATE (МАГНИЯ СУЛЬФАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

При приеме внутрь оказывает желчегонное (рефлекторное действие на рецепторы слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки) и слабительное действие (в связи с плохой всасываемостью препарата в кишечнике в нем создается высокое осмотическое давление, происходит накопление воды в кишечнике, содержимое кишечника разжижается, перистальтика усиливается). Является антидотом при отравлениях солями тяжелых металлов. Начало эффекта – через 0.5-3 ч, продолжительность – 4-6 ч.

При парентеральном введении оказывает гипотензивное, успокаивающее и противосудорожное действие, а также диуретическое, артериодилатирующее, антиаритмическое, вазодилатирующее (на артерии) действие, в высоких дозах – курареподобное (угнетающее влияние на нервно-мышечную передачу), токолитическое, снотворное и наркотическое действие, подавляет дыхательный центр. Магний является физиологическим блокатором медленных кальциевых каналов и способен вытеснять его из мест связывания. Регулирует обменные процессы, межнейрональную передачу и мышечную возбудимость, препятствует поступлению кальция через пресинаптическую мембрану, снижает количество ацетилхолина в периферической нервной системе и ЦНС. Расслабляет гладкую мускулатуру, снижает АД (преимущественно повышенное), усиливает диурез.

Механизм противосудорожного действия связан с уменьшением высвобождения ацетилхолина из нервно-мышечных синапсов, при этом магний подавляет нервно-мышечную передачу, оказывает прямое угнетающее действие на ЦНС.

Антиаритмическое действие магния обусловлено снижением возбудимости кардиомиоцитов, восстановлением ионного равновесия, стабилизацией клеточных мембран, нарушением натриевого тока, медленного входящего кальциевого тока и одностороннего калиевого тока. Кардиопротекторный эффект обусловлен расширением коронарных артерий, снижением ОПСС и агрегации тромбоцитов.

Токолитическое действие развивается в результате угнетения сократительной способности миометрия (снижение поглощения, связывания и распределения кальция в клетках гладкой мускулатуры) под влиянием ионом магния, усиления кровотока в матке в результате расширения ее сосудов. Магний является антидотом при отравлениях солями тяжелых металлов.

Системные эффекты развиваются почти мгновенно после в/в и через 1 ч после в/м введения. Длительность действия при в/в введении – 30 мин, при в/м – 3-4 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбируется не более 20% принятой дозы.

C_{ss}, при котором развивается противосудорожное действие, составляет – 2-3.5 ммоль/л.

Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком с концентрацией, в 2 раза превышающей концентрации в плазме. Выводится почками, скорость почечной экскреции пропорциональна концентрации в плазме и уровню клубочковой фильтрации.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: запоры, холангит, холецистит, дискинезия желчного пузыря по гипотоническому типу (для проведения тюбажей), дуоденальное зондирование (для получения пузырной порции желчи), очищение кишечника перед диагностическими манипуляциями.

Для парентерального введения: артериальная гипертензия (в т.ч. гипертонический криз с явлениями отека мозга), угроза преждевременных родов, судороги при гестозе, гипомагниемия (в т.ч. повышенная потребность в магнии и острая гипомагниемия – тетания, нарушение функции миокарда), полиморфная желудочковая тахикардия (типа "пируэт"), эклампсия, энцефалопатия, эпилептический синдром, задержка мочи.

Отравление солями тяжелых металлов (ртуть, мышьяк, тетраэтилсвинец, барий).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы. Предназначен для приема внутрь, в/м и в/в (медленного) введения, введения через дуоденальный зонд.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ранние признаки и симптомы гипермагниемии: брадикардия, диплопия, внезапный прилив крови к лицу, головная боль, снижение АД, тошнота, одышка, смазанная речь, рвота, слабость.

Признаки гипермагниемии (в порядке повышения концентрации магния в сыворотке крови): снижение глубоких сухожильных рефлексов (2-3.5 ммоль/л), удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS на ЭКГ (2,5-5 ммоль/л), утрата глубоких сухожильных рефлексов (4-5 ммоль/л), угнетение дыхательного центра (5-6.5 ммоль/л), нарушение проводимости сердца (7.5 ммоль/л), остановка сердца (12.5 ммоль/л); кроме того – гипергидроз, тревога, выраженный седативный эффект, полиурия, атония матки.

При приеме внутрь: тошнота, рвота, диарея, обострение воспалительных заболеваний ЖКТ, нарушение электролитного баланса (повышенная утомляемость, астения, спутанное сознание, аритмия, судороги), метеоризм, абдоминальная боль спастического характера, жажда, признаки гипермагниемии при наличии почечной недостаточности (головокружение).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени, повышенная чувствительность к магния сульфату.

Для приема внутрь: аппендицит, ректальное кровотечение (в т.ч. недиагностированное), кишечная непроходимость, дегидратация.

Для парентерального введения: артериальная гипотензия, угнетение дыхательного центра, выраженная брадикардия, AV-блокада, предродовый период (за 2 ч до родов).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности магния сульфат применяют с осторожностью, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью принимать внутрь или вводить парентерально при блокаде сердца, поражении миокарда, хронической почечной недостаточности, заболеваниях органов дыхания, острых воспалительных заболеваниях ЖКТ, беременности.

Магния сульфат можно применять для купирования эпилептического статуса (в составе комплексного лечения).

При передозировке вызывает угнетение ЦНС. В качестве антидота при передозировке магния сульфата используют препараты кальция – кальция хлорид или кальция глюконат.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При парентеральном применении магния сульфата и одновременном применении миорелаксантов периферического действия происходит усиление эффектов миорелаксантов периферического действия.

При одновременном приеме внутрь антибиотиков из группы тетрациклинов действие тетрациклинов может уменьшаться в связи с уменьшением их абсорбции из ЖКТ.

Описан случай остановки дыхания при применении гентамицина у грудного ребенка с повышенной концентрацией магния в плазме крови на фоне терапии магния сульфатом.

При одновременном применении с нифедипином возможна выраженная мышечная слабость.

Уменьшает эффективность пероральных антикоагулянтов (в т.ч. кумариновых производных или дериватов индандиона), сердечных гликозидов, фенотиазинов (особенно хлорпромазина). Снижает абсорбцию ципрофлоксацина, этидроновой кислоты, ослабляет действие стрептомицина и тобрамицина.

В качестве антидота при передозировке магния сульфата применяют препараты кальция – кальция хлорид или кальция глюконат.

Фармацевтически несовместим (образуется осадок) с препаратами Ca^{2+}, этанолом (в высоких концентрациях), карбонатами, гидрокарбонатами и фосфатами щелочных металлов, солями мышьяковой кислоты, бария, стронция, клиндамицина фосфатом, гидрокортизона натрия сукцинатом, полимиксина В сульфатом, прокаина гидрохлоридом, салицилатами и тартратами.

MANNITOL (МАННИТОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Осмотический диуретик. Повышая осмотическое давление плазмы и фильтрации без последующей канальцевой реабсорбции приводит к удерживанию воды в канальцах и увеличению объема мочи. Повышая осмолярность плазмы, вызывает перемещение жидкости из тканей (в частности, глазного яблока, головного мозга) в сосудистое русло. Вызывает выраженный диуретический эффект, при котором наблюдается выведение большого количества осмотически свободной воды, а также натрия, хлора, без существенного выведения калия. Вызывает повышение ОЦК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Объем распределения соответствует объему экстрацеллюлярной жидкости. Маннитол может подвергаться незначительному метаболизму в печени с образованием гликогена.

Выведение маннитола регулируется клубочковой фильтрацией без существенной канальцевой реабсорбции.

$T_{1/2}$ составляет около 100 мин. Выводится почками, при в/в введении в дозе 100 г 80% определяется в моче в течение 3 ч.

При почечной недостаточности $T_{1/2}$ может увеличиваться до 36 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Отек мозга. Внутричерепная гипертензия. Эпилептический статус. Внутриглазная гипертензия, острый приступ глаукомы.

Олигурия при острой почечной недостаточности. Для определения скорости гломерулярной фильтрации при острой олигурии.

Острая печеночная недостаточность. Острая печеночная недостаточность у пациентов с сохраненной фильтрационной способностью почек и других состояниях, требующих повышения диуреза.

Отравление барбитуратами, салицилатами, бромидами, препаратами лития, форсированный диурез при других отравлениях.

Посттрансфузионные осложнения после введения несовместимой крови.

Для профилактики гемолиза и гемоглобинемии при трансуретральной резекции предстательной железы или при выполнении хирургических манипуляций типа шунтирования на сердечно-легочной системе, при операциях с экстракорпоральным кровообращением.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в (медленно струйно или капельно). Профилактическая доза составляет 500 мг/кг массы тела, лечебная – 1-1.5 г/кг. Суточная доза не должна превышать 140-180 г. При операциях с экстракорпоральным кровообращением вводят в дозе 20-40 г непосредственно перед операцией.

Пациентам с олигурией следует предварительно ввести в/в капельно пробную дозу маннитола (200 мг/кг) в течение 3-5 мин. Если после этого в течение 2-3 ч не будет отмечено повышения скорости диуреза до 30-50 мл/г, то от дальнейшего введения маннитола следует воздержаться.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны обмена веществ: нарушения водно-электролитного баланса (повышение ОЦК, гипонатриемия разведения, гиперкалиемия) и их проявления (мышечная слабость, судороги, сухость во рту, жажда, нарушение сознания).

Прочие: тахикардия, боли за грудиной, тромбофлебит, кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хроническая почечная недостаточность, нарушение фильтрационной функции почек, левожелудочковая недостаточность (особенно сопровождающаяся отеком легких), геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние (кроме кровотечений во время трепанации черепа), тяжелые формы дегидратации, гипонатриемия, гипохлоремия, гипокалиемия, повышенная чувствительность к маннитолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований у человека не проводилось.

Применение маннитола при беременности и в период лактации возможно в случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с тяжелыми формами хронической сердечной недостаточности, гиповолемией, нарушениями функции почек.

В случае появления при введении маннитола таких симптомов как головная боль, рвота, головокружение, нарушения зрения, следует прекратить введение и исключить развитие такого осложнения как субдуральное и субарахноидальное кровотечение.

При применении маннитола необходимо контролировать АД, диурез, концентрацию электролитов в сыворотке крови (калий, натрий).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении маннитола с сердечными гликозидами возможно увеличение их токсического действия, связанного с гипокалиемией.

MAPROTILINE (МАПРОТИЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тетрациклический антидепрессант. Антидепрессивный эффект объясняют стимуляцией моноаминергических процессов в головном мозге за счет угнетения обратного нейронального захвата медиаторов. Наиболее выражено влияние на захват норадреналина, при этом действие на захват серотонина незначительное. Обладает антигистаминной активностью и умеренной антихолинергической активностью.

Оказывает анксиолитическое, седативное, антигистаминное, а также адрено- и холиноблокирующее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается через 8 ч. Связывание с белками составляет около 89%. V_d – 23 л/кг. $T_{1/2}$ составляет в среднем 43 ч. 57% выводится с мочой, 30% – с калом; 2-4% выводится с мочой в неизмененном виде, остальная часть – в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессии различного генеза, депрессивные состояния, сопровождающиеся чувством страха, тревоги, дисфорией, раздражительностью, апатия (особенно в старческом возрасте), психосоматические расстройства.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Разовая доза для приема внутрь составляет 25-75 мг, кратность применения – 1-3 раза/сут. Пациентам пожилого возраста – по 10 мг 3 раза/сут; при необходимости разовую дозу постепенно увеличивают до 25 мг. При в/в струйном введении суточная доза составляет 25-50 мг; при в/в капельном введении суточная доза – 25-150 мг.

Максимальные суточные дозы: при приеме внутрь амбулаторно – 150 мг, в условиях стационара – 225 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: в первые дни лечения возможны чувство усталости, головокружение, нарушение аккомодации; редко – приступы судорог; галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – снижение АД, тахикардия, обратимые изменения зубца T и нарушения проводимости; редко – нарушения сердечного ритма.

Со стороны пищеварительной системы: в первые дни лечения возможны сухость во рту, запор, диспептические симптомы; редко – холестатическая желтуха.

Со стороны системы кроветворения: редко – агранулоцитоз.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочеиспускания.

Со стороны эндокринной системы: редко – гинекомастия.

Прочие: редко – припухлость мошонки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Ранний восстановительный период после перенесенного инфаркта миокарда, судорожные припадки, эпилепсия и эпилептические припадки в анамнезе, выраженные нарушения функции печени и/или почек, глаукома, заболевания предстательной железы, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение мапротилина возможно только в исключительных случаях при отсутствии альтернативных средств. Адекватных и хорошо контролируемых исследований безопасности применения мапротилина при беременности у человека не проведено.

Мапротилин выделяется с грудным молоком в концентрации, близкой к концентрации в плазме крови. Противопоказан к применению в период грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* неблагоприятного действия мапротилина на плод не обнаружено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют у пациентов с хроническим алкоголизмом, бронхиальной астмой, повышением внутриглазного давления, при задержке мочи в анамнезе, маниакально-депрессивном психозе, сердечно-сосудистых заболеваниях, нарушениях функции ЖКТ, нарушениях функции печени, гипертиреозе, инфаркте миокарда в анамнезе, шизофрении, повышенной чувствительности к трициклическим антидепрессантам.

При склонности к ортостатической гипотензии показан регулярный контроль АД.

При применении мапротилина риск развития эпилептических припадков, нарушений дыхания и кардиотоксичности выше, чем при применении трициклических антидепрессантов.

Мапротилин следует применять не ранее чем через 2 недели после отмены ингибиторов МАО. При одновременном применении с флуоксетином рекомендуется уменьшить дозу мапротилина в 2 раза.

Безопасность и эффективность применения мапротилина у детей не установлена.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом и этанолсодержащими препаратами возможно выраженное усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможно усиление антихолинергического действия.

При одновременном применении с ингибиторами МАО возникает риск развития гиперпирексии, тремора, генерализованных клонических судорог, делирия.

При одновременном применении индукторов микросомальных ферментов печени (барбитуратов, карбамазепина, контрацептивов для приема внутрь) возможно усиление метаболизма мапротилина и снижение его эффективности. Возможно повышение концентраций фенитоина или карбамазепина в плазме крови и учащение свойственных им побочных реакций. В случае таких комбинаций может потребоваться пересмотр режима дозирования препаратов.

При одновременном применении мапротилин может усиливать антикоагулянтное действие кумариновых производных вследствие ингибирования их метаболизма в печени.

При одновременном применении с бензодиазепинами возможно усиление седативного действия.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами, (с пропранололом) возможно повышение концентрации мапротилина в плазме крови.

При одновременном применении с пероральными гипогликемическими средствами производными сульфонилмочевины, с инсулином возможно потенцирование гипогликемического действия.

При одновременном применении гормонов щитовидной железы повышается риск развития аритмии.

При одновременном применении мапротилин может потенцировать сердечно-сосудистые эффекты адрено- и симпатомиметических средств (эпинефрина, норэпинефрина, изопреналина, эфедрина, фенилэфрина), в т.ч. и в тех случаях, когда они входят в состав капель в нос или местных анестетиков (например, использующихся в стоматологии).

При одновременном применении с гуанетидином, бетанидином, резерпином, клонидином, альфа-метилдопой возможно уменьшение или угнетение антигипертензивного действия.

При одновременном применении с тиоридазином возможно развитие тяжелых аритмий.

При одновременном применении с флуоксетином, флувоксамином возможно значительное повышение концентрации мапротилина в плазме крови и развитие соответствующих побочных эффектов, которые, вследствие длительного периода полувыведения флуоксетина и флувоксамина, могут сохраняться длительное время.

MARAVIROC (МАРАВИРОК)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, антагонист хемокиновых рецепторов CCR5. Рецептор CCR5 клетки-мишени необходим для связывания ВИЧ с клеткой и для проникновения вируса внутрь клетки. Маравирок селективно связывается с хемокиновыми рецепторами CCR5, предотвращая проникновение ВИЧ-1, тропного к данным рецепторам, внутрь клетки.

Ингибирующая концентрация, при которой активность возбудителя in vitro подавляется на 90% (EC_{90}), в 43 первичных клинических изолятах CCR5-тропного ВИЧ-1 составила 0.57 (0.06 – 10.7) нг/мл, без значимых изменений между различными протестированными подтипами.

При совместном применении с другими антиретровирусными препаратами в культуре клеток, не наблюдалось антагонизма маравирока с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторами протеазы (ИП) ВИЧ, а также ингибитором слияния – энфувиртидом.

Устойчивость вируса к маравироку может проявляться двумя путями: за счет селекции вируса, способного связываться с хемокиновыми рецепторами CXCR4 в качестве ко-рецептора для входа в клетку (CXCR4-тропный вирус), либо селекции вируса, продолжающего использовать исключительно CCR5 (CCR5-тропный вирус) в присутствии маравирока.

Варианты ВИЧ-1, обладающие пониженной чувствительностью к маравироку, были отобраны в культуре клеток CCR5-тропных клинических вирусных изолятов. Устойчивые к маравироку вирусы оставались CCR5-тропными, конверсии CCR5-тропного вируса в CXCR4-тропный не происходило.

Фенотипическая резистентность: кривые зависимости ингибирующих концентраций для устойчивых к маравироку вирусов не достигали 100% угнетения в испытаниях, использовавших серии разведений маравирока.

Генотипическая резистентность: было обнаружено накопление мутаций в оболочечном гликопротеине gp120 (вирусный белок, который связывается с ко-рецептором CCR5). Положение этих мутаций в различных изолятах не было постоянным.

Перекрестная резистентность: все клинические изоляты ВИЧ-1, устойчивые к НИОТ,ННИОТ, ИП ВИЧ и энфувиртиду, были чувствительны к маравироку в культуре клеток. Устойчивые к маравироку вирусы в культуре клеток оставались чувствительными к ингибитору слияния энфувиртиду и к ИП ВИЧ саквинавиру.

Оба пути развития устойчивости наблюдались в клинических исследованиях маравирока как у пациентов, ранее не получавших лечения, так и с ранее проводившейся антиретровирусной терапией.

Наличие CXCR4-тропного вируса при неудаче лечения обусловлено его присутствием исходно. Проведение теста для исключения присутствия этого варианта ВИЧ до назначения маравирока сокращает риск неудачи терапии, связанной с данным путем развития устойчивости.

У пациентов, получавших антиретровирусную терапию ранее, за период между скринингом и началом лечения (4–6 недель) иногда изменялся тропизм вирусов с CCR5 на CXCR4 либо двойной/смешанный.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь в однократной дозе 300 мг C_{max} в плазме крови достигается в среднем через 2 ч. При пероральном приеме маравирока в дозе, превышающей 1200 мг, фармакокинетика препарата нелинейная. Абсолютная биодоступность маравирока в дозировке 100 мг составляет 23% и предполагаемая биодоступность при дозе 300 мг составляет 33%. Маравирок является субстратом для транспортного P-гликопротеина, обеспечивающего выход веществ из клетки. Маравирок можно принимать в рекомендованных дозах независимо от приема пищи.

Связывание с белками плазмы крови человека составляет около 76%, слабо связывается с альбумином и α_1-кислым гликопротеином. V_d маравирока составляет примерно 194 л.

Исследования у человека и исследования in vitro с использованием микросом печени человека и экспрессируемых ферментов продемонстрировали, что маравирок, в основном, метаболизируется при участии изоферментов системы CYP450 до метаболитов, которые не активны в отношении ВИЧ-1. Исследования *in vitro* показали, что изофермент CYP3A4 является основным изоферментом, ответственным за метаболизм маравирока. В то же время, полиморфные изоферменты CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19 не связаны значимо с метаболизмом маравирока.

Маравирок является основным циркулирующим веществом после однократного перорального приема в дозе 300 мг. Наиболее значимым циркулирующим метаболитом у человека является вторичный амин, образованный путем N-дезалкилирования, и не обладающий значимой фармакологической активностью. Другие метаболиты представляют собой продукты моноокисления.

Примерно 20% выводится почками, а 76% – через кишечник в течение 168 ч. Маравирок является основным веществом, присутствующим в моче (в среднем, 8% от дозы) и кале (в среднем, 25% от дозы). Остальная часть выводится в виде метаболитов. После в/в введения (30 мг) $T_{1/2}$ маравирока составил 13.2 ч, 22% дозы выводилось в неизмененном виде почками, а значения общего клиренса и почечного клиренса составили 44.0 л/ч и 10.17 л/ч соответственно.

Однако показано, что дополнительное назначение саквинавира/ритонавира (1000/100 мг x 2 р/сут) пациентам с почечной недостаточностью средней степени существенно изменяет фармакокинетику маравирока. В данной группе пациентов концентрация маравирока была ниже терапевтической. Таким образом, пациентам с почечной недостаточностью и получающим маравирок совместно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 необходима коррекция дозы маравирока.

Маравирок метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании сравнивалась фармакокинетика однократного приема 300 мг маравирока у пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью, n=8) и средней (класс В по классификации Чайлд-Пью, n=8) степенями тяжести нарушения функции печени, в сравнении со здоровыми пациентами. Средние геометрические значения C_{max} и площади под кривой "концентрация-время" (AUC_{last}) были на 11% и 25% соответственно выше для пациентов с легкой степенью нарушения функции печени, и на 32% и 46% выше для пацентов со средней степенью нарушения функции печени в сравнении с нормальной функцией печени. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени фармакокинетика маравирока не изучалась

ПОКАЗАНИЯ

Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию, инфицированных ВИЧ-1 с тропизмом только к CCR5 ко-рецептору в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

Рекомендованная доза составляет 150 мг, 300 мг или 600 мг 2 раза/сут, в зависимости от сопутствующего приема антиретровирусных препаратов или других лекарственных средств.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекции и инвазии: часто – герпетические инфекции, фолликулит, пневмония, аногенитальные бородавки, грипп, бактериальные инфекции, вирусные инфекции; нечасто – кандидоз пищевода, септический шок.

Новообразования: часто – доброкачественные новообразования кожи; редко – абдоминальные опухоли, холангиокарцинома, метастазы в кости, метастазы в печень, метастазы в брюшину, опухоли анальной области, рак носоглотки, рак пищевода, опухоли языка (стадия малигнизации не установлена), болезнь Ходжкина, диффузная В-крупноклеточная лимфома, базально-клеточная карцинома, болезнь Боуэна, лимфома, анапластические крупноклеточные лимфомы Т- и нуль-клеточного типа, плоскоклеточная карцинома кожи, эндокринные злокачественные и неуточненные опухоли.

Со стороны системы крови и кроветворных органов: часто – анемия; нечасто – панцитопения, нейтропения, лимфаденопатия; редко – гранулоцитопения, гипопластическая анемия.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гипертриглицеридемия, липодистрофия; редко – расстройство аппетита.

Со стороны эндокринной системы: редко – сахарный диабет 2 типа.

Нарушения психики: часто – анорексия, депрессия, патологические сновидения; нечасто – возбуждение, галлюцинации; редко – мутизм.

Со стороны нервной системы: часто – парестезии, дизестезии, гиперестезия, бессонница, нарушения вкусовых ощущений, сонливость, периферическая невропатия, головная боль, нарушение чувствительности, потеря памяти, обмороки; нечасто – судороги; редко – потеря сознания, эпилепсия, малые эпилептические припадки, паралич лицевого нерва, арефлексия, менингит (в т.ч. вирусный), нарушения мозгового кровообращения, тремор.

Со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит, другие проявления глазных инфекций; нечасто – катаракта, гемианопия.

Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто – средний отит; нечасто – головокружение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – приливы; нечасто – ИБС, инфаркт миокарда; редко – тромбоз глубоких вен, снижение АД, эндокардит.

Со стороны дыхательной системы: часто – кашель, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, синусит, бронхит, заложенность носа; нечасто – респираторный дистресс-синдром, бронхоспазм; редко – апноэ.

Со стороны ЖКТ: очень часто -тошнота; часто – боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм, вздутие живота, рвота, диарея, атония и гипотония кишечника, гастроэзофагальный рефлюкс; нечасто – панкреатит, ректальное кровотечение, псевдомембранозный колит.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто – цирроз печени; редко – печеночная недостаточность, токсический гепатит, желтуха (в том числе холестатическая), тромбоз воротной вены; очень редко – гепатотоксичность и печеночная недостаточность с аллергическими реакциями были зарегистрированы в клинических и пострегистрационных исследованиях.

Со стороны кожных покровов: часто – сыпь, кожный зуд, нарушение функции апокриновых и эккриновых желез, эритема, акне, алопеция; редко – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – спазмы в мышцах, боль в спине, боль в конечностях, боль в шее, артралгии; нечасто – миозит; редко – мышечная атрофия, остеонекроз, рабдомиолиз.

Со стороны мочеполовой системы: часто – нарушение эякуляции и эрекции, никтурия; нечасто – почечная недостаточность, протеинурия, полиурия.

Со стороны лабораторных показателей: часто – повышение активности АЛТ, АСТ.

Прочие: часто – астения, утомляемость, снижение массы тела, лихорадка, боль неясной локализации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский и подростковый возраст до 18 лет; одновременный прием с препаратами, содержащими зверобой продырявленный; повышенная чувствительность к маравироку.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Клинические данные о применении маравирока во время беременности отсутствуют. Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного нежелательного влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие. Маравирок следует применять при беременности только в том случае, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли маравирок с грудным молоком. ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется отказаться от грудного вскармливания в связи с риском передачи ВИЧ грудному ребенку. Женщинам, принимающим маравирок, рекомендуется воздержаться от грудного вскармливания в связи с риском развития нежелательных явлений у детей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять маравирок у пациентов пожилого возраста; у пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; у пациентов с ортостатической гипотензией в анамнезе или при приеме препаратов, которые способны оказывать гипотензивное действие; у таких пациентов с нарушением функции печени; с особой осторожностью – у пациентов с сопутствующим гепатитом В или С.

Существуют ограниченные данные о безопасности и эффективности маравирока у пациентов с нарушением функции почек, полученные в сравнительном фармакокинетическом исследовании. Исследование проводилось у пациентов с почечной недостаточностью и здоровых добровольцев, принимающих маравирок в комбинации с саквинавиром/ритонавиром. В целом, прием маравирока переносился хорошо, но у пациентов с почечной недостаточностью была выше частота побочных реакций (в основном невыраженных).

Риск развития ортостатической гипотензии повышается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, получающих бустированные ингибиторы протеазы ВИЧ и маравирок. Наибольший риск может ожидаться при совместном приеме маравирока и таких ингибиторов протеазы ВИЧ, как саквинавир, дарунавир, лопинавир – все в сочетании с ритонавиром. Пациенты с нарушением функции почек имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, который может быть усугублен наличием ортостатической гипотензии. Исследований с маравироком у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, получающих мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 не проводилось. Коррекция дозы и интервалы приема базируются на фармакокинетическом моделировании и программах симуляции.

Маравирок следует применять исключительно в тех случаях, когда с помощью адекватно валидированного и чувствительного метода определяется только CCR5-тропный ВИЧ-1 (т.е. не определяется вирус с тропизмом к CXCR4 или имеющий двойной/смешанный тропизм). Тропизм вируса нельзя определить на основании анамнеза лечения или оценки находившихся на хранении образцов крови пациента.

У ВИЧ-1-инфицированных пациентов с течением времени происходят изменения тропизма вируса. Поэтому необходимо начинать лечение вскоре после определения тропизма.

Антиретровирусная терапия, включая применение маравирока, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям половым путем или через контакт с кровью. Маравирок не приводит к эрадикации ВИЧ-1.

Следует убедиться, что доза маравирока правильно скорректирована при совместном применении с ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4, т.к. они могут влиять на концентрацию и терапевтическую эффективность маравирока.

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в первые несколько недель или месяцев от начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) могут появиться симптомы воспалительных реакций в результате обострения вторичных инфекций, протекавших в бессимптомной форме. Такие реакции могут приводить к ухудшению состояния пациента. Примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci (ранее известная, как Pneumocystis carinii). Следует выявлять любые симптомы воспаления и при необходимости начинать соответствующее лечение.

Антагонисты хемокиновых рецепторов CCR5 могут отрицательно влиять на иммунный ответ при некоторых инфекциях. Это необходимо учитывать при лечении таких инфекций, как активная форма туберкулеза и инвазивные грибковые инфекции.

Несмотря на то, что природа остеонекроза считается мультифакториальной (применение кортикостероидов, злоупотребление алкоголем, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза отмечаются чаще у пациентов с ВИЧ и/или при длительном применении ВААРТ. Пациентам необходимо рекомендовать обращаться к врачу в случаях, если их беспокоит боль в суставах или движения в суставе затруднены.

Безопасность и эффективность маравирока у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени не изучена.

У пациентов с заболеваниями печени, включая хронический активный гепатит во время комбинированной антиретровирусной терапии, может повышаться частота нарушения функции печени, поэтому таких пациентов следует наблюдать в соответствии со стандартной практикой ведения пациентов с заболеваниями печени. У всех пациентов с признаками или симптомами острого гепатита, особенно при подозрении на гиперчувствительность к маравироку или при повышении активности печеночных трансаминаз в сочетании с сыпью или другими симптомами возможной гиперчувствительности (зудящая сыпь, эозинофилия или повышение концентрации IgEв плазме) прием маравирока следует прекратить.

При отсутствии ингибиторов метаболизма маравирока, почечный клиренс составляет примерно 23% от общего клиренса маравирока и, следовательно, не ожидается, что нарушение функции почек сможет значительно увеличить концентрацию маравирока в сыворотке крови. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, получающих терапию ингибиторами протеазы ВИЧ и маравироком, возможно повышение риска развития ортостатической гипотензии. Этот риск связан с увеличением C_{max} маравирока. Максимальный риск ортостатической гипотензии наблюдается при одновременном применении маравирока с ингибиторами протеазы ВИЧ, обладающими наиболее мощным ингибирующим эффектом в отношении изофермента CYP3A4 (саквинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир). Пациенты с нарушением функции почек чаще страдают сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также подвержены повышенному риску сердечно-сосудистых нежелательных явлений, которые могут быть усугублены ортостатической гипотензией.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Маравирок может вызывать головокружение. Если пациенты испытывают головокружение, то следует избегать потенциально опасных занятий, таких как управление автотранспортом или работа с механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Предполагается, что совместное применение маравирока и препаратов зверобоя продырявленного может частично снизить концентрацию маравирока до субоптимального уровня, что может привести к потере вирусологического контроля и возможной резистентности к маравироку.

Маравирок является субстратом изофермента CYP3A4. Сопутствующее использование маравирока с лекарственными индукторами изофермента CYP3A4 может снизить концентрацию маравирока в плазме крови и ослабить его терапевтический эффект. Совместное использование маравирока с лекарственными препаратами, угнетающими изофермент CYP3A4, может повысить концентрацию маравирока в плазме крови. При сопутствующем применении маравирока с ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4 требуется коррекция дозы.

При одновременном применении с эфавирензом наблюдалось уменьшение C_{max} и AUC_{12} маравирока. Концентрация эфавиренза не измерялась, влияния не ожидается. При данной комбинации дозу маравирока следует увеличить до 600 мг 2 раза/сут в день при сопутствующем применении с эфавирензом и в отсутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4.

При одновременном применении с эфавирензом наблюдалось уменьшение C_{max} и AUC_{12} маравирока. Дозу маравирока следует повысить до 600 мг 2 раза/сут при совместном применении с этравирином и в отсутствии мощных ингибиторов изофермента CYP3A4.

При одновременном применении с атазанавиром или с комбинациями атазанавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, саквинавир/ритонавир наблюдалось значительное увеличение C_{max} и AUC_{12} маравирока. При совместном приеме с ингибиторами протеазы ВИЧ, дозу маравирока следует снижать до 150 мг 2 раза/сут; за исключением комбинации с типранавиром/ритонавиром, когда следует применять дозу 300 мг 2 раз/сут. Маравирок не оказывает значимого влияния на концентрации ингибиторов протеазы ВИЧ.

Данные по совместному применению с нелфинавиром ограничены. Нелфинавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4, и ожидается, что он будет повышать концентрацию маравирока.

Данные по совместному применению с индинавиром ограничены. Индинавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4. Данные популяционного фармакокинетического анализа в ходе 3-й фазы исследований свидетельствуют о том, что при совместном применении с индинавиром требуется снижение дозы маравирока.

Фосампренавир является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Предполагается, что коррекции дозы маравирока не требуется.

При одновременном применении с кетоконазолом наблюдалось увеличение C_{max} и AUC_{12} маравирока. При данной комбинации дозу маравирока следует снизить до 150 мг 2 раза/сут.

Флуконазол является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4. Предполагается, что коррекция дозы маравирока не требуется. Следует проявлять осторожность при совместном использовании маравирока в дозе 300 мг 2 раза/сут и флуконазола. При более высокой экспозиции маравирока нельзя исключить возможное угнетение изофермента CYP2D6.

При использовании маравирока без ингибиторов изофермента CYP3A4, его почечный клиренс составляет примерно 23%. Т.к. задействованы и пассивный, и активный механизмы, есть вероятность конкуренции за почечную экскрецию с другими активными веществами, выводящимися почками.

MEBENDAZOLE (МЕБЕНДАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогельминтное средство широкого спектра действия; наиболее эффективен при энтеробиозе. Вызывает необратимое нарушение утилизации глюкозы в организме гельминта и тормозит синтез АТФ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Практически не абсорбируется из ЖКТ. Связывание с белками плазмы составляет 90%. Неравномерно распределяется в органах, накапливается в жировой ткани, печени, личинках гельминтов. В печени метаболизируется до 2-аминопроизводного.

$T_{1/2}$ – 2.5-5.5 ч. Более 90% дозы выделяется с калом в неизмененном виде. Всосавшаяся часть (5-10%) выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Энтеробиоз, аскаридоз, анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихоцефалез, трихинеллез, тениоз, эхинококкоз, альвеококкоз, капилляриоз, гнатостомоз, смешанные гельминтозы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 10 лет при энтеробиозе – в дозе 100 мг однократно.

Детям в возрасте от 2 до 10 лет – в дозе 25-50 мг однократно. В случае высокой вероятности повторной инвазии прием повторяют через 2-4 недели в той же дозе.

Рекомендуется проводить одновременное лечение всех членов семьи.

При аскаридозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе, тениозе, стронгилоидозе и смешанных гельминтозах – по 100 мг утром и вечером в течение 3 дней. При трихинеллезе – по 200-400 мг 3 раза/сут в течение 3 дней, а с 4-го по 10-й день – по 400-500 мг 3 раза/сут. При эхинококкозе – по 500 мг 2 раза/сут в первые 3 дня, затем в той же дозе 3 раза/сут в последующие 3 дня. В дальнейшем применяют в дозе 25-30 мг/кг/сут в 3-4 приема.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, боли в животе; при применении в высоких дозах в течение длительного времени возможны рвота, диарея, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

Со стороны ЦНС: редко – головокружение; при применении в высоких дозах в течение длительного времени – головная боль.

Со стороны системы кроветворения: при применении в высоких дозах в течение длительного времени возможны лейкопения, анемия, эозинофилия.

Со стороны мочевыделительной системы: при применении в высоких дозах в течение длительного времени – гематурия, цилиндрурия.

Прочие: при применении в высоких дозах в течение длительного времени – аллергические реакции, выпадение волос.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени, беременность, лактация (грудное вскармливание), детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к мебендазолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном применении необходимо контролировать картину периферической крови, функции печени и почек.

В течение суток после приема мебендазола не допускать употребления алкоголя.

После приема мебендазола не применять слабительные.

Обязательно периодическое исследование мазков анальной области и кала после окончания лечения (терапия считается эффективной при отсутствии гельминтов или их яиц в течение 7 последующих дней).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Мебендазол снижает потребность в инсулине у больных сахарным диабетом.

Следует избегать совместного назначения мебендазола с липофильными веществами. При одновременном применении циметидин может повышать, а карбамазепин и другие индукторы метаболизма – снижать концентрацию мебендазола в крови.

MEDAZEPAM (МЕДАЗЕПАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анксиолитическое средство (транквилизатор), производное бензодиазепина. Оказывает анксиолитическое, миорелаксирующее и противоэпилептическое действие, обладает незначительно выраженным тимолептическим эффектом. Седативное и снотворное действие выражено в меньшей степени, чем у типичных бензодиазепиновых транквилизаторов, поэтому медазепам относят к группе так называемых "дневных" транквилизаторов.

Взаимодействует с бензодиазепиновыми рецепторами лимбической системы и восходящей активирующей формации ствола головного мозга, способствует открытию хлорных каналов, что ведет к усилению тормозного влияния GABA в ЦНС.

Устраняет состояние тревоги, чувство страха, психоневротическое напряжение, общее двигательное возбуждение, избыточную суетливость, восстанавливает эмоциональное поведение и оказывает стабилизирующее влияние на вегетативную нервную систему. Восстанавливает критическую оценку собственного заболевания. Противоэпилептическое, центральное миорелаксирующее, седативное и снотворное действие выражено в меньшей степени, чем у типичных анксиолитических средств производных бензодиазепина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро всасывается. Абсорбция составляет 49-75%. C_{max} достигается через 1-2 ч. Связывание с белками плазмы – 99.8%. Метаболизируется путем гидроксилирования, N-деметилирования, окисления с образованием активных метаболитов: десметилмедазепам (нордиазепам), диазепам, десметилдиазепам, оксазепам (7.1% дозы).

Нордиазепам имеет длительный $T_{1/2}$, накапливается в организме и оказывает выраженное седативное действие. Метаболиты, связанные с глюкуроновой кислотой, выводятся почками (63-85%) и через кишечник (15-37%). $T_{1/2}$ – 20-176 ч. После завершения приема еще в течение 3-14 дней определяются значимые концентрации метаболитов в плазме (имеют длительный $T_{1/2}$).

ПОКАЗАНИЯ

Неврозы, психопатия с тревогой, возбуждение, нервное напряжение, раздражительность, нейроциркуляторная дистония, мигрень (профилактика приступов), климактерический синдром, хронический алкоголизм (абстинентный синдром). "Школьные" неврозы, психическая лабильность и чрезмерная возбудимость у детей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Взрослым в начале лечения – по 5 мг 2-3 раза/сут, затем дозу постепенно повышают до 30 мг/сут. В амбулаторных условиях рекомендуются дозы по 5 мг утром и днем и 10 мг вечером. При необходимости дозу можно увеличить до 40 мг/сут. Лицам пожилого возраста и подросткам – по 10-20 мг/сут; детям 10 лет и старше – в дозе 2 мг/кг/сут. Длительность применения зависит от показаний и индивидуальной реакции пациента на лечение.

Максимальные суточные дозы: для взрослых при амбулаторном лечении – 40 мг, в условиях стационара – 60 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны сонливость, чувство легкой усталости, головная боль (первая реакция на прием, исчезающая после снижения дозы), слабость, головокружение, оглушенность, антероградная амнезия, депрессия, спутанность сознания, дизартрия, парез аккомодации.

У пожилых пациентов и детей более вероятны потеря ориентации, отсутствие торможения, агрессивность, повышенная мышечная утомляемость. У пожилых пациентов и больных с умственной отсталостью возможна атаксия.

Со стороны эндокринной системы: снижение либидо, снижение потенции, нарушения менструального цикла.

Со стороны дыхательной системы: угнетение дыхательного центра (при обструкции дыхательных путей или повреждении головного мозга), альвеолярная гиповентиляция (у больных с ХОБЛ при приеме в высоких дозах).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение АД.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, диспепсия.

Прочие: задержка мочи, спазм голосовых связок, боли в грудной клетке, синдром отмены, парадоксальные реакции, лекарственная зависимость (особенно при длительном применении), аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Миастения, острые заболевания печени и почек, ночное апноэ, алкогольная и наркотическая зависимость, I триместр беременности, период лактации, детский возраст до 10 лет, повышенная чувствительность к медазепаму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан в I триместре беременности и в период лактации (грудного вскармливания). Применение во II и III триместрах беременности возможно только по строгим показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при почечной и/или печеночной недостаточности, спинальной и мозжечковой атаксии, внутриглазной гипертензии, органических поражениях ЦНС, при дыхательной недостаточности, у пациентов пожилого возраста, при тяжелом общем состоянии, при беременности.

Медазепам следует применять по возможности кратковременно, т.к. при длительном применении, особенно в высоких дозах, имеется опасность формирования лекарственной зависимости. Физическая зависимость наступает редко, однако при чрезмерном превышении дозы наблюдалось развитие толерантности и психической зависимости. Для предотвращения развития абстинентного синдрома медазепам следует отменять постепенно.

При лечении бензодиазепинами установлено наличие торможения способности к обучению, процессов запоминания.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

У детей медазепам применяют по строгим показаниям.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения медазепама не рекомендуется заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с опиоидными анальгетиками, средствами для наркоза, миорелаксантами, этанолом возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении с гипотензивными средствами центрального действия, бета-адреноблокаторами, антикоагулянтами результаты лекарственного взаимодействия непредсказуемы.

При одновременном применении с циметидином возможно увеличение интенсивности и длительности действия медазепама, барбитураты и фенитоин могут уменьшать его эффективность.

Пероральные контрацептивы могут ингибировать метаболизм медазепама, что приводит к усилению интенсивности и длительности его действия.

Уменьшает эффективность леводопы, усиливает действие фенитоина.

MEDROXYPROGESTERONE (МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гестаген. Не обладает андрогенной и эстрогенной активностью. Угнетает секрецию гонадотропных гормонов (особенно ЛГ). В малых дозах подавляет овуляцию. Оказывает тормозящее действие на изменения, необходимые для подготовки эндометрия к имплантации оплодотворенной яйцеклетки и повышает вязкость слизи шейки матки.

В более высоких дозах оказывает противоопухолевое действие при гормоночувствительных злокачественных новообразованиях. Этот эффект обусловлен, по-видимому, действием на рецепторы стероидных гормонов и на гипофизарно-гонадную систему.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы составляет 90-95%. Проникает через ГЭБ, выделяется с грудным молоком. Метаболизируется в печени.

$T_{1/2}$ составляет около 30 ч. Выводится с желчью и с мочой в виде метаболитов и в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Для применения в гинекологии: контрацепция, эндометриоз.

Для применения в онкологии: дополнительное и паллиативное лечение рецидивирующего и метастатического рака эндометрия или рака почки; паллиативное лечение при гормонозависимых формах рецидивирующего рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде; карцинома предстательной железы, некоторые формы аденомы простаты; раковая кахексия при запущенных опухолях различной локализации.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, стадии заболевания, схемы терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, раздражительность, нарушения сна, сонливость, чувство усталости, депрессия, головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Аллергические реакции: крапивница, зуд, сыпь, анафилактоидные реакции.

Со стороны системы кроветворения: тромбоэмболические нарушения.

Со стороны эндокринной системы: повышенная чувствительность молочной железы, галакторея, эрозия и изменение секреции шейки матки. При применении в дозе 500 мг/сут и более возможны акне, гирсутизм, увеличение массы тела, "лунообразное" лицо.

Прочие: гипертермия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, повышенная чувствительность к медроксипрогестерону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности.

Не влияет на лактацию. Выделяется с грудным молоком в незначительном количестве, при этом отрицательных явлений в развитии детей, получающих это молоко, не наблюдается.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходимо строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы препарата показаниям к применению.

С особой осторожностью медроксипрогестерон следует применять у пациентов с тромбофлебитом, тромбоэмболическими осложнениями, тяжелыми нарушениями функции печени, гиперкальциемией.

Перед применением медроксипрогестерона для лечения гинекологических заболеваний и контрацепции необходимо исключить наличие у пациентки опухоли половых органов или молочных желез.

При проведении патогистологического исследования определенных органов и тканей необходимо предупредить гистолога о предыдущем лечении прогестагенами. На фоне применения медроксипрогестерона возможны изменения результатов следующих исследований: определение уровня гонадотропинов; определение уровня прогестерона, кортизола, тестостерона (у мужчин), эстрогенов (у женщин) в плазме крови; определение уровня прегнандиола в моче; проведение пробы с сахарной нагрузкой; проведение теста с метапироном.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с аминоглутетимидом возможно уменьшение концентрации медроксипрогестерона в плазме крови.

При одновременном применении с препаратами, вызывающими индукцию микросомальных ферментов печени возможно уменьшение контрацептивного действия медроксипрогестерона при парентеральном применении.

Карбамазепин, гризеофульвин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин могут повышать клиренс гестагенов (прогестагенов).

Гестагены (прогестагены) могут изменять эффективность гипогликемических препаратов.

Гестагены (прогестагены) могут ингибировать метаболизм циклоспорина, что приводит к увеличению его концентрации в плазме крови и повышению риска токсичности.

MEFLOQUINE (МЕФЛОХИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомалярийное средство, производное 4-метанолхинолина. Мефлохин эффективен при всех формах малярии, включая штаммы Plasmodium falciparum, устойчивые к хлорохину и другим препаратам. Однако некоторые штаммы обладают естественной устойчивостью к мефлохину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь мефлохин хорошо абсорбируется из ЖКТ.

C_{max} мефлохина в плазме крови и времени ее достижения характеризуются значительной интраиндивидуальной вариабельностью. Связывание с белками плазмы составляет около 98%. Высокая концентрация отмечается в эритроцитах.

Широко распределяется в организме. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ длительный, в среднем 21 сут, однако мефлохин может определяться в крови в субтерапевтических концентрациях в течение нескольких месяцев после окончания лечения. В небольших дозах выводится с мочой. В экспериментальных исследованиях на животных показано, что мефлохин выводится главным образом в виде метаболитов с желчью и калом.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение малярии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

С лечебной целью применяют однократно: взрослым в дозе 1.25-1.5 г, детям – 25 мг/кг массы тела.

С профилактической целью применяют у взрослых в дозе 250 мг 1 раз в неделю, у детей дозу уменьшают в соответствии с возрастом. Первую профилактическую дозу мефлохина следует принимать за 1 неделю до поездки в эндемичный район, после отъезда из эндемичного района прием мефлохина продолжают еще 4 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: наиболее часто – тошнота, рвота, диарея, боли животе, потеря аппетита, головокружение, головная боль; редко – нарушения функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: наиболее часто – головокружение, головная боль, нарушение чувства равновесия, сонливость, нарушения сна (в т.ч. бессонница и патологические сновидения); возможны невропатии, тремор, атаксия, зрительные нарушения, тиннит, судороги, тревога, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, паническая атака, эмоциональная нестабильность, агрессия, ажитация, острые психозы.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница; в единичных случаях – многоформная эритема, включая синдром Стивенса-Джонсона.

Дерматологические реакции: выпадение волос.

Прочие: мышечная слабость, миалгия.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, тахикардия, негативные изменения ЭКГ; в отдельных случаях – AV-блокада.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для профилактики малярии: психические заболевания (включая депрессию); заболевания, сопровождающиеся судорогами; тяжелые заболевания печени.

Для лечения и профилактики: повышенная чувствительность к мефлохину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Следует избегать применения мефлохина при беременности. Однако полагают, что в регионах, где выявлен устойчивый к хлорохину Plasmodium falciparum, мефлохин можно применять для профилактики малярии с 4 месяца беременности.

Женщинам детородного возраста следует использовать надежные средства контрацепции в период лечения мефлохином, а также в течение 3 месяцев после приема его последней дозы.

В небольших количествах выделяется с грудным молоком. При необходимости применения мефлохина в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В *экспериментальных исследованиях* на животных показано тератогенное действие мефлохина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции почек, нарушениями сердечной проводимости, с порфирией.

Поскольку мефлохин имеет длительный период полувыведения (в среднем 21 сут) побочные эффекты могут сохраняться в течение нескольких недель после приема последней дозы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении мефлохина с хлорохином и хинином повышается риск развития судорог.

При одновременном применении мефлохина с бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, препаратами дигиталиса повышается риск кардиотоксического действия.

MEGLUMINE (МЕГЛЮМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противолейшманиозное средство. Является соединением пятивалентной сурьмы.

ПОКАЗАНИЯ

Кожный и висцеральный лейшманиоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Суточная доза составляет 60 мг/кг. В первый день лечения вводят глубоко в/м 1/4 указанной дозы, во второй – половину, в третий – 3/4, а начиная с четвертого дня – полную дозу. Курс лечения – 10-15 инъекций (из них 8-12 полной дозой). При необходимости повторный курс лечения проводят через 4-6 недель. При повторном курсе возможно увеличение суточной дозы до 100 мг/кг. При кожном лейшманиозе возможно местное применение.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В отдельных случаях: повышение температуры тела, кашель, миалгии, рвота.

При *лечении кожного лейшманиоза* возможны местные реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Туберкулез легких, выраженные нарушения функции печени и/или почек, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во избежание риска развития непереносимости дозу необходимо увеличивать постепенно. При применении в высоких дозах возможны – полиневрит, миокардит, нарушения функции печени, почек.

В процессе курсового лечения следует контролировать ЭКГ, концентрацию креатинина в крови и содержание белка в моче.

MELPHALAN (МЕЛФАЛАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство алкилирующего действия, производное хлорэтиламина. Является бифункциональным соединением. Процесс алкилирования состоит в ковалентном связывании образующихся из двух бис-2-хлорэтильных групп углеродных промежуточных соединений с 7-азотом гуанина в ДНК и перекрестном связывании двух спиралей ДНК, что приводит к нарушению репликации клеток.

Блокирует нормальный митоз в быстро пролиферирующих тканях.

Цитотоксическое действие является дозозависимым.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика мелфалана при в/в введении в стандартных и высоких дозах соответствует биэкспоненциальной двухкамерной модели.

После приема внутрь абсорбция мелфалана из ЖКТ характеризуется значительной вариабельностью. Биодоступность в среднем составляет 56%, но может варьировать от 25% до 89%. Абсорбция уменьшается в присутствии пищи.

Связывание с белками плазмы составляет 50-60% и увеличивается до 80-90% через 12 ч.

Быстро распределяется в организме. V_d составляет 0.5 л/кг.

Мелфалан метаболизируется в печени с образованием метаболитов моногидроксимелфалана и дигидроксимелфалана, время достижения C_{max} составляет соответственно 60 мин и 105 мин.

$T_{1/2}$ в терминальной фазе составляет 40-140 мин.

Выводится с мочой, около 10% в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Множественная миелома, прогрессирующая аденокарцинома яичников, рак молочной железы, локализованная форма злокачественной меланомы конечностей, локализованная форма саркомы мягких тканей конечностей, истинная полицитемия, нейробластома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, состояния пациента и применяемой схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: часто – лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота; возможно – диарея; редко – стоматит.

Аллергические реакции: возможны крапивница, отек, сыпь, анафилактический шок; в редких случаях с данными реакциями ассоциировалась остановка сердца.

Дерматологические реакции: возможно – макуло-папулезная сыпь, зуд; редко – алопеция.

Прочие: в отдельных случаях – легочный фиброз с летальным исходом, гемолитическая анемия. У пациентов с гемобластозами при введении мелфалана в высоких дозах в/в в центральные вены описано субъективное преходящее ощущение жара и/или покалывания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к мелфалану.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение в I триместре беременности. При необходимости применения во II и III триместрах следует оценить предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

В период лечения женщинам детородного возраста следует применять надежные методы контрацепции.

Тератогенное действие мелфалана не изучено. В связи с наличием у него мутагенных свойств и структурным сходством с известными тератогенными веществами предполагается, что возможно развитие врожденных дефектов у детей, родившихся у пациентов, которым проводилось лечение мелфаланом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Мелфалан предназначен для использования только под контролем врачей, имеющих опыт применения подобных препаратов.

Учитывая побочное действие мелфалана и необходимость вспомогательной терапии, парентеральное применение следует проводить в специализированном стационаре и только опытными специалистами.

Не рекомендуется применение у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом или другими острыми инфекционными заболеваниями.

С осторожностью применять у пациентов, недавно прошедших курс лучевой терапии или химиотерапии, в связи с возможностью усиления токсического действия на костный мозг.

У пациентов с почечной недостаточностью возможно подавление функции кроветворения на фоне уремии.

У пациентов с миеломой и нарушением функции почек на ранних этапах лечения мелфаланом наблюдалось временное выраженное повышение уровня мочевины крови.

Мелфалан угнетает функцию яичников у женщин в пременопаузе, приводя к аменорее у значительного количества пациенток.

По данным экспериментальных исследований на животных, мелфалан может оказывать неблагоприятное действие на сперматогенез. Поэтому допускается, что мелфалан может вызывать временную или стойкую стерильность у мужчин.

У пациентов, которым проводилось лечение мелфаланом, были отмечены хромосомные аберрации.

Мелфалан, как и другие алкилирующие средства, может оказывать лейкозогенное действие у человека. Имеются сообщения о развитии острого лейкоза после длительного лечения мелфаланом таких заболеваний как амилоидоз, злокачественная меланома, множественная миелома, макроглобулинемия, синдром холодовой гемагглютинации и рак яичников. Было показано, что у пациентов с раком яичников применение алкилирующих средств, включая мелфалан, значительно повышало заболеваемость острым лейкозом по сравнению с пациентами, которым не проводилось лечение алкилирующими препаратами. При решении вопроса о применении мелфалана следует сопоставить риск проявления лейкозогенного действия и потенциальный терапевтический эффект препарата.

В период лечения следует проводить регулярный контроль гематологических показателей во избежание возможного развития выраженной миелосупрессии и риска необратимой аплазии костного мозга. После отмены препарата возможно снижение количества клеток крови, поэтому при первых признаках чрезмерной лейкопении или тромбоцитопении лечение следует временно прекратить.

Не следует проводить вакцинацию пациентов, получающих мелфалан, и членов их семей.

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное и мутагенное действие мелфалана.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении мелфалана и циклоспорина описаны случаи развития тяжелых нарушений функции почек; с налидиксовой кислотой – описаны случаи развития тяжелого некротического геморрагического колита.

При одновременном применении цисплатин снижает клиренс мелфалана за счет нарушения функции почек.

MENADIONE (МЕНАДИОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигеморрагическое средство. Представляет собой синтетический аналог витамина K. Является кофактором синтеза протромбина и других факторов свертывания крови (VII, IX, X) в печени, способствует нормализации процесса свертывания крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ. Связывание с белками плазмы имеет обратимый характер. Накапливается главным образом в печени, селезенке, миокарде. В организме превращается в витамин K_2. Наиболее интенсивно процесс превращения происходит в миокарде, скелетных мышцах, несколько слабее – в почках.

Метаболиты витамина K (моносульфат, фосфат и дигдюкуронид-2-метил-1.4-нафтохинон) выводятся с мочой – до 70%.

ПОКАЗАНИЯ

Геморрагический синдром, связанный с гипопротромбинемией; гиповитаминоз K (в т.ч. при обтурационной желтухе, гепатите, циррозе печени, длительной диарее); геморрагическая болезнь новорожденных; кровотечения после ранений, травм и хирургических вмешательств; в гинекологии в составе комплексного лечения дисфункциональных маточных кровотечений, не связанных с органической патологией, при меноррагии. Как специфический антагонист при кровотечениях, связанных с приемом непрямых антикоагулянтов. III триместр беременности (для предупреждения кровоточивости у новорожденных).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым при приеме внутрь -15-30 мг/сут, в/м – 10-15 мг/сут.

Детям в возрасте до 1 года – 2-5 мг/сут, до 2 лет – 6 мг/сут, 3-4 лет – 8 мг/сут, 5-9 лет – 10 мг/сут, 10-14 лет – 15 мг/сут. Частота приема – 2-3 раза/сут. Длительность лечения устанавливают индивидуально.

Максимальные дозы: для взрослых при приеме внутрь разовая доза – 30 мг, суточная – 60 мг; при в/м введении разовая доза – 15 мг, суточная – 30 мг. Для новорожденных – 4 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуда, эритема, крапивница, бронхоспазм.

Со стороны свертывающей системы крови: гемолитическая болезнь новорожденных.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная свертываемость крови, тромбоэмболии, повышенная чувствительность к менадиону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применяется при беременности по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При заболеваниях, приводящих к' нарушению оттока желчи, рекомендуется парентеральное введение. При гемофилии и болезни Верльгофа менадион неэффективен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами возможно уменьшение антикоагулянтного действия.

MERCAPTOPURINE (МЕРКАПТОПУРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы антиметаболитов. Является аналогом пуриновых оснований – аденина, гуанина, гипоксантина, которые входят в состав нуклеиновых кислот. Включаясь в процессы превращения пуринов, меркаптопурин нарушает синтез нуклеотидов, что приводит к торможению синтеза ДНК в пролиферирующих клетках во время S-фазы клеточного цикла.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В незначительном количестве проникает через ГЭБ. Связывание с белками плазмы низкое. Биотрансформация происходит в печени. Выводится почками, частично (7-39%) в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Острый миелолейкоз, обострения хронического миелолейкоза, хорионэпителиома матки, ретикулезы, острый лимфобластный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения, панцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, диарея, внутрипеченочный холестаз, некроз гепатоцитов, язвы слизистой оболочки полости рта, язвы тонкого кишечника, панкреатит.

Аллергические реакции: лихорадка, развитие инфекционных заболеваний вследствие снижения иммунитета (преимущественно клеточного); редко – кожная сыпь.

Прочие: пигментация кожи, гиперурикемия, нефропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к меркаптопурину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение меркаптопурина при беременности возможно только по жизненным показаниям. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В период приема меркаптопурина женщины детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* установлено, что препарат обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуют применять меркаптопурин у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями.

С осторожностью применяют меркаптопурин у пациентов с подагрой или нефролитиазом в анамнезе.

При применении меркаптопурина у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек требуется коррекция режима дозирования.

С осторожностью применяют меркаптопурин у пациентов, получавших ранее противоопухолевую или лучевую терапию.

В процессе лечения меркаптопурином систематически контролируют картину периферической крови, лабораторные показатели функции печени и почек, уровень мочевой кислоты в крови.

Для профилактики гиперурикемии следует увеличить объем потребляемой жидкости, применять средства, ощелачивающие мочу, а при необходимости – назначить аллопуринол. При одновременном применении меркаптопурина и аллопуринола дозу меркаптопурина снижают на 1/4-1/3 от исходной.

В *экспериментальных исследованиях* установлено, что меркаптопурин обладает канцерогенным и мутагенным действием.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Меркаптопурин уменьшает активность варфарина.

Доксорубицин повышает гепатотоксичность меркаптопурина.

При одновременном применении меркаптопурина с сульфасалазином или месалазином существует вероятность лекарственного взаимодействия вследствие ингибирования фермента тиопурин метилтрансферазы указанными аминосалицилатами in vitro.

При одновременном применении с метотрексатом наблюдается повышение концентрации меркаптопурина в плазме крови, по-видимому, обусловленное ингибированием метотрексатом (который является сильным ингибитором ксантиноксидазы) его метаболизма при "первом прохождении" через печень.

Аллопуринол повышает активность и токсичность меркаптопурина.

MEROPENEM (МЕРОПЕНЕМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы карбапенемов. Более стабилен по отношению к дегидропептидазе I, чем имипенем. Оказывает бактерицидное действие за счет нарушения синтеза клеточной стенки бактерий. Обладает сродством к белкам, связывающим пенициллин (PBPs). Активен в отношении большинства аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий.

К меропенему устойчивы Xanthomonas maltophilia, Enterococcus faecium, метициллин-резистентные штаммы Staphylococcus spp.

Устойчив к действию β-лактамаз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в или в/м введения хорошо проникает в большинство тканей и жидкостей организма (в т.ч. в цереброспинальную жидкость у больных менингитом). Метаболизируется с образованием одного неактивного метаболита. $T_{1/2}$ при в/в введении составляет 1 ч, при в/м введении – 1.5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Для в/в введения: лечение инфекционно-воспалительных заболеваний тяжелого течения, вызванных одним или несколькими чувствительными к меропенему возбудителями: пневмония, включая госпитальные пневмонии; инфекции мочевыводящих путей, брюшной полости, органов малого таза (в т.ч. эндометрит), кожи и мягких тканей, менингит, септицемия; подозрение на бактериальную инфекцию с фебрильными эпизодами на фоне нейтропении (эмпирическое лечение).

Для в/м введения: обострение хронического бактериального бронхита, неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/в для взрослых разовая доза варьирует от 500 мг до 2 г, частота введения и длительность лечения устанавливаются индивидуально, в зависимости от показаний и тяжести течения заболевания. Детям с массой тела менее 50 кг – по 10-12 мг/кг каждые 8 ч; у детей с массой тела более 50 кг применяют дозы, предназначенные для взрослых.

В/м взрослым – по 500 мг каждые 8 ч, пациентам пожилого возраста – по 500 мг каждые 12 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, тошнота, рвота, диарея, обратимое повышение уровня билирубина, трансаминаз, ЩФ и ЛДГ.

Со стороны свертывающей системы крови: обратимая тромбоцитопения, эозинофилия, нейтропения.

Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны нервной системы: головная боль, парестезии.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз полости рта, вагинальный кандидоз, псевдомембранозный колит.

Местные реакции: воспаление, тромбофлебит, боль в месте введения.

Прочие: в некоторых случаях положительная прямая или непрямая проба Кумбса.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к меропенему и другим препаратам группы карбапенемов.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) применение возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает возможный риск для плода или ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что меропенем выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью назначают меропенем при заболеваниях печени, при заболеваниях нижних отделов дыхательных путей, вызванных Pseudomonas aeruginosa.

При нарушениях функции почек требуется коррекция режима дозирования в зависимости от значений КК. При заболеваниях печени лечение следует проводить под контролем уровня трансаминаз и билирубина.

При указаниях в анамнезе на реакции повышенной чувствительности к пенициллинам, карбапенемам или другим бета-лактамным антибиотикам возможно развитие реакций повышенной чувствительности к меропенему. Как и при применении других антибиотиков, на фоне лечения меропенемом следует иметь в виду вероятность развития псевдомембранозного колита.

С осторожностью применяют меропенем в составе комбинированной терапии с препаратами, обладающими нефротоксическим действием.

Не рекомендуется применение у детей в возрасте до 3 месяцев.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пробенецид конкурирует с меропенемом за активную канальцевую секрецию и, таким образом, ингибирует почечную экскрецию меропенема, вызывая увеличение его периода полувыведения и концентрации в плазме крови (одновременное применение не рекомендуется).

MESALAZINE (МЕСАЛАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовоспалительное средство с преимущественной локализацией действия в кишечнике. Месалазин (5-аминосалициловая кислота) ингибирует активность нейтрофильной липооксигеназы и синтез метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов и лейкотриенов), которые являются медиаторами воспаления. Тормозит миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз нейтрофилов, а также секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами. Месалазин обладает антиоксидантными свойствами, связываясь со свободными кислородными радикалами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь месалазин медленно высвобождается из лекарственной формы в дистальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке. Связывание с белками плазмы составляет 43%. Метаболизируется в слизистой оболочке кишечника и в печени с образованием N-ацетил-5-АСК. $T_{1/2}$ составляет 0.5-2 ч. Месалазин выводится с мочой, преимущественно в ацетилированной форме.

ПОКАЗАНИЯ

НЯК, болезнь Крона (профилактика и лечение обострений).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь применяют по 400-800 мг 3 раза/сут в течение 8-12 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, рвота, изжога, боли в животе, потеря аппетита, сухость во рту, стоматит, повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны нервной системы: головная боль, депрессия, головокружение, нарушения сна, парестезии, тремор, шум в ушах.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, эритема.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения, тахикардия, артериальная гипертензия или гипотензия, боли за грудиной, одышка.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия, гематурия, кристаллурия, олигурия, анурия.

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения; гипопротромбинемия.

Прочие: алопеция, уменьшение продукции слезной жидкости.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания крови, выраженные нарушения функции печени и/или почек, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, нарушения свертывания крови, детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к салицилатам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В I триместре беременности применение возможно только по строгим показаниям. Если позволяет индивидуальное течение заболевания, то в последние 2-4 недели беременности прием месалазина следует прекратить.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания, в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения месалазина у этой категории пациентов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при заболеваниях печени и почек, недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, аллергических заболеваниях и предрасположенности к ним. До начала лечения, а затем ежемесячно в течение первых 3 месяцев лечения следует проводить контроль картины периферической крови, функции печени, а также определение концентрации мочевины и креатинина в крови. У больных, являющихся "медленными ацетиляторами", повышен риск развития побочных эффектов.

Применение у детей младше 2 лет возможно только в случае, если предполагаемая польза терапии превышает потенциальный риск для ребенка.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении месалазина с азатиоприном, меркаптопурином повышается токсичность азатиоприна и меркаптопурина; с варфарином – описан случай уменьшения эффективности варфарина.

MESNA (МЕСНА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Муколитическое средство. Средство для коррекции уротоксических эффектов противоопухолевых средств из группы оксазафосфоринов.

Муколитическое действие обусловлено наличием сульфгидрильной группы в составе молекулы активного вещества, что способствует разрыву дисульфидных связей. Снижает вязкость секрета верхних отделов дыхательных путей, отделяемого придаточных пазух носа, наружного слухового прохода.

Устраняет токсическое действие акролеина – метаболита противоопухолевых средств из группы оксазафосфоринов, который оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку мочевого пузыря.

На первом этапе детоксикации месна вступает во взаимодействие с двойной связью молекулы акролеина, что приводит к формированию стабильного тиоэфира. На втором этапе под действием месны происходит уменьшение скорости расщепления в моче 4-гидрокси метаболитов циклофосфамида или ифосфамида в моче. Формируется относительно стабильный неуротоксический продукт конденсации из месны и 4-гидроксициклофосфамида или 4-гидроксиифосфамида. В результате этой химической интеграции месна ингибирует расщепление 4-гидроксициклофосфамида или 4-гидроксиифосфамида и следовательно образование акролеина.

Уменьшая уротоксические эффекты оксазафосфоринов, месна не ослабляет их противоопухолевого действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы крови составляет 10%. $T_{1/2}$ – 1 ч. Выводится почками. Полностью выводится через 8 ч, причем в первые 4 ч – в форме SH-месны. Скорость выведения одинакова при приеме внутрь и при парентеральном введении.

ПОКАЗАНИЯ

Для ингаляций или местного применения: муковисцидоз, бронхиальная астма, астматический бронхит, хронический бронхит, эмфизема легких, бронхоэктатическая болезнь, ателектаз легкого, протекающий со сгущением мокроты и слизи и закупоркой ими бронхов; симптоматическое лечение ринита с трудноотделяющимся секретом, синусит, серозное воспаление слизистой среднего уха, бронхоальвеолярный лаваж; профилактика и лечение аспирационной пневмонии в послеоперационном периоде при нейрохирургических операциях, операциях на грудной клетке, а также в отделениях реанимации.

Для парентерального применения: профилактика и местная детоксикация уротоксического действия противоопухолевых средств из группы оксазафосфоринов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, применяемой лекарственной формы и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При неадекватном дозировании возможны чувство жжения и боли за грудиной, тошнота, рвота, диарея; редко – гематурия, аллергические реакции на коже и слизистых, раздражение слизистой оболочки носовой полости (при интраназальном применении).

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, диарея, повышение активности трансаминаз.

Со стороны ЦНС: возможны головная боль, слабость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможна артериальная гипотензия; при введении месны в форме монотерапии или в комбинации с ифосфамидом.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

Дерматологические реакции: возможны экзантема, энантема.

Прочие: возможны боли в конечностях; после ингаляционного применения возможен бронхоспазм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к месне.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности месны при беременности не проводилось. Применение возможно только в случаях, когда потенциальная польза терапии для матери превосходит возможный риск для плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Больным, страдающим бронхиальной астмой, введение проводится только в присутствии врача.

Не рекомендуется применение при бронхиальной астме без сгущения слизи в бронхиальном дереве, при сильной слабости пациента, приводящей к неэффективности кашля.

Имеется сообщение о выраженной артериальной гипертензии на фоне применении месны.

При применении месны возможны ложноположительные результаты диагностических тестов на наличие кетонов в моче и ложноположительные или ложноотрицательные результаты на наличие эритроцитов в моче.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В экспериментальных исследованиях на животных in vitro и in vivo показано, что при одновременном применении месна не влияет на эффективность цитотоксических средств.

METAMIZOLE SODIUM (МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анальгетик-антипиретик. Является производным пиразолона. Оказывает анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие, механизм которого связан с угнетением синтеза простагландинов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь метамизол натрия быстро гидролизуется в желудочном соке с образованием активного метаболита 4-метил-амино-антипирина, который после всасывания метаболизируется в 4-формил-амино-антипирин и другие метаболиты. После в/в введения метамизол натрия быстро становится недоступным для определения.

Метаболиты метамизола натрия не связываются с белками плазмы. Наибольшая часть дозы выводится с мочой в форме метаболитов. Метаболиты выделяются с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

Болевой синдром различного генеза (почечная и желчная колика, невралгия, миалгия; при травмах, ожогах, после операций; головная боль, зубная боль, меналгии). Лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь или ректально взрослым назначают по 250-500 мг 2-3 раза/сут. *Максимальная разовая доза* – 1 г, *суточная* – 3 г. Разовые дозы для детей в возрасте 2-3 лет составляют 50-100 мг; 4-5 лет – 100-200 мг; 6-7 лет – 200 мг; 8-14 лет – 250-300 мг; кратность приема – 2-3 раза/сут.

В/м или в/в медленно взрослым – 250-500 мг 2-3 раза/сут. *Максимальная разовая доза* – 1 г, *суточная* – 2 г. У детей парентерально применяют в дозе 50-100 мг на 10 кг массы тела.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, отек Квинке; редко – анафилактический шок.

Со стороны системы кроветворения: редко, при длительном применении – лейкопения, агранулоцитоз.

Местные реакции: при в/м введении – инфильтраты в месте введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции почек и/или печени, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, заболевания крови, повышенная чувствительность к производным пиразолона.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применяют при беременности, особенно в I триместре и в последние 6 недель.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном применении необходимо контролировать картину периферической крови.

Метамизол натрия применяют в комбинации с питофеноном и фенпивериния бромидом в качестве анальгетического средства со спазмолитическим действием.

С осторожностью применять у детей в первые 3 месяца жизни.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с анальгетиками-антипиретиками, с НПВС возможно взаимное усиление токсических эффектов.

При одновременном применении с индукторами микросомальных ферментов печени возможно уменьшение эффективности метамизола натрия.

При одновременном применении усиливается активность непрямых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических препаратов, ГКС, индометацина вследствие их вытеснения из связи с белками крови под влиянием метамизола натрия.

При одновременном применении с производными фенотиазина возможна выраженная гипертермия; с седативными средствами, анксиолитиками – усиливается анальгезирующее действие метамизола натрия; с трициклическими антидепрессантами, пероральными контрацептивами, аллопуринолом – нарушается метаболизм метамизола натрия и повышается его токсичность; с кофеином – усиливается действие метамизола натрия; с циклоспорином – уменьшается концентрация циклоспорина в плазме крови.

При применении метамизола натрия в комбинации с питофенона гидрохлоридом (оказывает прямое миотропное действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и вызывает ее расслабление) и с фенпивериния бромидом (м-холиноблокатор) происходит взаимное усиление их фармакологического действия, что сопровождается уменьшением болевого синдрома, расслаблением гладких мышц и снижением повышенной температуры тела.

METHOTREXATE (МЕТОТРЕКСАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы антиметаболитов – антагонистов фолиевой кислоты. Действует в S-фазу митоза. Механизм действия связан с ингибированием синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата в результате необратимого связывания с дигидрофолатредуктазой, что препятствует восстановлению дигидрофолата в активный тетрагидрофолат. Более активен в отношении быстро растущих клеток. Оказывает некоторое иммунодепрессивное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В незначительной степени проникает через ГЭБ (в зависимости от применяемой дозы). При интратекальном введении в значительном количестве поступает в системный кровоток. Связывание с белками (преимущественно с альбумином) плазмы около 50%. Биотрансформируется в печени. Выводится почками (в неизмененном виде) и с желчью (менее 10%). $T_{1/2}$ зависит от применяемой дозы и имеет существенные индивидуальные различия. При повторном введении накапливается в тканях в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Острый лимфолейкоз, трофобластическая болезнь, рак кожи, рак шейки матки и вульвы, рак пищевода, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак почечной лоханки и мочеточников, остеогенная и мягкоклеточная саркома, саркома Юинга, рак легкого, рак молочной железы, герминогенные опухоли яичка и яичников, рак печени, рак почки, ретинобластома, медуллобластома, рак полового члена, лимфогранулематоз. Тяжелые формы псориаза (в случае неэффективности адекватной терапии). Тяжелая форма ревматоидного артрита (в случае неэффективности адекватной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь, вводят в/в, в/м, интралюмбально. Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны язвенный стоматит, анорексия, гингивит, фарингит, тошнота; редко – диарея, мелена, энтерит, панкреатит; в отдельных случаях (при длительном ежедневном применении) – некроз печени, цирроз, жировая атрофия, перипортальный фиброз печени.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: чувство усталости, головокружение; редко – головная боль, афазия, сонливость, судороги.

Со стороны репродуктивной системы: нарушения оогенеза и сперматогенеза, олигоспермия, нарушения менструального цикла, снижение либидо, импотенция.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, цистит, выраженные нарушения функции почек.

Аллергические реакции: озноб, снижение сопротивляемости к инфекции; редко – крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, фотосенсибилизация, нарушения пигментации, телеангиэктазии, акне, фурункулез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени и/или почек, лейкопения, тромбоцитопения, беременность. Метотрексат не следует применять при иммунодефицитных состояниях.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Метотрексат противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции во время применения метотрексата.

В *экспериментальных исследованиях* установлено эмбриотоксическое и тератогенное действие метотрексата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять метотрексат при асците, плевральном выпоте, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, подагре или нефропатии (в т.ч. в анамнезе).

Не рекомендуют применять у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями.

Перед началом терапии и на фоне проводимого лечения следует контролировать картину периферической крови, функцию печени и почек, рентгенографию грудной клетки.

При лечении ревматоидного артрита или псориаза развернутый общий анализ крови следует делать не реже 1 раза в месяц, а лабораторные исследования функции печени или почек не реже 1 раза в 1-2 месяца.

При применении по поводу псориаза не следует прерывать местное лечение заболевания. При передозировке рекомендуется применение кальция фолината (но не позднее чем через 4 ч).

При проведении комбинированной противоопухолевой терапии следует соблюдать особую осторожность при одновременном применении метотрексата в высоких дозах с препаратами, оказывающими нефротоксическое действие (например, с цисплатином).

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

С осторожностью следует сочетать метотрексат (даже в низких дозах) с ацетилсалициловой кислотой.

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное и мутагенное действие метотрексата.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с витаминными препаратами, содержащими фолиевую кислоту или ее производные, возможно снижение эффективности метотрексата.

Одновременное применение НПВС в высоких дозах может привести к увеличению концентрации метотрексата в плазме и к удлинению периода его выведения, а также к увеличению концентрации метотрексата, не связанного с альбуминами плазмы, что в свою очередь усиливает токсические эффекты метотрексата (прежде всего на ЖКТ и систему кроветворения).

При одновременном применении с пенициллинами метотрексата (даже в низких дозах) возможно усиление его токсических эффектов.

При одновременном применении с сульфаниламидами, особенно с ко-тримоксазолом, существует риск усиления миелодепрессивного действия.

При применении азота закиси у пациентов, получающих метотрексат, возможно развитие тяжелой непредсказуемой миелодепрессии, стоматита.

При одновременном применении с метотрексатом вальпроевой кислоты возможно уменьшение ее концентрации в плазме крови.

Колестирамин связывает метотрексат, уменьшает его энтерогепатическую рециркуляцию, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении с меркаптопурином возможно повышение его биодоступности вследствие нарушения метаболизма при "первом прохождении" через печень.

Неомицин и паромомицин уменьшают абсорбцию метотрексата из ЖКТ.

У пациентов, получающих омепразол, возможно повышение концентрации метотрексата в плазме крови.

При одновременном применении с пробенецидом возможно 3-4 кратное увеличение концентрации метотрексата в плазме крови вследствие уменьшения его почечной экскреции.

При одновременном применении метотрексата с ретиноидами возможно повышение риска гепатотоксического действия.

Салицилаты потенцируют действие метотрексата вследствие уменьшения его почечной экскреции.

После курса лечения тетрациклином метотрексат, применяемый даже в низких дозах, может оказывать токсическое действие.

При последовательном введении метотрексата и фторурацила возможен синергизм действия; фторурацил, введенный перед метотрексатом, может уменьшать его токсичность.

Цисплатин оказывает нефротоксическое действие и поэтому может уменьшать почечную экскрецию метотрексата, что приводит к усилению его токсичности.

Возможно повышение токсичности при применении циклоспорина у пациентов, получавших метотрексат.

METHOXSALEN (МЕТОКСАЛЕН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фотосенсибилизирующее средство. При приеме метоксалена внутрь под воздействием длинноволнового (320-400 нм) УФ-облучения в результате взаимодействия метоксалена с ДНК происходит уменьшение скорости пролиферации эпидермальных клеток, а также усиление процессов меланогенеза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь метоксален хорошо и быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} достигается через 1-3 ч после приема. Связывание с белками плазмы крови обратимо. Метоксален накапливается в эпидермальных клетках и довольно быстро метаболизируется. $T_{1/2}$ составляет около 2 ч. Выводится преимущественно в виде метаболитов почками в течение суток.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве фотосенсибилизирующего средства при фотохимиотерапии (ПУВА) псориаза, красного плоского лишая, лимфомы (грибовидный микоз), витилиго.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу определяют из расчета приблизительно 0.6 мг/кг на один прием. Принимают за 1.5-2 ч до УФ-облучения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головокружение, нервозность, бессонница, депрессия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, снижение аппетита.

Дерматологические реакции: гиперемия кожи, зуд, ожоги (при излишней экспозиции УФ-облучения).

При длительном приеме в высоких дозах: симптомы старения кожи, катаракта, рак кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания крови; злокачественные и доброкачественные опухоли, меланома (в т.ч. в анамнезе); печеночная недостаточность; почечная недостаточность; сахарный диабет; повышенная фоточувствительность (при системной красной волчанке, гепатопорфирии, пигментной ксеродермии, альбинизме); заболевания глаз; афакия; детский возраст до 12 лет; лактация (грудное вскармливание); беременность; повышенная чувствительность к метоксалену.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациент не должен принимать солнечные ванны за 24 ч до приема метоксалена и последующей фототерапии. После приема метоксалена рекомендуется носить солнцезащитные очки в течение 8 ч (для предупреждения развития катаракты) и избегать воздействия солнечных лучей.

Во время сеанса ПУВА-терапии пациент также должен находиться в солнцезащитных очках. Только 1/3 предусмотренной дозы излучения должна воздействовать на кожу живота, груди, половых органов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует принимать одновременно с другими препаратами, обладающими фотосенсибилизирующим действием, – антралин, деготь и его дериваты, гризеофульвин, фенотиазины, налидиксовая кислота, хинолоны, фторхинолоны, галогеносодержащие салицилаты (бактериостатические мыла), сульфаниламиды, тетрациклины, тиазиды, органические красители (в т.ч. метиленовый синий, толуидиновый синий).

METHYLDOPA (МЕТИЛДОПА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивное средство центрального действия. Образующийся в ЦНС метаболит метилдопы альфа-метилнорадреналин стимулирует постсинаптические α-адренорецепторы нейронов продолговатого мозга, что приводит к торможению сосудодвигательного центра и уменьшению нисходящей симпатической импульсации. Оказывает гипотензивное действие главным образом вследствие снижения ОПСС и, в определенной степени, уменьшения сердечного выброса и ЧСС. Увеличивает скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток. Вызывает седативный эффект.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь всасывание из ЖКТ характеризуется вариабельностью и в среднем составляет 50%. Связывание с белками низкое, менее 20%. В центральных адренергических нейронах превращается в альфа-метилнорадреналин. В печени метаболизируется с образованием сульфатного конъюгата.

$T_{1/2}$ альфа-метилнорадреналина составляет 1.7 ч, при анурии – 3.6 ч. Выводится почками. Около 70% всосавшегося активного вещества выводится с мочой в виде моно-О-сульфатного метаболита и в неизмененном виде. Невсосавшаяся часть активного вещества выводится через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь для взрослых начальная доза – по 250 мг 2-3 раза/сут. Каждые 2-3 дня разовую дозу увеличивают на 125 мг до достижения оптимального гипотензивного эффекта, который обычно наблюдается при суточной дозе 1 г. Для уменьшения выраженности седативного эффекта сначала увеличивают вечернюю дозу. При достижении стабильного гипотензивного эффекта дозу постепенно уменьшают до минимально эффективной. При нарушениях функции почек необходимо уменьшить разовую дозу.

Для детей начальная доза 10 мг/кг/сут в 2-4 приема.

Максимальные суточные дозы: при приеме внутрь для взрослых – 2 г, для детей – 65 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, брадикардия, периферические отеки, покраснение верхней половины туловища; редко – миокардит, перикардит.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, нарушения функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз, желтуха.

Со стороны ЦНС: сонливость, вялость, заторможенность, синдром паркинсонизма, пошатывание при ходьбе, головная боль, головокружение.

Со стороны системы кроветворения: редко – гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия.

Со стороны эндокринной системы: гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея.

Аллергические реакции: лихорадка, кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны репродуктивной системы: аменорея, импотенция, снижение либидо.

Прочие: заложенность носа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые заболевания печени, нарушения функции печени, выраженные нарушения функции почек, коллагеновые и аллергические заболевания, паркинсонизм, депрессия, феохромоцитома, выраженный коронарный и церебральный атеросклероз, одновременный прием этанола и средств, вызывающих угнетение ЦНС, повышенная чувствительность к метилдопе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и хорошо контролируемых исследований безопасности применения метилдопы при беременности не проводилось. Метилдопа проникает через плацентарный барьер.

Метилдопа выделяется с грудным молоком, в связи с этим при необходимости применения в период лактации следует тщательно взвесить соотношение предполагаемой пользы терапии для матери и потенциального риска для ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено неблагоприятного действия на плод.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при гепатите, острой левожелудочковой недостаточности в анамнезе, диэнцефальном синдроме. Метилдопу не следует применять одновременно с ингибиторами МАО и с леводопой.

У больных с нарушениями функции почек суточную дозу метилдопы уменьшают. При применении у больных пожилого и старческого возраста суточную дозу следует повышать строго постепенно, т.к. возможно резкое снижение АД.

Необходимо учитывать, что после отмены метилдопы гипотензивный эффект относительно быстро прекращается, повышение АД происходит обычно в течение 48 ч.

В процессе лечения необходимо контролировать функцию печени и картину периферической крови. Моча больных, получающих метилдопу, при стоянии приобретает темный цвет. При длительном (более 6 мес) приеме метилдопы в суточной дозе более 1 г возможен положительный прямой тест Кумбса. При появлении положительного прямого теста Кумбса необходимо сначала определить, имеет ли место гемолитическая анемия. При анемии метилдопу следует отменить. Картина крови может нормализоваться самостоятельно, иногда требуется применение ГКС.

В период лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, принимающим метилдопу, следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами возможна ортостатическая гипотензия.

Существует вероятность развития артериальной гипертензии, которую вызывает образующийся из метилдопы альфа-метилнорадреналин при воздействии на неблокированные альфа-адренорецепторы сосудов и сердца.

При одновременном применении с гормональными контрацептивами для приема внутрь возможно уменьшение антигипертензивного действия метилдопы.

При одновременном применении с ингибиторами МАО возможны как артериальная гипотензия, так и выраженная гипертензия с психомоторным возбуждением.

При одновременном применении со средствами для наркоза (в т.ч. с фторотаном, тиопенталом натрия, эфиром для наркоза) возможен коллапс.

При одновременном применении с транквилизаторами возможно усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами возможно уменьшение антигипертензивного действия и появление тахикардии, возбуждения, головных болей.

При одновременном применении с индометацином, другими НПВС, анорексигенными препаратами (за исключением фенфлурамина), симпатомиметиками уменьшается антигипертензивное действие метилдопы.

При одновременном применении с галоперидолом возможны седативное действие, депрессия, деменция, спутанность сознания, головокружение.

При одновременном применении с дигоксином возможна брадикардия.

При одновременном применении с железа сульфатом, железа глюконатом уменьшается эффективность метилдопы.

При одновременном применении с леводопой возможно усиление противопаркинсонического действия, обусловленное торможением периферической допа-декарбоксилазы в результате действия метилдопы, что приводит к повышению концентрации леводопы в ЦНС. Кроме того, наблюдается аддитивный гипотензивный эффект.

Имеются сообщения о развитии интоксикации литием при одновременном применении с лития карбонатом.

При одновременном применении с трифлуоперазином описан случай парадоксального повышения АД.

При одновременном применении с фенфлурамином усиливается антигипертензивное действие метилдопы.

При одновременном применении с хлорпромазином усиливается антигипертензивное действие.

METHYLERGOMETRINE (МЕТИЛЭРГОМЕТРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетическое производное природного алкалоида спорыньи (эргометрина). Преимущественно повышает тонус миометрия. Оказывает слабое сосудосуживающее действие, незначительно повышает АД.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократного в/в введения в дозе 200 мкг $T_{1/2}$ составляет 32 мин.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение гипотонических кровотечений в раннем послеродовом периоде; постоперационные (кесарево сечение, удаление миомы) и постабортные маточные кровотечения; субинволюция матки в послеродовом периоде.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Разовая доза для приема внутрь составляет 125-250 мкг, для в/в или п/к введения – 100-200 мкг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: абдоминальные боли, тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль.

Аллергические реакции: кожные высыпания; в единичных случаях – анафилактический шок.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – повышение АД, брадикардия или тахикардия, спазм периферических сосудов.

Со стороны эндокринной системы: в единичных случаях – уменьшение секреции молока.

Прочие: повышенное потоотделение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, 1-й период родов, 2-й период родов до рождения головки плода, нефропатия, тяжелая артериальная гипертензия, окклюзионные поражения сосудов, повышенная чувствительность к препаратам спорыньи.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности, в 1 периоде родов и во 2 периоде родов до рождения головки плода. С особой осторожностью следует применять в 3 периоде родов и раннем послеродовом периоде в связи с опасностью развития артериальной гипертензии.

Не рекомендуется применять в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применяют только в условиях специализированного стационара при строгом врачебном контроле.

С особой осторожностью следует применять в 3 периоде родов и раннем послеродовом периоде в связи с опасностью развития артериальной гипертензии.

При длительном применении возможно развитие эрготизма.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с окситоцином возможно развитие гипертонического криза.

Метилэргометрин может усиливать сосудосуживающие эффекты симпатомиметиков.

METHYLPREDNISOLONE (МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС. При системном применении оказывает противовоспалительное, противоаллергическое, десенсибилизирующее, противошоковое, антитоксическое и иммунодепрессивное действие.

При наружном и местном применении терапевтическая активность метилпреднизолона обусловлена противовоспалительным, противоаллергическим и антиэкссудативным (благодаря вазоконстрикторному эффекту) действием.

По противовоспалительной активности превышает гидрокортизон в 5 раз, практически не обладает минералокортикоидной активностью.

Подавляет функции лейкоцитов и тканевых макрофагов. Тормозит высвобождение интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерферона гамма из лимфоцитов и макрофагов.

Метилпреднизолон подавляет высвобождение гипофизом АКТГ (и вторично – синтез эндогенных ГКС) и β-липотропина, но не снижает уровень циркулирующего β-эндорфина. Угнетает секрецию ТТГ и ФСГ.

Взаимодействует со специфическими цитоплазматическими рецепторами и образует комплекс, проникающий в ядро клетки, и стимулирует синтез мРНК; последняя индуцирует образование белков (в т.ч. липокортина), опосредующих клеточные эффекты. Липокортин ингибирует активность фосфолипазы A_2, что приводит к подавлению высвобождения арахидоновой кислоты, ингибированию синтеза простагландинов, эндоперекисей, лейкотриенов, являющихся факторами воспаления и аллергических реакций. Подавляет высвобождение ЦОГ (главным образом ЦОГ-2), что также способствует уменьшению выработки простагландинов.

Способствует стабилизации лизосомальных мембран, снижая тем самым концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров, обусловленную высвобождением гистамина.

Метилпреднизолон обладает выраженным дозозависимым действием на метаболизм белков, жиров и углеводов.

Уменьшает содержание белка в плазме (за счет глобулинов) с повышением коэффициента альбумин/глобулин, повышает синтез альбуминов в печени и почках.

Оказывает катаболическое действие в лимфоидной и соединительной ткани, мышцах, жировой ткани, коже, костной ткани. Остеопороз и синдром Иценко-Кушинга являются главными факторами, ограничивающими длительную терапию ГКС. В результате катаболического действия возможно подавление роста у детей.

Стимулирует синтез высших жирных кислот и ТГ, перераспределяет жировую ткань (происходит накопление жира преимущественно в области плечевого пояса, лица, живота), приводит к развитию гиперхолестеринемии.

Повышает абсорбцию углеводов из ЖКТ; повышает активность глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к усилению поступления глюкозы из печени в кровь; стимулирует глюконеогенез.

Задерживает ионы натрия и воду в организме, стимулирует выведение калия, уменьшает абсорбцию кальция из ЖКТ, способствует вымыванию кальция из костей, повышает выведение кальция почками.

В высоких дозах метилпреднизолон может повышать возбудимость тканей мозга и способствует понижению порога судорожной готовности.

Противовоспалительный эффект связан с угнетением высвобождения эозинофилами медиаторов воспаления; индуцированием образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; с уменьшением проницаемости капилляров; стабилизацией клеточных мембран и мембран органелл (особенно лизосомальных).

Противоаллергический эффект развивается в результате подавления синтеза и секреции медиаторов аллергии, торможения высвобождения из сенсибилизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других биологически активных веществ, уменьшения числа циркулирующих базофилов, подавления развития лимфоидной и соединительной ткани, снижения циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), тучных клеток, снижения чувствительности эффекторных клеток к медиаторам аллергии, угнетения продукции антител, изменения иммунного ответа организма.

При ХОБЛ действие основывается главным образом на торможении воспалительных процессов, угнетении развития или предупреждении отека слизистых оболочек, торможении эозинофильной инфильтрации подслизистого слоя эпителия бронхов, отложении в слизистой оболочке бронхов циркулирующих иммунных комплексов, а также торможении эрозирования и десквамации слизистой оболочки. Повышает чувствительность β-адренорецепторов бронхов мелкого и среднего калибра к эндогенным катехоламинам и экзогенным симпатомиметикам, снижает вязкость слизи за счет угнетения или сокращения ее продукции.

Противошоковое и антитоксическое действие связано с повышением АД (за счет увеличения концентрации циркулирующих катехоламинов и восстановления чувствительности к ним адренорецепторов, а также вазоконстрикции), снижением проницаемости сосудистой стенки, мембранопротекторными свойствами, активацией ферментов печени, участвующих в метаболизме эндо- и ксенобиотиков.

Иммунодепрессивный эффект обусловлен торможением высвобождения цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2), интерферона гамма из лимфоцитов и макрофагов.

Подавляет активность фибробластов и образование коллагена, снижает возможность образования рубцовой ткани.

Стимулирует избыточную продукцию соляной кислоты и пепсина в желудке, что повышает риск развития пептической язвы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет около 2 ч. Выводится в виде метаболитов в основном с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь, в/в введения (формы обычной продолжительности действия) и в/м введения (депо-формы): первичная или вторичная недостаточность функции надпочечников, врожденная гиперплазия надпочечников, негнойный тиреоидит, гиперкальциемия вследствие опухолевого заболевания, ревматические заболевания, коллагеновые болезни, пузырчатка, буллезный герпетиформный дерматит, тяжелая многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, тяжелый псориаз, тяжелый себорейный дерматит, тяжелые аллергические заболевания, тяжелые острые и хронические аллергические и воспалительные процессы с поражением глаз, симптоматический саркоидоз, синдром Леффлера (не поддающийся другой терапии), бериллиоз, очаговый или диссеминированный легочный туберкулез (одновременно с соответствующей противотуберкулезной химиотерапией), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у взрослых, вторичная тромбоцитопения у взрослых, приобретенная (аутоиммунная) гемолитическая анемия, эритробластопения (эритроцитарная анемия), врожденная (эритроидная) гипопластическая анемия, острые лейкозы у детей, паллиативная терапия при злокачественных опухолях; для достижения ремиссии при нефротическом синдроме, в критическом периоде при язвенном колите и регионарном энтерите, рассеянном склерозе в фазе обострения; отек мозга вследствие опухоли или связанный с хирургическим вмешательством, лучевой терапией, черепно-мозговой травмой; шок вследствие недостаточности коры надпочечников или резистентный к стандартной терапии, туберкулезный менингит с субарахноидальным блоком или с его угрозой (совместно с противотуберкулезной химиотерапией), трихинеллез с поражением нервной системы или миокарда, трансплантация органов; кратковременная терапия при заболеваниях опорно-двигательного аппарата ревматического и неспецифического генеза.

Для введения в синовиальную жидкость или мягкие ткани (депо-форма): вспомогательная терапия в остром периоде синовита, ревматоидного артрита, подагрического артрита, эпикондилита, неспецифического тендосиновита, посттравматического остеоартроза.

Для введения в патологические очаги (депо-форма): келоидные рубцы, локализованные гипертрофические, инфильтративные и воспалительные очаги при плоском лишае, псориатических бляшках, кольцевидных гранулемах, нейродермите, дискоидной красной волчанке, диабетическом липоидном некробиозе, гнездной алопеции; кистозные опухоли апоневроза или сухожилия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, схемы лечения, применяемой лекарственной формы, возраста пациента, клинической ситуации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: нарушения менструального цикла, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга, подавление функции гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение толерантности к углеводам, стероидный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, замедление роста у детей, задержка полового развития у детей.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, эзофагит, кровотечения и перфорация ЖКТ, повышение или снижение аппетита, метеоризм, икота. В редких случаях – повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны обмена веществ: отрицательный азотистый баланс из-за катаболизма белков, повышенное выведения кальция из организма, гипокальциемия, повышение массы тела, повышенное потоотделение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: потеря калия, гипокалиемический алкалоз, аритмия, брадикардия (вплоть до остановки сердца); стероидная миопатия, сердечная недостаточность (развитие или усиление симптомов), изменения на ЭКГ, характерные для гипокалиемии, повышение АД, гиперкоагуляция, тромбозы. У пациентов с острым инфарктом миокарда – распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Со стороны костно-мышечной системы: замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), остеопороз (очень редко – патологические переломы, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости), разрыв сухожилий мышц, мышечная слабость, стероидная миопатия, уменьшение мышечной массы (атрофия).

Со стороны ЦНС: головная боль, повышение внутричерепного давления, делирий, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, нервозность или беспокойство, бессонница, головокружение, вертиго, псевдоопухоль мозжечка, судорожные припадки.

Со стороны органа зрения: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления (с возможным повреждением зрительного нерва), трофические изменения роговицы, экзофтальм, склонность к развитию вторичной инфекции (бактериальной, грибковой, вирусной).

Дерматологические реакции: петехии, экхимозы, истончение и хрупкость кожи, гипер- или гипопигментация, угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Реакции, обусловленные иммунодепрессивным действием: замедление процессов регенерации, снижение устойчивости к инфекциям.

При парентеральном введении: в единичных случаях анафилактические и аллергические реакции, гипер- или гипопигментация, атрофия кожи и подкожной клетчатки, обострение после интрасиновиального применения, артропатия типа Шарко, стерильные абсцессы, при введении в очаги на голове – слепота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для кратковременного применения по жизненным показаниям – повышенная чувствительность к метилпреднизолону.

Для внутрисуставного введения и введения непосредственно в очаг поражения: предшествующая артропластика, патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов), внутрисуставной перелом кости, инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе и периартикулярные инфекции (в т.ч. в анамнезе), а также общее инфекционное заболевание, выраженный околосуставной остеопороз, отсутствие признаков воспаления в суставе ("сухой" сустав, например, при остеоартрозе без синовита), выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз), нестабильность сустава как исход артрита, асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей.

Для наружного применения: бактериальные, вирусные, грибковые кожные заболевания, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, опухоли кожи, поствакцинальный период, нарушение целостности кожных покровов (язвы, раны), детский возраст (до 2 лет, при зуде в области ануса – до 12 лет), розацеа, вульгарные угри, периоральный дерматит.

Для применения в офтальмологии: бактериальные, вирусные, грибковые заболевания глаз, туберкулезное поражение глаз, трахома, нарушение целостности глазного эпителия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В I триместре применяют в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода. Длительное применение при беременности вызывает нарушение роста плода. В III триместре беременности имеется опасность возникновения атрофии коры надпочечников у плода, что может потребовать проведения заместительной терапии у новорожденного.

В период лактации применяют в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при паразитарных и инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным) – простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый), системный микоз; активный и латентный туберкулез. Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.

С осторожностью применять в течение 8 недель до и 2 недель после вакцинации), при лимфадените после прививки БЦЖ, при иммунодефицитных состояниях (в т.ч. СПИД или ВИЧ-инфицирование).

С осторожностью применять при заболеваниях ЖКТ: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагите, гастрите, острой или латентной пептической язве, недавно созданном анастомозе кишечника, неспецифическом язвенном колите с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулите.

С осторожностью применять при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в т.ч. после недавно перенесенного инфаркта миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого разрыв сердечной мышцы), при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гиперлипидемии), при эндокринных заболеваниях – сахарном диабете (в т.ч. нарушении толерантности к углеводам), тиреотоксикозе, гипотиреозе, болезни Иценко-Кушинга, при тяжелой хронической почечной и/или печеночной недостаточности, нефроуролитиазе, при гипоальбуминемии и состояниях, предрасполагающих к ее возникновению, при системном остеопорозе, миастении, остром психозе, ожирении (III-IV степени), при полиомиелите (за исключением формы бульбарного энцефалита), открыто- и закрытоугольной глаукоме.

При необходимости внутрисуставного введения с осторожностью применять у пациентов с общим тяжелым состоянием, при неэффективности (или кратковременности) действия 2 предыдущих введений (с учетом индивидуальных свойств применявшихся ГКС).

Не эффективен при септическом шоке (возможно повышение летальности).

При стрессах во время терапии ГКС показано увеличение дозы.

При туберкулезе применение возможно только в сочетании с соответствующей противотуберкулезной терапией.

После приема в течение нескольких дней отмену следует производить постепенно.

Внутрикожное введение не должно быть глубоким. Депо-формы не вводить нерекомендованными способами (в т.ч. в/в).

В период лечения не проводить никаких видов вакцинации.

У детей в период роста применение ГКС возможно только по абсолютным показаниям и под особо тщательным наблюдением врача.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с барбитуратами возможно уменьшение эффективности метилпреднизолона.

При одновременном применении с НПВС возможно повышение риска эрозивно-язвенных поражений ЖКТ.

При одновременном применении метилпреднизолона с пероральными антикоагулянтами, гепарином усиливается или уменьшается антикоагулянтное действие; с салицилатами – возможно уменьшение действия салицилатов; с тиазидными диуретиками, фуросемидом – возможно потенцирование гипокалиемии.

При одновременном применении с глибенкламидом, метформином, инсулинами уменьшается эффективность гипогликемических средств; с кетоконазолом, итраконазолом – повышается концентрация метилпреднизолона в плазме крови; с метотрексатом – синергизм иммунодепрессивного действия; с неостигмином, пиридостигмином – возможно развитие миастенического криза; с панкуронием – уменьшение нервно-мышечной блокады; с сальбутамолом – увеличение эффективности и потенциальной токсичности сальбутамола; с рифампицином – увеличение клиренса метилпреднизолона.

При одновременном применении с фенитоином, фенобарбиталом повышается клиренс метилпреднизолона и уменьшается его эффективность.

При одновременном применении возможно уменьшение действия фенитоина; с циклоспорином – ингибирование метаболизма циклоспорина и метилпреднизолона; с эритромицином – существует вероятность ингибирования метаболизма метилпреднизолона.

METOCLOPRAMIDE (МЕТОКЛОПРАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противорвотное средство, способствует уменьшению тошноты, икоты; стимулирует перистальтику ЖКТ. Противорвотное действие обусловлено блокадой допаминовых D_2-рецепторов и повышением порога хеморецепторов триггерной зоны, является блокатором серотониновых рецепторов. Полагают, что метоклопрамид ингибирует расслабление гладкой мускулатуры желудка, вызываемое допамином, усиливая таким образом холинергические реакции гладкой мускулатуры ЖКТ. Способствует ускорению опорожнения желудка путем предотвращения расслабления тела желудка и повышения активности антрального отдела желудка и верхних отделов тонкой кишки. Уменьшает рефлюкс содержимого в пищевод за счет увеличения давления сфинктера пищевода в состоянии покоя и повышает клиренс кислоты из пищевода благодаря увеличению амплитуды его перистальтических сокращений.

Метоклопрамид стимулирует секрецию пролактина и вызывает транзиторное повышение уровня циркулирующего альдостерона, что может сопровождаться кратковременной задержкой жидкости.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Связывание с белками плазмы составляет около 30%. Биотрансформируется в печени. Выводится преимущественно почками как в неизмененном виде, так и в виде метаболитов. $T_{1/2}$ составляет от 4 до 6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Рвота, тошнота, икота различного генеза. Атония и гипотония желудка и кишечника (в т.ч. послеоперационная); дискинезия желчевыводящих путей; рефлюкс-эзофагит; метеоризм; в составе комплексной терапии обострений язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; ускорение перистальтики при проведении рентгеноконтрастных исследований ЖКТ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым внутрь – по 5-10 мг 3-4 раза/сут. При рвоте, сильной тошноте метоклопрамид вводят в/м или в/в в дозе 10 мг. Интраназально – по 10-20 мг в каждую ноздрю 2-3 раза/сут.

Максимальные дозы: разовая при приеме внутрь – 20 мг; суточная – 60 мг (для всех способов введения).

Средняя разовая доза для детей старше 6 лет составляет 5 мг 1-3 раза/сут внутрь или парентерально. Для детей в возрасте до 6 лет суточная доза для парентерального введения составляет 0.5-1 мг/кг, частота приема – 1-3 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: в начале лечения возможны запор, диарея; редко – сухость во рту.

Со стороны ЦНС: в начале лечения возможны чувство усталости, сонливость, головокружение, головная боль, депрессия, акатизия. Возможно возникновение экстрапирамидных симптомов у детей и лиц молодого возраста (даже после однократного применения метоклопрамида): спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы, спастическая кривошея (как правило, проходят сразу после прекращения приема метоклопрамида). При длительном применении, чаще у пациентов пожилого возраста, возможны явления паркинсонизма, дискинезии.

Со стороны системы кроветворения: в начале лечения возможен агранулоцитоз.

Со стороны эндокринной системы: редко, при длительном применении в высоких дозах – галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кровотечения из ЖКТ, механическая кишечная непроходимость, перфорация желудка или кишечника, феохромоцитома, экстрапирамидные нарушения, эпилепсия, пролактинозависимые опухоли, глаукома, беременность, лактация, одновременное применение антихолинергических препаратов, повышенная чувствительность к метоклопрамиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности.

При применении в период лактации (грудного вскармливания) следует учитывать, что метоклопрамид проникает в грудное молоко.

В экспериментальных исследованиях не установлено неблагоприятного действия метоклопрамида на плод.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с бронхиальной астмой, артериальной гипертензией, нарушениями функции печени и/или почек, при болезни Паркинсона.

С особой осторожностью следует применять у детей, особенно раннего возраста, т.к. у них значительно выше риск возникновения дискинетического синдрома. Метоклопрамид в некоторых случаях может быть эффективен при рвоте, вызванной приемом цитостатиков.

При применении у пациентов пожилого возраста необходимо иметь в виду, что при длительном применении метоклопрамида в высоких или средних дозах наиболее частым побочным действием являются экстрапирамидные расстройства, особенно паркинсонизм и поздняя дискинезия.

На фоне применения метоклопрамида возможны искажения данных лабораторных показателей функции печени и определения концентрации альдостерона и пролактина в плазме крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует избегать потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможно взаимное ослабление эффектов.

При одновременном применении с нейролептиками (особенно фенотиазинового ряда и производных бутирофенона) повышается риск возникновения экстрапирамидных реакций.

При одновременном применении усиливается абсорбция ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, этанола.

Метоклопрамид при в/в введении повышает скорость абсорбции диазепама и повышает его максимальную концентрацию в плазме крови.

При одновременном применении с медленно растворяющейся лекарственной формой дигоксина возможно уменьшение концентрации дигоксина в сыворотке крови на 1/3. При одновременном применении с дигоксином в жидкой лекарственной форме или в виде быстрорастворимой лекарственной формы взаимодействия не отмечено.

При одновременном применении с зопиклоном ускоряется абсорбция зопиклона; с каберголином – возможно уменьшение эффективности каберголина; с кетопрофеном – уменьшается биодоступность кетопрофена.

Вследствие антагонизма в отношении допаминовых рецепторов метоклопрамид может уменьшать противопаркинсоническое действие леводопы, при этом возможно повышение биодоступности леводопы вследствие ускорения ее эвакуации из желудка под влиянием метоклопрамида. Результаты взаимодействия неоднозначны.

При одновременном применении с мексилетином ускоряется абсорбция мексилетина; с мефлохином – повышается скорость абсорбции мефлохина и его концентрация в плазме крови, при этом возможно уменьшение его побочных эффектов.

При одновременном применении с морфином ускоряется абсорбция морфина при приеме внутрь и усиливается его седативное действие.

При одновременном применении с нитрофурантоином уменьшается абсорбция нитрофурантоина.

При применении метоклопрамида непосредственно перед введением пропофола или тиопентала может потребоваться уменьшение их индукционных доз.

У пациентов, получающих метоклопрамид, усиливаются и пролонгируются эффекты суксаметония хлорида.

При одновременном применении с толтеродином уменьшается эффективность метоклопрамида; с флувоксамином – описан случай развития экстрапирамидных нарушений; с флуоксетином – имеется риск развития экстрапирамидных нарушений; с циклоспорином – повышается абсорбция циклоспорина и увеличивается его концентрация в плазме крови.

MICAFUNGIN (МИКАФУНГИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковое средство, производное эхинокандина. Механизм действия связан с ингибированием синтеза 1,3-β-D-глюкана, являющегося компонентом клеточной стенки гриба и не содержащегося в клетках млекопитающих.

Показана активность микафунгина in vivo на моделях кандидоза слизистых оболочек и диссеминированного кандидоза. Микафунгин увеличивал выживаемость мышей в состоянии иммуносупрессии на модели диссеминированного кандидоза и/или уменьшал тяжесть грибкового поражения.

В клинических исследованиях показана эффективность микафунгина при лечении эзофагеального кандидоза и для профилактики кандидоза после пересадки гемопоэтических стволовых клеток.

Неизвестно, вызывает ли микафунгин лекарственную резистентность.

Эффективность микафунгина в отношении других видов грибов не установлена.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Имеется линейная зависимость между величиной AUC и дозой микафунгина в диапазоне суточных доз 50-150 мг.

Связывание микафунгина с белками плазмы высокое – более 99% in vitro и не зависит от плазменной концентрации в диапазоне концентраций 10-100 мкг/мл. Связывается преимущественно с альбумином, однако в терапевтических концентрациях не вытесняет конкурентно билирубин из мест связывания с альбумином. В меньшей степени микафунгин связывается с альфа$_1$-кислым гликопротеином. У пациентов с эзофагеальным кандидозом в диапазоне доз 50-150 мг/сут средний V_d составлял 0.39±0.11 л/кг.

Некоторые пути метаболизма микафунгина катализируются изоферментами CYP450.

Выводится преимущественно с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение эзофагеального кандидоза.

Профилактика кандидоза у пациентов после пересадки гемопоэтических стволовых клеток

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют в/в в виде инфузии.

Для лечения эзофагеального кандидоза – 150 мг/сут.

Для профилактики кандидоза у пациентов после пересадки гемопоэтических стволовых клеток доза составляет 50 мг/сут.

Длительность применения устанавливается индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лимфопения, эозинофилия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, боли в животе, рвота, ухудшение аппетита, гипербилирубинемия, повышение активности ЩФ, АСТ, АЛТ, ЛДГ, запор, диспепсия.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, делирий.

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия, гипофосфатемия, гипомагниемия.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, отек лица, покраснение лица, повышение температуры тела, озноб.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к микафунгину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности микафунгина при беременности не проводилось. Применение при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода и только в установленных случаях крайней необходимости.

Неизвестно, выделяется ли микафунгин с грудным молоком у человека. Применение в период лактации возможно только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для грудного ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* наблюдались висцеральные нарушения и выкидыши при введении микафунгина кроликам в дозах, которые в 4 раза превышали терапевтические дозы, рекомендуемые для человека. Микафунгин не вызывал нарушений фертильности у животных.

Микафунгин выделяется с грудным молоком у лактирующих крыс.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Микафунгин следует применять только после тщательной оценки ожидаемой пользы и существующего риска терапии у пациентов с нарушениями функции печени, при наличии клинических и лабораторных данных гемолиза или гемолитической анемии.

С осторожностью, под тщательным клиническим контролем и под контролем концентраций в плазме крови следует применять микафунгин одновременно с сиролимусом, нифедипином.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

AUC сиролимуса увеличивалась на 21% без изменения его C_{max} в плазме на фоне равновесного состояния при приеме микафунгина, по сравнению с приемом только одного сиролимуса.

AUC и C_{max} в плазме нифедипина увеличивались на 18% и 42% соответственно на фоне равновесного состояния при приеме микафунгина, по сравнению с приемом только одного нифедипина.

MICONAZOLE (МИКОНАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковое средство, является производным имидазола. Миконазол ингибирует биосинтез эргостерола и изменяет липидный состав мембраны, вызывая гибель клетки гриба.

Активен в отношении возбудителя разноцветного лишая Malassezia furfur, возбудителей некоторых дерматомикозов (Candida, Trichophyton, Epidermophyton floccosum, Microsporum). Проявляет активность в отношении Aspergillus spp., Dimorphons fungi, Cryptococcus neoformans, Pityrosporum, Torulopsis glabrata, Pseudallescheria boydii, а также в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов, включая стафилококки и стрептококки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Миконазол полностью абсорбируется из ЖКТ после приема внутрь. При дозе 8 мг/кг C_{max} в плазме составляет более 1 мг/мл. Проникновение в цереброспинальную жидкость и мокроту небольшое, но миконазол хорошо диффундирует в инфицированные суставы.

Миконазол метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. От 10% до 20% принятой внутрь или введенной в/в дозы выводится с мочой в форме метаболитов. Около 50% принятой внутрь дозы может выводиться в неизмененном виде с калом. После в/в введения процесс выведения имеет 3-фазный характер. $T_{1/2}$ в начальной фазе составляет 0.4 ч, в промежуточной – 2.5 ч и терминальной – 24 ч.

Очень небольшое количество миконазола удаляется из организма при проведении гемодиализа.

Небольшая абсорбция через кожу или слизистые оболочки имеет место, когда миконазол применяют наружно.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: орофарингеальный и кишечный кандидоз.

Для наружного применения: заболевания кожи, вызванные грибами, чувствительными к миконазолу; вторичное инфицирование грамположительными микроорганизмами.

Для местного применения: кандидоз слизистой полости рта, глотки и ЖКТ; вагинальные и вульвовагинальные кандидозы; суперинфекция, вызванная грамположительными микроорганизмами; грибковый баланит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь взрослым – по 120-240 мг 4 раза/сут после еды. Детям старше 6 лет – по 120 мг 4 раза/сут, от 2 до 6 лет – по 120 мг 2 раза/сут, до 2 лет – по 60 мг 2 раза/сут.

При в/в введении доза составляет от 200 мг/сут до 3.6 г/сут – по 1.2 г 3 раза/сут, в зависимости от чувствительности возбудителя и тяжести инфекции. Детям старше 1 года – 20-40 мг/кг/сут, но не более 15 мг/кг на каждую инфузию.

Наружно и местно дозу устанавливают в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

Продолжительность курса лечения зависит от вида грибкового заболевания, эффективности лечения и результатов микологических тестов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: при системном применении – тошнота, рвота; при длительном лечении – диарея; в отдельных случаях – гепатит.

Аллергические реакции: при системном применении – кожная сыпь, зуд, анафилактические реакции; при наружном применении редко – раздражение кожи, контактный дерматит.

Местные реакции: при в/в введении – флебит; при интравагинальном применении возможны, особенно в начале лечения, местное раздражение, зуд, чувство жжения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции печени, повышенная чувствительность к миконазолу и другим производным имидазола.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применять при беременности и в период лактации.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что миконазол в высоких дозах оказывает фетотоксическое действие у животных.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать применения миконазола у пациентов с нарушениями функции печени.

В период лечения следует регулярно контролировать гематокрит, гемоглобин, электролитный состав крови, липиды.

Следует избегать одновременного применения миконазола с астемизолом, цизапридом, терфенадином.

Не допускать попадания миконазола в глаза.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Миконазол может повышать активность антикоагулянтов для приема внутрь, гипогликемических средств производных сульфонилмочевины, фенитоина.

При одновременном применении с карбамазепином повышается риск развития побочного действия.

При одновременном применении с астемизолом, цизапридом, терфенадином повышается риск развития аритмий.

MIDAZOLAM (МИДАЗОЛАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Снотворное средство из группы производных бензодиазепина. Оказывает анксиолитическое, седативное, центральное миорелаксирующее и противосудорожное действие. Отличается малым латентным периодом (вызывает сон через 20 мин после приема внутрь); на структуру сна влияет мало. Последействие не характерно.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения сна. Премедикация перед хирургическими операциями и диагностическими процедурами. Введение в наркоз и его поддержание.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, доза для взрослых составляет 7.5-15 мг. Принимают непосредственно перед сном.

Для премедикации вводят в/м 10-15 мг (100-150 мкг/кг) за 20-30 мин до начала наркоза или в/в 2.5-5 мг (50-100 мкг/кг массы тела) за 5-10 мин до начала операции. У пожилых пациентов применяют половину обычной дозы.

Для введения в наркоз вводят в/в 10-15 мг (150-200 мкг/кг) в комбинации с анальгетиками.

Для поддержания желательной глубины наркотического сна проводят дополнительные в/в инъекции в малых дозах.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: слабость, сонливость, усталость. У больных, разбуженных в первые часы после приема мидазолама, может наблюдаться амнезия. При длительном применении возможно развитие лекарственной зависимости.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Миастения, беременность, повышенная чувствительность к бензодиазепинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применяют для лечения нарушений сна при психозах и тяжелых формах депрессии.

С осторожностью применяют у больных с органическими повреждениями головного мозга, тяжелыми формами дыхательной недостаточности.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, принимающим мидазолам, следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует комбинировать мидазолам с препаратами, оказывающими угнетающее влияние на функции ЦНС. Мидазолам усиливает действие средств для наркоза, анальгетиков.

MIDECAMYCIN (МИДЕКАМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы макролидов. Механизм действия связан с ингибированием синтеза белка в бактериальных клетках. В низких дозах оказывает бактериостатическое действие, в высоких – бактерицидное.

Активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Corynebacterium diphtheriae; грамотрицательных бактерий: Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, некоторых штаммов Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila; анаэробных бактерий: Clostridium spp.

Активен в отношении Mycoplasma pneumoniae, Erysipelothrix spp., Ureaplasma urealyticum, Chlamydia (в т.ч. Chlamydia trachomatis), Mycoplasma hominis.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и достаточно полно абсорбируется из ЖКТ. Концентрации, превышающие обнаруживаемые в сыворотке, создаются во внутренних органах (особенно в легких, околоушной и подчелюстной железах) и коже через 1-2 ч. В терапевтической концентрации в крови и тканях сохраняется в течение 6 ч. Метаболизируется в печени с образованием двух фармакологически активных метаболитов. Выводится в основном с желчью, небольшая часть – почками (<5%).

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к мидекамицину возбудителями (особенно при наличии противопоказаний к применению антибиотиков пенициллинового ряда), в т.ч. заболевания верхних и нижних отделов дыхательных путей, полости рта, кожи и мягких тканей, мочеполового тракта, скарлатина, рожа, дифтерия, коклюш.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Внутрь взрослым – в среднем по 400 мг 3 раза/сут; максимальная суточная доза – 1.6 г; детям – 30-50 мг/кг/сут в 2 приема. При тяжелых инфекциях кратность приема может быть увеличена до 3 раз/сут. Длительность лечения 7-14 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: кожная сыпь.

Редко: анорексия, чувство тяжести в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови (у предрасположенных пациентов).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Печеночная и/или почечная недостаточность, повышенная чувствительность к мидекамицину и другим макролидам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью назначают мидекамицин при беременности и в период лактации, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск возникновения побочных эффектов у плода или ребенка.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При длительном применении рекомендуется контролировать лабораторные показатели, характеризующие функцию печени, особенно у пациентов с заболеванием печени в анамнезе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с циклоспорином, варфарином — уменьшается их выведение; с алкалоидами спорыньи, карбамазепином — снижается интенсивность их метаболизма в печени.

MIDODRINE (МИДОДРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Альфа-адреномиметик. Избирательно стимулирует периферические α-адренорецепторы симпатической нервной системы. Вызывает повышение тонуса сосудов, что, в свою очередь, увеличивает ОПСС, повышает АД и препятствует (при ортостатических нарушениях) застою крови в венозном круге. В результате на постоянном уровне сохраняются ОЦК и АД, увеличивается кровоснабжение органов, и тем самым устраняются ортостатические реакции (в т.ч. утренняя слабость и усталость, частая зевота, головокружение).

Не оказывает влияния на деятельность сердца, однако возможно рефлекторное уменьшение ЧСС. Не повышает возбудимость ЦНС.

Стимулируя α-адренорецепторы, расположенные в сфинктере мочевого пузыря, мочеиспускательном канале, мидодрин повышает их тонус и оказывает терапевтическое действие при непроизвольном мочеиспускании.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо абсорбируется. Абсолютная биодоступность составляет 93%, не зависит от приема пищи. Обладает очень низкой липофильностью, не проникает через ГЭБ. Связывание с белками плазмы — частичное. Обнаруживается в плазме уже через 10 мин, C_{max} достигается в крови через 1-2 ч. В организме деглицинируется с образованием активного метаболита десглимидодрина и аминоуксусной кислоты, десглимидодрин образуется во многих тканях, обладает значительно более сильным сосудосуживающим (симпатомиметическим) действием. Окончательный метаболизм происходит в печени. При приеме внутрь и в/в введении $T_{1/2}$ из плазмы составляет 3-4 ч. Мидодрин и его метаболиты полностью выводятся почками за 24 ч, около 40% — в виде активного метаболита, 5% — в неизмененном виде, и около 55% — в виде фармакологически неактивных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Ортостатические нарушения регуляции сосудистого тонуса, конституциональная гипотензия, симптоматическая гипотензия (в т.ч. в период реконвалесценции, после операций, родов); гипотензивная лабильность при изменении погоды, утренняя слабость и чувство усталости; самопроизвольное мочеиспускание при расстройстве функции сфинктера мочевого пузыря.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь, вводят в/в.

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и тяжести течения заболевания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД (в т.ч. лежа), покраснение лица, брадикардия.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение мочеиспускания (учащение или задержка).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница, сонливость, астения, парестезии.

Со стороны пищеварительной системы: изжога, сухость во рту, тошнота, диспепсия, метеоризм.

Дерматологические реакции: потливость, пиломоторная реакция ("гусиная" кожа), кожный зуд, озноб.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, феохромоцитома, облитерирующие заболевания артерий, острый нефрит, тяжелая почечная недостаточность, закрытоугольная глаукома, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с наличием остаточной мочи, механическая обструкция мочевых путей, гипертиреоз, повышенная чувствительность к мидодрину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения мидодрина при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) следует взвесить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, почечной и/или печеночной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма.

При проведении длительной терапии необходимо контролировать функцию почек.

При одновременном применении с другими лекарственными средствами, которые оказывают прямое или косвенное влияние на АД или ЧСС (в т.ч. с гуанетидином, бета-адреноблокаторами), требуется тщательный контроль АД и ЧСС.

Особое внимание при подборе доз необходимо пациентам с артериальной гипертензией и гипотензивной лабильностью при изменении погоды.

Запрещен к применению у спортсменов (относится к допинговым препаратам).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с сердечными гликозидами возможно развитие рефлекторной брадикардии, а также нарушений внутрисердечной проводимости.

При одновременном применении с атропином, кортизоном возможно усиление гипертензивного действия.

При одновременном применении с альфа-адреноблокаторами (празозином, фентоламином, резерпином) действие мидодрина, как и других альфа-адреномиметиков, может быть уменьшено или полностью нивелировано.

MIFEPRISTONE (МИФЕПРИСТОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетическое стероидное антигестагенное средство. Блокирует действие прогестерона на уровне гестагеновых рецепторов. Гестагенной активностью не обладает, отмечается антагонизм с ГКС (за счет конкуренции на уровне связи с рецепторами).

В зависимости от фазы менструального цикла вызывает повышение сократительной способности миометрия, стимулируя высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках, повышая чувствительность миометрия к простагландинам (для усиления эффекта применяют в сочетании с синтетическим аналогом простагландина), в результате чего происходит десквамация децидуальной оболочки и выведение плодного яйца. Вызывает торможение овуляции, изменение эндометрия и препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Ключевую роль в патогенезе лейомиомы матки играют половые гормоны, особенно прогестерон. Блокада прогестероновых рецепторов может способствовать как торможению роста опухоли, так и уменьшению размеров миоматозных узлов и матки.

ПОКАЗАНИЯ

Прерывание маточной беременности на ранних сроках (до 42 дней аменореи); индукция родов при доношенной беременности; экстренная посткоитальная контрацепция (после незащищенного полового акта или если примененный способ контрацепции не может считаться надежным); лейомиома матки (размером до 12 недель беременности).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для *медикаментозного прерывания беременности:* внутрь, в присутствии врача, однократно 600 мг (через 1-1.5 ч после приема пищи, запивая 100 мл воды). С целью усиления эффекта мифепристона назначают синтетический аналог простагландина E1 — мизопростол — в дозе 400 мг. Пациентка должна находиться под наблюдением медицинского персонала по крайней мере в течение 2 ч после применения. Через 36-48 ч после приема мифепристона пациентка должна пройти УЗИ-контроль. Через 8-14 дней повторно проводят клиническое обследование и УЗИ, а также определяют уровень хорионического гонадотропина для подтверждения произошедшего выкидыша. При отсутствии эффекта от применения мифепристона на 14-й день (неполный аборт или продолжающаяся беременность) проводят вакуум-аспирацию с последующим гистологическим исследованием аспирата.

Для *подготовки и индукции родов:* внутрь, в присутствии врача, однократно 200 мг мифепристона. Через 24 ч — повторный прием 200 мг. Через 48-72 ч проводится оценка состояния родовых путей и при необходимости назначают простагландины или окситоцин.

Посткоитальная контрацепция: внутрь в дозе 10 мг (вне зависимости от фазы менструального цикла), за 2 ч до или через 2 ч после приема пищи (в ближайшие 72 ч после незащищенного контрацепцией полового акта).

Лейомиома матки: внутрь в дозе 50 мг 1 раз/сут, длительность лечения — 3 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль.

Со стороны половой системы: кровянистые выделения из половых путей, нарушения менструального цикла, аменорея, обострение воспалительных процессов матки и придатков, лохиометра, субинволюция матки.

Аллергические реакции: крапивница.

Прочие: чувство дискомфорта и боль внизу живота, слабость, гипертермия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общие противопоказания: надпочечниковая недостаточность, длительное применение ГКС, острая или хроническая почечная недостаточность, острая или хроническая печеночная недостаточность, порфирия, миома матки, тяжелая анемия, нарушения гемостаза (в т.ч. предшествующая терапия антикоагулянтами), воспалительные заболевания женских половых органов, тяжелая экстрагенитальная патология (без консультации терапевта), курящие женщины старше 35 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата (в анамнезе).

При медикаментозном прерывании беременности: подозрение на внематочную беременность, беременность, не подтвержденная клиническими исследованиями, беременность сроком более 42 дней аменореи, беременность, возникшая на фоне применения внутриматочной контрацепции или после отмены гормональной контрацепции.

При подготовке и индукции родов: гестоз тяжелой степени, преэклампсия, эклампсия, недоношенная или переношенная беременность, несоответствие размеров таза матери и головки плода, аномальное положение плода, кровянистые выделения во время беременности из половых путей неуточненной этиологии.

При лейомиоме: субмукозное расположение миоматозных узлов, величина лейомиомы матки, превышающая в размерах 12 недель беременности, опухоли яичников, гиперплазия эндометрия.

С *осторожностью* следует назначать при хронических обструктивных заболеваниях легких, бронхиальной астме, артериальной гипертензии, аритмиях, хронической сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости назначения мифепристона следует прекратить грудное вскармливание на 14 дней.

Использование мифепристона для подготовки шейки матки к родам не влияет на последующую лактацию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентки, использующие мифепристон для прерывания беременности на ранних сроках, должны быть проинформированы, что если на 10-14-й день эффект от применения отсутствует (неполный аборт или продолжающаяся беременность), беременность следует обязательно прервать иным способом из-за риска формирования врожденных пороков развития у плода.

Применение мифепристона требует предупреждения резус-аллоиммунизации и других общих мероприятий, сопутствующих аборту.

Пациенткам с искусственными клапанами сердца или инфекционным эндокардитом при применении мифепристона следует проводить профилактическую антибактериальную терапию.

Следует избегать одновременного приема мифепристона с НПВС.

Применение мифепристона для посткоитальной контрацепции не защищает от заболеваний, передаваемых половым путем и СПИД.

Не рекомендуется для регулярного применения в качестве плановой постоянной контрацепции.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении мифепристона и ГКС необходимо увеличить дозу последних.

MILNACIPRAN (МИЛНАЦИПРАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата моноаминов (норадреналина и серотонина). Не имеет сродства к м-холинорецепторам, α_1-адренорецепторам, гистаминовым H_1-рецепторам, а также допаминовым D_1- и D_2-рецепторам, бензодиазепиновым и опиоидным рецепторам.

Не обладает седативным эффектом, при этом физиологически улучшает сон и не оказывает негативного влияния на познавательную функцию. Не оказывает влияния на проводящую систему сердца и АД, что особенно важно для пациентов пожилого возраста, постоянно принимающих кардиотропные препараты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь милнаципран хорошо абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет около 85% и не зависит от характера и режима питания. C_{max} в плазме крови достигается приблизительно через 2 ч после приема. Равновесное состояние достигается через 2-3 дня регулярного приема. Связывание с белками плазмы составляет около 13% и не сопровождается насыщением. Биотрансформируется, главным образом, путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Метаболиты не обладают фармакологической активностью. $T_{1/2}$ составляет 8 ч. Выводится преимущественно почками – около 90%. Полностью выводится из организма в течение 2-3 дней.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессивные расстройства различной степени тяжести

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Предназначен для приема внутрь.

Средняя доза – 100 мг/сут в 2 приема в первой половине дня. В зависимости от выраженности симптомов доза может быть увеличена до 250 мг/сут.

Длительность терапии устанавливают индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возможно – чувство тревоги, головокружение; редко – тремор, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: редко – сухость во рту, тошнота, рвота, запоры; в отдельных случаях – умеренное повышение активности трансаминаз без клинических проявлений.

Прочие: возможно – усиление потоотделения, приливы, затрудненное мочеиспускание; редко – сердцебиение, сыпь; в отдельных случаях – серотониновый синдром.

Побочные эффекты отмечаются редко, преимущественно в течение первых 2 недель терапии, выражены незначительно, обычно самостоятельно купируются по мере регрессии симптомов депрессии и не требуют отмены препарата. Уменьшить выраженность и число побочных эффектов можно при постепенном наращивании дозы препарата в процессе лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютные: детский и подростковый возраст до 15 лет; одновременный прием неселективных и селективных ингибиторов МАО типа В, суматриптана; повышенная чувствительность к милнаципрану.

Относительные: обструкция мочевыводящих путей (главным образом при доброкачественной гиперплазии предстательной железы); беременность; лактация (грудное вскармливание); одновременный прием с адреналином, норадреналином, клонидином и его производными; одновременный прием селективных ингибиторов МАО типа А, дигоксина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при закрытоугольной глаукоме, эпилепсии.

С особой осторожностью следует применять у пациентов с аденомой (доброкачественной гиперплазией) предстательной железы, с судорожными припадками в анамнезе, с артериальной гипертензией, кардиомиопатией (в связи с незначительным увеличением ЧСС).

У пациентов с почечной недостаточностью (КК 50-10 мл/мин) рекомендуется снижение суточной дозы в зависимости от значений КК.

Милнаципран можно назначать не ранее чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО. Кроме того, от момента отмены милнаципрана до начала терапии ингибиторами МАО должно пройти не менее 7 дней.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения пациенты должны воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказано одновременное применение милнаципрана с неселективными ингибиторами МАО (ипрониазид), с селективными ингибиторами МАО типа В (селегилин), с суматриптаном ввиду риска развития серотонинового синдрома, артериальной гипертензии, спазма коронарных артерий (минимальный интервал после окончания лечения указанными препаратами и назначением милнаципрана – 2 недели).

Не рекомендуется одновременное применение милнаципрана с адреналином и норадреналином из-за риска артериальной гипертензии и аритмии; с клонидином и родственными соединениями ввиду уменьшения их гипотензивного эффекта; с дигоксином (особенно при парентеральном введении) ввиду риска развития тахикардии и артериальной гипертензии; с селективными ингибиторами МАО типа А (моклобемид, толоксатон) ввиду риска развития серотонинового синдрома.

С осторожностью следует применять милнаципран в комбинации с эпинефрином и норэпинефрином (в случае проведения местной анестезии дозы не должны превышать 100 мкг за 10 мин или 300 мкг за 1 ч), с препаратами лития из-за риска развития серотонинового синдрома.

MINOXIDIL (МИНОКСИДИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения облысения. Оказывает стимулирующее действие на рост волос у мужчин и женщин с андрогенной алопецией (облысение мужского типа). Появление признаков роста волос отмечается через 4 месяца и более применения препарата 2 раза/сут. Начало и степень выраженности эффекта могут колебаться у разных больных. После отмены миноксидила рост новых волос приостанавливается, и через 3-4 месяца возможно восстановление исходного внешнего вида.

Точный механизм действия миноксидила как стимулятора роста волос у больных с андрогенной алопецией неизвестен.

При системном применении миноксидил оказывает вазодилатирующее действие. В контролируемых клинических исследованиях после наружного применения миноксидила у пациентов как с нормальным, так и с повышенным АД не было отмечено системных побочных эффектов, связанных с системной абсорбцией миноксидила.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При наружном применении миноксидил плохо всасывается через нормальную неповрежденную кожу: в среднем 1.4% (0.3-4.5%) общей нанесенной дозы поступает в системный кровоток. При наружном применении концентрация миноксидила в сыворотке определяется скоростью его всасывания через кожные покровы. После прекращения применения примерно 95% миноксидила, подвергшегося системной абсорбции, выводится в течение 4 дней.

ПОКАЗАНИЯ

Андрогенная алопеция у мужчин и женщин (с целью восстановления волосяного покрова или стабилизации процесса выпадения волос).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Наносят на кожу волосистой части головы в дозе 2 раза/сут (утром и вечером).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дерматологические реакции: часто – покраснение, зуд, шелушение кожи волосистой части головы; в отдельных случаях – гипертрихоз (нежелательный рост волос на теле, включая рост волос на лице у женщин).

Возможно усиление выпадения волос при переходе от фазы покоя к фазе роста волос (это временное явление наблюдается спустя 2-6 недель после начала терапии и постепенно, в течение 2 недель, прекращается).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в отдельных случаях – артериальная гипотензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский и подростковый возраст до 18 лет; покраснение, воспаление, инфицирование, болезненность кожи головы (в т.ч. при солнечном ожоге); повышенная чувствительность к миноксидилу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не следует применять при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При появлении системных побочных эффектов (загрудинные боли, сердцебиение, головокружение, снижение АД, внезапное увеличение массы тела, отеки рук и/или ног), а также покраснения и раздражения в месте втирания миноксидил следует отменить и при необходимости назначить соответствующую терапию.

У некоторых пациентов после применения миноксидила наблюдалось изменение цвета и структуры волос.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном нанесении на кожу миноксидила и препаратов для наружного применения, содержащих третиноин, антралин/дитранол (которые вызывают изменение защитной функции кожи), возможно увеличение всасывания миноксидила.

MIRTAZAPINE (МИРТАЗАПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант тетрациклической структуры. Усиливает центральную адренергическую и серотонинергическую передачу. Блокирует серотониновые 5-HT_2- и 5-HT_3-рецепторы, в связи с этим усиление серотонинергической передачи реализуется только через серотониновые 5-HT_1-рецепторы. В проявлении антидепрессивной активности участвуют оба пространственных энантиомера: S(+)-энантиомер блокирует α_2-адренорецепторы и серотониновые 5-HT_2-рецепторы. Умеренно блокирует гистаминовые H_1-рецепторы, оказывает седативное действие. Мало влияет на α_1-адренорецепторы и холинорецепторы; в терапевтических дозах не оказывает существенного влияния на сердечно-сосудистую систему.

В клинических условиях проявляется также анксиолитическое и снотворное действие, поэтому миртазапин наиболее эффективен при тревожных депрессиях разного генеза. Благодаря умеренному седативному действию в процессе лечения не актуализирует суицидальные мысли.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Миртазапин после приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 50%. C_{max} в плазме крови достигается через 2 ч.

C_{ss} в плазме крови устанавливается через 3-4 дня постоянного приема. Связывание с белками плазмы составляет 85%.

Активно метаболизируется в печени путем деметилирования и окисления с последующей конъюгацией. Диметил-миртазапин так же фармакологически активен, как и исходное вещество.

Миртазапин выводится почками и через кишечник. $T_{1/2}$ составляет 20-40 ч.

При почечной и печеночной недостаточности возможно уменьшение клиренса миртазапина.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессивные состояния (в т.ч. ангедония, психомоторная заторможенность, бессонница, раннее пробуждение, снижение массы тела, потеря интереса к жизни, суицидальные мысли и лабильность настроения).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь эффективная доза для взрослых составляет 15-45 мг/сут преимущественно 1 раз/сут перед сном. Дозу постепенно увеличивают до 30-45 мг/сут. Антидепрессивный эффект развивается постепенно, обычно через 2-3 недели от начала лечения, однако прием следует продолжать еще в течение 4-6 месяцев. Если в течение 6-8 недель лечения терапевтического эффекта не отмечается, лечение следует прекратить.

Отмену миртазапина проводят постепенно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: сонливость, заторможенность, эмоциональная лабильность, изменения ментальности, ажитация, тревожность, апатия, галлюцинации, деперсонализация, враждебность, мания, эпилептические припадки, головокружение, вертиго, гиперестезия, судороги, тремор, миоклонус, гиперкинез, гипокинезия.

Со стороны органов кроветворения: угнетение кроветворения – гранулоцитопения, агранулоцитоз, нейтропения, эозинофилия, апластическая анемия, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: небольшое повышение аппетита и увеличение массы тела; в единичных случаях – отеки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – ортостатическая гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, запоры, повышение аппетита, увеличение массы тела, сухость во рту, жажда, боли в животе; в единичных случаях – повышение активности трансаминаз печени.

Со стороны половой системы: снижение потенции, дисменорея.

Прочие: кожные высыпания, крапивница, гриппоподобный синдром, удушье, отечный синдром, миалгия, боли в спине дизурия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная и печеночная недостаточность, беременность, лактация, повышенная чувствительность к миртазапину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с эпилепсией и органическими поражениями мозга, с нарушениями функции печени и/или почек, острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, с артериальной гипотензией, при нарушении мочеиспускания, обусловленном доброкачественной гиперплазией предстательной железы, при закрытоугольной глаукоме, при сахарном диабете.

У пациентов с шизофренией миртазапин может вызвать усиление бреда, галлюцинаций. При лечении депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза это состояние может перейти в маниакальную фазу.

Внезапное прекращение приема миртазапина после длительного лечения может вызвать тошноту, головную боль, ухудшение самочувствия.

Следует иметь в виду, что при появлении в период лечения таких симптомов как повышение температуры тела, боль в горле, стоматит лечение следует прекратить и сделать клинический анализ крови.

При появлении желтухи прием миртазапина следует прекратить.

Не следует применять одновременно с ингибиторами МАО и в течение 2 недель после их отмены.

Возможно развитие лекарственной зависимости, синдрома отмены.

В период лечения пациентам следует воздерживаться от употребления алкоголя.

Миртазапин не применяют у детей в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности его применения в педиатрической практике.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять у пациентов, деятельность которых связана с необходимостью высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении миртазапин усиливает седативный эффект производных бензодиазепина.

Описан случай развития гипертонического криза при одновременном применении с клонидином.

При одновременном применении с леводопой описан случай развития тяжелого психоза; с сертралином – случай развития гипомании.

При одновременном применении с этанолом возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС этанола и этанолсодержащих препаратов.

MISOPROSTOL (МИЗОПРОСТОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог простагландина E_1. Оказывает цитопротекторное действие, связанное с увеличением образования слизи в желудке и повышением секреции бикарбоната слизистой оболочкой желудка. Оказывая непосредственное влияние на париетальные клетки желудка, мизопростол подавляет базальную, ночную и стимулированную (пищей, гистамином, пентагастрином) секрецию. Уменьшает базальную (но не стимулированную гистамином) продукцию пепсина.

Индуцирует сокращение гладких мышц миометрия и расширяет шейку матки. Повышает частоту и силу сокращений миометрия, оказывая слабое стимулирующее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ.

Действие начинается через 30 мин и продолжается не менее 3-6 ч. При дозе 50 мкг эффект умеренный и короткий, 200 мкг – выраженный.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При пероральном применении быстро и полностью абсорбируется (пища задерживает абсорбцию). Связывание с белками плазмы составляет 85%. В стенках ЖКТ и печени метаболизируется до фармакологически активной мизопростоловой кислоты. C_{max} достигается через 12 мин. C_{ss} – через 2 сут. Не кумулирует при многократном приеме. $T_{1/2}$ – 20-40 мин. Выводится почками (80%) и с желчью (15%). При нарушении функции почек возможно повышение C_{max} почти в 2 раза и увеличение $T_{1/2}$.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика развития язвы желудка, связанной с применением НПВС, у пациентов с повышенным риском язвообразования, лечение обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, язвенная болезнь желудка.

В комбинации с мифепристоном: прерывание беременности на ранних сроках (до 42 дней аменореи).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Разовая доза – 200-400 мкг, при повышенной чувствительности и почечной недостаточности – 100 мкг. Кратность приема и длительность применения зависят от показаний и эффективности лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, диарея, запор.

Со стороны половой системы: боли внизу живота, связанные с сокращениями миометрия, дисменорея, полименорея, меноррагия, метроррагия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, отек Квинке.

Прочие: изменение массы тела, астения, повышенная утомляемость; крайне редко – судороги (у женщин в пред- или постклимактерическом периоде).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени, воспалительные заболевания кишечника, беременность, период лактации, тяжелая почечная недостаточность, энтерит, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к мизопростолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Необходимо учитывать, что мизопростол повышает тонус матки и может спровоцировать выкидыш при применении его в качестве гастропротекторного средства.

При необходимости применения у женщин детородного возраста следует предварительно проводить сывороточный тест на беременность, который должен оставаться отрицательным в течение 2 недель до начала терапии мизопростолом. Лечение можно начинать только на 2-3-й день нормальной менструации. В течение всего курса лечения следует применять надежные методы контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с артериальной гипотензией, ИБС, нарушением мозгового кровообращения, коронарокардиосклерозом, эпилепсией, энтероколитом, диареей, повышенной чувствительностью к простагландинам или их аналогам.

Применение для прерывания беременности проводится только в комбинации с мифепристоном и только в специализированных лечебных учреждениях, имеющих соответствующим образом подготовленные врачебные кадры, и располагающих возможностями оказания экстренной хирургической гинекологической и гемотрансфузионной помощи.

В течение 1 недели после приема мизопростола не следует назначать ацетилсалициловую кислоту и другие НПВС.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антацидами уменьшается концентрация мизопростола в плазме крови.

При одновременном применении с магнийсодержащими антацидами возможно усиление диареи.

При одновременном применении с аценокумаролом описан случай уменьшения антикоагулянтного действия аценокумарола.

При одновременном применении с диклофенаком, индометацином усиливаются побочные эффекты диклофенака и индометацина.

MITOMYCIN (МИТОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы митозановых антибиотиков. Механизм действия связан с образованием поперечных сшивок между нитями ДНК и угнетением синтеза ДНК и в меньшей степени (в высоких концентрациях) – РНК и белка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Не проникает через ГЭБ. Биотрансформируется преимущественно в печени. $T_{1/2}$ – около 50 мин. Выводится в основном почками (около 10% в неизмененном виде).

ПОКАЗАНИЯ

Рак пищевода, рак желудка, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак толстой кишки, рак шейки матки, рак легкого, рак предстательной железы, мезотелиома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: стоматит, анорексия, тошнота, рвота.

Со стороны дыхательной системы: одышка, сухой кашель, инфильтраты в легких.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, гемолитико-уремический синдром (острая почечная недостаточность с гемолитической анемией и тромбоцитопенией), необратимое нарушение функции почек.

Дерматологические реакции: алопеция, кожная сыпь.

Прочие: повышение температуры, микроангиопатическая гемолитическая анемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тромбоцитопения, коагулопатии, повышенная кровоточивость, выраженные нарушения функции почек, беременность, повышенная чувствительность к митомицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Митомицин противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции в течение всего периода использования митомицина.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное действие митомицина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Митомицин применяют в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами.

Митомицин не рекомендуют применять у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями.

Во время курса лечения и на протяжении 8 недель после его окончания необходимо контролировать картину периферической крови. Снижение количества тромбоцитов менее 100 000/мкл, лейкоцитов менее 4000/мкл является основанием для отмены митомицина. Возобновление введения митомицина возможно только после восстановления гематологических показателей.

Определение уровня азота мочевины и креатинина в плазме следует проводить до начала и периодически в процессе терапии. Частота проведения контроля лабораторных показателей зависит от клинического состояния больного, режима дозирования и применяемой схемы лекарственной терапии.

Сообщалось о летальных исходах, обусловленных сепсисом, развившимся в результате лейкопении. Митомицин не следует назначать больным с уровнем сывороточного креатинина более 1.7 мг/дл.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

В экспериментальных исследованиях установлено канцерогенное и мутагенное действие митомицина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с доксорубицином возможно усиление кардиотоксичности; с фторурацилом, тамоксифеном – возможно развитие гемолитико-уремического синдрома.

После инъекции препаратов из группы винкаалкалоидов у пациентов, получающих митомицин, возможен острый бронхоспазм, сопровождающийся острым респираторным дистресс-синдромом, цианозом, диспноэ, часто с инфарктами легких и пневмонитом.

MOCLOBEMIDE (МОКЛОБЕМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант, избирательный ингибитор МАО типа А. Ингибирует главным образом метаболизм серотонина, а также норэпинефрина и допамина в мозге, повышает их содержание в ЦНС.

В клинических условиях проявляет умеренные тимоаналептические и отчетливые психостимулирующие свойства: улучшает настроение, увеличивает психическую и двигательную активность, повышает способность к концентрации внимания. Улучшает сон у больных, страдающих депрессиями с нарушениями сна. По эффективности при типичных эндогенных депрессиях несколько уступает трициклическим антидепрессантам. Клинический эффект моклобемида развивается к концу 1-й недели лечения, обычно уже в первые дни приема отмечается выраженное активирующее действие. Оптимальный антидепрессивный эффект наблюдается при угнетении МАО на 60-80%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь моклобемид полностью абсорбируется из ЖКТ. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. C_{max} в плазме достигается через 1 ч после приема внутрь.

Моклобемид широко распределяется в организме. V_d составляет около 1.2 л/кг. Связывание с белками плазмы, главным образом с альбуминами, составляет 50%.

Практически полностью метаболизируется в организме. Метаболизм происходит главным образом путем окисления при участии изофермента CYP2C9. При одной и той же дозе моклобемида у лиц с замедленным метаболизмом значения C_{max} в плазме крови и AUC могут быть в 1.5 раза выше, чем у лиц с интенсивным метаболизмом.

$T_{1/2}$ составляет 1-4 ч. Плазменный клиренс – около 20-50 л/ч. Выводится почками главным образом в виде метаболитов, менее 1% – в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессия различной этиологии, социофобия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для взрослых при приеме внутрь начальная доза составляет 300 мг/сут в 2 приема. При необходимости суточную дозу можно постепенно увеличить до 600 мг. Длительность лечения определяется индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: чувство беспокойства, тревога, общее возбуждение, нарушения сна, головокружение, головная боль, страх, парестезии, тремор, нечеткость зрения; редко – спутанность сознания.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, чувство переполнения желудка, изжога, диарея, запор.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница.

Прочие: повышенное потоотделение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые состояния, сопровождающиеся спутанностью сознания, состояния ажитации, возбуждение, феохромоцитома, беременность, период лактации, детский возраст, повышенная чувствительность к моклобемиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности моклобемида при беременности у человека не проводилось. В экспериментальных исследованиях не выявлено негативного влияния моклобемида на плод.

Моклобемид выделяется с грудным молоком в небольших концентрациях – приблизительно 1/30 материнской дозы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов, страдающих тиреотоксикозом.

Вследствие ограниченности клинического опыта не следует применять у пациентов с сопутствующей шизофренией или шизоаффективными органическими заболеваниями мозга.

Необходимо контролировать состояние пациентов с суицидальными наклонностями в начале лечения моклобемидом.

В период лечения моклобемидом не следует употреблять в пищу большое количество пищевых продуктов, содержащих тирамин.

При одновременном применении с циметидином обычную дозу моклобемида следует уменьшить в 2 раза.

Не следует применять одновременно с селегилином, с ингибиторами обратного захвата серотонина.

Перед применением моклобемида после окончания лечения ингибиторами обратного захвата серотонина следует соблюдать интервал соответствующий 4-5 периодам полувыведения препарата и/или его активного метаболита.

Моклобемид не следует применять одновременно с декстрометорфаном, который входит в состав многих противокашлевых препаратов.

Следует избегать одновременного применения с эфедрином, псевдоэфедрином, фенилпропаноламином.

С осторожностью применять одновременно с препаратами, которые повышают уровень серотонина; с морфином, фентанилом (может потребоваться коррекция режима дозирования).

Вследствие отсутствия достаточного клинического опыта не следует применять в педиатрии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения рекомендуется воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышенной скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами, повышающими уровень серотонина, существует вероятность развития серотонинового синдрома.

В экспериментальных исследованиях моклобемид потенцировал эффекты агонистов опиоидных рецепторов.

При одновременном применении с декстропропоксифеном возможно развитие умеренной ажитации; с золмитриптаном – повышение C_{max} в плазме крови и AUC золмитриптана; с кломипрамином – описаны случаи развития серотонинового синдрома; с леводопой – возможны головная боль, тошнота, бессонница; с селегилином – повышение чувствительности к тирамину; с суматриптаном – повышение биодоступности суматриптана; с флуоксетином, циталопрамом – возможно развитие серотонинового синдрома.

При одновременном применении циметидин замедляет метаболизм моклобемида.

MOLSIDOMINE (МОЛСИДОМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангинальное средство из группы сиднониминов. Действие молсидомина реализуется за счет образующегося в процессе его метаболизма оксида азота (NO), который стимулирует растворимую гуанилатциклазу. В результате этого происходит накопление цГМФ, который способствует расслаблению гладких мышц стенки сосудов. Молсидомин вызывает снижение венозного давления, конечного диастолического давления в желудочках и давления в легочной артерии. Понижает потребность миокарда в кислороде. Расширяет крупные коронарные артерии, улучшает коллатеральное кровообращение при коронарном атеросклерозе. При хронической сердечной недостаточности под влиянием молсидомина уменьшается дилатация желудочков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь молсидомин почти полностью (90%) абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи не влияет на степень и скорость абсорбции. Связывание с белками плазмы крови составляет около 10%.

Метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (главным образом линсидомина, т.е. SIN-I A, высвобождающего NO), которые затем инактивируются. Молсидомин и его метаболиты главным образом выводятся с мочой (90%).

$T_{1/2}$ увеличивается при нарушении функции печени.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика приступов стенокардии (для приема внутрь); купирование приступов стенокардии (для сублингвального применения).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Разовая доза 1-4 мг, кратность приема 2-3 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в начале лечения возможны головные боли (прекращающиеся в ходе терапии); редко – покраснение лица, ортостатическая гипертензия.

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, диарея, потеря аппетита.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кардиогенный шок, выраженная артериальная гипотензия, понижение центрального венозного давления, глаукома, повышенная чувствительность к молсидомину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда.

Пожилым больным с нарушениями функции печени или почек и артериальной гипотензией требуется коррекция дозы.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения молсидомина (особенно в начале лечения) следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антигипертензивными, сосудорасширяющими средствами возможно усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой усиливается антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты.

При одновременном применении с этанолом повышается риск развития артериальной гипотензии.

MORACIZINE (МОРАЦИЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиаритмическое средство. По классификации антиаритмиков Вогена-Вильямса морацизин относится к препаратам классов I A, I B и I C, но полностью не принадлежит ни к одному из них. Подавляет быстрый, направленный внутрь клетки транспорт ионов натрия через мембраны кардиомиоцитов. Обладает выраженной местноанестезирующей и мембраностабилизирующей активностью. Уменьшает возбудимость, скорость проведения и автоматизм вследствие замедленного проведения в предсердно-желудочковом узле и системе Гиса-Пуркинье. Уменьшает длительность потенциала действия (ДПД) в волокнах Пуркинье, снижает также эффективный рефрактерный период (ЭРП), но в меньшей степени, чем ДПД, таким образом, отношение ЭРП/ДПД увеличивается. Уменьшает максимальную скорость фазы 0 деполяризации (V_{max}), но не влияет на амплитуду потенциала действия или на максимальный диастолический потенциал.

Не оказывает влияния на рефрактерные периоды предсердий, AV-узла или левого желудочка и в минимальной степени действует на реполяризацию желудочков. Не влияет на проведение в синоатриальном узле или на внутрипредсердное проведение и только незначительно действует на продолжительность синусного цикла и на время восстановления активности синоатриального узла. Оказывает менее выраженное действие на наклон фазы 0 и более сильное влияние на ДПД и ЭРП, чем препараты класса I С.

Вызывает небольшое, но стойкое повышение АД и ЧСС в покое. Может подавлять агрегацию тромбоцитов, обладает антихолинергической активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбируется полностью, C_{max} в плазме достигается в течение 0.5-2 ч. Связывание с белками плазмы около 95%. Подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень. В процессе метаболизма образуется по крайней мере до 26 метаболитов, только два из них могут быть фармакологически активными. Морацизин индуцирует свой собственный метаболизм через систему CYP в печени.

$T_{1/2}$ – 1.5-3.5 ч. Выводится в виде метаболитов с желчью – 56%, почками – 39%; менее 1% – в неизмененном виде. Отмечается некоторая кишечно-печеночная рециркуляция.

ПОКАЗАНИЯ

Предсердная и желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная предсердная тахикардия, пароксизмальная желудочковая тахикардия, пароксизмальная мерцательная тахиаритмия; аритмии на фоне передозировки сердечных гликозидов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь суточная доза составляет 600-900 мг, частота приема – 3 раза/сут с интервалом 8 ч. При необходимости дозу увеличивают на 150 мг/сут с интервалами 3 дня до достижения общей дозы 900 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: проаритмогенное действие (желудочковые аритмии), мерцательная аритмия, брадикардия, повышение АД, снижение АД (особенно при в/в введении), боль в грудной клетке, AV-блокада, внутрижелудочковая блокада, развитие или усугубление сердечной недостаточности (одышка, периферические отеки).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: нечеткость зрительного восприятия, головная боль, головокружение, тремор, атаксия, шум в ушах, дизартрия, нистагм, гиперестезия, парестезии, нервозность, тревожность, нарушения сна, повышенная утомляемость, слабость, галлюцинации, амнезия.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, сухость во рту, тошнота, рвота, гастралгия, редко – повышение активности печеночных трансаминаз, гепатотоксичность.

Местные реакции: при в/м введении – болезненность в месте введения.

Прочие: аллергические реакции, миалгия, редко – лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Синоатриальная блокада II степени, AV-блокада II и III степени (без кардиостимулятора), блокада правой ножки пучка Гиса, сочетающаяся с блокадой одной из ветвей левой ножки, блокада внутрижелудочковой проводимости, хроническая сердечная недостаточность II-III стадии, тяжелая артериальная гипотензия, кардиогенный шок, тяжелая почечная/печеночная недостаточность, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к морацизину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения морацизина при беременности не проведено.

Имеются сообщения, что морацизин может выделяться с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при кардиогенном шоке, инфаркте миокарда (подострый период), постинфарктном кардиосклерозе, коронарокардиосклерозе, СССУ (время восстановления функции синусового узла увеличивается, возможны синусовая брадикардия, временное прекращение активности или полная блокада синусового узла), AV-блокаде I степени, брадикардии, артериальной гипотензии, нарушении электролитного баланса – гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия (возможно изменение характера действия морацизина), при проведении электрокардиостимуляции (увеличение риска развития аритмии), при печеночной и/или почечной недостаточности, кардиомегалии, выраженной гипертрофии миокарда, у пациентов в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

При выраженных нарушениях функции почек требуются коррекция режима дозирования и тщательное мониторирование.

С осторожностью применяют у пациентов с электрокардиостимулятором, поскольку риск вызываемых морацизином аритмий может увеличиваться. Лечение рекомендуется начинать в стационаре из-за риска аритмогенного действия, связанного с применением морацизина. Развитие аритмогенного действия не зависит от дозы и наиболее вероятно в течение первой недели лечения.

Интервал после приема ингибиторов МАО и до начала приема морацизина должен составлять не менее 14 дней.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения необходима осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, из-за возможного головокружения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антиаритмическими средствами повышается риск развития аритмогенного действия; с ингибиторами МАО – риск развития аритмогенного действия повышается значительно.

При одновременном применении с варфарином описан случай развития кровотечения.

Полагают, что при одновременном применении с дигоксином возможно значительное увеличение интервала QT, что может привести к AV-блокаде.

При одновременном применении с циметидином повышается концентрация морацизина в плазме крови; с теофиллином – повышается концентрация теофиллина в плазме крови.

MORPHINE (МОРФИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Опиоидный анальгетик, агонист опиоидных рецепторов. Оказывает выраженное анальгезирующее действие. Понижая возбудимость болевых центров, оказывает противошоковое действие. В высоких дозах вызывает снотворный эффект. Тормозит условные рефлексы, понижает возбудимость кашлевого центра и вызывает возбуждение центра блуждающего нерва, что приводит к появлению брадикардии. Повышает тонус гладкой мускулатуры внутренних органов (в т.ч. бронхов), а также сфинктеров ЖКТ, желчевыводящих путей и мочевого пузыря. Уменьшает секреторную активность в ЖКТ, понижает основной обмен и температуру тела. Угнетает дыхательный центр. Стимулирует выделение АДГ.

Рвота, которая может наблюдаться при применении морфина, связана с возбуждением хеморецепторных триггерных зон продолговатого мозга. Морфин угнетает рвотный центр, поэтому применение морфина в повторных дозах и рвотных средств, вводимых после морфина, не вызывают рвоту.

Действие развивается через 20-30 мин после приема внутрь и через 10-15 мин после п/к введения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Морфин быстро абсорбируется после приема внутрь и п/к введения. После приема внутрь абсорбция составляет 70-80%, подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Метаболизируется в печени главным образом путем конъюгации с глюкуронидами.

$T_{1/2}$ – 2-3 ч. Выводится в виде метаболитов преимущественно почками – 90%, остальная часть – с желчью. Менее 10% выводится в неизмененном виде.

У пациентов пожилого возраста возможно увеличение $T_{1/2}$.

При нарушениях функции печени или почек $T_{1/2}$ увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

Выраженный болевой синдром при тяжелых заболеваниях и травмах, в т.ч. при злокачественных новообразованиях, инфаркте миокарда; при подготовке к операции и в послеоперационном периоде; кашель, не купирующийся противокашлевыми препаратами; сильная одышка, обусловленная острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Для приема внутрь разовая доза для взрослых составляет 10-100 мг, частота приема 2 раза/сут с интервалом 12 ч. Для детей старше 2 лет разовая доза составляет 1-5 мг.

Для п/к введения взрослым разовая доза составляет в среднем 1 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, запоры; холестаз в главном желчном протоке.

Со стороны ЦНС: седативное или возбуждающее действие (особенно у пожилых пациентов), делирий, галлюцинации, повышение внутричерепного давления с вероятностью последующего нарушения мозгового кровообращения.

Со стороны дыхательной системы: угнетение дыхания.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение оттока мочи или усугубление этого состояния при аденоме предстательной железы и стенозе уретры.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общее сильное истощение, нарушение дыхания вследствие угнетения дыхательного центра, сильные боли в животе неясной этиологии, тяжелая печеночно-клеточная недостаточность, травма головного мозга, внутричерепная гипертензия, эпилептический статус, острая алкогольная интоксикация, делирий, детский возраст до 2 лет, одновременный прием ингибиторов МАО.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не применяют для обезболивания родов, поскольку морфин проникает через плацентарный барьер и может вызвать угнетение дыхания у новорожденного.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов старческого возраста. Морфин вызывает выраженную эйфорию, при повторном п/к введении быстро развивается лекарственная зависимость; при регулярном приеме внутрь терапевтической дозы зависимость может развиваться через 2-14 дней от начала лечения. Синдром отмены может возникать спустя несколько часов после прекращения длительного курса лечения и достигнуть максимума через 36-72 ч.

Во время применения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения морфина не следует управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении усиливается действие снотворных и седативных средств, средств для общей и местной анестезии, анксиолитиков.

Выраженное угнетение ЦНС, развивающееся при одновременном применении барбитуратов и наркотических анальгетиков, иногда приводит к угнетению дыхания и развитию артериальной гипотензии.

При систематическом приеме барбитуратов, особенно фенобарбитала, есть вероятность уменьшения анальгезирующего действия опиоидных анальгетиков. Длительное применение барбитуратов или опиоидных анальгетиков стимулирует развитие перекрестной толерантности.

Имеются сообщения о повышении клиренса морфина при одновременном применении гормональных контрацептивов для приема внутрь.

При одновременном применении с ингибиторами МАО возможны нежелательные проявления лекарственного взаимодействия со стороны сердечно-сосудистой системы.

При одновременном применении с производными фенотиазина возможно усиление анальгезирующего, гипотензивного эффектов, а также угнетения дыхания, вызываемого морфином.

При одновременном применении амитриптилина, доксепина, хлорпромазина, галоперидола, индометацина, напроксена, пироксикама, ацетилсалициловой кислоты с морфином в высоких дозах у пациентов с онкологическими заболеваниями описаны случаи развития миоклонуса.

При одновременном применении с допамином возможно уменьшение анальгезирующего действия морфина; с кетамином – потенцирование угнетающего действия морфина на дыхательный центр; с кетопрофеном – уменьшение респираторной депрессии, обусловленной действием морфина; с лидокаином – возможно усиление анальгезирующего эффекта морфина.

При одновременном применении с мексилетином возможно уменьшение абсорбции мексилетина; с метилфенидатом – усиление анальгезирующего действия морфина и уменьшение его седативного действия; с метоклопрамидом – повышается скорость абсорбции морфина при приеме внутрь и усиливается седативное действие.

При одновременном применении налоксон и налорфин устраняют анальгезию и угнетение дыхания, вызываемые морфином.

При одновременном применении с панкурония бромидом возможно повышение АД; с пропранололом – усиление угнетающего действия на ЦНС, вызываемого морфином; с рифампицином – возможно повышение выведения морфина и значительное уменьшение его эффективности; с фенилбутазоном – возможна кумуляция морфина.

При одновременном применении с флуоксетином возможно усиление анальгезирующего действия морфина, уменьшаются головокружение и тошнота.

При одновременном применении с циметидином возможно усиление угнетающего действия морфина на дыхание.

При одновременном применении с хлорпромазином усиливается миотический, седативный, а также анальгезирующий эффекты морфина, описаны случаи миоклонуса.

MUPIROCIN (МУПИРОЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик широкого спектра действия. Активен в отношении грамположительных бактерий, вызывающих развитие кожных инфекций: Staphylococcus aureus (в т.ч. штаммы, устойчивые к метициллину, стрептомицину, тетрациклину, эритромицину, неомицину, фузидовой кислоте, линкомицину, левомицетину), а также другие штаммы Staphylococcus spp., Streptococcus spp. (в т.ч. коагулаза-отрицательные); грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella catarrhalis, Bordetella pertussis, Pasteurella multocida, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Уровень системной абсорбции мупироцина с поверхности кожи и слизистых оболочек крайне низок. После абсорбции в системный кровоток мупироцин метаболизируется в неактивную мониевую кислоту и выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Для наружного применения: бактериальные инфекции кожи (в т.ч. импетиго, фолликулит, фурункулез); вторичные бактериальные инфекции (в т.ч. инфицированные экземы, язвы, небольшие раны и ожоги); профилактика инфекции при небольших ранах и хирургических разрезах.

Для интраназального применения: воспалительные заболевания полости носа (в т.ч. вызванные штаммами Staphylococcus aureus, полирезистентными и устойчивыми к метициллину).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Наружно применяют до 3 раз/сут в течение 10 дней. Интраназально – 2-3 раза/сут в течение 5-7 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: при наружном применении возможны ощущение жжения, покалывания, зуд; при интраназальном применении возможен ринит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к мупироцину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применять при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы показаниям к применению.

MYCOPHENOLATE MOFETIL (МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессивное средство; морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты, продуцируемой Penicillium stoloniferum. Нарушает синтез гуанозиновых нуклеотидов, ингибируя инозинмонофосфатдегидрогеназу. Угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, а также продукцию антител.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика острого отторжения органа и лечение рефрактерного к терапии отторжения органа у больных после аллогенной пересадки почки.

Профилактика острого отторжения органа и с целью улучшения выживаемости трансплантата и выживаемости пациентов после аллогенной пересадки сердца.

Профилактика острого отторжения органа у больных после аллогенной пересадки печени.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют в составе комбинированной терапии с циклоспорином и ГКС. Для предупреждения реакции отторжения трансплантата первую дозу микофенолата мофетила принимают в течение первых 3 сут после операции. При приеме внутрь рекомендуемая доза составляет 2 г/сут, частота приема – 2 раза/сут. Для лечения реакции отторжения – 3 г/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны мочевыделительной системы: некроз почечных канальцев, гематурия, альбуминурия, дизурические явления, гиперурикемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия или гипотензия, аритмии, нарушения коронарного кровообращения.

Со стороны обмена веществ: гипер- или гипокалиемия, гипофосфатемия, гипер- или гипокальциемия, гиперволемия, ацидоз.

Со стороны пищеварительной системы: гингивит, гиперплазия десен, язвенный стоматит, тошнота, рвота, боли в животе, запор или диарея, эзофагит, гастрит, гастроэнтерит, проктит, гепатит.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, тремор, нарушения сна, беспокойство, депрессия, сонливость, парестезии, конъюнктивит, амблиопия, катаракта.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия вплоть до развития сахарного диабета, гиперхолестеринемия, гипопротеинемия, увеличение массы тела, нарушение функции паращитовидных желез.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгии, артралгии, судороги мышц ног.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка, фарингит, синусит, бронхоспазм.

Дерматологические реакции: гирсутизм, алопеция, зуд, акне, изъязвление кожи, злокачественные новообразования кожи.

В связи с иммунодепрессивным действием возможно развитие инфекционных поражений разных органов, включая инфекции нижних отделов мочевыводящих путей, кандидоз слизистых оболочек ЖКТ, герпетическая и цитомегаловирусная инфекция, аспергиллез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к микофенолату мофетилу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется одновременное применение с азатиоприном.

В процессе лечения необходим регулярный контроль состояния крови. При уменьшении количества нейтрофилов до 1300/мкл следует снизить дозу микофенолата мофетила или отменить его.

У больных, принимающих микофенолат мофетил, повышен риск возникновения лимфом и других злокачественных опухолей, в частности, рака кожи.

NADROPARIN CALCIUM (НАДРОПАРИН КАЛЬЦИЯ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт прямого действия; представляет собой низкомолекулярный гепарин (молекулярная масса 4500 дальтон), полученный из стандартного гепарина посредством деполимеризации.

По сравнению с гепарином характеризуется выраженной активностью в отношении фактора Ха и слабой активностью в отношении фактора IIa. Анти-Ха активность надропарина кальция более выражена, чем его влияние на АЧТВ. Оказывает менее выраженное действие на агрегацию тромбоцитов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

C_{max} достигается через 3 ч после введения. 98% активного вещества присутствует в крови в биологически активной форме. $T_{1/2}$ – 3.5 ч при п/к введении.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика тромбоза глубоких вен в хирургической практике; лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболий; острый инфаркт миокарда, острые нарушения коронарного кровообращения; профилактика свертывания крови при гемодиализе.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в подкожную клетчатку живота. Доза зависит от массы тела и составляет 5000-15000 МЕ/сут 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны свертывающей системы крови: возможны геморрагии, тромбоцитопения.

Местные реакции: возможны гиперемия, инфильтрация, болезненность, гематомы в месте инъекции; редко – некроз кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания, сопровождающиеся нарушением процессов свертывания крови, острый бактериальный эндокардит, кровоизлияния в головной мозг, повышенная чувствительность к надропарина кальцию.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применяют при беременности.

В период лактации (грудного вскармливания) возможно применение по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При развитии симптомов передозировки вводят протамин сульфат. В случае появления некроза кожи в месте инъекции применение прекращают.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении антиагреганты, антикоагулянты непрямого действия, НПВС (в т.ч. ацетилсалициловая кислота), декстран потенцируют антиагрегантное действие, повышают риск развития кровотечения.

NALIDIXIC ACID (НАЛИДИКСОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство группы хинолонов. Оказывает бактерицидное или бактериостатическое действие в зависимости от чувствительности возбудителя и концентрации. К налидиксовой кислоте чувствительны штаммы микроорганизмов, устойчивые к антибиотикам и сульфаниламидам.

Налидиксовая кислота активна в отношении грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Enterobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp., Proteus spp., Klebsiella spp.

К налидиксовой кислоте как правило устойчивы Pseudomonas aeruginosa, грамположительные и анаэробные бактерии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ в высокой степени. Биодоступность составляет 96%, связь с белками плазмы – 93%. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч, в моче – через 3-6 ч (250-300 мкг/мл). Содержание в ткани почек выше, чем в крови. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. $T_{1/2}$ – 1.1-2.5 ч (при нарушении функции почек – до 21 ч). Метаболизм в печени частичный, с образованием активного метаболита – гидроксиналидиксовой кислоты. Выводится почками (2-3% – в виде налидиксовой кислоты, 13% – в виде активного метаболита, 80% – в виде неактивного метаболита).

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания преимущественно ЖКТ и мочеполовой системы (в т.ч. пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит; инфекции ЖКТ, холецистит), вызванные чувствительными микроорганизмами.

Профилактика инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах на почках, мочеточниках, мочевом пузыре.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь по 1 г 4 раза/сут в течение 7 дней. При проведении более длительного лечения доза может быть снижена до 500 мг 4 раза/сут.

Для детей суточная доза составляет 60 мг/кг в 3-4 приема.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии; редко – желудочно-кишечные кровотечения, холестаз.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – сонливость, головная боль, нарушения зрения; в отдельных случаях при длительном применении – судороги.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгии.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, отек Квинке.

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях при длительном применении возможны тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия.

Дерматологические реакции: фотосенсибилизация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции печени и почек, эпилепсия, тяжелая форма церебрального атеросклероза, детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к налидиксовой кислоте, беременность, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Налидиксовая кислота противопоказана к применению при беременности. В период лактации следует применять с осторожностью, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск возникновения побочных эффектов у грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

На фоне применения налидиксовой кислоты возможна ложноположительная реакция мочи при определении глюкозы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует назначать одновременно с непрямыми антикоагулянтами.

Налидиксовая кислота может оказать угнетающее воздействие на ЦНС, особенно в случае одновременного применения с этанолом или препаратами, угнетающими ЦНС.

Несовместима с нитрофуранами.

NALORPHINE (НАЛОРФИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антагонист опиоидных рецепторов, по химической структуре близок к морфину. Оказывает анальгезирующее действие, но в значительно меньшей степени, чем морфин. Как антагонист, уменьшает выраженность угнетения дыхания и снижения АД, обусловленные действием морфина и его аналогами. Уменьшает анальгезирующее действие морфина и других опиоидных анальгетиков и их влияние на тонус гладкой мускулатуры.

ПОКАЗАНИЯ

Передозировка морфина и других опиоидных анальгетиков.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в, в/м или п/к. Наиболее эффективно в/в введение.

При в/в взрослым разовая доза составляет по 5-10 мг. При недостаточной эффективности инъекции повторяют с интервалом 10-15 мин. Общая доза – не более 40 мг.

При необходимости применения у новорожденных при введении в пупочную вену разовая доза составляет 100-250 мкг, общая доза – не более 800 мкг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При *введении в высоких дозах:* тошнота, миоз, сонливость, головная боль, психическое возбуждение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к налорфину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применяется для лечения хронической зависимости от морфина. У пациентов, страдающих наркоманией, связанной с употреблением морфина, применение налорфина может вызвать характерный приступ абстиненции.

При угнетении дыхания и нарушениях кровообращения, обусловленных действием барбитуратов, циклопропаном, этиловым эфиром, налорфин не эффективен.

Налорфин не применяется в качестве анальгетика, т.к. может вызывать психическое возбуждение, тревожное состояние, галлюцинации.

NALOXONE (НАЛОКСОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Конкурентный антагонист опиоидных рецепторов. Блокирует преимущественно мю-рецепторы и в меньшей степени влияет на другие опиоидные рецепторы. Устраняет центральное и периферическое действие опиоидов (включая эндогенные эндорфины), в т.ч. угнетение дыхания и артериальную гипотензию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизируется преимущественно в печени. Проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ у взрослых составляет 60 мин, у детей – 30-60 мин. Выводится с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Передозировка опиоидных анальгетиков, бензодиазепинов, барбитуратов. Кома при остром алкогольном отравлении. В анестезиологии: для ускорения выхода из наркоза, из нейролептанальгезии; угнетение дыхательного центра, вызванное галотаном или кетамином; при операциях по поводу фокальной эпилепсии; перед окончанием управляемого дыхания. Шок (в составе комбинированной терапии). В качестве диагностического средства у больных с подозрением на лекарственную зависимость.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При передозировке опиоидных анальгетиков налоксон вводят взрослым в/в, в/м или п/к в дозе 400 мкг, детям – 10 мкг/кг. При недостаточном эффекте через 2-3 мин введение повторяют в той же дозе. В анестезиологии применяют у взрослых в дозе 100-200 мкг (1.5-3 мкг/кг) в/в; в случае необходимости при каждом последующем введении с интервалом 2-3 мин эта доза может быть увеличена на 100 мкг. Затем в течение 1-2 ч налоксон можно вводить в/м.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: при быстром введении – тахикардия; после введения высоких доз (особенно в послеоперационном периоде у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями) возможны артериальная гипотензия или гипертензия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, отек легких.

Со стороны ЖКТ: при быстром введении – тошнота, рвота.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, зуд.

Прочие: при быстром введении – дрожь, усиление потоотделения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к налоксону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применяют при беременности. Налоксон проникает через плацентарный барьер.

Неизвестно, выделяется ли налоксон с грудным молоком. Применение у кормящей матери в период лактации возможно по абсолютным показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов, получивших высокую дозу опиоидного анальгетика, страдающих физической опиоидной зависимостью, а также у новорожденных от матерей с указанной патологией.

При применении налоксона необходим постоянный контроль врача.

Налоксон неэффективен при дыхательной депрессии, вызванной неопиоидными препаратами.

Налоксон можно использовать в качестве средства для дифференциальной диагностики отравления опиоидными анальгетиками. Возможно применение налоксона при передозировке так называемыми частичными антагонистами опиоидных рецепторов (пентазоцин и налбуфин).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Под влиянием налоксона возможно уменьшение антигипертензивного действия клофелина.

NALTREXONE (НАЛТРЕКСОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Конкурентный антагонист опиоидных рецепторов. Устраняет центральное и периферическое действие опиоидов, в том числе эндогенных эндорфинов. Действует более интенсивно и длительно, чем налоксон.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь налтрексон практически полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} налтрексона и его активного метаболита 6-β-налтрексола в плазме крови достигается через 1 ч.

При длительном применении налтрексон не кумулирует в организме, в то время как концентрация 6-β-налтрексола в плазме достигает 40%. Это объясняется тем, что $T_{1/2}$ метаболита больше, чем у налтрексона.

95% дозы налтрексона биотрансформируется в печени в фармакологически активные метаболиты, главный из которых – 6-бета-налтрексол также является антагонистом опиоидов. Второй метаболит – 2-гидрокси-3-метокси-6-β-налтрексол. Налтрексон и его метаболиты подвергаются внутрипеченочной рециркуляции.

Налтрексон и его метаболиты выводятся, в основном, почками. Количество свободного налтрексона, который выводится с мочой, составляет менее 1%, а количество свободного и связанного 6-β-налтрексола составляет примерно 38%. Средний $T_{1/2}$ налтрексона – 4 ч, 6-β-налтрексола – 13 ч.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве вспомогательного средства при абстиненции после отмены опиоидных анальгетиков.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Разовая доза составляет 25-50 мг. Схема и длительность лечения устанавливаются индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возбуждение, состояние прострации, раздражительность, головокружение; редко – депрессия, паранойя, чувство усталости, спутанность сознания, дезориентация во времени и пространстве, галлюцинации, кошмарные сновидения, сонливость, понижение остроты зрения, боль и чувство жжения в глазах, светобоязнь, боль и ощущение заложенности в ушах, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, диарея, запор; редко – сухость во рту, метеоризм, усугубление симптомов геморроя, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – учащение или нарушение мочеиспускания.

Со стороны половой системы: замедленная эякуляция, уменьшение половой потенции; редко – повышение или понижение либидо.

Дерматологические реакции: сыпь; редко – повышение секреции сальных желез, эпидермофития стоп, изменения кожи, соответствующие 1-й стадии отморожения.

Со стороны дыхательной системы: редко – гиперемия сосудов носовой полости, носовое кровотечение, ринорея, чиханье, сухость в горле, повышенное слизеотделение, синусит, затрудненное дыхание, трахеофония, кашель, одышка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – флебит, отеки, повышение АД, неспецифические изменения кардиограммы, тахикардия, чувство жара в конечностях, ощущение внезапного прилива крови к лицу.

Прочие: возможно чувство озноба; редко – повышение или потеря аппетита, увеличение массы тела, патологическая зевота, лихорадка, боль в паховой области, увеличение лимфатических узлов, лимфоцитоз; описан один случай идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у больного, который, по-видимому, был сенсибилизирован к налтрексону в ходе предыдущего лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый гепатит, печеночная недостаточность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения налтрексона при беременности и в период лактации не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Налтрексон можно применять только в случаях, когда пациент не принимает опиоидные анальгетики по крайней мере 7-10 дней.

Налтрексон может быть эффективен при лечении хронического алкоголизма.

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек. В период лечения рекомендуется регулярный контроль функции печени.

Налтрексон следует отменить не менее чем за 48 ч до хирургического вмешательства, при котором потребуется применение опиоидных анальгетиков.

Необходимо иметь в виду, что при применении налтрексона вероятность полного восстановления от опиоидной зависимости вариабельна.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с налтрексоном снижается эффективность агонистов опиоидных рецепторов (противокашлевых средств, анальгетиков).

NATAMYCIN (НАТАМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковый полиеновый антибиотик группы макролидов, обладает широким спектром противогрибкового действия. Оказывает фунгицидное действие. Натамицин связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели микроорганизмов. К натамицину *чувствительны* большинство патогенных дрожжевых грибов, особенно Candida albicans.

Менее чувствительны к натамицину дерматофиты.

Резистентность к натамицину в клинической практике не наблюдалась.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь натамицин практически не абсорбируется из ЖКТ. При нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки практически не подвергается системной абсорбции.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: лечение и профилактика неинвазивного кандидоза кишечника (в т.ч. после приема антибиотиков, цитостатиков, кортикостероидов).

Для наружного и местного применения: инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные Candida или другими чувствительными дрожжевыми, дрожжеподобными грибами или дерматофитами (в т.ч. баланопоститы, отомикозы).

Для интравагинального применения: вульвовагинальный кандидоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь разовая доза составляет 100 мг. Кратность приема для взрослых – 4 раза/сут, для детей – 2 раза/сут.

Наружно и местно применяют 1 раз или несколько раз в сутки.

Интравагинально – 1 раз/сут на ночь в течение 3-6 дней.

Продолжительность курса лечения устанавливают индивидуально. После исчезновения симптомов заболевания рекомендуется продолжать лечение еще несколько дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, диарея (возникают в первые дни при приеме внутрь и проходят самостоятельно в ходе лечения).

Местные реакции: возможны легкое раздражение, ощущение жжения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к натамицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение при беременности и в период лактации по показаниям в рекомендуемых дозах.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае хронической или рецидивирующей инфекции местное лечение может быть дополнено системным применением.

В период менструации натамицин не применяют интравагинально.

При интравагинальном применении нет необходимости в исключении половых контактов. Однако рекомендуется провести обследование половых партнеров и в случае выявления кандидозного поражения провести курс лечения натамицином. Также в период лечения следует пользоваться барьерными средствами контрацепции.

Натамицин можно назначать новорожденным.

NEBIVOLOL (НЕБИВОЛОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Кардиоселективный бета$_1$-адреноблокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами. Активное вещество представляет собой рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D-небиволола и L-небиволола. D-небиволол является конкурентным и высокоселективным блокатором β_1-адренорецепторов; L-небиволол оказывает мягкое сосудорасширяющее действие за счет модуляции высвобождения вазодилатирующего фактора (NO) из эндотелия сосудов.

Небиволол снижает ЧСС и АД в состоянии покоя и при нагрузке, уменьшает конечное диастолическое давление левого желудочка, снижает ОПСС, улучшает диастолическую функцию сердца (снижает давление наполнения), увеличивает фракцию выброса; вызывает антиангинальный эффект у больных ИБС.

Гипотензивное действие обусловлено также уменьшением активности ренин-ангиотензиновой системы (прямо не коррелирует с изменением активности ренина в плазме крови).

Антиаритмическое действие обусловлено подавлением патологического автоматизма сердца (в т.ч. в патологическом очаге) и замедлением AV-проводимости.

Устойчивое гипотензивное действие развивается через 1-2 недели регулярного приема препарата, а в ряде случаев – через 4 недели, стабильное действие отмечается через 1-2 месяца.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь небиволол быстро абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Биодоступность составляет в среднем 12% у лиц с быстрым метаболизмом (эффект "первого прохождения" через печень) и является почти полной у лиц с медленным метаболизмом.

В плазме крови оба энантиомера преимущественно связываются с альбумином. Связывание с белками плазмы D-небиволола составляет 98.1%, L-небиволола – 97.9%.

Метаболизируется путем ациклического и ароматического гидроксилирования и частичного N-деалкилирования. Образующиеся гидрокси- и аминопроизводные конъюгируют с глюкуроновой кислотой и выводятся в виде O- и N-глюкуронидов.

Выводится почками (38%) и через кишечник (48%).

У лиц с быстрым метаболизмом T$_{1/2}$ гидроксиметаболитов – 24ч, энантиомеров небиволола – 10 ч; у лиц с медленным метаболизмом: гидроксиметаболитов – 48 ч, энантиомеров небиволола – 30-50 ч.

Выведение неизмененного небиволола с мочой составляет менее 0.5%.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия.

ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения.

Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым для приема внутрь – 2.5-5 мг/сут утром. Оптимальный эффект развивается через 1-2 недели лечения, а в ряде случаев – через 4 недели. При необходимости суточную дозу увеличивают до 10 мг/сут.

Для пациентов в возрасте старше 65 лет начальная доза составляет 2.5 мг/сут. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, чувство усталости, парестезии, депрессия, снижение способности к концентрации внимания, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения; очень редко - обморок, галлюцинации.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, запор, диарея, сухость во рту, метеоризм, рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, ортостатическая гипотензия, одышка, отеки, острая сердечная недостаточность, AV-блокада, синдром Рейно, кардиалгии.

Со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь эритематозного характера, зуд; очень редко – усугубление течения псориаза.

Аллергические реакции: в отдельных случаях – ангионевротический отек.

Прочие: бронхоспазм, сухость глаз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая в/в введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); СССУ, включая синоатриальную блокаду; AV-блокада II и III степени (без искуственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин); кардиогенный шок; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; выраженные нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); миастения; депрессия; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к небивололу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только по строгим показаниям (в связи с возможным развитием у новорожденных брадикардии, артериальной гипотензии, гипогликемии и паралича дыхания). Прием небиволола необходимо прекратить за 48-72 ч до родов. В тех случаях, когда это невозможно, следует обеспечивать строгое наблюдение за новорожденными в течение 48-72 ч после родов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять небиволол у пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, гиперфункцией щитовидной железы, аллергическими заболеваниями в анамнезе, псориазом, ХОБЛ, AV-блокадой I степени, стенокардией Принцметала, а также у пациентов в возрасте старше 75 лет.

Отмену бета-адреноблокаторов следует проводить постепенно, в течение 10 дней (до 2 недель у пациентов с ИБС).

В начале лечения следует ежедневно контролировать АД и ЧСС.

Эффективность бета-адреноблокаторов у курильщиков ниже, чем у некурящих.

Небиволол не оказывает влияния на уровень глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, однако под действием небиволола могут оказаться замаскированными определенные признаки гипогликемии (тахикардия, учащенное сердцебиение), вызванные применением гипогликемических препаратов.

При необходимости применения небиволола у пациентов с псориазом следует тщательно оценить ожидаемую пользу терапии и возможный риск обострения псориаза.

Бета-адреноблокаторы следует с осторожностью применять при повышенной функции щитовидной железы в связи с тем, что под влиянием бета-адреноблокаторов тахикардия может нивелирована.

Небиволол может усиливать симптомы нарушения периферического кровообращения.

Пациенты, носящие контактные линзы, должны учитывать, что на фоне применения бета-адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости.

При проведении хирургических вмешательств следует предупредить анестезиолога о том, что пациент принимает бета-адреноблокаторы.

Контроль содержания глюкозы в плазме крови следует проводить 1 раз в 4-5 мес (у больных сахарным диабетом).

Контроль лабораторных показателей функции почек следует проводить 1 раз в 4-5 мес (у пациентов пожилого возраста).

Применение у детей не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Небиволол не влияет на скорость психомоторных реакций. На фоне приема небиволола иногда возможны головокружение и чувство усталости, поэтому пациентам, принимающим небиволол, следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антиаритмическими препаратами I класса, амиодароном возможно усиление отрицательного инотропного действия и угнетение AV-проводимости.

При одновременном применении с блокаторами кальциевых каналов (верапамилом и дилтиаземом) усиливается отрицательное инотропное действие и угнетение AV-проводимости.

При в/в введении верапамила на фоне приема небиволола существует угроза остановки сердца (одновременное применение противопоказано).

При одновременном применении небиволола с гипотензивными средствами, нитроглицерином или блокаторами медленных кальциевых каналов может развиться выраженная артериальная гипотензия (особая осторожность необходима при сочетании с празозином).

При одновременном применении с симпатомиметиками подавляется фармакологическая активность небиволола.

При одновременном применении со средствами для наркоза возможно подавление рефлекторной тахикардии и повышение риска развития артериальной гипотензии.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, барбитуратами, производными фенотиазина возможно усиление антигипертензивного действия небиволола.

При одновременном применении с циметидином возможно повышение концентрации небиволола в плазме крови.

При одновременном применении небиволола с препаратами, ингибирующими обратный захват серотонина, или другими средствами, биотрансформирующимися с участием изофермента CYP2D6, повышается концентрация небиволола в плазме крови, метаболизм небиволола замедляется, что может повышать риск развития брадикардии.

При совместном применении небиволола с инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь могут маскироваться симптомы гипогликемии (тахикардия).

NEDOCROMIL (НЕДОКРОМИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоаллергическое средство. Стабилизатор мембран тучных клеток. Ингибирует высвобождение гистамина, лейкотриенов и других биологически активных веществ из тучных клеток, альвеолярных макрофагов, эозинофилов и других клеток, участвующих в воспалительной реакции бронхов. При локальном применении на уровне бронхиального дерева оказывает специфическое противовоспалительное действие. Не обладает бронходилатирующей и антигистаминной активностью. Длительное непрерывное применение недокромила уменьшает гиперреактивность бронхов, интенсивность и частоту возникновения приступов удушья.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После ингаляции от 10 до 18% недокромила натрия оседает на стенках бронхиального дерева. Системная абсорбция составляет 5%. Абсорбция из ЖКТ – 2-3%.

Связывание с белками плазмы составляет 89% и имеет обратимый характер. Не метаболизируется.

Выводится в неизмененном виде почками – около 70% и через кишечник – около 30%.

ПОКАЗАНИЯ

Поддерживающая терапия заболеваний дыхательных путей с наличием обратимой обструкции (бронхиальная астма различного генеза; астматический бронхит; бронхоспастические реакции, вызываемые в т.ч. холодным воздухом, вдыхаемыми аллергенами, атмосферными загрязнениями).

Аллергический ринит и конъюнктивит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При ингаляционном применении разовая доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 4 мг; кратность применения – 2-4 раза/сут, в зависимости от реакции больного на лечение.

При интраназальном применении суточная доза составляет 10.4 мг.

Применяется местно для лечения аллергических конъюнктивитов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны дыхательной системы: в единичных случаях – ринит, инфицирование верхних отделов дыхательных путей, кашель, бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: в единичных случаях – неприятный привкус, тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе.

Прочие: в единичных случаях – головная боль.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к недокромилу, детский возраст до 12 лет (для аэрозоля без синхронера).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности (особенно в I триместре) и в период лактации недокромил следует применять только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не предназначен для купирования бронхоспазма, особенно при астматическом статусе.

Безопасность применения у детей в возрасте до 12 лет не установлена.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении недокромила одновременно с бета-адреностимуляторами для приема внутрь или в виде ингаляционных форм, ГКС для приема внутрь или в виде ингаляционных форм, теофиллином и другими производными метилксантина, а также с ипратропия бромидом возможен эффект потенцирования.

NEOSTIGMINE METHYLSULPHATE (НЕОСТИГМИНА МЕТИЛСУЛЬФАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор ацетилхолинэстеразы и псевдохолинэстеразы. Оказывает непрямое холиномиметическое действие за счет обратимого ингибирования холинэстеразы и потенцирования действия эндогенного ацетилхолина. Улучшает нервно-мышечную передачу, усиливает моторику ЖКТ, повышает тонус мочевого пузыря, бронхов, секрецию экзокринных желез. Вызывает брадикардию, понижение АД. Суживает зрачок, понижает внутриглазное давление, вызывает спазм аккомодации.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После парентерального введения неостигмина метилсульфат подвергается гидролизу, а также метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Связывание с белками плазмы составляет 15-25%. Выводится с мочой (80% в течение 24 ч) в виде неизмененного вещества (около 50%) и метаболитов. Плохо проникает через ГЭБ.

ПОКАЗАНИЯ

Миастения и миастенический синдром, двигательные нарушения после травмы мозга, параличи, восстановительный период после перенесенного менингита, полиомиелита, энцефалита; слабость родовой деятельности (редко); атрофия зрительного нерва, неврит; атония желудка, кишечника и мочевого пузыря.

Устранение остаточных нарушений нервно-мышечной передачи недеполяризующими миорелаксантами.

В офтальмологии: для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления при открытоугольной глаукоме.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – по 10-15 мг 2-3 раза/сут; п/к – 1-2 мг 1-2 раза/сут.

Внутрь детям до 10 лет – по 1 мг/сут на 1 год жизни; для детей старше 10 лет максимальная доза составляет 10 мг. П/к доза рассчитывается по 50 мкг на 1 год жизни, но не более 375 мкг на одну инъекцию.

В офтальмологии: вводят в конъюнктивальный мешок 1-4 раза/сут.

Максимальные дозы: для взрослых при приеме внутрь разовая доза составляет 15 мг, суточная – 50 мг; при п/к введении разовая доза – 2 мг, суточная – 6 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, метеоризм, спастическое сокращение и усиление перистальтики.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, слабость, потеря сознания, сонливость, миоз, нарушения зрения, подергивание скелетных мышц (в т.ч. мышц языка), судороги, дизартрия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, бради- или тахикардия, AV-блокада, узловой ритм, неспецифические изменения на ЭКГ, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: одышка, угнетение дыхания, усиление секреции бронхиальных желез, повышение тонуса бронхов.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, зуд, гиперемия лица, анафилактические реакции.

Прочие: артралгии, учащение мочеиспускания, повышенное потоотделение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия, гиперкинезы, ваготомия, бронхиальная астма, ИБС (в т.ч. стенокардия), аритмии, брадикардия, выраженный атеросклероз, тиреотоксикоз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, перитонит, механическая непроходимость ЖКТ или мочевыводящих путей, гиперплазия предстательной железы, острые инфекционные заболевания, интоксикация у ослабленных детей, повышенная чувствительность к неостигмину метилсульфату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Неостигмина метилсульфат проникает через плацентарный барьер, в очень небольших количествах выделяется с грудным молоком.

При беременности и в период лактации применяют только по строгим показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при болезни Аддисона.

При парентеральном введении в высоких дозах необходимо предварительное или одновременное назначение атропина.

При возникновении во время терапии миастенического (вследствие недостаточной терапевтической дозы) или холинергического (вследствие передозировки) криза требуется тщательная дифференциальная диагностика из-за схожести симптомов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от вождения транспорта и других потенциально опасных видов деятельности, при которых требуется концентрация внимания и высокая скорость психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Неостигмина метилсульфат является антагонистом недеполяризующих миорелаксантов и при одновременном применении усиливает действие деполяризующих миорелаксантов.

При одновременном применении м-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, хинидин, новокаинамид, местные анестетики, трициклические антидепрессанты, противоэпилептические и противопаркинсонические средства уменьшают действие неостигмина метилсульфата.

Эфедрин потенцирует действие неостигмина метилсульфата.

При одновременном применении неостигмина метилсульфата с бета-адреноблокаторами возможно усиление брадикардии.

NEVIRAPINE (НЕВИРАПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство. Является ненуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ-1. Непосредственно соединяется с обратной транскриптазой и блокирует активность РНК-зависимой и ДНК-зависимой полимеразы, вызывая разрушение каталитического участка фермента.

По механизму действия невирапин не конкурирует с матричными или нуклеозидными трифосфатами, не ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-2 и ДНК-полимеразу (α, β, γ или δ) человека.

В комбинации с зидовудином/диданозином уменьшает количество вирусов в сыворотке и увеличивает количество $CD4^+$ клеток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь невирапин быстро абсорбируется (более 90%) у здоровых добровольцев и ВИЧ-1 инфицированных взрослых пациентов. После однократного приема в дозе 200 мг C_{max} в плазме крови достигалась через 4 ч и составляла 2±0.4 мкг/мл (7.5 мкмоль). При курсовом применении наблюдалось линейное увеличение C_{max} невирапина в плазме в диапазоне доз 200-400 мг/сут.

Прием пищи, антацидов и других лекарственных препаратов, содержащих щелочной буферный компонент (например, диданозин), не оказывает влияния на абсорбцию невирапина.

Невирапин является липофильным веществом и практически не ионизируется при физиологическом значении pH. После в/в введения здоровым взрослым V_d составлял 1.21±0.09 л/кг, что подтверждает хорошее распределение невирапина в тканях человека. Концентрация невирапина в спинномозговой жидкости составляет 45%(±5%) от концентрации в плазме.

При концентрации в плазме 1-10 мкг/мл связывается с белками плазмы на 60%.

C_{ss}^{min} достигалась при дозе 400 мг/сут и составляла 4.5±1.9 мкг/мл.

Метаболизируется при участии микросомальных ферментов печени системы цитохрома P450, преимущественно изоферментами CYP3A с образованием нескольких гидроксилированных метаболитов.

Выводится почками (около 80%) в виде конъюгированных с глюкуроновой кислотой метаболитов, в незначительных количествах – в неизмененном виде.

Невирапин является индуктором микросомальных ферментов системы CYP.

При приеме внутрь по 200 мг 2 раза/сут в течение 2-4 нед. кажущийся клиренс невирапина увеличивается в 1.5-2 раза по сравнению с однократным приемом в той же дозе, $T_{1/2}$ в терминальной фазе уменьшается с 45 ч при однократном приеме до 25-30 ч при курсовом применении. Изменение этих параметров связано с фармакокинетической самоиндукцией.

Фармакокинетические параметры невирапина не меняются в зависимости от возраста у пациентов 19-68 лет или этнической принадлежности. V_d у женщин несколько выше, чем у мужчин, но существенных различий концентрации невирапина, связанных с полом, не выявлено.

У детей, инфицированных ВИЧ-1, AUC и C_{max} повышались пропорционально увеличению дозы. После окончания абсорбции концентрация невирапина в плазме крови линейно снижалась с течением времени.

Клиренс невирапина в пересчете на массу тела достигал максимальных значений у пациентов в возрасте от 1 до 2 лет, затем снижался пропорционально возрасту. Клиренс невирапина у пациентов в возрасте до 8 лет был примерно в 2 раза ниже, чем у взрослых пациентов. $T_{1/2}$ после достижения C_{ss} составил в среднем 25.9±9.6 ч (для группы ВИЧ-1 инфицированных пациентов со средним возрастом 11 мес).

При длительном применении $T_{1/2}$ в терминальной фазе меняется в зависимости от возраста и составляет у детей в возрасте от 2 мес до 1 года – 32 ч, 1-4 лет – 21 ч, 4-8 лет – 18 ч, старше 8 лет – 28 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение взрослых и детей, инфицированных ВИЧ-1 (в комбинации по крайней мере с 2 антиретровирусными препаратами).

Профилактика передачи инфекции, вызванной ВИЧ-1, от матери к новорожденному (у женщин, не получавших антиретровирусного лечения во время родов).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь взрослым – 200 мг 1 раз/сут ежедневно в течение первых 14 дней (вводный период), затем дозу увеличивают до 200 мг 2 раза/сут ежедневно (в комбинации по крайней мере с 2 антиретровирусными препаратами).

Рекомендуемые дозы детям в возрасте от 2 мес до 8 лет – 4 мг/кг 1 раз/сут в течение первых 14 дней, затем по 7 мг/кг/сут 2 раза/сут; детям в возрасте 8 лет и старше – 4 мг/кг 1 раз/сут в течение первых 14 дней, затем по 4 мг/кг 2 раза/сут.

Максимальная суточная доза для пациентов любого возраста составляет 400 мг.

Пациентам, у которых во время 14-дневного вводного периода применения невирапина появилась сыпь, не следует проводить увеличение дозы до полного исчезновения сыпи.

Для профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку рекомендуется однократный прием во время родов в дозе 200 мг с последующим однократным пероральным введением новорожденному в течение 72 ч после рождения в дозе 2 мг/кг.

При умеренных изменениях показателей функционального состояния печени (за исключением ГГТ) прием невирапина следует прервать до тех пор, пока эти показатели не возвратятся к исходному уровню, затем невирапин применяют в дозе 200 мг/сут. Последующее увеличение дозы (по 200 мг 2 раза/сут) следует проводить с большой осторожностью после продолжительного периода наблюдения за пациентом. При повторном появлении изменений показателей печени лечение следует окончательно прекратить.

У пациентов, не получавших невирапин более 7 дней, лечение возобновляют, начиная с дозы 200 мг/сут в течение 14 дней, затем увеличивают дозу до 200 мг 2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Дерматологические реакции: макуло-папулезная эритематозная кожная сыпь, иногда сопровождающаяся зудом (локализуется на туловище, лице или конечностях). В большинстве случаев сыпь отмечается в течение первых 28 дней.

Аллергические реакции: возможны лихорадка, артралгия, миалгия, лимфаденопатия, сопровождающиеся одним или несколькими из ниже перечисленных симптомов: гепатит, эозинофилия, гранулоцитопения, нарушение функции почек и симптомы, свидетельствующие о поражении других внутренних органов; анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (в редких случаях приводившие к летальному исходу).

Со стороны пищеварительной системы: часто – повышение активности ГГТ; возможны – повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина, тошнота, рвота, диарея, боли в животе; в единичных случаях – желтуха, тяжелые гепатотоксические реакции.

Со стороны системы кроветворения: гранулоцитопения (чаще у детей).

Со стороны ЦНС: повышенная утомляемость, головная боль, сонливость.

Прочие: лихорадка, миалгия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к невирапину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения невирапина при беременности не проводилось. Установлено, что невирапин легко проникает через плацентарный барьер. Применение при беременности возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Невирапин выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Показана эффективность и безопасность применения невирапина для профилактики передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку при приеме внутрь во время родов однократной дозы 200 мг и однократной дозы 2 мг/кг для новорожденного в течение 72 ч после рождения.

В период лечения рекомендуется применение барьерных методов контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено тератогенного действия невирапина. Показано снижение фертильности у самок крыс при введении невирапина в дозах, обеспечивающих поступление активного вещества в системный кровоток, определенных на основании AUC, которая приблизительно эквивалентна таковой при применении невирапина в рекомендуемых клинических дозах.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В первые 8 недель лечения требуется особый контроль состояния пациента с целью быстрого выявления возможных тяжелых и угрожающих жизни кожных реакций (в т.ч. синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза), гепатита или почечной недостаточности.

Прием невирапина следует прервать, если у пациентов отмечается появление выраженной сыпи или сыпи в сочетании с лихорадкой, образованием везикул, поражениями полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, миалгией или артралгией, общим недомоганием, а также при выраженных изменениях печеночных проб, эозинофилии, гранулоцитопении, гепатите, почечной недостаточности или появлении признаков нарушений функции других внутренних органов. В таких случаях невирапин повторно не применяют.

Нарушение режима дозирования в течение вводного периода повышает частоту развития кожных реакций.

При перерыве приема более 7 дней повторное применение следует начинать с вводного периода.

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени или почек. Пациентам с нарушениями функции почек, находящимся на диализе, рекомендуется применение невирапина в дозе 200 мг дополнительно после каждой процедуры диализа. Это позволяет компенсировать влияние диализа на клиренс невирапина. У пациентов с КК≥20 мл/мин коррекция дозы не требуется.

В период лечения следует проводить динамический контроль функционального состояния печени, особенно в течение первых 6 мес. При увеличении значений АЛТ и АСТ в 2 раза следует более часто контролировать функции печени.

Если значения АЛТ и АСТ превышают верхнюю границу нормы более чем в 5 раз, невирапин следует немедленно отменить. В случае снижения значений ферментов возможно повторное применение, которое начинают с 14-дневного вводного периода в режиме 200 мг/сут с последующим увеличением до 400 мг/сут. При повторных быстрых негативных изменениях показателей функции печени невирапин следует отменить.

Бессимптомное повышение ГГТ не является показанием для отмены невирапина.

При появлении клинических и лабораторных признаков гепатита (умеренные или выраженные изменения показателей функции печени кроме ГГТ) невирапин полностью отменяют и повторно не применяют.

Отдаленные эффекты невирапина в настоящее время неизвестны.

Прием невирапина не уменьшает риск передачи ВИЧ-1 при половом контакте.

При одновременном применении невирапина и гормональных контрацептивов следует контролировать эффективность последних.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В случае возникновения сонливости на фоне лечения, рекомендуется избегать потенциально опасных видов деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с невирапином возможно снижение концентрации в плазме гормональных контрацептивов для приема внутрь, что вызывает уменьшение эффективности.

При одновременном применении кетоконазола и невирапина отмечается снижение AUC и C_{max} кетоконазола. Кетоконазол повышает концентрацию невирапина в плазме на 15-28% (одновременное применение не рекомендуется).

При одновременном применении с циметидином минимальная C_{ss} невирапина в плазме была выше, чем без циметидина.

Кетоконазол и эритромицин приводят к значительному уменьшению образования гидроксилированных метаболитов невирапина.

Невирапин не оказывает влияния на фармакокинетику рифампицина. Однако рифампицин вызывал значительное снижение AUC и минимальной концентрации невирапина. При одновременном применении невирапина и рифабутина отмечается снижение концентрации невирапина. В настоящее время недостаточно данных для определения необходимости изменения дозы при одновременном применении невирапина и рифампицина или рифабутина.

Поскольку невирапин вызывает индукцию изоферментов CYP3A и CYP2B6, при одновременном применении с препаратами, активно метаболизирующимися при участии указанных ферментов, возможно снижение концентрации в плазме этих препаратов.

При одновременном применении невирапина и препаратов, содержащих зверобой, возможно снижение концентрации невирапина ниже терапевтического уровня, что может привести к утрате вирусологической эффективности и развитию устойчивости вируса к невирапину (одновременное применение не рекомендуется).

Вследствие особенностей метаболизма метадона, невирапин может снижать концентрацию метадона в плазме крови путем усиления метаболизма метадона в печени. У пациентов, получавших одновременно метадон и невирапин, отмечены случаи развития наркотического синдрома отмены (при применении такой комбинации следует контролировать состояние пациента и корректировать дозу метадона).

NIALAMIDE (НИАЛАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант, производное гидразина изоникотиновой кислоты. Неизбирательный ингибитор МАО необратимого действия.

Необратимая блокада МАО вызывает нарушение пресистемного метаболизма тирамина, содержащегося в пищевых продуктах, и кумуляцию тирамина в организме. Вследствие повышения уровня катехоламинов, происходит сенсибилизация организма к симпатомиметикам, в результате возникает риск развития гипертензивных реакций.

Улучшает общее состояние и когнитивные функции у пациентов с депрессией.

ПОКАЗАНИЯ

Депрессии, сочетающиеся с вялостью, заторможенностью, безынициативностью (в т.ч. инволюционные, невротические и циклотимические); хронический алкоголизм; в составе комбинированной терапии – невралгия тройничного нерва.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь начальная доза – 50-75 мг/сут в 2 приема, предпочтительнее утром и днем, во избежание нарушения ночного сна. При необходимости дозу постепенно увеличивают на 25-50 мг/сут до 200-350 мг/сут. При резистентности можно применять до 800 мг/сут. Длительность курса лечения индивидуальна – от 1 до 6 мес. Клинический эффект обычно проявляется через 7-14 дней терапии. После достижения оптимального терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшают.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В отдельных случаях: диспептические симптомы, снижение АД, беспокойство, тревожность, нарушения сна, головная боль, сухость во рту, запор.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции печени, почек, хроническая сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять у пациентов в состоянии ажитации.

Не следует применять одновременно с имипрамином и другими циклическими антидепрессантами, а также с резерпином, раунатином из-за риска развития выраженного возбуждения.

Во избежание развития "сырного" (тираминового) синдрома во время лечения ниаламидом необходимо исключить из рациона пищевые продукты, содержащие тирамин (сыр, сливки, кофе, пиво, вино, копчености) и другие сосудосуживающие амины.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ниаламид потенцирует действие барбитуратов, анальгетиков, анестетиков, антигипертензивных средств.

При одновременном применении с симпатомиметиками непрямого действия существует риск развития гипертонического криза; с трициклическими антидепрессантами – риск развития выраженного возбуждения.

При одновременном применении с гуанетидином уменьшается антигипертензивное действие ниаламида; с леводопой – возможна артериальная гипертензия.

При одновременном применении с резерпином возможно ухудшение течения депрессии.

NICORANDIL (НИКОРАНДИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангинальное средство, обладает нитратоподобными свойствами и способностью открывать калиевые каналы.

За счет открытия калиевых каналов никорандил вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, а нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата. Эти фармакологические эффекты приводят к расслаблению гладкомышечных клеток и обеспечивают защитное действие на кардиомиоциты при ишемии.

Гемодинамические эффекты выражаются в сбалансированном снижении пред- и постнагрузки (в отличие от нитратов и блокаторов медленных кальциевых каналов, которые действуют главным образом на пред- или постнагрузку соответственно. С учетом селективной вазодилатации коронарных артерий в итоге нагрузка на ишемизированный миокард оказывается минимальной. Никорандил не влияет на сократимость миокарда, практически не изменяет ЧСС.

Снижает системное АД менее чем на 10%, оказывает благотворное положительное влияние на мозговое кровообращение у больных с ишемическим инсультом. Никорандил не влияет на показатели липидного обмена и метаболизм глюкозы. Никорандил купирует приступ стенокардии с уменьшением болевого синдрома в течение 4-7 мин после приема под язык и полным купированием приступа в течение 12-17 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь никорандил быстро и полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 0.5-1 ч. Никорандил незначительно связывается с белками плазмы крови. Свободная фракция в плазме крови составляет около 75%.

Не подвергается интенсивному метаболизму в печени. $T_{1/2}$ составляет 50 мин. Выводится в основном почками.

ПОКАЗАНИЯ

Купирование приступов стенокардии; профилактика приступов стабильной стенокардии (в комбинации с другими антиангинальными средствами) и в качестве монотерапии при непереносимости бета-адреноблокаторов и блокаторов медленных кальциевых каналов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от степени тяжести и продолжительности заболевания. Разовая доза – 10-20 мг, частота применения – 1-3 раза/сут. Максимальная суточная доза – 80 мг.

При появлении головной боли начальная доза может быть уменьшена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, тахикардия, снижение АД, постуральная гипотензия, приливы крови к коже лица, периферические отеки. При применении никорандила в высокой дозе возможна артериальная гипотензия и/или тахикардия.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, шум в ушах, бессонница.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, неприятные ощущения в желудке, чувство переполнения в желудке, стоматит (крайне редко); в отдельных случаях – повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ.

Со стороны дыхательной системы: бронхит, одышка, усиление кашля.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд; редко – ангионевротический отек.

Прочие: слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый инфаркт миокарда (и в течение 3 месяцев после него); кардиогенный шок, коллапс; нестабильная стенокардия, в т.ч. стенокардия Принцметала; хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации NYHA; выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин); AV-блокада II и III степени; левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения; выраженная артериальная гипотензия (диастолическое АД в покое менее 100 мм рт.ст.); выраженная анемия; рефрактерная гиперкалиемия; одновременный прием ингибиторов ФДЭ5 (сильденафил, варденафил, тадалафил); беременность, период лактации (грудное вскармливание); детский и подростковый возраст до 18 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять у пациентов с нарушениями ритма сердца, при нарушениях функции почек и/или печени, гиповолемии, артериальной гипотензии, при отеке легких, закрытоугольной глаукоме, гиперкалиемии, AV-блокаде I степени, при гипертиреозе.

Лечение следует прекращать постепенно.

В период лечения следует контролировать АД, показатели ЭКГ, содержание ионов калия и натрия в крови; возможно усиление имеющихся нарушений ритма сердца.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При вождении транспортных средств и других потенциально опасных видах деятельности следует иметь в виду, что никорандил может вызывать снижение способности к концентрации внимания и уменьшение скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с нитратами пролонгированного действия возможно развитие аддитивного гипотензивного эффекта.

Предполагается, что при одновременном применении никорандил потенцирует эффекты трициклических антидепрессантов, антигипертензивных средств и других вазодилататоров, а также этанола.

Никорандил потенцирует гипотензивный эффект ингибиторов ФДЭ5 (комбинация противопоказана).

Имеется сообщение о перфорации ЖКТ при одновременном применении с кортикостероидами (подобные комбинации применять с осторожностью).

NIFEDIPINE (НИФЕДИПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный блокатор кальциевых каналов II класса, производное дигидропиридина. Тормозит поступление кальция в кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры сосудов. Оказывает антиангинальное и гипотензивное действие. Снижает тонус гладкой мускулатуры сосудов. Расширяет коронарные и периферические артерии, снижает ОПСС, АД и незначительно – сократимость миокарда, уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде. Улучшает коронарный кровоток. Практически не обладает антиаритмической активностью. Не угнетает проводимость миокарда.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Подвергается метаболизму при "первом прохождении" через печень. Связывание с белками составляет 92-98%. Метаболизуется в печени с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ – около 2 ч. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов и в следовых количествах в неизмененном виде; 20% выводится через кишечник в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика приступов стенокардии (в т.ч. вазоспастической стенокардии), в отдельных случаях – купирование приступов стенокардии; артериальная гипертензия, гипертонические кризы; болезнь Рейно.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Для приема внутрь начальная доза – по 10 мг 3-4 раза/сут. При необходимости дозу постепенно увеличивают до 20 мг 3-4 раза/сут. В особых случаях (вариантная стенокардия, тяжелая артериальная гипертензия) на короткое время дозу можно увеличить до 30 мг 3-4 раза/сут. Для купирования гипертонического криза, а также приступа стенокардии можно применять сублингвально по 10-20 мг (редко 30 мг).

В/в для купирования приступа стенокардии или гипертонического криза – по 5 мг в течение 4-8 ч.

Внутрикоронарно для купирования острых спазмов коронарных артерий вводят болюсом 100-200 мкг. При стенозах крупных коронарных сосудов начальная доза составляет 50-100 мкг.

Максимальные суточные дозы: при приеме внутрь – 120 мг, при в/в введении – 30 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: гиперемия кожных покровов, ощущение тепла, тахикардия, артериальная гипотензия, периферические отеки; редко – брадикардия, желудочковая тахикардия, асистолия, усиление приступов стенокардии.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, изжога, диарея; редко – ухудшение функции печени; в единичных случаях – гиперплазия десен. При длительном приеме в высоких дозах возможны диспептические симптомы, повышение активности печеночных трансаминаз, внутрипеченочный холестаз.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль. При длительном приеме в высоких дозах возможны парестезии, боли в мышцах, тремор, легкие расстройства зрения, нарушения сна.

Со стороны системы кроветворения: в единичных случаях – лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: увеличение суточного диуреза. При длительном приеме в высоких дозах возможны нарушения функции почек.

Со стороны эндокринной системы: в единичных случаях – гинекомастия.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

Местные реакции: при в/в введении возможно жжение в месте инъекции.

В течение 1 мин после внутрикоронарного введения возможно проявление отрицательного инотропного действия нифедипина, увеличение ЧСС, артериальная гипотензия; эти симптомы постепенно исчезают через 5-15 мин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.), коллапс, кардиогенный шок, тяжелая сердечная недостаточность, тяжелый аортальный стеноз; повышенная чувствительность к нифедипину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности нифедипина при беременности не проводилось. Применение нифедипина при беременности не рекомендуется.

Поскольку нифедипин выделяется с грудным молоком, следует избегать его применения в период лактации либо прекратить грудное вскармливание во время лечения.

В *экспериментальных исследованиях* было выявлено эмбриотоксическое, фетотоксическое и тератогенное действие нифедипина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нифедипин следует применять только в условиях клиники под строгим контролем врача при остром инфаркте миокарда, тяжелых нарушениях мозгового кровообращения, сахарном диабете, нарушениях функции печени и почек, при злокачественной артериальной гипертензии и гиповолемии, а также у больных, находящихся на гемодиализе. У больных с нарушениями функции печени и/или почек следует избегать применения нифедипина в высоких дозах. У пациентов пожилого возраста более вероятно уменьшение церебрального кровотока из-за резкой периферической вазодилатации.

При приеме внутрь для ускорения эффекта нифедипин можно разжевывать.

При появлении на фоне лечения болей за грудиной нифедипин следует отменить. Отменять нифедипин следует постепенно, поскольку при внезапном прекращении приема (особенно после длительного лечения) возможно развитие синдрома отмены.

При внутрикоронарном введении при наличии стеноза двух сосудов нельзя вводить нифедипин в третий открытый сосуд из-за опасности выраженного отрицательного инотропного действия.

В период курсового лечения не допускать употребления алкоголя вследствие риска чрезмерного снижения АД.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения следует избегать вождения транспортных средств и других потенциально опасных видов деятельности, требующих быстроты психомоторных реакций. В процессе дальнейшего лечения степень ограничений определяют в зависимости от индивидуальной переносимости нифедипина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами, диуретиками, производными фенотиазина усиливается антигипертензивное действие нифедипина.

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможны нарушения памяти и внимания у пациентов пожилого возраста.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами возможно развитие выраженной артериальной гипотензии; в отдельных случаях – развитие сердечной недостаточности.

При одновременном применении с нитратами усиливается антиангинальный эффект нифедипина.

При одновременном применении с препаратами кальция уменьшается эффективность нифедипина в связи с антагонистическим взаимодействием, обусловленным повышением концентрации ионов кальция в экстрацеллюлярной жидкости.

Описаны случаи развития мышечной слабости при одновременном применении с солями магния.

При одновременном применении с дигоксином возможно замедление выведения дигоксина из организма и, следовательно, повышение его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении с дилтиаземом усиливается антигипертензивное действие.

При одновременном применении с теофиллином возможны изменения концентрации теофиллина в плазме крови.

Рифампицин индуцирует активность ферментов печени, ускоряя метаболизм нифедипина, что приводит к уменьшению его эффективности.

При одновременном применении с фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином уменьшается концентрация нифедипина в плазме крови.

Имеются сообщения о повышении концентрации нифедипина в плазме крови и увеличении его AUC при одновременном применении с флуконазолом, итраконазолом.

При одновременном применении с флуоксетином возможно усиление побочного действия нифедипина.

В отдельных случаях при одновременном применении с хинидином возможно снижение концентрации хинидина в плазме крови, а при отмене нифедипина возможно значительное повышение концентрации хинидина, что сопровождается удлинением интервала QT на ЭКГ.

Концентрация нифедипина в плазме крови может умеренно повышаться.

Циметидин и, в меньшей степени ранитидин, повышают концентрацию нифедипина в плазме крови и, таким образом, усиливают его антигипертензивное действие.

Этанол может усиливать действие нифедипина (чрезмерная артериальная гипотензия), что вызывает головокружение и другие нежелательные реакции.

NIFURATEL (НИФУРАТЕЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробный препарат, производное нитрофурана. Оказывает противопротозойное, антибактериальное и противогрибковое действие. Обладает низкой токсичностью.

Высоко активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (при МПК 12.5-25 мкг/мл подавляет от 44.3 до 93.2% культур).

Активен в отношении Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Escherichia coli, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Salmonella enterica, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp., Morganella spp., Rettgerella spp., Pragia fontium, Budvicia aquatica, Rachnella aquatilis, Acinetobacter spp., прочих атипичных энтеробактерий, а также простейших (в т.ч. в отношении возбудителей кишечного амебиаза и лямблиоза), грибов рода Candida, Trichomonas vaginalis; менее активен в отношении Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Pseudomonas aeruginosa. Подавляет активность Lactobacillus acidophilus.

Является препаратом выбора для терапии сальмонеллезов, шигеллезов и других кишечных бактериальных инфекций.

Особенно эффективен в отношении штаммов Helicobacter pylori, устойчивых к метронидазолу.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема быстро абсорбируется из ЖКТ. Проникает через ГЭБ и через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Биотрансформируется в печени и в мышечной ткани. Полностью выводится с мочой (30-50% в неизмененном виде).

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к нифурателу микроорганизмами: вульвовагинальные инфекции; инфекции мочевыводящих путей; кишечный амебиаз; лямблиоз; хронические воспалительные заболевания верхних отделов ЖКТ, ассоциированные с Helicobacter pylori.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь разовая доза для взрослых составляет 200-400 мг, для детей – 10-30 мг/кг. Частота приема и длительность лечения зависят от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, горечь во рту, диарея, изжога, гастралгия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к нифурателу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только по строгим показаниям, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода, т.к. нифурател проникает через плацентарный барьер.

При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания, т.к. нифурател выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении вагинальных инфекций одновременно с приемом нифуратела внутрь проводят местную терапию.

В период лечения следует воздерживаться от половых контактов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нифурател усиливает противогрибковое действие нистатина.

NIKETHAMIDE (НИКЕТАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аналептик. Стимулирует ЦНС, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры (особенно при пониженном тонусе сосудодвигательного центра). Прямого стимулирующего действия на сердце и сосудосуживающего эффекта не отмечается. В больших (токсических) дозах может вызвать клонические судороги.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушение сердечной деятельности, шок, асфиксия; отравление наркотическими, снотворными препаратами, анальгетиками.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют внутрь, п/к, в/м и в/в. Дозу и частоту введения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, возраста пациента и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: беспокойство, мышечные подергивания, начинающиеся с круговых мышц рта, покраснение лица, зуд кожных покровов, рвота, нарушения сердечного ритма.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Предрасположенность к судорогам.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При передозировке никетамида возможны судороги.

NILOTINIB (НИЛОТИНИБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы. Эффективно ингибирует тирозинкиназную активность Bcr-Abl онкопротеина клеточных линий и первично положительных по филадельфийской хромосоме (Ph-положительных) лейкозных клеток.

Обладает высоким сродством к участкам связывания с АТФ и, таким образом, оказывает выраженное ингибирующее влияние на свободный тип Bcr-Abl онкопротеина, а также демонстрирует активность в отношении иматиниб-резистентных 32/33 мутантных форм Bcr-Abl-тирозинкиназы, за исключением T315I мутации. Нилотиниб селективно ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеточных линий и Ph-позитивных лейкозных клеток у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Нилотиниб не оказывает или оказывает незначительное влияние на другие известные протеинкиназы (включая киназу белков семейства Src), кроме киназ, имеющих рецепторы к факторам роста тромбоцитов, Kit-рецепторы и эфриновые рецепторы. Ингибирование протеинкиназ данного типа происходит при концентрациях нилотиниба в пределах диапазона терапевтических доз при приеме внутрь, рекомендованных для лечения ХМЛ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция нилотиниба составляет около 30%. Среднее T_{max} в плазме крови составляет около 3 ч. У здоровых добровольцев при одновременном приеме с пищей C_{max} и AUC нилотиниба увеличивались на 112% и 82% соответственно, по сравнению с применением нилотиниба натощак. При приеме через 30 мин или 2 ч после приема пищи биодоступность нилотиниба повышается на 29% и 15% соответственно.

Соотношение "кровь-плазма" для нилотиниба составляет 0.68. In vitro связывание с белками плазмы – около 98%.

C_{ss} нилотиниба достигалась к 8 дню и была в меньшей степени дозозависимой, чем системная концентрация, повышающаяся с увеличением дозы более 400 мг, по сравнению с однократно принятой дозой. Суточная C_{ss} нилотиниба в плазме была на 35% выше при применении в дозе 400 мг 2 раза/сут, чем при применении в дозе 800 мг 1 раз/сут. Не было отмечено значительного увеличения C_{ss} нилотиниба при повышении дозы от 400 мг 2 раза/сут до 600 мг 2 раза/сут. Повышение плазменной концентрации нилотиниба в период между применением первой дозы и достижением C_{ss} отмечалось примерно в 2 раза при приеме нилотиниба 1 раз/сут и в 3.8 раз – при двукратном применении.

У здоровых добровольцев основными путями метаболизма нилотиниба являются окисление и гидроксилирование. В плазме крови нилотиниб циркулирует в основном в неизмененном виде. Все метаболиты нилотиниба обладают незначительной фармакологической активностью.

После однократного применения нилотиниба у здоровых добровольцев, более 90% дозы выводится в течение 7 дней, в основном с калом. 69% выводится в неизмененном виде. $T_{1/2}$ при многократном применении суточной дозы составлял приблизительно 17 ч.

Индивидуальные различия фармакокинетики среди пациентов были от умеренных до выраженных.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение положительного по филадельфийской хромосоме хронического миелолейкоза в хронической фазе и фазе акселерации у взрослых пациентов при непереносимости или резистентности к предшествующей терапии, включая иматиниб.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Рекомендуемая доза – 400 мг 2 раза/сут. Лечение проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении, не связанных с лейкемией, требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих побочных эффектов.

При развитии умеренно выраженных или тяжелых негематологических побочных эффектов, связанных с приемом нилотиниба, терапию следует прервать. После исчезновения побочных эффектов лечение можно возобновить в дозе 400 мг 1 раз/сут. При необходимости возможно повышение дозы до 400 мг 2 раза/ сут.

При повышении уровня липазы в 5 раз выше ВГН или билирубина более чем в 3 раза выше ВГН дозу нилотиниба рекомендуется уменьшить до 400 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: очень часто – тромбоцитопения (27%), нейтропения (15%), анемия (13%); часто – фебрильная нейтропения, панцитопения; частота неизвестна – тромбоцитемия, лейкоцитоз.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто – головная боль (15%); часто – головокружение, парестезии, бессонница; иногда – внутричерепное кровоизлияние, мигрень, тремор, гипестезия, гиперестезия, депрессия, тревожность; частота неизвестна – отек мозга, потеря сознания, неврит зрительного нерва и периферическая невропатия, спутанность сознания, дезориентация.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота (19%), запоры (11%), диарея (11%), часто – рвота (9%), боль в животе (5%), анорексия (5%), абдоминальный дискомфорт, диспепсия, метеоризм; иногда – панкреатит, желудочно-кишечные кровотечения, мелена, гастроэзофагеальный рефлюкс, стоматит, сухость во рту, повышение или снижение аппетита, гепатит; частота неизвестна – перфорация желудочно-кишечных язв, ретроперитонеальное кровоизлияние, рвота с кровью, язва желудка, язвенный эзофагит, частичная кишечная непроходимость, гепатомегалия, желтуха.

Дерматологические реакции: очень часто – сыпь (26%), зуд (22%), часто – алопеция (7%), экзема, крапивница, гипергидроз, сухость кожи; иногда – эксфолиативная сыпь, экхимозы; частота неизвестна – узловатая эритема, язвы кожи, петехии, повышенная фоточувствительность.

Со стороны обмена веществ: часто – гипомагниемия, гиперкалиемия, гипергликемия; иногда – гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, дегидратация; частота неизвестна – гиперкальциемия, гиперфосфатемия.

Со стороны эндокринной системы: иногда – гипертиреоидизм; частота неизвестна – гипотиреоидизм, тиреоидит, сахарный диабет.

Со стороны органов чувств: часто – вертиго; иногда – внутриглазное кровоизлияние, снижение остроты зрения, периорбитальный отек, конъюнктивит, раздражение глаз, синдром "сухого" глаза; частота неизвестна – отек диска зрительного нерва, диплопия, затуманивание зрения, светобоязнь, припухлость век, блефарит, боль в глазу, снижение остроты слуха, боль в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – сердцебиение, увеличение интервала QT на ЭКГ, приливы крови к лицу, повышение АД; иногда – сердечная недостаточность, стенокардия, фибрилляция предсердий, перикардиальный выпот, ИБС, кардиомегалия, появление шумов в сердце, брадикардия, гипертензивный криз, гематомы; частота неизвестна – инфаркт миокарда, перикардит, трепетание предсердий, экстрасистолия, геморрагический шок, снижение АД, тромбоз.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка в покое и при физической нагрузке, кашель, дисфония; иногда – отек легких, плевральный выпот, интерстициальные заболевания легких, боль в грудной клетке, плеврит, носовое кровотечение, боль в области глотки и/или гортани, раздражение слизистой оболочки глотки; частота неизвестна – легочная гипертензия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – миалгия (8%), артралгия (6%), боль в костях (6%), спазм мышц (6%); иногда – мышечная слабость; частота неизвестна – артрит, отеки суставов.

Со стороны мочевыводящей системы: иногда – дизурия, болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия, поллакиурия; частота неизвестна – почечная недостаточность, гематурия, недержание мочи.

Со стороны репродуктивной системы: иногда – боль в молочной железе, эректильная дисфункция, гинекомастия.

Инфекционные заболевания: иногда – пневмония, инфекции мочевыводящих путей, фарингит, гастроэнтерит; частота неизвестна – сепсис, бронхит, герпетическая инфекция (простой герпес), кандидоз.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость (16%), часто – астения (6%), задержка жидкости и отеки (5%), повышение температуры тела, ночная потливость; иногда – боль в груди, отеки лица, отеки ног, гриппоподобный синдром, озноб, общее недомогание.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто – повышение активности липазы; часто – повышение в плазме крови активности амилазы, КФК, ЩФ, АЛТ, АСТ, ГГТ, уровня билирубина, уровня глюкозы, снижение или повышение массы тела; иногда – повышение в плазме крови активности ЛДГ, уровня креатинина, мочевины, гипогликемия; частота неизвестна – повышение уровня тропонина, повышение в плазме крови уровня конъюгированного билирубина. Возможно асимптомное повышение уровня липазы в сыворотке крови, в отдельных случаях это повышение сопровождалось клиническими симптомами, такими как абдоминальная боль, или развивалось на фоне панкреатита.

Плевральный и перикардиальный выпот, а также другие осложнения, являющиеся следствием задержки жидкости, застойная сердечная недостаточность, удлинение интервала QTcF свыше 500 мсек наблюдались менее чем в 1% случаев. О развитии желудочно-кишечного кровотечения и кровоизлияния в ЦНС сообщалось в 3% и 1% случаев соответственно.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к нилотинибу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с удлиненным интервалом QTcF (интервал QT, корректированный по Fridericia) на ЭКГ (в т.ч. у пациентов с гипокалиемией или гипомагниемией, с врожденным удлинением интервала QTcF, получающих лечение антиаритмическими препаратами или другими препаратами, удлиняющими интервал QTcF, при применении антрациклинов в высокой суммарной дозе), при печеночной недостаточности.

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования.

Поскольку почки не играют существенной роли в выведении нилотиниба и его метаболитов, не ожидается снижения общего клиренса при применении нилотиниба у пациентов с почечной недостаточностью.

Не имеется данных о применении нилотиниба у пациентов с содержанием сывороточного креатинина в 1.5 раза выше ВГН, с активностью АЛТ и/или АСТ, превышающей, более чем в 2.5 раза (или более чем в 5 раз, если это было связано с заболеванием) ВГН и/или с показателем общего билирубина более чем в 1.5 раза превышающего ВГН, тяжелыми заболеваниями сердца (в т.ч. полная блокада левой ножки пучка Гиса, нестабильная стенокардия, неконтролируемая хроническая сердечная недостаточность или недавно перенесенный инфаркт миокарда).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нилотиниб метаболизируется главным образом в печени, а также является субстратом для системы выведения многих лекарственных средств – Р-гликопротеина. На абсорбцию и последующую элиминацию нилотиниба могут повлиять препараты, действующие на изофермент CYP3A4 и/или Р-гликопротеин.

Биодоступность нилотиниба у здоровых добровольцев увеличивалась в 3 раза при одновременном применении с сильным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом (следует избегать одновременного применения нилотиниба с такими препаратами, в т.ч. с кетоконазолом, интраконазолом, вориконазолом, ритонавиром, кларитромицином и телитромицином, а также с грейпфрутовым соком и другими продуктами, являющимися известными ингибиторами изофермента CYP3A4).

Индукторы изофермента CYP3A4 могут усиливать метаболизм нилотиниба и снижать его концентрацию в плазме крови. При одновременном приеме с лекарственными препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. фенитоин, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и зверобой) возможно снижение концентрации нилотиниба.

Нилотиниб, являясь конкурентным ингибитором изоферментов CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6 in vitro, потенциально может повышать концентрацию лекарственных средств, элиминирующихся при участии этих ферментов. Кроме того, при однократном применении нилотиниба с мидазоламом у здоровых добровольцев отмечалось повышение концентрации мидазолама на 30%.

Следует соблюдать осторожность при применении нилотиниба вместе с лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT (например, с амиодароном, дизопирамидом, галофантрином, кларитромицином, галоперидолом или метадоном).

При одновременном приеме с пищей отмечается увеличение абсорбции нилотиниба, приводящее к повышению его концентрации в плазме крови.

При необходимости, возможно применение нилотиниба вместе со стимуляторами гемопоэза, такими как эритропоэтины, ГКСФ, а также с гидроксикарбамидом и анагрелидом.

NIMODIPINE (НИМОДИПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный блокатор кальциевых каналов II класса, производное дигидропиридина. Избирательно взаимодействует с кальциевыми каналами типа L и блокирует трансмембранное поступление ионов кальция. Оказывает сосудорасширяющее действие преимущественно на сосуды головного мозга. Предотвращает или устраняет спазм сосудов, вызываемый различными сосудосуживающими биологически активными веществами. Вызывает более выраженное увеличение перфузии в участках головного мозга с недостаточным кровоснабжением (по сравнению с участками с нормальным кровоснабжением). Улучшает церебральное кровообращение при субарахноидальном кровоизлиянии.

Стабилизирует функциональное состояние мозговых нейронов. Улучшает память и способность к концентрации внимания.

Не оказывает существенного влияния на системное АД, практически не влияет на проводимость в AV- и синоатриальном узлах и на сократимость миокарда. Рефлекторно увеличивает ЧСС в ответ на расширение сосудов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме достигается в течение 1 ч. Подвергается интенсивному метаболизму при "первом прохождении" через печень. Биодоступность низкая. Связывание с белками плазмы составляет 95%. $T_{1/2}$ в начальной фазе – 1-2 ч, в терминальной фазе – 8-9 ч. Выводится почками (менее 1% в неизмененном виде) и через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Цереброваскулярная недостаточность (в т.ч. острая ишемия мозга, снижение памяти и способности к концентрации внимания, лабильность настроения). Лечение остаточных явлений нарушения мозгового кровообращения и состояний после операции по поводу субарахноидального кровоизлияния.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь разовая доза – 30-60 мг, частота приема и длительность применения зависят от показаний.

При в/в, внутрисердечном введении дозу устанавливают индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, брадикардия, приливы, возникновение или усугубление имеющейся сердечной недостаточности, экстрасистолия, стенокардия (вплоть до развития инфаркта миокарда, особенно у больных с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий), аритмии (в т.ч. кратковременное трепетание желудочков, аритмия типа "пируэт"); редко – чрезмерное снижение АД, тахикардия, транзиторное нарушение зрения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, дискомфорт в ЖКТ, диспептические симптомы, транзиторное повышение активности трансаминаз, ГГТ и ЩФ в плазме крови, гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность), запор, сухость во рту, повышение аппетита.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, астения, экстрапирамидные нарушения, симптомы возбуждения ЦНС (бессонница, повышенная психомоторная активность, возбуждение, агрессивность), депрессия, утомляемость, сонливость.

Со стороны дыхательной системы: затрудненение дыхания, кашель, отек легких, стридорозное дыхание.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь.

Прочие: болезненность и отечность суставов, усиление потоотделения, снижение функции почек (повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия), галакторея, повышение массы тела, отечность стоп и голеней.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая артериальная гипертензия, беременность, лактация, повышенная чувствительность к нимодипину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан в применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при выраженной брадикардии, хронической сердечной недостаточности, легкой или умеренной артериальной гипотензии, инфаркте миокарда с левожелудочковой недостаточностью, внутричерепной гипертензией, при генерализованном отеке тканей головного мозга.

При нарушениях функции почек и пациентам пожилого возраста требуется коррекция режима дозирования.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, принимающим нимодипин, следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антигипертензивными средствами возможно усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами возможна выраженная артериальная гипотензия и повышение риска развития сердечной недостаточности.

При одновременном применении с аминогликозидами, цефалоспоринами, фуросемидом возможно нарушение функции почек.

При одновременном применении с вальпроатом натрия повышается концентрация нимодипина в плазме крови; с фенобарбиталом, фенитоином, карбамазепином значительно снижается биодоступность нимодипина.

При одновременном применении с циметидином возможно небольшое повышение концентрации нимодипина в плазме крови и усиление его антигипертензивного действия.

NITRAZEPAM (НИТРАЗЕПАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Снотворное средство из группы бензодиазепинов. Оказывает выраженное снотворное действие, а также анксиолитическое, седативное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие. Механизм действия связывают с усилением тормозного влияния GABA в ЦНС за счет повышения чувствительности GABA-рецепторов к медиатору в результате стимуляции бензодиазепиновых рецепторов. Увеличивает глубину и продолжительность сна. Сон обычно наступает через 20-40 мин после приема и длится 6-8 ч. Умеренно угнетает фазу "быстрого" сна.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы – более 80%. V_d – 1.9 л/кг. $T_{1/2}$ составляет в среднем 26 ч. Выводится преимущественно в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения сна различного генеза, сомнамбулизм, премедикация перед хирургическими операциями, энцефалопатии, сопровождающиеся эпилептическими (миоклоническими) припадками.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Суточная доза для взрослых варьирует от 2.5 мг до 25 мг; кратность применения устанавливают индивидуально. Суточная доза для детей составляет 0.6-1 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: чувство усталости, нарушение концентрации внимания, замедление психомоторных реакций, мышечная слабость; редко – головные боли, атаксия, спутанность сознания, амнезия, депрессия, нарушения зрения; у предрасположенных пациентов возможны усугубление суицидальных мыслей, галлюцинации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – артериальная гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: редко – сухость во рту, тошнота, диарея.

Со стороны дыхательной системы: у пациентов с обструктивными заболеваниями легких возможно угнетение дыхания.

Со стороны репродуктивной системы: изменение либидо.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острая дыхательная недостаточность, лекарственная или алкогольная зависимость, миастения, височная эпилепсия, закрытоугольная глаукома, острые интоксикации лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, или алкоголем, повышенная чувствительность к бензодиазепинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения нитразепама при беременности и в период лактации не проводилось. Применение не рекомендуется, особенно в I и III триместрах беременности.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует применять с осторожностью при тяжелой дыхательной недостаточности, обструктивных заболеваниях легких, атаксии, апноэ во время сна, выраженных нарушениях функции печени.

При длительном применении возможно развитие лекарственной зависимости.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом, этанолосодержащими препаратами происходит усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении с противосудорожными средствами возможно взаимное усиление токсических эффектов.

При одновременном применении с нитразепамом потенцируется действие антигипертензивных средств.

При одновременном применении с эстрогенсодержащими пероральными контрацептивами повышается концентрация нитразепама в плазме крови.

При одновременном применении пробенецид может нарушать глюкуронидное связывание нитразепама, что приводит к повышению его концентрации в плазме, и за счет усиления терапевтического действия возможно развитие чрезмерного седативного эффекта.

При одновременном применении с рифампицином повышается выведение нитразепама из организма.

При одновременном применении с циметидином повышается концентрация нитразепама в плазме крови, что может сопровождаться усилением седативного действия. Возможно замедление печеночного метаболизма нитразепама. Это может привести к удлинению $T_{1/2}$ нитразепама, а при длительном применении – увеличению его концентрации в плазме крови.

NITROXOLINE (НИТРОКСОЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство, производное 8-оксихинолина. Механизм действия связан с селективным ингибированием синтеза бактериальной ДНК.

Нитроксолин активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. Staphylococcus aureus), Streptococcus spp. (в т.ч. бета-гемолитические стрептококки, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis), Corynebacterium diphtheriae, Bacillus subtilis; грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp., Enterobacter spp.

Нитроксолин активен также в отношении Mycobacterium tuberculosis, Trichomonas vaginalis, некоторых видов грибов (Candida spp., дерматофиты, плесени, некоторые возбудители глубоких микозов).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь в высокой степени абсорбируется из ЖКТ.

Выводится почками в неизмененном виде. В моче определяются высокие концентрации нитроксолина.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания преимущественно мочеполовых путей (в т.ч. пиелонефрит, цистит, уретрит, эпидидимит, инфицированная аденома или карцинома предстательной железы), вызванные чувствительными к нитроксолину микроорганизмами. Профилактика инфекционных осложнений при диагностических и лечебных манипуляциях (катетеризация, цистоскопия) в послеоперационном периоде при хирургических вмешательствах на почках и мочеполовых путях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для взрослых доза составляет 600-800 мг/сут. Кратность приема – 3-4 раза/сут с интервалом 6-8 ч. Курс лечения – 10-14 дней.

Максимальная суточная доза составляет 1-1.2 г.

Для детей доза составляет 10-30 мг/кг/сут в 3-4 приема.

При хронических рецидивирующих процессах курс лечения составляет несколько месяцев.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, потеря аппетита; в единичных случаях – нарушения функции печени.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: в единичных случаях – атаксия, головная боль, парестезии, полиневропатия; при длительном применении описан случай развития неврита глазного нерва.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в единичных случаях – тахикардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции почек, сопровождающиеся олиго- или анурией, тяжелые заболевания печени, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, катаракта, неврит, беременность, лактация, повышенная чувствительность к препаратам хинолинового ряда.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Нитроксолин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

На фоне применения нитроксолина моча окрашивается в шафранно-желтый цвет.

NORETHISTERONE (НОРЭТИСТЕРОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гестаген. Вызывает трансформацию слизистой оболочки матки из фазы пролиферации в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, благоприятное для развития оплодотворенной яйцеклетки. Обладает слабо выраженными эстрогенными и андрогенными свойствами. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки, стимулирует развитие концевых элементов молочной железы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. C_{max} активного вещества в плазме отмечается через 1-2 ч. $T_{1/2}$ составляет 2.8-10 ч. 50-70% выводится почками, 20-40% – через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Предменструальный синдром. Дисфункциональные маточные кровотечения, дисменорея, альгоменорея, аменорея, эндометриоз, миома, рак эндометрия, мастодиния, мастопатия. Бесплодие, невынашивание беременности. Контрацепция. Климактерический период. Диагностический прогестероновый тест.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. В зависимости от показаний и схемы лечения суточная доза варьирует от 350 мкг до 30 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны эндокринной системы: маточное кровотечение, увеличение массы тела, нагрубание молочных желез.

Со стороны обмена веществ: периферические отеки.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: парестезии, повышенная утомляемость.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Дерматологические реакции: хлоазма, меланодермия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Холестатическая желтуха при беременности в анамнезе, цирроз печени, доброкачественная гипербилирубинемия, выраженные нарушения функции печени, новообразования половых органов и молочных желез, склонность к тромбообразованию.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности возможно применение строго по показаниям.

Норэтистерон угнетает лактацию, поэтому при необходимости применения в этот период следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют одновременно с гипогликемическими средствами, пероральными антикоагулянтами, ГКС.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с барбитуратами, гидантоинами, рифампицином отмечается уменьшение действия норэтистерона.

NORGESTREL (НОРГЕСТРЕЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гестаген, контрацептивное средство. Оказывает влияние на гонадотропную функцию гипофиза, что приводит к незначительному снижению пика ФСГ и ЛГ. Вызывает изменения в эндометрии, которые приводят к нарушению процесса имплантации яйцеклетки. Способствует увеличению вязкости цервикальной слизи, что препятствует продвижению сперматозоидов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Метаболизируется в печени с образовании сульфатных и глюкуронидных конъюгатов, которые выводятся с мочой и в меньшей степени с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Гормональная контрацепция. Заместительная гормонотерапия (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Применяется в составе комбинированных препаратов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны половой системы: ациклические межменструальные кровянистые выделения, укорочение менструального цикла (менее 25 дней) или олигоменорея (более 45 дней), нагрубание молочных желез, снижение либидо.

Со стороны эндокринной системы: снижение толерантности к глюкозе, увеличение массы тела, задержка жидкости в организме.

Дерматологические реакции: пигментация, акне.

Прочие: артериальная гипертензия, тошнота, головные боли.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нерегулярный менструальный цикл, ациклические маточные кровотечения неясного генеза, злокачественные новообразования молочных желез и репродуктивной системы, обильные менструации, тяжелая форма сахарного диабета, артериальная гипертензия, эпилепсия, внематочная беременность в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность, наступившую на фоне приема норгестрела, рекомендуется прервать. Возможно применение норгестрела в период лактации, но не ранее чем через 6-8 месяцев после родов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При появлении ациклических кровянистых выделений или олигоменореи необходимо тщательное обследование женщины для исключения беременности (в т.ч. и внематочной) и органической патологии.

NYSTATIN (НИСТАТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковое средство, антибиотик группы полиенов. Связываясь со стеролами в клеточной мембране грибов, нарушает ее проницаемость, что приводит к выходу основных компонентов клетки. Активен в отношении Candida albicans.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь плохо абсорбируется из ЖКТ. Выводится практически полностью с калом в неизмененном виде. Не кумулирует.

При наружном и местном применении не всасывается через кожные покровы или слизистые оболочки.

ПОКАЗАНИЯ

Кандидоз кожи, слизистых оболочек, полости рта и глотки, влагалища и внутренних органов (ЖКТ, легких, почек). Профилактика грибковых осложнений противомикробной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – по 500 000-1 000 000 ЕД 3-4 раза/сут, детям – по 100 000 4 раза/сут. Продолжительность лечения в среднем составляет 14 дней.

Наружно, интравагинально и ректально применяют 2 раза/сут утром и вечером.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Местные реакции: раздражение.

Возможен риск распространения резистентных форм грибов, что требует отмены нистатина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Печеночная недостаточность, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, повышенная чувствительность к нистатину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Хотя нистатин всасывается в незначительных количествах, неизвестно выделяется ли он с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При развитии местного раздражения или аллергической реакции нистатин следует отменить.

Во время менструации лечение прерывать не следует.

При грибковых заболеваниях влагалища рекомендуется одновременное лечение полового партнера. В период лечения рекомендуется избегать половых контактов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении нистатина с клотримазолом активность последнего снижается.

OFLOXACIN (ОФЛОКСАЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство группы фторхинолонов широкого спектра действия. Бактерицидное действие офлоксацина связано с блокадой фермента ДНК-гиразы в бактериальных клетках.

Высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Proteus spp., Morganella morganii, Klebsiella spp. (в т.ч. Klebsiella pneumoniae), Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp., Yersinia spp., Providencia spp., Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Mycoplasma spp., Legionella pneumophila, Acinetobacter spp., а также Chlamydia spp.

Активен в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов (в т.ч. Staphylococcus spp., Streptococcus spp., особенно бета-гемолитических стрептококков).

К офлоксацину умеренно чувствительны Enterococcus faecalis, Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas spp.

К офлоксацину не чувствительны анаэробные бактерии (кроме Bacteroides ureolyticus).

Устойчив к действию β-лактамаз.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи незначительно влияет на степень абсорбции, но может замедлить ее скорость. C_{max} в плазме крови достигается через 2 ч. Связывание с белками – 25%. Офлоксацин широко распределяется в тканях и жидкостях организма (органы мочевыводящей системы, половые органы, предстательная железа, легкие, ЛОР-органы, желчный пузырь, кости, кожа).

Выводится с мочой в неизмененном виде (около 80% за 24 ч). Концентрации офлоксацина в моче существенно превышали МПК$_{90}$ для большинства микроорганизмов после приема последней дозы (по 300 мг 2 раза/сут в течение 14 дней). Небольшая часть активного вещества (около 4%) выводится с калом. $T_{1/2}$ составляет 6 ч. У пациентов старческого возраста при КК в среднем 50 мл/мин возможно увеличение $T_{1/2}$ до 13.3 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к офлоксацину микроорганизмами, в т.ч.: заболевания нижних отделов дыхательных путей, уха, горла, носа, кожи, мягких тканей, костей, суставов, инфекционно-воспалительные заболевания органов брюшной полости (за исключением бактериального энтерита) и малого таза, инфекции почек и мочевыводящих путей, простатит, гонорея.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Суточная доза составляет 200-800 мг, кратность применения 2 раза/сут. Для пациентов с нарушением функции почек (КК 20-50 мл/мин) первая доза составляет 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 ч. При КК менее 20 мл/мин первая доза – 200 мг, затем по 100 мг каждые 48 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли и спазмы в животе, ухудшение аппетита, сухость во рту, метеоризм, нарушения функции ЖКТ, запор; редко – нарушения функции печени, некроз печени, желтуха, гепатит, перфорация кишечника, псевдомембранозный колит, кровотечения из ЖКТ, нарушения слизистой оболочки полости рта, изжога, повышение активности печеночных ферментов, включая ГГТ и ЛДГ, увеличение уровня билирубина в сыворотке крови.

Со стороны нервной системы: бессонница, головокружение, усталость, сонливость, нервозность; редко – судороги, тревога, когнитивные изменения, депрессия, патологические сновидения, эйфория, галлюцинации, парестезии, синкопе, тремор, спутанность сознания, нистагм, суицидальные мысли или попытки, дезориентация, психотические реакции, паранойя, фобия, ажитация, агрессивность, эмоциональная лабильность, периферическая невропатия, атаксия, нарушения координации, обострение экстрапирамидных нарушений, нарушение речи.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд; редко – ангионевротический отек, крапивница, васкулит, аллергический пневмонит, анафилактический шок, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, узловатая эритема, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, конъюнктивит.

Со стороны половой системы: зуд в области наружных гениталий у женщин, вагинит, выделения из влагалища; редко – жжение, раздражение, боли и сыпь в области гениталий у женщин, дисменорея, меноррагия, метроррагия, вагинальный кандидоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – остановка сердца, отеки, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, пальпитация, вазодилатация, церебральный тромбоз, отек легких, тахикардия.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – дизурия, учащение мочеиспускания, задержка мочи, анурия, полиурия образования камней в почках, почечная недостаточность, нефрит, гематурия, альбуминурия, кандидурия.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгия, миалгия, тендинит, мышечная слабость, обострение миастении.

Со стороны обмена веществ: редко – жажда, уменьшение массы тела, гипер- или гипогликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулин или пероральные гипогликемические средства), ацидоз, увеличение в сыворотке ТГ, холестерола, калия.

Со стороны дыхательной системы: редко – кашель, выделения из носа, остановка дыхания, диспноэ, бронхоспазм, стридор.

Со стороны органов чувств: редко – ухудшение слуха, тиннит, диплопия, нистагм, нарушение четкости зрительного восприятия, нарушения вкуса, обоняния, фотофобия.

Дерматологические реакции: редко – фотосенсибилизация, гиперпигментация, везикуло-буллезные высыпания.

Со стороны системы кроветворения: редко – анемия, кровотечения, панцитопения, агранулоцитоз, лейкопения, обратимое угнетение костно-мозгового кроветворения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, петехии, экхимозы, увеличение протромбинового времени.

Прочие: боли в грудной клетке, фарингит, повышение температуры тела, боли в теле; редко – астения, озноб, общее недомогание, носовое кровотечение, повышенное потоотделение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к офлоксацину или другим производным хинолона.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено отрицательного влияния на фертильность у крыс.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции почек и печени.

В период лечения требуется проводить контроль уровня глюкозы в крови. При длительной терапии необходимо периодически контролировать функции почек, печени, картину периферической крови.

При применении офлоксацина следует обеспечить достаточную гидратацию организма, пациент не должен подвергаться ультрафиолетовому облучению.

В *экспериментальных исследованиях* мутагенный потенциал не выявлен. Длительные исследования по определению канцерогенности офлоксацина не проводились.

В исследованиях на молодых животных нескольких видов офлоксацин вызывал артропатию и остеохондроз.

Безопасность и эффективность у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять у пациентов, деятельность которых связана с необходимостью высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антацидами, содержащими кальций, магний или алюминий, с сукральфатом, с препаратами, содержащими двух- и трехвалентные катионы, такими как железо, или с мультивитаминами, содержащими цинк, возможно нарушение абсорбции хинолонов, приводящее к уменьшению их концентрации в организме. Эти препараты не следует применять в течение 2 ч до или в течение 2 ч после приема офлоксацина.

При одновременном применении офлоксацина и НПВС повышается риск развития стимулирующего действия на ЦНС и судорог.

При одновременном применении с теофиллином возможно повышение его концентрации в плазме крови (в т.ч. в равновесном состоянии), увеличение периода полувыведения. Это повышает риск развития побочных реакций, связанных с действием теофиллина.

При одновременном применении офлоксацина с бета-лактамными антибиотиками, аминогликозидами и метронидазолом отмечено аддитивное взаимодействие.

OMALIZUMAB (ОМАЛИЗУМАБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный иммунодепрессант. Представляет собой гуманизированное моноклональное IgG_1 каппа антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающими иммуноглобулин Е (IgE).

Под влиянием аллергена запускается каскад аллергических реакций, который начинается со связывания IgE с высокоаффинными FcεRI-рецепторами, расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Это сопровождается дегрануляцией вышеуказанных клеток и высвобождением гистамина, лейкотриенов, цитокинов и других медиаторов. Данные медиаторы играют непосредственную роль в патофизиологии атопической бронхиальной астмы, в т.ч. в развитии отека дыхательных путей, сокращении гладкой мускулатуры бронхов и нарушении клеточной активности вследствие воспалительного процесса. Они также участвуют в формировании таких симптомов аллергических заболеваний, как бронхоспазм, образование слизи, свистящее дыхание, одышка, ощущение скованности (стеснения) в грудной клетке, заложенность носа, чиханье, зуд, выделения из носа и зуд в носу, зуд в глазах и слезотечение.

Омализумаб, связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором, таким образом происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций. У пациентов с атопической бронхиальной астмой под влиянием омализумаба отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов. In vitro в базофилах, выделенных у пациентов, получавших омализумаб, наблюдалось выраженное снижение (приблизительно на 90%) выброса гистамина после стимуляции аллергеном по сравнению с данными, полученными до лечения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика омализумаба изучалась у пациентов с атопической бронхиальной астмой.

После п/к введения абсолютная биодоступность омализумаба составляет в среднем 62%. После однократного п/к введения взрослым и подросткам с бронхиальной астмой всасывание омализумаба происходит медленно, C_{max} достигается в среднем через 7-8 дней.

При применении в дозах более 0.5 мг/кг фармакокинетика омализумаба имеет линейный характер. После многократного введения омализумаба в течение периода от 0 до 14 сут в равновесном состоянии AUC была в 6 раз выше, чем после введения однократной дозы.

In vitro омализумаб с IgE образует комплекс определенного размера. In vitro или in vivo не наблюдалось образования преципитирующих комплексов и комплексов, молекулярная масса которых превышала 1 млн. дальтон.

После п/к введения кажущийся V_d составлял 78±32 мл/кг.

В экспериментальных исследованиях не выявлено специфического накопления омализумаба в каких-либо органах и тканях.

Клиренс омализумаба включает как собственно клиренс IgG, так и клиренс путем специфического связывания и образования комплексов с лигандом-мишенью – свободным IgE сыворотки крови.

Печеночная элиминация IgG включает деградацию в ретикулоэндотелиальной системе печени и эндотелиальных клетках печени. Интактный IgG также выводится с желчью. У пациентов с бронхиальной астмой $T_{1/2}$ омализумаба из сыворотки составлял в среднем 26 дней, кажущийся клиренс в среднем составлял 2.4±1.1 мл/кг/сут.

Кроме того, при увеличении массы тела вдвое отмечалось приблизительно двукратное увеличение кажущегося клиренса.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение персистирующей атопической бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируется применением ГКС, у пациентов в возрасте 12 лет и старше.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к. Дозу и частоту введения определяют на основании исходной концентрации IgE (МЕ/мл), измеренной до начала лечения, а также массы тела пациента (кг). В зависимости от этих показателей рекомендуемая доза препарата составляет от 150 до 375 мг 1 раз в 2 или 4 недели. Дозу следует корректировать при значительных изменениях массы тела.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; иногда – головокружение, сонливость, парестезии, синкопальные состояния.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда – постуральная гипотензия, приливы.

Со стороны дыхательной системы: иногда – фарингит, кашель, аллергический бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: иногда – тошнота, диарея, диспептические симптомы.

Дерматологические реакции: иногда – крапивница, сыпь, зуд, фотосенсибилизация.

Аллергические реакции: редко – анафилактические реакции и другие аллергические состояния.

Местные реакции: часто – боль, эритема, зуд, отечность в месте инъекции.

Прочие: иногда – увеличение массы тела, чувство усталости, отечность рук, гриппоподобное состояние; редко – гельминтные инфекции. В клинических исследованиях частота развития злокачественных новообразований в группе пациентов, получавших омализумаб, была несколько выше, по сравнению с контрольной группой; в отдельных случаях – снижение количества тромбоцитов ниже нормального уровня, что не сопровождалось кровотечением или уменьшением количества гемоглобина.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к омализумабу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Специальных исследований по применению омализумаба у беременных женщин не проводилось. В *экспериментальных исследованиях* не было выявлено прямого или непрямого отрицательного влияния на течение беременности, развитие эмбриона и плода, течение родов и развитие новорожденных. Известно, что молекулы IgG проникают через плацентарный барьер.

Неизвестно, выделяется ли омализумаб с грудным молоком у человека. Следует учитывать, что человеческий IgG выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, с аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, связанными с накоплением иммунных комплексов.

Перед введением омализумаба необходимо заранее приготовить соответствующее реанимационное оборудование и лекарственные средства, необходимые для купирования реакций гиперчувствительности. Следует проинформировать пациентов о возможности развития анафилактических реакций и обеспечить соответствующее медицинское наблюдение за больными.

Не следует применять для лечения острых приступов бронхиальной астмы, острого бронхоспазма или астматического статуса.

В редких случаях наблюдается образование антител к омализумабу.

У пациентов с другими аллергическими заболеваниями, кроме бронхиальной астмы, безопасность и эффективность препарата не установлены.

Не изучалось применение омализумаба у пациентов с синдромом повышенного содержания IgE, с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом, для профилактики анафилактических реакций, при атопическом дерматите, аллергическом рините или при пищевой аллергии.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения омализумаба возникает головокружение или другие нарушения со стороны ЦНС, в период лечения следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с механизмами.

ONDANSETRON (ОНДАНСЕТРОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противорвотное средство. Эффективно предупреждает и устраняет тошноту и рвоту, возникающие на фоне противоопухолевой химиотерапии или лучевой терапии, а также в послеоперационном периоде. Механизм действия обусловлен способностью ондансетрона селективно блокировать серотониновые 5-HT_3-рецепторы. Полагают, что в возникновении тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой терапии важную роль играет стимуляция афферентных волокон блуждающего нерва серотонином, выделяющимся из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки ЖКТ. Блокируя 5-HT_3-рецепторы, ондансетрон предупреждает возникновение рвотного рефлекса. Кроме того, ондансетрон угнетает центральные звенья рвотного рефлекса, блокируя 5-HT_3-рецепторы дна IV желудочка (area postrema).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь ондансетрон хорошо всасывается из ЖКТ. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. Связывание с белками высокое (70-76%). Биотрансформируется в печени, главным образом путем гидроксилирования. Средний $T_{1/2}$ у взрослых пациентов около 4 ч. При нарушении функции печени отмечается увеличение $T_{1/2}$.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика тошноты и рвоты при проведении противоопухолевой химио- или лучевой терапии; профилактика и лечение тошноты и рвоты в послеоперационном периоде.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головные боли; редко – транзиторные нарушения зрения и головокружение (при быстром в/в введении), непроизвольные движения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – боли в груди, аритмии, брадикардия, артериальная гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: запоры, диарея, боли в животе, транзиторное повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови.

Аллергические реакции: редко – бронхоспазм, ангионевротический отек, крапивница; в отдельных случаях – анафилактические реакции.

Прочие: ощущение тепла и прилива крови к голове и эпигастральной области.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

I триместр беременности, повышенная чувствительность к ондансетрону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Ондансетрон противопоказан к применению в I триместре беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении у пациентов с умеренными и выраженными нарушениями функции печени не рекомендуют превышать дозу 8 мг/сут.

С осторожностью используют ондансетрон при хирургических вмешательствах на брюшной полости, т.к. его применение может маскировать прогрессирующую кишечную непроходимость.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В связи с тем, что ондансетрон метаболизируется в печени изоферментами системы цитохрома P450, при одновременном применении с лекарственными средствами, являющимися индукторами или ингибиторами этой ферментной системы, возможны изменения клиренса и $T_{1/2}$ ондансетрона.

ORCIPRENALINE (ОРЦИПРЕНАЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Адреномиметик. Стимулирует β_1- и β_2-адренорецепторы. Вызывает выраженный бронхолитический эффект, купирует и предупреждает бронхоспазм. После ингаляции препарата эффект развивается через 10-15 мин, достигает максимума через 1-1.5 ч и продолжается 3-6 ч. Орципреналин улучшает AV-проводимость, вызывает умеренную тахикардию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме орципреналина внутрь абсорбция из ЖКТ составляет 40%, C_{max} достигается в течение 1 ч; при парентеральном введении – в течение 10-15 мин; при ингаляционном – 3-5 мин. Связывание с белками плазмы – 10% (с α_1-гликопротеином). Проникает через плацентарный барьер. Метаболизируется в печени. Выводится почками в форме глюкуронида. $T_{1/2}$ – 4-6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Бронхиальная астма. Бронхоспазм при заболеваниях легких и бронхов, а также при лечении бета-адреноблокаторами. Профилактика бронхоспазма перед бронхоскопией и бронхографией, при операциях на грудной клетке. AV-блокада (в т.ч. приступы при синдроме Морганьи-Адамса-Стокса), брадикардия, остановка сердца, которые могут возникать при применении бета-адреноблокаторов и препаратов наперстянки, а также в случаях, когда пейсмекер не показан или его нет в наличии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для ингаляционного применения разовая доза составляет 750 мкг. Частота ингаляций устанавливается в зависимости от показаний к лечению и возраста пациента.

Внутрь – по 20-40 мг 2-4 раза/сут. При длительном лечении и профилактике приступов при синдроме Морганьи-Адамса-Стокса – по 10-20 мг 6-10 раз/сут.

При неотложных состояниях (в т.ч. при нарушении внутрисердечной проводимости) вводят п/к или в/м по 0.5-1 мг. В случае необходимости – в/в струйно медленно в дозе 0.25-0.5 мг или в/в капельно в дозе 5-10 мг, скорость введения – 10-20 кап./мин до появления отчетливого терапевтического эффекта (дозу и скорость введения определяют с учетом изменений ЧСС).

Для детей и подростков дозу устанавливают в зависимости от возраста и способа введения.

Возраст	В/м или п/к введение	Прием внутрь
до 1 года	0.1-0.2 мг/сут	-
2-3 года	0.15-0.3 мг/сут	20 мг/сут в 4 приема
4-7 лет	0.2-0.4 мг/сут	20-40 мг/сут в 4 приема
8-14 лет	0.5 мг/сут	40-60 мг/сут в 4 приема
15-18 лет	0.5-1 мг/сут	40-80 мг/сут в 4 приема

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышение или снижение АД; редко – чувство давления в груди, стенокардия.

Со стороны ЦНС: беспокойство, нарушение сна, подавленность, тремор, дрожь, судороги; редко – головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны дыхательной системы: парадоксальный бронхоспазм; при длительном ингаляционном применении – деструкция мерцательного эпителия бронхов.

Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипертиреоз, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, выраженная тахикардия, тахиаритмии, аритмия желудочков, глаукома, повышенная чувствительность к орципреналину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применяют орципреналин при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) только в тех случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск развития побочного действия у плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ингаляционно применяют в качестве дополнительной терапии при лечении заболеваний бронхов и легких другими препаратами, которые вводятся путем ингаляций (в т.ч. антибиотики, муколитики, ГКС).

С осторожностью применяют у пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами уменьшается действие орципреналина.

ORNIDAZOLE (ОРНИДАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противопротозойное средство, производное 5-нитроимидазола. Полагают, что механизм действия связан с нарушением структуры ДНК чувствительных микроорганизмов. Активен в отношении Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, а также в отношении некоторых анаэробных бактерий (в т.ч. Bacteroides spp., Clostridium spp., Fusobacterium и анаэробных кокков).

Период полувыведения орнидазола больше, чем у метронидазола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция из ЖКТ высокая. Время достижения C_{max} составляет 1-2 ч.

Связывание с белками плазмы составляет 15% или более. Проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ – около 13 ч.

Выводится в виде метаболитов почками (60-70%) и с калом (20-25%), в неизмененном виде – около 5%.

ПОКАЗАНИЯ

Трихомониаз, амебиаз (кишечные и некишечные формы, включая амебную дизентерию и амебный абсцесс печени), лямблиоз, профилактика послеоперационных осложнений (особенно при операциях на ободочной кишке или в гинекологии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь в зависимости от показаний, схемы лечения и массы тела пациента разовая доза для взрослых варьирует от 500 мг до 2 г; для детей с массой тела до 35 кг суточная доза составляет 20-40 мг/кг. Кратность приема и длительность применения устанавливаются индивидуально.

В виде в/в инфузий у взрослых применяют в начальной дозе 0.5-1 г, далее доза устанавливается индивидуально, в зависимости от показаний и схемы лечения; для детей – 20-30 мг/кг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны – тошнота, изжога, головокружение, сонливость, кожная сыпь.

Со стороны нервной системы: возможны – головная боль, головокружение, нарушение сознания, тремор, ригидность мышц, нарушение координации движений, судороги, сенсорная или смешанная периферическая невропатия, тошнота, рвота, диарея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания ЦНС, острые неврологические заболевания, I триместр беременности, период лактации, повышенная чувствительность к орнидазолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан в I триместре беременности, в период лактации. При беременности применение возможно только по абсолютным показаниям, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не ингибирует алкогольдегидрогеназу, поэтому не является несовместимым с алкоголем.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Потенцирует действие непрямых антикоагулянтов, увеличивает продолжительность действия векурония бромида.

ORNITHINE (ОРНИТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипоаммониемическое средство. Снижает повышенный уровень аммиака в организме, в частности при заболеваниях печени. Действие связано с участием в орнитиновом цикле мочевинообразования Кребса (образование мочевины из аммиака). Способствует выработке инсулина и соматотропного гормона. Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания.

Орнитина аспартат в организме диссоциирует на аминокислоты орнитин и аспартат, которые всасываются в тонкой кишке путем активного транспорта через кишечный эпителий. Выводится с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Острые и хронические заболевания печени, сопровождающиеся гипераммониемией. Печеночная энцефалопатия.

Для динамического изучения функции гипофиза.

В качестве корригирующей добавки к препаратам для парентерального питания у пациентов с белковой недостаточностью.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь – по 3-6 г 3 раза/сут после еды. В/м – 2-6 г/сут; в/в струйно 2-10 г/сут; кратность введения – 1-2 раза/сут. В/в капельно 10-50 г/сут. Длительность инфузии, частота и продолжительность лечения определяются индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: кожные проявления.

В отдельных случаях: тошнота, рвота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции почек (содержание сывороточного креатинина более 3 мг/100 мл).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение возможно только под строгим наблюдением врача.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При возникновении тошноты или рвоты следует оптимизировать скорость введения.

При применении определенной лекарственной формы орнитина следует соблюдать соответствие конкретным показаниям.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Орнитин может вызывать нарушения концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

OSELTAMIVIR (ОСЕЛЬТАМИВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство. Является пролекарством, активный метаболит (осельтамивир карбоксилат) которого селективно подавляет нейраминидазу вируса гриппа типов А и В. Нейраминидаза представляет собой гликопротеин, который катализирует расщепление связи между концевой сиаловой кислотой и сахаром, способствуя тем самым распространению вируса в дыхательных путях (выходу вирионов из инфицированной клетки и проникновению в клетки эпителия дыхательных путей, предотвращая инактивацию вируса эпителиальной слизью). Осельтамивир карбоксилат действует вне клеток и конкурентно подавляет нейраминидазу вируса. Тормозит рост вируса гриппа in vitro и подавляет репликацию вируса и его патогенность in vivo. Уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма.

Не влияет на выработку антител в ответ на введение инактивированной вакцины против гриппа.

Частота резистентности клинических изолятов вируса составляет 2%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь практически полностью всасывается из ЖКТ, абсорбция не зависит от приема пищи. Обладает эффектом "первого прохождения" через печень. Под действием кишечных и печеночных эстераз превращается в активный метаболит. 75% принятой внутрь дозы попадает в системный кровоток в виде активного метаболита, менее 5% – в виде исходного вещества. Плазменные концентрации как пролекарства, так и активного метаболита пропорциональны дозе.

Средний V_d активного метаболита – 23 л. Связывание с белками плазмы – 3%.

Выводится в виде активного метаболита преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. $T_{1/2}$ осельтамивира – 1-3 ч. Осельтамивира карбоксилат далее не метаболизируется и выводится почками, его $T_{1/2}$ – 6-10 ч. Почечный клиренс – 18.8 л/ч. Выводится через кишечник – менее 20%.

У пациентов пожилого возраста (65-78 лет) концентрация активного метаболита в равновесном состоянии на 25-35% выше, чем у более молодых пациентов. У пациентов с почечной недостаточностью скорость выведения осельтамивира карбоксилата обратно пропорциональна величине КК.

ПОКАЗАНИЯ

Грипп типов А и В.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь, независимо от приема пищи.

При лечении прием необходимо начать не позднее 2 сут от момента развития симптомов заболевания в дозе 75 мг 2 раза/сут в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сут не приводит к усилению эффекта.

Для профилактики гриппа типов А и В взрослым – по 75 мг 1-2 раза/сут в течение 6 нед. (во время эпидемии гриппа). *Максимальная суточная доза* для взрослых составляет 150 мг.

У больных с КК менее 30 мл/мин дозу уменьшают до 75 мг 1 раз/сут в течение 5 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота (обычно при приеме в высоких дозах, либо в первые дни лечения); редко – диарея, боли в животе.

Со стороны ЦНС: бессонница, головокружение, головная боль.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, боль в горле, кашель.

Прочие: чувство усталости, слабость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хроническая почечная недостаточность (КК менее 10 мл/мин), печеночная недостаточность, повышенная чувствительность к осельтамивиру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применять при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у детей.

У пациентов с печеночной недостаточностью безопасность и эффективность осельтамивира не установлена.

Не имеется данных о безопасности применения осельтамивира при КК менее 10 мл/мин.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные средства, блокирующие канальцевую секрецию, в 2-3 раза увеличивают концентрацию активного метаболита (вследствие торможения процесса активной канальцевой секреции в почках), что не требует коррекции дозы.

OXACILLIN (ОКСАЦИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы полусинтетических пенициллинов. Оказывает бактерицидное действие, подавляя синтез клеточной стенки бактерий.

Активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Corynebacterium diphtheriae, Bacillus anthracis; грамотрицательных бактерий: Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis; анаэробных спорообразующих палочек, некоторых штаммов Actinomyces spp.

Не активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, риккетсий, вирусов, простейших, грибов.

В связи с кислотоустойчивостью эффективен при приеме внутрь.

Устойчив к действию пенициллиназы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Устойчив в слабокислой среде. Прием пищи снижает всасывание оксациллина. Связывание с белками плазмы крови составляет 93%. C_{max} после в/м введения достигается через 1-2 ч и быстро уменьшается через 4 ч. При парентеральном введении в крови достигаются более высокие концентрации, чем при приеме внутрь. В плевральной жидкости обнаруживается в концентрации, достигающей 10%, синовиальной и асцитической жидкости – 50%, желчи – 5-8% по отношению к его концентрации в сыворотке крови. Не проникает через неповрежденный ГЭБ, при воспалении менингеальных оболочек проникновение усиливается. Проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке. Около 20-30% после приема внутрь и более 40% после в/м введения быстро выводится с мочой. Оксациллин также выводится с желчью. $T_{1/2}$ – 30 мин.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные микроорганизмами, продуцирующими пенициллиназу (главным образом стафилококками), или при подозрении на такого рода инфекцию, до получения результатов лабораторных исследований (в т.ч. синуситы, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, бактериальный эндокардит, бактериальный менингит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. При приеме внутрь разовая доза для взрослых, подростков и детей с массой тела более 40 кг составляет 0.5-1 г каждые 4-6 ч. Детям с массой тела до 40 кг – по 12.5-25 мг/кг каждые 6 ч.

В/м или в/в взрослым, подросткам и детям с массой тела более 40 кг – по 0.25-1 г каждые 4-6 ч или в зависимости от этиологии заболевания – по 1.5-2 г каждые 4 ч. Новорожденным и недоношенным детям – по 6.25 мг/кг каждые 6 ч; детям с массой тела до 40 кг – по 12.5-25 мг/кг каждые 6 ч. *Максимальная суточная доза* для взрослых при приеме внутрь составляет 6 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница; реже – ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактический шок, эозинофилия.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, протеинурия, интерстициальный нефрит.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: кандидоз полости рта, псевдомембранозный колит, вагинальный кандидоз.

При в/в введении: тромбофлебит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к оксациллину и другим пенициллинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно только в случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует с осторожностью применять при аллергических реакциях в анамнезе, бронхиальной астме, хронической почечной недостаточности, энтероколите на фоне применения антибиотиков (в анамнезе).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с тетрациклинами отмечается уменьшение бактерицидного действия оксациллина.

Сочетание ампициллина или бензилпенициллина с оксациллином является рациональным, т.к. последний, угнетая активность пенициллиназы, уменьшает тем самым разрушение ампициллина и бензилпенициллина. Спектр действия при таком сочетании становится более широким.

Антациды и слабительные средства уменьшают абсорбцию оксациллина из ЖКТ.

Не рекомендуется назначать оксациллин одновременно с бактериостатическими антибиотиками (снижение эффективности).

Препараты, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию оксациллина в крови.

Оксациллин повышает токсичность метотрексата (конкуренция за канальцевую секрецию).

При одновременном применении может потребоваться увеличение доз кальция фолината (антидот антагонистов фолиевой кислоты) и более длительное его применение.

Необходимо избегать совместного применения с другими препаратами, оказывающими гепатотоксическое действие.

OXALIPLATIN (ОКСАЛИПЛАТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, производное платины. Оксалиплатин является стереоизомером, в молекуле которого центральный атом платины окружен оксалатом и диаминоциклогексаном, расположенными в транс-позициях. Как и другие производные платины, оксалиплатин взаимодействует с ДНК, образуя внутри- и межспиральные сшивки, что блокирует ее синтез и последующую репликацию. Синтез связей оксалиплатина с ДНК быстрый и составляет максимум 15 мин (у цисплатина этот процесс двухфазный с замедленной 4-8-часовой фазой). Нарушение синтеза ДНК приводит к ингибированию синтеза РНК и клеточного белка. Оксалиплатин эффективен на некоторых линиях резистентных к цисплатину.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Оксалиплатин интенсивно метаболизируется и к концу 2-часового введения в дозе 130 мг/м^2 уже не поддается определению, при этом 15% введенной дозы находится в крови, а остальные 85% быстро распределяются в тканях (или выводятся с мочой). Платина связывается с альбумином плазмы.

Выводится с мочой в течение первых 48 ч.

К пятому дню около 54% всей дозы обнаруживается в моче и менее 3% – в кале.

При почечной недостаточности наблюдалось значительное уменьшение клиренса с 17.55±2.18 л/ч до 9.95±1.91 л/ч и V_d с 330±40.9 до 241±36.1 л. Влияние тяжелой почечной недостаточности на клиренс платины не изучено.

ПОКАЗАНИЯ

Метастазирующий колоректальный рак в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с фторопиримидинами.

Рак яичников.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто – периферические невропатии, характеризующиеся парестезией конечностей; могут сопровождаться судорогами, дизестезией периоральной области или верхних отделов дыхательных путей (что может симулировать клиническую картину обратимого ларингоспазма) и ЖКТ. Появление таких симптомов часто обусловлено воздействием холода. Парестезия, в основном, регрессирует между курсами лечения, однако может принимать постоянный характер и вызывать функциональные нарушения обычно после превышения общей дозы 800 мг/м^2 (6 курсов).

Прочие: в отдельных случаях – повышение температуры, кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Миелосупрессия до начала первого курса терапии при уровне нейтрофилов менее 2 x 10^9/л и/или тромбоцитов менее 100 x 10^9/л, периферическая сенситивная невропатия до начала первого курса терапии, тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к оксалиплатину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Оксалиплатин противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Оксалиплатин может применять только квалифицированный врач, имеющий опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Перед началом лечения и перед очередным введением оксалиплатина необходимо провести исследование периферической крови, кроме того следует регулярно проводить неврологическое обследование, особенно при одновременном применении с препаратами, обладающими потенциальной нейротоксичностью.

Для профилактики и лечения тошноты и рвоты рекомендуется применение противорвотных средств.

В случаях гематологических нарушений (лейкопения менее 2 x 10^9/л и/или тромбоцитопения менее 50 x 10^9/л) очередное введение следует отложить до восстановления нормальной картины крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении оксалиплатина в комбинации с 5-фторурацилом отмечается синергическое цитотоксическое действие in vitro и in vivo, усугубляется выраженность нейтропении и тромбоцитопении.

OXAZEPAM (ОКСАЗЕПАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анксиолитическое средство (транквилизатор) из группы производных бензодиазепина. Оказывает анксиолитическое и седативное действие. Обладает противосудорожной и центральной миорелаксирующей активностью. Механизм действия связан с усилением GABA-ергических процессов в головном мозге. Влияет главным образом на активирующее сетчатое образование мозга, снижая восприятие импульсов из чувствительных рецепторов на лимбическую систему и уменьшая эмоциональную окраску.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь всасывается медленно, полно. Связывание с белками плазмы составляет 97%. C_{max} достигается через 1-4 ч и составляет 450 нг/мл после приема дозы 30 мг. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, в грудное молоко. Метаболизируется в печени с образованием глюкуронидов, не имеющих фармакологической активности. $T_{1/2}$ – 5-15 ч. Выводится почками и с калом. C_{ss} отмечается через 1-3 дня лечения. Накопление при повторном назначении – минимальное (относится к бензодиазепинам с коротким и средним $T_{1/2}$), выведение после прекращения лечения – быстрое.

ПОКАЗАНИЯ

Неврозы, расстройства сна, психовегетативные расстройства. Вегетативные расстройства у женщин, связанные с расстройствами менструального цикла или климактерическим периодом, а также при выраженном предменструальном синдроме. Реактивные депрессии (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и развития терапевтического эффекта. Суточная доза варьирует от 10 до 120 мг. Продолжительность курса лечения определяют индивидуально. Терапию следует заканчивать постепенно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: в начале лечения (особенно у пожилых больных) возможны сонливость, головокружение, утомляемость, нарушение концентрации внимания, атаксия, неустойчивость походки и плохая координация движений, вялость, притупление эмоций, замедление психических и двигательных реакций; редко – головная боль, эйфория, депрессия, тремор, подавленность настроения, оцепенение, нарушение памяти, дистонические экстрапирамидные реакции (неконтролируемые движения, в т.ч. глаз), слабость, мышечная слабость в течение дня, дизартрия (смазанность речи), спутанность сознания; крайне редко – парадоксальные реакции (агрессивные вспышки, психомоторное возбуждение, страх, суицидальная наклонность, мышечный спазм, галлюцинации, острое возбуждение, раздражительность, тревожность, бессонница).

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (озноб, гипертермия, боль в горле, необычная усталость или слабость), анемия, тромбоцитопения.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту или слюнотечение, изжога, тошнота, рвота, анорексия, запор, диарея, нарушения функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, желтуха.

Со стороны мочевыделительной системы: недержание мочи, задержка мочи, нарушение функции почек.

Со стороны половой системы: повышение или снижение либидо, дисменорея.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Влияние на плод: тератогенность, угнетение ЦНС, нарушение дыхания и подавление сосательного рефлекса у новорожденных, матери которых применяли препарат.

Прочие: привыкание, лекарственная зависимость, снижение АД; редко – угнетение дыхательного центра, нарушение зрения (диплопия), булимия, снижение массы тела, тахикардия, антероградная амнезия.

При резком снижении дозы или прекращении приема синдром отмены (раздражительность, головная боль, тревожность, волнение, возбуждение, чувство страха, нервозность, нарушение сна, дисфория, спазм гладких мышц внутренних органов и скелетной мускулатуры, деперсонализация, усиление потоотделения, депрессия, тошнота, рвота, тремор, расстройства восприятия, в т.ч. гиперакузия, парестезия, светобоязнь, тахикардия, судороги, галлюцинации, редко – острый психоз).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кома, шок, острая алкогольная интоксикация с ослаблением жизненных функций, острые интоксикации лекарственными средствами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС (наркотические, снотворные и психотропные средства), миастения, закрытоугольная глаукома (острый приступ или предрасположенность), тяжелая ХОБЛ (прогрессирование степени дыхательной недостаточности), острая дыхательная недостаточность, тяжелая депрессия (могут отмечаться суицидальные наклонности), беременность (особенно I триместр), лактация (грудное вскармливание), детский возраст до 6 лет, повышенная чувствительность к оксазепаму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Оксазепам оказывает токсическое действие на плод и увеличивает риск развития врожденных пороков при применении в I триместре беременности. Прием терапевтических доз в более поздние сроки беременности может вызвать угнетение ЦНС новорожденного. Постоянное применение при беременности может приводить к физической зависимости с развитием синдрома отмены у новорожденного. Дети, особенно в младшем возрасте, очень чувствительны к угнетающему ЦНС действию бензодиазепинов. Применение непосредственно перед родами или во время родов может вызывать у новорожденного угнетение дыхания, снижение мышечного тонуса, гипотонию, гипотермию и синдром вялого сосания новорожденного. Противопоказан в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Любое изменение дозы следует проводить под контролем врача.

С осторожностью применяют при склонности к артериальной гипотензии, при повышенном риске формирования лекарственной зависимости, у пациентов пожилого возраста, при печеночной и/или почечной недостаточности, церебральных и спинальных атаксиях, гиперкинезе, склонности к злоупотреблению психотропными препаратами, органических заболеваниях головного мозга, психозе (возможны парадоксальные реакции), гипопротеинемии, ночном апноэ (установленном или предполагаемом).

Оксазепам не следует применять длительно (в течение нескольких месяцев) в связи с возможностью развития лекарственной зависимости. При продолжительном лечении необходим контроль функции печени и состояния периферической крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения не следует водить транспортные средства и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания; не следует употреблять алкоголь.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с пероральными контрацептивами эффективность оксазепама уменьшается.

При одновременном применении умеренно повышается биодоступность зидовудина и повышается частота развития головной боли.

При одновременном применении с фенитоином возникает риск уменьшения концентрации оксазепама в плазме крови.

При одновременном применении с этанолом усиливается угнетающее влияние на ЦНС.

OXCARBAZEPINE (ОКСКАРБАЗЕПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептическое средство. Фармакологическая активность обусловлена в первую очередь действием метаболита – моногидроксипроизводного (МГП) окскарбазепина. Механизм действия окскарбазепина и его метаболита связан, в основном, с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов, что приводит к стабилизации перевозбужденных мембран нейронов, ингибированию возникновения серийных нейрональных разрядов и снижению синаптического проведения импульсов.

Реализации противосудорожного действия способствует повышение проводимости ионов калия и модуляция кальциевых каналов, активируемых высоким потенциалом мембраны. Не было отмечено значительного взаимодействия с нейромедиаторами мозга или связывания с рецепторами. В экспериментальных исследованиях было показано, что окскарбазепин и его метаболит обладают выраженным противосудорожным действием.

Эффективность окскарбазепина при эпилептических приступах была продемонстрирована как при монотерапии, так и при применении окскарбазепина в составе комбинированной терапии у детей и взрослых.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь окскарбазепин полностью всасывается и в значительной степени метаболизируется с образованием фармакологически активного метаболита – 10-моногидроксипроизводного. После однократного приема окскарбазепина, в зависимости от применяемой лекарственной формы, C_{max} метаболита в плазме крови составляет 24.9-34 мкмоль/л, среднее время ее достижения – около 4.5-6 ч. В фармакокинетических исследованиях показано, что в плазме крови определяется 2% окскарбазепина и 70% МГП; остальная часть приходится на вторичные метаболиты, быстро выводящиеся из плазмы крови.

Связывание метаболита с белками плазмы, в основном с альбумином, составляет около 40%. В терапевтическом диапазоне степень связывания не зависит от концентрации препарата в сыворотке крови. Окскарбазепин и МГП не связываются с α_1-кислым гликопротеином. Кажущийся V_d – 49 л. C_{ss} МГП в плазме крови достигаются на 2-3 сутки при приеме окскарбазепина 2 раза/сут. В равновесном состоянии фармакокинетические параметры МГП линейны и дозозависимы в диапазоне суточных доз 300 мг – 2400 мг.

Окскарбазепин быстро метаболизируется цитозольными ферментами печени до фармакологически активного метаболита МГП, который подвергается дальнейшей глюкуронизации. Незначительные количества МГП (около 4% дозы) окисляются с образованием неактивного метаболита – 10, 11-дигидроксипроизводное (ДГП).

Окскарбазепин выводится в виде метаболитов преимущественно почками (95%), менее 1% выводится в неизмененном виде. Приблизительно 80% выводимых метаболитов составляет МГП, из них 49% составляют глюкурониды и 27% – неизмененный МГП. ДГП выводится в неизмененном виде (около 3%), конъюгаты окскарбазепина составляют 13%. Около 4% дозы выводится с калом.

Окскарбазепин быстро выводится из плазмы крови, кажущийся $T_{1/2}$ составляет 1.3 – 2.3 ч. Кажущийся $T_{1/2}$ МГП составляет в среднем 9.3±1.8 ч.

Существует линейная зависимость почечного клиренса МГП от клиренса креатинина. При КК менее 30 мл/мин после однократного приема 300 мг окскарбазепина $T_{1/2}$ МГП увеличивается до 19 ч, а AUC увеличивается вдвое.

Клиренс МГП, скорретированный по массе тела, у детей снижается с увеличением возраста и массы тела, приближаясь к клиренсу взрослых. Клиренс, скорретированный по массе тела, у детей в возрасте от 1 месяца до 4 лет на 93% выше, чем у взрослых. Вследствие этого, предполагается, что AUC МГП у детей этой возрастной группы будет в 2 раза меньше таковой у взрослых при применении одинаковых доз (при корректировке по массе тела). Клиренс, скорректированный по массе тела, у детей в возрасте от 4 до 12 лет на 43% выше, чем у взрослых. Предполагаемая AUC МГП у детей этой возрастной группы составляет 2/3 от таковой у взрослых при применении одинаковых доз (при корректировке по массе тела). Предполагается, что у детей в возрасте от 13 лет и старше за счет увеличения массы тела клиренс МГП, скорректированный по массе тела, соответствует клиренсу МГП у взрослых.

После приема окскарбазепина в однократной в дозе 300 мг или многократно в дозе 600 мг/сут у здоровых добровольцев в возрасте 60-82 лет C_{max} в плазме крови и значения AUC для МГП были на 30-60% выше по сравнению с теми же показателями у молодых добровольцев (18-32 года), что связано с возрастным уменьшением КК.

В организме беременных женщин происходит ряд физиологических изменений, которые могут приводить к постепенному снижению уровня МГП в плазме крови при беременности.

ПОКАЗАНИЯ

Простые и сложные парциальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше.

Генерализованные тонико-клонические эпилептические приступы у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

Начальная доза – 8-10 мг/кг массы тела/сут. Далее дозу корректируют в зависимости от схемы лечения, возраста пациента, эффективности лечения, функции почек.

Для пациентов с нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) требуется коррекция начальной дозы и режима дозирования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто (≥ 10%): сонливость, головная боль, головокружение, диплопия, тошнота, рвота, чувство усталости.

Со стороны системы кроветворения: иногда – лейкопения; очень редко – подавление костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, апластическая анемия, нейтропения, панцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень редко – реакции гиперчувствительности, сопровождающиеся лихорадкой и сыпью (в т.ч. и полиорганные нарушения). При развитии реакций повышенной чувствительности возможно поражение кровеносной и лимфатической систем (эозинофилия, тромбоцитопения, лимфаденопатия, спленомегалия), мышц и суставов (миалгия, отеки в области суставов, артралгия), нервной системы (энцефалопатия), почек (протеинурия, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность), легких (одышка, отек легких, бронхоспазм, интерстициальное воспаление), отклонение от нормы показателей функции печени, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Со стороны обмена веществ: часто – гипонатриемия; очень редко – клинически значимая гипонатриемия (концентрация натрия <125 ммоль/л – как правило, в течение первых 3 мес терапии препаратом; у некоторых пациентов – более, чем через 1 г после начала лечения), приводящая к развитию таких проявлений и симптомов, как судорожные приступы, спутанность сознания, снижение уровня сознания, энцефалопатия, нарушения зрения (в т.ч. затуманивание зрения), тошнота, рвота, дефицит фолиевой кислоты; очень редко – гипотиреоидизм.

Со стороны ЦНС: очень часто – сонливость, головная боль, головокружение; часто – атаксия, тремор, нистагм, нарушение внимания, амнезия; спутанность сознания, депрессия, апатия, ажитация, эмоциональная лабильность.

Со стороны органов чувств: очень часто – диплопия; часто – нарушения зрения, затуманивание зрения, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко – аритмии, AV-блокада, артериальная гипертензия.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота; часто – диарея, запор, боли в животе; иногда – повышение активности ферментов печени, повышение концентрации ЩФ в крови; очень редко – панкреатит и/или повышение уровня липазы и/или амилазы, гепатит.

Дерматологические реакции: часто – сыпь, алопеция, акне.

Аллергические реакции: иногда – крапивница; очень редко – ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), многоформная эритема.

Прочие: очень часто – чувство усталости; часто – астения; очень редко – системная красная волчанка.

У детей в возрасте до 4 лет: очень часто (11%) – сонливость; часто (≥1%–<10%) – атаксия, раздражительность, рвота, летаргия, чувство усталости, нистагм, тремор, снижение аппетита, повышение концентрации мочевой кислоты в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский возраст до 3 лет; повышенная чувствительность к окскарбазепину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Опыт применения при беременности ограничен. Имеющиеся сообщения свидетельствуют о возможной связи приема окскарбазепина при беременности с развитием врожденных дефектов (например, волчьей пасти).

В *экспериментальных исследованиях* при применении окскарбазепина в токсичных дозах отмечалось увеличение эмбриональной смертности, замедление и нарушение развития и роста плода. Если пациентка планирует забеременеть или забеременела во время применения окскарбазепина, а также при возникновении вопроса о применении окскарбазепина при беременности необходимо тщательно сопоставить ожидаемые преимущества терапии и возможный риск для плода, особенно в I триместре беременности.

При беременности следует применять окскарбазепин в минимальной эффективной дозе.

При достаточной клинической эффективности у женщин детородного возраста окскарбазепин следует применять в качестве монотерапии.

При беременности не следует прерывать эффективное противоэпилептическое лечение, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и на плод.

Известно, что при беременности развивается дефицит фолиевой кислоты. Противоэпилептические средства могут усиливать этот дефицит, представляющий одну из возможных причин нарушений развития плода, поэтому рекомендуется дополнительный прием препаратов фолиевой кислоты.

При применении при беременности необходимо учитывать, что физиологические изменения, происходящие в организме беременной, могут приводить к постепенному снижению концентрации активного метаболита в плазме крови. Для достижения максимального контроля симптомов заболевания необходимо регулярно оценивать клинический эффект окскарбазепина и определять концентрацию метаболита в плазме крови. Определение концентрации МГП в плазме крови также рекомендуется проводить в послеродовом периоде, особенно в случае, если при беременности дозу окскарбазепина повышали.

Имеются сообщения о том, что применение противоэпилептических препаратов при беременности может приводить к повышенной кровоточивости у новорожденных. В качестве меры предосторожности рекомендуется назначение витамина K_1 в последние несколько недель беременности, а также новорожденным, матери которых получали окскарбазепин.

Окскарбазепин и МГП проникают через плацентарный барьер и выделяются с грудным молоком. Отношение концентраций в молоке и плазме составило 0.5 для обоих веществ. Поскольку влияние на новорожденных окскарбазепина и МГП, поступивших с молоком матери, неизвестно, не следует применять окскарбазепин в период грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с известной гиперчувствительностью к карбамазепину, т.к. у этой группы пациентов приблизительно в 25-30% случаев могут развиваться реакции гиперчувствительности на окскарбазепин. У пациентов, не имеющих в анамнезе указаний на гиперчувствительность к карбамазепину, также возможно развитие реакций повышенной чувствительности на окскарбазепин, включая полиорганные нарушения. В случае развития реакций гиперчувствительности немедленного типа окскарбазепин следует немедленно отменить назначить альтернативную терапию.

С осторожностью применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

У пациентов с нарушениями функции почек и имеющих низкую концентрацию натрия в сыворотке крови, или у пациентов, получающих сопутствующее лечение препаратами, способствующими выведению натрия из организма, (диуретики, препараты, влияющие на секрецию АДГ), до начала терапии окскарбазепином следует определять концентрацию натрия в сыворотке крови. В дальнейшем следует контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови через 2 недели после начала терапии и далее ежемесячно на протяжении 3 месяцев или по мере необходимости. С особым вниманием к данным факторам риска следует относиться у пожилых пациентов. При необходимости назначения диуретиков и других препаратов, снижающих концентрацию натрия в сыворотке крови, пациентам, получающим окскарбазепин, следует придерживаться тех же рекомендаций. При появлении клинических симптомов, позволяющих заподозрить гипонатриемию, следует измерить концентрацию натрия в сыворотке крови. Для остальных пациентов измерение концентрации натрия в сыворотке крови может осуществляться во время проведения рутинных анализов крови.

При развитии симптомов выраженного угнетения костномозгового кроветворения необходимо рассмотреть вопрос об отмене окскарбазепина.

У пациентов, получавших противосудорожные средства, редко отмечались эпизоды суицидального поведения и мышления. Механизм повышения риска суицида у данной категории пациентов не установлен. Поэтому на всех стадиях лечения необходимо тщательное наблюдение за пациентами, получающими окскарбазепин.

Необходимо контролировать массу тела у всех пациентов с сердечной недостаточностью для своевременного определения задержки жидкости. При задержке жидкости или при прогрессировании симптомов сердечной недостаточности следует определять концентрацию натрия в сыворотке крови. В случае возникновения гипонатриемии следует ограничить количество потребляемой жидкости. При применении окскарбазепина в очень редких случаях возможно нарушение сердечной проводимости, поэтому в период лечения необходимо тщательное наблюдение за пациентами с предшествующими нарушениями проводимости (AV-блокада, аритмия).

При применении окскарбазепина дерматологические реакции наблюдались как у детей, так и у взрослых, и развивались в среднем через 19 дней после начала лечения. Имеются отдельные сообщения о случаях рецидива кожных реакций при возобновлении приема окскарбазепина. При развитии кожных реакций на фоне применения окскарбазепина следует рассмотреть вопрос о его отмене и назначении другого противоэпилептического средства.

При подозрении на гепатит необходимо рассмотреть вопрос об отмене окскарбазепина.

Как и любые другие противоэпилептические препараты, окскарбазепин следует отменять постепенно из-за риска увеличения частоты судорожных припадков.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, у которых на фоне применения окскарбазепина возникает головокружение, сонливость или другие нарушения со стороны ЦНС, не следует управлять автотранспортом или работать с механизмами в период лечения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Окскарбазепин и его фармакологически активный метаболит МГП являются ингибиторами цитохрома CYP2C19. Поэтому при применении окскарбазепина в высоких дозах возможно лекарственное взаимодействие с препаратами, метаболизирующимися CYP2C19 (фенобарбиталом, фенитоином). Для некоторых пациентов может потребоваться снижение дозы препаратов – субстратов CYP2C19. Было показано, что окскарбазепин и МГП слабо или совсем не взаимодействуют со следующими микросомальными изоферментами: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D9, CYP2E1, CYP4A4 и CYP4C11.

Являясь индукторами CYP3A4 и CYP3A5, окскарбазепин и МГП снижают плазменные концентрации препаратов, метаболизирующихся данными изоферментами: дигидропиридиновые антагонисты кальция, пероральные контрацептивы и противоэпилептические препараты (например, карбамазепин). При одновременном применении с окскарбазепином также возможно снижение концентрации в плазме и других лекарственных препаратов, являющихся субстратами ферментов CYP3A4 и CYP3A5 (например, препараты группы иммунодепрессантов – циклоспорин).

Поскольку in vitro МГП является слабым индуктором UDP-глюкуронил трансферазы и, следовательно, маловероятно, что in vivo он способен влиять на метаболизм препаратов, выводящихся в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой (например, вальпроевой кислоты и ламотриджина). Но, принимая во внимание даже слабую индуцирующую способность окскарбазепина и МГП, может потребоваться увеличение доз одновременно применяемых препаратов, метаболизирующихся с участием CYP3A4 или UDP-глюкуронилтрансферазой. В случае отмены окскарбазепина может потребоваться снижение дозы этих препаратов.

In vitro исследования подтвердили слабую индуцирующую способность окскарбазепина и МГП в отношении изоферментов подсистем ферментов CYP2B и CYP3A4. Индуцирующее влияние окскарбазепина и МГП на другие изоферменты CYP неизвестно.

Концентрация фенитоина в плазме крови увеличивается до 40% при одновременном применении окскарбазепина в дозе 1200 мг/сут и выше. Поэтому при применении окскарбазепина в таких дозах может потребоваться уменьшение дозы фенитоина.

Увеличение сывороточной концентрации фенобарбитала при одновременном применении с окскарбазепином незначительно (15%).

Одновременное назначение сильных индукторов изоферментов цитохрома P450 (т.е. карбамазепина, фенитоина и фенобарбитала) уменьшает концентрации МГП в плазме крови (на 29-40%).

Доказано взаимодействие окскарбазепина с этинилэстрадиолом и левоноргестрелом. Средние значения AUC для них уменьшались на 48-52% и 35-52% соответственно. Исследований взаимодействия окскарбазепина с другими пероральными или имплантируемыми контрацептивами не проводилось. Таким образом, одновременное применение окскарбазепина и гормональных контрацептивов может приводить к снижению эффективности последних.

Одновременное применение окскарбазепина и фелодипина может приводить к уменьшению значения AUC фелодипина на 28%, хотя концентрации в плазме крови остаются в пределах терапевтического диапазона.

С другой стороны при одновременном применении с верапамилом возможно снижение концентрации МГП в сыворотке крови на 20%. Такое снижение не имеет клинического значения.

Циметидин, эритромицин, декстропропоксифен не влияют на фармакокинетические параметры МГП; вилоксазин незначительно влияет на концентрацию МГП в плазме (концентрация МГП повышается на 10% после повторного совместного применения). Не отмечено какого-либо взаимодействия с варфарином при приеме как однократных, так и многократных доз окскарбазепина.

Окскарбазепин может усиливать седативный эффект этанола.

OXYBUTYNIN (ОКСИБУТИНИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

М-холиноблокатор из группы третичных аминов. Наряду с умеренной м-холиноблокирующей активностью обладает способностью непосредственно влиять на гладкую мускулатуру внутренних органов (миотропное спазмолитическое действие). Устраняет спазмы и понижает тонус гладких мышц внутренних органов: ЖКТ, желчевыводящих путей, матки, мочевыводящих путей, в т.ч. мочевого пузыря. При нейрогенном мочевом пузыре оксибутинин расслабляет детрузор мочевого пузыря, уменьшает спонтанные сокращения детрузора, увеличивает вместимость мочевого пузыря, уменьшает частоту позывов к мочеиспусканию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь C_{max} достигается через 45 мин, величина концентрации пропорциональна применяемой дозе. $T_{1/2}$ составляет 2 ч. У лиц пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

Недержание мочи, обусловленное нестабильностью функции мочевого пузыря нейрогенного характера (гиперрефлексия детрузора, например, при рассеянном склерозе или spina bifida) либо идиопатической природы; ночной энурез у детей старше 5 лет (в виде монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Взрослым – по 5 мг 2-3 раза/сут. У пожилых пациентов в начале лечения применяют по 2.5-3 мг 2 раза/сут, затем при необходимости постепенно повышают дозу до 5 мг 2 раза/сут.

Детям старше 5 лет – начальная доза 2.5-3 мг 2 раза/сут, при необходимости постепенно повышают дозу до 5 мг 2-3 раза/сут. При ночном энурезе последнюю дозу следует принимать непосредственно перед сном.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: возможны сухость во рту, тошнота, запор, дискомфорт в абдоминальной области, диарея.

Со стороны ЦНС: возможны головная боль, сонливость, головокружение, снижение остроты зрения.

Дерматологические реакции: возможны сухость кожных покровов.

Прочие: возможны приливы (чаще у детей), затрудненное мочеиспускание, задержка мочи, аритмии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушение оттока мочи из мочевого пузыря, когда возможна преципитация задержанной мочи; кишечная непроходимость; атония кишечника; тяжелый язвенный колит; расширение ободочной кишки; миастения; глаукома; лактация (грудное вскармливание); детский возраст до 5 лет; повышенная чувствительность к оксибутинину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности оксибутинин применяют только по строгим показаниям, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Оксибутинин противопоказан к применению период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов пожилого возраста, при НЦД, нарушениях функции печени или почек, тиреотоксикозе, аритмии, ИБС, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, начальных проявлениях доброкачественной гиперплазии предстательной железы, НЯК, у пациентов с илеостомой, колостомой, а также грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, сопровождающейся рефлюкс-эзофагитом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применяют у пациентов, деятельность которых требует повышенной концентрации внимания, высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими антихолинергическое действие, возможно его усиление.

При одновременном применении итраконазол повышает концентрацию оксибутинина в плазме крови.

OXYTETRACYCLINE (ОКСИТЕТРАЦИКЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы тетрациклинов. Действует бактериостатически. По спектру противомикробного действия сходен с тетрациклином, однако менее активен, чем последний, в отношении ряда микроорганизмов.

Окситетрациклин проявляет активность в отношении грамположительных аэробных бактерий – Staphylococcus spp., Streptococcus spp.; грамотрицательных бактерий – Neisseria gonorrhoeae, Bordetella pertussis, Enterobacter spp., Escherichia coli, Klebsiella spp., Salmonella spp., Shigella spp.; анаэробных бактерий – Clostridium spp.; в отношении Rickettsia spp., Chlamydia spp., Mycoplasma spp., Spirochaetaceae.

К окситетрациклину устойчивы Pseudomonas aeruginosa, Proteus spp., Serratia spp., большинство штаммов Bacteroides fragilis, Enterococcus spp., Mycobacterium tuberculosis, большинство грибов, мелкие вирусы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция из ЖКТ составляет около 58%. Всасывание уменьшается после приема пищи. C_{max} достигается через 2-4 ч. Связывание с белками плазмы составляет 35%. Быстро распределяется в большинстве жидкостей организма, включая желчь, секрет околоносовых пазух, плевральный выпот, синовиальную, асцитическую жидкости и жидкость десневых борозд (в 3-7 раз выше концентрации в плазме крови). Накапливается в костях, печени, селезенке, опухолях, зубах. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. V_d – 0.9-1.9 л/кг. Незначительно метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ – 6-10 ч, при анурии – 47-66 ч. Выводится почками, в меньших количествах – с желчью в кишечник, где происходит частичное обратное всасывание, что способствует длительной циркуляции активного вещества в организме (кишечно-печеночная циркуляция).

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к окситетрациклину микроорганизмами, в т.ч. пневмония, бронхит, эмпиема плевры, ангина, холецистит, пиелонефрит, кишечные инфекции, эндокардит, эндометрит, простатит, сифилис, гонорея, бруцеллез, риккетсиозы, гнойные инфекции мягких тканей, остеомиелит; трахома, конъюнктивит, блефарит; угри.

Профилактика послеоперационных инфекций.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют внутрь, в/м, наружно, местно.

Дозу и схему лечения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и используемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, абдоминальные боли, диарея, глоссит, стоматит, проктит; при длительном применении – повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, эозинофилия, отек Квинке, фотосенсибилизация.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, гемолитическая анемия.

Со стороны ЦНС: повышение внутричерепного давления (рвота, головная боль, диплопия, отек соска зрительного нерва).

Прочие: при длительном применении возможно повышение содержания мочевины, кандидоз, дефицит витаминов группы B, дефицит витамина K (гипопротромбинемия, склонность к кровотечениям), окрашивание эмали зубов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к антибиотикам тетрациклинового ряда, II и III триместры беременности, детский возраст до 8 лет, микозы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Окситетрациклин противопоказан к применению во II и III триместрах беременности. Применение во второй половине беременности может вызвать замедление роста костей, пигментацию зубов, гипоплазию эмали у плода. Проявления фетотоксичности были отмечены в экспериментах.

Применять в I триместре беременности и в период лактации (грудного вскармливания) следует с осторожностью, по строгим показаниям, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск развития побочных эффектов у плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять у пациентов с тяжелой почечной и/или печеночной недостаточностью, системной красной волчанкой.

При отсутствии терапевтического эффекта необходимо провести бактериологический анализ и уточнить диагноз.

Во время лечения трахомы необходим регулярный контроль врача.

Все тетрациклины образуют стойкие комплексы с кальцием в любой костнообразующей ткани. В связи с этим прием в период развития зубов может стать причиной долговременного окрашивания зубов в желто-серо-коричневый цвет, а также гипоплазии эмали.

Для профилактики гиповитаминоза следует назначать витамины группы B и K, пивные дрожжи. В связи с возможным развитием фотосенсибилизации, необходимо ограничение инсоляции. При длительном применении требуется периодический контроль функций почек, печени, органов кроветворения. Может маскировать проявления сифилиса, в связи с этим, при возможности смешанной инфекции, необходимо ежемесячное проведение серологического анализа на протяжении 4 мес.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении препараты, содержащие алюминий, магний, кальций, железо (антациды, препараты железа), ухудшают всасываемость.

При одновременном применении антикоагулянты повышают риск развития гипопротромбинемии.

Окситетрациклин снижает эффективность бактерицидных антибиотиков, нарушающих синтез клеточной стенки (пенициллины, цефалоспорины).

При одновременном применении окситетрациклина со стрептомицином или гентамицином усиливается активность в отношении внутриклеточных возбудителей (бруцеллы, пастереллы).

Химотрипсин повышает концентрацию и продолжительность циркуляции окситетрациклина.

При одновременном применении снижается эффективность эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и увеличивает риск развития прорывных кровотечений.

Одновременный прием ретинола увеличивает риск развития повышения внутричерепного давления.

OXYTOCIN (ОКСИТОЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гормон задней доли гипофиза. Оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру матки, повышает сократительную активность и в меньшей степени тонус миометрия. В малых дозах увеличивает частоту и амплитуду сокращений матки, в больших дозах или при повторном введении способствует повышению тонуса матки, учащению и усилению ее сокращений (вплоть до тетанических). Вызывает усиление секреции пролактина, а также сокращение миоэпителиальных клеток, окружающих альвеолы молочной железы, усиливая выработку молока. Обладает слабыми вазопрессиноподобными антидиуретическими свойствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После парентерального введения $T_{1/2}$ из плазмы составляет от одной до нескольких минут. Метаболизируется в печени. При беременности в плазме крови, органах-мишенях, плаценте появляется специфический фермент окситоциназа, инактивирующий эндогенный и экзогенный окситоцин. Незначительное количество выводится почками в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Родовозбуждение по медицинским показаниям, стимуляция родовой деятельности при ее первичной или вторичной слабости, профилактика и лечение гипотонических кровотечений, субинволюция матки в послеродовом периоде и после аборта, операция кесарево сечение (после удаления последа), неполный аборт.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Разовая доза для в/м введения в зависимости от клинической ситуации варьирует от 2 до 10 МЕ; для в/в введения (струйно медленно или капельно) разовая доза составляет 5 МЕ.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: вазопрессиноподобное действие.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушение сердечного ритма.

Со стороны репродуктивной системы: гипертонус матки, дискоординированная или чрезмерно сильная родовая деятельность, разрыв матки, внутриутробные страдания плода (брадикардия, аритмия, асфиксия), преждевременная отслойка плаценты.

Аллергические реакции: кожные высыпания, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Несоответствие размеров плода и таза роженицы, поперечное и косое положение плода, угрожающий разрыв матки, узкий таз, предлежание плаценты; гипертонические сокращения матки, наличие рубца на матке после перенесенного ранее кесарева сечения.

Повышенная чувствительность к окситоцину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применяется при беременности по показаниям с обязательным учетом противопоказаний.

Способствует усилению секреции молока.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Введение окситоцина следует проводить только в условиях специализированного медицинского стационара при строгом врачебном контроле.

Окситоцин не следует применять при тяжелой преэклампсической токсемии, тяжелых нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ингаляционными средствами для наркоза усиливается гипотензивное действие окситоцина и ослабляется его стимулирующее действие на матку.

Простагландины потенцируют стимулирующее действие окситоцина на матку.

Окситоцин может потенцировать прессорное действие симпатомиметических средств.

PACLITAXEL (ПАКЛИТАКСЕЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Является ингибитором митоза. Паклитаксел специфически связывается с бета-тубулином микротрубочек, нарушая процесс деполимеризации этого ключевого протеина, что приводит к подавлению нормальной динамической реорганизации сети микротрубочек, которая играет решающую роль во время интерфазы и без которой невозможно осуществление клеточных функций в фазе митоза. Кроме того, паклитаксел вызывает образование аномальных пучков микротрубочек в течение всего клеточного цикла и образование нескольких центриолей во время митоза.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы 89-98%. Биотрансформируется преимущественно в печени. Выводится как почками в неизмененном виде, так и с желчью (и в неизмененном виде, и в виде метаболитов).

ПОКАЗАНИЯ

Рак яичников (в т.ч. при неэффективности препаратов платины), рак молочной железы, рак легких, рак пищевода, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, мукозиты, ухудшение аппетита, запоры (редко – явления кишечной непроходимости), повышение в крови активности печеночных ферментов и уровня билирубина.

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек, редко – бронхоспазм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, брадикардия, нарушения проводимости, периферические отеки.

Прочие: артралгии, миалгии, периферическая невропатия.

Местные реакции: тромбофлебит, при экстравазации – некроз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженная нейтропения (менее 1500/мкл), беременность, повышенная чувствительность к паклитакселу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Паклитаксел противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время использования паклитаксела.

В *экспериментальных исследованиях* установлено, что паклитаксел оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют паклитаксел у пациентов со стенокардией, нарушениями ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточностью, с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями, а также в течение 6 мес после перенесенного инфаркта миокарда.

При применении паклитаксела у пациентов с нарушениями функции печени может потребоваться коррекция режима дозирования.

Для предупреждения возникновения реакций гиперчувствительности всем больным должна быть проведена премедикация (ГКС, блокаторы гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов).

В процессе лечения необходим систематический контроль картины периферической крови, контроль АД, ЭКГ. Не следует проводить очередную инфузию паклитаксела до тех пор, пока число нейтрофилов не превысит 1500/мкл, а число тромбоцитов – 100 000/мкл.

При применении паклитаксела у пациентов с нарушениями функции печени может потребоваться коррекция режима дозирования.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

При приготовлении и введении раствора паклитаксела нельзя использовать инфузионные системы из ПВХ.

В экспериментальных исследованиях установлено, что паклитаксел оказывает мутагенное действие.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При проведении лабораторных исследований у пациентов, получавших последовательные инфузии паклитаксела и цисплатина, выявлено более выраженное миелотоксическое действие при введении паклитаксела после цисплатина; при этом средние значения общего клиренса паклитаксела снижались примерно на 20%.

Предшествующий прием циметидина не влияет на средние значения общего клиренса паклитаксела.

На основании данных, полученных in vivo и in vitro, можно предположить, что у пациентов, получавших кетоконазол, наблюдается подавление метаболизма паклитаксела.

PALIPERIDONE (ПАЛИПЕРИДОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик) центрального действия. Активный антагонист преимущественно серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов, а также допаминовых D_2-рецепторов, α_1- и α_2- адренорецепторов и гистаминовых H_1-рецепторов. Палиперидон не связывается с м-холинорецепторами и с β_1- и β_2- адренорецепторами.

Фармакологическая активность (+)- и (-)-энантиомеров палиперидона количественно и качественно одинакова.

Предполагается, что терапевтическая эффективность при шизофрении обусловлена комбинированной блокадой допаминовых D_2- и серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Из-за исключительно низкой растворимости в воде палиперидона пальмитат после в/м введения медленно растворяется и всасывается в системный кровоток. После однократного в/м введения концентрация палиперидона в плазме крови медленно увеличивается, достигая C_{max} через 13-14 сут (медиана) после введения в дельтовидную мышцу и 13-17 сут после введения в ягодичную мышцу. Высвобождение вещества обнаруживается уже в 1-й день и сохраняется, по меньшей мере, 126 дней. Характеристики высвобождения активного вещества и схема дозирования препарата Ксеплион обеспечивают длительное поддержание терапевтической концентрации. После однократного введения в дозе 25-150 мг в дельтовидную мышцу C_{max} в среднем на 28% больше, чем после введения в ягодичную мышцу. В начале терапии введение препарата в дельтовидную мышцу помогает быстрее достичь терапевтической концентрации палиперидона (150 мг в 1-й день и 100 мг на 8-й день), чем введение в ягодичную мышцу. После многократных инъекций разница в воздействии менее очевидна. Среднее отношение C_{max} и C_{ss} палиперидона после введения 4 инъекций препарата Ксеплион в дозе 100 мг в ягодичную мышцу равнялось 1.8, а после введения в дельтовидную мышцу – 2.2. При дозах палиперидона 25-150 мг AUC палиперидона изменялась пропорционально дозе, а C_{max} при дозах более 50 мг увеличивалась в меньшей степени, чем пропорционально дозе.

После введения препарата (-)-энантиомер палиперидона частично превращается в (+)-энантиомер, отношение AUC (+)- и (-)-энантиомеров составляет примерно 1.6-1.8.

В целом, концентрация палиперидона в плазме крови в период нагрузки после в/м введения препарата Ксеплион лежала в том же диапазоне, что и после приема палиперидона пролонгированного действия перорально с высвобождением активного компонента в дозах между 6 и 12 мг. Использованная схема нагрузки палиперидона обеспечивает поддержание концентрации в этом диапазоне даже в конце интервала между применением (8-й и 36-й дни).

Распределение

В популяционном анализе кажущийся V_d палиперидона равнялся 391 л.

Связывание палиперидона с белками плазмы составляет 74%.

Метаболизм и выведение

Медиана $T_{1/2}$ палиперидона после введения препарата Ксеплион в дозах 25-150 мг колебалась в пределах 25-49 дней.

После однократного перорального приема 1 мг препарата ^{14}C-палиперидона с немедленным высвобождением активного вещества за неделю с мочой в неизмененном виде выводится 59% введенной дозы; это указывает на отсутствие существенного метаболизма препарата в печени. Примерно 80% введенной радиоактивности обнаруживалось в моче и 11% – в кале. Известны 4 пути метаболизма препарата in vivo, но ни один из них не обуславливает метаболизм более, чем на 6.5% введенной дозы: дезалкилирование, гидроксилирование, дегидрогенизация, отщепление бензизоксазольной группы. Хотя исследования in vitro позволяют предположить определенную роль изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, данных о существенной роли этих изоферментов в метаболизме палиперидона in vivo нет. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил заметного различия клиренса палиперидона после перорального приема препарата людьми с активным и слабым метаболизмом CYP2D6. Исследования с использованием микросом печени человека in vitro показали, что палиперидон существенно не ингибирует метаболизм лекарственных средств изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 и CYP3A5.

В исследованиях in vitro палиперидон проявлял свойства субстрата P-гликопротеина, а в высоких концентрациях – свойства слабого ингибитора P-гликопротеина. Соответствующих данных in vivo нет, и клиническая значимость этих сведений неясна.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Палиперидон не подвергается существенному метаболизму в печени. Хотя применение препарата Ксеплион у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не изучалось, при таких нарушениях функции печени коррекция дозы не требуется. В исследовании применение палиперидона перорально у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс B по шкале Чайлд-Пью) концентрация свободного палиперидона в плазме крови была такой же, как у здоровых добровольцев. У больных с нарушением функции печени тяжелой степени применение палиперидона не изучалось.

Для пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести дозу палиперидона следует уменьшить; Ксеплион не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести и тяжелой степени. Было изучено распределение палиперидона после однократного приема внутрь таблетки палиперидона пролонгированного действия 3 мг больными с разной степенью нарушения функций почек. С уменьшением КК выведение палиперидона ослаблялось: при нарушении функций почек легкой степени тяжести (КК 50-80 мл/мин) – на 32%, при средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин) – на 64%, при тяжелой степени (КК 10-30 мл/мин) – на 71%, в результате этого $AUC_{0-\infty}$ увеличилась по сравнению со здоровыми добровольцами соответственно в 1.5, 2.6 и 4.8 раза. Исходя из небольшого количества данных о применении препарата Ксеплион у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести и из результатов моделирования фармакокинетики, рекомендуемая нагрузочная доза палиперидона для таких пациентов составляет 75 мг в 1-й и 8-й дни; после этого ежемесячно (каждые 4 недели) вводят по 50 мг.

Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Однако такая коррекция может быть необходимой из-за возрастного уменьшения КК.

Популяционный фармакокинетический анализ результатов исследования палиперидона для приема внутрь не выявил различия фармакокинетики палиперидона после приема препарата людьми разных рас.

Клинически значимых различий фармакокинетики палиперидона у мужчин и женщин не обнаружено.

Согласно исследованиям с использованием микросом печени человека in vitro, палиперидон не является субстратом CYP1A2, поэтому курение не должно влиять на фармакокинетику палиперидона. В соответствии с этими данными, популяционный фармакокинетический анализ не выявил различия фармакокинетики палиперидона у курящих и не курящих людей.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение шизофрении; профилактика рецидивов шизофрении.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для в/м введения: начальная доза – 150 мг в 1-й день и 100 мг через 1 неделю (обе инъекции в дельтовидную мышцу). В дальнейшем рекомендуется доза 75 мг ежемесячно. Доза может быть увеличена или уменьшена в диапазоне 25-150 мг в зависимости от индивидуальной переносимости и/или эффективности. После второй дозы последующие инъекции можно проводить в дельтовидную или ягодичную мышцу.

Для приема внутрь: рекомендуемая доза составляет 6 мг 1 раз/сут. Постепенное повышение начальной дозы не требуется. У некоторых пациентов терапевтический эффект вызывают более низкие или более высокие дозы в пределах рекомендуемого диапазона 3-12 мг 1 раз/сут. В случае необходимости увеличения дозы рекомендуется повышать дозу на 3 мг/сут с интервалами более 5 сут.

Пациентам с нарушением функции почек требуется коррекция режима дозирования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекции: часто – инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны обмена веществ: нечасто – снижение аппетита, повышение аппетита.

Со стороны психики: очень часто – бессонница; часто – возбуждение, кошмарные сновидения; нечасто – беспокойство.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – акатизия, головокружение, экстрапирамидные симптомы, сонливость; нечасто – судороги, постуральное головокружение, слюнотечение, дизартрия, дискинезия, дистония, ЗНС, летаргия, оромандибулярная дистония, паркинсонизм, психомоторная гиперреактивность, обморок; при приеме внутрь – большие и малые судорожные припадки, тремор.

Со стороны органов чувств: нечасто – окулогирный криз, непроизвольное движение глазного яблока, нечеткость зрительного восприятия, вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – повышение АД; нечасто – брадикардия, блокада ножек пучка Гиса, синдром постуральной ортостатической тахикардии, тахикардия, ортостатическая гипотензия; при приеме внутрь – AV-блокада I степени, ощущение сердцебиения, синусовая аритмия, синусовая тахикардия, снижение АД, ишемия миокарда, изменения на ЭКГ.

Со стороны пищеварительной системы: часто – боль в верхней части живота, запор, диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, зубная боль, рвота; нечасто – дискомфорт в животе, гиперсекреция слюны, дискомфорт в желудке.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боль в конечностях; при приеме внутрь – мышечная ригидность.

Дерматологические реакции: нечасто – генерализованный зуд, сыпь.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – аменорея, нарушение эрекции, галакторея, гинекомастия, нерегулярные менструации, сексуальная дисфункция.

Аллергические реакции: анафилактическая реакция.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто – повышение концентрации сывороточного пролактина, холестерина и глюкозы в крови.

Прочие: часто – астенические расстройства, слабость, местные реакции (боль, зуд, уплотнение в месте инъекции), увеличение массы тела; при приеме внутрь – периферические отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к палиперидону; повышенная чувствительность к рисперидону (т.к.палиперидон является активным метаболитом рисперидона).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Палиперидон можно применять при беременности только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Влияние палиперидона на схватки и роды у человека неизвестно.

Применение нейролептиков в III триместре беременности сопровождается развитием обратимых экстрапирамидных расстройств у новорожденных. В исследованиях применения палиперидона у животных и рисперидона у людей обнаружено, что палиперидон выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Палиперидон обладает альфа-адреноблокирующей активностью и у некоторых пациентов может вызывать ортостатическую гипотензию, поэтому необходима осторожность при применении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, с сердечной недостаточностью, инфарктом или ишемией миокарда, нарушением сердечной проводимости), нарушениями мозгового кровообращения или состояниями, предрасполагающими к снижению АД (например, обезвоживание, уменьшение ОЦК, применение гипотензивных препаратов).

Как и другие нейролептики, палиперидон следует с осторожностью применять у пациентов, имеющих в анамнезе судороги или другие состояния, при которых возможно снижение судорожного порога.

С применением нейролептиков связывают ухудшение способности организма снижать температуру тела, поэтому необходима осторожность при применении препарата у пациентов, которые могут подвергаться воздействиям, повышающим температуру тела, например, сильной физической нагрузке, высокой температуре окружающей среды, воздействию препаратов с м-холинолитической активностью, а также обезвоживанию.

Как и в при применении других нейролептиков, необходима осторожность при применении палиперидона у пациентов, имеющих в анамнезе указания на аритмию или врожденное удлинение интервала QT, либо принимающим препараты, удлиняющие интервал QT.

Учитывая действие палиперидона на ЦНС, следует с осторожностью применять палиперидон в комбинации с другими лекарственными средствами, действующими на ЦНС, и алкоголем.

Палиперидон может ослаблять эффект леводопы и агонистов допамина.

С осторожностью применять у пациентов пожилого возраста с деменцией, пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви.

При применении нейролептиков, в т.ч. палиперидона, зарегистрировано развитие ЗНС, который характеризуется гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью вегетативной нервной системы, нарушением сознания и повышением концентрации КФК в сыворотке. Кроме того, могут наблюдаться миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При появлении симптомов, позволяющих предположить ЗНС, все нейролептики, включая палиперидон, следует отменить.

Применение препаратов, обладающих свойствами антагонистов допаминовых рецепторов, сопровождается развитием поздней дискинезии, характеризующейся ритмичными, непроизвольными движениями, главным образом языка и/или лицевых мышц. При появлении симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть возможность отмены всех нейролептиков, включая палиперидон.

В период лечения рекомендуется контролировать состояние больных сахарным диабетом и больных, имеющих факторы риска развития сахарного диабета.

Имеются данные о способности препаратов, обладающих свойствами альфа-адреноблокаторов, вызывать приапизм. Такое явление зарегистрировано в рамках постмаркетингового контроля применения палиперидона для приема внутрь.

В доклинических исследованиях палиперидона обнаружено противорвотное действие. Появление этого эффекта у пациента может маскировать признаки и симптомы передозировки некоторых лекарств или, например, такие состояния, как непроходимость кишечника, синдром Рейе или опухоль мозга.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Палиперидон может нарушать выполнение действий, требующих концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, и может влиять на зрение. Поэтому пациентам следует рекомендовать не управлять транспортными средствами и движущимися механизмами, пока не будет установлена их индивидуальная чувствительность.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Палиперидон способен увеличивать интервал QT, поэтому необходима осторожность при одновременном применении с другими лекарственными средствами, увеличивающими интервал QT: антиаритмики (в т.ч. хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол); антипсихотические лекарственные средства (хлорпромазин, тиоридазин); антибиотики (в т.ч. гатифлоксацин, моксифлоксацин).

Учитывая действие палиперидона на ЦНС, необходима осторожность при комбинации с другими лекарственными средствами центрального действия и алкоголем.

Палиперидон может ослаблять эффект леводопы и агонистов допаминовых рецепторов.

Из-за способности палиперидона вызывать ортостатическую гипотензию может наблюдаться аддитивное усиление этого эффекта при одновременном применении с другими препаратами, обладающими такой способностью.

Палиперидон не является субстратом изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5. Это позволяет предположить слабую вероятность взаимодействия с ингибиторами и индукторами этих изоферментов. Хотя исследования in vitro показывают возможность минимального участия CYP2D6 и CYP3A4 в метаболизме палиперидона, в настоящее время нет данных о том, что эти ферменты могут играть существенную роль в метаболизме палиперидона in vitro или in vivo. Исследования in vitro свидетельствуют о том, что палиперидон является субстратом P-гликопротеина.

Прием палиперидона с длительным высвобождением активного компонента (1 раз/сут) перорально одновременно с карбамазепином (200 мг 2 раза/сут) приводил к снижению средней C_{max} и AUC палиперидона примерно на 37%. Это снижение в значительной степени обусловлено увеличением почечного клиренса палиперидона на 35%, вероятно, за счет активации почечного P-гликопротеина карбамазепином. Очень небольшое уменьшение количества палиперидона, которое выводится почками в неизмененном виде, позволяет предположить, что карбамазепин лишь слабо влияет на путь выведения, опосредуемый через метаболизм в печени, или биодоступность палиперидона. При начале применения карбамазепина дозу палиперидона следует пересмотреть и, при необходимости, увеличить. Наоборот, при отмене карбамазепина дозу палиперидона следует пересмотреть и, при необходимости, уменьшить.

Палиперидон при физиологической pH является катионом и в основном выводится в неизмененном виде почками – половина путем фильтрации, а половина – путем активной секреции. Одновременное применение триметоприма, который ингибирует систему активного транспорта катионов в почках, не влияло на фармакокинетику палиперидона.

PAMIDRONIC ACID (ПАМИДРОНОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор костной резорбции из группы бисфосфонатов. Уменьшает потерю вещества костной ткани и вызывает повышение массы (плотности) кости. Этот эффект объясняют угнетением активности остеокластов, а также влиянием на дифференцировку остеокластов и их предшественников. Бисфосфонаты проявляют химическое сродство к минералу основного аморфного вещества кости – гидроксиапатиту, поэтому они могут длительное время сохраняться в местах активного костеобразования. Это, по-видимому, обусловливает длительное сохранение эффекта после прекращения лечения.

Памидроновая кислота уменьшает остеолиз, вызываемый злокачественными опухолями, снижает гиперкальциемию у онкологических больных. У пациентов с метастазами злокачественных опухолей в кости, а также страдающих миеломной болезнью, памидроновая кислота предотвращает или замедляет развитие скелета и их последствий (переломы, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия), облегчает боли, обусловленные поражением костей. Биохимические изменения при использовании памидроновой кислоты у онкологических больных характеризуются уменьшением количества кальция в плазме крови, снижением содержания кальция и фосфора в моче. Памидроновая кислота улучшает фильтрационную функцию почек и снижает уровень креатинина в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

Метастазы злокачественных опухолей в кости (преимущественно остеоидного характера), миеломная болезнь; болезнь Педжета (поражение костей); гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от исходной концентрации кальция в крови.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: гипокальциемия, гипофосфатемия, гипомагниемия, повышение температуры тела, гриппоподобные симптомы, тошнота, рвота, лимфоцитопения, болезненность в месте инфузии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к памидроновой кислоте и другим бисфосфонатам.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Начало снижения содержания кальция в сыворотке отмечается через 24-48 ч после введения, максимальный эффект отмечается через 4-5 дней. При повторных курсах лечения эффективность уменьшается.

С осторожностью применяют при выраженных нарушениях функции почек.

Не рекомендуется использование комбинации других бисфосфонатов с памидроновой кислотой.

PAPAVERINE (ПАПАВЕРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Миотропный спазмолитик. Ингибирует ФДЭ, вызывает накопление в клетке цАМФ и уменьшает содержание внутриклеточного кальция. Снижает тонус гладких мышц внутренних органов (ЖКТ, дыхательной, мочевыделительной, половой систем) и сосудов. Вызывает расширение артерий, способствует увеличению кровотока, в т.ч. церебрального. Оказывает гипотензивное действие.

В высоких дозах снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость.

При применении в средних терапевтических дозах действие на ЦНС выражено слабо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биодоступность составляет 54%. Связывание с белками плазмы – 90%. Хорошо распределяется в организме, проникает через гистогематические барьеры. Метаболизируется в печени.

$T_{1/2}$ - 0.5-2 ч. Возможно увеличение до 24 ч.

Выводится почками в виде метаболитов. Полностью удаляется из крови при диализе.

ПОКАЗАНИЯ

Спазмы гладких мышц органов брюшной полости, бронхов, периферических сосудов, сосудов головного мозга, почек; стенокардия (в составе комбинированной терапии).

Как вспомогательное средство для премедикации.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь – по 40-60 мг 3-5 раз/сут. Ректально – по 20-40 мг 2-3 раза/сут.

При в/м, п/к или в/в введении разовая доза для взрослых составляет 10-20 мг; интервал между введениями – не менее 4 ч. Для пациентов пожилого возраста начальная разовая доза – не более 10 мг. Для детей в возрасте от 1 года до 12 лет максимальная разовая доза составляет 200-300 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: тошнота, запоры, сонливость, повышенная потливость, артериальная гипотензия, повышение активности печеночных трансаминаз.

При быстром в/в введении, а также при применении в высоких дозах: развитие AV-блокады, нарушений сердечного ритма.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

AV блокада, глаукома, тяжелая печеночная недостаточность, пожилой возраст (риск развития гипертермии), детский возраст до 6 месяцев, повышенная чувствительность к папаверину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) безопасность и эффективность папаверина не установлена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при состояниях после черепно-мозговой травмы, при хронической почечной недостаточности, при недостаточности функции надпочечников, гипотиреозе, гиперплазии предстательной железы, наджелудочковой тахикардии, шоковых состояниях.

В/в следует вводить медленно и под контролем врача.

В период лечения следует исключить употребление алкоголя.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможно усиление антихолинергических эффектов.

Полагают, что при одновременном применении с алпростадилом для интракавернозного введения существует риск развития приапизма.

Имеются сообщения об уменьшении эффективности леводопы при ее одновременном применении.

Уменьшает гипотензивный эффект метилдопы.

PARACETAMOL (ПАРАЦЕТАМОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Анальгетик-антипиретик. Обладает анальгезирующим, жаропонижающим и слабым противовоспалительным действием. Механизм действия связан с ингибированием синтеза простагландинов, преимущественным влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь парацетамол быстро абсорбируется из ЖКТ, преимущественно в тонкой кишке, в основном путем пассивного транспорта. После однократного приема в дозе 500 мг C_{max} в плазме крови достигается через 10-60 мин и составляет около 6 мкг/мл, затем постепенно снижается и через 6 ч составляет 11-12 мкг/мл.

Широко распределяется в тканях и в основном в жидких средах организма, за исключением жировой ткани и спинномозговой жидкости.

Связывание с белками составляет менее 10% и незначительно увеличивается при передозировке. Сульфатный и глюкуронидный метаболиты не связываются с белками плазмы даже в относительно высоких концентрациях.

Парацетамол метаболизируется преимущественно в печени путем конъюгации с глюкуронидом, конъюгации с сульфатом и окисления при участии смешанных оксидаз печени и цитохрома P450.

Гидроксилированный метаболит с негативным действием – N-ацетил-p-бензохинонимин, который образуется в очень небольших количествах в печени и почках под влиянием смешанных оксидаз и обычно детоксифицируется путем связывания с глютатионом, может накаливаться при передозировке парацетамола и вызывать повреждения тканей.

У взрослых большая часть парацетамола связывается с глюкуроновой кислотой и в меньшей степени – с серной кислотой. Эти конъюгированные метаболиты не обладают биологической активностью. У недоношенных детей, новорожденных и на первом году жизни преобладает сульфатный метаболит.

$T_{1/2}$ составляет 1-3 ч. У пациентов с циррозом печени $T_{1/2}$ несколько больше. Почечный клиренс парацетамола составляет 5%.

Выводится с мочой главным образом в виде глюкуронидных и сульфатных конъюгатов. Менее 5% выводится в виде неизмененного парацетамола.

ПОКАЗАНИЯ

Болевой синдром слабой и умеренной интенсивности различного генеза (в т.ч. головная боль, мигрень, зубная боль, невралгия, миалгия, альгодисменорея; боль при травмах, ожогах). Лихорадка при инфекционно-воспалительных заболеваниях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь или ректально у взрослых и подростков с массой тела более 60 кг применяют в разовой дозе 500 мг, кратность приема – до 4 раз/сут. Максимальная продолжительность лечения – 5-7 дней.

Максимальные дозы: разовая – 1 г, суточная – 4 г.

Разовые дозы для приема внутрь для детей в возрасте 6-12 лет – 250-500 мг, 1-5 лет – 120-250 мг, от 3 месяцев до 1 года – 60-120 мг, до 3 месяцев – 10 мг/кг. Разовые дозы при ректальном применении у детей в возрасте 6-12 лет – 250-500 мг, 1-5 лет – 125-250 мг.

Кратность применения – 4 раза/сут с интервалом не менее 4 ч. Максимальная продолжительность лечения – 3 дня.

Максимальная доза: 4 разовые дозы в сутки.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – диспептические явления, при длительном применении в высоких дозах – гепатотоксическое действие.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения, нейтропения, агранулоцитоз.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хронический алкоголизм, повышенная чувствительность к парацетамолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Парацетамол проникает через плацентарный барьер. До настоящего времени не отмечено отрицательного воздействия парацетамола на плод у человека.

Парацетамол выделяется с грудным молоком: содержание в молоке составляет 0.04-0.23% дозы, принятой матерью.

При необходимости применения парацетамола при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) следует тщательно взвесить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода или ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* не установлено эмбриотоксическое, тератогенное и мутагенное действие парацетамола.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции печени и почек, с доброкачественной гипербилирубинемией, а также у больных пожилого возраста.

При длительном применении парацетамола необходим контроль картины периферической крови и функционального состояния печени.

Применяется для лечения синдрома предменструального напряжения в комбинации с памабромом (диуретик, производное ксантина) и мепирамином (блокатор гистаминовых H_1-рецепторов).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с индукторами микросомальных ферментов печени, средствами, обладающими гепатотоксическим действием, возникает риск усиления гепатотоксического действия парацетамола.

При одновременном применении с антикоагулянтами возможно небольшое или умеренно выраженное повышение протромбинового времени.

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможно уменьшение всасывания парацетамола.

При одновременном применении с пероральными контрацептивами ускоряется выведение парацетамола из организма и возможно уменьшение его анальгетического действия.

При одновременном применении с урикозурическими средствами снижается их эффективность.

При одновременном применении активированного угля снижается биодоступность парацетамола.

При одновременном применении с диазепамом возможно уменьшение экскреции диазепама.

Имеются сообщения о возможности усиления миелодепрессивного эффекта зидовудина при одновременном применении с парацетамолом. Описан случай тяжелого токсического поражения печени.

Описаны случаи проявлений токсического действия парацетамола при одновременном применении с изониазидом.

При одновременном применении с карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, примидоном уменьшается эффективность парацетамола, что обусловлено повышением его метаболизма (процессов глюкуронизации и окисления) и выведения из организма. Описаны случаи гепатотоксичности при одновременном применении парацетамола и фенобарбитала.

При применении колестирамина в течение периода менее 1 ч после приема парацетамола возможно уменьшение абсорбции последнего.

При одновременном применении с ламотриджином умеренно повышается выведение ламотриджина из организма.

При одновременном применении с метоклопрамидом возможно увеличение абсорбции парацетамола и повышение его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении с пробенецидом возможно уменьшение клиренса парацетамола; с рифампицином, сульфинпиразоном – возможно повышение клиренса парацетамола вследствие повышения его метаболизма в печени.

При одновременном применении с этинилэстрадиолом повышается всасывание парацетамола из кишечника.

PAROXETINE (ПАРОКСЕТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Обладает бициклической структурой, отличной от структуры других известных антидепрессантов.

Оказывает антидепрессивное и анксиолитическое действие при достаточно выраженном стимулирующем (активизирующем) эффекте.

Антидепрессивное (тимоаналептическое) действие связано со способностью пароксетина избирательно блокировать обратный захват серотонина пресинаптической мембраной, чем обусловлено повышение свободного содержания этого нейромедиатора в синаптической щели и усиление его активности в ЦНС.

Влияние на м-холинорецепторы, α- и β-адренорецепторы незначительно, что определяет крайне слабую выраженность соответствующих побочных эффектов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь пароксетин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи не влияет на абсорбцию. C_{ss} устанавливается к 7-14 дню с момента начала терапии.

Основными метаболитами пароксетина являются полярные и конъюгированные продукты окисления и метилирования. Ввиду низкой фармакологической активности метаболитов их влияние на терапевтическую эффективность маловероятно.

$T_{1/2}$ в среднем составляет 16-24 ч. Менее, чем 2% выводится с мочой в неизмененном виде, остальная часть – в виде метаболитов либо с мочой (64%), либо с желчью.

Выведение пароксетина носит двухфазный характер.

При длительном непрерывном приеме фармакокинетические параметры не меняются.

ПОКАЗАНИЯ

Эндогенные, невротические и реактивные депрессии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь начальная доза составляет 10-20 мг/сут. При необходимости, в зависимости от показаний, дозу повышают до 40-60 мг/сут. Увеличение дозы проводят постепенно – на 10 мг с интервалом в 1 неделю. Частота приема – 1 раз/сут. Лечение длительное. Эффективность терапии оценивается через 6-8 недель.

Для пожилых и ослабленных больных, а также при нарушениях функции почек и печени начальная доза – 10 мг/сут; максимальная доза – 40 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: редко (при применении в дозах более 20 мг/сут) – сонливость, тремор, астения, бессонница.

Со стороны пищеварительной системы: редко (при применении в дозах более 20 мг/сут) – тошнота, сухость во рту; в отдельных случаях – запоры.

Прочие: редко (при применении в дозах более 20 мг/сут) – усиление потоотделения, нарушения эякуляции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Одновременный прием ингибиторов МАО и период до 14 дней после их отмены, повышенная чувствительность к пароксетину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Прекращение применения пароксетина следует проводить, постепенно уменьшая дозу, во избежание синдрома отмены, который проявляется головокружением, тошнотой, рвотой, бессонницей, спутанностью сознания, повышенным потоотделением.

В период лечения пароксетином противопоказано употребление алкоголя.

С осторожностью применять через 14 дней после отмены ингибиторов МАО, постепенно увеличивая дозу. Ингибиторы МАО не следует назначать в течение 2 недель после полной отмены пароксетина.

При одновременном применении с препаратами, ингибирующими метаболизм ферментов печени, пароксетин следует применять в наименьших рекомендуемых дозах. При одновременном применении с препаратами, индуцирующими метаболизм ферментов, не требуется изменения начальных доз пароксетина.

С осторожностью применять пароксетин с препаратами лития (рекомендуется контролировать концентрации лития в плазме крови), пероральными антикоагулянтами.

В *экспериментальных исследованиях* не установлено канцерогенных и мутагенных свойств пароксетина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять у пациентов, деятельность которых связана с необходимостью высокой концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с пароксетином возможно повышение концентраций в плазме крови средств, метаболизирующихся при участии изофермента CYP2D6 системы цитохрома P_{450} (антидепрессантов, антипсихотических средств производных фенотиазина, антиаритмических препаратов IC класса).

При одновременном применении средств, индуцирующих или ингибирующих белковый метаболизм, возможны изменения метаболизма и фармакокинетических параметров пароксетина.

При одновременном применении усиливается действие алпразолама вследствие уменьшения его метаболизма в связи с ингибированием изоферментов CYP3A системы цитохрома P_{450} под влиянием пароксетина.

При одновременном применении с варфарином, пероральными антикоагулянтами возможно увеличение времени кровотечения при неизмененном протромбиновом времени.

При одновременном применении с декстрометорфаном, дигидроэрготамином описаны случаи серотонинового синдрома.

При одновременном применении с интерфероном возможно изменение антидепрессивного действия пароксетина.

Одновременное применение триптофана может вызвать развитие серотонинового синдрома, проявляющегося ажитацией, беспокойством, расстройствами со стороны ЖКТ, включая диарею.

При одновременном применении с перфеназином усиливает побочные эффекты со стороны ЦНС вследствие ингибирования метаболизма перфеназина под влиянием пароксетина.

При одновременном применении повышается концентрация в плазме крови трициклических антидепрессантов, возникает риск развития серотонинового синдрома.

Одновременный прием циметидина повышает концентрацию пароксетина в плазме крови.

PAZOPANIB (ПАЗОПАНИБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, ингибитор тирозинкиназы. Активно влияет на многие рецепторы-мишени.

Пазопаниб связывается с рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов, выделенного из тромбоцитов фактора роста, и рецептором фактора стволовых клеток, при этом значения ингибирующей концентрации в 50% (IC_{50}) составляют 10, 30, 47, 71, 84 и 74 нмоль/л соответственно.

Пазопаниб является ингибитором множества тирозинкиназ, в т.ч. тирозинкиназы рецептора эндотелиальных факторов роста-1, 2, 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецептора фактора роста тромбоцитов альфа и бета (PDGFR-α и PDGFR-β), рецептора фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, -3), рецептора цитокина (Kit), рецептора интерлейкина-2, индуцируемого киназой T-клеток (Itk), лейкоцитспецифической протеин-тирозинкиназы (Lck) и трансмембранного гликопротеинового рецептора тирозинкиназы (c-Fms). In vitro пазопаниб ингибирует лиганд-индуцируемое автофосфорилирование VEGFR-2, Kit и PDGFR-β. In vivo пазопаниб ингибирует VEGF-индуцируемое фосфорилирование VEGFR-2, ангиогенез и рост некоторых человеческих опухолевых ксенотрансплантатов у мышей.

Наблюдалось повышение АД при достижении C_{ss} пазопаниба.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Пазопаниб всасывается, достигая C_{max}, в среднем, через 2-4 ч после приема внутрь. Ежедневный прием приводит к 1-, 2-, 3, 4-кратному увеличению AUC. При ежедневном приеме 800 мг пазопаниба значение AUC и C_{max} составляло 1.037 ч × мкг/мл и 58.1 мкг/мл (эквивалентно 132 мкМ), соответственно. Существенного увеличения AUC и C_{max} не наблюдалось при повышении дозы пазопаниба более 800 мг.

Системная экспозиция пазопаниба увеличивалась при приеме с пищей. Назначение пазопаниба с пищей с высоким и низким содержанием жира приводит приблизительно к 2-кратному увеличению AUC и C_{max}. Таким образом, пазопаниб следует принимать, по меньшей мере, за 1 ч до или через 2 ч после приема пищи.

Связывание пазопаниба с белками плазмы крови in vivo составляло более 99% вне зависимости от концентрации в диапазоне 10-100 мкг/мл.

Данные in vitro позволяют предполагать, что пазопаниб является субстратом для Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Исследования in vitro показали, что метаболизм пазопаниба опосредован преимущественно изоферментом CYP3A4, а также в незначительной степени CYP1A2 и CYP2C8.

Пазопаниб выводится медленно со средним значением $T_{1/2}$ 30.9 ч после приема в рекомендованной дозе 800 мг. Выведение осуществляется, в основном, кишечником, при этом только менее 4% принятой дозы выводится почками.

Данные по фармакокинетике показали, что у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести клиренс пазопаниба снижался приблизительно на 50% по сравнению с пациентами, не страдающими печеночной недостаточностью .

ПОКАЗАНИЯ

Лечение распространенного почечно-клеточного рака; лечение распространенной саркомы мягких тканей (кроме гастроинтестинальных стромальных опухолей и липосаркомы) у пациентов, ранее получавших химиотерапию.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Рекомендуемая доза 800 мг 1 раз/сут.

В зависимости от индивидуальной переносимости суточная доза может быть уменьшена или увеличена с шагом 200 мг. *Максимальная доза* – 800 мг/сут. Минимальная суточная доза не должна быть меньше 400 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: часто – нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны эндокринной системы: часто – гипотиреоз.

Со стороны нервной системы: очень часто – головокружение, дисгевзия, головная боль; часто – транзиторная ишемическая атака (преходящее нарушение мозгового кровообращения); нечасто – ишемический инсульт.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – повышение АД; часто – нарушения сердечной деятельности (такие как снижение фракции выброса левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность), инфаркт миокарда, ишемия миокарда, удлинение интервала QT; нечасто – желудочковая тахикардия типа "пируэт".

Со стороны дыхательной системы: очень часто – кашель, диспноэ; часто – дисфония, пневмоторакс.

Со стороны свертывающей системы крови: часто – носовое кровотечение, гематурия, легочное кровотечение, венозные тромбоэмболические осложнения; нечасто – кровоизлияние в головной мозг, желудочно-кишечное кровотечение, венозные тромбоэмболические осложнения.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – боль в животе, анорексия, диарея, тошнота, стоматит, рвота, повышение активности АЛТ, АСТ; часто – диспепсия, повышение активности липазы, нарушение функции печени, гипербилирубинемия; нечасто – перфорация желудка или кишечника, образование желудочных и/или кишечных свищей.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – алопеция, эксфолиативная сыпь, депигментация волос, депигментация кожи, пальмарно-плантарная эритродизэстезия (ладонно-подошвенный синдром); часто – сухость кожи, поражение ногтей, сыпь.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – протеинурия.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – оссалгия, миалгия.

Прочие: очень часто – астения, снижение массы тела, боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, периферические отеки; часто – озноб, снижение остроты зрения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая печеночная недостаточность, почечная недостаточность тяжелой степени; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, период лактации (грудного вскармливания); повышенная чувствительность к пазопанибу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходимо проводить мониторинг активности печеночных ферментов перед началом лечения пазопанибом и, как минимум, 1 раз в 4 недели или чаще (по клиническим показаниям) в течение, как минимум, первых 4 месяцев лечения. Периодический мониторинг следует проводить и по истечении первых 4 месяцев. Данные указания касаются пациентов с исходными значениями общего билирубина ≤ 1.5 × ВГН, а также значениями активности АЛТ и АСТ≤ 2 × ВГН.

При повышении активности АЛТ > 8 × ВГН следует прервать прием пазопаниба до снижения активности АЛТ до 1 степени токсичности или до исходного значения. Если потенциальная польза возобновления применения пазопаниба превышает риск развития гепатотоксичности, то прием пазопаниба можно возобновить в уменьшенной дозе до 400 мг 1 раз/сут под еженедельным контролем показателей функции печени в течение 8 недель. При последующих приемах пазопаниба, в случае повторного повышения активности АЛТ > 3 × ВГН, пазопаниба следует полностью отменить.

У пациентов с повышением активности АЛТ > 3 × ВГН и одновременным повышением концентрации билирубина > 2 × ВГН пазопаниб следует полностью отменить.

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает риск повышения активности АЛТ и требует особой осторожности и тщательного наблюдения.

У пациентов с умеренным нарушением функции печени рекомендовано снижать начальную дозу пазопаниба до 200 мг/сут. Дополнительные рекомендации по коррекции дозы в процессе лечения на основании результатов печеночных тестов у пациентов с уже имеющимся нарушением функции печени отсутствуют.

Перед применением пазопаниба следует добиться адекватного контроля АД. Не позднее 1 недели после начала лечения пазопанибом следует проводить мониторинг АД и, при необходимости, проводить гипотензивную терапию.

Артериальная гипертензия (систолическое давление ≥ 150 мм рт.ст. или диастолическое давление ≥ 100 мм рт.ст.) возникает в начале курса лечения (примерно в 40% случаев к 9-му дню и в 90% случаев в течение первых 18 недель). В случае резистентной артериальной гипертензии (несмотря на проводимую гипотензивную терапию) дозу пазопаниба можно уменьшить. В случае тяжелой артериальной гипертензии, резистентной к гипотензивным средствам, или, если появляются признаки гипертонического криза, пазопаниб следует отменить.

Необходимо проводить мониторинг и своевременную коррекцию АД с применением сочетания антигипертензивной терапии и подбора дозы пазопаниба (отмена и повторное назначение терапии уже в меньшей дозе, исходя из клинической ситуации).

Следует тщательно выявлять у пациентов клинические признаки застойной сердечной недостаточности. У пациентов с риском развития нарушения сердечной деятельности рекомендуется определять исходную ФВЛЖ, а также проводить регулярные повторные измерения ФВЛЖ.

У пациентов, имеющих в анамнезе удлинение интервала QT, принимающих антиаритмические и другие препараты, удлиняющие интервал QT, а также у пациентов с заболеваниями сердца, которые могут осложняться нарушениями ритма, рекомендуется применять пазопаниб под контролем ЭКГ и концентрации электролитов (кальций, магний, калий).

Пазопаниб следует применять с осторожностью у пациентов с повышенным риском возникновения артериального тромбоза или с артериальным тромбозом в анамнезе. Таким образом, решение о применении следует принимать индивидуально на основании оценки соотношения риск/польза.

У пациентов, у которых отмечались эпизоды кровохарканья, внутричерепные или желудочно-кишечные кровотечения в течение последних 6 месяцев пазопаниб следует применять с осторожностью.

С осторожностью применять у пациентов с повышенным риском перфорации ЖКТ и формирования свищей.

Поскольку ингибиторы VEGFR могут ухудшать заживление ран, пазопаниб следует отменить как минимум за 7 дней перед плановым оперативным вмешательством.

Решение о возобновлении лечения пазопанибом после операции следует принимать на основании клинической оценки адекватности заживления послеоперационной раны. Пазопаниб следует отменить у пациентов с расхождением краев раны.

В период лечения рекомендуется профилактический мониторинг функции щитовидной железы.

В период лечения рекомендуется периодический мониторинг динамики протеинурии у таких пациентов. В случае развития почечного синдрома пазопаниб следует отменить.

В настоящее время пазопаниб не показан для применения в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

На основании данных исследований in vitro можно полагать, что окислительный метаболизм пазопаниба в микросомах печени человека протекает, в основном, при участии изофермента CYP3A4, с незначительным вкладом CYP1A2 и CYP2C8. Таким образом, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 могут изменять метаболизм пазопаниба.

Совместное применение пазопаниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин и вориконазол) может приводить к повышению концентрации пазопаниба.

При одновременном употреблении грейпфрутового сока также возможно повышение концентрации пазопаниба.

Применение 1500 мг лапатиниба – субстрата и слабого ингибитора изофермента CYP3A4, Р-гликопротеина и BCRP – с пазопанибом в дозе 800 мг приводит к увеличению примерно на 50-60% средних величин $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} пазопаниба по сравнению с применением одного пазопаниба в дозе 800 мг. Совместное применение пазопаниба с ингибиторами изофермента CYP3A4, P-gp и BCRP (например, лапатиниб) приводит к повышению плазменной концентрации пазопаниба.

Таким образом, следует избегать совместного применения пазопаниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, либо следует применять альтернативные препараты, не обладающие или обладающие минимальным ингибирующим действием на изофермент CYP3A4. В случае необходимости подобных комбинаций следует рассмотреть возможность снижения дозы пазопаниба.

Индукторы изофермента CYP3A4, например рифампицин, могут уменьшать плазменную концентрацию пазопаниба. Рекомендуется выбор альтернативных препаратов, не обладающих или обладающих минимальной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4.

В исследованиях in vitro микросом печени человека было доказано, что пазопаниб ингибирует изоферменты CYP1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1. Способность к индукции изофермента CYP3A4 у человека была продемонстрирована в исследованиях in vitro с использованием человеческого X-рецептора прегнана (PXR). В исследованиях фармакологических свойств пазопаниба при дозе 800 мг 1 раз/сут было показано, что пазопаниб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику кофеина (субстрат CYP1A2), варфарина (субстрат CYP2C9) или омепразола (субстрат CYP2C19) у пациентов со злокачественными новообразованиями.

Пазопаниб приводил к увеличению средних значений AUC и C_{max} мидазолама (субстрат CYP3A4) примерно на 30% и повышению на 33-64% соотношения концентраций декстрометорфана и декстрорфана в моче после приема внутрь декстрометорфана (субстрат CYP2D6).

Совместное применение пазопаниба в дозе 800 мг 1 раз/сут и паклитаксела в дозе 80 мг/м^2 (субстрат CYP3A4 и CYP2C8) 1 раз в неделю приводило, в среднем, к увеличению AUC и C_{max} паклитаксела на 26% и 31% соответственно.

Одновременное применение пазопаниба с субстратами изоферментов CYP3A4, 2D6, 2C8 с узким терапевтическим диапазоном не рекомендуется.

Исследования in vitro также показали, что пазопаниб является мощным ингибитором UGT1A1 и OATP1B1 с подавляющей дозой (IC50) 1.2 мкМ и 0.79 мкМ соответственно.

Пазопаниб может повышать концентрации лекарственных препаратов, выведение которых осуществляется в основном при участии UGT1A1 и OATP1B1.

Одновременное применение пазопаниба и симвастатина увеличивает частоту повышения активности АЛТ. В объединенной популяции пациентов, участвовавших в исследованиях при монотерапии пазопанибом, о повышении активности АЛТ>3 x ВГН сообщалось у 126 из 895 (14 %) пациентов, которые не принимали статин, и у 11 из 41 (27 %) пациентов, одновременно принимавших симвастатин ($p = 0.038$). Если у пациента, одновременно принимающего симвастатин, повышается активность АЛТ, следует выполнить рекомендации по дозированию пазопаниба и отменить симвастатин. Данных для оценки риска одновременного применения альтернативных статинов и пазопаниба недостаточно.

PEGASPARGASE (ПЭГАСПАРГАЗА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Пэгаспаргаза – L-аспарагиназа, модифицированная путем конъюгации с монометоксиполиэтиленгликолем (PEG). L-аспарагиназа катализирует расщепление аспарагина, который необходим для жизнедеятельности клеток. Полагают, что противоопухолевое действие обусловлено снижением уровня аспарагина в лейкемических опухолевых клетках, которые в отличие от нормальных клеток не способны продуцировать аспарагинсинтетазу. В результате нарушается синтез белка, а также синтез ДНК и РНК.

ПОКАЗАНИЯ

Для индукции ремиссии при остром лимфобластном лейкозе у детей и взрослых (в составе комбинированной химиотерапии) при повышенной чувствительности к нативным формам L-аспарагиназы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от возраста пациента и схемы проводимой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: панкреатит (иногда фульминантный, фатальный), повышение активности амилазы и липазы в сыворотке крови; повышение АЛТ, АСТ, билирубина (прямого и непрямого), желтуха, асцит, гипоальбуминемия, сопровождающаяся периферическими отеками; изменение аппетита, запоры, диарея, диспепсия, метеоризм, боли в животе, воспаление слизистых оболочек ЖКТ, повышение активности ГГТ, жировое перерождение печени, печеночная недостаточность, гепатомегалия, тяжелый колит, тошнота, рвота.

Со стороны свертывающей системы крови: гипофибриногенемия, увеличение протромбинового времени и АЧТВ, снижение антитромбина III; ДВС-синдром, геморрагический синдром (иногда фатальный), повышенная кровоточивость, экхимозы.

Со стороны обмена веществ: гипергликемия от легкой до тяжелой степени, гипогликемия, сильная жажда, гипонатриемия, мочекислая нефропатия, гиперурикемия, уменьшение массы тела, метаболический ацидоз, повышение содержания аммония крови при ферментативном расщеплении аспарагина до аспартата.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: эпилептический статус, судороги, сонливость, кома, недомогание, нарушение мышления, головокружение, эмоциональная лабильность, повышенное потоотделение в ночное время, головные боли, потеря чувствительности губ, парестезии, изменения настроения, синдром паркинсонизма, смятение, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: повышение уровня азота мочевины сыворотки, креатинина, частое мочеиспускание, гематурия вследствие тромбоцитопении, тяжелый геморрагический цистит, нарушения функции почек, почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боли в груди, подострый бактериальный эндокардит, артериальная гипертензия, тяжелая артериальная гипотензия, тахикардия; тромбозы поверхностных и глубоких вен, тромбоз саггитального синуса, артериальный тромбоз, тромбозы венозных катетеров.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения, тяжелая гемолитическая анемия.

Со стороны костно-мышечной системы: диффузные и локальные боли в мышцах и костях, напряженность и скованность в суставах.

Со стороны дыхательной системы: кашель, носовые кровотечения, инфекции верхних отделов дыхательных путей.

Аллергические реакции: острые или отсроченные аллергические реакции, в т.ч. анафилактические реакции, бронхоспазм, диспноэ, артралгии, отек губ, озноб, повышение температуры, кожная сыпь.

Дерматологические реакции: кожный зуд, алопеция, волдыри, пурпура, депигментация кожи рук, грибковые поражение, белесая окраска и исчерченность ногтей, простая эритема, петехиальная сыпь.

Прочие: общее недомогание, вторичная инфекция, сепсис, септический шок.

Местные реакции: отек, боль, воспаление, гиперемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Указания в анамнезе на панкреатит; тяжелые геморрагические осложнения, связанные с предшествующей терапией L-аспарагиназой; тяжелые аллергические реакции (в т.ч. генерализованная крапивница, бронхоспазм, отек гортани, артериальная гипотензия); беременность, лактация; повышенная чувствительность к пэгаспаргазе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации. В период лечения пациенты и половые партнеры должны использовать надежные средства контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение пэгаспаргазой должен проводить врач, имеющий опыт клинического применения химиотерапевтических средств.

Реакции повышенной чувствительности наиболее вероятны у пациентов с аллергическими реакциями на другие формы L-аспарагиназы.

В течение 1 ч после введения пэгаспаргазы необходимо обеспечить постоянное наблюдение за пациентом и наличие средств для проведения реанимации, а также лечения анафилактических реакций.

С осторожностью применять в комбинации с гепатотоксическими средствами, особенно при нарушениях функции печени. В таких случаях необходим мониторинг функций печени.

После начала терапии отмечается снижение количества лимфобластов в крови. Это может сопровождаться значительным повышением мочевой кислоты в сыворотке, что приводит к нефропатии. Для контроля эффективности лечения необходимо проводить анализы периферической крови и костного мозга. Для раннего выявления панкреатита следует регулярно определять уровень амилазы в сыворотке крови. В период лечения следует контролировать уровень фибриногена, значения протромбинового времени и АЧТВ.

С осторожностью применять одновременно с антикоагулянтами и препаратами, угнетающими агрегацию тромбоцитов, в т.ч. с производными кумарина, гепарина, дипиридамолом, ацетилсалициловой кислоты и другими НПВС.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении пэгаспаргазы возможно нарушение способности к вождению автотранспорта и занятиям другими потенциально опасными видами деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

На фоне применения пэгаспаргазы возможно повышение токсичности препаратов, связывающихся с белками плазмы; изменение фармакотерапевтического эффекта метотрексата; ингибирование метаболизма других препаратов, происходящего при участии микросомальных ферментов печени.

PEGFILGRASTIM (ПЭГФИЛГРАСТИМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Стимулятор лейкопоэза. Представляет собой ковалентный конъюгат филграстима, рекомбинантного человеческого Г-КСФ, с одной молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ) 20 кДа, с пролонгированным действием в результате снижения почечного клиренса. Аналогично филграстиму, пэгфилграстим регулирует образование и высвобождение нейтрофилов из костного мозга, заметно увеличивает количество нейтрофилов с нормальной или повышенной функциональной активностью (хемотаксис и фагоцитоз) в периферической крови в течение 24 ч и вызывает небольшое увеличение количества моноцитов и/или лимфоцитов.

Г-КСФ стимулирует эндотелиальные клетки и может ускорять рост миелоидных клеток, включая злокачественные клетки, и некоторые немиелоидные клетки in vitro. Однократное введение пэгфилграстима после каждого цикла миелосупрессивной цитостатической терапии снижает продолжительность нейтропении и частоту возникновения фебрильной нейтропении аналогично ежедневному введению филграстима (в среднем, 11 ежедневных введений).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократного п/к введения время достижения C_{max} пэгфилграстима составляет 16-120 ч. Концентрация пэгфилграстима в сыворотке крови поддерживается в течение периода нейтропении после миелосупрессивной химиотерапии.

Выведение пэгфилграстима нелинейное, дозозависимое, насыщаемое. Клиренс, в основном, осуществляется нейтрофилами и снижается с увеличением дозы пегфилграстима. В соответствии с саморегулирующимся механизмом клиренса, концентрация пэгфилграстима в сыворотке быстро снижается с началом восстановления числа нейтрофилов.

ПОКАЗАНИЯ

Нейтропения, фебрильная нейтропения с целью снижения длительности нейтропении и частоты фебрильной нейтропении при интенсивной миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к в дозе 6 мг через 24 ч после проведения каждого цикла цитотоксической химиотерапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны костно-мышечной системы: 26% – слабые или умеренные боли в костях, которые, в большинстве случаев, проходят самостоятельно или купируются обычными анальгетиками; часто – артралгия, миалгия, боли в спине, конечностях и шее.

Со стороны ЦНС: часто – головная боль.

Со стороны дыхательной системы: кашель, одышка, инфильтраты в легких, нарушение функции дыхания, респираторный дистресс-синдром.

Со стороны органов кроветворения: спленомегалия, боли в верхнем левом квадранте живота; редко – тромбоз сосудов; очень редко – разрыв селезенки, лейкоцитоз.

Со стороны пищеварительной системы: <1% – тошнота.

Со стороны организма в целом: часто – боль в груди (некардиальная), лихорадка.

Со стороны лабораторных показателей: обратимое, слабое или умеренное клинически незначимое повышение мочевой кислоты (7%), ЩФ (10%) и ЛДГ (20%).

Аллергические реакции: анафилаксия, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, одышка и гипотензия, в начале или при последующем введении. Иногда возобновление лечения сопровождается рецидивом симптомов.

Местные реакции: боль в месте инъекции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нейтропения при хроническом миелолейкозе и миелодиспластических синдромах; острый лейкоз; для увеличения доз цитотоксической химиотерапии выше установленных в режимах дозирования; одновременное назначение с цитотоксической химио- и лучевой терапией; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к пэгфилграстиму, филграстиму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности; в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять у больных с острым лейкозом, получающих миелосупрессивную химиотерапию (безопасность и эффективность пэгфилграстима не изучались).

С осторожностью следует применять при злокачественных и предопухолевых заболеваниях миелоидного характера (в т. ч. острый миелолейкоз de novo и вторичный); в комбинации с высокодозной химиотерапией; при серповидноклеточной анемии. Применять только под контролем онколога или гематолога, имеющих опыт применения Г-КСФ.

Безопасность и эффективность пэгфилграстима у пациентов, получавших высокодозную химиотерапию не изучались.

Кашель, лихорадка и одышка в сочетании с рентгенологическими инфильтративными изменениями, ухудшением функции легких и увеличением количества нейтрофилов могут служить признаками респираторного дистресс-синдрома у взрослых. В таком случае, в зависимости от клинической ситуации, следует отменить и назначить соответствующее лечение.

Зарегистрированы отдельные случаи разрыва селезенки после применения Г-КСФ, некоторые – с фатальным исходом.

Следует предусмотреть возможность разрыва селезенки у пациентов с жалобами на боль в верхней левой части живота или в верхней части левого плеча.

Монотерапия пэгфилграстимом не исключает развития тромбоцитопении и анемии при продолжении миелосупрессивной химиотерапии в полной дозе. Рекомендуется регулярно определять число тромбоцитов и гематокрит.

У пациентов с серповидноклеточной анемией лейкоцитоз является неблагоприятным прогностическим фактором, поэтому у них необходимо регулярно осуществлять анализ крови и учитывать возможность развития спленомегалии и тромбоза сосудов.

Лейкоцитоз 100 x10^9/л или более наблюдается менее чем у 1% больных, получающих филграстим, носит временный характер и обычно наблюдается через 24-48 ч после введения препарата в соответствии с его фармакодинамическими эффектами. Каких-либо побочных явлений, непосредственно связанных с таким лейкоцитозом, не описано.

Безопасность и эффективность пэгфилграстима при мобилизации периферических стволовых клеток крови у больных и здоровых доноров соответствующим образом не оценивались.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Из-за возможной чувствительности быстро делящихся миелоидных клеток к цитотоксической терапии, пэгфилграстим следует применять через 24 ч после введения цитотоксических химиотерапевтических средств.

При одновременном назначении с 5-фторурацилом или другими антиметаболитами возможно потенцирование угнетения кроветворения in vivo.

PENICILLAMINE (ПЕНИЦИЛЛАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Комплексообразующее соединение. Образует хелатные комплексы с ионами меди, ртути, свинца, железа, мышьяка, кальция, цинка, кобальта, золота. При взаимодействии с аминокислотой цистеином образует дисульфид, обладающий значительно большей растворимостью, чем цистеин. Предполагают, что пеницилламин оказывает влияние на различные звенья иммунной системы (подавление Т-хелперной функции лимфоцитов, торможение хемотаксиса нейтрофилов и выделения ферментов из лизосом этих клеток, усиление функции макрофагов). Обладает способностью нарушать синтез коллагена, расщепляя перекрестные связи между вновь синтезирующимися молекулами тропоколлагена. Кроме того, пеницилламин является антагонистом пиридоксина (витамина B_6).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция из ЖКТ составляет около 50%. Максимальная абсорбция наблюдается при приеме пеницилламина через 1.5 ч после еды. Неизмененный пеницилламин и его метаболиты выводятся почками и через кишечник. В течение 24 ч выводится около 60%.

В настоящее время не имеется удовлетворительного метода определения уровня пеницилламина в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Коновалова-Вильсона, цистинурия, ревматоидный артрит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, с учетом показаний и реакции пациента на лечение. Разовая доза – не более 500 мг.

При болезни Коновалова-Вильсона суточная доза для взрослых составляет 0.75-1.5 г. Доза считается эффективной, если суточная экскреция меди с мочой (после первой недели лечения) превышает 2 мг. В дальнейшем адекватность дозы определяют на основании измерения уровня свободной меди в сыворотке крови (он должен быть менее 10 мкг/мл). В отдельных случаях доза может составить 2 г/сут и более. Для детей – 20 мг/кг/сут в разделенных дозах, минимальная доза – 500 мг/сут.

При цистинурии суточная доза для взрослых составляет 1-4 г (в среднем 2 г), для детей – 30 мг/кг. Суточную дозу распределяют на 4 приема, большую разовую дозу принимают на ночь. Дозу подбирают индивидуально на основании определения экскреции цистеина с мочой (оптимальным считается уровень, не превышающий 100-200 мг/сут у пациентов с отсутствием признаков мочекаменной болезни и не превышающий 100 мг/сут у больных, имеющих мочекаменную болезнь). Во время лечения необходимо обильное питье, особенно важно принимать дополнительное количество жидкости (не менее 0.5 л) непосредственно перед сном и ночью.

При ревматоидном артрите начальная доза составляет 125-250 мг/сут. Затем, в случае хорошей переносимости, дозу повышают на 125 мг каждые 1-2 мес. Первые признаки лечебного эффекта отмечаются обычно не ранее 3-го месяца постоянного приема. Если к этому времени лечебный эффект отсутствует, при условии хорошей переносимости, дозу продолжают постепенно увеличивать (на 125 мг через каждые 1-2 мес). При отсутствии лечебного эффекта к 6 мес терапии пеницилламин отменяют. При достижении удовлетворительного эффекта постоянный прием пеницилламина в той же дозе продолжают в течение длительного времени. Считается, что при ревматоидном артрите эффективность пеницилламина в низких (250-500 мг/сут) и в высоких (750 мг/сут и более) дозах одинакова, однако у отдельных пациентов эффективны лишь высокие дозы.

Для детей при ревматоидном артрите начальная доза составляет 2.5-5 мг/кг/сут, поддерживающая доза – 15-20 мг/кг/сут.

Принимают натощак, не менее чем за 1 ч до приема или через 2 ч после приема пищи, а также не ранее чем через 1 ч после приема любых других лекарственных средств.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, диарея, афтозный стоматит, глоссит; редко – гепатит, внутрипеченочный холестаз, панкреатит.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: полная потеря или искажение вкусовых ощущений; редко – обратимый полиневрит (связанный с дефицитом витамина B_6).

Со стороны мочевыделительной системы: редко – нефрит.

Со стороны системы кроветворения: редко – эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения; анемия (апластическая или гемолитическая), агранулоцитоз.

Со стороны эндокринной системы: редко – увеличение молочных желез иногда с развитием галактореи (у женщин).

Со стороны дыхательной системы: редко – интерстициальный пневмонит, диффузный фиброзирующий альвеолит, синдром Гудпасчера.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – миастения, полимиозит, дерматомиозит.

Дерматологические реакции: редко – алопеция.

Аллергические реакции: кожная сыпь; редко – эпидермальный некролиз, аллергический альвеолит, лихорадка; волчаночноподобные реакции (артралгии, миалгии, эритематозная сыпь, появление антинуклеарных антител и антител к ДНК в крови).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Лактация (грудное вскармливание); повышенная чувствительность к пеницилламину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности у пациентов с болезнью Коновалова-Вильсона или цистинурией продолжают лечение пеницилламином в дозе не более 1 г/сут, у больных с ревматоидным артритом пеницилламин отменяют.

При необходимости применения пеницилламина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Учитывая возможность развития серьезных, иногда угрожающих жизни побочных реакций (особенно частых у больных с ревматоидным артритом), пеницилламин применяют только при условии постоянного медицинского наблюдения. Во время лечения следует контролировать анализ мочи и клинический анализ крови 1 раз в 2 недели в течение первых 6 мес лечения, в дальнейшем – ежемесячно; 1 раз в 6 мес контролируют функцию печени.

При болезни Коновалова-Вильсона или цистинурии одновременно с пеницилламином назначают для постоянного приема витамин B_6 (в связи с диетическими ограничениями, применяющимися для лечения этих заболеваний); при длительном лечении этим пациентам следует регулярно проводить рентгенологическое или ультразвуковое исследование почек и мочевыводящих путей. В случае развития признаков дефицита витамина B_6 у больных с ревматоидным артритом, а также если симптомы данного дефицита не проходят самостоятельно, дополнительно назначают витамин B_6 в дозе 25 мг/сут.

Медленное, постепенное повышение дозы пеницилламина позволяет уменьшить частоту некоторых побочных реакций. В случае развития на фоне лечения высокой температуры, поражения легких, печени, выраженных гематологических или неврологических нарушений, миастении, гематурии, волчаночноподобных реакций или других тяжелых побочных реакций пеницилламин отменяют и при необходимости назначают ГКС. В случае развития изолированной протеинурии, если она не нарастает и не превышает 1 г/сут, лечение пеницилламином продолжают, в иных случаях его отменяют.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты железа уменьшают абсорбцию пеницилламина и ослабляют его терапевтический эффект.

Пеницилламин усиливает нейротоксическое действие изониазида.

При одновременном применении с пеницилламином возможно снижение уровня дигоксина в плазме крови.

PENTOXIFYLLINE (ПЕНТОКСИФИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, улучшающее микроциркуляцию, ангиопротектор, производное диметилксантина. Пентоксифиллин уменьшает вязкость крови, вызывает дезагрегацию тромбоцитов, повышает эластичность эритроцитов (за счет воздействия на патологически измененную деформируемость эритроцитов), улучшает микроциркуляцию и увеличивает концентрацию кислорода в тканях. Повышает концентрацию цАМФ в тромбоцитах и АТФ в эритроцитах с одновременным насыщением энергетического потенциала, что в свою очередь приводит к вазодилатации, снижению ОПСС, возрастанию ударного объема крови и минутного объема крови без значительного изменения ЧСС.

Расширяя коронарные артерии, увеличивает доставку кислорода к миокарду, расширяя сосуды легких, улучшает оксигенацию крови. Повышает тонус дыхательной мускулатуры (межреберных мышц и диафрагмы).

В/в введение, наряду с указанным выше действием, приводит к усилению коллатерального кровообращения, увеличению объема протекающей крови через единицу сечения.

Повышает концентрацию АТФ в головном мозге, благоприятно влияет на биоэлектрическую деятельность ЦНС. Улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровоснабжения.

При окклюзионном поражении периферических артерий ("перемежающейся" хромоте) приводит к удлинению дистанции ходьбы, устранению ночных судорог икроножных мышц и болей в покое.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Отмечается незначительный метаболизм при "первом прохождении" через печень. Связывается с мембранами эритроцитов. Подвергается биотрансформации сначала в эритроцитах, затем в печени. Некоторые метаболиты являются активными. $T_{1/2}$ из плазмы неизмененного вещества составляет 0.4-0.8 ч, метаболитов – 1-1.6 ч. Через 24 ч большая часть дозы выводится с мочой в виде метаболитов, меньшая часть (около 4%) – через кишечник.

Выведение пентоксифиллина уменьшается у пациентов пожилого возраста и при заболеваниях печени.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения периферического кровообращения (в т.ч. при перемежающейся хромоте), связанные с хроническими окклюзионными расстройствами кровообращения в артериальных сосудах нижних конечностей. Ишемическое нарушение мозгового кровообращения, ишемический инсульт и постинсультные состояния; церебральный атеросклероз (головокружение, головная боль, нарушения памяти, нарушения сна), дисциркуляторная энцефалопатия, вирусная нейроинфекция (профилактика возможного нарушения микроциркуляции). ИБС, состояние после перенесенного инфаркта миокарда. Диабетическая ангиопатия. Острые нарушения кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза, острая ишемическая невропатия зрительного нерва. Отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха с постепенным снижением слуха. ХОБЛ, бронхиальная астма. Импотенция сосудистого генеза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют в/а (струйно или капельно), в/в (струйно или капельно), в/м, внутрь. Доза и схема лечения устанавливаются индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение; тревожность, нарушения сна; судороги.

Дерматологические реакции: гиперемия кожи лица, "приливы" крови к коже лица и верхней части грудной клетки, отеки, повышенная ломкость ногтей.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, снижение аппетита, атония кишечника, обострение холецистита, холестатический гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны органа зрения: нарушение зрения, скотома.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, аритмия, кардиалгия, прогрессирование стенокардии, снижение АД.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, панцитопения.

Со стороны свертывающей системы крови: гипофибриногенемия; кровотечения из сосудов кожи, слизистых оболочек, желудка, кишечника.

Аллергические реакции: зуд, гиперемия кожи, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый инфаркт миокарда, порфирия, массивное кровотечение, геморрагический инсульт, кровоизлияние в сетчатку глаза, беременность, период лактации. Для в/в введения (дополнительно) – аритмии, выраженный атеросклероз коронарных или мозговых артерий, неконтролируемая артериальная гипотензия.

Повышенная чувствительность к пентоксифиллину и другим производным ксантина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и хорошо контролируемых клинических исследований безопасности применения пентоксифиллина при беременности не проведено. Пентоксифиллин и его метаболиты выделяются с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при лабильности АД (склонность к артериальной гипотензии), хронической сердечной недостаточности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (для приема внутрь), после недавно перенесенных оперативных вмешательств, при печеночной и/или почечной недостаточности, у детей и подростков в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

При нарушениях функции почек или тяжелых нарушениях функции печени требуется коррекция режима дозирования пентоксифиллина.

В период лечения следует контролировать уровень АД.

При одновременном применении с антигипертензивными средствами, инсулином, пероральными гипогликемическими препаратами может потребоваться уменьшение дозы пентоксифиллина.

При одновременном применении с антикоагулянтами следует тщательно контролировать показатели свертывания крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пентоксифиллин может потенцировать действие антигипертензивных препаратов.

На фоне парентерального применения пентоксифиллина в высоких дозах возможно усиление гипогликемического действия инсулина у пациентов с сахарным диабетом.

При одновременном применении с кеторолаком возможно повышение риска развития кровотечений и/или увеличение протромбинового времени; с мелоксикамом – повышение риска развития кровотечений; с симпатолитиками, ганглиоблокаторами и вазодилататорами – возможно понижение АД; с гепарином, фибринолитическими препаратами – усиление противосвертывающего действия.

Циметидин значительно увеличивает концентрацию пентоксифиллина в плазме крови, в связи с этим при одновременном применении может повышаться вероятность развития побочных эффектов.

PERICIAZINE (ПЕРИЦИАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), пиперидиновое производное фенотиазина. Оказывает антипсихотическое, седативное, выраженное противорвотное действие. Обладает адреноблокирующей и выраженной холиноблокирующей активностью, вызывает гипотензивный эффект. По сравнению с хлорпромазином, обладает более выраженной антисеротониновой активностью и оказывает более сильное центральное седативное действие.

Механизм антипсихотического действия связан с блокадой постсинаптических допаминергических рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Оказывает также альфа-адреноблокирующее действие, подавляет высвобождение гормонов гипофиза и гипоталамуса. Блокада допаминовых рецепторов увеличивает выделение гипофизом пролактина.

Центральное противорвотное действие обусловлено угнетением или блокадой допаминовых D_2-рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне мозжечка, периферическое – блокадой блуждающего нерва в ЖКТ. Противорвотное действие усиливается, по-видимому, благодаря антихолинергическим, седативным и антигистаминным свойствам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клинические данные по фармакокинетике перициазина ограничены.

Фенотиазины имеют высокое связывание с белками плазмы. Выводятся главным образом почками и частично с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Психопатии (возбудимого и истерического характера), психопатоподобные состояния при шизофрении, параноидные состояния при органических, сосудистых пресенильных и сенильных заболеваниях, как вспомогательное средство при психотических расстройствах для преодоления остаточных явлений с преобладанием враждебности, импульсивности и агрессивности.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Начальная суточная доза 5-10 мг, у пациентов с повышенной чувствительностью к фенотиазинам – 2-3 мг. Средние суточные дозы – 30-40 мг, кратность приема 3-4 раза/сут, предпочтительнее в вечерние часы.

Для детей и лиц пожилого возраста начальная доза составляет 5 мг/сут, затем дозу постепенно увеличивают до 10-30 мг/сут.

Максимальная суточная доза для взрослых составляет 60 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: бессонница, ажитация, акатизия, нечеткость зрения, состояние подавленности, ранняя дискинезия (спазматическая кривошея, окуломоторный криз, тризм), экстрапирамидный синдром, поздняя дискинезия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия, нарушения сердечного ритма.

Со стороны пищеварительной системы: холестатическая желтуха.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, угнетение дыхания (у предрасположенных пациентов).

Со стороны эндокринной системы: импотенция, фригидность, аменорея, галакторея, гинекомастия, гиперпролактинемия.

Со стороны обмена веществ: увеличение массы тела (возможно значительное).

Со стороны системы кроветворения: лейкопения (преимущественно при длительном применении в высоких дозах); редко – агранулоцитоз.

Дерматологические реакции: фотосенсибилизация.

Эффекты, обусловленные антихолинергическим действием: сухость во рту, запор, нарушения аккомодации, задержка мочеиспускания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, выраженное угнетение ЦНС, токсический агранулоцитоз в анамнезе, закрытоугольная глаукома, порфирия, заболевания предстательной железы, беременность, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения перициазина при беременности не проводилось.

Следует иметь в виду, что фенотиазины выделяются с грудным молоком. Это может вызвать сонливость, повышает риск развития дистонии и поздней дискинезии у ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют перициазин при повышенной чувствительности к другим препаратам фенотиазинового ряда, у пациентов пожилого возраста (повышение риска чрезмерного седативного и гипотензивного действия), у истощенных и ослабленных больных.

Фенотиазины применяют с особой осторожностью у пациентов с патологическими изменениями картины крови, при нарушениях функции печени, алкогольной интоксикации, синдроме Рейе, а также при раке молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваниях, предрасположенности к развитию глаукомы, при болезни Паркинсона, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, задержке мочи, хронических заболеваниях органов дыхания (особенно у детей), эпилептических припадках, рвоте.

В случае появления гипертермии, которая является одним из элементов ЗНС, перициазин следует немедленно отменить.

У детей, особенно с острыми заболеваниями, при применении фенотиазинов более вероятно развитие экстрапирамидных симптомов.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует с осторожностью применять у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом, этанолсодержащими препаратами возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС, угнетение дыхания.

При одновременном применении со средствами, вызывающими экстрапирамидные реакции, возможно увеличение частоты и тяжести экстрапирамидных нарушений.

При одновременном применении возможно усиление антихолинергических эффектов других средств, при этом антипсихотический эффект нейролептика может уменьшаться.

При одновременном применении с противосудорожными средствами возможно понижение порога судорожной готовности; с препаратами для лечения гипертиреоза – повышается риск развития агранулоцитоза; с препаратами, вызывающими артериальную гипотензию – возможна выраженная ортостатическая гипотензия.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, мапротилином, ингибиторами МАО увеличивается риск развития ЗНС.

При одновременном применении возможно уменьшение действия амфетаминов, леводопы, клонидина, гуанетидина, эпинефрина.

При одновременном применении с антацидами, противопаркинсоническими средствами, солями лития возможно нарушение всасывания фенотиазинов.

При одновременном применении с флуоксетином возможно развитие экстрапирамидных симптомов и дистонии.

При одновременном применении с эфедрином возможно ослабление его сосудосуживающего эффекта.

PERMETHRIN (ПЕРМЕТРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения педикулеза. Уничтожает гниды, личинки и половозрелые особи головных и лобковых вшей.

ПОКАЗАНИЯ

Головной педикулез, лобковый педикулез.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно, втирая в корни волос. Доза зависит от густоты и длины волос. После обработки голову покрывают косынкой. Через 40 мин смывают проточной теплой водой с мылом или шампунем. После мытья волосы прочесывают частым гребнем для удаления погибших насекомых.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: аллергические реакции в виде кожной сыпи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к перметрину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Обработку проводят в хорошо проветриваемом помещении или на улице.

Необходимо избегать попадания перметрина на слизистые оболочки глаз, носа, ротовой полости. В случае попадания вещества на слизистые оболочки их необходимо промыть проточной водой.

После обработки следует вымыть руки с мылом и прополоскать рот проточной водой.

PERPHENAZINE (ПЕРФЕНАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), пиперазиновое производное фенотиазина. Полагают, что антипсихотическое действие фенотиазинов обусловлено блокадой постсинаптических допаминовых рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Перфеназин оказывает сильное противорвотное действие, центральный механизм которого связан с угнетением или блокадой допаминовых D_2-рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне мозжечка, а периферический – с блокадой блуждающего нерва в ЖКТ. Обладает альфа-адреноблокирующей активностью. Антихолинергическая активность и седативный эффект могут проявляться от слабой до умеренной степени интенсивности, гипотензивное действие выражено слабо. Оказывает выраженное экстрапирамидное действие. Противорвотный эффект может усиливаться антихолинергическими и седативными свойствами. Оказывает мышечно-расслабляющее действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клинические данные по фармакокинетике перфеназина ограничены.

Фенотиазины обладают высоким связыванием с белками плазмы. Выводятся главным образом почками и частично с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение психотических расстройств, особенно при гиперактивности и возбуждении, шизофрения; неврозы, сопровождающиеся страхом, напряжением. Лечение тошноты и рвоты различной этиологии. Кожный зуд.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для взрослых и детей старше 12 лет при приеме внутрь суточная доза составляет 4-80 мг. При хроническом течении заболевания и в резистентных случаях суточная доза может быть увеличена до 150-400 мг. Частота приема и длительность курса лечения устанавливаются индивидуально.

Взрослым и детям старше 12 лет при в/м введении разовая доза составляет 5-10 мг. При в/в введении разовая доза – 1 мг.

Максимальные дозы: взрослым и детям старше 12 лет при в/м введении – 15-30 мг/сут, при в/в введении – 5 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: сонливость, акатизия, нечеткость зрения, дистонические экстрапирамидные реакции, паркинсонические экстрапирамидные реакции.

Со стороны печени: редко – холестатическая желтуха.

Со стороны системы кроветворения: редко – агранулоцитоз.

Со стороны обмена веществ: редко – тепловой удар, меланоз.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, сопровождающаяся контактным дерматитом.

Дерматологические реакции: редко – фотосенсибилизация.

Эффекты, обусловленные антихолинергическим действием: возможны сухость во рту, нарушения аккомодации, запор, затруднение мочеиспускания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Цирроз, гепатит, гемолитическая желтуха, нефрит, нарушения кроветворения, микседема, прогрессирующие системные заболевания головного и спинного мозга, декомпенсированный порок сердца, тромбоэмболические заболевания, поздние стадии бронхоэктатической болезни, беременность, лактация, повышенная чувствительность к перфеназину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Перфеназин противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют перфеназин при повышенной чувствительности к другим препаратам фенотиазинового ряда.

С особой осторожностью применяют фенотиазины у пациентов с патологическими изменениям картины крови, при нарушениях функции печени, алкогольной интоксикации, синдроме Рейе, а также при раке молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваниях, предрасположенности к развитию глаукомы, болезни Паркинсона, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, задержке мочи, хронических заболеваниях органов дыхания (особенно у детей), эпилептических припадках, рвоте; у пациентов пожилого возраста (повышение риска чрезмерного седативного и гипотензивного действия), у истощенных и ослабленных больных.

Развитие поздней дискинезии на фоне применения перфеназина более вероятно у пациентов пожилого возраста, женщин и при повреждениях мозга. Паркинсонические экстрапирамидные реакции чаще наблюдаются у пациентов пожилого возраста, дистонические экстрапирамидные реакции – у более молодых людей. Симптомы этих нарушений могут отмечаться в первые несколько дней лечения или после длительной терапии и могут возобновляться даже после однократной дозы.

В случае появления гипертермии, которая является одним из элементов ЗНС, перфеназин следует немедленно отменить.

Следует избегать одновременного применения фенотиазинов с адсорбирующими противодиарейными средствами.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Рекомендации по применению перфеназина у детей до 12 лет не установлены. У детей, особенно с острыми заболеваниями, при применении фенотиазинов более вероятно развитие экстрапирамидных симптомов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует с осторожностью применять у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом, этанолсодержащими препаратами возможно усиление угнетения ЦНС и функции дыхания.

При одновременном применении с противосудорожными средствами возможно понижение порога судорожной готовности; со средствами для лечения гипертиреоза – повышается риск развития агранулоцитоза.

При одновременном применении с препаратами, вызывающими экстрапирамидные реакции, возможно увеличение частоты и тяжести экстрапирамидных нарушений.

При одновременном применении с препаратами, вызывающими артериальную гипотензию, возможна выраженная ортостатическая гипотензия.

При одновременном применении со средствами, обладающими антихолинергическими эффектами, возможно усиление их антихолинергических эффектов, при этом антипсихотический эффект нейролептика может уменьшаться.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, мапротилином, ингибиторами МАО увеличивается риск развития ЗНС.

При одновременном применении антацидов, противопаркинсонических средств, солей лития нарушается всасывание фенотиазинов.

При одновременном применении возможно уменьшение действия амфетаминов, леводопы, клонидина, гуанетидина, эпинефрина.

При одновременном применении с флуоксетином возможно развитие экстрапирамидных симптомов и дистонии.

При одновременном применении возможно ослабление сосудосуживающего эффекта эфедрина.

PHENAZONE (ФЕНАЗОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, производное пиразолона. Оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. По анальгезирующей и жаропонижающей активности близок к производным салициловой кислоты. Фармакологические эффекты обусловлены способностью феназона ингибировать активность ЦОГ1 и ЦОГ2 и в результате этого нарушать превращения арахидоновой кислоты и ингибировать синтез простагландинов.

При местном применении оказывает противовоспалительное действие.

ПОКАЗАНИЯ

Для системного применения: невралгия, простудные заболевания.

Для местного применения: в комбинации с лидокаином – симптоматическая терапия при отите.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – по 250-500 мг; детям старше 6 мес – по 25-150 мг. Кратность приема – 2-3 раза/сут. Максимальные дозы: для взрослых при приеме внутрь разовая – 1 г, суточная – 3 г.

При местном применении доза зависит от применяемой лекарственной формы и клинической ситуации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: крапивница; угнетение костномозгового кроветворения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к феназону.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять у пациентов с угнетением костномозгового кроветворения.

Применяется местно в комбинации с лидокаином для лечения воспалительных заболеваний уха.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Миелотоксические средства усиливают проявления гематотоксичности препарата.

PHENOBARBITAL (ФЕНОБАРБИТАЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противосудорожное, снотворное, седативное средство. Барбитурат длительного действия. Полагают, что эффекты фенобарбитала, как и других барбитуратов, обусловлены способностью усиливать и/или имитировать тормозящее действие GABA на синаптическую передачу. Седативно-снотворное действие связано с подавлением сенсорной зоны коры головного мозга, снижением двигательной активности, изменением функционального состояния мозга. Хотя механизм действия окончательно не установлен, фенобарбитал, как и другие барбитураты, по-видимому, проявляет особую активность на уровне таламуса, где подавляет восходящее проведение в ретикулярной формации, препятствуя тем самым передаче импульсов в кору головного мозга. Противосудорожное действие обусловлено подавлением моносинаптической и полисинаптической передачи в ЦНС.

Вызывает дозозависимое угнетение дыхания.

Фенобарбитал снижает концентрации билирубина в сыворотке крови, вероятно, за счет индукции глюкуронилтрансферазы – фермента, ответственного за связывание билирубина.

Как и другие барбитураты, способствует индукции микросомальных ферментов печени, тем самым усиливая или изменяя метаболизм других препаратов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Распределение фенобарбитала происходит медленнее, чем у других барбитуратов вследствие наименьшей липофильности. Связывание с белками плазмы от низкого до умеренного. Метаболизируется в печени, главным образом при участии микросомальных ферментов.

ПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия (лечение генерализованных тонико-клонических и простых фокальных припадков); неотложная терапия острых приступов судорог (в т.ч. связанных с эпилептическим статусом, эклампсией, менингитом, токсическими реакциями на стрихнин); при столбняке (в качестве вспомогательной терапии). В качестве седативного средства (в т.ч. в составе комбинированной терапии и комбинированных препаратов) для уменьшения тревоги, напряжения, страха. Гипербилирубинемия (профилактика и лечение).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, возраста пациента, клинической ситуации.

При приеме внутрь для взрослых разовая доза составляет 10-200 мг, кратность приема – 1-3 раза/сут. Для детей – по 1-10 мг/кг 3 раза/сут. В/в для взрослых разовая доза – 100-1400 мг, в/м – 10-200 мг. Для детей в/в – 1-20 мг/кг, в/м – 1-10 мг/кг. Частота введения устанавливается индивидуально. После в/в введения для достижения максимального эффекта может потребоваться до 30 мин.

Максимальные дозы: при приеме внутрь для взрослых разовая доза – 200 мг, суточная – 500 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возможны слабость, сонливость, утомляемость, атаксия, депрессия (особенно у пожилых или ослабленных пациентов).

Со стороны системы кроветворения: редко – агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны обмена веществ: редко – нарушения кальциевого обмена.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые заболевания печени и/или почек, острая перемежающаяся или смешанная порфирия, порфирия в анамнезе, повышенная чувствительность к фенобарбиталу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

По некоторым данным применение фенобарбитала в качестве противосудорожного средства при беременности приводит к нарушению свертывания крови у новорожденного и может вызвать кровотечения в раннем послеродовом периоде (обычно в первые 24 ч после родов).

Если барбитураты применяют во время родов, рекомендуется принимать роды в условиях реанимационной готовности.

Барбитураты выделяются с грудным молоком. Прием барбитуратов кормящей матерью может вызывать угнетение ЦНС у грудного ребенка. Фенобарбитал, являясь индуктором ферментов микросомального окисления в печени, повышает ее дезинтоксикационную функцию, снижает концентрацию билирубина в сыворотке. Это свойство делает целесообразным применение фенобарбитала при гемолитической болезни новорожденных.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов, злоупотребляющих лекарственными средствами или при указаниях в анамнезе на лекарственную зависимость; при нарушениях функции печени, острых или постоянных болях, нарушениях функции почек, заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся одышкой или обструкцией дыхательных путей, особенно при астматическом статусе. С осторожностью применяют парентерально при заболеваниях сердца, артериальной гипертензии.

При длительном применении возможно поражение печени.

Пациенты, обладающие повышенной чувствительностью к одному из барбитуратов, могут иметь повышенную чувствительность к другим барбитуратам.

Не следует применять фенобарбитал одновременно с гризеофульвином. При одновременном применении необходимо мониторирование концентраций производных гидантоина в плазме крови.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения наблюдается замедление скорости психомоторных реакций. Это необходимо учитывать лицам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом, этанолсодержащими препаратами возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении с ингибиторами МАО, метилфенидатом возможно повышение концентрации фенобарбитала в плазме крови, что может приводить к токсическому действию и усилению угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении ГКС, кортикотропина, хлорамфеникола, циклоспорина, дакарбазина, гликозидов наперстянки, метронидазола, хинидина, карбамазепина и противосудорожных средств из группы сукцинимидов, эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов, антикоагулянтов – производных кумарина и индандиона, трициклических антидепрессантов, доксициклина, фенопрофена, хлорпромазина, фенилбутазона, витамина D, ксантинов возможно уменьшение интенсивности и длительности действия перечисленных препаратов вследствие усиления их метаболизма, что обусловлено индукцией микросомальных ферментов печени под влиянием фенобарбитала.

При одновременном применении возможно замедление всасывания фенобарбитала из кишечника.

При одновременном применении с ацетазоламидом возможны остеомаляция, рахит.

При одновременном применении с вальпроевой кислотой повышается концентрация фенобарбитала в плазме крови, что может сопровождаться выраженным седативным действием и летаргией. Сообщается о небольшом уменьшении концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

При одновременном применении уменьшается концентрация в плазме крови верапамила, нимодипина, фелодипина.

При одновременном применении с галотаном, энфлураном, фторотаном, метоксифлураном возможно повышение метаболизма средств для наркоза, что повышает риск токсического воздействия на печень, а в случае применения метоксифлурана – на печень и на почки.

При одновременном применении с гризеофульвином возможно снижение абсорбции гризеофульвина из кишечника; с кофеином – уменьшается снотворное действие фенобарбитала.

При одновременном применении с мапротилином помимо возможного угнетающего действия на ЦНС, мапротилин в высоких дозах может снижать судорожный порог и уменьшать противосудорожное действие барбитуратов.

При одновременном применении с парацетамолом у пациентов, получающих фенобарбитал, возможно уменьшение эффективности парацетамола. Описаны случаи развития гепатотоксичности.

При одновременном приеме пиридоксина в дозе 200 мг/сут возможно уменьшение концентрации фенобарбитала в плазме крови.

При одновременном применении примидона, фелбамата возможно повышение концентрации фенобарбитала в плазме крови.

При лечении дефицита фолиевой кислоты применение препаратов фолиевой кислоты уменьшает эффективность фенобарбитала.

PHENOXYMETHYLPENICILLIN (ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы биосинтетических пенициллинов. Механизм действия связан с ингибированием синтеза клеточных оболочек бактерий. Действует бактерицидно. Кислотоустойчив.

Активен в отношении аэробных грамположительных бактерий: Staphylococcus spp., Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Enterococcus spp. (некоторые штаммы), Clostridium spp., Corynebacterium spp., Erysipelothrix rhusiopathiae, Listeria spp., Bacillus anthracis, Actinomyces spp.; аэробных грамотрицательных бактерий: Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae; Pasteurella multocida, Streptobacillus spp.; анаэробных бактерий: Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp., Clostridium spp.

Также активен в отношении Spirullinum minus, Treponema pallidum, Borrelia spp., Leptospira interrogans.

К феноксиметилпенициллину устойчивы Staphylococcus spp. (штаммы, продуцирующие пенициллиназу).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь феноксиметилпенициллин быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается в течение 30-60 мин. Прием пищи незначительно влияет на абсорбцию.

Легко проникает в почки, легкие, кожу, слизистые оболочки, мышцы (особенно при воспалительных процессах), несколько хуже – в костную ткань.

Связывание с белками плазмы составляет 80%.

$T_{1/2}$ составляет 30-60 мин. Большая часть феноксиметилпенициллина выводится с мочой в неизмененном виде, небольшая часть – с желчью.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек $T_{1/2}$ может увеличиваться до 4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к феноксиметилпенициллину микроорганизмами, в т.ч. бронхит, пневмония, ангина, скарлатина, средний отит, гонорея, сифилис, столбняк, сибирская язва, гнойные заболевания кожи и мягких тканей.

С целью профилактики: раны различной этиологии (в т.ч. укусы); ожоги; профилактика стрептококковых инфекций и их осложнений (в т.ч. ревматизм /ревматическая атака, малая хорея/, полиартрит, гломерулонефрит, эндокардит); профилактика бактериального эндокардита у пациентов с врожденными или приобретенными ревматическими пороками сердца до и после малых хирургических вмешательств (тонзиллэктомии, экстракции зуба); профилактика пневмококковой пневмонии у детей с серповидно-клеточной анемией; профилактика обострений ревматизма.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. При инфекции средней тяжести взрослым и детям старше 10 лет – 3 млн. ЕД/сут. При тяжелом течении инфекции дозу увеличивают до 6-9 млн. ЕД/сут. Детям до 10 лет – 50 000-100 000 ЕД/кг/сут. Кратность применения – 3-6 раз/сут. Курс лечения в среднем – не менее 5-7 дней, при лечении инфекций, вызванных бета-гемолитическим стрептококком, – не менее 7-10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: возможны крапивница, эритема, отек Квинке, ринит, конъюнктивит; редко – лихорадка, боли в суставах, эозинофилия; крайне редко – анафилактический шок. В редких случаях отмечается раздражение слизистой оболочки полости рта и глотки (стоматит, фарингит).

Со стороны пищеварительной системы: возможны тошнота, диарея, рвота, чувство переполнения желудка, стоматит, глоссит.

Со стороны системы кроветворения: редко – эозинофилия, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Афтозный стоматит, фарингит, повышенная чувствительность к пенициллинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Феноксиметилпенициллин проникает через плацентарный барьер, в незначительных количествах с грудным молоком. До настоящего времени не отмечено отрицательного воздействия феноксиметилпенициллина на плод или ребенка.

При беременности и в период лактации (грудного вскармливания) возможно применение феноксиметилпенициллина по показаниям. Однако перед началом лечения следует тщательно взвесить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода или ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* не установлено эмбриотоксическое, тератогенное и мутагенное действие феноксиметилпенициллина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, сенная лихорадка, диатезы), при указаниях в анамнезе на аллергические реакции на цефалоспориновые антибиотики (возможно развитие перекрестной аллергической реакции).

При развитии аллергических реакций феноксиметилпенициллин следует отменить и назначить соответствующую терапию.

Следует избегать применения феноксиметилпенициллина в комбинации с бактериостатическими антибиотиками. Комбинация с другими антибиотиками допускается в случае, если ожидается аддитивный или синергический эффект.

Феноксиметилпенициллин не назначают при рвоте и диарее, т.к. абсорбция в этих случаях нарушается.

При длительном лечении следует учитывать возможность роста устойчивых штаммов бактерий и грибов.

При постоянной диарее следует учитывать возможность развития псевдомембранозного колита.

При длительном применении рекомендуется периодический контроль картины периферической крови и показателей функции печени и почек.

При применении феноксиметилпенициллина возможны ложноположительные результаты реакции при неферментативном определении глюкозы в моче и анализе на уробилиноген и результаты количественного определения аминокислот в моче по нингидриновому методу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении феноксиметилпенициллин ослабляет действие гормональных противозачаточных средств.

При одновременном применении феноксиметилпенициллина с НПВС (особенно с индометацином, фенилбутазоном и салицилатами в высоких дозах), а также с пробенецидом возможно перекрестное замедление выведения этих веществ.

PHENYLEPHRINE (ФЕНИЛЭФРИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Адреномиметик. Оказывает прямое стимулирующее действие преимущественно на α-адренорецепторы.

При системном применении вызывает сужение артериол, повышает ОПСС и АД. Сердечный выброс не изменяется или уменьшается, что связано с рефлекторной брадикардией (повышением тонуса блуждающего нерва) в ответ на артериальную гипертензию. Фенилэфрин повышает АД не так резко как норэпинефрин и эпинефрин, но действует более длительно. Это, по-видимому, обусловлено тем, что фенилэфрин более устойчив и не разрушается под влиянием КОМТ.

При местном применении фенилэфрин оказывает выраженное сосудосуживающее действие, вызывает мидриаз, может понизить внутриглазное давление при открытоугольной глаукоме.

В средних терапевтических дозах практически не влияет на ЦНС.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь фенилэфрин плохо всасывается из ЖКТ. Метаболизируется при участии МАО в стенке кишечника и при "первом прохождении" через печень. Биодоступность фенилэфрина низкая.

После местного применения подвергается системной абсорбции.

ПОКАЗАНИЯ

Внутрь и местно: для уменьшения отечности слизистой оболочки носоглотки, конъюнктивы при простудных и аллергических заболеваниях (преимущественно в составе комбинированных препаратов).

Парентерально: для повышения АД при коллапсе и артериальной гипотензии в связи с понижением сосудистого тонуса.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь и местном применении доза зависит от показаний и применяемой лекарственной формы.

При введении п/к или в/м разовая доза составляет 2-5 мг, далее при необходимости – по 1-10 мг. При в/в введении струйно (медленно) разовая доза составляет 100-500 мкг. При в/в инфузии начальная скорость составляет 180 мкг/мин, далее в зависимости от эффекта ее уменьшают до 30-60 мкг/мин.

Максимальные дозы: для взрослых при приеме внутрь разовая доза – 30 мг, суточная – 150 мг; п/к или в/м разовая доза – 10 мг, суточная – 50 мг; при в/в введении разовая доза 5 мг, суточная – 25 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны нежелательное длительное повышение АД, тахикардия или рефлекторная брадикардия.

Местные реакции: возможно раздражающее действие на слизистые оболочки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, тяжелый атеросклероз, склонность к спазмам коронарных сосудов, повышенная чувствительность к фенилэфрину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения фенилэфрина при беременности и в период лактации не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать применения фенилэфрина у пациентов с тяжелым гипертиреозом.

С осторожностью применять при ИБС.

При местном применении после всасывания через слизистую оболочку фенилэфрин может вызывать системные эффекты. В связи с этим следует избегать применения фенилэфрина в форме 10% глазных капель у грудных детей и пациентов пожилого возраста.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении фенилэфрина на фоне общей анестезии, вызванной галотаном или циклопропаном, возможно развитие желудочковой фибрилляции.

При одновременном применении с ингибиторами МАО наблюдается потенцирование эффектов фенилэфрина (в т.ч. при местном применении).

Фенотиазины, альфа-адреноблокаторы (фентоламин), фуросемид и другие диуретики снижают вазоконстрикторный эффект фенилэфрина.

Гуанетидин усиливает мидриатический эффект фенилэфрина (при системной абсорбции).

Окситоцин, алкалоиды спорыньи, трициклические антидепрессанты, фуразолидон, прокарбазин, селегилин, симпатомиметики усиливают прессорный эффект, а последние – и аритмогенность.

При одновременном применении бета-адреноблокаторы уменьшают кардиостимулирующую активность; на фоне резерпина возможна артериальная гипертензия (вследствие истощения запасов катехоламинов в адренергических нейронах повышается чувствительность к симпатомиметикам).

PHENYTOIN (ФЕНИТОИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противосудорожное средство, производное гидантоина. Оказывает противосудорожное, антиаритмическое, анальгезирующее, миорелаксирующее действие.

Полагают, что противосудорожное действие обусловлено стабилизацией мембран нейронов, аксонов и синапсов, а также ограничением распространения возбуждения и судорожной активности. Как и другие гидантоиновые противосудорожные средства, фенитоин оказывает возбуждающее действие на мозжечок, активируя тормозные пути, распространяющиеся на кору головного мозга. Этот эффект также может приводить к снижению судорожной активности, которая связана с усилением разрядов в мозжечке.

Антиаритмическое действие обусловлено мембраностабилизирующей активностью фенитоина в клетках волокон Пуркинье. Блокирует трансмембранный натриевый ток, уменьшает проницаемость клеточной мембраны для ионов кальция. Аномальный желудочковый автоматизм и возбудимость мембран уменьшаются. Фенитоин также укорачивает рефрактерный период, расширяет комплекс QRS.

Повышает болевой порог при невралгии тройничного нерва и сокращает продолжительность приступа, уменьшая возбуждение и формирование повторных разрядов.

Механизм миорелаксирующего действия, по-видимому, сходен с механизмом противосудорожного действия. Благодаря мембраностабилизирующей активности при двигательных нарушениях ослабляет продолжительные повторные разряды и потенцирование в нервных и мышечных клетках.

Производные гидантоина индуцируют микросомальные ферменты печени, усиливая тем самым метаболизм одновременно применяемых препаратов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь всасывание медленное, характерна вариабельность в зависимости от применяемой лекарственной формы. При в/м введении всасывание также медленное, но практически полное – 92%.

Фенитоин проникает в спинномозговую жидкость, слюну, сперму, желудочный и кишечный сок, желчь, выделяется с грудным молоком. Проникает через плацентарный барьер, концентрации в плазме крови матери равны концентрациям в плазме плода. Связывание с белками 90% и более.

Метаболизируется в печени при участии изоферментов CYP2C9, CYP2C19 с образованием неактивных метаболитов. Установлено, что метаболизируется постоянное количество активного вещества в связи с насыщением ферментной системы, ответственной за метаболизм фенитоина, которое наступает при достижении терапевтических концентраций. Поэтому небольшое повышение дозы может привести к непропорционально значительному увеличению концентраций активного вещества в плазме и $T_{1/2}$.

Фенитоин является индуктором изоферментов CYP1A2, CYP3A4.

$T_{1/2}$ зависит от дозы, концентрации активного вещества в плазме.

Выводится почками в виде метаболитов и через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия (большие судорожные припадки); эпилептический статус с тонико-клоническими припадками; эпилептические припадки в нейрохирургии (профилактика и лечение).

Желудочковые аритмии (в т.ч. при гликозидной интоксикации или связанные с интоксикацией трициклическими антидепрессантами).

Невралгия тройничного нерва (в качестве средства второго ряда или в комбинации с карбамазепином).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь для взрослых начальная доза составляет 3-4 мг/кг/сут с последующим увеличением дозы до достижения оптимального терапевтического эффекта. В большинстве случаев поддерживающая доза составляет 200-500 мг/сут в один или несколько приемов.

Детям – 5 мг/кг/сут в два приема с последующим увеличением дозы не более 300 мг/сут. Поддерживающие дозы – 4-8 мг/кг/сут.

Для в/в введения взрослым и детям начальная доза составляет 15-20 мг/кг. В зависимости от клинической ситуации разовая доза может составлять 50-100 мг/кг. Для новорожденных начальная доза также составляет 15-20 мг/кг.

В/м взрослым можно вводить в разовой дозе 100-300 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможно – нистагм, атаксия, спутанность сознания, изменения настроения, мышечная слабость, нарушения координации движений, головокружение, нарушения сна, смазанная речь или заикание, дрожание рук, преходящая нервозность; редко – периферическая невропатия.

Со стороны пищеварительной системы: возможно – тошнота, рвота, запор, токсический гепатит, повреждения печени. Гиперплазия десен может возникать в течение первых 6 мес терапии и начинается с гингивита, чаще наблюдается у пациентов в возрасте до 23 лет.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, мегалобластная анемия.

Со стороны эндокринной системы: возможно – гипертрихоз, укрупнение черт лица, включая утолщение губ, расширение кончика носа и выдвижение нижней челюсти.

Со стороны обмена веществ: возможно – нарушение усвоения глюкозы вследствие ингибирования высвобождения инсулина, нарушения метаболизма витамина D и развитие гипокальциемии.

Со стороны костно-мышечной системы: возможно – контрактура Дюпюитрена; редко – периферическая полиартропатия. При длительном применении, отсутствии адекватной диеты, удовлетворяющей потребность в витамине D, или достаточного солнечного излучения в период лечения могут развиваться остеомаляция, рахит.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, которая может являться продромальным признаком более тяжелых кожных реакций (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), эозинофилия, лихорадка, лекарственная лимфаденопатия.

Прочие: редко – болезнь Пейрони.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Синдром Морганьи-Адамса-Стокса, AV-блокада II и III степени, синоатриальная блокада, синусовая брадикардия, нарушения функции печени и почек, сердечная недостаточность, кахексия, порфирия, повышенная чувствительность к фенитоину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не следует применять фенитоин при беременности, за исключением случаев, когда польза лечения для матери превышает риск для плода. Имеются отдельные данные об образовании опухолей (включая нейробластому), расщеплении верхней губы и неба у детей, матери которых получали фенитоин при беременности.

Фенитоин выделяется с грудным молоком в концентрациях, достаточных, чтобы вызвать побочные эффекты у грудного ребенка. В связи с этим применение фенитоина в период лактации не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При повышенной чувствительности к одному из гидантоиновых противосудорожных средств возможна повышенная чувствительность и к другим препаратам этой группы.

Внезапное прекращение лечения фенитоином у пациентов, страдающих эпилепсией, может спровоцировать развитие синдрома отмены.

У пациентов с эпилепсией при необходимости резкой отмены фенитоина (например, при развитии аллергических реакций или реакций повышенной чувствительности) следует применять противосудорожные средства, не относящиеся к производным гидантоина.

Фенитоин подвергается интенсивному метаболизму в печени, поэтому пациентам с нарушениями функции печени, а также лицам пожилого возраста требуется коррекция режима дозирования.

В период лечения, особенно длительного, рекомендуется диета, удовлетворяющая потребность в витамине D, воздействие УФ излучения.

При использовании препарата у детей в период роста повышается риск развития побочных эффектов со стороны соединительной ткани.

При острой алкогольной интоксикации концентрация фенитоина в плазме может повышаться, при хроническом алкоголизме – понижаться.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения наблюдается замедление скорости психомоторных реакций. Это необходимо учитывать лицам, занимающимся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении амиодарона, противогрибковых средств (в т.ч. амфотерицина B, флуконазола, кетоконазола, миконазола, итраконазола), метронидазола, хлорамфеникола, хлордиазепоксида, диазепама, дикумарола, блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов, галотана, изониазида, метилфенидата, омепразола, флуоксетина, эстрогенов, салицилатов, сукцинимидов, сульфинпиразона, сульфонамидов, толбутамида, тразодона возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови, что приводит к усилению его терапевтического действия и увеличивает риск развития побочных эффектов.

Терапевтическое действие противогрибковых средств, клозапина, ГКС, дикумарола, дигитоксина, доксициклина, фуросемида, эстрогенов, пероральных контрацептивов, хинидина, рифампицина, витамина D изменяется при одновременном применении фенитоина.

При одновременном применении с производными фенотиазина (в т.ч. с хлорпромазином, прохлорперазином, тиоридазином), фенобарбиталом, противоопухолевыми средствами возможно повышение или снижение концентрации фенитоина в плазме крови. Влияние фенитоина на концентрацию в плазме фенобарбитала непредсказуемо.

При одновременном применении с ацетазоламидом возможны остеомаляция, рахит.

При одновременном применении с ацикловиром возможно уменьшение концентрации фенитоина в плазме крови и уменьшение его эффективности.

При одновременном применении вальпроевой кислоты в течение нескольких первых недель общая концентрация фенитоина в плазме крови может уменьшаться за счет его вытеснения из мест связывания с белками плазмы вальпроатом натрия, индукции микросомальных ферментов печени и ускорения метаболизма фенитоина. Далее происходит ингибирование метаболизма фенитоина вальпроатом и, вследствие этого, повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Фенитоин уменьшает концентрацию вальпроата в плазме крови, вероятно, за счет повышения его метаболизма в печени. Полагают, что фенитоин, как индуктор печеночных ферментов, также повышает образование второстепенного, но обладающего гепатотоксичностью метаболита вальпроевой кислоты.

При одновременном применении уменьшаются концентрации в плазме крови верапамила, нимодипина, фелодипина.

Описан случай повышения концентрации фенитоина в плазме крови и развития токсических эффектов при одновременном применении с габапентином.

При одновременном применении возможно уменьшение концентрации дезипрамина в плазме крови.

При одновременном применении с дилтиаземом, нифедипином возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови и возникновение риска развития токсического действия.

При одновременном применении с дисульфирамом возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови с развитием токсических реакций; с имипрамином, кларитромицином – возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении с карбамазепином, фолиевой кислотой, резерпином, сукральфатом, вигабатрином возможно понижение концентрации фенитоина в плазме крови и уменьшение его терапевтического действия.

У пациентов, получающих фенитоин, возможно уменьшение эффективности парацетамола.

При приеме пиридоксина в дозе 200 мг/сут возможно уменьшение концентрации фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении с ритонавиром имеются сообщения о повышении концентрации фенитоина в плазме крови. Полагают, что взаимодействие возможно, но его характер окончательно не установлен.

При одновременном применении с сукральфатом уменьшается всасывание фенитоина.

При одновременном применении с теофиллином возможно уменьшение концентраций в плазме крови фенитоина и теофиллина и уменьшение их эффективности.

При одновременном применении с фелбаматом возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении с фенилбутазоном описаны случаи повышения концентрации фенитоина в плазме крови с развитием токсических реакций.

При лечении дефицита фолиевой кислоты применение препаратов фолиевой кислоты уменьшает эффективность фенитоина.

При одновременном применении с циметидином повышается концентрация фенитоина в плазме крови, возникает риск развития токсического действия.

При одновременном применении с ципрофлоксацином возможно уменьшение или повышение концентрации фенитоина в плазме крови. Взаимодействие неоднозначно.

PHTHALYLSULFATHIAZOLE (ФТАЛИЛСУЛЬФАТИАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальное средство, производное сульфаниламида. Обладает широким спектром противомикробного действия. Фталилсульфатиазол активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в т.ч. возбудителей кишечных инфекций. Плохо абсорбируется из ЖКТ. Действует преимущественно в просвете кишечника, где происходит постепенное высвобождение сульфаниламидной части молекулы.

Механизм действия связан с конкурентным антагонизмом с ПАБК и конкурентным угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

ПОКАЗАНИЯ

Дизентерия (острая и хроническая в стадии обострения), колиты, гастроэнтериты; профилактика инфекционных осложнений при оперативных вмешательствах на кишечнике.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым – по 1-2 г каждые 4-6 ч в течение 5-7 дней. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая – 2 г, суточная – 7 г. Детям до 3 лет – 200 мг/кг/сут в 3 приема в течение 7 дней. Детям старше 3 лет – по 400-750 мг (в зависимости от возраста) 4 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможны аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к фталилсульфатиазолу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При необходимости фталилсульфатиазол сочетают с сульфаниламидами или антибиотиками, хорошо абсорбирующимися из ЖКТ.

PILOCARPINE (ПИЛОКАРПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

М-холиномиметик, производное метилимидазола. Оказывает прямое м-холиномиметическое действие. При местном применении в офтальмологии вызывает выраженный миоз, понижение внутриглазного давления, спазм аккомодации.

При системном применении увеличивает секрецию слюнных, слезных, потовых, поджелудочной железы, желез кишечника, а также мукозных клеток дыхательных путей.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При инстилляции в конъюнктивальный мешок не проникает в системный кровоток.

ПОКАЗАНИЯ

Для применения в офтальмологии: острый приступ глаукомы, вторичная глаукома (тромбоз центральной вены сетчатки, острая непроходимость артерий сетчатки, атрофия зрительного нерва, пигментная дегенерация сетчатки), хроническая открытоугольная глаукома, абсцесс роговицы. Необходимость сужения зрачка после инстилляции мидриатиков.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Инстилляции в конъюнктивальный мешок. Режим дозирования устанавливают в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При местном применении: редко – головная боль; при длительном применении – фолликулярный конъюнктивит, контактный дерматит век, выраженный миоз (1-1.5 мм в диаметре).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания глаз и состояния, при которых миоз нежелателен (в т.ч. после хирургического вмешательства на глазу), ирит, иридоциклит, повышенная чувствительность к пилокарпину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения пилокарпина в офтальмологии при беременности и в период лактации не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при отслоении сетчатки в анамнезе и у пациентов молодого возраста с миопией высокой степени.

При наличии начальной катаракты миотический эффект может вызвать преходящее ухудшение зрения.

Лечение необходимо проводить при регулярном контроле внутриглазного давления.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Миоз может вызывать нарушения темновой адаптации. После инстилляции пилокарпина необходимо соблюдать осторожность при управлении автомобилем в темное время суток или при плохом освещении. В самом начале лечения у пациентов молодого возраста может развиться спазм аккомодации, который может привести к снижению остроты зрения.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антагонизм по отношению к м-холиноблокаторам (в т.ч. к атропину).

PIMECROLIMUS (ПИМЕКРОЛИМУС)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для наружного применения. Пимекролимус – производное макролактама аскомицина. Селективно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов из Т-лимфоцитов и тучных клеток. Обладает противовоспалительными свойствами.

Пимекролимус специфично связывается с макрофилином-12 и ингибирует кальцийзависимую фосфатазу кальциневрин. В результате, блокируя транскрипцию ранних цитокинов, пимекролимус подавляет активацию Т-лимфоцитов. В частности, в наномолярных концентрациях пимекролимус ингибирует синтез в человеческих Т-лимфоцитах интерлейкина-2, интерферона гамма (Th1 тип), интерлейкина-4 и интерлейкина-10 (Th2 тип). Кроме того, in vitro после взаимодействия с комплексом антиген/IgE пимекролимус предотвращает антиген/IgE-опосредованное высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из тучных клеток. Пимекролимус не влияет на рост кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток.

Пимекролимус эффективен при кожном воспалении, в то же время его влияние на системный иммунный ответ весьма незначительно. В целом уникальность механизма действия пимекролимуса состоит в сочетании противовоспалительной активности, селективной в отношении кожи, с низкой способностью вызывать системные иммунные ответы.

ПОКАЗАНИЯ

Атопический дерматит (экзема).

Препарат показан для кратковременного и длительного применения у взрослых, а также у детей (в возрасте от 3 мес) и подростков.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

У взрослых и детей старше 3 месяцев применяют наружно 2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Очень часто: жжение в месте нанесения крема.

Часто: местные реакции (раздражение, зуд и покраснение кожи), кожные инфекции (фолликулит).

Возможны: нагноение, ухудшение течения заболевания, простой герпес, дерматит, обусловленный вирусом простого герпеса (герпетическая экзема), контагиозный моллюск; местные реакции, такие как сыпь, боль, парестезии, шелушение, сухость, отечность, кожные папилломы, фурункулы.

В редких случаях: непереносимость алкоголя (сразу после приема алкоголя обычно наблюдались покраснение лица, сыпь, жжение, зуд или припухлость).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к пимекролимусу.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует наносить на пораженные острой вирусной инфекцией кожные покровы.

В случае бактериального или грибкового поражения кожи применение возможно после излечения инфекции.

Поскольку исследования совместимости не проводились, не рекомендуется применять совместно с другими местными средствами.

PINDOLOL (ПИНДОЛОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Неселективный бета-адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью, обладает слабой мембраностабилизирующей активностью. Оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие.

Ингибируя β-адренорецепторы сердца, 75% из которых составляют β_1- и 25% – β_2-адренорецепторы, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, в результате этого снижается внутриклеточный ток ионов кальция.

Оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежает ЧСС, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда). ОПСС в начале применения бета-адреноблокаторов, в первые 24 ч увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α-адренорецепторов и устранения стимуляции β_2-адренорецепторов), которое через 1-3 сут возвращается к исходному, а при длительном применении снижается.

Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляцией периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет большее значение у больных с исходной гиперсекрецией ренина), восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД) и влиянием на ЦНС.

Антиангинальный эффект обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате урежения ЧСС и снижения сократимости. Уменьшение ЧСС ведет к удлинению диастолы и улучшению перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью. Благодаря внутренней симпатомиметической активности оказывает прямое дилатирующее воздействие на периферические сосуды.

Антиаритмический эффект обусловлен угнетением некоторых аритмогенных факторов, таких как тахикардия, повышенная активность симпатической нервной системы (при желудочковых тахиаритмиях и инфаркте миокарда), цАМФ, играющего важную роль в возникновении фибрилляции желудочков при ишемии миокарда, и повышенное АД. Уменьшает скорость спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма. Угнетает проведение импульса в антеградном и в меньшей степени в ретроградном направлениях через AV узел, практически не влияя на проведение по дополнительным путям.

Повышает концентрацию ТГ и ЛПНП, понижает концентрацию ЛПВП в плазме крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь пиндолол почти полностью абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч. Связывание с белками плазмы составляет 40-60%. Умеренно растворим в жирах.

Частично метаболизируется в печени (60%) главным образом путем конъюгации. Активные метаболиты неизвестны. Выводится с мочой как в неизмененном виде, так и в виде метаболитов. $T_{1/2}$ составляет 3-4 ч (у здоровых взрослых).

$T_{1/2}$ увеличивается у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, стенокардия напряжения (профилактика приступов), наджелудочковая тахикардия, тахисистолическая форма мерцания предсердий, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, гипертрофическая кардиомиопатия, гиперкинетический кардиальный синдром, пролапс митрального клапана.

В качестве вспомогательного средства при феохромоцитоме.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Для приема внутрь начальная доза – по 5 мг 3 раза/сут. Дозу постепенно увеличивают на 5 мг в неделю до достижения оптимального терапевтического эффекта. Суточная доза варьирует от 7.5 мг до 30 мг. Кратность приема – 2-3 раза/сут.

Максимальная разовая доза составляет 20 мг.

Для в/в введения (медленно) начальная доза составляет 400 мкг, затем каждые 20 мин дозу можно повышать на 200 мкг до максимальной дозы 1.2 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: синусовая брадикардия, сердцебиение, нарушение проводимости миокарда, AV блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, ослабление сократимости миокарда, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности, снижение АД, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, кошмарные сновидения, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, галлюцинации, астения, миастения, парестезии в конечностях (у больных с перемежающейся хромотой и синдромом Рейно), тремор.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боль в животе, запоры или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), изменения вкуса, изменение активности печеночных ферментов, концентрации билирубина.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, затруднение дыхания, ларинго- и бронхоспазм (у предрасположенных пациентов).

Со стороны костно-мышечной системы: возможны мышечные судороги, боли в ногах, похолодание конечностей.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, конъюнктивит.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин), гипотиреоидное состояние.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения.

Дерматологические реакции: усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза.

Аллергические реакции: зуд, сыпь, крапивница.

Прочие: боль в спине, артралгия, ослабление либидо, снижение потенции, синдром отмены (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

AV-блокада II и III степени, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 40 уд./мин), кардиогенный шок, СССУ, артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда), хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, острая сердечная недостаточность, стенокардия Принцметала, кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности), бронхиальная астма (тяжелого течения), болезнь Рейно и другие облитерирующие заболевания сосудов (осложненные гангреной, перемежающейся хромотой или болью в покое), выраженные нарушения функции печени и/или почек, сахарный диабет, лактация (грудное вскармливание), одновременный прием ингибиторов МАО, повышенная чувствительность к пиндололу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Пиндолол может оказывать отрицательное влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия. Применять с осторожностью и только в случае крайней необходимости, когда предполагаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Пиндолол противопоказан к применению в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при указаниях в анамнезе на аллергические реакции, при хронической сердечной недостаточности, феохромоцитоме, печеночной недостаточности, хронической почечной недостаточности, синдроме Рейно, миастении, тиреотоксикозе, депрессии (в т.ч. в анамнезе), псориазе, у пациентов пожилого возраста, у детей (эффективность и безопасность не определены).

Применение бета-адреноблокаторов при сердечной недостаточности возможно только в условиях специализированного стационара.

У пациентов с заболеваниями коронарных артерий необходима осторожность при резкой отмене бета-адреноблокатора.

С особой осторожностью применять одновременно с блокаторами кальциевых каналов, оказывающими угнетающее влияние на миокард и на деятельность синусового узла.

С осторожностью применять одновременно с антиаритмическими средствами – дизопирамидом, хинидином, лидокаином, токаинидом, мексилетином, флекаинидом, пропафеноном, амиодароном и антиаритмическими средствами IV класса.

Парентерально вводят только в условиях стационара при постоянном контроле ЭКГ и АД. С осторожностью применяют у пациентов с синдромом Рейно и другими облитерирующими заболеваниями периферических артерий.

У пациентов с нарушениями функции почек может потребоваться коррекция режима дозирования.

При одновременном применении клонидина его прием может быть прекращен только через несколько дней после отмены пиндолола.

Перед хирургическим вмешательством постепенная отмена пиндолола должна быть завершена по меньшей мере за 48 ч до операции. Если больной принимал пиндолол перед операцией, ему следует подобрать средство для наркоза с минимальным отрицательным инотропным действием.

В настоящее время отсутствуют рекомендации по применению пиндолола у детей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения возможны головокружение и повышенная утомляемость, что может повлиять на способность к вождению автотранспорта и выполнению работы, требующей повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с симпатолитиками, периферическими вазодилататорами возможно усиление антигипертензивного действия пиндолола.

При одновременном применении возможно уменьшение интенсивности действия симпатомиметических средств, трициклических антидепрессантов, ингибиторов МАО.

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой, ибупрофеном, индометацином возможно уменьшение антигипертензивного действия пиндолола.

Вследствие усиления угнетающего влияния на миокард возможны артериальная гипотензия, брадикардия, асистолия при одновременном применении с верапамилом, дилтиаземом.

При одновременном применении с дизопирамидом описаны случаи тяжелой брадикардии, по-видимому, вследствие значительного угнетения сократимости и проводимости миокарда.

При одновременном применении с инсулинами возможно небольшое усиление гипогликемического действия.

При одновременном применении с тиоридазином повышается концентрация в плазме крови пиндолола и тиоридазина.

При одновременном применении с тубокурарином описаны случаи укорочения периода восстановления после нервно-мышечной блокады.

При одновременном применении с флуоксетином возможно повышение концентрации пиндолола в плазме крови. Пиндолол проявляет антагонизм в отношении серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов, этим обусловлено повышение эффективности флуоксетина.

При одновременном применении с циметидином возможно увеличение концентрации пиндолола в плазме крови.

PIOGLITAZONE (ПИОГЛИТАЗОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральное гипогликемическое средство, производное тиазолидиндионового ряда. Мощный, селективный агонист гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR-гамма). PPAR-гамма рецепторы обнаруживаются в жировой, мышечной тканях и в печени. Активация ядерных рецепторов PPAR-гамма модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле уровня глюкозы и в метаболизме липидов. Снижает инсулинорезистентность в периферических тканях и в печени, в результате этого происходит увеличение расхода инсулинозависимой глюкозы и уменьшение продукции глюкозы в печени. В отличие от производных сульфонилмочевины, пиоглитазон не стимулирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

При сахарном диабете 2 типа (инсулиннезависимом) уменьшение инсулинорезистентности под действием пиоглитазона приводит к снижению концентрации глюкозы в крови, снижению уровня инсулина в плазме и гемоглобина A_{1c} (гликированный гемоглобин, HbA_{1c}).

При сахарном диабете 2 типа (инсулиннезависимом) с нарушением липидного обмена на фоне применения пиоглитазона отмечается снижение уровня ТГ и увеличение уровня ЛПВП. При этом уровень ЛПНП и общего холестерина у таких пациентов не меняется.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь натощак пиоглитазон обнаруживается в плазме крови через 30 мин. C_{max} в плазме достигается через 2 ч. При приеме пищи наблюдалось незначительное увеличение времени достижения C_{max} до 3-4 ч, но степень всасывания не изменялась.

После приема однократной дозы кажущийся V_d пиоглитазона составляет в среднем 0.63±0.41 л/кг. Связывание с белками сыворотки крови человека, в основном с альбумином, составляет более 99%; связывание другими белками сыворотки менее выраженное. Метаболиты пиоглитазона M-III и M-IV также в значительной степени связываются с альбумином сыворотки – более 98%.

Пиоглитазон интенсивно метаболизируется в печени путем гидроксилирования и окисления. Метаболиты M-II, M-IV (гидрокси-производные пиоглитазона) и M-III (кето-производные пиоглитазона) проявляют фармакологическую активность на моделях сахарного диабета 2 типа у животных. Метаболиты также частично превращаются в конъюгаты глюкуроновой или серной кислот.

Метаболизм пиоглитазона в печени происходит при участии изоферментов CYP2C8 и CYP3A4.

$T_{1/2}$ неизмененного пиоглитазона составляет 3-7 ч, общего пиоглитазона (пиоглитазон и активные метаболиты) – 16-24 ч. Клиренс пиоглитазона составляет 5-7 л/ч.

После приема внутрь около 15-30% дозы пиоглитазона обнаруживается в моче. Почками выводится ничтожно малое количество пиоглитазона, в основном, в форме метаболитов и их конъюгатов. Считается, что при приеме внутрь большая часть дозы выделяется с желчью как в неизмененном виде, так и в виде метаболитов и выводится из организма с калом.

Концентрации пиоглитазона и активных метаболитов в сыворотке крови остаются на достаточно высоком уровне через 24 ч после однократного введения суточной дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь в дозе 30 мг 1 раз/сут. Длительность лечения устанавливают индивидуально.

Максимальная доза при комбинированной терапии составляет 30 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны обмена веществ: возможно развитие гипогликемии (от слабой до выраженной).

Со стороны системы кроветворения: возможны анемия, снижение гемоглобина и гематокрита.

Со стороны пищеварительной системы: редко – повышение активности АЛТ.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый), диабетический кетоацидоз, беременность, лактация, повышенная чувствительность к пиоглитазону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Пиоглитазон противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

У больных с инсулинорезистентностью и ановуляторным циклом в пременопаузном периоде лечение тиазолидиндионами, включая пиоглитазон, может вызвать овуляцию. Это повышает риск беременности, если не используются адекватные средства контрацепции.

В *экспериментальных исследованиях* на животных показано, что пиоглитазон не оказывает тератогенного действия и отрицательного влияния на фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять пиоглитазон при наличии клинических проявлений заболевания печени в активной фазе или при увеличении активности АЛТ в 2.5 раза выше ВГН. При умеренно повышенной активности ферментов печени (АЛТ менее чем в 2.5 раза выше ВГН) до начала или во время лечения пиоглитазоном больных необходимо обследовать для определения причины повышения показателей. При умеренном повышении активности ферментов печени следует с осторожностью начинать или продолжать лечение. В этом случае рекомендуется более частый контроль клинической картины и исследование уровня активности печеночных ферментов.

В случае увеличения активности трансаминаз в сыворотке крови (АЛТ в >2.5 раза выше ВГН) контроль функции печени следует проводить чаще и до тех пор, пока уровень не вернется к норме или к показателям, которые наблюдались до проведения лечения. Если активность АЛТ в 3 раза превышает ВГН, то повторный тест по определению активности АЛТ следует провести как можно быстрее. Если активность АЛТ остается на уровне в 3 раза > ВГН пиоглитазон следует отменить.

В период лечения при подозрении на развитие нарушений функции печени (появление тошноты, рвоты, болей в животе, усталости, отсутствия аппетита, темной мочи) следует определить показатели функциональных тестов печени. Решение вопроса о продолжении терапии пиоглитазоном следует принимать на основании клинических данных с учетом лабораторных показателей. В случае возникновения желтухи пиоглитазон следует отменить.

С осторожностью следует применять пиоглитазон у пациентов с отеками.

Развитие анемии, снижение гемоглобина и уменьшение гематокрита могут быть связаны с увеличением объема плазмы и не проявляются какими-либо клинически значимыми гематологическими эффектами.

При необходимости одновременного применения с кетоконазолом следует более регулярно проводить контроль уровня гликемии.

Отмечались редкие случаи временного повышения уровня активности КФК на фоне применения пиоглитазона, что не имело никаких клинических последствий. Взаимосвязь этих реакций с приемом пиоглитазона неизвестна.

Средние значения билирубина, АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТ снижались при обследовании в конце лечения пиоглитазоном по сравнению с аналогичными показателями до начала лечения.

До начала лечения и в течение первого года лечения (каждые 2 месяца) и затем периодически следует контролировать активность АЛТ.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что пиоглитазон не обладает мутагенностью.

Применение пиоглитазона у детей не рекомендуется.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении другого производного тиазолидиндиона одновременно с пероральными контрацептивами наблюдалось снижение концентрации этинилэстрадиола и норэтиндрона в плазме примерно на 30%. Поэтому при одновременном применении пиоглитазона и пероральных контрацептивов возможно снижение эффективности контрацепции.

Кетоконазол ингибирует метаболизм пиоглитазона в печени in vitro.

PIPECURONIUM BROMIDE (ПИПЕКУРОНИЯ БРОМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический миорелаксант недеполяризующего конкурентного типа. Является бис-четвертичным аммониевым соединением стероидной структуры. Блокирует н-холинорецепторы скелетных мышц и препятствует деполяризующему действию ацетилхолина. Мышечно-расслабляющее действие после в/в введения пипекурония бромида развивается через 2-3 мин и продолжается 30-120 мин в зависимости от дозы.

Миорелаксация не сопровождается фасцикуляциями и мышечными болями после операции. Пипекурония бромид не вызывает высвобождения гистамина из тучных клеток, в терапевтических дозах мало влияет на сердечно-сосудистую систему, в высоких дозах обладает некоторой ганглиоблокирующей активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения отмечают быструю начальную фазу распределения и медленную фазу выведения. Не подвергается метаболизму. $T_{1/2}$ составляет 60-120 мин. Более 75% введенной дозы выводится с мочой, остальная часть, по-видимому, с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Для расслабления скелетных мышц при проведении общей анестезии при хирургических вмешательствах и ИВЛ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от вида наркоза, предполагаемой длительности оперативного вмешательства, состояния больного. Вводят в/в в дозах 20-85 мкг/кг, при необходимости увеличения продолжительности действия вводят 1/4 от начальной дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны умеренная брадикардия, некоторое снижение АД.

Со стороны свертывающей системы крови: описано уменьшение парциального тромбопластинового и протромбинового времени.

Аллергические реакции: редко – анафилактоидные реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая форма миастении, повышенная чувствительность к пипекурония бромиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

У беременных женщин, которые для лечения токсикоза получали соли магния (способные потенцировать нервно-мышечную блокаду), пипекурония бромид следует применять в уменьшенных дозах. Данные о выделении пипекурония бромида с грудным молоком отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пипекурония бромид следует применять только в условиях специализированного стационара при наличии техники для проведения ИВЛ специалистами-анестезиологами.

Перед началом анестезии следует нормализовать электролитный баланс, КЩР и устранить дегидратацию.

У пациентов с нарушениями нервно-мышечной передачи, ожирением, почечной недостаточностью, заболеваниями печени и желчных путей, при указаниях в анамнезе на перенесенный полиомиелит пипекурония бромид следует применять в меньших дозах.

С осторожностью применяют у пациентов при хронической сердечной недостаточности, у лиц пожилого возраста.

С особой осторожностью пипекурония бромид, как и другие блокаторы нервно-мышечной передачи, следует применять у пациентов с миастенией или миастеническим синдромом.

Эффект пипекурония бромида усиливается при гипокалиемии, гипокальциемии, гипермагниемии, гипопротеинемии, дегидратации, в условиях ацидоза, гиперкапнии, кахексии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиление и/или пролонгирование действия пипекурония бромида возможно при одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза (галотан, метоксифлуран, диэтиловый эфир), средствами для в/в наркоза (кетамин, пропанидид, барбитураты), другими недеполяризующими миорелаксантами, антибиотиками аминогликозидами, тетрациклинами, имидазолом, метронидазолом, диуретиками, бета-адреноблокаторами, тиамином, ингибиторами МАО, гуанидином, протамином, фенитоином, альфа-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, лидокаином (при в/в введении).

При применении до хирургического вмешательства ГКС, неостигмина, норадреналина, теофиллина, калия хлорида, натрия хлорида, кальция хлорида возможно ослабление эффекта пипекурония бромида.

Деполяризующие миорелаксанты могут как усиливать, так и ослаблять действие пипекурония бромида; это зависит от дозы, времени применения и индивидуальной чувствительности к препаратам.

PIPEMIDIC ACID (ПИПЕМИДОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Уроантисептик, производное 4-хинолона. Оказывает бактерицидное действие, обусловленное связыванием ионов двухвалентного железа и ингибированием ферментных систем микробной клетки.

Активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий: Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp., Shigella spp., Salmonella spp.

Активен также в отношении некоторых грамположительных бактерий, в частности Staphylococcus aureus.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь C_{max} в плазме крови достигается через 2 ч. Биодоступность составляет 60%, связывание с белками плазмы – 15%. $T_{1/2}$ – 3 ч. С мочой выводится 50-70%.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами (в т.ч. пиелонефрит, уретрит, цистит, простатит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь – по 400 мг 2 раза/сут в течение 10 дней. В отдельных случаях разовая доза может быть увеличена до 600 мг.

При частых острых инфекциях мочевыводящих путей у женщин, одновременно с пероральным лечением вводят интравагинально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции почек (КК<10 мл/мин), выраженные нарушения функции печени, I и III триместры беременности, детский возраст, повышенная чувствительность к пипемидовой кислоте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Пипемидовая кислота противопоказана к применению в I и III триместрах беременности. Применение во II триместре беременности и в период лактации (грудного вскармливания) необходимо проводить с осторожностью, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск развития побочных эффектов у плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В процессе лечения следует избегать ультрафиолетового облучения в связи с высоким риском возникновения фотосенсибилизации; увеличить количество потребляемой жидкости (под контролем диуреза).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами, ощелачивающими мочу, активность пипемидовой кислоты усиливается.

PIPERONYL BUTOXIDE (ПИПЕРОНИЛ БУТОКСИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения педикулеза. Блокирует защитные ферменты, выделяемые насекомыми. Действует как синергист пиретринов.

ПОКАЗАНИЯ

Педикулез (в составе комбинированных препаратов).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Зависит от применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: гиперемия, зуд, жжение в месте нанесения вещества; нарушение функции ЖКТ и слабо выраженное угнетение ЦНС.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к пиперонила бутоксиду, инфицированные расчесы.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Необходимо избегать попадания вещества на лицо, при случайном попадании в глаза промыть их теплой водой. Пиперонил бутоксид не следует глотать или вдыхать.

Пиперонил бутоксид применяют в составе комбинированных препаратов с другими средствами, обладающими инсектицидным действием, в т.ч. с эсдепалетрином, пиретринами, тетраметрином.

PIPOFEZINE (ПИПОФЕЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидепрессант из группы трициклических соединений. Оказывает тимолептическое и седативное действие.

ПОКАЗАНИЯ

Астенодепрессивные и тревожно-депрессивные состояния легкой и средней степени тяжести различной этиологии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Начальная доза составляет 25 мг 4 раза/сут, затем суточную дозу можно увеличить до 150-200 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В редких случаях: головокружение, тошнота, рвота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к пипофезину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пипофезин не оказывает холинолитического действия, поэтому может быть использован у больных глаукомой.

Нельзя применять одновременно с ингибиторами МАО и ранее чем через 1-2 недели после их отмены.

PIRACETAM (ПИРАЦЕТАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропное средство. Оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга. Повышает утилизацию глюкозы, улучшает течение метаболических процессов, улучшает микроциркуляцию в ишемизированных зонах, ингибирует агрегацию активированных тромбоцитов. Оказывает защитное действие при повреждениях головного мозга, вызываемых гипоксией, интоксикацией, электрошоком. Улучшает интегративную деятельность мозга. Не оказывает седативного и психостимулирующего действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается приблизительно через 30 мин, в ликворе – через 2-8 ч. Кажущийся V_d составляет 0.6 л/кг. Не связывается с белками плазмы крови.

Распределяется во всех органах и тканях, проникает через ГЭБ и плацентарный барьер. Избирательно накапливается в тканях коры головного мозга, преимущественно в лобных, теменных и затылочных долях, в мозжечке и базальных ганглиях.

$T_{1/2}$ из плазмы составляет 4-5 ч, из ликвора – 6-8 ч. Выводится почками в неизмененном виде. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ увеличивается.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения памяти, головокружение, снижение концентрации внимания, эмоциональная лабильность, деменция вследствие нарушений мозгового кровообращения (ишемического инсульта), травм головного мозга, при болезни Альцгеймера, в пожилом возрасте; коматозные состояния сосудистого, травматического или токсического генеза; лечение абстиненции и психоорганического синдрома при хроническом алкоголизме; нарушения обучаемости у детей, не связанные с неадекватным обучением или особенностями семейной обстановки (в составе комбинированной терапии); серповидно-клеточная анемия (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым внутрь – 30-160 мг/кг/сут в 2-4 приема. Продолжительность лечения – 6-8 недель.

При необходимости применяют в/м или в/в в начальной дозе 10 г/сут. При в/в введении пациентам в тяжелом состоянии суточная доза может составить 12 г. После клинического улучшения дозу постепенно снижают и переходят на прием внутрь.

Детям внутрь – 30-50 мг/кг/сут в 2-3 приема. Лечение следует продолжать не менее 3 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – диспептические симптомы, боли в животе.

Со стороны ЦНС: редко – нервозность, возбуждение, раздражительность, беспокойство, расстройства сна, головокружение, головная боль, тремор, в некоторых случаях – слабость, сонливость.

Прочие: повышение сексуальной активности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Геморрагический инсульт, тяжелая почечная недостаточность (при КК<20 мл/мин), повышенная чувствительность к пирацетаму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения пирацетама при беременности не проводилось. Применение возможно только в случаях, когда предполагаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода.

Пирацетам, по-видимому, проникает в грудное молоко. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не было выявлено отрицательного воздействия пирацетама на плод.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с выраженным нарушением гемостаза, при больших хирургических операциях и тяжелых кровотечениях; с почечной недостаточностью.

Рекомендуется постоянный контроль показателей функции почек.

В случае появления нарушений сна рекомендуется отменить вечерний прием пирацетама, присоединив эту дозу к дневному приему.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Описан случай взаимодействия пирацетама при одновременном применении с экстрактом щитовидной железы, содержащим трийодтиронин и тетрайодтиронин, когда у пациента были отмечены беспокойство, раздражительность и расстройства сна.

При одновременном применении с препаратами гормонов щитовидной железы возможно развитие центральных эффектов – тремора, беспокойства, раздражительности, нарушений сна, спутанности сознания.

При одновременном применении стимуляторов ЦНС возможно усиление психостимулирующего действия.

При одновременном применении с нейролептиками наблюдается усиление экстрапирамидных нарушений.

PIRENZEPINE (ПИРЕНЗЕПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор M_1-холинорецепторов, синтетический третичный амин. Оказывает преимущественно периферическое антихолинергическое действие. Понижает базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты. Уменьшает пептическую активность желудочного сока. Незначительно снижает тонус гладкой мускулатуры желудка.

Секреция пепсина, стимулированная инсулином, снижается на 49%, гистамином – на 34%, гастрином – на 24%. Угнетает выделение гидрокарбоната из эпителия в полость желудка у больных с эрозивным поражением антрального отдела и усиливает защиту слизистой оболочки желудка; увеличивает кровоток в подслизистом слое желудка и кишечника, улучшает микроциркуляцию.

Не оказывает влияния на ЦНС, практически не изменяет ЧСС.

В терапевтических дозах другие антихолинергические эффекты пирензепина выражены слабо.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь пирензепин плохо абсорбируется из ЖКТ. Биодоступность составляет 20-30%, при одновременном приеме с пищей – 10-20%. Связывание с белками плазмы – 10-12%. Плохо проникает через ГЭБ. Очень небольшое количество пирензепина подвергается метаболизму.

$T_{1/2}$ составляет 10-12 ч. Около 10% выводится в неизмененном виде с мочой, остальная часть – с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение и профилактика язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в качестве вспомогательного средства); хронический гастрит с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивный эзофагит, рефлюкс-эзофагит, синдром Золлингера-Эллисона; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, возникающие на фоне терапии противоревматическими и противовоспалительными средствами.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым внутрь в первые 2-3 дня – по 50 мг 3 раза/сут за 30 мин до еды, затем по 50 мг 2 раза/сут. Курс лечения – 4-6 недель.

При необходимости – вводят в/м или в/в по 5-10 мг 2-3 раза/сут. Возможно сочетанное применение парентерально и внутрь.

Максимальная суточная доза при приеме внутрь составляет 200 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, запор, учащение стула, повышение аппетита.

Со стороны органа зрения: нарушение аккомодации; редко – повышенная чувствительность глаз к свету.

Прочие: уменьшение потоотделения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперплазия предстательной железы; паралитическая непроходимость кишечника, стеноз привратника; I триместр беременности; повышенная чувствительность к пирензепину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению в I триместре беременности. Не рекомендуется применение во II и III триместрах беременности.

При необходимости применения в период лактации следует учитывать, что пирензепин в небольших количествах выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при которых увеличение ЧСС может быть нежелательным: мерцательная аритмия, тахикардия, хроническая сердечная недостаточность, ИБС, митральный стеноз, артериальная гипертензия, острое кровотечение; при тиреотоксикозе (возможно усиление тахикардии); повышенной температуре (может еще повышаться вследствие подавления активности потовых желез); при рефлюкс-эзофагите, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, сочетающейся с рефлюкс-эзофагитом (снижение моторики пищевода и желудка и расслабление нижнего пищеводного сфинктера могут способствовать замедлению опорожнения желудка и усилению гастроэзофагеального рефлюкса через сфинктер с нарушенной функцией); при заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся непроходимостью – ахалазия пищевода, стеноз привратника (возможно снижение моторики и тонуса, приводящее к непроходимости и задержке содержимого желудка), атония кишечника у больных пожилого возраста или ослабленных больных (возможно развитие непроходимости), паралитическая непроходимость кишечника; при повышении внутриглазного давления – закрытоугольная (мидриатический эффект, приводящий к повышению внутриглазного давления, может вызывать острый приступ) и открытоугольная глаукома (мидриатический эффект может вызывать некоторое повышение внутриглазного давления; может потребоваться коррекция терапии); при НЯК (в высоких дозах может угнетать перистальтику кишечника, повышая вероятность паралитической непроходимости кишечника, кроме того, возможно проявление или обострение токсического мегаколона); при сухости во рту (длительное применение может вызывать дальнейшее усиление выраженности ксеростомии); при печеночной недостаточности (снижение метаболизма) и почечной недостаточности (риск развития побочных эффектов вследствие замедления выведения); при хронических заболеваниях легких, особенно у детей младшего возраста и ослабленных больных (уменьшение бронхиальной секреции может приводить к сгущению секрета и образованию пробок в бронхах); при миастении (состояние может ухудшаться из-за ингибирования действия ацетилхолина); гипертрофии предстательной железы без обструкции мочевыводящих путей, задержке мочи или предрасположенности к ней или заболеваниях, сопровождающихся обструкцией мочевыводящих путей (в т.ч. шейки мочевого пузыря вследствие гипертрофии предстательной железы); при гестозе (возможно усиление артериальной гипертензии); повреждении мозга у детей, детском церебральном параличе, болезни Дауна (реакция на антихолинергические средства усиливается).

При гиперацидном состоянии с непрерывным типом секреции целесообразно комбинировать пирензепин с блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов.

Следует избегать применения антацидных средств в течение 2-3 ч после приема пирензепина.

На фоне длительного применения пирензепина рекомендуется проводить регулярное измерение внутриглазного давления.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможно усиление антихолинергических эффектов.

При одновременном применении с опиоидными анальгетиками повышается риск возникновения тяжелого запора или задержки мочи.

При одновременном применении возможно уменьшение действия метоклопрамида на двигательную активность ЖКТ.

При одновременном применении повышается клиническая эффективность циметидина.

PIROXICAM (ПИРОКСИКАМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

НПВС, относится к группе оксикамов. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Механизм действия связан с ингибированием фермента ЦОГ, что приводит к угнетению синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты.

Подавляет агрегацию тромбоцитов.

При системном применении уменьшает болевой синдром.

При наружном применении ослабляет или купирует воспаление и боли в суставах в покое и при движении, уменьшает утреннюю скованность и припухлость суставов, способствует увеличению объема движений.

Анальгетический эффект наступает через 30 мин после приема внутрь. Противовоспалительный эффект проявляется к концу первой недели лечения. После однократного приема действие продолжается в течение 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь пироксикам хорошо абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме достигается в течение 3-5 ч.

Связывание с белками плазмы крови составляет 99%. Пироксикам проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Метаболизируется в печени путем гидролиза и конъюгации.

Пироксикам выводится из организма в неизмененном виде (до 5%) и в виде метаболитов, которые выводятся в основном почками и в небольших количествах с калом. $T_{1/2}$ составляет около 50 ч.

У больных с заболеваниями печени $T_{1/2}$ может увеличиваться.

ПОКАЗАНИЯ

Для системного и наружного применения: суставной синдром (ревматоидный артрит, остеоартрит, анкилозирующий спондилит, подагра), боли в позвоночнике, невралгии, миалгии, травматическое воспаление мягких тканей и опорно-двигательного аппарата. Для системного применения: дисменорея у пациенток старше 12 лет, острые инфекционно-воспалительные заболевания верхних отделов дыхательных путей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь доза составляет 10-30 мг 1 раз/сут. Ректально – по 20-40 мг 1-2 раза/сут. При острой подагре начальная доза – 40 мг 1 раз/сут в первые 2 дня, затем по 40 мг 1 раз/сут или по 20 мг 2 раза/сут в течение 4-6 дней.

При острых состояниях или обострении хронического процесса можно вводить в/м в дозе 20-40 мг 1 раз/сут. После купирования острого процесса переходят на поддерживающую терапию пероральными формами.

Наружно применяют 3-4 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, потеря аппетита, стоматит, боль в эпигастрии, диарея или запор, метеоризм, кровоточивость десен (вследствие угнетения агрегации тромбоцитов); в единичных случаях – эрозивно-язвенные поражения ЖКТ с возможными кровотечениями и перфорациями, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, желтуха или некроз печени с летальным исходом. Как правило, эти побочные эффекты развиваются при длительном приеме в дозах более 30 мг/сут.

Со стороны системы кроветворения: анемия (реже апластическая анемия или гемолитическая анемия), тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны головокружение, головная боль, сонливость, нарушения сна, депрессия, нервозность, галлюцинации, изменения настроения, слабость, нарушения чувствительности, отечность глаз, нарушение зрения и признаки раздражения глаз.

Со стороны обмена веществ: редко – гиперкалиемия, гипо- или гипергликемия, изменения массы тела; в отдельных случаях – преходящее повышение содержания остаточного азота и креатинина, уремия вместе с гиперкалиемией.

Со стороны мочевыделительной системы: острая почечная недостаточность (с признаками геморрагического васкулита), острый интерстициальный нефрит.

Аллергические реакции: возможны зуд, покраснение, сыпь, pemphigus vulgaris, аллергические отеки кожи лица и рук; в отдельных случаях – синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла; в единичных случаях – анафилактические реакции, бронхоспазм, уртикария, ангионевротический отек, васкулит, сывороточная болезнь.

Дерматологические реакции: редко – фотосенсибилизация; реже – онихолиз, алопеция.

Прочие: возможно носовое кровотечение.

Местные реакции: возможны раздражение слизистой прямой кишки, тенезмы.

При наружном применении: редко – эритема и зуд в месте аппликации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения, указания в анамнезе на бронхиальную астму в связи с применением НПВС, нарушения порфиринового обмена, выраженные нарушения функции печени и почек, беременность, период лактации, детский возраст до 14 лет, проктит (для ректального применения), повышенная чувствительность к пироксикаму.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Пироксикам противопоказан к применению в III триместре беременности.

При необходимости применения в I и II триместрах беременности следует соотнести предполагаемую пользу для матери и потенциальный риск для плода, в связи с отсутствием достоверных клинических данных, подтверждающих безопасность применения пироксикама в этот период. Под действием НПВС возможно преждевременное закрытие боталлова протока у плода.

Пироксикам выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при эрозивно-язвенных поражениях и кровотечениях из ЖКТ в анамнезе, диспептических симптомах, хронической сердечной недостаточности, нарушениях функции печени и почек, бронхиальной астме, нарушениях свертывания крови, при одновременном назначении пероральных антикоагулянтов, аллергических реакциях на ацетилсалициловую кислоту и другие НПВС в анамнезе.

В процессе лечения необходим контроль функционального состояния печени и картины периферической крови.

Не следует применять наружно при нарушении целостности кожных покровов. Необходимо избегать попадания в глаза или на слизистые оболочки.

Не рекомендуется применять пироксикам одновременно с ацетилсалициловой кислотой и другими НПВС.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении пироксикам может ослаблять действие диуретиков и антигипертензивных средств.

При одновременном применении калийсберегающих диуретиков и препаратов калия возможна гиперкалиемия.

При одновременном применении с НПВС, ГКС повышается риск развития кровотечений из ЖКТ.

При одновременном применении солей лития возможно повышение содержания лития в плазме крови.

При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами возможны нарушения свертывания крови; с ацетилсалициловой кислотой – уменьшение содержания пироксикама в плазме крови.

При применении пироксикама за 24 ч до или после приема метотрексата повышается его концентрация в плазме крови и увеличивается токсичность.

При одновременном применении с фенитоином возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови; с фенобарбиталом – возможно уменьшение концентрации пироксикама в плазме крови; с циметидином, пробенецидом, сульфинпиразоном – возможно повышение концентрации пироксикама в плазме крови.

PLATYPHYLLINE (ПЛАТИФИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор м-холинорецепторов. По сравнению с атропином оказывает менее выраженное влияние на периферические м-холинорецепторы (по действию на гладкомышечные клетки органов ЖКТ и циркулярной мышцы радужки в 5-10 раз слабее атропина). Блокируя м-холинорецепторы, нарушает передачу нервных импульсов с постганглионарных холинергических нервов на иннервируемые ими эффекторные органы и ткани (сердце, гладкомышечные органы, железы внешней секреции); подавляет также н-холинорецепторы (значительно слабее). Холиноблокирующее действие в большей степени проявляется на фоне повышенного тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы или действия м-холиностимуляторов.

В меньшей степени, чем атропин, вызывает тахикардию, особенно при применении в высоких дозах. Уменьшая влияние n.vagus, улучшает проводимость сердца, повышает возбудимость миокарда, увеличивает минутный объем. Оказывает прямое миотропное спазмолитическое действие, вызывает расширение мелких сосудов кожи. В высоких дозах угнетает сосудодвигательный центр и блокирует симпатические ганглии, вследствие чего расширяются сосуды и снижается АД (главным образом при в/в введении). Слабее атропина угнетает секрецию желез внутренней секреции; вызывает выраженное снижение тонуса гладких мышц, амплитуды и частоты перистальтических сокращений желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой и толстой кишки, умеренное понижение тонуса желчного пузыря (у лиц с гиперкинезией желчевыводящих путей); при гипокинезии – тонус желчного пузыря повышается до нормального состояния. Вызывает расслабление гладкой мускулатуры матки, мочевого пузыря и мочевыводящих путей; оказывая спазмолитическое действие, устраняет болевой синдром. Расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, вызванную повышением тонуса n.vagus или холиностимуляторами, увеличивает объем дыхания, угнетает секрецию бронхиальных желез; снижает тонус сфинктеров.

При закапывании в конъюнктивальный мешок глаза и парентеральном введении вызывает расширение зрачка вследствие расслабления круговой мышцы радужной оболочки. Одновременно повышается внутриглазное давление и наступает паралич аккомодации (расслабление ресничной мышцы цилиарного тела). В сравнении с атропином влияние на аккомодацию выражено меньше и короче. Возбуждает головной мозг и дыхательный центр, в большей степени – спинной мозг (в высоких дозах возможны судороги, угнетение ЦНС, сосудодвигательного и дыхательного центров). Проникает через ГЭБ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. Подвергается гидролизу с образованием платинецина и платинециновой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазм, холецистит, холелитиаз, кишечная колика, почечная колика, желчная колика; бронхиальная астма (для предупреждения бронхо- и ларингоспазма), бронхорея; альгодисменорея; спазм церебральных артерий; ангиотрофоневроз; артериальная гипертензия, стенокардия (в составе комбинированной терапии).

Расширение зрачка с диагностической целью (в т.ч. исследование глазного дна, определение истинной рефракции глаза); острые воспалительные заболевания глаз (в т.ч. ирит, иридоциклит, кератит), травмы глаза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют внутрь, парентерально (п/к, в/в), ректально, местно в офтальмологии.

Доза зависит от показаний, пути введения, возраста пациента.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, жажда, атония кишечника.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, тахикардия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возбуждение ЦНС, головокружение, расширение зрачков, паралич аккомодации, головная боль, фотофобия, судороги, острый психоз.

Со стороны мочевыделительной системы: затруднение мочеиспускания, задержка мочи.

Прочие: ателектаз легкого.

Побочные реакции наиболее вероятны при применении платифиллина в высоких дозах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к платифиллину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о безопасности применения платифиллина при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при которых увеличение ЧСС может быть нежелательным: мерцательная аритмия, тахикардия, хроническая сердечная недостаточность, ИБС, митральный стеноз, артериальная гипертензия, острое кровотечение; при тиреотоксикозе (возможно усиление тахикардии); повышенной температуре (может еще повышаться вследствие подавления активности потовых желез); при рефлюкс-эзофагите, грыже пищеводного отверстия диафрагмы, сочетающейся с рефлюкс-эзофагитом (снижение моторики пищевода и желудка и расслабление нижнего пищеводного сфинктера могут способствовать замедлению опорожнения желудка и усилению гастроэзофагеального рефлюкса через сфинктер с нарушенной функцией); при заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся непроходимостью – ахалазия пищевода, стеноз привратника (возможно снижение моторики и тонуса, приводящее к непроходимости и задержке содержимого желудка), атония кишечника у больных пожилого возраста или ослабленных больных (возможно развитие непроходимости), паралитическая непроходимость кишечника; при повышении внутриглазного давления – закрытоугольная (мидриатический эффект, приводящий к повышению внутриглазного давления, может вызывать острый приступ) и открытоугольная глаукома (мидриатический эффект может вызывать некоторое повышение внутриглазного давления; может потребоваться коррекция терапии); при неспецифическом язвенном колите (высокие дозы могут угнетать перистальтику кишечника, повышая вероятность паралитической непроходимости кишечника, кроме того, возможно проявление или обострение такого тяжелого осложнения, как токсический мегаколон); при сухости во рту (длительное применение может вызывать дальнейшее усиление выраженности ксеростомии); при печеночной недостаточности (снижение метаболизма) и почечной недостаточности (риск развития побочных эффектов вследствие снижения выведения); при хронических заболеваниях легких, особенно у детей младшего возраста и ослабленных больных (уменьшение бронхиальной секреции может приводить к сгущению секрета и образованию пробок в бронхах); при миастении (состояние может ухудшаться из-за ингибирования действия ацетилхолина); гипертрофии предстательной железы без обструкции мочевыводящих путей, задержке мочи или предрасположенности к ней или заболеваниях, сопровождающихся обструкцией мочевыводящих путей (в т.ч. шейки мочевого пузыря вследствие гипертрофии предстательной железы); при гестозе (возможно усиление артериальной гипертензии); повреждении мозга у детей (эффекты со стороны ЦНС могут усиливаться); болезни Дауна (возможно необычное расширение зрачков и повышение ЧСС), детском церебральном параличе (реакция на антихолинергические средства может быть наиболее выражена).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Необходимо воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с галоперидолом у больных шизофренией возможно снижение антипсихотического эффекта.

Платифиллин является антагонистом прозерина.

При одновременном применении увеличивается продолжительность снотворного действия фенобарбитала, этаминала натрия, магния сульфата.

При одновременном применении с другими м-холиноблокаторами, а также с препаратами, обладающими м-холиноблокирующей активностью (в т.ч. амантадин, галоперидол, фенотиазин, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты, некоторые антигистаминные средства) повышается риск развития побочных эффектов.

Морфин усиливает угнетающее действие платифиллина на сердечно-сосудистую систему.

При одновременном применении с ингибиторами МАО наблюдается положительный хроно- и батмотропный эффект; с сердечными гликозидами – положительный батмотропный эффект.

При болях, связанных со спазмами гладкой мускулатуры, действие платифиллина усиливают анальгетики, седативные и анксиолитические средства, при сосудистых спазмах – гипотензивные и седативные средства.

PODOPHYLLOTOXIN (ПОДОФИЛЛОТОКСИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство с прижигающим и мумифицирующим действием. Представляет собой компонент подофиллина, получаемого из экстракта корней растения подофилла. Оказывает цитостатическое действие, уменьшает выраженность воспалительных реакций. При местном применении вызывает некроз остроконечных кондилом.

ПОКАЗАНИЯ

Остроконечные кондиломы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно (в соответствии с инструкцией) 2 раза/сут с интервалом 12 ч в течение 3 дней ежедневно. Лечение следует продолжать до исчезновения кондиломы, но не более 5 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: покраснение, болезненность, изъязвления эпителиального покрова кондиломы (обычно в начале лечения, чаще на 2-3 день применения).

При наличии больших кондилом в препуциальной области возможно развитие отека и баланопостита.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский возраст, одновременное лечение препаратами, содержащими подофиллин, беременность, лактация, повышенная чувствительность к подофиллину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не предназначен для лечения других бородавок или родимых пятен.

В случае контакта раствора со слизистой глаз немедленно промыть их водой.

Во время лечения пациентам следует избегать чрезмерного употребления алкоголя.

Мужчины до полного выздоровления должны пользоваться презервативами. Требуется обследование и, при необходимости, лечение сексуальных партнеров.

POLICRESULEN (ПОЛИКРЕЗУЛЕН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антисептическое средство с бактерицидным, фунгицидным, противопротозойным и гемостатическим действием. Активен также в отношении ряда возбудителей, в т.ч. трихомонад. Обладает избирательными коагуляционными свойствами и способствует отшелушиванию клеток некротических тканей. Оказывает вяжущее (коагулирует белок), прижигающее, кератолитическое, местное сосудосуживающее и гемостатическое действие.

ПОКАЗАНИЯ

Эрозии влагалища и шейки матки (в т.ч. вызванные давлением пессариев), эрозии или папилломы мочеиспускательного канала у женщин, вульвовагинит; бели, зуд влагалища; остроконечные кондиломы.

Трофические язвы голеней, ожоги III степени, вялозаживающие раны.

Стоматит, афтозный стоматит.

С гемостатической целью может применяться при небольших хирургических и стоматологических вмешательствах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяется местно. Режим дозирования индивидуальный, в зависимости от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожный зуд, сыпь.

Местные реакции: в отдельных случаях в начале лечения – раздражение и гиперемия влагалища и вульвы; при аппликации на слизистую оболочку полости рта – повреждение эмали зубов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к поликрезулену.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

После применения поликрезулена не следует наносить на те же области другие препараты местного действия.

На время лечения следует отказаться от половой жизни. Нельзя использовать поликрезулен во время менструации.

Не следует применять во время лечения мыло или другие гигиенические средства, вызывающие раздражение.

После аппликаций на слизистую оболочку полости рта следует тщательно прополоскать рот.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

С препаратами, имеющими щелочную реакцию, происходит экзотермическая реакция, усиливающая химический ожог слизистых оболочек.

PORACTANT ALFA (ПОРАКТАНТ АЛЬФА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, применяемое при респираторном дистресс-синдроме новорожденных, представляет собой сурфактант животного происхождения (из легкого свиньи). Способствует стабилизации стенок альвеол, предотвращает их слипание в конце фазы выдоха, что обеспечивает поддержание адекватного газообмена в течение всего дыхательного цикла. Легочный сурфактант покрывает внутреннюю поверхность альвеол и способствует снижению поверхностного натяжения в легких.

При интратрахеальном введении происходит восполнение дефицита и стимуляция продукции эндогенного сурфактанта в функционально незрелых легких недоношенных детей. Сурфактант – поверхностно-активное вещество, располагающееся в виде пленки на границе раздела фаз воздух-жидкость в альвеолах легких и регулирующее поверхностное натяжение при изменении их объема. Сурфактант поддерживает стабильность альвеолярной структуры легких путем понижения поверхностного натяжения в альвеолах при уменьшении их объема на выдохе.

Участвует в обмене газов и жидкости через аэрогематический барьер, удалении инородных частиц с поверхности альвеол, защите элементов стенки альвеол от повреждающего действия окислителей и перекисей.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение респираторного дистресс-синдрома (болезнь гиалиновых мембран) у новорожденных детей с массой тела более 700 г.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Препарат применяют интратрахеально у интубированных детей с ИВЛ.

Дозу устанавливают индивидуально в соответствии с клинической ситуацией.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: легочное кровотечение (особенно у новорожденных с выраженными признаками незрелости легких).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

В настоящее время противопоказания не установлены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Порактант альфа могут применять только врачи, имеющие опыт лечения и реанимирования недоношенных детей. После постановки диагноза лечение следует начинать как можно раньше. Применяют только при наличии оборудования для проведения ИВЛ, мониторирования концентрации кислорода в артериальной крови, а также при условии постоянного клинического наблюдения за ребенком.

Сразу после введения порактанта альфа возможно быстрое увеличение растяжимости легких, что требует немедленной перенастройки показателей вентиляции. Восстановление газообмена в альвеолах может привести к быстрому увеличению концентрации кислорода в артериальной крови; необходимо быстро уменьшить концентрацию кислорода в газовой смеси, чтобы избежать гипероксемии.

После применения порактанта альфа наблюдается временное (от 2 до 10 мин) снижение биоэлектрической активности головного мозга.

PRAZIQUANTEL (ПРАЗИКВАНТЕЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогельминтное средство, производное пиразинизохинолина. Обладает широким спектром действия, в который входят многие трематоды и цестоды. Так, празиквантел высоко активен в отношении всех патогенных для человека возбудителей шистосомозов, клонорхоза, парагонимоза, описторхоза, а также в отношении Fasciolopsis buski, Hetorophyes heterophyes и Metagonimus yokogawai (кишечные сосальщики). Среди трематод к празиквантелу устойчива Fasciola hepatica, механизм устойчивости не выяснен. Празиквантел высоко эффективен в отношении возбудителей кишечных цестодозов: гименолепидоза (Hymenolepsis nana), дифиллоботриоза (Diphyllobothrium latum), тениаринхоза (Taeniarhynhus saginatus), тениоза (Taenia solium), действует также на цистицерки.

Для празиквантела характерны два основных эффекта в отношении чувствительных гельминтов. В низких дозах он вызывает повышение мышечной активности, сменяющееся сокращением мускулатуры и спастическим параличом. В несколько более высоких дозах вызывает повреждение тегумента (наружного покрова у плоских червей). Механизм действия окончательно не выяснен. Полагают, что эффект празиквантела обусловлен его способностью повышать проницаемость мембран для ионов кальция (и некоторых других одно- и двухвалентных катионов).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро и полно абсорбируется из ЖКТ. C_{max} достигается через 1-3 ч. Связывание с белками плазмы – 80%. Метаболизируется в печени с образованием неактивных моно- и полигидроксилированных метаболитов. $T_{1/2}$ – 0.8-1.5 ч для празиквантела и 4-6 ч – для его метаболитов. В основном выводится почками (в течение 4 сут – 80%), преимущественно в виде метаболитов: 90% выводится в течение 24 ч. Небольшое количество выводится с калом. В малых количествах поступает в грудное молоко. При нарушениях функции почек выведение замедляется, при поражении печени снижается интенсивность метаболизма, что сопровождается более длительным нахождением неизмененного празиквантела в организме с созданием высоких концентраций.

ПОКАЗАНИЯ

Шистосомозы, включая кишечный шистосомоз и шистосомоз мочеполовой системы; описторхоз, клонорхоз, парагонимоз, метагонимоз, фасциолопсидоз и другие трематодозы, вызванные чувствительными гельминтами. Кишечные цестодозы: гименолепидоз, дифиллоботриоз, тениаринхоз, тениоз. Нейроцистицеркоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают в зависимости от вида возбудителя. Разовая доза составляет 10-50 мг/кг. Применяют по специальным схемам.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, миалгии; при лечении нейроцистицеркоза возможны явления менингизма, нарушения мышления, повышение внутричерепного давления, гипертермия.

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, тошнота, рвота; редко – транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз.

Аллергические реакции: редко – лихорадка, кожные высыпания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к празиквантелу, цистицеркоз глаз, I триместр беременности, лактация, детский возраст до 4 лет, печеночная недостаточность, цистицеркоз печени.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Празиквантел противопоказан к применению в I триместре беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Во II и III триместрах беременности празиквантел применяют только по строгим показаниям.

При необходимости применения в период лактации рекомендуется прервать грудное вскармливание в день приема празиквантела и в течение следующих 72 ч.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При цистицеркозе глаз празиквантел не применяют из-за опасности развития поражений тканей глаза в процессе гибели цистицерков.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В процессе приема празиквантела и в течение последующих суток необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и других потенциально опасных видов деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Дексаметазон снижает концентрацию празиквантела в плазме крови.

PRAZOSIN (ПРАЗОЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический вазодилататор. Является блокатором постсинаптических α_1-адренорецепторов, препятствует сосудосуживающему влиянию катехоламинов. Понижает АД за счет уменьшения ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце. Расширяет периферические вены, уменьшая также преднагрузку на сердце. Улучшает системную и внутрисердечную гемодинамику у больных с хронической сердечной недостаточностью. Снижает давление в малом круге кровообращения. Вазодилатирующий эффект празозина сопровождается умеренно выраженной рефлекторной тахикардией. При длительном назначении снижает концентрацию атерогенных липидов в крови.

Уменьшает потребность миокарда в кислороде, увеличивает ударный объем крови при физической нагрузке. Снижает сопротивление почечных сосудов.

Снижает сопротивление и давление в мочеиспускательном канале (за счет расслабления гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, предстательной железы и ее капсулы), что приводит к ослаблению выраженности симптомов нарушения функции мочевыводящих путей.

Максимальное гипотензивное действие после приема разовой дозы развивается через – 1-4 ч, длительность действия – до 10 ч. Может развиваться как ранняя (на 3-5 день), так и поздняя – (к 12 мес) толерантность, что требует увеличения дозы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Празозин быстро абсорбируется из ЖКТ, C_{max} достигается в течение 1-3 ч. Прием пищи не влияет на всасывание. Биодоступность составляет 50-85%. Связывание с белками плазмы – более 95%. Метаболизируется в печени путем отщепления метильной группы и конъюгации с образованием четырех активных метаболитов, на которые приходится 25% фармакологической активности.

$T_{1/2}$ составляет 2-4 ч, при хронической почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается. Выводится преимущественно с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии), синдром и болезнь Рейно; феохромоцитома, спазм периферических сосудов на фоне отравления алкалоидами спорыньи.

Гиперплазия предстательной железы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Начальная доза обычно составляет 500 мкг 2-3 раза/сут. Средняя терапевтическая доза составляет 4-6 мг/сут. *Максимальная суточная доза* составляет 20 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия (особенно ортостатическая), сердцебиение, ангинальные боли, тахикардия, одышка; при длительном применении возможны отеки нижних конечностей; в редких случаях – ортостатический коллапс (особенно при приеме первой дозы).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, расстройства сна, слабость, утомляемость, тревожность, депрессия, парестезии, галлюцинации, нарушения восприятия, эмоциональные расстройства.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, запор.

Со стороны мочевыделительной системы: учащенное мочеиспускание.

Со стороны органов чувств: шум в ушах, потемнение в глазах, нарушение зрения, гиперемия конъюнктивы и роговицы.

Аллергические реакции: зуд, кожная сыпь.

Прочие: заложенность носа, носовое кровотечение, гипертермия, гипергидроз, алопеция, приапизм, снижение потенции, появление антинуклеарных факторов, артралгия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипотензия, хроническая сердечная недостаточность, возникшая на фоне констриктивного перикардита, тампонады сердца, пороков сердца со сниженным давлением наполнения левого желудочка; беременность, лактация, детский возраст до 12 лет; повышенная чувствительность к празозину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Празозин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении празозина следует регулярно контролировать АД и ЧСС в положении больного лежа и стоя. Вероятность возникновения артериальной гипотензии выше у пациентов, получающих диуретики, симпатолитики и/или бета-адреноблокаторы.

У больных с хронической сердечной недостаточностью в начале лечения возможно ускользание терапевтического эффекта.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами АПФ возникает риск развития выраженной артериальной гипотензии, особенно после первой дозы празозина.

Вазодилатирующее действие альфа-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов может быть аддитивным или синергичным. При одновременном применении празозина и верапамила развитие выраженной артериальной гипотензии частично обусловлено фармакокинетическим взаимодействием: повышение C_{max} и увеличение AUC празозина.

При одновременном применении с дигоксином быстро и заметно повышается концентрация дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с индометацином возможно уменьшение эффективности празозина.

При одновременном применении с клонидином возможно изменение антигипертензивного действия клонидина.

У пациентов, получающих пропранолол, имеется риск развития выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы празозина.

PREDNISOLONE (ПРЕДНИЗОЛОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС. Подавляет функции лейкоцитов и тканевых макрофагов. Ограничивает миграцию лейкоцитов в область воспаления. Нарушает способность макрофагов к фагоцитозу, а также к образованию интерлейкина-1. Способствует стабилизации лизосомальных мембран, снижая тем самым концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров, обусловленную высвобождением гистамина. Подавляет активность фибробластов и образование коллагена.

Ингибирует активность фосфолипазы A_2, что приводит к подавлению синтеза простагландинов и лейкотриенов. Подавляет высвобождение ЦОГ (главным образом ЦОГ-2), что также способствует уменьшению выработки простагландинов.

Уменьшает число циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов вследствие их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань; подавляет образование антител.

Преднизолон подавляет высвобождение гипофизом АКТГ и β-липотропина, но не снижает уровень циркулирующего β-эндорфина. Угнетает секрецию ТТГ и ФСГ.

При непосредственной аппликации на сосуды оказывает вазоконстрикторный эффект.

Преднизолон обладает выраженным дозозависимым действием на метаболизм углеводов, белков и жиров. Стимулирует глюконеогенез, способствует захвату аминокислот печенью и почками и повышает активность ферментов глюконеогенеза. В печени преднизолон усиливает депонирование гликогена, стимулируя активность гликогенсинтетазы и синтез глюкозы из продуктов белкового обмена. Повышение содержания глюкозы в крови активизирует выделение инсулина.

Преднизолон подавляет захват глюкозы жировыми клетками, что приводит к активации липолиза. Однако вследствие увеличения секреции инсулина происходит стимуляция липогенеза, что способствует накоплению жира.

Оказывает катаболическое действие в лимфоидной и соединительной ткани, мышцах, жировой ткани, коже, костной ткани. В меньшей степени чем гидрокортизон, влияет на процессы водно-электролитного обмена: способствует выведению ионов калия и кальция, задержке в организме ионов натрия и воды. Остеопороз и синдром Иценко-Кушинга являются главными факторами, ограничивающими длительную терапию ГКС. В результате катаболического действия возможно подавление роста у детей.

В высоких дозах преднизолон может повышать возбудимость тканей мозга и способствует понижению порога судорожной готовности. Стимулирует избыточную продукцию соляной кислоты и пепсина в желудке, что приводит к развитию пептической язвы.

При системном применении терапевтическая активность преднизолона обусловлена противовоспалительным, противоаллергическим, иммунодепрессивным и антипролиферативным действием.

При наружном и местном применении терапевтическая активность преднизолона обусловлена противовоспалительным, противоаллергическим и антиэкссудативным (благодаря вазоконстрикторному эффекту) действием.

По сравнению с гидрокортизоном противовоспалительная активность преднизолона в 4 раза больше, минералокортикоидная активность в 0.6 раза меньше.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме отмечается через 90 мин. В плазме большая часть преднизолона связывается с транскортином (кортизолсвязывающим глобулином). Метаболизируется преимущественно в печени.

$T_{1/2}$ составляет около 200 мин. Выводится почками в неизмененном виде – 20%.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь и парентерального применения: ревматизм; ревматоидный артрит, дерматомиозит, узелковый периартериит, склеродермия, болезнь Бехтерева, бронхиальная астма, астматический статус, острые и хронические аллергические заболевания, анафилактический шок, болезнь Аддисона, острая недостаточность коры надпочечников, адреногенитальный синдром; гепатит, печеночная кома, гипогликемические состояния, липоидный нефроз; агранулоцитоз, различные формы лейкемии, лимфогранулематоз, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия; малая хорея; пузырчатка, экзема, зуд, эксфолиативный дерматит, псориаз, почесуха, себорейный дерматит, СКВ, эритродермия, алопеция.

Для внутрисуставного введения: хронический полиартрит, посттравматический артрит, остеоартрит крупных суставов, ревматические поражения отдельных суставов, артрозы.

Для инфильтрационного введения в ткани: эпикондилит, тендовагинит, бурсит, плечелопаточный периартрит, келоиды, ишиалгии, контрактура Дюпюитрена, ревматические и сходные с ними поражения суставов и различных тканей.

Для применения в офтальмологии: аллергический, хронический и нетипичный конъюнктивит и блефарит; воспаление роговицы при неповрежденной слизистой; острое и хроническое воспаление переднего отрезка сосудистой оболочки, склеры и эписклеры; симпатическое воспаление глазного яблока; после травм и операций при продолжительном раздражении глазных яблок.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь для замещающей терапии у взрослых начальная доза составляет 20-30 мг/сут, поддерживающая доза – 5-10 мг/сут. При необходимости начальная доза может составлять 15-100 мг/сут, поддерживающая – 5-15 мг/сут. Суточную дозу следует уменьшать постепенно. Для детей начальная доза составляет 1-2 мг/кг/сут в 4-6 приемов, поддерживающая – 300-600 мкг/кг/сут.

При в/м или в/в введении доза, кратность и продолжительность применения определяются индивидуально.

При внутрисуставном введении в крупные суставы применяют дозу 25-50 мг, для суставов средней величины – 10-25 мг, для мелких суставов – 5-10 мг. Для инфильтрационного введения в ткани в зависимости от тяжести заболевания и величины области поражения применяют дозы от 5 до 50 мг.

Местно в офтальмологии применяют 3 раза/сут, курс лечения – не более 14 дней; в дерматологии – 1-3 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: нарушения менструального цикла, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга, подавление функции гипофизарно-надпочечниковой системы, снижение толерантности к углеводам, стероидный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, замедление роста у детей, задержка полового развития у детей.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит, эзофагит, кровотечения и перфорация ЖКТ, повышение или снижение аппетита, метеоризм, икота. В редких случаях – повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Со стороны обмена веществ: отрицательный азотистый баланс из-за катаболизма белков, повышенное выведения кальция из организма, гипокальциемия, повышение массы тела, повышенное потоотделение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: потеря калия, гипокалиемический алкалоз, аритмия, брадикардия (вплоть до остановки сердца); стероидная миопатия, сердечная недостаточность (развитие или усиление симптомов), изменения на ЭКГ, характерные для гипокалиемии, повышение АД, гиперкоагуляция, тромбозы. У пациентов с острым инфарктом миокарда – распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани, что может привести к разрыву сердечной мышцы.

Со стороны костно-мышечной системы: замедление роста и процессов окостенения у детей (преждевременное закрытие эпифизарных зон роста), остеопороз (очень редко – патологические переломы, асептический некроз головки плечевой и бедренной кости), разрыв сухожилий мышц, мышечная слабость, стероидная миопатия, уменьшение мышечной массы (атрофия).

Со стороны ЦНС: головная боль, повышение внутричерепного давления, делирий, дезориентация, эйфория, галлюцинации, маниакально-депрессивный психоз, депрессия, нервозность или беспокойство, бессонница, головокружение, вертиго, псевдоопухоль мозжечка, судорожные припадки.

Со стороны органа зрения: задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления (с возможным повреждением зрительного нерва), трофические изменения роговицы, экзофтальм, склонность к развитию вторичной инфекции (бактериальной, грибковой, вирусной).

Дерматологические реакции: петехии, экхимозы, истончение и хрупкость кожи, гипер- или гипопигментация, угри, стрии, склонность к развитию пиодермии и кандидозов.

Реакции, обусловленные иммунодепрессивным действием: замедление процессов регенерации, снижение устойчивости к инфекциям.

При парентеральном введении: в единичных случаях анафилактические и аллергические реакции, гипер- или гипопигментация, атрофия кожи и подкожной клетчатки, обострение после интрасиновиального применения, артропатия типа Шарко, стерильные абсцессы, при введении в очаги на голове – слепота.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для кратковременного применения по жизненным показаниям – повышенная чувствительность к преднизолону.

Для внутрисуставного введения и введения непосредственно в очаг поражения: предшествующая артропластика, патологическая кровоточивость (эндогенная или вызванная применением антикоагулянтов), внутрисуставной перелом кости, инфекционный (септический) воспалительный процесс в суставе и периартикулярные инфекции (в т.ч. в анамнезе), а также общее инфекционное заболевание, выраженный околосуставной остеопороз, отсутствие признаков воспаления в суставе ("сухой" сустав, например при остеоартрозе без синовита), выраженная костная деструкция и деформация сустава (резкое сужение суставной щели, анкилоз), нестабильность сустава как исход артрита, асептический некроз формирующих сустав эпифизов костей.

Для наружного применения: бактериальные, вирусные, грибковые кожные заболевания, туберкулез кожи, кожные проявления сифилиса, опухоли кожи, поствакцинальный период, нарушение целостности кожных покровов (язвы, раны), детский возраст (до 2 лет, при зуде в области ануса – до 12 лет), розацеа, вульгарные угри, периоральный дерматит.

Для применения в офтальмологии: бактериальные, вирусные, грибковые заболевания глаз, туберкулезное поражение глаз, трахома, нарушение целостности глазного эпителия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности (особенно в I триместре) применяют только по жизненным показаниям. При необходимости применения в период лактации следует тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения для матери и риск для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при паразитарных и инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы (в настоящее время или недавно перенесенные, включая недавний контакт с больным) – простой герпес, опоясывающий герпес (виремическая фаза), ветряная оспа, корь, амебиаз, стронгилоидоз (установленный или подозреваемый), системный микоз; активный и латентный туберкулез. Применение при тяжелых инфекционных заболеваниях допустимо только на фоне специфической терапии.

С осторожностью применять в течение 8 недель до и 2 недель после вакцинации, при лимфадените после прививки БЦЖ, при иммунодефицитных состояниях (в т.ч. СПИД или ВИЧ-инфицированность).

С осторожностью применять при заболеваниях ЖКТ: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, эзофагите, гастрите, острой или латентной пептической язве, недавно созданном анастомозе кишечника, неспецифическом язвенном колите с угрозой перфорации или абсцедирования, дивертикулите.

С осторожностью применять при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в т.ч. после недавно перенесенного инфаркта миокарда (у больных с острым и подострым инфарктом миокарда возможно распространение очага некроза, замедление формирования рубцовой ткани и вследствие этого разрыв сердечной мышцы), при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, гиперлипидемии), при эндокринных заболеваниях – сахарном диабете (в т.ч. нарушении толерантности к углеводам), тиреотоксикозе, гипотиреозе, болезни Иценко-Кушинга, при тяжелой хронической почечной и/или печеночной недостаточности, нефроуролитиазе, при гипоальбуминемии и состояниях, предрасполагающих к ее возникновению, при системном остеопорозе, миастении, остром психозе, ожирении (III-IV степени), при полиомиелите (за исключением формы бульбарного энцефалита), открыто- и закрытоугольной глаукоме.

При необходимости внутрисуставного введения с осторожностью применять у пациентов с общим тяжелым состоянием, неэффективности (или кратковременности) действия 2 предыдущих введений (с учетом индивидуальных свойств применявшихся ГКС).

Во время лечения (особенно длительного) необходимо наблюдение окулиста, контроль АД и водно-электролитного баланса, а также картины периферической крови, глюкозы в крови; с целью уменьшения побочных эффектов можно назначить анаболические стероиды, антибиотики, а также увеличить поступление калия в организм (диета, препараты калия). Рекомендуется уточнить необходимость введения АКТГ после курса лечения преднизолоном (после проведения кожной пробы!).

При болезни Аддисона следует избегать одновременного применения с барбитуратами.

После прекращения лечения возможно возникновение синдрома отмены, надпочечниковой недостаточности, а также обострение заболевания, по поводу которого был назначен преднизолон.

При интеркуррентных инфекциях, септических состояниях и туберкулезе, необходимо одновременное проведение антибиотикотерапии.

У детей в период роста ГКС следует применять только по абсолютным показаниям и под тщательным контролем врача.

Наружно не следует применять более 14 дней. В случае применения при обыкновенных или розовых угрях возможно обострение заболевания.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с салицилатами возможно повышение вероятности возникновения кровотечений.

При одновременном применении с диуретиками возможно усугубление нарушений электролитного обмена.

При одновременном применении с гипогликемическими препаратами уменьшается скорость снижения уровня глюкозы в крови.

При одновременном применении с сердечными гликозидами усиливается риск развития гликозидной интоксикации.

При одновременном применении с рифампицином возможно ослабление терапевтического действия рифампицина.

При одновременном применении гипотензивных средств возможно снижение их эффективности.

При одновременном применении производных кумарина возможно ослабление антикоагулянтного эффекта.

При одновременном применении рифампицина, фенитоина, барбитуратов возможно ослабление действия преднизолона.

При одновременном применении гормональных контрацептивов – усиление действия преднизолона.

При одновременном применении ацетилсалициловой кислоты возможно снижение содержания салицилатов в крови.

При одновременном применении празиквантела возможно уменьшение его концентрации в крови.

Появлению гирсутизма и угрей способствует одновременное применение других ГКС, андрогенов, эстрогенов, пероральных контрацептивов и стероидных анаболиков. Риск развития катаракты повышается при применении на фоне ГКС антипсихотических средств, карбутамида и азатиоприна.

Одновременное назначение с м-холиноблокаторами (включая антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты), нитратами способствует развитию повышения внутриглазного давления.

PRENOXDIAZINE (ПРЕНОКСДИАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противокашлевое средство периферического действия. Оказывает анестезирующее влияние на слизистую оболочку дыхательных путей и некоторое бронхолитическое действие. Не угнетает дыхание, не вызывает привыкания и лекарственной зависимости. При хронических бронхитах отмечено противовоспалительное действие пренoксдиазина. Длительность противокашлевого эффекта – 3-4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

В качестве противокашлевого средства при катарах верхних дыхательных путей, острых и хронических бронхитах, бронхопневмонии, бронхиальной астме, эмфиземе; перед бронхоскопией и бронхографией (в сочетании с атропином).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – по 100-200 мг 2-4 раза/сут. Детям – по 25-50 мг 3-4 раза/сут в зависимости от возраста и массы тела. При подготовке больного к инструментальным методам исследования за 1 ч до исследования принимают 0.9-3.8 мг/кг в комбинации с атропином.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, ангионевротический отек.

Со стороны пищеварительной системы: анестезия слизистой оболочки полости рта, тошнота, диарея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Патологические состояния с обильным образованием секрета в дыхательных путях, особенно после ингаляционного наркоза, повышенная чувствительность к преноксдиазину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации преноксдиазин следует назначать с осторожностью, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у детей.

PROBENECID (ПРОБЕНЕЦИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоподагрическое средство. Подавляет реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах и, таким образом усиливает ее выведение. Увеличение экскреции мочевой кислоты под действием пробенецида может привести к увеличению высвобождения мочевой кислоты из тофусов в плазму крови, что, в свою очередь, может вызвать острый приступ подагры. Кроме того, пробенецид может задерживать экскрецию почками других лекарственных средств, повышая их концентрации в плазме крови, что позволяет применять пробенецид в качестве дополнительного средства при антибиотикотерапии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь пробенецид полностью всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 2-4 ч. Связывание с белками плазмы составляет 85-95%.

Метаболизируется в печени с образованием основного ацилглюкуронидного метаболита и других метаболитов. Кажущийся V_d сравнительно небольшой.

Выводится почками путем клубочковой фильтрации и путем активной секреции проксимальными канальцами почек. В моче определяется 75-85% метаболитов, остальное количество выводится в виде неизмененного вещества. Выведение с мочой неизмененного пробенецида зависит от pH и скорости тока мочи.

ПОКАЗАНИЯ

Гиперурикемия при хронической подагре, гиперурикемия при применении диуретиков.

В качестве дополнительного средства при антибиотикотерапии пенициллинами и некоторыми цефалоспоринами (кроме цефалоридина).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При хронической подагре лечение начинают с дозы 250 мг 2 раза/сут в течение месяца. Через неделю дозу можно увеличить до 500 мг 2 раза/сут. При недостаточном эффекте дозу можно увеличивать на 500 мг каждый месяц. Максимальная доза 2 г/сут. Если в течение 6 месяцев приема пробенецида у пациента не было острых приступов подагры, а концентрация уратов в плазме крови не превышает допустимого уровня, доза может быть постепенно снижена (на 500 мг каждые 6 месяцев) до минимальной эффективной. Дозы пробененцида могут быть увеличены у пациентов, получающих диуретики или пиразинамид, повышающие концентрацию мочевой кислоты в плазме крови.

При антибиотикотерапии препаратами пенициллина и цефалоспоринами доза пробенецида у взрослых составляет 500 мг 4 раза/сут. У детей в возрасте 2 лет и старше начальная доза составляет 25 мг/кг с последующим увеличением до 40 мг/кг; интервал между приемами – 6 ч. Дозы для взрослых, однако, рекомендуется применять у детей с массой тела более 50 кг.

При лечении гонореи пробенецид можно применять в дозе 1 г за 30 мин до парентерального введения антибактериального препарата.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, болезненность десен; редко – некроз печени.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.

Со стороны мочевыделительной системы: учащение мочеиспускания; редко – нефротический синдром.

Аллергические реакции: повышение температуры тела, зуд, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона; редко – анафилактический шок.

Со стороны системы кроветворения: анемия, гемолитическая анемия (чаще связанная с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); редко – апластическая анемия, лейкопения.

Дерматологические реакции: дерматит, алопеция, приливы.

Со стороны костно-мышечной системы: обострение подагры.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый приступ подагры, мочекаменная болезнь (особенно наличие уратных камней), порфирия, нарушения картины периферической крови, беременность, детский возраст до 2 лет, вторичная гиперурикемия, обусловленная опухолевым процессом или применением химиотерапевтических средств; повышенная чувствительность к пробенециду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Проникает через плацентарный барьер. Неизвестно, выделяется ли пробенецид с грудным молоком.

Применять при беременности и в период лактации следует с осторожностью и только в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

В *экспериментальных исследованиях* не обнаружено отрицательного действия на репродуктивные параметры у крыс.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применяют при вторичной гиперурикемии, обусловленной опухолевым процессом или применением химиотерапевтических средств, поскольку пробенецид не снижает синтез мочевой кислоты, а только увеличивает ее экскрецию почками; возникающая при этом гиперурикозурия усиливает риск нефропатии.

С осторожностью следует применять у лиц с указаниями в анамнезе на язвенную болезнь, а также при хронической почечной недостаточности. При хронической почечной недостаточности пробенецид может оказаться неэффективным, особенно если уровень клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин.

При применении пробенецида для лечения хронической подагры возможно возникновение острого приступа подагры, а также появление или увеличение роста почечных конкрементов и провокация почечной колики с гематурией (или без нее).

У лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможно развитие гемолитической анемии.

Передозировка пробенецида проявляется возбуждением ЦНС, судорогами и может привести к летальному исходу вследствие дыхательной недостаточности.

Следует избегать одновременного применения пробенецида с кеторолаком, а также с салицилатами. Лицам, принимающим пробенецид, необходимы более низкие дозы тиопентала для введения в наркоз. При одновременном применении пробенецида и метотрексата дозу метотрексата следует снижать с целью уменьшения его побочного действия.

На фоне приема пробенецида возможны ложноположительные результаты анализа мочи на глюкозу.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пробенецид нарушает экскрецию и таким образом увеличивает концентрацию в плазме крови следующих препаратов: ацикловир, каптоприл, производные сульфонилмочевины, аминосалицилаты, лоразепам, парацетамол, рифампицин, зидовудин, конъюгаты сульфаниламидов, индометацин, кетопрофен, меклофенамат, напроксен, метотрексат.

Пробенецид снижает в моче концентрацию нитрофурантоина и пеницилламина, что приводит к уменьшению терапевтического эффекта нитрофурантоина при инфекциях мочевыводящих путей, а пеницилламина – при цистинурии.

Пробенецид может вызывать повышение экскреции фенилсульфонфталеина, сульфобромфталеина, аминогиппуровой кислоты, 5-окси-индолилуксусной кислоты; снижение выведения с мочой метаболитов стероидных гормонов.

PROCAINAMIDE (ПРОКАИНАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиаритмическое средство класса IA, обладает мембраностабилизирующей активностью. Тормозит входящий быстрый ток ионов натрия, снижает скорость деполяризации в фазу 0. Угнетает проводимость, замедляет реполяризацию. Снижает возбудимость миокарда предсердий и желудочков. Увеличивает длительность эффективного рефрактерного периода потенциала действия (в пораженном миокарде – в большей степени). Замедление проводимости, которое наблюдается независимо от величины потенциала покоя, больше выражено в предсердиях и желудочках, меньше – в AV-узле. Непрямой м-холиноблокирующий эффект, по сравнению с хинидином и дизопирамидом, выражен меньше, поэтому парадоксального улучшения AV-проводимости обычно не отмечается. Влияет на фазу 4 деполяризации, снижает автоматизм интактного и пораженного миокарда, угнетает функцию синусного узла и эктопических водителей ритма у некоторых больных. Активный метаболит – N-ацетилпрокаинамид обладает выраженной активностью антиаритмических средств III класса, удлиняет продолжительность потенциала действия. Обладает слабым отрицательным инотропным эффектом (без существенного влияния на минутный объем), ваголитическими и вазодилатирующими свойствами, что обусловливает тахикардию и снижение АД, ОПСС. Электрофизиологические эффекты проявляются в уширении комплекса QRS и удлинении интервалов PQ и QT. Время достижения максимального эффекта при приеме внутрь 60-90 мин, при в/в введении – немедленно, при в/м – 15-60 мин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь и в/м введении всасывание быстрое. Связывание с белками составляет 15-20%. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита N-ацетилпрокаинамида. Обычно около 25% введенного прокаинамида превращается в указанный метаболит; однако при быстром ацетилировании или нарушении функции почек превращению подвергается 40% дозы.

$T_{1/2}$ прокаинамида составляет 2.5-4.5 ч, а при нарушении функции почек – 11-20 ч; N-ацетилпрокаинамида – около 6 ч. Выводится почками, 50-60% в неизмененном виде, остальное количество – в виде метаболита. При нарушениях функции почек или хронической сердечной недостаточности метаболит быстро накапливается в крови до токсических концентраций, при этом концентрация прокаинамида остается в допустимых пределах.

ПОКАЗАНИЯ

Желудочковые аритмии: экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия. Наджелудочковые аритмии. Пароксизм мерцательной аритмии или трепетания предсердий. Наджелудочковая тахикардия (в т.ч. синдром WPW).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. При приеме внутрь начальная доза составляет от 250 мг до 1 г, далее при необходимости и с учетом переносимости – по 250-500 мг каждые 3-6 ч.

При в/м введении – по 50 мг/кг/сут в разделенных дозах каждые 3-6 ч.

При в/в струйном введении разовая доза – 100 мг, при необходимости возможны повторные введения до прекращения аритмии. При в/в инфузии доза составляет 500-600 мг.

Максимальные дозы: взрослым при приеме внутрь – 4 г/сут; в/в струйно при повторных введениях суммарная доза – 1 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия (вплоть до развития коллапса), внутрижелудочковые блокады, желудочковая тахикардия, тахиаритмия; при быстром в/в введении – коллапс, внутрижелудочковая блокада, асистолия.

Со стороны ЦНС: галлюцинации, депрессия, миастения, головокружение, головная боль, судороги, психотические реакции с продуктивными симптомами, атаксия.

Со стороны системы кроветворения: при длительном применении – угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия), гемолитическая анемия с положительной пробой Кумбса.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Прочие: горечь во рту, при длительном применении – лекарственная красная волчанка (у 30% больных при длительности терапии более 6 мес); возможны микробные инфекции, замедление процессов заживления и кровоточивость десен в связи с риском лейкопении и тромбоцитопении.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

AV-блокада II и III степени (за исключением случаев применения электрокардиостимулятора), трепетание или мерцание желудочков, аритмии на фоне интоксикации сердечными гликозидами, лейкопения, повышенная чувствительность к прокаинамиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения прокаинамида при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) следует учитывать, что активное вещество проникает через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком. Поэтому применение прокаинамида возможно только в том случае, когда потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода или младенца.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Аритмогенное действие прокаинамида было отмечено в 5-9% случаев. В связи с возможным угнетением сократительной способности миокарда и понижением АД следует с большой осторожностью применять при инфаркте миокарда. При выраженном атеросклерозе прокаинамид применять не рекомендуется.

С осторожностью применять при блокаде ножек пучка Гиса, аритмии на фоне интоксикации сердечными гликозидами, миастении, печеночной и/или почечной недостаточности, СКВ (в т.ч. в анамнезе), бронхиальной астме, хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, желудочковой тахикардии при окклюзии коронарной артерии, хирургических вмешательствах (в т.ч. в хирургической стоматологии), при удлинении интервала QT, артериальной гипотензии, атеросклерозе, при миастении, у пациентов пожилого возраста.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антиаритмическими средствами возможно аддитивное кардиодепрессивное действие; с антигипертензивными средствами – усиливается антигипертензивное действие; с антихолинэстеразными средствами – уменьшается эффективность антихолинэстеразных средств.

При одновременном применении с м-холиноблокаторами, антигистаминными препаратами усиливается их холинолитическое действие.

При одновременном применении усиливается действие средств, блокирующих нервно-мышечную передачу; при одновременном применении средств, вызывающих угнетение костномозгового кроветворения, возможно усиление лейкопении и тромбоцитопении.

При одновременном применении с амиодароном увеличивается интервал QT вследствие аддитивного действия на его продолжительность и риск развития желудочковой аритмии типа "пируэт". Повышается концентрация в плазме крови прокаинамида и его метаболита N-ацетилпрокаинамида, возможно усиление побочных эффектов.

При одновременном применении с каптоприлом возможно повышение риска развития лейкопении.

При одновременном применении с офлоксацином возможно повышение концентрации прокаинамида в плазме крови; с прениламином – усиливается отрицательное инотропное действие и риск развития желудочковой аритмии типа "пируэт".

При одновременном применении с соталолом, хинидином возможно аддитивное увеличение интервала QT.

При одновременном применении с триметопримом повышается концентрация в плазме крови прокаина и его активного метаболита N-ацетилпрокаинамида, возникает риск развития токсических реакций.

При одновременном применении с цизапридом значительно увеличивается продолжительность интервала QT вследствие аддитивного действия, возникает риск развития желудочковой аритмии (в т.ч. типа "пируэт").

При одновременном применении с циметидином повышается концентрация прокаинамида в плазме крови и риск усиления побочного действия, особенно у пациентов пожилого возраста и при нарушениях функции почек, что обусловлено уменьшением экскреции прокаинамида почками под влиянием циметидина почти на 1/3 и более.

PROCAINE (ПРОКАИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местноанестезирующее средство с умеренной анестезирующей активностью и большой широтой терапевтического действия. Являясь слабым основанием, блокирует натриевые каналы, вытесняет кальций из рецепторов, расположенных на внутренней поверхности мембраны и, таким образом, препятствует генерации импульсов в окончаниях чувствительных нервов и проведению импульсов по нервным волокнам. Изменяет потенциал действия в мембранах нервных клеток без выраженного влияния на потенциал покоя. Подавляет проведение не только болевых, но и импульсов другой модальности. При попадании в системный кровоток снижает возбудимость периферических холинергических систем, уменьшает образование и высвобождение ацетилхолина из преганглионарных окончаний (обладает слабым ганглиоблокирующим действием), устраняет спазм гладкой мускулатуры, уменьшает возбудимость миокарда и моторных зон коры головного мозга.

По сравнению с лидокаином и бупивакаином прокаин оказывает менее выраженное анестезирующее действие и в связи с этим обладает относительно малой токсичностью и большей терапевтической широтой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Плохо абсорбируется через слизистые оболочки. При парентеральном введении хорошо всасывается, быстро гидролизуется эстеразами плазмы и тканей с образованием двух основных фармакологически активных метаболитов: диэтиламиноэтанола (обладает умеренным сосудорасширяющим действием) и ПАБК. $T_{1/2}$ – 0.7 мин. Выводится преимущественно почками в виде метаболитов – 80%.

ПОКАЗАНИЯ

Инфильтрационная, проводниковая, эпидуральная и спинномозговая анестезия, внутрикостная анестезия, анестезия слизистых оболочек (в ЛОР-практике); вагосимпатическая и паранефральная блокада. Циркулярная и паравертебральная блокады при экземах, нейродермите, ишалгии.

В/в: для потенцирования действия основных средств для наркоза; для купирования болевого синдрома различного генеза.

В/м: для растворения пенициллина с целью удлинения срока его действия; в качестве вспомогательного средства при некоторых заболеваниях, чаще встречающихся в пожилом возрасте, в т.ч. эндартериит, атеросклероз, артериальная гипертензия, спазмы коронарных сосудов и сосудов мозга, заболевания суставов ревматического и инфекционного генеза.

Ректально: геморрой, спазмы гладкой мускулатуры кишечника, анальные трещины.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от вида анестезии, пути введения, показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: артериальная гипотензия, коллапс, головокружение, слабость, крапивница, аллергические реакции, анафилактический шок.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к прокаину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует учитывать, что при проведении местной анестезии при применении одной и той же общей дозы токсичность прокаина тем выше, чем более концентрированным является применяемый раствор.

Прокаин медленно проникает через неповрежденные слизистые оболочки, поэтому мало эффективен для поверхностной анестезии.

В качестве вспомогательного средства прокаин применяют в/в и внутрь при артериальной гипертензии, поздних токсикозах беременных с гипертоническим синдромом, спазмах кровеносных сосудов, фантомных болях, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, НЯК, зуде, нейродермите, экземе, кератите, иридоциклите, глаукоме.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При в/в введении усиливает угнетающее действие на ЦНС средств для общей анестезии, снотворных, седативных препаратов, наркотических анальгетиков и транквилизаторов.

Метаболит прокаина ПАБК является конкурентным антагонистом сульфаниламидов и может ослабить их противомикробное действие.

PROCARBAZINE (ПРОКАРБАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы метилгидразинов. Угнетает митоз, воздействует на уже образовавшуюся ДНК и на ее синтез. Оказывает слабое ингибирующее действие на МАО.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь практически полностью абсорбируется из ЖКТ. Проникает через ГЭБ. Биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита. Выводится почками (менее 5% в неизмененном виде).

ПОКАЗАНИЯ

Лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, рак легкого, опухоли мозга, злокачественная тимома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, редко – нарушения функции печени, холестатическая желтуха, запор, анорексия, диарея.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: редко – парестезии, невропатия, атаксия, головная боль, головокружение, светобоязнь, диплопия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – артериальная гипотензия, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: редко – кашель, пневмониты.

Аллергические реакции: редко – кожные реакции.

Со стороны мочеполовой системы: редко – гематурия, азооспермия, аменорея.

Прочие: редко – миалгия, артралгия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хронический алкоголизм, хроническая сердечная недостаточность, феохромоцитома, выраженные нарушения функции почек и/или печени, беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Прокарбазин противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции в период применения прокарбазина.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие прокарбазина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют прокарбазин у пациентов с угнетением функции костного мозга, заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в т.ч. с нарушениями ритма сердца, заболеваниями церебральных сосудов), с гипертиреозом, у больных, получавших ранее цитотоксическую или лучевую терапию.

Не рекомендуют применять прокарбазин у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями.

С осторожностью применяют прокарбазин у пациентов с эпилепсией (из-за возможного изменения характера эпилептиформных припадков), параноидной шизофренией или другими состояниями, сопровождающимися повышенной возбудимостью, с паркинсонизмом.

Следует соблюдать осторожность при применении прокарбазина у больных, перенесших симпатэктомию, из-за возможной повышенной чувствительности к гипотензивным эффектам.

При применении прокарбазина у пациентов с умеренными нарушениями функции почек следует использовать более низкие дозы.

При применении прокарбазина у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция гипогликемической терапии.

Общий развернутый анализ крови следует провести перед назначением прокарбазина и каждые 3-4 дня во время терапии. В начале лечения следует провести лабораторные исследования функции почек и печени, а затем 1 раз в неделю контролировать активность печеночных трансаминаз, ЩФ, ЛДГ, а также уровень креатинина.

Прокарбазин можно применять не ранее чем через месяц после проведения лучевой или химиотерапии препаратами с миелодепрессивным действием. Интервал определяется состоянием системы кроветворения.

Прокарбазин должен быть немедленно отменен при появлении нарушений со стороны ЦНС (парестезии, невропатии, сонливости); лейкопении (количество лейкоцитов менее 4000/мкл), тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 100 000/мкл); реакций повышенной чувствительности, стоматита, диареи, повышенной кровоточивости или кровотечений. Миелодепрессивный эффект развивается на 2-8-й неделе терапии.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

Прокарбазин является слабым ингибитором МАО. Следует избегать одновременного применения с симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами, а также употребления пищевых продуктов, богатых тирамином (в т.ч. сыр, йогурт, бананы).

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное и мутагенное действие прокарбазина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении прокарбазина с барбитуратами, антигистаминными препаратами, опиоидными анальгетиками, антигипертензивными средствам, фенотиазинами возможно потенцирование действия на ЦНС, ортостатическая гипотензия; с пероральными гипогликемическими средствами, инсулином – возможно усиление гипогликемического действия; с противосудорожными средствами, являющимися индукторами микросомальных ферментов печени – повышение риска развития реакций повышенной чувствительности к прокарбазину.

При одновременном применении прокарбазина со средствами, обладающими антихолинергической активностью, возможно усиление антихолинергических эффектов; со средствами, вызывающими миелодепрессию – возможно аддитивное угнетение функции костного мозга; с симпатомиметическими средствами – увеличение продолжительности их действия, усиление кардиостимулирующего и сосудосуживающего эффектов; с антигипертензивными препаратами – потенцирование действия антигипертензивных препаратов.

При применении эпинефрина (в т.ч. в составе средств для местной анестезии) у пациентов, получающих прокарбазин, возможно развитие тяжелой артериальной гипертензии, связанной с симпатомиметическими эффектами.

При одновременном применении с бромокриптином возможно повышение концентрации пролактина в плазме и снижение эффективности бромокриптина.

У пациентов, получающих прокарбазин, при применении гуанетидина, алкалоидов раувольфии возможно резкое высвобождение накопившихся катехоламинов и развитие артериальной гипертензии; декстрометорфана – возможно развитие психического возбуждения, артериальной гипертензии и гиперпирексии; карбамазепина, мапротилина, других ингибиторов МАО – возможны гиперпиретический криз, тяжелые судороги, летальный исход.

При одновременном применении с метилдопой возможна повышенная возбудимость, имеются сообщения о появлении головной боли, тяжелой гипертензии, галлюцинаций; с флуоксетином – возможны спутанность сознания, ажитация, двигательное беспокойство, нарушения функций ЖКТ, гиперпирексия, тяжелые судороги, гипертонический криз.

У пациентов, получающих прокарбазин, при применении этанола возможны дисульфирамоподобные реакции.

PROGESTERONE (ПРОГЕСТЕРОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гестаген. Гормон желтого тела. Вызывает переход слизистой оболочки матки из фазы пролиферации, вызываемой фолликулярным гормоном, в секреторную фазу, а после оплодотворения способствует ее переходу в состояние, необходимое для развития оплодотворенной яйцеклетки. Уменьшает возбудимость и сократимость мускулатуры матки и маточных труб, стимулирует развитие концевых элементов молочной железы. Не обладает андрогенной активностью. Прогестерон оказывает слабое действие на метаболизм белка, способствует депонированию жиров и накоплению глюкозы в печени, а также снижает реабсорбцию натрия в почечных канальцах.

Прогестерон оказывает блокирующее действие на секрецию гипоталамических факторов высвобождения ЛГ и ФСГ, угнетает образование в гипофизе гонадотропных гормонов и тормозит овуляцию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м инъекции всасывается быстро и практически полностью. Метаболизируется в печени, большинство метаболитов образуют конъюгаты с глюкуроновой и серной кислотами.

$T_{1/2}$ из плазмы составляет несколько минут. Выводится с мочой – 50-60% и с калом – более 10%. Количество метаболитов, которые выводятся с мочой колеблется в зависимости от фазы желтого тела.

ПОКАЗАНИЯ

Дисфункциональные маточные кровотечения, метроррагия, аменорея, привычный выкидыш. Контрацепция.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования индивидуальный. Доза, частота и продолжительность лечения определяются по схеме в зависимости от показаний и клинической ситуации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД.

Со стороны обмена веществ: отеки.

Со стороны пищеварительной системы: нарушения функции печени, желтуха; редко (при длительном применении) – тошнота, рвота.

Со стороны эндокринной системы: редко (при длительном применении) – снижение либидо, увеличение массы тела, боль и напряжение в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения.

Со стороны ЦНС: редко (при длительном применении) – головная боль, депрессия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции печени или почек, гепатит, тромбоэмболические заболевания, вагинальные кровотечения не установленного генеза, карцинома молочной железы (за исключением случаев, при которых прогестерон применяется в составе комбинированной терапии данного заболевания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В случаях крайней необходимости возможно применение прогестерона при беременности при установленной недостаточности гормонов желтого тела.

Прогестерон не применяют у женщин, планирующих беременность в ближайшее время.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями функции печени или почек, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, эпилепсией, мигренью, депрессией.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Уменьшает интенсивность действия препаратов, стимулирующих гладкие мышцы матки, анаболических стероидов, гонадотропных гормонов передней доли гипофиза.

Уменьшает лактогенный эффект окситоцина.

Усиливает действие диуретиков, антигипертензивных препаратов, иммунодепрессантов.

При одновременном применении с барбитуратами отмечается уменьшение действия прогестерона.

PROMETHAZINE (ПРОМЕТАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_1-рецепторов, обладает высокой антигистаминной активностью и выраженным блокирующим влиянием на ЦНС. Вызывает седативный эффект, обладает противорвотным действием. Оказывает также выраженное адреноблокирующее, умеренное периферическое и центральное холиноблокирующее действие. Эффект начинает развиваться через 20 мин после приема и продолжается в течение 6 ч, иногда – до 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и хорошо абсорбируется из ЖКТ.

Связывание с белками плазмы составляет более 90%. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер.

Метаболизируется в печени с образованием в основном сульфоксидов и N-деметилированных производных прометазина.

После приема внутрь $T_{1/2}$ составляет 7-12 ч. Выводится, главным образом, почками; в меньшей степени – через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Аллергические заболевания и реакции: сыпь, зуд, экзема, медикаментозная сыпь, сывороточная болезнь, отек Квинке, сенная лихорадка, анафилактический шок, бронхообструктивный синдром (в составе комплексной терапии).

Кожные заболевания (в т.ч. экзема, нейродермит, диатез, контактные дерматиты и токсикодермии).

В анестезиологии: как успокаивающее средство до и после операционных вмешательств, в качестве вспомогательного средства совместно с болеутоляющими препаратами; для предупреждения и лечения тошноты и рвоты во время проведения наркоза и хирургических вмешательств; при искусственной гибернации.

В составе комбинированной терапии или как дополнительное средство: кинетозы, мигрень, расстройства сна, состояния возбуждения; язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

В педиатрии: изменение кожных покровов и слизистых оболочек у младенцев на фоне экссудативного диатеза, экзема, астматический бронхит, ложный круп, различные виды аллергодерматозов, сывороточная болезнь.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь для взрослых суточная доза составляет 75-100 мг.

Максимальные дозы: при приеме внутрь разовая – 75 мг, суточная – 500 мг; при в/м введении разовая – 50 мг, суточная – 250 мг.

В/в применяется в составе литических смесей.

Детям в возрасте от 1 до 2 лет внутрь – по 5-10 мг 1-2 раза/сут; от 2 до 5 лет – по 5-10 мг 1-3 раза/сут; от 5 до 10 лет – по 5-15 мг 1-3 раза/сут; старше 10 лет и подросткам по 5-20 мг 1-3 раза/сут. При в/м введении доза составляет 0.5-1 мг/кг, кратность введения – 3-5 раз в сут. В экстренных случаях (астматический статус, ложный круп) доза может быть повышена до 1-2 мг/кг. При в/в введении (обычно в качестве составной части литического коктейля) доза составляет 1/3 от дозы для в/м введения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: умеренно выраженное онемение слизистой оболочки полости рта, сухость во рту, тошнота, запор, диарея, неприятные ощущения; редко – желтуха.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: сонливость, головокружение, беспокойство, вялость, усталость, нарушения координации движений, нарушение четкости зрения; редко – тиннит, эйфория, нервозность, бессонница, судороги, окулогирный криз, кататонический статус, истерия, психомоторное возбуждение, экстрапирамидные расстройства, головная боль, нистагм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, брадикардия, пальпитация, обморок, артериальная гипотензия (при в/в введении), аритмии.

Дерматологические реакции: редко – контактный дерматит, фотосенсибилизация, крапивница.

Со стороны системы кроветворения: редко – лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура.

Аллергические реакции: редко – экзантема, крапивница, ангионевротический отек, анафилактические реакции.

Прочие: редко – нерегулярное дыхание, задержка мочи.

Местные реакции: при в/м введении могут возникать болезненные инфильтраты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Одновременное применение ингибиторов МАО, коматозное состояние (в т.ч. на фоне алкогольной интоксикации), тяжелые нарушения функции печени, I триместр беременности, лактация (грудное вскармливание), ранний детский возраст до 2 мес, повышенная чувствительность к прометазину или другим производным фенотиазина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Прометазин противопоказан к применению в I триместре беременности. При необходимости проведения терапии по клиническим показаниям в III триместре беременности прометазин применяют в минимальных поддерживающих дозах, снижая их к концу срока для предотвращения развития сонливости или психомоторного возбуждения у новорожденных.

При необходимости применения прометазина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при острых или хронических респираторных заболеваниях, поскольку прометазин подавляет кашлевой рефлекс.

Применение прометазина в комбинации с опиоидными анальгетиками и транквилизаторами для комплексной предоперационной подготовки больных возможно только под строгим контролем врача.

При длительном лечении рекомендуются систематическое проведение общего анализа крови и контроль показателей функции печени.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

С осторожностью применять у детей с острыми или хроническими респираторными заболеваниями, поскольку прометазин подавляет кашлевой рефлекс.

Не рекомендуется применять у детей для купирования эпизодически возникающей рвоты неуточненного генеза.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начальном, индивидуально определяемом периоде применения прометазина, не разрешается вождение транспортных средств и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими быстроты психомоторных реакций. В процессе дальнейшего лечения степень ограничений определяют в зависимости от индивидуальной переносимости прометазина.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении прометазин потенцирует действие опиоидных анальгетиков, снотворных и местноанестезирующих препаратов.

При одновременном применении прометазина с трициклическими антидепрессантами возможно усиление м-холиноблокирующего действия, а также угнетающего действия на ЦНС; с антигипертензивными препаратами – возможно усиление действия последних.

PROPOFOL (ПРОПОФОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для неингаляционного наркоза. При в/в введении состояние наркоза наступает примерно в течение 30 сек, без выраженных признаков возбуждения. После введения пропофол распределяется по тканям организма, подвергается биотрансформации преимущественно в печени с образованием неактивных конъюгатов. Возникновение наркоза под влиянием пропофола, по-видимому, обусловлено неспецифическим влиянием на липиды мембран нейронов ЦНС, в результате чего нарушается работа ионных каналов, в частности натриевых. Кроме того, показано, что под влиянием пропофола усиливаются GABA-ергические процессы в мозге. Пропофол практически не обладает анальгезирующим действием. Восстановление функций после прекращения действия пропофола происходит быстро.

ПОКАЗАНИЯ

Для вводного наркоза и для поддержания состояния общей анестезии. Для обеспечения седативного эффекта при ИВЛ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для вводного наркоза взрослым пациентам со средней массой тела вводят в/в по 40 мг каждые 10 сек до появления клинических признаков наркоза. В большинстве случаев суммарная доза составляет 2-2.5 мг/кг. Детям старше 8 лет вводят медленно в/в до появления клинических признаков анестезии. Дозу следует корректировать в соответствии с возрастом и/или массой тела; средняя доза составляет 2.5 мг/кг. Для детей младше 8 лет дозы препарата могут быть выше.

Для взрослых и детей старше 3 лет с 3 и 4 градациями по ASA пропофол следует вводить в меньших дозах.

Для поддержания наркоза при постоянной инфузии взрослым вводят 4-12 мг/кг/ч. Для детей скорость введения составляет 9-15 мг/кг/ч. Возможно также повторное введение в виде болюса в дозах, необходимых для поддержания адекватной анестезии.

С целью обеспечения седативного эффекта при искусственной вентиляции легких у взрослых пропофол вводят в дозе 300 мкг/кг/ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении для вводного наркоза возможны артериальная гипотензия, брадикардия, кратковременное апноэ.

Редко: судороги, опистотонус, отек легких. В период пробуждения возможны головная боль, тошнота, рвота.

В отдельных случаях: послеоперационная лихорадка.

В единичных случаях: ангионевротический отек, бронхоспазм, эритема, сексуальное растормаживание; при дозах более 4 мг/кг/ч были зарегистрированы отдельные случаи развития рабдомиолиза.

Местные реакции: флебит, тромбоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Аллергические реакции на введение пропофола в анамнезе, детский возраст до 1 месяца, детский и подростковый возраст младше 16 лет (для обеспечения седативного эффекта при проведении ИВЛ).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не следует применять в акушерской практике в качестве анестезирующего средства, т.к. пропофол проникает через плацентарный барьер и способен вызвать неонатальную депрессию. Возможно применение в качестве средства для общей анестезии во время прерывания беременности в I триместре.

Пропофол в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Полагают, что это не опасно для ребенка, при условии, что мать не будет кормить ребенка грудным молоком в течение нескольких часов после введения пропофола.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью пропофол применяют при сопутствующих гиповолемии, эпилепсии, нарушениях липидного обмена, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени и почек, у пожилых пациентов. Для предупреждения брадикардии в комплекс для премедикации целесообразно включить м-холиноблокаторы.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении пропофола с миорелаксантами, ингаляционными анестетиками, анальгетиками возможно усиление угнетающего действия на дыхание, снижение АД, что усиливает действие пропофола.

При одновременном применении пропофола и опиоидных анальгетиков повышается риск угнетения дыхания.

После введения фентанила уровень пропофола в плазме крови может временно повышаться.

PROPRANOLOL (ПРОПРАНОЛОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Неселективный бета-адреноблокатор. Оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Вследствие блокады β-адренорецепторов уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, в результате этого снижает внутриклеточное поступление ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (уменьшает ЧСС, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда). В начале применения β-адреноблокаторов ОПСС в первые 24 ч увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α-адренорецепторов и устранения стимуляции β_2-адренорецепторов сосудов скелетной мускулатуры), но через 1-3 сут возвращается к исходному, а при длительном применении снижается.

Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (имеет значение у больных с исходной гиперсекрецией ренина), чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД) и влиянием на ЦНС. Гипотензивный эффект стабилизируется к концу 2 недели курсового назначения.

Антиангинальное действие обусловлено снижением потребности миокарда в кислороде (за счет отрицательного хронотропного и инотропного эффекта). Уменьшение ЧСС ведет к удлинению диастолы и улучшению перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением AV-проведения. Угнетение проведения импульсов отмечается преимущественно в антеградном и в меньшей степени в ретроградном направлениях через AV-узел и по дополнительным путям. Относится к II классу антиаритмических средств. Уменьшение выраженности ишемии миокарда – за счет снижения потребности миокарда в кислороде, постинфарктная летальность может также уменьшаться благодаря антиаритмическому действию.

Способность предупреждать развитие головной боли сосудистого генеза обусловлена уменьшением выраженности расширения церебральных артерий вследствие бета-адреноблокады сосудистых рецепторов, ингибированием вызываемых катехоламинами агрегации тромбоцитов и липолиза, снижением адгезивности тромбоцитов, предотвращением активации факторов свертывания крови во время высвобождения адреналина, стимуляцией поступления кислорода в ткани и уменьшением секреции ренина.

Уменьшение тремора на фоне применения пропранолола обусловлено преимущественно блокадой периферических β_2-адренорецепторов.

Повышает атерогенные свойства крови. Усиливает сокращения матки (спонтанные и вызванные средствами, стимулирующими миометрий). Повышает тонус бронхов. В высоких дозах вызывает седативный эффект.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбируется около 90% принятой дозы, но биодоступность низкая вследствие метаболизма при "первом прохождении" через печень. C_{max} в плазме крови достигается через 1-1.5 ч. Связывание с белками 93%. $T_{1/2}$ составляет 3-5 ч. Выводится почками преимущественно в виде метаболитов, в неизмененном виде – менее 1%.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия; стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия; синусовая тахикардия (в т.ч. при гипертиреозе), наджелудочковая тахикардия, тахисистолическая форма мерцания предсердий, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, эссенциальный тремор, профилактика мигрени, алкогольная абстиненция (ажитация и дрожание), тревожность, феохромоцитома (вспомогательное лечение), диффузно-токсический зоб и тиреотоксический криз (в качестве вспомогательного средства, в т.ч. при непереносимости тиреостатических препаратов), симпатоадреналовые кризы на фоне диэнцефального синдрома.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. При приеме внутрь начальная доза составляет 20 мг, разовая доза – 40-80 мг, частота приема – 2-3 раза/сут.

В/в струйно медленно – начальная доза 1 мг; затем через 2 мин вводят ту же дозу повторно. При отсутствии эффекта возможны повторные введения.

Максимальные дозы: при приеме внутрь – 320 мг/сут; при повторных введениях в/в струйно суммарная доза – 10 мг (под контролем АД и ЭКГ).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, яркие сновидения, депрессия, беспокойство, спутанность сознания, галлюцинации, тремор, нервозность, беспокойство.

Со стороны органов чувств: уменьшение секреции слезной жидкости (сухость и болезненность глаз).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: синусовая брадикардия, AV-блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности, снижение АД, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, дискомфорт в эпигастральной области, запор или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), изменения вкуса, повышение активности печеночных трансаминаз, ЛДГ.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, бронхоспазм.

Со стороны эндокринной системы: изменение концентрации глюкозы крови (гипо- или гипергликемия).

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), лейкопения.

Дерматологические реакции: усиление потоотделения, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза.

Аллергические реакции: зуд, кожная сыпь, крапивница.

Прочие: боль в спине, артралгия, снижение потенции, синдром отмены (усиление приступов стенокардии, инфаркт миокарда, повышение АД).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

AV-блокада II и III степени, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 55 уд./мин), СССУ, артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда), хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, повышенная чувствительность к пропранололу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение пропранолола при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в этот период необходимо тщательное наблюдение за состоянием плода, за 48-72 ч до родов пропранолол следует отменить.

Следует иметь в виду, что возможно негативное влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Пропранолол выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует установить врачебное наблюдение за ребенком или прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ, при бронхите, декомпенсированной сердечной недостаточности, сахарном диабете, при почечной и/или печеночной недостаточности, гипертиреозе, депрессии, миастении, псориазе, окклюзионных заболеваниях периферических сосудов, при беременности, в период лактации, у пациентов пожилого возраста, у детей (эффективность и безопасность не определены).

В период лечения возможно обострение псориаза.

При феохромоцитоме пропранолол можно применять только после приема альфа-адреноблокатора.

После продолжительного курса лечения пропранолол следует отменять постепенно, под наблюдением врача.

На фоне лечения пропранололом следует избегать в/в введения верапамила, дилтиазема. За несколько дней перед проведением наркоза необходимо прекратить прием пропранолола или подобрать средство для наркоза с минимальным отрицательным инотропным действием.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

У пациентов, деятельность которых требует повышенного внимания, вопрос о применении пропранолола амбулаторно следует решать только после оценки индивидуальной реакции пациента.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с гипогликемическими средствами возникает риск развития гипогликемии за счет усиления действия гипогликемических средств.

При одновременном применении с ингибиторами МАО существует вероятность развития нежелательных проявлений лекарственного взаимодействия.

Описаны случаи развития выраженной брадикардии при применении пропранолола по поводу аритмии, вызванной препаратами дигиталиса.

При одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза повышается риск угнетения функции миокарда и развития артериальной гипотензии.

При одновременном применении с амиодароном возможны артериальная гипотензия, брадикардия, фибрилляция желудочков, асистолия.

При одновременном применении с верапамилом возможны артериальная гипотензия, брадикардия, диспноэ. Повышается C_{max} в плазме крови, увеличивается AUC, уменьшается клиренс пропранолола вследствие угнетения его метаболизма в печени под влиянием верапамила.

Пропранолол не влияет на фармакокинетику верапамила.

Описан случай развития тяжелой артериальной гипотензии и остановки сердца при одновременном применении с галоперидолом.

При одновременном применении с гидралазином повышается C_{max} в плазме крови и AUC пропранолола. Полагают, что гидралазин может уменьшать печеночный кровоток или ингибировать активность печеночных ферментов, что приводит к замедлению метаболизма пропранолола.

При одновременном применении пропранолол может ингибировать эффекты глибенкламида, глибурида, хлорпропамида, толбутамида, т.к. неселективные бета$_2$-адреноблокаторы способны блокировать β_2-адренорецепторы поджелудочной железы, связанные с секрецией инсулина.

Обусловленный действием производных сульфонилмочевины выброс инсулина из поджелудочной железы ингибируется бета-адреноблокаторами, что в некоторой степени препятствует развитию гипогликемического эффекта.

При одновременном применении с дилтиаземом повышается концентрация пропранолола в плазме крови вследствие ингибирования его метаболизма под влиянием дилтиазема. Наблюдается аддитивное угнетающее влияние на деятельность сердца в связи с замедлением проведения импульса через AV-узел, вызываемого дилтиаземом. Возникает риск развития выраженной брадикардии, значительно уменьшается ударный и минутный объем.

При одновременном применении описаны случаи повышения концентрации варфарина и фениндиона в плазме крови.

При одновременном применении с доксорубицином в экспериментальных исследованиях показано усиление кардиотоксичности.

При одновременном применении пропранолол препятствует развитию бронходилатирующего эффекта изопреналина, сальбутамола, тербуталина.

При одновременном применении описаны случаи повышения концентрации имипрамина в плазме крови.

При одновременном применении с индометацином, напроксеном, пироксикамом, ацетилсалициловой кислотой возможно уменьшение антигипертензивного действия пропранолола.

При одновременном применении с кетансерином возможно развитие аддитивного гипотензивного эффекта.

При одновременном применении с клонидином усиливается антигипертензивное действие.

У пациентов, получающих пропранолол, в случае резкой отмены клонидина возможно развитие тяжелой артериальной гипертензии. Полагают, что это связано с повышением содержания катехоламинов в циркулирующей крови и усилением их вазоконстрикторного действия.

При одновременном применении с кофеином возможно уменьшение эффективности пропранолола.

При одновременном применении возможно усиление эффектов лидокаина и бупивакаина (в т.ч. токсических), по-видимому, вследствие замедления метаболизма местных анестетиков в печени.

При одновременном применении с лития карбонатом описан случай развития брадикардии.

При одновременном применении описан случай усиления побочного действия мапротилина, что обусловлено, по-видимому, замедлением его метаболизма в печени и кумуляцией в организме.

При одновременном применении с мефлохином увеличивается интервал QT, описан случай остановки сердца; с морфином – усиливается угнетающее действие на ЦНС, вызываемое морфином; с натрия амидотризоатом – описаны случаи тяжелой артериальной гипотензии.

При одновременном применении с низолдипином возможны повышение C_{max} и AUC пропранолола и низолдипина в плазме крови, что приводит к тяжелой артериальной гипотензии. Имеется сообщение об усилении бета-блокирующего действия.

Описаны случаи повышения C_{max} и AUC пропранолола, артериальной гипотензии и уменьшения ЧСС при одновременном применении с никардипином.

При одновременном применении с нифедипином у пациентов с ИБС возможно развитие выраженной артериальной гипотензии, повышение риска развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда, что может быть обусловлено усилением отрицательного инотропного действия нифедипина.

У пациентов, получающих пропранолол, имеется риск развития выраженной артериальной гипотензии после приема первой дозы празозина.

При одновременном применении с прениламином увеличивается интервал QT.

При одновременном применении с пропафеноном повышается концентрация пропранолола в плазме крови и развивается токсическое действие. Полагают, что пропафенон ингибирует метаболизм пропранолола в печени, уменьшая его клиренс и повышая сывороточные концентрации.

При одновременном применении резерпина, других антигипертензивных средств повышается риск развития артериальной гипотензии и брадикардии.

При одновременном применении повышается C_{max} и AUC ризатриптана; с рифампицином – уменьшается концентрация пропранолола в плазме крови; с суксаметония хлоридом, тубокурарина хлоридом – возможно изменение действия миорелаксантов.

При одновременном применении уменьшается клиренс теофиллина вследствие замедления его метаболизма в печени. Возникает риск развития бронхоспазма у пациентов с бронхиальной астмой или с ХОБЛ. Бета-адреноблокаторы могут блокировать инотропный эффект теофиллина.

При одновременном применении с фениндионом описаны случаи некоторого повышения кровоточивости без изменений показателей свертываемости крови.

При одновременном применении с флекаинидом возможно аддитивное кардиодепрессивное действие.

Флуоксетин ингибирует изофермент CYP2D6, что приводит к угнетению метаболизма пропранолола и его кумуляции и может усиливать кардиодепрессивное действие (в т.ч. брадикардию). Флуоксетин и, главным образом, его метаболиты характеризуются длительным $T_{1/2}$, поэтому вероятность лекарственного взаимодействия сохраняется даже через несколько дней после отмены флуоксетина.

Хинидин ингибирует изофермент CYP2D6, что приводит к угнетению метаболизма пропранолола, при этом уменьшается его клиренс. Возможны усиление бета-адреноблокирующего действия, ортостатическая гипотензия.

При одновременном применении в плазме крови повышаются концентрации пропранолола, хлорпромазина, тиоридазина. Возможно резкое уменьшение АД.

Циметидин ингибирует активность микросомальных ферментов печени (в т.ч. изофермента CYP2D6), это приводит к угнетению метаболизма пропранолола и его кумуляции: наблюдается усиление отрицательного инотропного действия и развитие кардиодепрессивного действия.

При одновременном применении усиливается гипертензивное действие эпинефрина, возникает риск развития тяжелых угрожающих жизни гипертензивных реакций и брадикардии. Уменьшается бронхорасширяющее действие симпатомиметиков (эпинефрина, эфедрина).

При одновременном применении описаны случаи уменьшения эффективности эрготамина.

Имеются сообщения об изменении гемодинамических эффектов пропранолола при одновременном применении с этанолом.

PROTAMINE SULFATE (ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антагонист гепарина, образует с гепарином стабильные комплексы, при этом устраняет способность гепарина тормозить свертываемость крови. Комплексообразование обусловлено обилием катионных групп (за счет аргинина), которые связываются с анионными центрами гепарина. Действие наступает мгновенно ("на игле"). При передозировке может снижать свертываемость крови, т.к. сам проявляет антикоагулянтную активность. Длительность эффекта – 2 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения образуется комплекс протамин-гепарин, который, по-видимому, разрушается в жировой ткани с высвобождением гепарина.

ПОКАЗАНИЯ

Передозировка гепарина (гипергепаринемия, кровотечения); перед операцией у больных, которые принимают гепарин с лечебной целью; после операций на сердце и кровеносных сосудах с экстракорпоральным кровообращением.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в струйно медленно или капельно под контролем свертываемости крови.

При передозировке гепарина струйно вводят со скоростью 1 мл 1% раствора за 2 мин. В случае необходимости инъекции повторяют с интервалами 15-30 мин, общая доза обычно составляет 5 мл 1% раствора.

Максимальная доза составляет 150 мг/ч.

При кровотечениях суточная доза составляет 5-8 мг/кг; в/в капельно вводят в 2 приема с интервалом 6 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, артериальная гипотензия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Прочие: ощущение жара, гиперемия кожи, чувство нехватки воздуха (при чрезмерно быстром введении).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Идиопатическая или врожденная гипергепаринемия, выраженная артериальная гипотензия, тромбоцитопения, недостаточность коры надпочечников.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Хорошо контролируемых экспериментальных и клинических исследований безопасности применения протамина сульфата при беременности не проводилось. Неизвестно, выделяется ли протамина сульфат с грудным молоком.

При беременности и в период лактации применение возможно с осторожностью и только в случаях крайней необходимости.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При передозировке может снижать свертываемость крови, т.к. сам обладает антикоагулянтной активностью.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Протамина сульфат – антагонист низкомолекулярных гепаринов.

При одновременном применении с протамина сульфатом возможно повышение интенсивности и длительности действия недеполяризующих миорелаксантов.

PROTEIN C (ПРОТЕИН С)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт. Протеин С – витамин K-зависимый антикоагулянтный гликопротеин, который синтезируется в печени. Он активируется на поверхности эндотелия сосудов при помощи тромбин/тромбомодулинового комплекса, превращаясь в активированный протеин С (activated protein C – APC). APC – сериновая протеаза, обладающая мощным антикоагулянтным действием, особенно в присутствии протеина S. Действие APC связано с инактивацией активированных V и VIII факторов свертывания, что приводит к уменьшению образования тромбина. APC обладает также профибринолитическим действием. При в/в введении вызывает быстрое, но временное повышение уровня протеина С в плазме.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетику протеина С оценивали методом ВЭЖХ. $T_{1/2}$ варьировал от 4.4 до 15.9 ч при использовании изолированной модели выведения и от 5.6 до 27.7 ч при использовании комплексной модели. Степень восстановления активности протеина С in vivo составила от 20.4 до 83.2%. Пациенты существенно различались по возрасту, массе тела и объему плазмы. У пациентов с острым тромбозом повышение активности протеина С в ответ на терапию, а также $T_{1/2}$ могут иметь меньшие значения.

ПОКАЗАНИЯ

Молниеносная пурпура и кумарин-индуцированный некроз кожи у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С.

С целью профилактики – тяжелая врожденная недостаточность протеина С в следующих случаях: если неизбежно хирургическое или инвазивное вмешательство; в начале курса лечения кумарином; если эффект от лечения исключительно кумарином недостаточен; если невозможно провести курс лечения кумарином.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лечение должно быть начато под наблюдением врача, имеющего опыт в проведении заместительной терапии факторами свертывания и фибринолитическими препаратами, в условиях, позволяющих осуществлять контроль активности протеина С.

Вводят в/в. Дозу устанавливают индивидуально на основании данных лабораторных исследований, в т.ч. активности протеина С; показаний и клинической ситуации.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В редких случаях: ангионевротический отек, ощущение жжения в месте инъекции, озноб, гиперемия, сыпь, крапивница, понижение АД, вялость, апатия, тошнота, беспокойство, тахикардия, ощущение стеснения в груди, рвота, покалывание, бронхоспазм.

В единичных случаях: лихорадка, аритмия, кровотечение, тромбозы.

При применении у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С возможна выработка протеин-С-ингибирующих антител.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к активному веществу, к мышиным белкам, за исключением случаев, когда необходимо контролировать угрожающие жизни тромботические осложнения.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения протеина С при беременности не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Данные по эффективности и безопасности применения протеина С при других заболеваниях отсутствуют.

Т.к. существует риск развития аллергических реакций, больные должны быть информированы о ранних симптомах аллергии, таких как крапивница (в т.ч. генерализованная), чувство стеснения в груди, бронхоспазм, падение АД, анафилаксия. При появлении этих симптомов необходимо немедленно прервать лечение.

При развитии шока следует действовать в соответствии с действующими правилами лечения шока.

При введении препаратов, приготовленных из человеческой крови или плазмы, нельзя полностью исключить возможность передачи инфекционных агентов. Это также касается возбудителей неизвестной природы.

Пациентам, которым назначают препараты, приготовленные из крови или плазмы человека, рекомендуется вакцинация против гепатита А и В.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

До наступления антикоагулянтного эффекта протеина С у пациентов, начавших лечение с приема пероральных антикоагулянтов из группы антагонистов витамина K (например, варфарином), возможно преходящее состояние гиперкоагуляции. Это может быть объяснено тем, что сам протеин С является витамин-K-зависимым протеином плазмы и имеет более короткий $T_{1/2}$, чем другие витамин-K-зависимые протеины плазмы (такие как факторы II, IX и X). Поэтому в начальной фазе лечения протеин С инактивируется быстрее, чем прокоагулянтные факторы. Именно по этой причине при переводе больного на прием пероральных антикоагулянтов до наступления стабильного антикоагулянтного эффекта следует продолжать заместительную терапию протеином С.

PROTIONAMIDE (ПРОТИОНАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противотуберкулезное средство II ряда, по химической структуре близок к этионамиду. Действует бактериостатически. Между протионамидом и этионамидом существует полная перекрестная резистентность.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь протионамид хорошо всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 2 ч. Широко распределяется в тканях и жидкостях организма, включая спинномозговую жидкость. Метаболизируется с образованием 2 метаболитов – активного сульфоксидного и неактивного. Выводится с мочой, менее 1% в виде неизмененного вещества.

ПОКАЗАНИЯ

Туберкулез (при резистентности к терапии или непереносимости препаратов I ряда).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь у взрослых применяют в начальной дозе по 250 мг 3 раза/сут, затем – по 500 мг 2 раза/сут. Для детей суточная доза составляет 10-20 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, гиперсаливация, металлический привкус во рту, нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: нарушения сна, состояние возбуждения, депрессия, тревога; редко – головокружение, сонливость, головная боль, астения; в единичных случаях – периферическая невропатия, неврит зрительного нерва.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия, тахикардия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острый гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенный колит, острый гепатит, цирроз печени, беременность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходимо контролировать функцию печени не менее 1 раза в месяц.

С осторожностью применяют у пациентов с сахарным диабетом, при тяжелых нарушениях функции печени.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с изониазидом повышается уровень протионамида в плазме крови.

PYGEUM AFRICANUM (СЛИВА АФРИКАНСКАЯ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство растительного происхождения. Уменьшает и устраняет функциональные нарушения мочеиспускания – дизурию, никтурию, поллакиурию при гиперплазии предстательной железы. Оказывает противовоспалительное действие на ткань предстательной железы и способствует усилению ее секреторной активности. Способствует подавлению образования резидуальной ткани, обусловленному антипролиферативным действием на фибробласты через угнетение фактора роста фибробластов.

ПОКАЗАНИЯ

Функциональные нарушения мочеиспускания, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы; состояние после аденомэктомии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь – по 50 мг 2 раза/сут в течение 4-6 недель. В случае необходимости курс лечения повторяют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, потеря аппетита.

Со стороны половой системы: редко – боли в яичках, гинекомастия.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к препаратам сливы африканской.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения требуется систематический контроль за состоянием предстательной железы.

PYRANTEL (ПИРАНТЕЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогельминтное средство. Вызывает нейромышечную блокаду чувствительных гельминтов. Активен в отношении Enterobius vermicularis, Ancylostoma duodenale, Necator americanus и, в меньшей степени, Trichocephalus trichiurus. Действует как на половозрелых, так и на неполовозрелых особей обоего пола.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Практически не абсорбируется из ЖКТ. После приема разовой дозы 10 мг/кг концентрация в плазме составляет 0.005-0.13 мкг/мл и достигается в течение 1-3 ч. Метаболизируется частично в печени до N-метил-1,3-пропанедиамина. Выводится в неизмененном виде через кишечник (около 93%), 7% выводится почками в неизмененном виде или в виде метаболита.

ПОКАЗАНИЯ

Аскаридоз, анкилостомидоз, некатороз, трихоцефалез.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При аскаридозе и энтеробиозе применяют однократно в дозе 10 мг/кг. При сочетании некатороза с аскаридозом или других сочетанных гельминтных поражениях применяют в течение 3 дней подряд в дозе 10 мг/кг/сут или в течение 2 дней – в дозе 20 мг/кг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, анорексия, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, галлюцинации, спутанность сознания, парестезии, головокружение, сонливость или бессонница.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, крапивница.

Прочие: нарушение слуха, гипертермия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, повышенная чувствительность к пирантелу, миастения (период лечения).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Пирантел противопоказан к применению при беременности.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при печеночной недостаточности.

После приема пирантела слабительные средства не назначают.

При энтеробиозе следует провести одновременное лечение всех совместно проживающих лиц. После завершения лечения необходимо провести контрольное исследование кала на наличие яиц паразитов.

С осторожностью назначают детям в возрасте до 6 месяцев.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не следует назначать одновременно с пиперазином (ослабление действия).

При одновременном применении пирантел повышает концентрацию теофиллина в плазме.

PYRAZINAMIDE (ПИРАЗИНАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетическое противотуберкулезное средство II ряда. Механизм действия точно неизвестен. Оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие в зависимости от его концентрации и чувствительности микроорганизма. Хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь пиразинамид быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 2 ч и составляет около 35 мкг/мл при дозе 1.5 г и 66 мкг/мл при дозе 2 г. Пиразинамид широко распределяется в тканях и жидких средах организма, проникает через ГЭБ.

Метаболизируется преимущественно в печени путем гидролиза с образованием пиразиноевой кислоты – основного метаболита, который постепенно гидроксилируется до 5-гидросипиразиноевой кислоты.

$T_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 9-10 ч.

Выводится преимущественно почками путем клубочковой фильтрации. Около 70% обнаруживается в моче в течение 24 ч главным образом в виде метаболитов и 4-14% – в виде неизменного вещества.

ПОКАЗАНИЯ

Туберкулез (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым и детям – 15-25 мг/кг 1 раз/сут или по 50-70 мг/кг 2-3 раза в неделю.

Максимальные дозы: для взрослых и детей суточная доза составляет 2 г при приеме 1 раз/сут, 3 г при приеме 3 раза в неделю, 4 г при приеме 2 раза в неделю.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: нарушение функции печени, тошнота, рвота, диарея.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, артралгия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры; редко – фотосенсибилизация.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции печени, повышенная чувствительность к пиразинамиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения пиразинамида при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводилось. Однако при развитии устойчивости к изониазиду, рифампицину и этамбутолу возможно обсуждение вопроса о применении пиразинамида у беременных.

Пиразинамид в незначительных количествах выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При монотерапии к пиразинамиду быстро развивается устойчивость микобактерий, в связи с чем пиразинамид обычно применяют в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами.

Пиразинамид удаляется из организма путем диализа.

При длительном применении целесообразно регулярно (1 раз в месяц) контролировать активность печеночных трансаминаз и содержание мочевой кислоты в крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пиразинамид снижает концентрации циклоспорина в плазме крови.

Пиразинамид повышает концентрации мочевой кислоты в плазме крови и снижает эффективность противоподагрических средств (аллопуринол, сульфинпиразон) при одновременном применении.

PYRIDOSTIGMINE BROMIDE (ПИРИДОСТИГМИНА БРОМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор ацетилхолинэстеразы и псевдохолинэстеразы. Оказывает непрямое холиномиметическое действие за счет обратимого ингибирования холинэстеразы и потенцирования действия эндогенного ацетилхолина. Улучшает нервно-мышечную передачу, усиливает тонус и перистальтику ЖКТ, повышает тонус мочевого пузыря, бронхов, секрецию экзокринных желез. Вызывает брадикардию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь плохо всасывается из ЖКТ. В отличие от неостигмина и физостигмина, не гидролизуется холинэстеразой. Выводится с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Myasthenia gravis и миастенический синдром, послеоперационная атония кишечника, атонические запоры, нарушения опорожнения мочевого пузыря после гинекологических операций и родов.

Устранение эффекта недеполяризующих курареподобных средств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь – по 60-180 мг 2-4 раза/сут, при необходимости дозы увеличивают.

Парентерально (п/к, в/м или в/в) вводят по 5 мг до 5 раз/сут.

С целью прекращения миорелаксации – в/в медленно в дозе 5 мг (иногда в комбинации с атропином в дозе 500 мкг). В некоторых случаях эти дозы распределяют на 2 введения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, спазмы желудка, усиление слюноотделения.

Со стороны ЦНС: подергивания мышц, мышечная вялость, миоз.

Со стороны дыхательной системы: увеличение тонуса и секреции бронхов.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Механическая обструкция кишечника или мочевыводящих путей, бронхиальная астма, повышенная чувствительность к пиридостигмина бромиду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации возможно только по строгим показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов с язвенной болезнью желудка, гиперфункцией щитовидной железы, сердечной недостаточностью в фазе декомпенсации и при инфаркте миокарда пиридостигмина бромид применяют только после тщательного сопоставления риска развития побочного действия и ожидаемого благоприятного эффекта. Особую осторожность следует проявлять при применении у больных с брадикардией, сахарным диабетом, заболеваниями почек, паркинсонизмом, перенесенными заболеваниями печени, а также после операций на ЖКТ.

Рекомендуется выбирать время приема пиридостигмина бромида таким образом, чтобы его максимальный эффект совпадал с циклом физической активности пациента. Следует помнить, что отсутствие ожидаемой реакции на лечение может являться следствием передозировки.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении пиридостигмина бромида следует избегать вождения автомобиля и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания, быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пиридостигмина бромид является антагонистом недеполяризующих миорелаксантов и усиливает действие деполяризующих миорелаксантов.

М-холиноблокаторы, ганглиоблокаторы, хинидин, новокаинамид, местные анестетики, трициклические антидепрессанты, противоэпилептические и противопаркинсонические препараты уменьшают действие пиридостигмина бромида.

Атропин способен нейтрализовать м-холинергическое действие пиридостигмина (но не его влияние на скелетные мышцы).

Пиридостигмина бромид может усиливать действие производных морфина и барбитуратов.

PYRITHIONE ZINC (ПИРИТИОН ЦИНК)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для наружного применения. Обладает противомикробной и противогрибковой активностью, в спектр действия пиритион цинка входит ряд грамположительных и грамотрицательных бактерий, некоторые виды грибов. Полагают, что пиритион цинк высокоактивен, в частности, в отношении бактерий группы Pityrosporum, которые расцениваются как один из патогенных факторов при псориазе, себорее, перхоти и некоторых других кожных заболеваниях. На чувствительные микроорганизмы оказывает бактериостатическое и фунгистатическое действие.

ПОКАЗАНИЯ

Псориаз, себорея, перхоть, зуд, дерматиты различной этиологии, разноцветный лишай, эритразма.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно на пораженные участки кожи или волосистую часть головы. Частота применения и длительность лечения определяется индивидуально в зависимости от показаний, используемой лекарственной формы, быстроты достижения клинического эффекта.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: местные аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к пиритиону цинку.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение пиритионом цинком не рекомендуется сочетать с препаратами для наружного применения, содержащими ГКС.

PYRITINOL (ПИРИТИНОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ноотропное средство, производное пиридоксина. Усиливает патологически сниженные обменные процессы в мозговой ткани, повышает усвоение и метаболизм глюкозы, обмен нуклеиновых кислот, активность ряда ферментов и медиаторных систем мозга. При систематическом применении способствует повышению умственной работоспособности, улучшению памяти, повышению способности к обучению в условиях патологии. Повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь обладает высокой степенью абсорбции, биодоступность составляет 76%-93%. C_{max} после приема внутрь 100 мг достигается через 30-60 мин. Связь с белками плазмы – 20-40%. Быстро метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов. Пиритинол и его метаболиты накапливаются, преимущественно, в сером веществе мозга. Выводится, преимущественно, почками в виде метаболитов, 5% выводится через кишечник с калом. Наибольшая часть введенной дозы выводится уже в первые 4 ч после приема. За первые 24 ч выводится около 74% принятой дозы. $T_{1/2}$ – 2.5 ч. После многократных приемов внутрь кумуляции в организме не наблюдается. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер, в незначительном количестве выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

Состояния после перенесенных нарушений мозгового кровообращения, энцефалита, интоксикаций, посттравматическая энцефалопатия, церебральный атеросклероз; нарушения памяти, мышления, снижение способности к концентрации внимания в пожилом возрасте; задержка психического развития, цереброастенический синдром, энцефалопатия у детей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу и продолжительность лечения устанавливают индивидуально. Внутрь взрослым – по 100-200 мг 3 раза/сут, детям в зависимости от возраста – 20-300 мг/сут (в зависимости от показаний). Курс лечения, в зависимости от показаний составляет 2-6 мес. При хронических заболеваниях длительность лечения должна составлять не менее 8 недель. Рекомендуется проведение повторных курсов через 1-6 мес.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея; редко – потеря аппетита, изменение вкусовой чувствительности, нарушение функции печени (повышение уровня трансаминаз, холестаз).

Со стороны ЦНС: нарушения сна; редко – повышенная возбудимость, головная боль, головокружение, утомляемость, анорексия.

Аллергические реакции: развитие реакций различной степени тяжести, проявляющиеся обычно в виде высыпаний на коже или слизистых оболочках, зуд, повышение температуры тела.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия.

Дерматологические реакции: плоский лишай, пемфигоидные заболевания кожи, алопеция.

У пациентов с сопутствующим ревматоидным артритом и другими хроническими заболеваниями суставов: протеинурия, нефротический синдром, стоматит, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, образование антинуклеарных антител, диспноэ, мышечная слабость, парестезии, полимиозит, холестаз, гепатит, гематурия, появление в крови волчаночных клеток.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к пиритинолу. Заболевания почек в анамнезе; выраженные нарушения функции печени; выраженные изменения картины периферической крови; острые аутоиммунные заболевания (в т.ч. системная красная волчанка); миастения; пемфигус.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации применение возможно только по строгим показаниям, только в случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект для матери превышает потенциальный риск развития побочных действий у плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При нарушениях сна последнюю дневную дозу не следует принимать вечером или на ночь.

В период лечения необходим систематический контроль общего анализа крови, мочи, функционального состояния печени, иммунологических показателей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения и при повышении дозы следует учитывать возможность нарушения скорости реакции.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении пиритинол усиливает побочные эффекты пеницилламина, препаратов золота и сульфасалазина.

PYRVINIUM EMBONATE (ПИРВИНИЙ ЭМБОНАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогельминтное средство. Пирвиний эмбонат активен в отношении Enterobius vermicularis. Механизм действия связан с блокадой ферментных систем гельминтов. Высокоэффективен при однократном приеме.

ПОКАЗАНИЯ

Энтеробиоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают с учетом возраста и массы тела пациента. Принимают внутрь однократно в дозе 5 мг/кг через 2-3 ч после еды (или сразу после легкого завтрака), запивая водой, чаем или фруктовым соком. При необходимости прием можно повторить через 2 недели.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Редко: тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции (в частности, кожная сыпь), фотодерматоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Воспалительные заболевания кишечника, нарушения опорожнения желудка, детский возраст до 3 месяцев, повышенная чувствительность к пирвинию эмбонату.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае возникновения таких побочных эффектов, как диарея или рвота при приеме пирвиния эмбоната, необходимо его повторное применение, чтобы обеспечить адекватный противогельминтный эффект.

Для достижения длительного эффекта необходимо проводить одновременное лечение всех членов семьи или детского коллектива, а также соблюдать санитарный режим. Окрашивает в красный цвет фекалии и белье.

QUETIAPINE (КВЕТИАПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик). Проявляет более высокое сродство к серотониновым $5HT_2$-рецепторам, по сравнению с допаминовыми D_1- и D_2-рецепторами в головном мозге. Обладает также высоким сродством к гистаминовым и α_1-рецепторам и менее выраженным – к α_2-рецепторам. Не обладает сродством к м-холинорецепторам и бензодиазепиновым рецепторам.

Кветиапин в дозе, эффективно блокирующей допаминовые D_2-рецепторы, вызывает только слабую каталепсию. Селективно уменьшает активность мезолимбических A_{10}-допаминовых нейронов по сравнению с A_9-нигростриатальными нейронами, вовлеченными в моторную функцию.

Не вызывает длительного повышения уровня пролактина.

В соответствии с результатами позитронной эмиссионной томографии действие кветиапина на серотониновые $5HT_2$- и допаминовые D_2-рецепторы продолжается до 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи не оказывает существенного влияния на биодоступность кветиапина.

Фармакокинетика кветиапина носит линейный характер.

Связывание с белками плазмы составляет около 83%.

Подвергается интенсивному метаболизму. В исследованиях in vitro установлено, что ключевым ферментом метаболизма кветиапина является CYP3A4. Основные метаболиты, определяющиеся в плазме крови, не обладают выраженной фармакологической активностью.

$T_{1/2}$ составляет около 7 ч. Менее 5% кветиапина выводится в неизмененном виде почками или через кишечник. Приблизительно 73% метаболитов выводится почками и 21% – через кишечник.

Средний клиренс кветиапина у пожилых пациентов на 30-50% меньше, чем наблюдаемый у пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

Средний плазменный клиренс кветиапина был приблизительно меньше на 25% у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин/1.73 $м^2$) и у пациентов с поражением печени (алкогольный цирроз в стадии компенсации), но индивидуальные уровни клиренса были в пределах, соответствующих здоровым людям.

Фармакокинетика кветиапина не зависит от пола.

ПОКАЗАНИЯ

Острые и хронические психозы (в т.ч. шизофрения).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При применении у взрослых начальная доза составляет 50 мг/сут, для пациентов пожилого возраста – 25 мг/сут. Затем дозу постепенно увеличивают по схеме. В зависимости от клинического эффекта и индивидуальной чувствительности эффективная терапевтическая доза может составлять 150-750 мг/сут.

У пациентов с нарушениями функции печени и/или почек начальная доза составляет 25 мг/сут. Ежедневное увеличение дозы должно составлять 25-50 мг до достижения оптимального эффекта.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, сонливость, головокружение, тревога; редко – ЗНС.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, тахикардия, артериальная гипертензия.

Со стороны пищеварительной системы: запор, сухость во рту, диспепсия, диарея, транзиторное повышение активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ), боли в животе.

Со стороны органов кроветворения: асимптоматическая лейкопения и/или нейтропения; редко – эозинофилия.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия.

Со стороны дыхательной системы: ринит.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, сухость кожи.

Со стороны органа слуха: боль в ухе.

Со стороны мочеполовой системы: инфекции мочевого тракта.

Со сторон обмена веществ: незначительное повышение содержания холестерина и триглицеридов в крови.

Со стороны эндокринной системы: небольшое дозозависимое обратимое снижение уровня гормонов щитовидной железы (в частности общего и свободного T_4).

Прочие: астения, боли в пояснице, увеличение массы тела, лихорадка, боли в грудной клетке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к кветиапину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации применение возможно в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли кветиапин с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

В экспериментальных исследованиях на животных не было выявлено мутагенного и кластогенного действия кветиапина. Не выявлено влияния кветиапина на фертильность (снижение мужской фертильности, псевдобеременность, увеличение периода между двумя течками, увеличение прекоитального интервала и уменьшение частоты наступления беременности), однако нельзя прямо переносить полученные данные на человека, т.к. существуют специфические отличия в гормональном контроле репродукции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими состояниями, связанными с риском артериальной гипотензии, особенно в начале лечения и у лиц пожилого возраста; при указаниях в анамнезе на приступы судорог.

Кветиапин подвергается активному метаболизму в печени. У пациентов с нарушениями функции печени и почек клиренс кветиапина уменьшается приблизительно на 25%. Поэтому кветиапин следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функций печени и/или почек.

С осторожностью применяют одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QT (особенно у лиц пожилого возраста); с препаратами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС, а также с этанолом; с потенциальными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. с кетоконазолом, эритромицином).

При развитии на фоне лечения ЗНС кветиапин следует отменить и назначить соответствующее лечение.

При длительном применении существует вероятность развития поздней дискинезии. В таких случаях необходимо уменьшить дозу кветиапина или отменить его.

С осторожностью применять в комбинации с другими препаратами, влияющими на деятельность ЦНС, а также с этанолом.

В *экспериментальных исследованиях* при изучении канцерогенности кветиапина было отмечено увеличение частоты возникновения аденокарцином молочной железы у крыс (при дозах 20, 75 и 250 мг/кг/сут), что связано с длительной гиперпролактинемией.

У мужских особей крыс (250 мг/кг/сут) и мышей (250 и 750 мг/кг/сут) отмечалось увеличение частоты возникновения доброкачественных аденом из тиреоидных фолликулярных клеток, что было связано с известным, специфическим для грызунов механизмом увеличения печеночного клиренса тироксина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Кветиапин может вызывать сонливость, поэтому пациентам не рекомендуется выполнять работу, связанную с необходимостью концентрации внимании и высокой скорости психомоторных реакций (в т.ч. управлять транспортными средствами).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с кетоконазолом, эритромицином теоретически возможно повышение концентрации кветиапина в плазме крови и развитие побочных эффектов.

При одновременном применении с фенитоином, карбамазепином, барбитуратами, рифампицином повышается клиренс кветиапина, уменьшается его концентрация в плазме крови.

При одновременном применении с тиоридазином возможно повышение клиренса кветиапина.

RALTEGRAVIR (РАЛТЕГРАВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство. Ингибирует каталитическую активность ВИЧ интегразы – фермента, участвующего в репликации вируса. Ингибирование интегразы предотвращает ковалентное введение генома ВИЧ в геном клетки хозяина на ранних стадиях развития инфекции. Не включенные в ДНК человека геномы ВИЧ не способны индуцировать продукцию новых вирусных частиц, вследствие этого происходит подавление процесса интеграции и предотвращение дальнейшего распространения вирусной инфекции в организме. Ингибирующая способность ралтегравира в отношении фосфотрансферазы человека, включая ДНК-полимеразы a, b и g, выражена незначительно.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ралтегравир быстро всасывается после приема препарата натощак, C_{max} в плазме крови достигается примерно через 3 ч. AUC и C_{max} увеличиваются пропорционально дозе в диапазоне доз от 100 до 1600 мг. Абсолютная биодоступность ралтегравира не установлена. Ралтегравир можно принимать вне зависимости от режима приема пищи.

При введении 2 раза/сут равновесное состояние достигается быстро, примерно в течение 2 дней после начала лечения. Значения AUC и C_{max} свидетельствуют о минимальной кумуляции ралтегравира, значения концентрации в плазме крови через 12 ч указывают на незначительную кумуляцию.

В диапазоне концентраций от 2 до 10 мкмоль связывание ралтегравира с белками плазмы составляет 83%. Ралтегравир легко проникает через плацентарный барьер. Не проникает через ГЭБ.

После приема внутрь ралтегравира примерно 51% и 32% выводится через кишечник и почками соответственно. В кале обнаруживается только ралтегравир – продукт гидролиза ралтегравир-глюкуронида, секретируемого в желчь. В моче определяется ралтегравир и ралтегравир-глюкуронид в пропорциях, составляющих примерно 9% и 23% от введенной дозы, в то время как в плазме крови 70% составляет ралтегравир, а 30% – ралтегравир-глюкуронид. Основной путь метаболизма ралтегравира представлен процессом глюкуронизации, опосредованной ферментом уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферазой.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение ВИЧ-1 инфекции (даже при неэффективности других антиретровирусных препаратов) в комбинации с другими антиретровирусными препаратам.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Рекомендуемая доза – по 400 мг 2 раза/сут. *Максимальная доза* - 1600 мг/сут.

Лечение проводят в комбинации с другими антиретровирусными препаратами

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, боли в животе; редко – рвота, ощущение дискомфорта и боль в верхних отделах живота, запоры, диспепсия, метеоризм, гастрит, глоссит, гастро-эзофагеальный рефлюкс, гепатит, гепатомегалия, гипербилирубинемия, повышение активности АСТ, АЛТ и ЩФ в сыворотке.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, астения, слабость; редко – раздражительность, периферическая невропатия, парестезии, полиневропатия, сонливость, депрессия, бессонница, необычные сновидения, чувство тревоги.

Со стороны системы кроветворения: редко – анемия, в т.ч. макроцитарная анемия, нейтропения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – инфаркт миокарда, сердцебиение, желудочковая экстрасистолия.

Со стороны органов чувств: редко – нечеткость зрения.

Со стороны обмена веществ: редко – повышение аппетита, уменьшение или увеличение массы тела, липоматоз, нарушение жирового обмена, сахарный диабет, гипергликемия, гиперлактатемия, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – артралгии, миалгии, боли в конечностях, боли в спине, мышечные спазмы, миозит, мышечная атрофия, повышение активности КФК.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – токсическая нефропатия, нефротический синдром, никтурия, поллакиурия, почечная недостаточность, тубулярный некроз.

Со стороны половой системы: редко – эректильная дисфункция, гинекомастия.

Аллергические реакции: реакции повышенной чувствительности.

Дерматологические реакции: редко – приобретенная липодистрофия, гипергидроз, эритема, сыпь, в т.ч. макулярная и макуло-папулезная сыпь, ксеродермия, зуд.

Прочие: редко – чувство дискомфорта в грудной клетке, озноб, жар, флегмона, инфекции, вызванные вирусом Herpes simplex, носовые кровотечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский и подростковый возраст до 16 лет; беременность, период лактации (грудного вскармливания); повышенная чувствительность к ралтегравиру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с риском развития миопатии, рабдомиолиза и увеличения концентрации КФК в сыворотке крови.

На начальных этапах комбинированной терапии антиретровирусными средствами у ВИЧ-инфицированных пациентов может развиться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции (цитомегаловирусная или пневмоцистная пневмония, вызванная Pneumocystis jiroveci, туберкулез или паратуберкулез, вызванный Mycobacterium avium), которая может проявляться в виде ухудшения клинического состояния и усиления имеющихся симптомов. Обычно такие реакции наблюдаются в первые недели или месяцы после начала терапии. В подобных случаях могут потребоваться дополнительные диагностические и лечебные мероприятия.

Поскольку неизвестно, выводится ли ралтегравир при диализе, не рекомендуется прием накануне сеанса диализа.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния на способность к управлению транспортными средствами и использованию механизмов не проводились. Учитывая возможность развития головокружения, слабости, сонливости и нечеткости зрения на фоне терапии, пациенты должны проявлять особую осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с индукторами уридин-дифосфат глюкуронозилтрансферазы 1A1 (УДФ-ГТ1А1), такими как рифампицин, концентрация ралтегравира в плазме крови снижается. Влияние других индукторов ферментов – таких как фенитоин, фенобарбитал, участвующих в метаболизме ралтегравира, на УДФ-ГТ1А1, неизвестно.

При одновременном применении ралтегравира с ингибиторами УДФ-ГТ1А1 (в т.ч. с атазанавиром) наблюдается умеренное увеличение концентрации ралтегравира в плазме крови.

RALTITREXED (РАЛТИТРЕКСЕД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы антиметаболитов. Является прямым и специфическим ингибитором тимидилатсинтетазы. В результате ингибирования тимидилатсинтетазы происходит фрагментация ДНК и гибель клетки. Ралтитрексед транспортируется в клетку с помощью восстановленного переносчика фолатов и затем экстенсивно подвергается полиглютатимированию под влиянием фермента фотил-полиглютаматсинтетазы до полиглютамата, который удерживается в клетке и является гораздо более мощным ингибитором тимидилатсинтетазы. Этим обусловлено возможное повышение противоопухолевой активности ралтитрекседа, но с другой стороны полиглютатимирование ралтитрекседа может способствовать усилению токсичности вследствие задержки полиглютамата в нормальных тканях.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения в дозе 3 мг/м^2 фармакокинетический профиль имеет трехфазный характер. C_{max} составляет 656 нг/мл, AUC – 1856 нгч/мл, V_{ss} – 548 л. Связывание с белками плазмы составляет 93%. Не метаболизируется. $T_{1/2}$ в β-фазе составляет 1.79 ч, в терминальной фазе – 198 ч. Клиренс – 51.6 мл/мин, почечный клиренс – 25.1 мл/мин. Выводится главным образом с мочой – 40-50%, 15% – с калом.

Полагают, что часть введенной дозы задерживается в тканях в виде полиглютаматов на длительное время.

При легких и умеренных нарушениях функции печени плазменный клиренс уменьшается менее чем на 25%.

При легких и умеренных нарушениях функции почек (КК 25-65 мл/мин) наблюдается уменьшение плазменного клиренса почти на 50%.

ПОКАЗАНИЯ

Паллиативное лечение распространенного колоректального рака.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, схемы противоопухолевой терапии, степени тяжести побочного действия.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, рвота, анорексия, изъязвления в полости рта, запоры, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, боли в животе.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: астения, головная боль, гипертонус и судороги мышц, нарушения вкусовых ощущений.

Дерматологические реакции: возможны алопеция и повышенное потоотделение в сочетании с зудом.

Со стороны обмена веществ: уменьшение массы тела, дегидратация, периферические отеки.

Прочие: конъюнктивит, артралгии, лихорадка, гриппоподобный синдром, возможно присоединение инфекции, сепсис.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции почек, выраженные нарушения функции печени, беременность, лактация (грудное вскармливание).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

Перед началом лечения следует исключить беременность.

Если один из партнеров получает ралтитрексед, то следует избегать зачатия в период лечения и, по крайней мере, в течение 6 месяцев после прекращения лечения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ралтитрексед применяют под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

Не рекомендуется применять при тяжелых заболеваниях печени. С осторожностью применять у пациентов с легкой и умеренной степенью нарушения функций печени.

С особой осторожностью применяют у пациентов с миелодепрессией, плохим общим состоянием или после лучевой терапии.

При применении ралтитрекседа у пациентов пожилого возраста следует иметь в виду возможность повышения риска развития токсического действия, особенно со стороны ЖКТ.

При использовании ралтитрекседа необходимо соблюдать правила обращения с цитотоксическими средствами.

Эффективность и безопасность применения ралтитрекседа у детей не изучена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

После введения ралтитрекседа возможно снижение способности к управлению автотранспортом и скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Непосредственно перед или во время введения ралтитрекседа не следует применять препараты, содержащие фолиевую или фолиниевую кислоту, т.к. они могут вмешиваться в механизм действия ралтитрекседа.

Опыт комбинированного применения ралтитрекседа с другими цитотоксическими препаратами отсутствует.

RANITIDINE (РАНИТИДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Блокатор гистаминовых H_2-рецепторов. Подавляет базальную и стимулированную гистамином, гастрином и ацетилхолином (в меньшей степени) секрецию соляной кислоты. Способствует увеличению pH желудочного содержимого и снижает активность пепсина. Продолжительность действия ранитидина при однократном приеме – 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь ранитидин быстро абсорбируется из ЖКТ. Прием пищи и антацидов незначительно влияет на степень всасывания. Подвергается эффекту "первого прохождения" через печень. C_{max} в плазме достигается через 2 ч после однократного приема внутрь. После в/м введения быстро и практически полностью всасывается из места инъекции. C_{max} достигается через 15 мин.

Связывание с белками – 15%. V_d – 1.4 л/кг. Ранитидин выделяется с грудным молоком.

$T_{1/2}$ составляет 2-3 ч. Около 30% принятой дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Скорость выведения снижается при нарушении функции печени или почек.

ПОКАЗАНИЯ

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; профилактика обострений язвенной болезни; симптоматические язвы; эрозивный и рефлюкс-эзофагит; синдром Золлингера-Эллисона; профилактика "стрессовых" язв ЖКТ, послеоперационных язв, рецидивов кровотечений из верхних отделов ЖКТ; профилактика аспирации желудочного сока при операциях под наркозом.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Внутрь для лечения взрослым и детям старше 14 лет применяют в суточной дозе 300-450 мг, при необходимости суточную дозу увеличивают до 600-900 мг; кратность приема – 2-3 раза/сут. Для профилактики обострений заболеваний применяют по 150 мг/сут перед сном. Длительность лечения определяется показаниями к применению. Больным с почечной недостаточностью при уровне креатинина более 3.3 мг/100 мл – по 75 мг 2 раза/сут.

В/в или в/м – по 50-100 мг каждые 6-8 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в единичных случаях (при в/в введении) – AV-блокада.

Со стороны пищеварительной системы: редко – диарея, запор; в единичных случаях – гепатиты.

Со стороны ЦНС: редко – головная боль, головокружение, чувство усталости, нечеткость зрения; в единичных случаях (у тяжелобольных) – спутанность сознания, галлюцинации.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения; при длительном применении в высоких дозах – лейкопения.

Со стороны обмена веществ: редко – незначительное повышение креатинина в сыворотке крови в начале лечения.

Со стороны эндокринной системы: при длительном применении в высоких дозах возможны увеличение содержания пролактина, гинекомастия, аменорея, импотенция, снижение либидо.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко – артралгия, миалгия.

Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок, бронхоспазм, артериальная гипотензия.

Прочие: редко – рецидивирующий паротит; в единичных случаях – выпадение волос.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к ранитидину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и хорошо контролируемых исследований безопасности применения ранитидина при беременности не проводилось, в связи с чем применение при беременности противопоказано.

При необходимости применения ранитидина в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушением выделительной функции почек.

Перед началом лечения необходимо исключить возможность наличия злокачественного заболевания пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки.

При длительном лечении у ослабленных больных в условиях стресса возможны бактериальные поражения желудка с последующим распространением инфекции.

Нежелательно резкое прекращение приема ранитидина из-за опасности рецидива язвенной болезни. Эффективность профилактического лечения язвенной болезни выше при приеме ранитидина курсами по 45 дней в весенне-осенний период, чем при постоянном приеме. Быстрое в/в введение ранитидина в редких случаях вызывает брадикардию, обычно у пациентов, предрасположенных к нарушению сердечного ритма.

Имеются отдельные сообщения о том, что ранитидин может способствовать развитию острого приступа порфирии, в связи с чем необходимо избегать его применения у пациентов с острой порфирией в анамнезе.

На фоне применения ранитидина возможны искажения данных лабораторных исследований: повышение уровня креатинина, активности гамма-глутамилтранспептидазы и трансаминаз печени в плазме крови.

В тех случаях, когда ранитидин применяется в комбинации с антацидами, перерыв между приемом антацидов и ранитидина должен быть не менее 1-2 ч (антациды могут вызвать нарушение абсорбции ранитидина).

Клинические данные по безопасности применения ранитидина в педиатрии ограничены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антацидами возможно уменьшение абсорбции ранитидина.

При одновременном применении с антихолинергическими средствами возможно нарушение памяти и внимания у пациентов пожилого возраста.

Полагают, что блокаторы гистаминовых H_2-рецепторов уменьшают ульцерогенное действие НПВС на слизистую оболочку желудка.

При одновременном применении с варфарином возможно уменьшение клиренса варфарина. Описан случай развития гипопротромбинемии и кровотечения у пациента, получающего варфарин.

При одновременном применении с висмута трикалия дицитратом возможно нежелательное повышение абсорбции висмута; с глибенкламидом – описаны случаи развития гипогликемии; с кетоконазолом, итраконазолом – уменьшается абсорбция кетоконазола, итраконазола.

При одновременном применении с метопрололом возможно повышение концентрации в плазме крови и увеличение AUC и $T_{1/2}$ метопролола.

При одновременном применении с сукральфатом в высоких дозах (2 г) возможно нарушение абсорбции ранитидина.

При одновременном применении с прокаинамидом возможно снижение выведения прокаинамида почками, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови.

Имеются данные о повышении абсорбции триазолама при его одновременном применении, по-видимому, в связи с изменением pH содержимого желудка под влиянием ранитидина.

Полагают, что при одновременном применении с фенитоином возможно повышение концентрации фенитоина в плазме крови и увеличение риска развития токсичности.

При одновременном применении с фуросемидом умеренно выражено повышение биодоступности фуросемида.

Описан случай развития желудочковой аритмии (бигеминии) при одновременном применении с хинидином; с цизапридом – описан случай развития кардиотоксичности.

Нельзя исключить некоторое повышение концентрации циклоспорина в плазме крови при его одновременном применении с ранитидином.

RASAGILINE (РАЗАГИЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противопаркинсоническое средство, селективный необратимый ингибитор МАО типа В. Разагилин в 30-80 раз активнее в отношении МАО типа В, по сравнению с МАО типа А.

В результате ингибирующего действия на МАО типа В в ЦНС повышается уровень допамина, снижается образование токсичных свободных радикалов, избыток которых наблюдается при болезни Паркинсона. Разагилин обладает также нейропротекторным действием.

В отличие от неселективных ингибиторов МАО, разагилин в терапевтических дозах не блокирует метаболизм поступающих с пищей биогенных аминов (например, тирамина), в связи с чем не вызывает тирамин-обусловленного гипертензивного синдрома ("сырный" эффект).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Разагилин быстро всасывается после приема внутрь, C_{max} в плазме крови достигается через 0.5 ч. Абсолютная биодоступность после однократного введения составляет около 36%. Пища не влияет на время достижения C_{max} разагилина в крови, однако при потреблениижирной пищи C_{max} и AUC снижаются на 60% и 20% соответственно.

Фармакокинетика разагилина имеет линейный характер в диапазоне доз 0.5-2 мг.

Связывание с белками плазмы крови колеблется от 60% до 70%.

Разагилин почти полностью метаболизируется в печени. Биотрансформация осуществляется путем N-деалкилирования и/или гидроксилирования с образованием основного биологически малоактивного метаболита – 1-аминоиндана, а также двух других метаболитов – 3-гидрокси-N-пропаргил-1-аминоиндана и 3-гидрокси-1-аминоиндана. Метаболизм осуществляется при участии изофермента CYP1A2.

Разагилин выводится преимущественно почками (более 60%) и в меньшей степени через кишечник (более 20%). Менее 1% дозы выделяется в неизменном виде. $T_{1/2}$ составляет 0.6-2 ч.

Параметры фармакокинетики разагилина практически не меняются у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени.

При печеночной недостаточности легкой степени может наблюдаться повышение значений параметров AUC и C_{max} на 80% и 38%, а у пациентов с умеренными нарушениями функции печени эти параметры достигают более 500% и 80% соответственно.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение болезни Паркинсона (в виде монотерапии или в комбинации с леводопой).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь в дозе 1 мг 1 раз/сут, длительно.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При монотерапии разагилином

Со стороны нервной системы: головные боли, депрессия, головокружение, анорексия, судороги, галлюцинации; редко – нарушение мозгового кровообращения.

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, диспептические явления.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, боль в области шеи.

Дерматологические реакции: везикулобуллезная сыпь, контактный дерматит; редко – карцинома кожи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия; редко – инфаркт миокарда.

Прочие: гриппоподобный синдром, лихорадка, лейкопения, ринит, общая слабость, конъюнктивит, острые нарушения со стороны мочевыделительной системы, аллергические реакции.

При комбинации с леводопой

Со стороны нервной системы: дискинезия, мышечная дистония, анорексия, необычные сновидения, атаксия, галлюцинации; редко – нарушение мозгового кровообращения, растерянность.

Со стороны пищеварительной системы: запор, рвота, боль в животе, сухость во рту.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, боль в области шеи, тендосиновит.

Дерматологические реакции: сыпь; редко – меланома кожи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия; редко – стенокардия.

Прочие: случайные падения, снижение массы тела, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (класс В и С по шкале Чайлд-Пью); феохромоцитома; сопутствующая терапия петидином или другими ингибиторами МАО (перерыв между отменой разагилина и началом терапии этими препаратами должен быть не менее 14 дней); совместная терапия с симпатомиметиками (в т.ч. с препаратами, в которых они содержатся), другими деконгестантами, декстрометорфаном, а также с лекарственными препаратами их содержащими; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность; период лактации (риск угнетения продукции молока на фоне торможения образования пролактина); повышенная чувствительность к разагилину.

С осторожностью применяют при легкой печеночной недостаточности, совместно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами, активными ингибиторами изофермента CYP1A2.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение разагилина в рекомендуемой терапевтической дозе не вызывает тираминового синдрома ("сырный" эффект), что позволяет пациентам без ограничений использовать в пище продукты, содержащие значимые количества тирамина (сыры, шоколад).

Имеются данные о том, что болезнь Паркинсона, а не применение какого-либо лекарственного средства, в т.ч. разагилина, является фактором риска для развития рака кожи, в частности меланомы. Необходимо предупреждать пациента о необходимости обращаться к врачу при появлении каких-либо патологических изменений кожных покровов.

Необходимо иметь в виду, что такие симптомы, как галлюцинации и растерянность, которые появляются на фоне лечения разагилином, могут быть расценены и как проявление болезни Паркинсона, и как побочные реакции разагилина.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Учитывая возможность появления значимых побочных эффектов со стороны ЦНС, в период лечения разагилином необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

В связи с тем, что механизм действия разагилина связан с ингибированием МАО, его нельзя применять одновременно с другими ингибиторами этого фермента из-за риска развития гипертонического криза.

При одновременном применении разагилина с ингибиторами обратного захвата серотонина (в т.ч. флуоксетин, флувоксамин), трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами, ингибиторами МАО возможно развитие серотонинового синдрома, проявляющегося в спутанности сознания, гипоманиакальном состоянии, двигательном беспокойстве, ознобе, треморе, диарее. Пациентам, получающим разагилин, не рекомендуется назначать такие препараты. При необходимости комбинированной терапии требуется осторожность.

Не рекомендуется также совместное применение разагилина с симпатомиметическими лекарственными средствами, включающими эфедрин, псевдоэфедрин, содержащимися в препаратах для лечения ринитов или простуды. Кроме того, не рекомендуется применение разагилина с декстрометорфаном и содержащими его комбинированными средствами.

В связи с тем, что изофермент CYP1A2 участвует в метаболизме разагилина, активные ингибиторы этого фермента (например, ципрофлоксацин) могут повышать концентрацию разагилина в плазме крови, поэтому при таких комбинациях требуется осторожность.

REPAGLINIDE (РЕПАГЛИНИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральное гипогликемическое средство. Быстро снижает уровень глюкозы в крови путем стимуляции высвобождения инсулина из функционирующих β-клеток поджелудочной железы. Механизм действия связан со способностью блокировать АТФ-зависимые каналы в мембранах β-клеток за счет воздействия на специфические рецепторы, что приводит к деполяризации клеток и открытию кальциевых каналов. В результате повышенный приток кальция индуцирует секрецию инсулина β-клетками.

После приема репаглинида инсулинотропный ответ на прием пищи наблюдается в течение 30 мин, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. В периоды между приемами пищи не отмечается повышения концентрации инсулина. У больных с сахарным диабетом 2 типа (инсулиннезависимым) при приеме репаглинида в дозах от 500 мкг до 4 мг отмечается дозозависимое снижение уровня глюкозы в крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь репаглинид быстро абсорбируется из ЖКТ, при этом C_{max} достигается через 1 ч после приема, затем уровень репаглинида в плазме быстро снижается и через 4 ч становится очень низким. Не было отмечено клинически значимых различий фармакокинетических параметров репаглинида при его приеме непосредственно перед приемом пищи, за 15 и 30 мин до еды или натощак.

Связывание с белками плазмы составляет более 90%.

V_d составляет 30 л (что согласуется с распределением в межклеточной жидкости).

Репаглинид почти полностью биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Репаглинид и его метаболиты выводятся преимущественно с желчью, менее 8% – с мочой (в виде метаболитов), менее 1% – с калом (в неизмененном виде). $T_{1/2}$ составляет около 1 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования устанавливают индивидуально, подбирая дозу с целью оптимизации уровня глюкозы.

Рекомендуемая начальная доза составляет 500 мкг. Повышение дозы необходимо проводить не ранее, чем через 1-2 недели постоянного приема в зависимости от лабораторных показателей углеводного обмена.

Максимальные дозы: разовая – 4 мг, суточная – 16 мг.

После применения другого гипогликемического препарата рекомендуемая начальная доза составляет 1 мг.

Принимают перед каждым основным приемом пищи. Оптимальное время приема препарата – за 15 мин до приема пищи, но можно принимать за 30 мин до еды или непосредственно перед едой.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны обмена веществ: влияние на углеводный обмен – гипогликемические состояния (бледность, усиление потоотделения, сердцебиение, расстройства сна, тремор); колебания уровня глюкозы в крови могут вызывать временные нарушения остроты зрения, особенно в начале лечения (отмечалось у незначительного числа больных и не требовало отмены препарата).

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе, диарея, тошнота, рвота, запор; в отдельных случаях – повышение активности печеночных ферментов.

Аллергические реакции: зуд, эритема, крапивница.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый), диабетический кетоацидоз (в т.ч. с коматозным состоянием), тяжелые нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени, сопутствующее лечение лекарственными препаратами, ингибирующими или индуцирующими CYP3A4, беременность (в т.ч. планируемая), лактация, повышенная чувствительность к репаглиниду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации противопоказано.

В *экспериментальных исследованиях* установлено, что тератогенное действие отсутствует; однако при применении в высоких дозах у крыс на последней стадии беременности наблюдалась эмбриотоксичность, нарушение развития конечностей у плода. Репаглинид выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При заболеваниях печени или почек, обширных оперативных вмешательствах, недавно перенесенного заболевания или инфекции возможно уменьшение эффективности репаглинида.

С осторожностью применять у пациентов с заболеваниями почек.

У ослабленных больных или у пациентов пониженного питания репаглинид следует принимать в минимальных начальной и поддерживающей дозах. Для предупреждения гипогликемических реакций у этой категории пациентов дозу следует подбирать с осторожностью.

Возникающие гипогликемические состояния обычно являются реакциями средней степени тяжести и легко купируются приемом углеводов. При тяжелых состояниях может возникнуть необходимость в/в введения глюкозы. Вероятность развития таких реакций зависит от дозы, особенностей питания, интенсивности физических нагрузок, стресса.

Следует учитывать, что бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

В период лечения пациентам следует воздерживаться от употребления алкоголя, т.к. этанол может усиливать и продлевать гипогликемический эффект репаглинида.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На фоне применения репаглинида следует оценить целесообразность вождения автомобиля или занятий другими потенциально опасными видами деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиление гипогликемического эффекта репаглинида возможно при одновременном применении ингибиторов МАО, неселективных бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, салицилатов, НПВС, октреотида, анаболических стероидов, этанола.

Уменьшение гипогликемического эффекта репаглинида возможно при одновременном применении гормональных контрацептивов для приема внутрь, тиазидных диуретиков, ГКС, даназола, тиреоидных гормонов, симпатомиметиков (при назначении или отмене этих препаратов необходимо тщательно контролировать состояние углеводного обмена).

При одновременном применении репаглинида с препаратами, которые в основном выводятся с желчью, следует учитывать возможность потенциального взаимодействия между ними.

Фармакокинетическое взаимодействие

В связи с имеющимися данными о метаболизме репаглинида изоферментом CYP3A4 следует учитывать возможное взаимодействие с ингибиторами CYP3A4 (кетоконазол, интраконазол, эритромицин, флуконазол, мибефрадил), приводящее к повышению уровня репаглинида в плазме. Индукторы CYP3A4 (в т.ч. рифампицин, фенитоин), могут снижать концентрацию репаглинида в плазме. Поскольку степень индукции не установлена одновременное применение репаглинида с этими препаратами противопоказано.

RESERPINE (РЕЗЕРПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивное средство из группы симпатолитиков. Ослабляет влияние симпатической иннервации на сердечно-сосудистую систему: урежает ЧСС, понижает ОПСС, уменьшает секрецию ренина. Оказывает угнетающее влияние на ЦНС (в больших дозах действует как нейролептик). Кроме того, повышает перистальтику ЖКТ, усиливает секрецию экзокринных желез. Характеризуется длительным латентным периодом и большой продолжительностью действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь абсорбция составляет 40%, биодоступность – 50-60%, V_d – 9.1 л/кг, связывание с белками плазмы – 96%. C_{max} в плазме крови после приема внутрь достигается через 1-3 ч. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Выведение резерпина и его метаболитов происходит в два этапа (α- и β-фаза): $T_{1/2}$ для α-фазы – 4.5 ч, для β-фазы – 271 ч. В течение 96 ч после приема внутрь 8% дозы выводится почками (преимущественно в виде метаболитов) и 62% – через кишечник (преимущественно неизмененном виде). У больных с почечной недостаточностью замедленное выведение почками компенсируется большим выведением с желчью, в связи с чем не происходит кумуляции.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. У взрослых применяют в дозе 200-500 мкг/сут, при необходимости дозу повышают. *Максимальная суточная доза* составляет 1 мг.

У детей возможно применение в дозе 80-400 мкг/сут в 2-4 приема в зависимости от возраста.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия; при применении в высоких дозах – усиление симптомов стенокардии.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в животе; при длительном применении в высоких дозах возможно нарушение функции печени.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: сонливость, утомляемость, депрессивные состояния, отечность и сухость слизистых оболочек; при применении в высоких дозах – кошмарные сновидения, развитие симптомов паркинсонизма.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи, учащение мочеиспускания.

Дерматологические реакции: герпес, кожный зуд.

Прочие: увеличение массы тела, снижение либидо, снижение потенции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Депрессия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, язвенный колит в фазе обострения, бронхиальная астма, брадикардия, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, атеросклероз церебральных сосудов, нефросклероз, беременность, лактация. Не применяют перед электроимпульсной терапией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Резерпин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Резерпин можно применять при неврозах, психозах.

Возможно применение в качестве вспомогательного средства при гипертиреозе.

Перед плановым оперативным вмешательством следует отменить резерпин за несколько дней до операции. В случае экстренной операции под общим обезболиванием у больных, принимающих резерпин, требуется премедикация атропином.

Резерпин потенцирует угнетающее действие на ЦНС этанола.

Резерпин можно применять в составе комбинированной терапии с дигидроэргокристином (дигидрированный алкалоид спорыньи) и клопамидом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, постоянно принимающим резерпин, следует избегать потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания, быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с симпатомиметиками прямого действия (в т.ч. с эпинефрином, норэпинефрином, фенилэфрином) наблюдается некоторое усиление эффектов симпатомиметиков прямого действия; с симпатомиметиками непрямого действия (в т.ч. с эфедрином, фенилпропаноламином, амфетаминами) уменьшаются или полностью блокируются эффекты симпатомиметиков непрямого действия.

При одновременном применении с дигоксином возникает риск развития выраженной брадикардии, нарушений сердечного ритма (особенно фибрилляции предсердий), потери сознания.

При одновременном применении уменьшается эффективность леводопы.

При одновременном применении усиливается угнетающее действие на ЦНС барбитуратов и этанола.

REVIPARIN SODIUM (РЕВИПАРИН НАТРИЙ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антикоагулянт прямого действия, относится к низкомолекулярным гепаринам. Обладает выраженной и длительной антитромботической активностью. Оказывает незначительное влияние на агрегацию и адгезию тромбоцитов. Практически не влияет на АЧТВ. При применении в терапевтических дозах активность определяется, прежде всего, способностью подавлять фактор Xa.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к. Средняя доза составляет 1750 анти-Xa МЕ 1 раз/сут в течение 7-10 дней или в течение всего периода риска. При повышенном риске тромбоза доза может быть увеличена до 3500 анти-Xa МЕ. При оперативных вмешательствах с целью профилактики тромбозов и эмболий введение начинают за 2-4 ч до операции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: кровотечение в случае передозировки, общие и местные аллергические реакции, гематомы в месте п/к введения, не требующие прекращения лечения, тромбоцитопения (обратимая и затяжная, требующая прекращения лечения), вторичный гипоальдостеронизм, сопровождающийся ацидозом и гиперкалиемией (наблюдается, как правило, у больных с почечной недостаточностью и сахарным диабетом).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тромбоцитопения и документированный положительный агрегационный тест с ревипарином натрием in vitro, склонность к кровотечениям (гемофилия, повышенная кровоточивость ран, субдуральная гематома), черепно-мозговая травма, внутричерепное кровоизлияние, бактериальный эндокардит, угрожающий аборт, острые эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, I триместр беременности, повышенная чувствительность к ревипарину натрию.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению в I триместре беременности и при угрожающем аборте.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при тяжелой форме артериальной гипертензии, ретинопатии, тяжелом нарушении функции печени, почек и поджелудочной железы, острых нарушениях мозгового кровообращения, недавно перенесенном оперативном вмешательстве на головном мозге или его травме, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В период лечения, особенно длительного, рекомендуется регулярно контролировать количество тромбоцитов в периферической крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с дикумаролом, растворами декстрана, ацетилсалициловой кислотой, дипиридамолом, фенилбутазоном, индометацином, сульфинпиразоном возможно увеличение риска кровотечения; с аскорбиновой кислотой, антигистаминными препаратами, препаратами наперстянки, никотином, тетрациклинами, фенотиазинами, в/в вводимыми нитроглицерином и пенициллином – снижение эффективности ревипарина натрия.

RIBOFLAVIN (РИБОФЛАВИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Витамин B_2. Регулируя окислительно-восстановительные процессы, принимает участие в белковом, жировом и углеводном обмене, а также в поддержании нормальной зрительной функции глаза и синтезе гемоглобина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Рибофлавин и его нуклеотиды быстро абсорбируются из ЖКТ. Хронический гастрит, энтерит, ахилия замедляют абсорбцию. Неравномерно распределяется в органах и тканях организма: наибольшее количество – в миокарде, печени, почках. Связывание с белками плазмы – 60%. Проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Гипо- и авитаминоз B_2, гемералопия, конъюнктивит, кератит, ирит, язва роговицы, катаракта, длительно незаживающие раны и язвы, общие нарушения питания, лучевая болезнь, астения, нарушения функции кишечника, гепатит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Разовая доза – 5-10 мг, детям – по 2-5 мг 1-3 раза/сут в течение 1-1.5 месяца.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции, нарушение функции почек, нарушение зрения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к рибофлавину, нефролитиаз.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение рибофлавина при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Окрашивает мочу в светло-желтый цвет.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с м-холиноблокаторами увеличивается абсорбция и биодоступность рибофлавина (за счет снижения перистальтики кишечника).

При одновременном применении с тиреоидными гормонами ускоряется метаболизм рибофлавина.

При одновременном применении уменьшается активность доксициклина, тетрациклина, окситетрациклина, эритромицина и линкомицина.

Рибофлавин несовместим со стрептомицином.

При одновременном применении уменьшаются и предупреждаются побочные эффекты хлорамфеникола (нарушение гемопоэза, неврит зрительного нерва).

При одновременном применении хлорпромазин, амитриптилин за счет блокады флавинокиназы нарушают включение рибофлавина в флавинадениндинуклеотид и флавинадениндинуклеотид и увеличивают его выведение с мочой.

RIFABUTIN (РИФАБУТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик группы рифамицина. Обладает широким спектром действия. Механизм действия, вероятно, связан с угнетением синтеза аминокислот за счет ингибирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

Рифабутин активен в отношении Mycobacterium tuberculosis (как чувствительных, так и резистентных к рифампицину штаммов), Mycobacterium leprae (как чувствительных, так и резистентных к рифампицину штаммов), в отношении комплекса Mycobacterium avium.

Рифабутин активен также в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т. ч. полирезистентные), некоторых штаммов Clostridium spp.; грамотрицательных бактерий: Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Legionella spp., Chlamydia trachomatis; внутриклеточных паразитов; некоторых вирусов (в т.ч. ВИЧ-1).

Устойчивость штаммов возбудителей к рифабутину развивается быстро.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 20%. C_{max} в плазме крови достигается через 2-4 ч. Связывание с белками плазмы составляет 85%. Проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ – 45 ч. 30% рифабутина выводится с калом, 5% – в неизмененном виде с желчью, 5% – в неизмененном виде с мочой, 53% – с мочой в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика инфекции, вызываемой комплексом Mycobacterium avium (МАС-инфекция), у лиц со сниженным иммунитетом. Лечение вторичной присоединившейся микобактериальной инфекции (в т.ч. МАС-инфекции). Туберкулез (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым и подросткам – 150-600 мг/сут. Длительность и кратность приема определяются схемой лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, боли в эпигастральной области, эрозивный гастрит, псевдомембранозный колит; преходящие нарушения функции печени, гипербилирубинемия, повышение уровня ЩФ, желтуха.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны ЦНС: головная боль, утомляемость, атаксия.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Со стороны органа зрения: увеит.

Прочие: красно-коричневое окрашивание мочи, кала, слюны, мокроты, пота, слез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к рифабутину и другим рифамицинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения рифабутина при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводилось, поэтому не следует применять рифабутин у данной категории пациентов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью назначают рифабутин пациентам с нарушениями функции печени, при этом при тяжелых поражениях необходима коррекция дозы. При выраженных нарушениях функции почек (при КК менее 30 мл/мин) показано снижение дозы на 50%.

С целью предупреждения быстрого развития устойчивости рифабутин применяют одновременно с макролидами, у больных СПИД и присоединившейся МАС-инфекцией – с кларитромицином; для профилактики кандидомикоза – с противогрибковыми средствами. В указанных случаях дозу рифабутина следует уменьшить.

Во время лечения рифабутином следует контролировать функцию печени и картину периферической крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Рифабутин является индуктором микросомальных ферментов печени, поэтому ускоряет метаболизм и снижает активность ГКС, гипогликемических средств для приема внутрь, антикоагулянтов непрямого действия, пероральных контрацептивов, препаратов наперстянки, бета-адреноблокаторов, антиаритмических средств класса I, блокаторов кальциевых каналов.

При одновременном применении рифабутина с зидовудином отмечалось незначительное уменьшение концентрации последнего в плазме крови, что не имеет клинического значения.

RIFAMPICIN (РИФАМПИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик широкого спектра действия группы рифамицина. Оказывает бактерицидное действие. Подавляет синтез РНК бактерий, ингибируя ДНК-зависимую РНК-полимеразу возбудителя.

Высокоактивен в отношении Mycobacterium tuberculosis, является противотуберкулезным препаратом I ряда.

Активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. полирезистентные), Streptococcus spp., Bacillus anthracis, Clostridium spp., а также в отношении некоторых грамотрицательных бактерий: Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Brucella spp., Legionella pneumophila.

Активен в отношении Rickettsia prowazekii, Mycobacterium leprae, Chlamydia trachomatis.

Устойчивость к рифампицину развивается быстро. Перекрестной устойчивости к другим противотуберкулезными средствами (за исключением остальных рифамицинов) не отмечено.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо всасывается из ЖКТ. Распределяется в большинстве тканей и жидкостях организма. Проникает через плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы высокое (89%). Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ составляет 3-5 ч. Выводится с желчью, калом и мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Туберкулез (в т.ч. туберкулезный менингит) в составе комбинированной терапии. MAC-инфекция. Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к рифампицину возбудителями (в т.ч. остеомиелит, пневмония, пиелонефрит, лепра; менингококковое носительство).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь взрослым и детям – 10 мг/кг 1 раз/сут или по 15 мг/кг 2-3 раза в неделю. Принимают натощак, длительность лечения устанавливают индивидуально.

В/в взрослым – по 600 мг 1 раз/сут или по 10 мг/кг 2-3 раза в неделю, детям – 10-20 мг/кг 1 раз/сут или 2-3 раза в неделю.

Возможно введение в патологический очаг (путем ингаляций, внутриполостного введения, а также введения в очаг кожного поражения) по 125-250 мг.

Максимальные дозы: при приеме внутрь для взрослых суточная доза – 1.2 г, для детей 600 мг, при в/в введении для взрослых и детей – 600 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита; повышение уровня печеночных трансаминаз, билирубина в плазме крови, псевдомембранозный колит, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, гриппоподобный синдром.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, эозинофилия, лейкопения, гемолитическая анемия.

Со стороны ЦНС: головная боль, атаксия, нарушение зрения.

Со стороны мочевыделительной системы: некроз канальцев почки, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Со стороны эндокринной системы: нарушение менструального цикла.

Прочие: красно-коричневое окрашивание мочи, кала, слюны, мокроты, пота, слез.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Желтуха, недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит, выраженные нарушения функции почек, повышенная чувствительность к рифампицину или другим рифамицинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения рифампицина при беременности следует оценить предполагаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода.

Следует иметь в виду, что применение рифампицина в последние недели беременности повышает риск развития кровотечений у новорожденных и матерей в послеродовом периоде.

Рифампицин выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при заболеваниях печени, истощении. При лечении нетуберкулезных инфекций возможно быстрое развитие резистентности микроорганизмов; этот процесс можно предупредить, если комбинировать рифампицин с другими химиотерапевтическими средствами. При ежедневном приеме рифампицина его переносимость лучше, чем при интермиттирующем лечении. Если необходимо возобновить лечение рифампицином после перерыва, то следует начинать с дозы 75 мг/сут, постепенно повышая ее на 75 мг/сут до достижения желаемой дозы. При этом следует контролировать функцию почек; возможно дополнительное назначение ГКС.

При длительном применении рифампицина показан систематический контроль картины крови и функции печени; нельзя использовать пробу с нагрузкой бромсульфалеином, поскольку рифампицин конкурентно угнетает его выведение.

Препараты ПАСК, содержащие бентонит (гидросиликат алюминия), следует назначать не ранее чем через 4 ч после приема рифампицина.

У новорожденных и недоношенных детей рифампицин применяют только в случаях крайней необходимости.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Вследствие индукции микросомальных ферментов печени (изоферментов CYP2C9, CYP3A4) рифампицин ускоряет метаболизм теофиллина, пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических препаратов, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, верапамила, фенитоина, хинидина, ГКС, хлорамфеникола, противогрибковых препаратов, что приводит к снижению их концентраций в плазме крови и соответственно к уменьшению их действия.

RIFAMYCIN (РИФАМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы рифамицина, полученный из лучистого грибка Streptomyces mediterranei. Оказывает бактерицидное действие. Механизм действия связан с подавлением синтеза РНК путем образования комплекса с ДНК-зависимой РНК-полимеразой.

В низких концентрациях активен в отношении Mycobacterium tuberculosis, Staphylococcus spp., Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis; в более высоких концентрациях активен в отношении Escherichia coli, Proteus spp.

Активен в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к полусинтетическим пенициллинам и цефалоспоринам. Не вступает в перекрестное взаимодействие с другими антибиотиками (за исключением рифампицина).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро всасывается при в/м введении. C_{max} достигается через 30 мин, терапевтическая концентрация сохраняется 6-8 ч. С увеличением дозы в 4 раза, C_{max} возрастает в 1.5-3 раза и при в/в введении выше, чем при в/м, но снижается быстрее. Не кумулирует. Связь с белками плазмы составляет 60-70%. Распределение: максимальная концентрация – в печени, меньше – в почках, легких, асцитической и плевральной жидкостях. Длительно задерживается в очагах воспаления. Не проникает через ГЭБ. Проникает через плацентарный барьер. Метаболизируется с образованием активного метаболита. $T_{1/2}$ – 2 ч. Выводится с желчью (60-90% в течение 8-24 ч), в незначительном количестве – почками. В кишечнике происходит частичное обратное всасывание, обусловливающее длительную циркуляцию в организме. При холестазе содержание в плазме возрастает.

При местном применении в форме ушных капель обладает низкой абсорбцией в системный кровоток.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к рифамицину микроорганизмами, в т.ч. гонорея, туберкулез.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/м взрослым и детям старше 6 лет с массой тела более 25 кг – по 500-750 мг каждые 8 и 12 ч соответственно; детям до 6 лет – по 125 мг каждые 12 ч.

В/в взрослым и детям с массой тела более 25 кг – 500 мг в сут; для детей с массой менее 25 кг – суточная доза составляет 10-30 мг/кг, кратность введения – 2-4 раза/сут.

Для местного применения при лечении туберкулезных поражений разовая доза – 125 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, анорексия, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, отек Квинке, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения.

Со стороны половой системы: дисменорея.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, нарушение зрения, атаксия, дезориентация, мышечная слабость.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: герпес, флебит (при в/в введении), индукция порфирии.

При местном применении в форме ушных капель: аллергические реакции, окрашивание барабанной перепонки в розовый цвет (видимое при отоскопии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Желтуха, недавно перенесенный (менее 1 года) инфекционный гепатит, выраженные нарушения функции почек, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к рифамицинам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рифамицин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Клинических исследований безопасности местного применения рифамицина в форме ушных капель при беременности и в период лактации не проводилось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени из-за риска развития желтухи.

На фоне лечения у больных кожа, мокрота, пот, кал, слезная жидкость, моча приобретают оранжево-красный цвет. Может стойко окрашивать мягкие контактные линзы. Содержит сульфиты, что необходимо учитывать при назначении пациентам с гиперчувствительностью к сере.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антациды, опиоиды, антихолинергические средства и кетоконазол снижают (в случае одновременного приема внутрь) биодоступность рифамицина.

При одновременном применении изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени (у больных с предшествующим заболеванием печени).

При одновременном применении рифамицин снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических препаратов, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических средств (дизопирамид, хинидин, мексилетин, токаинид), ГКС, дапсона, гидантоинов (фенитоин), гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, азатиоприна, бета-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, эналаприла, циметидина (рифамицин вызывает индукцию некоторых ферментных систем печени, ускоряет метаболизм).

RIFAPENTINE (РИФАПЕНТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противотуберкулезный антибиотик группы рифамицина, представляет собой циклопентильный рифамицин. Ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу чувствительных штаммов Mycobacterium tuberculosis, но не в клетках млекопитающих. В терапевтических дозах рифапентин проявляет бактерицидную активность в отношении внутриклеточных и внеклеточных форм Mycobacterium tuberculosis. Рифапентин и его активный метаболит (25-дезацетилрифапентин) накапливаются в человеческих моноцитарных макрофагах с соотношением внутри-/внеклеточного содержания приблизительно 24:1 и 7:1 соответственно.

Существует перекрестная резистентность штаммов Mycobacterium tuberculosis между рифапентином и рифамицином. Перекрестной резистентности между рифапентином и другими противотуберкулезными средствами не наблюдалось.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь в дозе 600 мг C_{max} рифапентина в плазме крови достигается через 4-6 ч. При приеме рифапентина жирной пищей AUC и C_{max} возрастали на 43% и 44% соответственно.

Связывание рифапентина с белками плазмы (преимущественно с альбуминами) составляет 97.7%.

Под влиянием эстераз метаболизируется с образованием активного метаболита 25-дезацетилрифапентина.

$T_{1/2}$ составляет 13.19±1.38 ч. Выводится с калом (70%) и с мочой (17%). В течение 7 дней из организма выводится 80% активного вещества.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение туберкулеза легких, вызванного Mycobacterium tuberculosis в комбинации с одним или более противотуберкулезных средств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют только при чувствительности возбудителя к данному антибиотику.

Рифапентин предназначен для приема внутрь в дозе 600 мг 1-2 раза неделю с интервалом не менее 3 последовательных дней (72 ч) в комбинации с другими противотуберкулезными средствами (этамбуол, пиразинамид, изониазид, стрептомицин).

Лечение проводят по специальной схеме, состоящей из начальной фазы терапии, продолжительностью 2 месяца и последующей фазы, продолжительностью 4 месяца. Выбор противотуберкулезного средства для комбинации производится на основании определения чувствительности возбудителя. Показана эффективность рифапентина в комбинации с этамбутолом, пиразинамидом, изониазидом или стрептомицином.

Лечение проводят под строгим клиническим контролем.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Перечисленные реакции наблюдались при применении рифапентина в составе комбинированной терапии.

Со стороны мочевыделительной системы: пиурия, протеинурия, гематурия, инфекции мочевыводящих путей, эпизоды недержания мочи, цистит, заболевания уретры, пиелонефрит.

Со стороны обмена веществ: гиперурикемия, гиперкалиемия, гипогликемия, повышение содержания небелкового азота, гипергликемия, повышение содержания ЛДГ, гиперфосфатемия, уменьшение массы тела, повышение содержания остаточного азота мочевины, сахарный диабет, повышение активности ЩФ, гипофосфатемия, гиперкальциемия, гиповолемия, увеличение массы тела, порфирия.

Со стороны системы кроветворения: анемия, лимфопения, нейтропения, лейкоцитоз, нейтрофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, полицитемия, лимфаденопатия, лимфоцитоз, гематома, гематома, пурпура, тромбоз.

Со стороны организма в целом: боли в спине, боли во всем теле, боли в груди, травматизм, боли в животе, лихорадка, слабость, склонность к отечности, астения, абсцессы.

Дерматологические реакции: сыпь, повышение потоотделения, зуд, акне, кожные заболевания, макуло-папулезная сыпь, экзема, язвенные поражения кожи, крапивница, сухость кожи, фурункулез, нарушение пигментации кожи, грибковый дерматит, заболевания ногтей, эритематозная сыпь, алопеция.

Со стороны дыхательной системы: кровохарканье, кашель, инфекции верхних дыхательных путей, бронхит, фарингит, одышка, плеврит, громкое дыхание, пневмоторакс, пневмония, ринит, диспноэ, плевральный выпот, пневмонит, синусит, увеличение количества мокроты, легочный фиброз, застой верхних дыхательных путей, астма, бронхоспазм, отек гортани.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, диспепсия, рвота, тошнота, запор, диарея, геморрой, повышение активности АЛТ и АСТ, гастроэнтерит, гастрит, эзофагит, хейлит, ухудшение состояния зубов, панкреатит, проктит, увеличение объема слюнных желез, тенезмы, неспецифические желудочно-кишечные нарушения, билирубинемия, гепатомегалия, желтуха, гепатотоксичность, гипербилирубинемия, порфирия, диарея, обусловленная Clostridium difficile.

Инфекции: грипп, туберкулезные инфекция, другие инфекции, опоясывающий лишай, инфицирование паразитами и простейшими.

Со стороны ЦНС: бессонница, сонливость, неспецифические судороги, дисфония, гипестезия, кривошея, гипорефлексия, менингит, ступор, мигрень, тревога, нарушение сознания, ступор.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, артроз, подагра, миалгия, миозит, перелом костей, мышечная слабость, мышечный спазм.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, синкопе, тахикардия, пальпитация, ортостатическая гипотензия, перикардит, тромбофлебит глубоких вен, сосудистые нарушения, вазодилатация.

Со стороны репродуктивной системы: заболевания полового члена, вагинит, влагалищное кровотечение, лейкорея, мастит грудной железы у мужчин, заболевания предстательной железы.

Со стороны органов чувств: конъюнктивит, неспецифические нарушения слуха, средний отит, боли в ушах, наружный отит, перфорация барабанной перепонки, боли в глазах, глазные нарушения, потеря вкусовых ощущений.

Злокачественные новообразования: легочная карцинома, неспецифическая неоплазма, карцинома, липома.

Прочие: изменение цвета жидких сред организма.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к рифапентину и другим антибиотикам группы рифамицина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения рифапентина при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводилось.

Неизвестно, выделяется ли рифапентин с грудным молоком у человека. Следует иметь в виду, что на фоне применения препарата грудное молоко может приобретать красновато-оранжевую окраску. При необходимости применения рифапентина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что рифапентин оказывает эмбриофетотоксическое действие у животных.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять в качестве еженедельной длительной терапии (в течение 4 месяцев) в комбинации с изониазидом у ВИЧ-серопозитивных пациентов с туберкулезом легких из-за более высокой степени неэффективности лечения и/или развития рецидива туберкулеза в присутствии рифампин-резистентных штаммов.

Рифапентин не изучен как часть начальной терапии (в течение 2 месяцев) у ВИЧ-серопозитивных пациентов с туберкулезом легких.

Не следует применять рифапентин в качестве монотерапии.

С осторожностью следует применять рифапентин у пациентов с кавернозным туберкулезом легких и/или наличием возбудителя в мокроте после начальной фазы терапии или при наличии двустороннего поражения легких, в связи с более высоким риском рецидива.

У ВИЧ-серопозитивных пациентов, получающих терапию рифапентином в продолжительной фазе лечения (в течение 4 месяцев), наблюдается более высокая частота рецидива туберкулеза. Фактором риска рецидива является наличие, наряду с поражением легких, внелегочного туберкулеза, низкий уровень CD4-клеток, применение противогрибковых средств производных азола и более молодой возраст пациента.

Нельзя исключить появление гипербилирубинемии вследствие конкуренции за пути выведения между рифапентином и билирубином, т.к. между рифампином и билирубином данная конкуренция наблюдается. В период лечения следует контролировать уровень билирубина в крови.

У пациентов с заболеваниями или состояниями, предрасполагающими к развитию невропатии (в т.ч. дефицит питания, ВИЧ-инфекция, почечная недостаточность, алкоголизм, а также беременность и период грудного вскармливания) во избежание развития периферической невропатии следует одновременно применять пиридоксин (витамин B_6).

На фоне применения рифапентина возможно преимущественно красно-оранжевое окрашивание тканей и/или жидкостей организма (например, кожи, зубов, языка, мочи, кала, слюны, мокроты, слез, пота, спинномозговой жидкости).

Не следует применять рифапентин у пациентов с порфирией, учитывая, что рифампин вызывает обострение данного заболевания.

В случае развития на фоне лечении диарей, вызванной Clostridium difficile следует немедленно начать соответствующую терапию.

С осторожностью применять у пациентов пожилого возраста, учитывая возможное ухудшение функции печени, почек, сердечно-сосудистой системы, наличие сопутствующих заболеваний и одновременное применение других лекарственных средств.

Безопасность и эффективность рифапентина у пациентов моложе 12 лет не изучена.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Рифапентин – индуктор изоферментов цитохрома P450, поэтому при одновременном применении с препаратами, метаболизирующимися этой ферментной системой, такими как ингибиторы протеазы, ингибиторы обратной транскриптазы, может вызывать значительное уменьшение концентрации этих препаратов в плазме крови и потерю их терапевтического эффекта.

Рифапентин способен уменьшать эффективность гормональных контрацептивов (в период лечения пациенты должны применять надежные средства негормональной контрацепции).

Рифапентин является индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP2C8/9, поэтому при одновременном применении с лекарственными средствами, метаболизирующимися данными изоферментами, возможно усиление их метаболизма. Индукция изоферментов, вызванная рифапентином, наблюдается в течение 4 сут после приема первой дозы и возвращается к исходному уровню через 14 дней после отмены рифапентина. Кроме того, степень индукции ферментов рифапентином зависит от его дозы и частоты применения: менее выраженная активность наблюдается при пероральной дозе 600 мг с интервалом 72 ч, по сравнению с ежедневным приемом.

При одновременном применении с рифапентином может потребоваться коррекция дозы следующих лекарственных средств, метаболизирующихся при участии изоферментов CYP3A4 и CYP2C8/9: варфарин, фенитоин, хинидин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, галоперидол, фенобарбитал, диазепам, пропранолол, дилтиазем, нифедипин, верапамил, дигоксин, преднизон, клофибрат, гипогликемические средства производные сульфонилмочевины, этинилэстрадиол, левоноргестрел, циклоспорин, такролимус, теофиллин, метадон, сильденафил, левотироксин, амитриптилин, нортриптилин.

RILMENIDINE (РИЛМЕНИДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антигипертензивное средство, относится к группе оксазолинов. Избирательно связывается с имидазольными I_1-рецепторами центральных и периферических (преимущественно почечных) вазомоторных центров. Связывание рилменидина с имидазольными рецепторами ингибирует симпатомиметическую активность корковых и периферических центров и приводит к снижению АД.

Вызывает дозозависимое снижение систолического и диастолического АД, действует в положении больного как лежа, так и стоя.

В терапевтических дозах длительность действия составляет 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется (прием пищи на скорость и полноту абсорбции практически не влияет). C_{max} (3.5 нг/мл) определяется через 1.5-2 ч после однократного приема 1 мг рилменидина, биодоступность составляет 100%. Связывание с белками плазмы – менее 10%. V_d – 5 л/кг. Метаболизму подвергается незначительная часть всосавшегося активного вещества (метаболиты фармакологически не активны). Выводится в основном почками – 65% в неизменном виде. Почечный клиренс составляет 2/3 от общего. $T_{1/2}$ – около 8 ч, не зависит от дозы и длительности приема. C_{ss} устанавливается через 3 дня. У пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) $T_{1/2}$ увеличивается до 13 ч, у больных с печеночной недостаточностью – до 12 ч, у больных хронической почечной недостаточностью (КК 15 мл/мин) – до 35 ч. Выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

Эссенциальная артериальная гипертензия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь рекомендуемая доза составляет 1 мг/сут, через 1 мес при отсутствии ожидаемого эффекта дозу можно увеличить до 2 мг/сут в 2 приема. Лечение длительное.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение; в единичных случаях – похолодание конечностей, ортостатическая гипотензия, приливы жара.

Со стороны ЦНС: бессонница, сонливость, слабость при физических нагрузках; в единичных случаях – тревога, депрессия, судороги.

Со стороны пищеварительной системы: боли в области эпигастрия, сухость во рту, диарея; в единичных случаях – тошнота, запор.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, отеки; в единичных случаях – зуд.

Прочие: в единичных случаях – расстройства половой функции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая депрессия, хроническая почечная недостаточность (КК<15 мл/мин), беременность, лактация, повышенная чувствительность к рилменидину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не следует применять при беременности. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания, т.к. рилменидин может выделяться с грудным молоком. В экспериментальных исследованиях показано, что рилменидин не оказывает тератогенного или эмбриотоксического действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентам после перенесенного инсульта и инфаркта миокарда в период лечения требуется периодическое медицинское обследование.

Рилменидин не следует применять при почечной недостаточности тяжелой степени (КК менее 15 мл/мин).

Не рекомендуется применение рилменидина в сочетании с ингибиторами МАО.

В период лечения не рекомендуется употребление алкоголя.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность рилменидина у детей не установлена, поэтому применение не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Согласно клиническим исследованиям рилменидин в терапевтических дозах (1-2 мг/сут) не влияет на способность к концентрации внимания. В случае превышения терапевтической дозы или при применении в комбинации с лекарственными средствами, которые могут снизить способность к концентрации внимания возможно появление сонливости. Это следует учитывать при применении рилменидина у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с вазодилататорами, диуретиками и антигистаминными средствами усиливается антигипертензивное действие рилменидина.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами антигипертензивное действие рилменидина уменьшается.

RISEDRONIC ACID (РИЗЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор костной резорбции. Ризедронат связывается с гидроксиапатитом на клеточном уровне и подавляет функцию остеокластов, снижает костную резорбцию. Время достижения максимального терапевтического эффекта – 3 мес, продолжительность терапевтического действия – 16 мес.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция из ЖКТ быстрая, не зависит от дозы. Прием за 30 мин до завтрака или спустя 2 ч после обеда снижает абсорбцию на 55%, а прием за 1 ч до завтрака снижает абсорбцию на 30% по сравнению с приемом натощак (отсутствие приема пищи и жидкости в течение 10 ч перед едой или спустя 4 ч после еды). Связывание с белками плазмы – 24%. C_{max} – 1 ч. V_d- 6.3 л/кг. 60% от принятой дозы накапливается в костной ткани. Не метаболизируется. $T_{1/2}$ в начальной фазе – 1.5 ч, в конечной – 220 ч. Выводится с калом в неизмененном виде или почками (в течение 24 ч – 50% от всосавшейся дозы, 28 дней – 85% от всосавшейся дозы). Почечный клиренс – 105 мл/мин, общий клиренс – 122 мл/мин. Почечный клиренс не зависит от концентрации препарата, имеется линейная зависимость между почечным клиренсом и КК.

ПОКАЗАНИЯ

Постменопаузный остеопороз (профилактика и лечение), остеопороз на фоне приема ГКС (профилактика и лечение у мужчин и женщин).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, за 30 мин до завтрака или через 2 ч после приема пищи, запивая 200 мл воды. При деформирующем остеите взрослым – по 30 мг/сут однократно в течение 2 мес. В случае рецидива заболевания или снижения активности ЩФ возможно повторение курса лечения через 2 мес. При остеопорозе (постменопаузном или на фоне приема ГКС) рекомендуемая доза для взрослых – 5 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: боли в животе (в т.ч. гастралгия), дисфагия, отрыжка, глоссит, эзофагит, дуоденит, язвы пищевода и желудка, колит, диарея или запор, тошнота; иногда – нарушение функции печени.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, астения, необычная утомляемость, судороги икроножных мышц, миастения.

Со стороны органов чувств: острый ирит (гиперемия склеры, боль в глазах), амблиопия, нечеткость зрительного восприятия, сухость слизистой оболочки глаз, звон в ушах.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

Прочие: боль в костях, артралгия, бронхит (кашель), синусит, боль в груди, периферические отеки, незначительные преходящие гипокальциемия и гипофосфатемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность (снижение КК менее 30 мл/мин), гипокальциемия, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Во время грудного вскармливания применение препарата следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки ЖКТ.

Для контроля эффективности лечения рекомендуется определение активности ЩФ. Для увеличения скорости прохождения в ЖКТ и снижения нежелательного воздействия на слизистую оболочку ЖКТ пациентам не рекомендуется ложиться в течение 30 мин после приема ризедроновой кислоты.

Во время лечения рекомендуется соблюдение адекватной диеты с достаточным содержанием кальция и витамина D. При необходимости возможно дополнительное назначение препаратов кальция и витамина D. Во время лечения возможно незначительное асимптоматическое снижение в плазме концентраций кальция, фосфора.

Не следует одновременно с приемом ризедроновой кислоты употреблять пищевые продукты, напитки и лекарственные средства, содержащие кальций, магний, алюминий, железо.

Зарегистрированы случаи развития остеонекроза нижней челюсти при лечении пациентов со злокачественными новообразованиями с применением бифосфонатов. Факторами риска являются злокачественные новообразования, химиотерапия, применение ГКС, недостаточная гигиена полости рта.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные средства, содержащие кальций, магний, алюминий, железо, могут снижать абсорбцию активного вещества.

Совместим со средствами для ЗГТ.

RISPERIDONE (РИСПЕРИДОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), производное бензизоксазола. Обладает высоким сродством к серотониновым 5-HT_2- и допаминовым D_2-рецепторам. Связывается с α_1-адренорецепторами и, при несколько меньшей аффинности, с гистаминовыми H_1-рецепторами и α_2-адренорецепторами. Не обладает сродством к холинорецепторам. Хотя рисперидон является мощным D_2-антагонистом (что, как считается, является основным механизмом улучшения продуктивной симптоматики шизофрении), он вызывает менее выраженное подавление моторной активности и в меньшей степени индуцирует каталепсию, чем классические нейролептики. Благодаря сбалансированному антагонизму к серотониновым и допаминовым рецепторам в ЦНС, уменьшается вероятность развития экстрапирамидных побочных эффектов.

Рисперидон может индуцировать дозозависимое увеличение концентрации пролактина в плазме крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь рисперидон полностью абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме достигается в пределах 1-2 ч. Пища не оказывает влияния на абсорбцию рисперидона.

C_{ss} рисперидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. C_{ss} 9-гидроксирисперидона достигается в течение 4-5 дней. Концентрации рисперидона в плазме пропорциональны дозе (в диапазоне терапевтических доз).

Рисперидон быстро распределяется в организме, V_d составляет 1-2 л/кг. В плазме рисперидон связывается с альбумином и альфа$_1$ гликопротеином. Связывание рисперидона с белками плазмы составляет 88%, 9-гидроксирисперидона – на 77%.

Рисперидон метаболизируется в печени при участии изофермента CYP2D6 с образованием 9-гидроксирисперидона, который обладает аналогичным рисперидону фармакологическим действием. Антипсихотическое действие обусловлено фармакологической активностью рисперидона и 9-гидроксирисперидона. Другим путем метаболизма рисперидона является N-дезалкилирование.

После приема внутрь у больных с психозом $T_{1/2}$ рисперидона из плазмы составляет 3 ч. $T_{1/2}$ 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 ч.

Через 1 неделю приема 70% выводится с мочой, 14% – с калом. В моче суммарное содержание рисперидона и 9-гидроксирисперидона составляет 35-45%. Остальное количество приходится на неактивные метаболиты.

У пациентов пожилого возраста и у больных с почечной недостаточностью после однократного приема внутрь наблюдались повышенные концентрации в плазме и замедленное выведение рисперидона.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение шизофрении (в т.ч. впервые возникший острый психоз, острый приступ шизофрении, хроническая шизофрения); психотические состояния с выраженной продуктивной (галлюцинации, бред, расстройства мышления, враждебность, подозрительность) и/или негативной (притупленный аффект, эмоциональная и социальная отрешенность, скудость речи) симптоматикой; для уменьшения аффективной симптоматики (депрессия, чувство вины, тревога) у пациентов с шизофренией; профилактика рецидивов (острых психотических состояний) при хроническом течении шизофрении; лечение поведенческих расстройств у пациентов с деменцией при проявлении симптомов агрессивности (вспышки гнева, физическое насилие), нарушениях психической деятельности (возбуждение, бред) или психотических симптомах; лечение маний при биполярных расстройствах (как стабилизатор настроения в качестве средства вспомогательной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. При приеме внутрь начальная доза для взрослых составляет 0.25-2 мг/сут, на 2-й день – 4 мг/сут. Далее дозу можно либо сохранить на прежнем уровне, либо, при необходимости, скорректировать. Обычно оптимальная терапевтическая доза, в зависимости от показаний, находится в диапазоне 0.5-6 мг/сут. В ряде случаев может быть оправдано более медленное повышение дозы и более низкие начальная и поддерживающая дозы.

При шизофрении для пациентов пожилого возраста, а также при сопутствующих заболеваниях печени и почек рекомендуется начальная доза по 500 мкг 2 раза/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 1-2 мг 2 раза/сут.

Максимальная доза: при применении рисперидона в дозе более 10 мг/сут не наблюдается повышения эффективности по сравнению с меньшими дозами, но возрастает риск развития экстрапирамидных симптомов. Безопасность применения рисперидона в дозах более 16 мг/сут не изучена, поэтому дальнейшее превышение дозы не допускается.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: часто – бессонница, ажитация, тревога, головная боль; возможны – сонливость, утомляемость, головокружение, нарушение способности к концентрации внимания, нарушение четкости зрения; редко – экстрапирамидные симптомы, (в т.ч. тремор, ригидность, гиперсаливация, брадикинезия, акатизия, острая дистония).

У больных с шизофренией возможны поздняя дискинезия, ЗНС, нарушения терморегуляции и судорожные припадки.

Со стороны пищеварительной системы: запор, диспептические явления, тошнота, рвота, абдоминальные боли, повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны половой системы: приапизм, нарушения эрекции, нарушения эякуляции, нарушения оргазма.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – ортостатическая гипотензия и рефлекторная тахикардия, артериальная гипертензия.

Со стороны эндокринной системы: галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла, аменорея, увеличение массы тела.

Со стороны системы кроветворения: небольшое снижение количества нейтрофилов и/или тромбоцитов.

Аллергические реакции: ринит, кожная сыпь, ангионевротический отек.

Прочие: недержание мочи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к рисперидону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно в случае, если ожидаемая польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в т.ч. при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, нарушениях проводимости сердечной мышцы), а также при обезвоживании, гиповолемии или цереброваскулярных нарушениях. У этой категории пациентов дозу следует увеличивать постепенно.

Риск развития ортостатической гипотензии особенно повышен в начальном периоде подбора дозы. При возникновении гипотензии следует рассмотреть вопрос о снижении дозы.

При применении препаратов, обладающих свойствами антагонистов допаминовых рецепторов, отмечалось возникновение поздней дискинезии, характеризующейся непроизвольными ритмическими движениями (преимущественно языка и/или лица). Имеются сообщения о том, что возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска для развития поздней дискинезии. Рисперидон вызывает появление экстрапирамидных симптомов в меньшей степени, чем классические нейролептики. При появлении симптомов поздней дискинезии следует рассмотреть вопрос об отмене всех антипсихотических средств.

В случае развития ЗНС необходимо отменить все антипсихотические средства, включая рисперидон.

С осторожностью следует применять рисперидон у пациентов с болезнью Паркинсона, поскольку теоретически возможно ухудшение данного заболевания.

Известно, что классические нейролептики снижают порог судорожной готовности. Учитывая это, рисперидон рекомендуется с осторожностью применять у больных с эпилепсией.

Рисперидон следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами центрального действия.

При отмене карбамазепина и других индукторов печеночных ферментов дозу рисперидона следует пересмотреть и, при необходимости, уменьшить.

В период лечения пациентам следует рекомендовать воздерживаться от переедания в связи с возможностью увеличения массы тела.

Данные о безопасности применения рисперидона у детей в возрасте до 15 лет отсутствуют.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения, до выяснения индивидуальной чувствительности к рисперидону, пациентам следует избегать вождения автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении индукторов микросомальных ферментов печени возможно уменьшение концентрации рисперидона в плазме крови.

При одновременном применении с производными фенотиазина, трициклическими антидепрессантами и бета-адреноблокаторами возможно повышение концентрации рисперидона в плазме крови.

При одновременном применении с карбамазепином значительно уменьшается концентрация рисперидона в плазме крови.

При одновременном применении рисперидон уменьшает эффекты леводопы и других агонистов допаминовых рецепторов.

При одновременном применении с флуоксетином возможно повышение концентрации рисперидона в плазме крови.

RITONAVIR (РИТОНАВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство. Обладает селективным сродством к аспарил-протеазе ВИЧ и поэтому оказывает слабое ингибирующее действие на соответствующую протеазу человека.

В исследованиях in vitro показано, что ритонавир оказывает выраженное ингибирующее действие на репликацию как лабораторных, так и клинических штаммов ВИЧ.

Ритонавир почти полностью метаболизируется в печени.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекций, вызванных ВИЧ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь взрослым – по 600 мг 2 раза/сут. Для уменьшения побочного действия в первый день можно применять по 300 мг 2 раза/сут с последующим постепенным увеличением дозы на 100 мг до достижения рекомендуемой дозы.

У детей рекомендуется применять в комбинации с противовирусными аналогами нуклеозидов. Рекомендуемая доза составляет по 400 мг/м^2 2 раза/сут. Для уменьшения побочного действия можно начинать прием с дозы 250 мг/м^2, с дальнейшим увеличением через каждые 2-3 дня на 50 мг/м^2 на прием до тех пор, пока не будет достигнута доза 400 мг/м^2 2 раза/сут. Определение дозы для детей рекомендуется проводить по специальной таблице-номограмме.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто – анорексия, тошнота, рвота, диарея, сухость во рту, язвенные поражения слизистой оболочки полости рта, отрыжка, метеоризм, нарушения функциональных проб печени; увеличение печеночных и пищеварительных ферментов.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто – страх, бессонница, парестезии вокруг рта и на периферии, головокружение, сонливость.

Со стороны дыхательной системы: возможны ларингит, кашель, фарингит.

Со стороны системы кроветворения: снижение гемоглобина, снижение гематокрита, снижение числа эритроцитов, снижение числа лейкоцитов, снижение числа нейтрофилов, повышение числа эозинофилов.

Со стороны обмена веществ: увеличение мочевой кислоты, гиперлипидемия, потеря массы тела, уменьшение содержания калия, увеличение триглицеридов.

Дерматологические реакции: кожная сыпь, зуд, повышенное потоотделение.

Прочие: расширение периферических сосудов, миалгии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ритонавиру.

Одновременное применение с амиодароном, астемизолом, итраконазолом, кетоконазолом, бепридилом, цизапридом, бупропионом, клозапином, дигидроэрготамином, эрготамином, энкаинидом, флекаинидом, меперидином, нимозидом, пироксикамом, пропафеноном, пропоксифеном, хинидином, рифабутином, терфенадином, натрия клоразепатом, флуразепамом, диазепамом, эстазоламом, мидазоламом, триазоламом, золпидемом, алпразоламом.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью и в случаях крайней необходимости применять при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями печени.

В период лечения необходимо регулярно контролировать показатели функции печени у пациентов с предшествующим повышением уровня ферментов печени и при гепатите, а также при длительном лечении и у пациентов пожилого возраста.

У пациентов с гемофилией А и В типов в отдельных случаях повышается вероятность развития кровотечения (появление кожных и суставных гематом).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Рифампин, рифабутин, а также курение уменьшают действие ритонавира.

При одновременном применении с ритонавиром требуется уменьшение доз следующих препаратов (вследствие снижения интенсивности их метаболизма): кларитромицин у пациентов с почечной недостаточностью, дезипрамин, саквинавир.

При одновременном применении с ритонавиром следует увеличить дозы гормональных контрацептивов для приема внутрь, теофиллина.

Ритонавир увеличивает средние значения AUC силденафила в 11 раз, кларитромицина и триметоприма на 77% и 20% соответственно; AUC рифабутина и его метаболита возрастает в 4 и 35 раз соответственно.

Ритонавир уменьшает средние значения AUC зидовудина (26%), теофиллина (45%), этинилэстрадиола (41%), сульфаметоксазола (20%); при этом указанные препараты не оказывают существенного влияния на фармакокинетику ритонавира.

RIVASTIGMINE (РИВАСТИГМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга. Инактивация фермента обусловлена временным образованием комплекса с ковалентной связью.

Замедление распада ацетилхолина, который выделяется функционально интактными холинергическими нейронами, приводит к облегчению холинергической нейротрансмиссии.

В экспериментальных исследованиях показано, что ривастигмин селективно увеличивает содержание ацетилхолина в коре головного мозга и гиппокампе.

Ривастигмин оказывает положительное влияние на присущие болезни Альцгеймера дефициты когнитивных процессов, опосредуемых холинергическими воздействиями. Кроме того, имеются указания на то, что ингибирование холинэстеразы может замедлить образование фрагментов белкового бета-предшественника амилоида (beta-amiloid-precurcor protein, APP), участвующего в амилоидогенезе, и, следовательно, формирование амилоидных бляшек, являющихся одним из главных патологических признаков болезни Альцгеймера.

Улучшает показатели когнитивной функции, общей физической активности и активности в повседневной жизни, а также снижает выраженность проявлений заболевания.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ривастигмин связывается с белками плазмы в слабой степени (около 40%), легко проникает через ГЭБ.

Метаболизм ривастигмина происходит главным образом путем гидролиза холинэстеразой с образованием декарбамилированного метаболита, который in vitro продемонстрировал минимальную способность ингибировать ацетилхолинэстеразу (<10%). В соответствии с данными, полученными in vitro и в экспериментальных исследованиях, основные изоферменты цитохрома P450 в минимальной степени вовлечены в метаболизм ривастигмина. Общий плазменный клиренс ривастигмина составляет около 130 л/ч после в/в введения в дозе 0.2 мг и снижается до 70 л/ч после в/в введения 2.7 мг, который согласуется с нелинейным, обратно пропорциональным характером фармакокинетики ривастигмина вследствие его элиминации по мере насыщения.

У пациентов с легко и умеренно выраженными печеночными нарушениями после приепма ривастигмина внутрь отмечалось увеличение C_{max} примерно на 60% и AUC более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами.

У пациентов с болезнью Альцгеймера и умеренно выраженными нарушениями функции почек после приема ривастигмина внутрь отмечалось увеличение C_{max} и AUC более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми лицами; однако у пациентов с болезнью Альцгеймера и тяжелыми нарушениями функции почек изменений C_{max} и AUC не наблюдалось.

ПОКАЗАНИЯ

Слабая и умеренная деменция альцгеймеровского типа (в случае предполагаемой или установленной болезни Альцгеймера).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Начальная доза – 1-1.5 мг 2 раза/сут. При хорошей переносимости разовая доза может быть увеличена до 3 мг, затем до 4.5 и до 6 мг; частота приема – 2 раза/сут; интервал между каждым увеличением дозы должен составлять не менее 2 недель. С целью достижения наилучшего терапевтического эффекта дозу ривастигмина следует сохранять на максимальном хорошо переносимом уровне.

Побочное действие со стороны ЖКТ или снижение массы тела, наблюдающиеся во время лечения, можно уменьшить, пропустив один или нескольких приемов. Если побочное действие сохраняется, то суточную дозу следует понизить до предыдущего, хорошо переносимого уровня.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: повышенная утомляемость, астения, головокружение, головная боль, возбуждение, бессонница, нарушения ориентации, депрессия, сонливость.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, потеря аппетита.

Прочие: случайная травма, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, повышенное потоотделение, чувство недомогания, снижение массы тела и тремор.

Тошнота, рвота, потеря аппетита и снижение массы тела чаще отмечались у женщин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ривастигмину, другим производным карбамата.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасность применения ривастигмина при беременности у человека в настоящее время не установлена. Применение возможно только в случаях, когда ожидаемая польза лечения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли ривастигмин с грудным молоком у человека, поэтому при необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с СССУ или тяжелыми аритмиями, повышенном риске эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, заболеваниях органов дыхания (в т.ч. в анамнезе), при обструкции мочевыводящих путей, судорогах. Опыт применения ривастигмина у пациентов с бронхиальной астмой в фазе обострения отсутствует.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять у пациентов, деятельность которых требует концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ривастигмин метаболизируется преимущественно путем гидролиза при участии эстераз. Метаболизм при участии основных изоферментов системы цитохрома P450 происходит в минимальной степени. Следовательно, фармакокинетическое взаимодействие с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися с участием данных ферментов, маловероятно.

При одновременном применении с антихолинергическими препаратами возможно изменение активности антихолинергических препаратов.

При одновременном применении возможно усиление действия деполяризующих миорелкасантов во время наркоза.

ROCURONIUM BROMIDE (РОКУРОНИЯ БРОМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Недеполяризующий миорелаксант с короткой (ближе к средней) продолжительностью действия. Является конкурентным антагонистом ацетилхолина в отношении н-холинорецепторов нервно-мышечных синапсов скелетной мускулатуры. Практически не оказывает ганглиоблокирующего и м-холиноблокирующего действия, в незначительной степени влияет на высвобождение гистамина. Может вызывать тахикардию (в 30% случаев), влияние на ЧСС менее выражено, чем у панкурония бромида, и больше, чем у векурония бромида.

ED_{90} (доза, необходимая для подавления на 90% сократительной способности мышцы большого пальца на стимуляцию локтевого нерва) при в/в общей анестезии составляет примерно 0.3 мг/кг массы тела. После в/в введения в дозе 0.6 мг/кг (2 x ED_{90}) полная нервно-мышечная блокада достигается через 60-70 сек; общее расслабление скелетной мускулатуры, адекватное для любых хирургических вмешательств, – в течение 2 мин; клиническая продолжительность действия (время до спонтанного восстановления сократительной способности скелетных мышц до 25% от контрольного уровня) составляет 30-40 мин; среднее время спонтанного восстановления сократительной способности от 25 до 75% контрольного уровня (индекс восстановления) – 14 мин; общая продолжительность (время до спонтанного восстановления сократительной способности скелетных мышц до 90% контрольного уровня) – 50 мин.

Время достижения максимального эффекта зависит от дозы, возраста и выбора типа анестетика: у пациентов 18-64 лет при анестезии на фоне опиоидов/динитроген оксида в дозе 0.45 мг/кг – 3 мин, при дозе 0.6 мг/кг – 1.8 мин, 0.9 мг/кг – 1.4 мин, 1.2 мг/кг – 1 мин; для пациентов старше 65 лет при дозе 0.6 мг/кг – 3.7 мин, 0.9 мг/кг – 2.5 мин, 1.2 мг/кг – 1.3 мин.

У детей в возрасте 3 месяцев на фоне галотановой анестезии при дозе 0.6 мг/кг максимальный эффект развивается через 0.8 мин, при дозе 0.8 мг/кг – через 0.7 мин; у детей 1-12 лет при дозе 0.6 мг/кг – через 1 мин, 0.8 мг/кг – 0.5 мин. Продолжительность действия зависит от дозы и возраста: у пациентов 18-64 лет при дозе 0.45 мг/кг – 22 мин, 0.6 мг/кг – 31 мин, 0.9 мг/кг – 58 мин, 1.2 мг/кг – 67 мин; у пациентов старше 65 лет при дозе 0.6 мг/кг – 46 мин, 0.9 мг/кг – 62 мин, 1.2 мг/кг – 94 мин. У детей 3 мес продолжительность действия при дозе 0.6 мг/кг – 41 мин, 0.8 мг/кг – 40 мин; у детей 1-12 лет при дозе 0.6 мг/кг – 26 мин, 0.8 мг/кг – 30 мин. При дозах, превышающих 3 x $ED_{90,}$ условия интубации существенно не улучшаются; длительность действия, однако, увеличивается. Дозы, превышающие 4 x ED_{90}, не изучались. Длительность эффекта поддерживающих доз 0.15 мг/кг при использовании энфлурановой и изофлурановой анестезии у больных старческого возраста и у больных с заболеваниями печени и/или почек может быть несколько больше (примерно 20 мин), чем у больных без нарушений функции печени и/или почек (примерно 13 мин).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы – 30%. Распределение имеет двухфазный характер. Период полураспределения в быстрой фазе – 1-2 мин, в медленной фазе – 14-18 мин. V_d- 0.26 л/кг; при печеночной недостаточности – 0.53 л/кг; у пациентов с трансплантатом почки – 0.34 л/кг; у детей 3-12 мес – 0.3 л/кг, 1-3 лет – 0.26 л/кг, 3-8 лет – 0.21 л/кг. Проникает через плацентарный барьер в незначительных количествах. Метаболизируется в печени с образованием слабоактивного метаболита – 17-дезацетил-рокурония. Выводится печенью и почками. В течение первых 12 ч почками выводится 13-30.8% от суммарной введенной дозы в виде неизмененного препарата. При печеночной недостаточности клиренс увеличивается в 2 раза. При анестезии на фоне опиоидов и динитроген оксида $T_{1/2}$ – 1.4 ч, на фоне изофлурана при нормальной функции печени – 2.4 ч, при печеночной недостаточности – 4.3 ч, с почечным трансплантатом – 2.4 ч; на фоне галотана $T_{1/2}$ у детей 3-12 мес – 1.3 ч, 1-3 лет – 1.1 ч, 3-8 лет – 0.8 ч. Кумулятивный эффект при многократном введении поддерживающих доз не наблюдался.

ПОКАЗАНИЯ

Для кратковременной миорелаксации (с целью проведения эндотрахеальной интубации и ИВЛ).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Только в/в. При интубации, а также для поддержания миорелаксации на протяжении 30 мин (анестезия опиоидами и динитроген оксидом) или более продолжительной (на фоне галотана, изофлурана или энфлурана), в начальной дозе – 0.6 мг/кг. Для уменьшения продолжительности миорелаксации (22 мин – на фоне опиоидов/динитроген оксида и 12-15 мин – на фоне галотана, изофлурана или энфлурана) – 0.45 мг/кг.

Для достижения максимального миорелаксирующего эффекта и большей продолжительности действия применяют дозы – 0.9 мг/кг и 1.2 мг/кг на фоне опиоидов/динитроген оксида; продолжительность эффекта при этом составляет 58 и 67 мин соответственно. Поддерживающие дозы (вводят при восстановлении мышечной сократимости до 25% от контрольного уровня) – 0.1, 0.15 и 0.2 мг/кг обеспечивают увеличение продолжительности эффекта на 12, 17 и 24 мин соответственно.

При появлении ранних признаков мышечной активности после начальной дозы возможно применение в виде непрерывной инфузии с начальной скоростью 0.01-0.012 мг/кг/мин; в отдельных случаях для достижения необходимой миорелаксации допускается болюсное введение.

Скорость введения и доза подбираются и рассчитываются индивидуально, чтобы сократительная реакция скелетных мышц находилась на уровне 10% от контроля, доза в среднем – 4-16 мкг/кг/мин. У больных с избыточной массой тела или ожирением рекомендуется вести расчет, исходя из дозы на 1 кг мышечной массы. Если масса тела на 30% и более превышает "идеальную" массу тела, дозу следует уменьшить, пересчитав на "идеальную".

Применение в педиатрической практике: начальная доза 0.6 мг/кг на фоне общей анестезии галотаном обеспечивает достаточную миорелаксацию на протяжении 41 мин у детей от 3 до 12 мес и 27 мин – у детей 1-12 лет. Поддерживающие дозы, обеспечивающие миорелаксацию в течение дополнительных 7-10 мин, – болюсно 0.075-0.125 мг/кг или в виде непрерывной инфузии со скоростью 0.012 мг/кг/мин при восстановлении 10% мышечной активности (скорость ведения корректируют в зависимости от реакции пациента). У детей до 3 мес дозы не установлены.

У пациентов старше 65 лет для получения релаксации в течение 46, 62 или 94 мин применяют дозы 0.6, 0.9 или 1.2 мг/кг соответственно, на фоне опиоидов/динитроген оксида. Поддерживающие дозы – 0.1-0.15 мг/кг.

В качестве растворителей можно использовать 5% раствор декстрозы, 0.9% раствор натрия хлорида, раствор Рингер-лактата или стерильную воду для инъекций. Раствор пригоден в течение 24 ч после приготовления; неиспользованный раствор утилизируют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: менее часто – снижение или повышение АД; редко – аритмия (в т.ч. тахикардия).

Со стороны пищеварительной системы: редко – икота, тошнота, рвота.

Аллергические реакции: редко – ангионевротический отек, кожная сыпь, бронхоспазм, одышка.

Местные реакции: припухлость и боль в месте введения (при экстравазации).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Младенческий возраст (до 3 мес), повышенная чувствительность к рокурония хлориду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение препарата при беременности и в период лактации возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при нарушение КЩР и электролитного баланса, ожоги, кахексия, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, нарушения нервно-мышечной передачи (в т.ч. миастения), гипертензия в "малом" круге кровообращения, пороки сердца, печеночная и/или почечная недостаточность, пожилой возраст, беременность, период лактации.

При передозировке наблюдается чрезмерное снижение АД, коллапс, продолжительная релаксация мускулатуры, апноэ, шок. Лечение передозировки: ИВЛ, введение антагонистов миорелаксантов (неостигмина, пиридостигмина), симптоматическая терапия.

Усилению действия способствуют гипокалиемия (например, после тяжелой рвоты, диареи, дигитализации, диуретической терапии), гипермагниемия, гипокальциемия (например, после массивных гемотрансфузий), гипопротеинемия, дегидратация, ацидоз, гиперкапния, кахексия.

Перед применением необходимо устранить изменения pH крови, тяжелые электролитные нарушения, дегидратация.

При применении в дозе более 0.9 мг/кг массы тела возможно увеличение ЧСС, что может противодействовать брадикардии, вызываемой другими анестетиками или возникающей при стимуляции n.vagus.

Необходимо иметь в виду, что во время проведения общей анестезии, даже в отсутствие известных провоцирующих агентов, возможно развитие злокачественной гипертермии, поэтому специалисты должны осуществлять тщательный контроль за ранними проявлениями, подтверждающими диагноз злокачественной гипертермии. В экспериментальных исследованиях показано, что рокурония бромид является фактором, провоцирующим развитие злокачественной гипертермии.

Поскольку препарат вызывает паралич дыхательных мышц, необходимо проводить ИВЛ вплоть до адекватного восстановления самостоятельного дыхания.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В течение 24 ч после полного восстановления нервно-мышечной проводимости не рекомендуется управлять транспортом и заниматься потенциально опасными в плане травматизма видами деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эффект рокурония бромида усиливают общие анестетики (рекомендуется снижать скорость их инфузии на 40%), другие недеполяризующие миорелаксанты, аминогликозиды, полимиксин, тетрациклин, ванкомицин, бацитрацин, колистин, хинидин, метронидазол (в высоких дозах), диуретики, альфа-адреноблокаторы, бета-адреноблокаторы, тиамин, ингибиторы МАО, протамина сульфат, соли магния, суксаметоний, ГКС, минералокортикоиды.

Рокуроний бромид проявляет свойства антагониста антихолинэстеразных средств (в т.ч. прозерина, неостигмина, пиридостигмина). Аминофиллин, теофиллин, норэпинефрин, азатиоприн, кальция хлорид, призводные аминопиридина, фенитоин, крабамазепин уменьшают эффект.

Атропин, гиосциамин и другие антихолинергические средства повышают риск развития тахикардии.

Фенилэфрин в назальных каплях увеличивает риск возникновения у детей тахикардии, повышения АД и резистентности к миорелаксантам.

Фармацевтически несовместим с амфотерицином, амоксициллином, азатиоприном, цефазолином, дексаметазоном, диазепамом, эритромицином, фамотидином, фуросемидом, гидрокортизоном, инсулином, метилпреднизолоном, преднизолоном, триметопримом, ванкомицином, интралипидом.

ROMIPLOSTIM (РОМИПЛОСТИМ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, стимулирующее тромбопоэз. Ромипластим – представитель класса тромбопоэтиновых миметиков. Является Fc-пептидным белком слияния (пептидное тело), который сигнализирует и активирует внутриклеточные транскрипционные пути тромбопоэтинового рецептора (известного также как c-Mpl) для увеличения продукции тромбоцитов. Молекулу пептидного тела составляет Fc домен человеческого IgG1, в котором каждая субъединица сигнальной цепи ковалентно связана с С-концом пептидной цепи, содержащей 2 тромбопоэтиновых рецептора, связывающих домены. Ромиплостим продуцируется по технологии рекомбинантной ДНК на культуре Escherichia coli.

Ромиплостим увеличивает продукцию тромбоцитов путем связывания и активации тромбопоэтинового рецептора, механизм этого процесса аналогичен эндогенному тромбопоэтину. Тромбопоэтиновый рецептор преимущественно экспрессируется на клетках миелоидного ростка, таких как клетки-предшественники мегакариоцитов, мегакариоциты и тромбоциты.

В клинических исследованиях показано, что ромиплостим вызывает дозозависимое увеличение количества тромбоцитов у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Концентрация активного вещества в плазме характеризуется индивидуальной вариабельностью и не коррелирует с введенной дозой.

V_d и клиренс ромиплостима имеют нелинейный характер, т.к. ромиплостим связывается с тромбопоэтиновыми рецепторами и мегакариоцитами, что определяет его распределение в организме.

У пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, получавших ромиплостим еженедельно в течение длительного времени (средняя продолжительность лечения составляла 39 недель) в диапазоне доз 3-15 мкг/кг при изучении фармакокинетики T_{max} составляло от 7 ч до 50 ч после введения. $T_{1/2}$ – от 1 до 34 сут.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение тромбоцитопении при хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуре:

взрослые пациенты, у которых не производилась спленэктомия и наблюдалась неэффективность или непереносимость кортикостероидов и иммуноглобулинов;

взрослые пациенты, у которых была проведена спленэктомия без адекватного терапевтического эффекта.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят п/к. Начальная доза – 1 мкг/кг реальной массы тела, еженедельно, до стабилизации числа тромбоцитов на уровне 50 x 10^9/л и более в течение не менее 4 недель без коррекции дозы. Далее дозу корректируют в зависимости от количества тромбоцитов в крови. Длительность применения ромиплостима определяется индивидуально, в зависимости от количества тромбоцитов в крови и реакции на лечение.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, боли в животе, кровоточивость десен, образование пузырей на слизистой оболочке ротовой полости.

Со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, носовое кровотечение, кашель, фаринголарингеальная боль

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия, боли в спине, боли в конечностях, мышечные спазмы, боль в плечах.

Со стороны нервной системы: головная боль. головокружение, парестезия, бессонница, тревога.

Дерматологические реакции: петехии.

Со стороны свертывающей системы крови: гематомы.

Со стороны организма в целом: слабость, повышение температуры тела, астения, периферические отеки.

Иммуногенность: ромиплостим обладает иммуногенным потенциалом. Нейтрализующие антитела к ромиплостиму наблюдались в 1 случае и не оказывали нейтрализующее действие на эндогенный тромбопоэтин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ромиплостиму, продуктам жизнедеятельности Escherichia coli.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности ромиплостима при беременности и в период лактации не проводилось. Применение не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли ромиплостим с грудным молоком у человека.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении ромиплостима в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры необходимо контролировать количество тромбоцитов во избежание побочных эффектов, связанных с тромбоцитозом или тромбоцитопенией.

После отмены ромиплостима возможен рецидив тромбоцитопении, при этом повышается риск развития кровотечения, особенно при отмене ромиплостима в присутствии антитромботических средств. Таким пациентам требуется тщательный клинический контроль и принятие мер для предотвращения кровотечения.

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у некоторых пациентов в костном мозге определялся ретикулин до начала и во время лечения ромиплостимом. Считается, что повышение содержания ретикулина в костном мозге обусловлено увеличением количества мегакариоцитов в костном мозге с последующим выделением цитокинов. В клинических исследованиях ромиплостима в связи с повышением ретикулина не наблюдалось побочных реакций, случаев хронического идиопатического миелофиброза или вторичного миелофиброза; после отмены ромиплостима содержание ретикулина уменьшалось. Повышение содержания ретикулина определяется при биопсии костного мозга

До начала и во время терапии ромиплостимом следует проводить расширенный анализ периферической крови с подсчетом форменных элементов для выявления морфологических отклонений в клетках крови. При появлении новых или ухудшении имеющихся морфологических отклонений, или цитопении следует отменить ромиплостим и рассмотреть возможность проведения биопсии костного мозга. Рекомендуется также провести цитогенетический анализ костного мозга.

Теоретически, ромиплостии может стимулировать пролиферацию существующих раковых клеток, на которых экспрессирован тромбопоэтиновый рецептор, прогрессирование существующих миелоидных опухолей или миелодиспластического синдрома. Однако клинических данных, подтверждающих такую возможность, не имеется. Не установлено соотношение польза/риск терапии ромиплостимом пациентов с миелодиспластическим синдромом или другими заболеваниями, не связанными с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой.

При утрате или недостаточной эффективности ромиплостима для поддержания адекватного количества тромбоцитов следует иметь в виду, что причиной этого могут быть появление нейтрализующих антител к ромиплостиму и увеличение содержания ретикулина в костном мозге.

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени или почек.

ROPINIROLE (РОПИНИРОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противопаркинсоническое средство, агонист дофаминовых рецепторов неэрголиновой структуры. По структуре сходен с допамином и особенно активно связывается с D2- и D3-подтипами рецепторов, действуя, в т.ч. и на пресинаптические ауторецепторы. На ранней стадии болезни Паркинсона ропинирол по эффективности не уступает леводопе и более эффективен, чем бромокриптин. В течение 3-летнего исследования ропинирол обеспечил адекватную коррекцию противопаркинсонических симптомов у 60% больных. На поздней стадии болезни Паркинсона ропинирол в комбинации с леводопой уменьшал продолжительность периода выключения на 12% и позволял снизить дозу леводопы на 31%.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1-2 ч. Биодоступность – около 85%. Связывание с белками плазмы составляет около 40%. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. V_d – 7.5 л/кг.

ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Паркинсона.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. В течение 1 недели – 25 мкг 3 раза/сут, в течение 2 недели – по 500 мкг 3 раза/сут, в течение 3 недели – по 750 мкг 3 раза/сут, в течение 4 недели – по 1 мг 3 раза/сут. Далее дозу можно повышать на 0.5-1 мг 3 раза/сут (1.5-3 мг/сут). Лечебный эффект обычно достигается при дозах 3-9 мг/сут. Если симптомы заболевания не исчезают, дозу можно увеличивать до 24 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головокружение, сонливость, нервозность, нарушения поведения, гиперсексуальность, психотические реакции, внезапное засыпание, галлюцинации, дискинезия.

Со стороны пищеварительной системы: диспептические реакции (в т.ч. тошнота, изжога), сухость во рту, запор, рвота.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия, артериальная гипертензия.

Со стороны дыхательной системы: бронхит, назофарингит.

Прочие: повышенное потоотделение, реакции повышенной чувствительности, боли в грудной клетке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность тяжелой степени, тяжелая печеночная недостаточность, беременность, период лактации (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к ропиниролу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью и только в случаях, когда ожидаемая польза терапии превышает потенциальный риск следует применять ропинирол у пациентов с психическими расстройствами (в т.ч. в анамнезе), при акатизии, вызванной нейролептиками, в высоких дозах, при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях.

Прекращать терапию следует постепенно, понижая дозу. При возобновлении лечения следует проводить титрование дозы.

В период лечения следует контролировать ЧСС.

Не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью следует применять у пациентов, которые занимаются вождением автотранспорта и другими потенциально опасными видами деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с эстрогенами, ципрофлоксацином, эноксацином и другими фторхинолонами повышается концентрация ропинирола в плазме крови.

Проявления лекарственного взаимодействия возможны при одновременном применении с нейролептиками, другими антагонистами допамина центрального действия (в т.ч. с сультопридом, метоклопрамидом).

При одновременном применении с препаратами, являющимися ингибиторами или индукторами изофермента CYP1A2 возможно изменение клиренса ропинирола (при назначении или отмене терапии данными препаратами требуется коррекция дозы ропинирола).

При одновременном применении с леводопой возможно повышение ее C_{max} в равновесном состоянии на 20%. Ропинирол способен потенцировать допаминергические побочные эффекты леводопы и может вызывать и/или усиливать имеющуюся дискинезию у пациентов с болезнью Паркинсона, получающих леводопу (рекомендуется уменьшение дозы леводопы).

При одновременном применении с эстрогенами в более высоких дозах (при проведении ЗГТ) клиренс ропинирола уменьшается приблизительно на 35% (при назначении или отмене терапии эстрогенами может потребоваться коррекция дозы ропинирола).

ROPIVACAINE (РОПИВАКАИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местный анестетик амидного типа. Вызывает анестезию и оказывает анальгезирующее действие. В высоких дозах вызывает хирургическую анестезию, в более низких дозах – блокаду чувствительности с ограниченной непрогрессирующей двигательной блокадой.

Механизм действия связан с обратимым уменьшением проницаемости мембраны нервного волокна для ионов натрия. Вследствие этого происходит уменьшение скорости деполяризации и увеличение порога возбудимости, что приводит к местной блокаде нервных импульсов.

При значительно повышенной дозе оказывает угнетающее действие на ЦНС и миокард (снижает возбудимость и автоматизм, ухудшает проводимость).

Ропивакаин характеризуется длительным действием. Продолжительность анестезии зависит от дозы и пути введения, но не зависит от присутствия вазоконстриктора.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После эпидурального введения ропивакаин полностью абсорбируется из эпидурального пространства. Абсорбция носит двухфазный характер. Концентрация ропивакаина в плазме крови зависит от дозы, пути введения и васкуляризации области инъекции.

Фармакокинетика ропивакаина линейная, C_{max} в плазме крови пропорциональна дозе.

V_d ропивакаина составляет 47 л. Связывание в плазме крови происходит в основном с α_1-кислыми гликопротеинами, несвязанная фракция составляет около 6%.

Длительное эпидуральное введение ропивакаина приводит к повышению общего содержания ропивакаина в плазме крови, что обусловлено послеоперационным увеличением уровня α_1-кислых гликопротеинов в крови. При этом концентрация несвязанного, фармакологически активного ропивакаина меняется в гораздо меньшей степени, чем его общая концентрация в плазме крови.

Активно метаболизируется в организме, главным образом путем гидроксилирования. Основной метаболит – 3-гидрокси-ропивакаин.

$T_{1/2}$ в начальной и терминальной фазах составляет, соответственно, 14 мин и 4 ч. Общий плазменный клиренс – 440 мл/мин. После в/в введения около 86% дозы выводится с мочой, главным образом в виде метаболитов, и только около 1% дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Около 37% 3-гидрокси-ропивакаина выводится с мочой в основном в виде конъюгатов.

ПОКАЗАНИЯ

Анестезия при хирургических вмешательствах: эпидуральная блокада при хирургических вмешательствах, включая кесарево сечение; блокада крупных нервов и нервных сплетений; блокада отдельных нервов и местная инфильтрационная анестезия.

Купирование острого болевого синдрома: длительная эпидуральная инфузия или периодическое болюсное введение, например, для устранения послеоперационной боли или обезболивания родов; блокада отдельных нервов и местная инфильтрационная анестезия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, клинической ситуации, состояния пациента.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожные проявления, анафилактический шок.

Большинство побочных эффектов, возникающих при анестезии, связаны не с воздействием используемого анестетика, а с техникой проведения регионарной анестезии. Наиболее часто (более 1%) отмечались следующие неблагоприятные эффекты, которые были расценены как имеющие клиническое значение вне зависимости от того, была ли установлена причинно-следственная связь с применением анестетика.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, брадикардия, тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии.

Невропатия и нарушения функции спинного мозга (синдром передней спинальной артерии, арахноидит) обычно связаны с техникой проведения регионарной анестезии, а не с действием ропивакаина.

Прочие: повышение температуры тела, озноб, задержка мочеиспускания.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский возраст до 12 лет, повышенная чувствительность к местным анестетикам амидного типа.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности возможно в случаях, когда потенциальная польза терапии матери превышает существующий риск для плода. Имеются данные об отсутствии отрицательных эффектов при применении ропивакаина в акушерстве для анестезии или анальгезии. Ропивакаин хорошо проникает через плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы крови у плода ниже, чем у матери.

При необходимости применения в период лактации следует учитывать, что ропивакаин в небольшом количестве выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Процедуру регионарной анестезии должен проводить опытный специалист при наличии оборудования и лекарственных препаратов для проведения реанимационных мероприятий. До начала выполнения больших блокад должны быть установлены в/в катетеры.

С осторожностью следует вводить ропивакаин пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (в т.ч. с частичной или полной блокадой сердца, прогрессирующим циррозом печени, значительным нарушением функции почек). Для снижения риска развития тяжелых побочных эффектов необходимо предварительное лечение сопутствующих заболеваний перед проведением больших блокад, а также коррекция используемой дозы анестетика. У больных с тяжелыми заболеваниями печени из-за нарушения элиминации может возникнуть необходимость уменьшения дозы ропивакаина при повторных введениях. Обычно у больных с нарушениями функции почек при однократном введении или при кратковременной инфузии не требуется коррекции доз. Однако при хронической почечной недостаточности часто наблюдаются ацидоз и гипопротеинемия, что повышает риск системного токсического действия ропивакаина. В таких случаях дозы ропивакаина следует уменьшить.

При случайном внутрисосудистом введении ропивакаина возможно развитие симптомов интоксикации, проявляющихся немедленно или в отсроченный период.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Применение ропивакаина может приводить к временному нарушению двигательных функций, координации движений и скорости психомоторных реакций.

Период времени, через который можно заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания, устанавливают индивидуально.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении ропивакаина с другими местными анестетиками или препаратами, структурно схожими с местными анестетиками амидного типа, возможна суммация эффектов.

ROSIGLITAZONE (РОСИГЛИТАЗОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Пероральное гипогликемическое средство из группы тиазолидиндионов. Является селективным агонистом ядерных рецепторов PPARγ (peroxisomal proliferator activated gamma). Росиглитазон снижает содержание глюкозы в крови, повышая чувствительность к инсулину жировой ткани, скелетных мышц и ткани печени, улучшает течение метаболических процессов, снижает уровень глюкозы, инсулина и свободных жирных кислот в крови.

Способствует сохранению функции β-клеток, о чем свидетельствует увеличение массы островков Лангерганса в поджелудочной железе и содержания инсулина, предупреждает развитие выраженной гипергликемии. Установлено также, что росиглитазон значительно замедляет развитие почечной дисфункции и систолической артериальной гипертензии. Не стимулирует секрецию инсулина поджелудочной железой и не вызывает гипогликемию.

В соответствии с механизмом действия росиглитазона улучшение гликемического контроля сопровождается клинически значимым снижением уровня инсулина в сыворотке крови. Уменьшается также продукция предшественников инсулина, которые считаются факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

На фоне применения росиглитазона наблюдается снижение содержания свободных жирных кислот в крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь в дозах 4 мг или 8 мг абсолютная биодоступность росиглитазона составляет около 99%. C_{max} росиглитазона в плазме крови достигается в течение 1 ч. В пределах диапазона терапевтических доз плазменные концентрации приблизительно пропорциональны дозе. Прием с пищей не вызывает изменений значений AUC, хотя наблюдается небольшое снижение C_{max} (приблизительно на 20-28%) и увеличение времени ее достижения до 1.75 ч, по сравнению с приемом натощак. Эти небольшие изменения не являются клинически значимыми. Абсорбция росиглитазона не нарушается при повышении pH желудочного секрета.

Связывание с белками крови высокое (около 99.8%) и не зависит от концентрации росиглитазона в плазме крови или возраста пациента.

V_d розиглитазона у здоровых добровольцев составляет приблизительно 14 л. При кратности приема 1-2 раза/сут росиглитазон не кумулирует.

Кумуляция метаболитов в сыворотке крови ожидается при повторных приемах препарата, в большей степени накапливается основной метаболит (пара-гидроксисульфат), для которого можно ожидать 5-кратное увеличение концентрации.

Росиглитазон подвергается интенсивному метаболизму преимущественно путем N-деметилирования и гидроксилирования с последующей конъюгацией с сульфатом и глюкуроновой кислотой. Метаболиты росиглитазона не обладают клинически значимой активностью.

Росиглитазон метаболизируется главным образом при участии изофермента CYP2C8 и, в небольшой степени, при участии CYP2C9.

В исследовании in vivo с варфарином было показано, что росиглитазон не взаимодействует с субстратами CYP2C9.

Конечный $T_{1/2}$ составляет около 3-4 ч. Общий плазменный клиренс – около 3 л/ч.

Выводится в виде метаболитов, главным образом почками – приблизительно 2/3 принятой дозы, с калом – около 25%.

$T_{1/2}$ меченого росиглитазона составляет около 130 ч, что свидетельствует об очень медленном выведении метаболитов.

У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени C_{max} препарата в плазме крови и AUC повышались в 2-3 раза, что соответственно было обусловлено снижением степени связывания с белками плазмы крови и уменьшением клиренса росиглитазона.

Клинически значимые различия фармакокинетики препарата у пациентов с заболеваниями почек или при почечной недостаточности в терминальной стадии, находящихся на гемодиализе, отсутствуют.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии при недостаточной эффективности диетотерапии и физических нагрузок; в комбинации с производными сульфонилмочевины, метформином или инсулином с целью улучшения контроля гликемии; в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином (тройная комбинированная терапия) с целью улучшения контроля гликемии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу препарата и схему лечения устанавливают индивидуально. Суточную дозу принимают в 1-2 приема, независимо от приема пищи.

Для взрослых рекомендуемая начальная доза составляет 4 мг/сут. При необходимости, в соответствии со схемой лечения, дозу можно увеличить до 8 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны обмена веществ: возможны незначительная гиперхолестеринемия, отеки.

Со стороны системы кроветворения: редко – анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны периферические отеки, сердечная недостаточность (особенно у пациентов более старшего возраста с длительным течением сахарного диабета и получавших росиглитазон в дозе 8 мг/сут); редко – застойная сердечная недостаточность и отек легких.

Со стороны пищеварительной системы: редко – повышение активности печеночных ферментов (причинная связь не доказана).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 1 типа (в отсутствии инсулина росиглитазон неэффективен); умеренные или тяжелые нарушения функции печени; беременность; период лактации; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к росиглитазону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять росиглитазон при тяжелой сердечной недостаточности, тяжелой почечной недостаточности.

Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости, что может привести к развитию хронической сердечной недостаточности, поэтому в случае риска развития сердечной недостаточности пациентам требуется соответствующее наблюдение.

Росиглитазон можно применять у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III и IV функциональные классы по классификации NYHA) в случаях, когда потенциальная польза терапии превосходит возможный риск.

В связи с немногочисленными данными по применению у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени и выявленными изменениями фармакокинетического профиля, росиглитазон противопоказан у данной категории пациентов (класс B и C – более 6 баллов по шкале Чайлд-Пью).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении росиглитазона с производными сульфонилмочевины вследствие различных дополняющих друг друга механизмов действия наблюдается синергизм гипогликемического действия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

ROXITHROMYCIN (РОКСИТРОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Полусинтетический антибиотик группы макролидов. Механизм действия обусловлен нарушением внутриклеточного синтеза белка микроорганизмов. При низких концентрациях оказывает бактериостатическое действие, при высоких – бактерицидное.

Активен в отношении грамположительных бактерий: Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, метициллин-чувствительных штаммов Staphylococcus aureus; в отношении грамотрицательных бактерий: Moraxella catarrhalis.

Рокситромицин активен также в отношении Mycoplasma pneumoniae, Ureaplasma urealyticum, Chlamidia spp.

Активность рокситромицина в отношении Haemophilus influenzae выражена в меньшей степени, чем у эритромицина.

Малоактивен в отношении Mycoplasma hominis.

К рокситромицину устойчивы Pseudomonas spp., Enterobacter spp., Acinetobacter spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Определяется в сыворотке крови уже через 15 мин. Более стабилен в кислой среде желудка, чем другие макролиды. Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию. C_{max} в плазме крови достигается через 1.5-2 ч. C_{ss} в плазме крови при приеме 150 мг 2 раза/сут достигается через 2-4 сут и составляет 9.3 мг/л, при приеме 300 мг 1 раз/сут – 10.9 мг/л.

Рокситромицин хорошо проникает в ткани, особенно в легкие, миндалины и простату, а также внутрь нейтрофилов и моноцитов, стимулируя их фагоцитарную активность. Связывание с белками плазмы составляет 96%, уменьшается при увеличении концентрации рокситромицина свыше 4 мг/л. С грудным молоком выводится менее 0.05% принятой дозы.

Частично метаболизируется в печени, более половины активного вещества выводится с калом в неизмененном виде, около 12% выводится почками и около 15% легкими. $T_{1/2}$ у взрослых с нормальной функцией почек составляет 10.5 ч при кратности приема 1-2 раза/сут.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к рокситромицину микроорганизмами, в т.ч. инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, негонококковые уретриты.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – по 150 мг 2 раза/сут (каждые 12 ч) или 300 мг 1 раз/сут за 15 мин до еды или натощак.

Для пациентов с печеночной недостаточностью доза составляет 150 мг каждые 24 ч.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью рекомендуемая доза составляет 150 мг каждые 24 ч.

Для детей суточная доза составляет 5-8 мг/кг, в зависимости от вида возбудителя и тяжести инфекционного процесса, разделенная на 2 приема.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея, анорексия, метеоризм, транзиторное повышение уровня печеночных трансаминаз и ЩФ в крови (чаще у пациентов старше 65 лет); редко – нарушения функции печени, холестатический гепатит, панкреатит.

Аллергические реакции: крапивница, сыпь, зуд, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактоидные реакции, отек языка, общие отеки, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии.

Эффекты, обусловленные химиотерапевтическим действием: редко – кандидоз.

Прочие: редко – общее недомогание, тиннит, нарушения вкуса и/или обоняния.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения функции печени, одновременное применение алкалоидов спорыньи с сосудосуживающим эффектом, повышенная чувствительность к рокситромицину и другим макролидам (включая эритромицин).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований по безопасности применения рокситромицина при беременности и в период лактации не проведено.

Рокситромицин в небольших количествах выделяется с грудным молоком.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не выявлено мутагенного и эмбриотоксического действия, отрицательного влияния на фертильность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушением функции печени и почек.

При развитии суперинфекции или псевдомембранозного колита рокситромицин следует немедленно отменить и назначить соответствующую терапию.

С осторожностью применять одновременно с терфенадином и астемизолом.

В *экспериментальных исследованиях* не выявлено канцерогенного действия.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами возможно усиление антикоагулянтного действия.

При одновременном применении с препаратами спорыньи, эрготаминоподобными сосудосуживающими средствами возможно развитие эрготизма вплоть до некроза тканей конечностей.

При одновременном применении с дигоксином увеличивается абсорбция дигоксина.

При одновременном применении возможно небольшое повышение концентраций мидазолама и триазолама в плазме крови.

При одновременном применении с теофиллином возможно повышение концентрации теофиллина в плазме крови.

Нельзя исключить возможность повышения концентраций в плазме крови цизаприда, астемизола, терфенадина при их одновременном применении с рокситромицином.

При одновременном применении с циклоспорином возможно некоторое повышение концентрации в крови и токсического действия циклоспорина.

При одновременном применении с этамбутолом отмечается синергизм в отношении Mycobacterium avium.

RUXOLITINIB (РУКСОЛИТИНИБ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор протеинтирозинкиназы. Руксолитиниб является селективным ингибитором JAK-киназ (Janus Associated Kinases – JAKs) – JAK 1 и JAK 2. Данные киназы способствуют передаче сигналов от многочисленных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в гемопоэзе и функции иммунной системы.

Активированные JAK-киназы, воздействуя на цитокиновые рецепторы, активируют STAT-белки (STATs) (переносчики сигнала и активаторы транскрипции), которые в результате активации транспортируются внутрь ядра и модулируют экспрессию генов. Дисрегуляция пути JAK-STAT ассоциирована с некоторыми видами злокачественных новообразований и повышением пролиферации и выживаемости злокачественных клеток. Миелофиброз – миелопролиферативное заболевание, связанное с дисрегуляцией сигнального пути JAK1 и JAK2. Как полагают, основой дисрегуляции является высокий циркулирующий уровень цитокинов, которые активируют путь JAK-STAT, приводя к патологическим функциональным мутациям, таким, как JAK2 V 617F, и к подавлению отрицательных регуляторных механизмов. У пациентов с миелофиброзом обнаруживается дисрегуляция JAK сигнального пути, независимо от наличия мутации JAK2V617F.

Руксолитиниб ингибирует цитокин-индуцированное фосфорилирование STAT 3 в цельной крови, как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с миелофиброзом. Руксолитиниб приводит к максимальному ингибированию фосфорилирования STAT 3 через 2 ч после введения, которое возвращалось к исходному показателю через 8 ч у здоровых добровольцев и у пациентов с миелофиброзом, что указывает на отсутствие кумуляции как исходного вещества, так и его метаболитов.

Исходное повышение воспалительных маркеров, таких как ФНОα, ИЛ-6 и С-реактивный белок, наблюдающееся у пациентов с миелофиброзом, снижается после лечения руксолитинибом. У пациентов с миелофиброзом не отмечалось формирования резистентное к фармакодинамическим эффектам руксолитиниба.

В клиническом исследовании не отмечалось удлинения QT/QTc интервала при применении руксолитиниба однократно в супратерапевтических дозах (200 мг), что указывает на отсутствие влияния на реполяризацию сердца.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Руксолитиниб относится к I классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System), с высокой проницаемостью, высокой растворимостью и быстрым распадом. В клинических исследованиях руксолитиниб быстро всасывался после перорального применения со временем достижения C_{max} приблизительно 1 ч. Абсорбция руксолитиниба составляет 95% или более. Средняя C_{max} и общая экспозиция (AUC) повышаются пропорционально в диапазоне доз от 5 до 200 мг. При применении руксолитиниба одновременно с пищей с высоким содержанием жира наблюдались клинически незначимые изменения фармакокинетики руксолитиниба: средняя C_{max} незначительно снижалась (24%), в то время как AUC практически не изменялась (повышалась на 4%).

Кажущийся C_{ss}^{max} составлял 53-65 л у пациентов с миелофиброзом. В клинически значимых концентрациях руксолитиниба связь с белками in vitro(в основном, с альбумином) составила приблизительно 97%. В исследовании на животных было показано, что руксолитиниб не проникает через ГЭБ.

Руксолитиниб является субстратом изофермента CYP3A4. После приема внутрь в крови циркулирует 60% руксолитиниба в неизмененном виде. В крови человека определены 2 основных активных метаболита руксолитиниба, представляющие 25% и 11% AUC. Фармакологическая активность руксолитиниба на 18% складывается из активности его метаболитов. В клинически значимых концентрациях руксолитиниб не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 и не является мощным индуктором CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

После введения однократной дозы меченого радиоактивной меткой руксолитиниба пациентам большая часть (74%) радиоактивности определялась в моче (выводилось почками), и 22% выводилось через кишечник. Неизмененное вещество составило менее чем 1% общего выведенного препарата. Средний $T_{1/2}$ руксолитиниба составляет приблизительно 3 ч.

Фармакокинетика руксолитиниба изменяется пропорционально вводимым (однократно, многократно) дозам препарата.

AUC метаболитов руксолитиниба повышается с увеличением тяжести почечной недостаточности достигает существенных значений у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в гемодиализе. Руксолитиниб не выводится посредством диализа. Для пациентов с тяжелой и терминальной стадиями почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) рекомендуется коррекция дозы руксолитиниба.

Средняя AUC руксолитиниба увеличивалась у пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью на 87%, 28% и 65% соответственно, по сравнению с нормальной функцией печени, при этом отсутствует явная взаимосвязь со степенью печеночной недостаточности, основанной на шкале Чайлд-Пью. Конечный $T_{1/2}$ увеличен у пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами (4.1-5.0 ч против 2.8 ч). У пациентов с печеночной недостаточностью рекомендуется снижение дозы руксолитиниба.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение пациентов с миелофиброзом, включая первичный миелофиброз и вторичный миелофиброз, развившийся вследствие истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

Рекомендуемая начальная доза – 15 мг 2 раза/сут для пациентов с количеством тромбоцитов 100-200×10^9/л; и 20 мг 2 раза/сут для пациентов с количеством тромбоцитов >200×10^9/л. Максимальная рекомендуемая начальная доза у пациентов с количеством тромбоцитов 50-100×10^9/л составляет 5 мг 2 раза/сут с последующим титрованием дозы.

Дозу руксолитиниба подбирают индивидуально с учетом безопасности и эффективности проводимого лечения.

Максимальная доза – 25 мг 2 раза/сут.

Абсолютное число форменных элементов крови необходимо контролировать каждые 2-4 недели во время подбора дозы руксолитиниба и далее по клиническим показаниям.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), пациентам, находящимся на гемодиализе, пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, пациентам, одновременно получающим сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол, грейпфрутовый сок) требуется коррекция режима дозирования.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто - инфекции мочевыводящих путей, часто - инфекция, вызванная Herpes zoster.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - анемия (в т.ч. 3 степени тяжести (>80 – 65 г/л), тромбоцитопения (1, 2 степени тяжести), нейтропения (1, 2 степени тяжести); часто - анемия 4 степени тяжести (< 65 г/л), тромбоцитопения 4 (< 25×10^9/л) и 3 (50-25×10^9/л) степени тяжести), нейтропения 4 (< 0.5×10^9/л) и 3 (<1-0,5×10^9/л) степени тяжести.

Со стороны обмена веществ: очень часто – гиперхолестеринемия (3,4 степени), часто – повышение массы тела.

Со стороны нервной системы: очень часто - головокружение, головная боль.

Со стороны пищеварительной системы: часто – метеоризм.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение активности АЛТ (1 степени), повышение активности АСТ (1, 2 степени), часто – повышение активности АЛТ (в 5-20 раз выше нормы).

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто – подкожные кровоизлияния.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации (грудного вскармливания), детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к руксолитинибу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины детородного возраста в период лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности во время терапии необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск индивидуально для каждого пациента, с учетом известных данных об эмбриотоксичности руксолитиниба.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять руксолитиниб у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, у пациентов на гемодиализе, у пациентов с печеночной недостаточностью, у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями в фазе обострения, также у пациентов с тромбоцитопенией, анемией и нейтропенией, одновременно с сильными мощными ингибиторами изофермента CYP3A4.

До начала лечения руксолитинибом следует провести общий анализ крови.

У пациентов со сниженным количеством тромбоцитов (<200×10^9/л) в начале терапии, приблизительно в 2 раза вырастает вероятность развития тромбоцитопении во время лечения руксолитинибом. Тромбоцитопения, в целом, обратима и обычно корректируется снижением дозы или временным прекращением приема руксолитиниба. Тем не менее, в некоторых случаях, могут потребоваться трансфузии концентратов тромбоцитов.

При развитии анемии у пациентов может потребоваться также переливание эритроцитарной массы. Кроме того, необходимо оценить необходимость коррекции дозы руксолитиниба.

Нейтропения (абсолютно число нейтрофилов <0.5×10^9/л) в случае ее развития, в целом, обратима и корректируется временной отменой приема руксолитиниба.

Перед началом терапии руксолитинибом следует оценить наличие и риск развития тяжелых бактериальных, микобактериальных, грибковых и вирусных инфекций. Терапию не следует начинать до разрешения тяжелого активного инфекционного процесса. Врач должен вести тщательное наблюдение за пациентами, получающими терапию руксолитинибом на предмет развития симптомов инфекции, и в случае необходимости, незамедлительно начинать соответствующее лечение.

После прекращения терапии руксолитинибом симптомы миелофиброза (такие как, усталость, боль в костях, лихорадка, зуд, ночная потливость, симптоматическая спленомегалия и снижение массы тела) могут возвращаться. В клинических исследованиях общая шкала симптомов миелофиброза постепенно возвращалась к исходным показателям в течение 7 дней после прекращения применения.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования влияния руксолитиниба на способность к вождению и работе с механизмами не проводились. Учитывая возможность развития некоторых побочных эффектов руксолитиниба (головокружение) пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

У здоровых добровольцев прием кетоконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в дозе 200 мг 2 раза/сут в течение 4 дней, приводил к повышению AUC руксолитиниба на 91% и удлинению $T_{1/2}$ с 3.7 ч до 6 ч. В случае применения руксолитиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, общая суточная доза руксолитиниба должна быть снижена приблизительно на 50%.

Прием эритромицина, умеренного ингибитора изофермента, в дозе 500 мг 2 раза/сут у здоровых добровольцев в течение нескольких дней, приводил к повышению на 27% AUC руксолитиниба. Коррекция дозы не требуется при одновременном применении руксолитиниба с легкими или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином).

У здоровых добровольцев, получавших рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4, в дозе 600 мг 1 раз/сут в течение 10 дней, AUC руксолитиниба после приема однократной дозы, снижалась на 71%, $T_{1/2}$ уменьшался с 3.3 ч до 1.7 ч. Относительное количество активных метаболитов повышалось по отношению к исходному веществу.

SALBUTAMOL (САЛЬБУТАМОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Бета-адреномиметик с преимущественным влиянием на β_2-адренорецепторы (локализующиеся, в частности, в бронхах, миометрии, кровеносных сосудах). Предупреждает и купирует бронхоспазм; снижает сопротивление в дыхательных путях, увеличивает жизненную емкость легких. Предотвращает выделение гистамина, медленно реагирующей субстанции из тучных клеток и факторов хемотаксиса нейтрофилов. По сравнению с другими препаратами этой группы оказывает менее выраженное положительное хроно- и инотропное влияние на миокард. Вызывает расширение коронарных артерий, практически не снижает АД. Оказывает токолитическое действие, понижая тонус и сократительную активность миометрия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При применении аэрозоля наблюдается быстрое всасывание сальбутамола в кровь; однако его концентрации в плазме крови при применении в рекомендуемых дозах очень низкие или не достигают предела обнаружения.

После приема внутрь сальбутамол хорошо всасывается из ЖКТ. Связывание с белками плазмы составляет 10%. Метаболизируется при "первом прохождении" через печень и, возможно, в стенке кишечника; основной метаболит – неактивный сульфатный конъюгат. Сальбутамол не метаболизируется в легких, таким образом его конечный метаболизм и выведение после ингаляции зависит от способа применения, который определяет соотношение между вдыхаемым и ненамеренно проглоченным сальбутамолом.

$T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 2-7 ч. Сальбутамол быстро выводится с мочой в виде метаболитов и неизмененного вещества; в небольших количествах выводится с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Предупреждение и купирование бронхоспазма при всех формах бронхиальной астмы. Обратимая обструкция дыхательных путей при хроническом бронхите и эмфиземе легких, бронхообструктивный синдром у детей.

Угрожающие преждевременные роды с сократительной деятельностью матки; роды до 37-38 недель беременности; истмико-цервикальная недостаточность, уменьшение ЧСС плода в зависимости от сокращений матки в периоды раскрытия шейки матки и изгнания. В профилактических целях при операциях на беременной матке (наложение циркулярного шва при недостаточности внутреннего зева матки).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь в качестве бронхорасширяющего средства взрослым и детям старше 12 лет – по 2-4 мг 3-4 раза/сут, при необходимости доза может быть повышена до 8 мг 4 раза/сут. Детям в возрасте 6-12 лет – по 2 мг 3-4 раза/сут; детям 2-6 лет – 1-2 мг 3 раза/сут.

При ингаляционном введении доза зависит от применяемой лекарственной формы, частота применения зависит от показаний и клинической ситуации.

В качестве токолитического средства вводят в/в капельно в дозе 1-2 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: преходящее расширение периферических сосудов, умеренная тахикардия.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, тошнота, рвота.

Со стороны обмена веществ: гипокалиемия.

Аллергические реакции: в единичных случаях – ангионевротический отек, аллергические реакции в виде кожной сыпи, крапивница, артериальная гипотензия, коллапс.

Прочие: тремор кистей рук, внутренняя дрожь, напряженность; редко – парадоксальный бронхоспазм, мышечные судороги.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Угроза выкидыша в I и II триместрах беременности, преждевременная отслойка плаценты, кровотечение или токсикоз в III триместре беременности; детский возраст до 2 лет; повышенная чувствительность к сальбутамолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Сальбутамол противопоказан при угрозе выкидыша в I и II триместрах беременности, преждевременной отслойке плаценты, кровотечении или токсикозе в III триместре беременности.

В случае необходимости применения сальбутамола при беременности следует соотнести ожидаемую пользу лечения для матери и потенциальный риск для плода. В настоящее время недостаточно данных о безопасности применения сальбутамола на ранних сроках беременности. Сальбутамол выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует также оценить ожидаемую пользу лечения для матери и возможный риск для ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при тахиаритмиях и других нарушениях сердечного ритма, артериальной гипертензии, миокардите, пороках сердца, аортальном стенозе, сахарном диабете, тиреотоксикозе, глаукоме, острой сердечной недостаточности (при условии тщательного контроля врача).

Увеличение дозы или частоты приема сальбутамола следует проводить под контролем врача. Сокращение интервала возможно только в исключительных случаях и должно быть строго обоснованным.

При применении сальбутамола имеется риск развития гипокалиемии, поэтому в период лечения у пациентов с бронхиальной астмой тяжелого течения следует контролировать уровень калия в крови. Риск гипокалиемии возрастает при гипоксии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении сальбутамола с некардиоселективными бета-адреноблокаторами возможно взаимное подавление терапевтических эффектов; с теофиллином – повышается риск развития тахикардии и аритмии, в частности наджелудочковой экстрасистолии.

При одновременном применении сальбутамола и производных ксантина, ГКС или диуретиков возрастает риск развития гипокалиемии.

SAXAGLIPTIN (САКСАГЛИПТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гипогликемическое средство, селективный обратимый конкурентный ингибитор дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа прием саксаглиптина приводит к подавлению активности фермента ДПП-4 в течение 24 ч. После приема глюкозы внутрь ингибирование ДПП-4 приводит к 2-3 кратному увеличению концентрации глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), уменьшению концентрации глюкагона и усилению глюкозозависимой ответной реакции бета-клеток, что приводит к повышению концентрации инсулина и С-пептида.

Высвобождение инсулина бета-клетками поджелудочной железы и снижение высвобождения глюкагона из панкреатических альфа-клеток приводит к снижению гликемии натощак и постпрандиальной гликемии.

Эффективность и безопасность применения саксаглиптина при приеме в дозах 2.5 мг, 5 мг и 10 мг 1 раз/сут изучены в шести двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 4148 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Прием препарата сопровождался статистически значимым улучшением показателей гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ) плазмы крови по сравнению с контролем.

Пациентам, у которых целевой уровень гликемии не удалось достигнуть при приеме саксаглиптина в виде монотерапии, дополнительно назначался метформин, глибенкламид или тиазолидиндионы. При приеме саксаглиптина в дозе 5 мг снижение HbA_{1c} было отмечено через 4 недели и ГПН – через 2 недели. В группе пациентов, получавших саксаглиптин в комбинации с метформином, глибенкламидом или тиазолидиндионами, снижение HbA_{1c} также отмечалось через 4 недели и ГПН – через 2 недели.

Влияние саксаглиптина на липидный профиль сходно с таковым плацебо. На фоне терапии саксаглиптином не отмечено увеличения массы тела.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и у здоровых добровольцев отмечены сходные параметры фармакокинетики саксаглиптина и его основного метаболита.

Саксаглиптин быстро абсорбируется после приема внутрь натощак с достижением C_{max} саксаглиптина и основного метаболита в плазме в течение 2 ч и 4 ч соответственно. При увеличении дозы саксаглиптина было отмечено пропорциональное увеличение C_{max} и AUC саксаглиптина и его основного метаболита. После однократного приема саксаглиптина внутрь в дозе 5 мг здоровыми добровольцами средние значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита составили 78 нг × ч/мл и 214 нг × ч/мл, а значения C_{max} в плазме – 24 нг/мл и 47 нг/мл соответственно.

Средняя продолжительность конечного $T_{1/2}$ саксаглиптина и его основного метаболита составила 2.5 ч и 3.1 ч соответственно, а средняя величина ингибирования $T_{1/2}$ ДПП-4 плазмы – 26.9 ч. Ингибирование активности ДПП-4 в плазме в течение, по крайней мере, 24 ч после приема саксаглиптина обусловлено его высоким сродством к ДПП-4 и длительным связыванием с ним. Заметной кумуляции саксаглиптина и его основного метаболита при длительном приеме препарата 1 раз/сут не наблюдалось. Не было выявлено зависимости клиренса саксаглиптина и его основного метаболита от дозы препарата и длительности терапии при приеме саксаглиптина 1 раз/сут в дозах от 2.5 мг до 400 мг на протяжении 14 дней.

После приема внутрь всасывается не менее 75% принятой дозы саксаглиптина. Прием пищи не оказывал существенного влияния на фармакокинетику саксаглиптина у здоровых добровольцев. Прием пищи с высоким содержанием жиров не оказывал влияния на C_{max} саксаглиптина, тогда как AUC увеличивалась на 27% по сравнению с приемом натощак. Время достижения C_{max} для саксаглиптина увеличивалось приблизительно на 0.5 ч при приеме препарата вместе с пищей по сравнению с приемом натощак. Однако эти изменения не являются клинически значимыми.

Связывание саксаглиптина и его основного метаболита с белками сыворотки крови незначительно, поэтому можно предположить, что распределение саксаглиптина при изменениях белкового состава сыворотки крови, отмечающихся при печеночной или почечной недостаточности, не будет подвержено значительным изменениям.

Саксаглиптин метаболизируется главным образом при участии изоферментов цитохрома P4503A4/5 (CYP3A4/5) с образованием активного основного метаболита, ингибирующее действие которого в отношении ДПП-4 выражено в 2 раза слабее, чем у саксаглиптина.

Саксаглиптин выводится с мочой и с желчью. После однократного приема 50 мг меченного ^{14}C-саксаглиптина 24% дозы выводились почками в виде неизмененного саксаглиптина и 36% – в виде основного метаболита саксаглиптина. Общая радиоактивность, обнаруженная в моче, соответствовала 75% принятой дозы препарата. Средний почечный клиренс саксаглиптина составил около 230 мл/мин, среднее значение клубочковой фильтрации – примерно 120 мл/мин. Для основного метаболита почечный клиренс был сопоставим со средними значениями клубочковой фильтрации.

Около 22% общей радиоактивности было обнаружено в кале.

У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности величина AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 1.2 и 1.7 раза выше, чем аналогичные показатели у лиц с нормальной функцией почек. Данное увеличение значений AUC не является клинически значимым, поэтому коррекции дозы не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени, а также у пациентов на гемодиализе величины AUC саксаглиптина и его основного метаболита были соответственно в 2.1 и 4.5 раз выше, чем аналогичные показатели у лиц с нормальной функцией почек.

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени не было выявлено клинически значимых изменений параметров фармакокинетики саксаглиптина, поэтому коррекции дозы для таких пациентов не требуется.

У пациентов в возрасте 65-80 лет не было выявлено клинически значимых различий параметров фармакокинетики саксаглиптина по сравнению с пациентами более молодого возраста.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии; в качестве стартовой комбинированной терапии с метформином; для добавления к монотерапии метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь в дозе 5 мг 1 раз/сут.

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК >50 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (КК ≤50 мл/мин), а также для пациентов, находящихся на гемодиализе, рекомендуемая доза составляет 2.5 мг 1 раз/сут. Следует принимать по окончании сеанса гемодиализа. Применение саксаглиптина у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, не изучено.

При одновременном применении с мощными ингибиторами CYP3A4/5, такими как кетоконазол, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и телитромицин, рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 2.5 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: глипогликемия (частота сопоставима с плацебо).

Со стороны дыхательной системы: назофарингит, синусит.

Со стороны пищеварительной системы: часто – гастроэнтерит, рвота.

Со стороны нервной системы: головная боль.

Прочие: инфекции мочевыводящих путей, реакции повышенной чувствительности (частота сопоставима с плацебо), периферические отеки, небольшое снижение числа лимфоцитов (клиническое значение не известно).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 1 типа (применение не изучено); применение совместно с инсулином (не изучено); диабетический кетоацидоз; беременность; период лактации (грудного вскармливания); детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены); повышенная чувствительность к саксаглиптину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует назначать препарат при печеночной недостаточности умеренной и тяжелой степени, пациентам пожилого возраста, а также совместно с производными сульфонилмочевины.

Рекомендуется коррекция дозы для пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности, а также для пациентов, находящихся на гемодиализе. Перед началом терапии и периодически в процессе лечения препаратом рекомендуется проводить оценку функции почек.

Производные сульфонилмочевины могут вызвать гипогликемию, поэтому для уменьшения риска гипогликемии при одновременном применении с саксаглиптином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины.

Саксаглиптин не следует назначать пациентам, у которых были отмечены серьезные реакции гиперчувствительности при применении других ингибиторов ДПП-4.

По данным клинических исследований, показатели эффективности и безопасности у пациентов в возрасте 65 лет и старше не отличались от аналогичных показателей у пациентов более молодого возраста. Однако нельзя исключить повышенную индивидуальную чувствительность к саксаглиптину у некоторых пациентов пожилого возраста. Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется, но при выборе дозы следует учитывать, что у этой категории пациентов более вероятно снижение функции почек.

При нарушении функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени коррекция дозы не требуется.

Саксаглиптин и его основной метаболит частично выводятся почками, поэтому необходимо учитывать, что у пациентов пожилого возраста более вероятно снижение функции почек.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по изучению влияния саксаглиптина на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. Следует учитывать, что саксаглиптин может вызывать головокружение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Метаболизм саксаглиптина преимущественно опосредован изоферментами CYP3A4/5. В исследованиях in vitro было показано, что саксаглиптин и его основной метаболит не ингибируют изоферменты CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 и не индуцируют изоферменты CYP1A2, 2B6, 2C9, и 3A4. В исследованиях с участием здоровых добровольцев фармакокинетические показатели саксаглиптина и его основного метаболита значимо не изменялись под влиянием метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема, кетоконазола, омепразола, комбинации алюминия гидроксида, магния гидроксида и симетикона, а также фамотидина. Саксаглиптин значимо не изменяет фармакокинетические показатели метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, симвастатина, дилтиазема или кетоконазола.

Совместное применение саксаглиптина и индукторов изоферментов CYP3A4/5, таких как карбамазепин, дексаметазон, фенобарбитал, фенитоин и рифампицин, может приводить к уменьшению концентрации саксаглиптина в плазме и увеличению концентрации его основного метаболита.

SECNIDAZOLE (СЕКНИДАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное и противопротозойное средство, синтетическое производное нитроимидазола.

Активен в отношении облигатных анаэробных бактерий (споро- и неспорообразующих), возбудителей некоторых протозойных инфекций: Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia, Entamoeba histolytica.

Не активен в отношении аэробных бактерий.

Повышает чувствительность опухолей к облучению, вызывает сенсибилизацию к этанолу (дисульфирамоподобное действие). Взаимодействует с ДНК, вызывает нарушение спиральной структуры, разрыв нитей, подавление синтеза нуклеиновых кислот и гибель клетки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Секнидазол обладает высокой степенью абсорбции, биодоступность составляет 80%. Метаболизируется в печени. C_{max} после однократного приема внутрь 2 г достигается через 4 ч. Выводится почками: в течение 72 ч – 16% от принятой дозы. Выделяется с грудным молоком, проникает через плацентарный барьер.

ПОКАЗАНИЯ

Трихомонадные уретриты и вагиниты, амебиаз кишечника, амебиаз печени, лямблиоз.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для приема внутрь для взрослых доза составляет 2 г/сут, для детей – 30 мг/кг/сут в один или несколько приемов. Курс лечения – от 1 до 5 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Часто: диспептические симптомы (в т.ч. тошнота, боли в области желудка), металлический привкус во рту, глоссит, стоматит, умеренная обратимая лейкопения, крапивница.

Редко: головокружение, нарушение координации, атаксия, парестезии, полиневропатия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Органические заболевания ЦНС, патологические изменения картины периферической крови (в т.ч. в анамнезе), беременность, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к производным имидазола.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Секнидазол противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Проникает через плацентарный барьер. Клинические данные о безопасности применения при беременности отсутствуют. В экспериментальных исследованиях не выявлено тератогенного действия секнидазола.

Секнидазол выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходимо избегать употребления алкоголя.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении секнидазола с антикоагулянтами (производные кумарина или индандиона) действие последних может усиливаться, поэтому следует периодически контролировать протромбиновое время и при необходимости корректировать дозы антикоагулянтов.

При одновременном применении секнидазола с дисульфирамом возможно развитие паранойяльных реакций и психоза; с этанолом – возможно развитие эффектов, сходных с действием дисульфирама (спазмы в животе, тошнота, рвота, головная боль, внезапный прилив крови к лицу).

Не рекомендуется сочетать с недеполяризующими миорелаксантами (векурония бромид).

При одновременном приеме с препаратами лития секнидазол повышает его концентрацию в плазме.

При сочетании с амоксициллином увеличивается активность в отношении Helicobacter pylori (амоксициллин подавляет развитие резистентности).

SENNA (СЕННА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Слабительное средство растительного происхождения. В листьях сенны содержатся диантроновые гликозиды (около 3%) – сеннозиды A, A_1, B-G; небольшое количество антрахиноновых гликозидов, в т.ч. алоэ-эмодина и реин 8-гликозидов; около 10% слизи; флавоноиды, в т.ч. производные камферола; гликозиды нафталена.

Стимулирует перистальтику толстой кишки, вызывает нормальный стул через 8-10 ч после приема. Избирательно действует на ободочную кишку, восстанавливает нормальное функционирование кишечника, не вызывает привыкания и не влияет на пищеварение.

ПОКАЗАНИЯ

Запоры, обусловленные гипотонией и вялой перистальтикой толстой кишки. Регулирование стула при геморрое, проктите, анальных трещинах; спастические и атонические запоры различной этиологии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь вечером после еды. Доза зависит от применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: метеоризм, коликообразные боли в животе.

При *длительном применении, особенно в высоких дозах,* – потеря электролитов (в основном калия), альбуминурия и гематурия, отложение меланина в слизистой оболочке кишечника, повреждение межмышечного сплетения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кишечная непроходимость, боли в животе неясного генеза, нарушения водного и электролитного обмена, ущемленная грыжа, острые воспалительные заболевания органов брюшной полости, перитонит, кровотечения из ЖКТ, маточные кровотечения, цистит, спастический запор.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применяют при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при заболеваниях печени и/или почек. Можно использовать для предоперационной подготовки пациентов.

SERTINDOLE (СЕРТИНДОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство, атипичный нейролептик, производное фенилиндола. Оказывает антипсихотическое действие, обусловленное селективной блокадой мезолимбических допаминергических нейронов и сбалансированным ингибирующим действием на центральные допаминовые D_2-рецепторы и серотониновые $5HT_2$-рецепторы, а также на α_1-адренорецепторы.

Сертиндол не влияет на мускариновые и гистаминовые H_1-рецепторы, что подтверждается отсутствием антихолинергического и седативного эффектов, связанных с воздействием на эти рецепторы. Не влияет на уровень пролактина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь сертиндол хорошо абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 10 ч после приема внутрь. Связывание с белками плазмы – 99.5%. Метаболизируется в печени при участии изоферментов CYP2D6 и CYP3A. Метаболиты не обладают нейролептической активностью. $T_{1/2}$ составляет около 3 сут.

Сертиндол и его метаболиты выводятся главным образом с калом и частично – с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Шизофрения (за исключением острых психотических расстройств), при непереносимости как минимум одного антипсихотического средства.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь 1 раз/сут.

Начальная доза – 4 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции дозу можно постепенно повышать до 20 мг/сут. В случае превышения дозы 20 мг/сут значительно повышается риск увеличения продолжительности интервала QT.

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью, а также у больных пожилого возраста сертиндол следует применять в низких дозах и проводить более медленное повышение дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны дыхательной системы: часто – ринит, затруднение носового дыхания; редко – одышка.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – головокружение, парестезии, синкопальные состояния, судорожные расстройства, двигательные нарушения (включая позднюю дискинезию), злокачественный нейролептический синдром.

Со стороны пищеварительной системы: редко – сухость во рту.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – постуральная гипотензия, увеличение интервала QT, пароксизмы желудочковой аритмии (типа "пируэт").

Со стороны мочевыделительной системы: редко – лейкоцитурия, гематурия.

Со стороны обмена веществ: редко – увеличение массы тела, гипергликемия.

Прочие: периферические отеки, уменьшение объема эякулята.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипокалиемия, гипомагниемия; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (в т.ч. в анамнезе), включая застойную сердечную недостаточность, гипертрофию миокарда, аритмию или брадикардию (менее 50 уд./мин), врожденный синдром удлиненного интервала QT или наличие этого синдрома у родственников больного, приобретенный удлиненный интервал QT (более 450 мсек у мужчин и 470 мсек у женщин); одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмиков классов I A и III, некоторых антипсихотических средств, антибиотиков группы макролидов, фторхинолонов, антигистаминных средств, цизаприда, препаратов лития); одновременный прием препаратов, ингибирующих изоферменты CYP3A (в т.ч. противогрибковых средств производных азола, антибиотиков группы макролидов, ингибиторов ВИЧ-протеазы, циметидина); тяжелая печеночная недостаточность; угнетение функции ЦНС различной этиологии; беременность, период лактации; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к сертиндолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с эпилепсией, болезнью Паркинсона, при печеночной недостаточности, у больных пожилого возраста.

Не рекомендуется применять в экстренных случаях для купирования острых психотических расстройств.

При приеме ряда препаратов удлинение интервала QT связано с развитием пароксизмов желудочковой тахикардии (типа "пируэт")

Из-за потенциальной опасности удлинения интервала QT сертиндол следует применять в случаях, когда уже имеется непереносимость как минимум одного антипсихотического препарата.

Мониторинг ЭКГ следует проводить до начала лечения, при достижении равновесной концентрации (примерно через 3 нед. после начала приема) или при достижении дозы 16 мг/сут. Во время поддерживающей терапии ЭКГ-исследование следует проводить до и после изменения дозы сертиндола или после присоединения/увеличения дозы препарата, который может увеличить концентрацию сертиндола в плазме крови. При увеличении интервала QT более 500 мсек сертиндол следует отменить.

Мониторинг АД необходим в период титрования дозы и в начале периода поддерживающей терапии.

При появлении на фоне лечения симптомов, указывающих на возможность наличия аритмии (в т.ч. сердцебиение, судороги, обморок) следует немедленно начать обследование больного, включая проведение ЭКГ.

Перед началом применения сертиндола следует провести коррекцию гипокалиемии, гипомагниемии. При рвоте, диарее, на фоне применения диуретиков, которые могут вызывать гипокалиемию, при электролитных нарушениях рекомендуется контролировать концентрацию калия в крови.

При незначительной или умеренной степени нарушения функции печени необходимо тщательное наблюдение за клиническим состоянием пациента.

При длительном применении антипсихотических препаратов, особенно в высоких дозах, повышается риск развития поздней дискинезии. При появлении симптомов поздней дискинезии или злокачественного нейролептического синдрома сертиндол следует отменить.

Безопасность и эффективность сертиндола у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не рекомендуется вождение автотранспорта и занятия другими потенциально опасными видами деятельности до определения индивидуальной реакции пациента на лечение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, увеличивающими интервал QT, повышается риск развития этого эффекта.

Поскольку сертиндол метаболизируется при участии изоферментов CYP2D6 и CYP3A, при одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP2D6 (в т.ч. с флуоксетином, пароксетином, хинидином) возможно повышение концентрации сертиндола в плазме крови. Сертиндол и его основные метаболиты являются слабыми ингибиторами активности изофермента CYP2D6, при участии которого метаболизируются бета-адреноблокаторы, антиаритмики, некоторые гипотензивные средства, многие антипсихотические препараты и антидепрессанты.

Ингибиторы изоферментов CYP3A (в т.ч. циметидин, противогрибковые средства производны пиррола, ингибиторы ВИЧ-протеазы, антибиотики группы макролидов) способны значительно повышать концентрацию сертиндола в плазме крови.

Под влиянием карбамазепина, фенитоина возможно значительное ускорение метаболизма сертиндола, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови и уменьшению антипсихотического действия.

SEVOFLURANE (СЕВОФЛУРАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для ингаляционного наркоза. Ингаляционное применение севофлурана для вводного наркоза вызывает быструю потерю сознания, которое быстро восстанавливается после прекращения анестезии.

Вводный наркоз сопровождается минимальным возбуждением и признаками раздражения верхних отделов дыхательных путей и не вызывает избыточную секрецию в трахеобронхиальном дереве и стимуляцию ЦНС. Севофлуран (как и другие мощные средства для ингаляционного наркоза) вызывает дозозависимое подавление дыхательной функции и снижение АД. У человека пороговый уровень севофлурана, обусловливающий развитие аритмий под действием эпинефрина (адреналина), был сопоставим с таковым изофлурана и превышал пороговый уровень галотана.

Севофлуран оказывает минимальное действие на внутричерепное давление и не снижает реакцию на CO_2. Не оказывает клинически значимого действия на функцию печени или почек и не вызывает нарастания почечной или печеночной недостаточности. Не влияет на концентрационную функцию почек даже при длительном наркозе (примерно до 9 ч).

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) – это концентрация, при которой у 50% пациентов не наблюдается двигательной реакции в ответ на однократное раздражение (надрез кожи). МАК севофлурана в кислороде составляет 2.05% у взрослого человека в возрасте 40 лет. МАК севофлурана, как и других галогенизированных препаратов, снижается с возрастом и при добавлении оксида азота.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Низкая растворимость севофлурана в крови обеспечивает быстрое повышение альвеолярной концентрации при введении в наркоз и быстрое снижение после прекращения ингаляции. Соотношение альвеолярной концентрации и концентрации во вдыхаемой смеси в фазу накопления через 30 мин после ингаляции севофлурана составляет 0.85. В фазу выведения соотношение альвеолярных концентраций через 5 мин после ингаляции севофлурана составляет 0.15.

Быстрое выведение севофлурана из легких сводит к минимуму метаболизм севофлурана. У человека менее 5% всасываемой дозы севофлурана метаболизируется при участии изофермента CYP2E1 с образованием гексафторизопропанола, высвобождением неорганического фтора и диоксида углерода (или одного диоксида углерода). Образующийся гексафторизопропанол быстро конъюгируется с глюкуроновой кислотой и выводится с мочой. Другие пути метаболизма севофлурана не установлены. Севофлуран является единственным фторированным летучим средством для наркоза, не метаболизирующимся до трифторуксусной кислоты.

Концентрация ионов фтора зависит от длительности наркоза, концентрации введенного севофлурана и состава смеси для наркоза.

Барбитураты не вызывают дефторирование севофлурана.

ПОКАЗАНИЯ

Вводная и поддерживающая общая анестезия у взрослых и детей при хирургических операциях в стационаре и в амбулаторных условиях.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Средства для премедикации должен подбирать анестезиолог индивидуально.

При введении в анестезию дозу подбирают индивидуально и титруют до достижения необходимого эффекта с учетом возраста и состояния больного. Для введения в общую анестезию севофлуран можно применять в кислороде или в смеси кислорода и оксида азота.

Перед хирургическими вмешательствами у взрослых и детей ингаляция севофлурана в концентрации до 8% обычно обеспечивает введение в общую анестезию в течение менее 2 мин.

Необходимый уровень общей анестезии можно поддерживать путем ингаляции севофлурана в концентрации 0.5-3% в сочетании с оксидом азота или без него.

С возрастом МАК снижается. Средняя концентрация севофлурана, обеспечивающая МАК пациента в возрасте 80 лет, составляет примерно 50% от таковой у пациента в возрасте 20 лет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: ажитация, сонливость после выхода из общей анестезии, головокружение; в единичных случаях после применения севофлурана отмечались кратковременные судороги. Хотя после прекращения подачи севофлурана сознание обычно восстанавливается через несколько минут, тем не менее, состояние интеллектуальных возможностей в течение 2-3 дней после наркоза не изучалось. В течение нескольких дней после применения севофлурана (как и других средств для наркоза) могут отмечаться небольшие изменения настроения.

Со стороны дыхательной системы: дозозависимое угнетение дыхания, усиление кашля, дыхательные нарушения (апноэ после интубации, ларингоспазм).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: дозозависимое угнетение сердечной деятельности, снижение или повышение АД, брадикардия, тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышенное слюноотделение; в отдельных случаях – преходящие нарушения показателей функции печени.

Аллергические реакции: в отдельных случаях – сыпь, крапивница, зуд, бронхоспазм, анафилактические или анафилактоидные реакции.

Со стороны лабораторных показателей: возможны преходящее повышение уровня глюкозы и числа лейкоцитов.

Прочие: озноб, лихорадка.

У предрасположенных пациентов мощные средства для ингаляционного наркоза, включая севофлуран, могут вызвать состояние гиперметаболизма скелетных мышц, что приводит к увеличению их потребности в кислороде и развитию клинического синдрома, известного как злокачественная гипертермия. Первым признаком этого синдрома является гиперкапния, а клинические симптомы могут включать ригидность мышц, тахикардию, тахипноэ, цианоз, аритмии и/или нестабильность АД. Некоторые из этих неспецифических симптомов могут также появиться при легком наркозе, острой гипоксии, гиперкапнии и гиповолемии. Позднее может развиться почечная недостаточность (следует контролировать и по возможности поддерживать диурез).

Большинство побочных реакций являются легкими или умеренными и преходящими.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Подтвержденная или подозреваемая генетическая предрасположенность к развитию злокачественной гипертермии; повышенная чувствительность к севофлурану или другим галогенизированным препаратам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения севофлурана при беременности не проводилось. Применение при беременности возможно только в случаях крайней необходимости.

Неизвестно, выделяется ли севофлуран с грудным молоком. С осторожностью применяют в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С *осторожностью* применяют при нарушении функции почек, при нейрохирургических вмешательствах, если у больного имеется угроза повышения внутричерепного давления (в сочетании с мерами, направленными на снижение внутричерепного давления, такими как гипервентиляция).

Севофлуран могут применять только врачи, имеющие опыт проведения общей анестезии. Необходимо иметь наготове оборудование для восстановления проходимости дыхательных путей, искусственной вентиляции легких, оксигенотерапии и реанимации.

Уровень общей анестезии может легко и быстро меняться, поэтому для подачи севофлурана следует использовать только специально калиброванные испарители. При углублении общей анестезии отмечают нарастание артериальной гипотензии и подавления дыхательной функции.

При поддерживающем наркозе повышение концентрации севофлурана вызывает дозозависимое снижение АД. Чрезмерное падение АД может быть связано с глубокой общей анестезией; в таких случаях его можно повысить путем уменьшения концентрации подаваемого севофлурана.

Как и при применении любых средств для общей анестезии у больных с ИБС необходимо поддерживать стабильную гемодинамику, чтобы избежать ишемии миокарда.

Пациентов, выходящих из общей анестезии, перед транспортировкой в отделение следует тщательно наблюдать.

При лечении злокачественной гипертермии показана отмена препаратов, вызвавших ее развитие, в/в введение дантролена натрия и поддерживающая симптоматическая терапия.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентов следует информировать о том, что в течение некоторого времени после наркоза может ухудшиться способность к выполнению работы, требующей быстрой реакции, такой как вождение автомобиля или использование потенциально опасных механизмов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Предполагается, что бензодиазепины и опиоидные анальгетики снижают МАК севофлурана.

МАК севофлурана снижается при одновременном применении оксида азота.

Севофлуран оказывает действие на интенсивность и длительность нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами. При введении севофлурана в качестве дополнения к наркозу альфентанилом/N_2O усиливаются эффекты панкурония, векурония и атракурия. При назначении этих миорелаксантов в сочетании с севофлураном их дозы следует скорректировать так же, как в случае применения с изофлураном. Влияние севофлурана на эффект сукцинилхолина и длительность действия деполяризующих миорелаксантов не изучено.

Т.к. усиление действия миорелаксантов наблюдается через несколько минут после начала ингаляции севофлурана, снижение дозы миорелаксантов во время вводного наркоза может привести к задержке интубации трахеи или неадекватному расслаблению мышц.

Среди недеполяризующих препаратов изучено взаимодействие севофлурана с векуронием, панкуронием и атракурием. Хотя специальные рекомендации по их применению отсутствуют, тем не менее, при эндотрахеальной интубации не следует снижать дозы недеполяризующих миорелаксантов; при поддержании наркоза дозы недеполяризующих миорелаксантов, вероятно, должны быть ниже, чем при наркозе N_2O/опиоидными анальгетиками. Дополнительные дозы миорелаксантов вводят с учетом ответа на стимуляцию нервов.

SIBUTRAMINE (СИБУТРАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения ожирения центрального действия. Механизм действия обусловлен селективным ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина, в меньшей степени – допамина. Ускоряет наступление и пролонгирует чувство насыщения, что приводит к уменьшению потребления пищи. Увеличивает расход энергии за счет стимуляции термогенеза путем опосредованной активации β_3-адренорецепторов. Действует на обе стороны баланса энергии и способствует снижению массы тела.

Сибутрамин и его метаболиты не высвобождают моноамины и не являются ингибиторами МАО, не обладают сродством к серотонинергическим, адренергическим, допаминергическим, мускариновым, гистаминовым, бензодиазепиновым и NMDA рецепторам.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь сибутрамин быстро абсорбируется из ЖКТ. Практически полностью метаболизируется в печени при участии изоферментов системы цитохрома CYP3A4 с образованием моно- (дисметилсибутрамин) и ди-дисметил (ди-дисметилсибутрамин) форм активных метаболитов (M1 и M2), а также путем гидроксилирования и конъюгирования с образованием неактивных метаболитов. C_{max} сибутрамина достигается через 1.2 ч, M1 и M2 – через 3-4 ч. C_{max} M1 и M2 после однократного приема внутрь в дозе 15 мг – 4 нг/мл (3.2-4.8 нг/мл) и 6.4 нг/мл (5.6-7.2 нг/мл) соответственно. Прием с пищей увеличивает время достижения C_{max} и снижает величину C_{max} дисметил метаболитов на 3 ч и 30% соответственно; не влияет на величину AUC дисметил метаболитов. Быстро и хорошо распределяется в тканях. Связывание с белками плазмы: сибутрамин – 97%, M1 и M2 – 94%. $T_{1/2}$ сибутрамина – 1.1 ч, M1 – 14 ч, M2 – 16 ч. Выводится, в основном, почками в виде неактивных метаболитов.

При почечной недостаточности основные фармакокинетические параметры (C_{max}, $T_{1/2}$, AUC) сибутрамина и его активных метаболитов существенно не изменяются.

ПОКАЗАНИЯ

В составе поддерживающей комплексной терапии пациентов с избыточной массой тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела от 30 кг/м^2 и более, при алиментарном ожирении с индексом массы тела от 27 кг/м^2 и более при наличии других факторов риска, обусловленных избыточной массой тела, в т.ч. сахарного диабета типа 2 (инсулиннезависимого) или гиперлипидемии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Начальная доза составляет 10 мг/сут. При недостаточной эффективности при применении в этой дозе (снижение массы тела менее чем на 2 кг за 4 недели) и при хорошей переносимости дозу можно повысить до 15 мг/сут.

При отсутствии эффекта при применении в дозе 15 мг/сут (снижение массы тела менее 2 кг за 4 недели) сибутрамин следует отменить.

У пациентов, недостаточно адекватно реагирующих на проводимую терапию, т.е. у которых в течение 3 мес не удается достигнуть 5% уровня снижения массы тела от исходного уровня, длительность применения должна составлять не более 3 мес.

Курс лечения составляет не более 1 года, т.к. нет данных об эффективности и безопасности более продолжительного применения.

Не следует продолжать применение, если после достигнутого снижения массы тела в ходе дальнейшей терапии пациент вновь прибавляет в массе 3 кг и более.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто – потеря аппетита, запор, сухость во рту, тошнота, транзиторное повышение активности печеночных ферментов.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: бессонница, головные боли, головокружение, беспокойство, парестезии, усиление потоотделения, изменение вкуса, судорожные припадки; у одного пациента с шизоаффективным нарушением, которое предположительно существовало до начала терапии сибутрамином, после лечения развился острый психоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, повышение АД (умеренный подъем АД в покое на 1-3 мм рт.ст. и умеренное увеличение пульса на 3-7 уд./мин), вазодилатация (покраснение кожи с ощущением тепла), обострение геморроя; в отдельных случаях – более выраженное повышение АД и учащение ЧСС.

Со стороны мочевыделительной системы: в единичных случаях – острый интерстициальный нефрит, мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

Со стороны свертывающей системы крови: тромбоцитопения, пурпура Шенлейн-Геноха.

Чаще всего побочные эффекты проявляются в начале терапии (в первые 4 недели), их выраженность и частота возникновения с течением времени ослабевают.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Органическая причина ожирения, известные и установленные серьезные нарушения питания (нервная анорексия или нервная булимия), психические заболевания, синдром Туретта, ИБС, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, врожденные пороки сердца, окклюзионные заболевания периферических артерий, тахикардии, аритмии, нарушения мозгового кровообращения (в т.ч. транзиторные), неконтролируемая артериальная гипертензия (АД более 145/90 мм рт.ст.), гипертиреоз, тяжелые нарушения функции почек, тяжелые нарушения функции печени, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с формированием остаточной мочи, феохромоцитома, глаукома, установленная фармакологическая наркотическая и алкогольная зависимость, беременность, лактация (грудное вскармливание), одновременный прием или период до 2 недель после отмены ингибиторов МАО или других препаратов, оказывающих угнетающее действие на ЦНС (антидепрессанты, нейролептики, триптофан) или других лекарственных средств для снижения массы тела, повышенная чувствительность к сибутрамину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Сибутрамин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Женщины детородного возраста в период лечения должны применять адекватные методы контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применять только в тех случаях, когда все мероприятия по снижению массы тела малоэффективны (т.е. снижение массы тела составляет менее 5 кг в течение 3 мес).

Лечение следует проводить только в рамках комплексной терапии по снижению массы тела под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения. Комплексная терапия включает в себя как изменение диеты и образа жизни, так и увеличение физической активности. Таким образом, формируются предпосылки к стойкому изменению привычек питания и образа жизни, которые необходимы для сохранения достигнутого снижения массы тела после отмены медикаментозной терапии.

С осторожностью применять одновременно с препаратами, увеличивающими интервал QT, у пациентов с гипокалиемией и гипомагниемией, эпилепсией, с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести (т.к. при этом возможно бессимптомное повышение концентрации сибутрамина в плазме крови), с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (т.к. неактивные метаболиты частично выводятся почками), у пациентов с моторными тиками или вокализмами в семейном анамнезе, одновременно с препаратами, повышающими АД и ЧСС (в т.ч. с лекарственными средствами, применяемыми при кашле, аллергии и простуде).

Не применяют у лиц старше 65 лет в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения сибутрамина в гериатрии.

В период лечения следует контролировать АД и ЧСС: в первые 2 мес терапии – каждые 2 недели, затем ежемесячно. У пациентов с артериальной гипертензией (АД более 145/90 мм рт.ст.) контроль этих параметров следует осуществлять особенно тщательно и, при необходимости, более часто. Если АД при повторном измерении дважды превышало 145/90 мм рт.ст., то сибутрамин следует отменить.

При проведении регулярного медицинского контроля в период лечения следует обращать внимание на прогрессирующее диспноэ, боли в грудной клетке и отеки, хотя связь между приемом сибутрамина и развитием первичной легочной гипертензии не установлена.

Реакции на отмену сибутрамина (головная боль, повышенный аппетит) наблюдаются редко.

В период лечения не следует употреблять алкоголь из-за необходимости соблюдения диеты.

Не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения у данной категории пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управление механизмами

В настоящее время не установлено влияние сибутрамина на способность к занятиям потенциально опасными видами деятельности. Однако исключить возможность такого воздействия нельзя. С осторожностью применять у пациентов, деятельность которых требует повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении со средствами, ингибирующими активность изофермента CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, тролеандомицин, циклоспорин) повышаются концентрации в плазме метаболитов сибутрамина, незначительно увеличивается интервал QT.

При одновременном применении с рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, дексаметазоном, антибиотиками группы макролидов возможно ускорение метаболизма сибутрамина.

При одновременном применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (с циталопрамом, флуоксетином, пароксетином, сертралином), агонистами 5-HT_1-рецепторов, производными алкалоидов спорыньи, опиоидными анальгетиками, противокашлевыми средствами центрального действия повышается риск развития серотонинового синдрома.

SILODOSIN (СИЛОДОЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Высокоселективный конкурентный антагонист α_{1A}-адренорецепторов, блокирует постсинаптические α_{1A}-адренорецепторы, находящиеся в гладкой мускулатуре предстательной железы, шейке мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала. Снижает тонус гладкой мускулатуры предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатической части мочеиспускательного канала, улучшая отток мочи. Одновременно уменьшаются симптомы обструкции и раздражения, связанные с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Сродство силодозина к α_{1A}-адренорецепторам, расположенным в мочевом пузыре, в 162 раза превосходит его способность взаимодействовать с α_{1B}-адренорецепторами, которые расположены в гладких мышцах сосудов. Благодаря высокой селективности, силодозин не вызывает клинически значимого снижения АД у пациентов с исходно нормальным АД.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь силодозин хорошо абсорбируется. Абсолютная биодоступность составляет 32%. Прием пищи снижает C_{max} примерно на 30%, увеличивая время достижения C_{max} примерно до 1 ч и оказывает минимальное влияние на AUC. C_{max} 87±51 нг/мл, T_{max} – 2.5 ч, средняя концентрация в моче 433±286 нг×ч/мл.

V_d силодозина составляет 0.81 л/кг. Силодозин связывается с белками плазмы на 96.6%.

Силодозин метаболизируется посредством глюкуронирования (с участием UGT2B7), с участием алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, окислительных путей, в основном с участием CYP 3A4. Основной активный метаболит в плазме карбамоилглюкуронид (KMD-3213G) достигает плазменной концентрации в 4 раза большей, чем сам силодозин. Силодозин не обладает потенциалом индукции или ингибирования изоферментов цитохрома P450.

33.5% силодозина выводится почками и 54.9% через кишечник. Клиренс силодозина составляет около 23.1 л/ч. Силодозин экскретируется в основном в виде метаболитов и в очень малом количестве в неизмененном виде с мочой. $T_{1/2}$ силодозина и карбамоилглюкуронида составляет 11 ч и 18 ч соответственно.

ПОКАЗАНИЯ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая доза – 8 мг 1 раз/сут, одновременно с приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время суток. Необходимо проглатывать капсулу целиком, желательно запивая стаканом воды.

При лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени (КК от 30 до 50 мл/мин) рекомендуется в течение первой недели принимать препарат в дозе 4 мг/сут, при хорошей индивидуальной переносимости затем можно увеличить дозу до 8 мг/сут.

При почечной недостаточности тяжелой степени назначение силодозина не рекомендуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: часто – головокружение; частота неизвестна – синкопе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: часто – заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея; нечасто – тошнота, сухость во рту.

Со стороны половой системы: очень часто – ретроградная эякуляция, анэякуляция; нечасто – снижение либидо, эректильная дисфункция.

Прочие: частота неизвестна - интраоперационный синдром "дряблой" радужки во время операций по поводу катаракты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин); тяжелая печеночная недостаточность; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к силодозину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при почечной недостаточности средней степени тяжести (КК от 30 до 50 мл/мин).

Как и при использовании других альфа$_1$-адреноблокаторов при лечении силодозином может наблюдаться снижение АД, ортостатическая гипотензия. При первых признаках ортостатической гипотензии (головокружение, слабость) пациент должен сесть или лечь и оставаться в этом положении до тех пор, пока симптомы ортостатической гипотензии не исчезнут.

Поскольку доброкачественная гиперплазия предстательной железы и опухоли предстательной железы имеют сходные симптомы и могут развиваться вместе, пациентам с подозрением на доброкачественную гиперплазию предстательной железы перед назначением препарата необходимо обследование для исключения опухолей предстательной железы.

У пациентов, принимающих или принимавших альфа$_1$-адреноблокаторы, во время операции по поводу катаракты может возникать синдром "дряблой" радужки, что может привести к осложнениям во время операции. Необходимо прекращение лечения альфа$_1$-адреноблокаторами за 1-2 недели до такой операции. Пациентам, которым назначена операция по поводу катаракты, не рекомендуется начинать лечение силодозином.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Возможно появление симптомов, связанных с ортостатической гипотензией (например, головокружения), поэтому до выяснения индивидуальной переносимости силодозина пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и и других потенциально опасных видов деятельности.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не рекомендуется сочетание с другими альфа-адреноблокаторами из-за возможного потенцирования действия.

Совместное применение ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазола, кларитромицина, итраконазола, ритонавира) не рекомендуется, т.к. увеличивает концентрацию силодозина в плазме.

Ингибиторы ФДЭ5 (силденафил, тадалафил) при совместном применении могут повышать риск развития головокружения.

Гипотензивные препараты (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, препараты, действующие на РААС, диуретики) при совместном применении могут усиливать ортостатическую гипотензию.

SIMALDRATE (СИМАЛЬДРАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антацидное, обволакивающее, адсорбирующее средство. Нейтрализует избыток соляной кислоты и образует на поверхности желудка и двенадцатиперстной кишки защитную пленку. Способствует созданию физиологического равновесия в желудке, не вызывает реактивного образования соляной кислоты, не вызывает запоры и диарею.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Начало эффекта наблюдается через 7-30 мин, продолжительность – 2-4 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Острый гастрит, хронический гастрит с повышенной и нормальной секреторной функцией желудка в фазе обострения, острый дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Дискомфорт или боли в эпигастрии, изжога после избыточного употребления алкоголя, никотина, кофе, приема лекарственных средств, погрешностей в диете.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь через 1-2 ч после каждого приема пищи. Доза зависит от применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции, изменение вкусовых ощущений, запор.

При длительном приеме в высоких дозах: гипермагниемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гиперкальциурия, остеомаляция, остеопороз, гипералюминиемия, энцефалопатия, нефрокальциноз, нарушение функции почек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции почек, повышенная чувствительность к симальдрату, беременность, детский возраст до 1 месяца, болезнь Альцгеймера.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Симальдрат противопоказан к применению при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациентам с нарушением функции почек следует регулярно контролировать содержание магния, кальция, алюминия, фосфора и избегать длительного применения препарата в высоких дозах.

При диабете или гиперчувствительности к молочным белкам, предпочтительно использовать суспензию, не содержащую молочный порошок и сахар.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антихолинергическими препаратами усиливается и увеличивается продолжительность действия симальдрата.

При одновременном применении с симальдратом уменьшается абсорбция индометацина, салицилатов, хлорпромазина, фенитоина, блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов, бета-адреноблокаторов, дифлунизала, хенодезоксихолевой кислоты, непрямых антикоагулянтов, барбитуратов, тетрациклинов, пропранолола, изониазида, препаратов железа.

SIMVASTATIN (СИМВАСТАТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гиполипидемическое средство из группы статинов, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Является пролекарством, поскольку имеет в своей структуре закрытое лактоновое кольцо, которое после поступления в организм гидролизуется.

Лактоновое кольцо статинов по своей структуре схоже с частью фермента ГМГ-КоА-редуктазы. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидроксиметилглутарата в мевалонат, промежуточный продукт в синтезе молекулы холестерина. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходит компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и соответственно ускорение катаболизма холестерина (Хс) ЛПНП.

Гиполипидемический эффект статинов связан со снижением уровня общего Хс за счет Хс-ЛПНП. Снижение уровня ЛПНП является дозозависимым и имеет не линейный, а экспоненциальный характер.

Статины не влияют на активность липопротеиновой и гепатической липаз, не оказывают существенного влияния на синтез и катаболизм свободных жирных кислот, поэтому их влияние на уровень ТГ вторично и опосредовано через их основные эффекты по снижению уровня Хс-ЛПНП. Умеренное снижение уровня ТГ при лечении статинами, по-видимому, связано с экспрессией ремнантных (апо Е) рецепторов на поверхности гепатоцитов, участвующих в катаболизме ЛППП, в составе которых примерно 30% ТГ.

По данным контролируемых исследований симвастатин повышает уровень Хс-ЛПВП до 14%.

Помимо гиполипидемического действия, статины оказывают положительное влияние при дисфункции эндотелия (доклинический признак раннего атеросклероза), на сосудистую стенку, состояние атеромы, улучшают реологические свойства крови, обладают антиоксидантными, антипролиферативными свойствами. Имеются данные о том, что симвастатин улучшает функцию эндотелия уже через 30 дней терапии.

Применение симвастатина сопровождалось уменьшением частоты сердечно-сосудистых нарушений независимо от исходного уровня Хс-ЛПНП.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь симвастатин хорошо абсорбируется из ЖКТ (в среднем 85%). C_{max} достигается через 4 ч. Прием непосредственно перед едой с низким содержанием жиров не влияет на фармакокинетические параметры симвастатина.

При "первом прохождении" через печень симвастатин биотрансформируется с образованием активных бета-метаболитов. Связывание с белками плазмы составляет 95%.

Концентрация активного метаболита симвастатина в системном кровотоке человека составляет менее 5%.

Выводится в неизмененном виде и в виде метаболитов, главным образом, с желчью – 60-85%; 10-15% – в виде неактивных метаболитов выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Первичная гиперхолестеринемия при неэффективности диетотерапии, комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Начальная доза составляет 5-20 мг. При необходимости дозу повышают с интервалом 4 недели. Симвастатин принимают в 1 раз/сут, вечером. *Максимальная доза* составляет 40 мг/сут.

Для пациентов, получающих иммунодепрессанты, рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг/сут; *максимальная доза* – 5 мг/сут.

При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) начальная доза составляет 5-10 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: запор, диарея, потеря аппетита, метеоризм, тошнота, боли в животе, панкреатит, повышение активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, головокружение, мышечные судороги, парестезии, периферическая невропатия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможна транзиторная артериальная гипотензия.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгии, миопатия, рабдомиолиз, повышение активности КФК.

Аллергические реакции: редко – ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, увеличение СОЭ, артрит, крапивница, лихорадка, одышка.

Дерматологические реакции: фотосенсибилизация, кожная сыпь, зуд, гиперемия кожи, алопеция.

Прочие: анемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Активный патологический процесс в печени, стойкое повышение активности трансаминаз, беременность, лактация, повышенная чувствительность к симвастатину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Симвастатин противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют симвастатин у пациентов с заболеваниями печени, с хроническим алкоголизмом, при артериальной гипотензии, пониженном или повышенном тонусе скелетных мышц неясной этиологии, при эпилепсии, тяжелой почечной недостаточности.

Перед началом и во время лечения необходим контроль функции печени.

У пациентов, получающих антикоагулянты производны кумарина, перед началом и во время лечения симвастатином следует контролировать протромбиновое время.

Применение симвастатина следует прекратить при значительном увеличении активности КФК или подозрении на миопатию, при развитии острого или тяжелого заболевания, при появлении любого фактора риска, предрасполагающего к развитию почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза.

Не рекомендуется применять симвастатин одновременно с иммунодепрессантами, фибратами, никотиновой кислотой (в дозах, вызывающих гиполипидемию), противогрибковыми препаратами производными азола.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения симвастатина в педиатрической практике не установлены. Не рекомендуется применять у детей.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении усиливается действие непрямых антикоагулянтов (в т.ч. варфарина).

При одновременном применении с цитостатиками, итраконазолом, фибратами, никотиновой кислотой в высоких дозах, иммунодепрессантами повышается риск развития миопатии.

При одновременном применении с дигоксином повышается концентрация дигоксина в плазме крови.

Описан случай развития симптомов рабдомиолиза после однократного приема дозы сильденафила у пациента, получающего симвастатин.

SIROLIMUS (СИРОЛИМУС)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессант. Действие обусловлено подавлением активации Т-клеток за счет блокирования Ca^{2+}-опосредованной и Ca^{2+}-независимой внутриклеточной передачи сигнала; связыванием со специфическим цитозольным белком – иммунофилином. Снижает активность Т- и В-лимфоцитов и подавляет отторжение аллогенного трансплантата.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро всасывается. Время достижения C_{max} в крови после однократного приема здоровыми людьми составляет 1 ч, после повторного приема внутрь пациентами, находящимися в стабильном состоянии после аллогенной трансплантации почки, – 2 ч. Системная биодоступность при одновременном приеме с циклоспорином – около 14%. При повторном приеме средняя концентрация сиролимуса в крови возрастает примерно в 3 раза. Богатая жирами пища снижает C_{max} на 34%, увеличивает время достижения C_{max} в 3.5 раза и AUC на 35%. При разведении сиролимуса водой либо апельсиновым соком C_{max} и AUC существенно не меняются (грейпфрутовый сок влияет на CYP3A4-опосредованный метаболизм, и поэтому его нельзя использовать для разведения препарата).

При повторном приеме внутрь у пациентов после пересадки почки $T_{1/2}$ – 46-78 ч, а C_{ss} создаются спустя 5-7 сут. Коэффициент, отражающий соотношение концентрации в крови к концентрации в плазме, – 36 (т.е. активное вещество в значительной степени накапливается в форменных элементах крови). Средняя концентрация сиролимуса в крови – 9 нг/мл (5-14 нг/мл) после приема в дозе 2 мг/сут и 17 нг/мл (10-28 нг/мл) после приема в дозе 5 мг/сут. Сиролимус является субстратом для цитохрома CYP3A4 и для Р-гликопротеина. Метаболизируется посредством О-деметилирования и/или гидроксилирования. В крови определяются 7 малоактивных (сиролимус более чем на 90% определяет иммунодепрессивное действие) основных метаболитов, включая гидроксил, деметил и гидроксидеметил. Выводится на 91% с желчью и лишь незначительная часть (2.2%) – почками.

У больных с печеночной недостаточностью (от легкой до умеренной степени тяжести – класс А или В по шкале Чайлд-Пью) средние значения AUC и $T_{1/2}$ больше (на 61 и 43% соответственно), а среднее значение клиренса на 33% меньше.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика отторжения трансплантата (у взрослых пациентов с низким и умеренным иммунологическим риском после трансплантации почки, в комбинации с ГКС и циклоспорином).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Рекомендуется применение в комбинации с ГКС и циклоспорином в течение 2-3 мес. Поддерживающая терапия при необходимости может быть продолжена в комбинации с ГКС без циклоспорина.

Начальная терапия (в течение 2-3 мес после трансплантации): насыщающая доза – 6 мг однократно в течение 48 ч после трансплантации, затем поддерживающая доза 2 мг/сут. В дальнейшем дозу следует подобрать так, чтобы C_{min} в крови находилась в пределах 4-12 нг/мл (хроматографический метод). C_{min} циклоспорина в крови в течение первых 2-3 мес после трансплантации должна поддерживаться на уровне 150-400 нг/мл (моноклональный метод определения концентрации).

Поддерживающая терапия: циклоспорин должен быть отменен за 4-8 нед. и дозу сиролимуса следует подбирать в зависимости от его концентрации в крови. Рекомендуется поддерживать C_{min} в крови 12-20 нг/мл (хроматографический метод).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны лимфатической системы: очень часто (10%) – лимфоцеле.

Со стороны организма в целом: часто (1-10%) – нарушение заживления ран, отеки, развитие или обострение грибковых, вирусных и бактериальных инфекций (в т.ч. вызванных микобактериями и вирусом Эпштейна-Барр).

Со стороны печени: возможно – гепатотоксичность, включая некроз печени с летальным исходом.

Данные побочные эффекты наблюдались при комбинированной терапии сиролимусом и циклоспорином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации, детский и подростковый возраст, повышенная чувствительность к сиролимусу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации противопоказано.

В экспериментальных исследованиях показаны эмбрио- и фетотоксичность сиролимуса.

Во время терапии и в течение 12 нед. после ее прекращения следует применять надежные методы контрацепции.

Неизвестно, выделяется ли сиролимус с грудным молоком у человека

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапию должен проводить врач, имеющий соответствующий опыт в трансплантологии.

При выборе режима дозирования сиролимуса следует учитывать его концентрацию в крови, а также клинические симптомы, результаты гистологического исследования и лабораторные данные.

Не рекомендуется применять одновременно с сильными индукторами (в т.ч. с рифампицином, рифабутин) или ингибиторами (например, кетоконазол) системы цитохрома CYP3A4, за исключением случаев, когда польза от проводимой терапии превышает риск, связанный с возможным взаимодействием.

Для оптимизации терапии у всех пациентов требуется контроль концентрации сиролимуса в крови у всех больных.

Концентрации сиролимуса в цельной крови особенно тщательно следует определять у пациентов с печеночной недостаточностью, при одновременном назначении сильных индукторов или ингибиторов микросомального окисления, а также после окончания их приема, при изменении режима дозирования сиролимуса, при снижении дозы или отмене циклоспорина.

Чтобы свести к минимуму колебания концентрации, сиролимус необходимо принимать в одно и то же время (через 4 ч после приема циклоспорина) либо с пищей, либо между ее приемами.

После проведения комбинированной терапии при отмене циклоспорина требуется коррекция режима дозирования сиролимуса.

Иммунодепрессия повышает восприимчивость к инфекциям (включая оппортунистические инфекции и сепсис, приводящие к летальному исходу), может обусловливать развитие злокачественных заболеваний (в т.ч. лимфомы), особенно кожи (воздействие солнечного света и УФ-излучения должно быть ограничено за счет применения защитной одежды и использования средств для загара с высокой степенью защиты).

У пациентов, не получавших противомикробную профилактику, были описаны случаи возникновения пневмонии, вызываемой Pneumocystis carinii (профилактику следует проводить в течение первых 12 мес после трансплантации).

Профилактику ЦМВ-инфекции рекомендуется проводить в течение 3 мес после трансплантации (особенно у пациентов с повышенным риском ее развития).

В период лечения необходим контроль концентрации липидов в крови (назначение сиролимуса сопровождается повышением холестерина и ТГ в сыворотке крови, что может потребовать лекарственной коррекции). Следует оценить соотношение пользы и риска перед началом лечения сиролимусом у пациентов с установленной гиперлипидемией. Необходимо оценивать целесообразность продолжения терапии сиролимусом у пациентов с тяжелой рефрактерной гиперлипидемией.

При комбинированной терапии с циклоспорином необходимо контролировать функции почек (у пациентов с гиперкреатининемией требуется соответствующая коррекция терапии).

При одновременном назначении с другими лекарственными средствами, обладающими нефротоксичностью, требуется осторожность.

У пациентов, получавших циклоспорин и сиролимус более 3 мес, отмечалась более высокая концентрация сывороточного креатинина и низкий КК, чем у больных, получавших циклоспорин в сочетании с азатиоприном (после успешной отмены циклоспорина отмечалась более низкая концентрация креатинина и высокий КК в сравнении с больными, продолжавшими получать циклоспорин). Не рекомендуется проводить комбинированную терапию сиролимусом и циклоспорином более 3 месяцев

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Сиролимус подвергается интенсивному метаболизму под влиянием изофермента CYP3A4 в стенке кишечника и печени, а также является субстратом для системы выведения многих лекарственных средств – Р-гликопротеина тонкого кишечника

Циклоспорин (субстрат CYP3A4): применение микроэмульсионной формы циклоспорина А за 4 ч до приема сиролимуса увеличивает C_{max}, время ее достижения и AUC последнего в 1.8, 1.4 и 1.6 раза соответственно. Прием сиролимуса одновременно или спустя 4 ч после приема циклоспорина не влияет на кинетику циклоспорина у здоровых лиц (сиролимус следует назначать с интервалом в 4 ч после приема циклоспорина).

Рифампицин (индуктор CYP3A4) снижает концентрацию сиролимуса в крови после однократного приема внутрь в дозе 10 мг, увеличивает клиренс примерно в 5.5 раза, снижает AUC и C_{max} приблизительно на 82 и 71% (требуется коррекция режима дозирования сиролимуса и рифампицина).

Повторный прием кетоконазола (ингибитор CYP3A4) увеличивает C_{max}, время ее достижения и AUC сиролимуса в 4.3, 1.4 и 10.9 раза соответственно (требуется коррекция режима дозирования сиролимуса и кетоконазола).

При одновременном приеме внутрь сиролимуса в дозе 10 мг и дилтиазема в дозе 120 мг C_{max}, время ее достижения и AUC возрастают соответственно в 1.4, 1.3 и 1.6 раза. Сиролимус не влияет на фармакокинетику дилтиазема и его метаболитов – дезацетилдилтиазема и дезметилдилтиазема. При назначении дилтиазема необходимо измерять концентрации сиролимуса в крови и в случае необходимости корректировать дозу последнего.

Нельзя исключить вероятность того, что при длительной терапии сиролимусом возможно изменение эффективности пероральных контрацептивов).

Концентрация сиролимуса в крови повышается вследствие замедления его метаболизма под влиянием ингибиторов CYP3A4 (никардипин, верапамил, клотримазол, флуконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, цизаприд, метоклопрамид, бромокриптин, циметидин, даназол, ритонавир, индинавир).

Концентрация сиролимуса в крови уменьшается вследствие ускорения его метаболизма под влиянием индукторов CYP3A4 (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин; рифабутин, рифампицин; препараты зверобоя продырявленного).

Ингибиторы Р-гликопротеина уменьшают выведение сиролимуса из клеток кишечника и повышают его концентрацию. Грейпфрутовый сок влияет на CYP3A4-опосредованный метаболизм, и поэтому его употребление не рекомендуется.

При одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, фибратами следует тщательно контролировать состояние пациента для выявления симптомов развития рабдомиолиза.

SODIUM ALGINATE (НАТРИЯ АЛЬГИНАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гемостатический препарат для местного применения. Представляет собой природный полисахарид, получаемый из бурых морских водорослей. Оказывает выраженное гемостатическое действие, обладает противовоспалительными и репаративными свойствами.

ПОКАЗАНИЯ

Трещины заднего прохода в стадии эпителизации, хронический кровоточащий геморрой, проктосигмоидит, воспаления прямой кишки в послеоперационном периоде.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют ректально 2 раза/сут. Длительность курса лечения составляет 7-14 дней в зависимости от тяжести заболевания.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к натрия альгинату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно ректальное применение при беременности и в период лактации по показаниям.

SODIUM AMIDOTRIZOATE (НАТРИЯ АМИДОТРИЗОАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рентгеноконтрастное диагностическое средство, содержащее йод. Повышает контрастность изображения за счет поглощения рентгеновских лучей йодом.

ПОКАЗАНИЯ

Применяют для в/в и ретроградной урографии, для ангиокоронарографии, а также для получения изображения контрастированных полостей тела (КТ-томография, гистеросальпингография).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Доза зависит от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота.

Аллергические реакции: крапивница, отек Квинке, астматический приступ, анафилактические реакции вплоть до шока и коллапса (особенно у предрасположенных пациентов).

Прочие: головокружение, покраснение кожи, цианоз, чувство жара и болевые ощущения во время инъекции препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютные: тяжелые формы гипертиреоза, недостаточность кровообращения с явлениями декомпенсации, непереносимость йодсодержащих препаратов, выраженная почечная и печеночная недостаточность, активный туберкулез и эмфизема легких, поражения миокарда, артериальная гипертензия тяжелого течения, состояние шока и коллапса. При острых формах флебита флебография противопоказана.

Относительные: атеросклероз сосудов головного мозга, декомпенсированный сахарный диабет, повышение свертывания крови, узловой зоб легкого течения, плазмоцитома, беременность, тяжелое общее состояние пациента.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для коронарографии применяют только 76% раствор.

SODIUM CHLORIDE (НАТРИЯ ХЛОРИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ионы натрия и хлора являются важнейшими неорганическими компонентами внеклеточной жидкости, поддерживающими соответствующее осмотическое давление плазмы крови и внеклеточной жидкости. Изотонический раствор восполняет дефицит жидкости в организме при дегидратации. Гипертонический раствор натрия хлорида при в/в введении обеспечивает коррекцию осмотического давления внеклеточной жидкости и плазмы крови. При местном применении в офтальмологии натрия хлорид оказывает противоотечное действие.

ПОКАЗАНИЯ

Изотонический раствор: дегидратация различного генеза. Для поддержания объема плазмы крови во время и после операций. В качестве растворителя для различных препаратов.

Гипертонический раствор: нарушения водно-электролитного обмена: дефицит ионов натрия и хлора; гипоосмолярная дегидратация различного генеза (вследствие длительной рвоты, диареи, ожогов; при желудочной фистуле, легочном кровотечении, кишечном кровотечении).

Глазные капли и мазь: раздражение роговицы при воспалительных и аллергических заболеваниях (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Изотонический раствор натрия хлорида вводят в/в, п/к и в клизмах, а также используют для промывания ран, глаз, слизистой носовой полости. Чаще вводят в/в, в зависимости от клинической ситуации – до 3 л/сут.

Гипертонический раствор натрия хлорида вводят в/в. Разовая доза для в/в струйного введения может составлять 10-30 мл. При состояниях, требующих немедленного восполнения ионов натрия и хлора, препарат вводят в/в капельно в дозе 100 мл.

Местно и наружно применяют в зависимости от используемой лекарственной формы и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: тошнота, рвота, диарея, спазмы желудка, жажда, слезотечение, потливость, лихорадка, тахикардия, артериальная гипертензия, нарушение функции почек, отеки, одышка, головная боль, головокружение, беспокойство, слабость, подергивание и гипертонус мышц.

При *наружном и местном применении* побочные реакции к настоящему времени не установлены.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипернатриемия, состояния гипергидратации, угроза отека легких, мозга.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют большие объемы натрия хлорида у пациентов с нарушением выделительной функции почек, при гипокалиемии. Введение больших количеств раствора может привести к хлоридному ацидозу, гипергидратации, увеличению выведения калия из организма.

Гипертонический раствор не применяют п/к и в/м.

При длительном применении необходим контроль концентрации электролитов в плазме и суточного диуреза.

Температура инфузионного раствора должна составлять 38°C.

SODIUM NITROPRUSSIDE (НИТРОПРУССИД НАТРИЯ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Периферический вазодилататор быстрого и короткого действия. Снижает тонус артерий и вен за счет прямого миотропного действия. Расширяя периферические артериальные сосуды, натрия нитропруссид уменьшает постнагрузку, снижает напряжение левого желудочка, снижает АД. Расширяя периферические вены, уменьшает преднагрузку на сердце, что приводит к улучшению системной и внутрисердечной гемодинамики, снижению давления в малом круге кровообращения.

В некоторых случаях вызывает рефлекторную тахикардию. Гипотензивный эффект после в/в введения развивается в первые 2-5 мин, а через 5-15 мин после окончания введения АД возвращается к исходному уровню.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В организме нитропруссид натрия метаболизируется ферментами эритроцитов в цианиды, которые при участии роназы печени превращаются в тиоцианат.

$T_{1/2}$ – 4 ч. Выводится почками (20% – в неизмененном виде) и с желчью. Проникает через ГЭБ и плацентарный барьер, в небольшом количестве выводится с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

Гипертонический криз, управляемая артериальная гипотензия, острая левожелудочковая недостаточность, хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, резистентная к лечению сердечными гликозидами, диуретиками, сосудистые спазмы, при отравлении препаратами спорыньи.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально и корригируют в зависимости от динамики АД, ЧСС и клинических симптомов заболевания. Нитропруссид натрия вводят в/в капельно из расчета 1.0-1.5 мкг/кг/мин; при необходимости скорость введения постепенно увеличивают до 8 мкг/кг/мин. При кратковременном вливании доза не должна превышать 3.5 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головная боль, беспокойство.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: быстрое снижение АД, тахикардия.

Прочие: усиление потоотделения; при очень длительной инфузии (более 3 суток) и при применении в чрезмерно высоких дозах – развитие интоксикации цианидами (рвота, потеря сознания, тканевая гипоксия); при быстром прекращении инфузии – синдром "рикошета".

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острое нарушение мозгового кровообращения, внутричерепная гипертензия, гипотиреоз, аортальный стеноз, артериовенозный шунт, коарктация аорты, атрофия зрительного нерва, глаукома, выраженная печеночная и/или почечная недостаточность, беременность, период лактации, дефицит витамина B_{12}, повышенная чувствительность к нитропруссиду натрия. В экстренных ситуациях (по жизненным показаниям) эти противопоказания являются относительными.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Нитропруссид натрия противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания). В экстренных ситуациях (по жизненным показаниям) эти противопоказания являются относительными.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нельзя применять нитропруссид натрия в комбинации с другими лекарственными средствами.

При передозировке нитропруссида натрия в качестве антидотов применяют витамин B_{12} и тиосульфат.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с дилтиаземом возможно значительное повышение эффективности при управляемой артериальной гипотензии.

При одновременном применении усиливается антигипертензивное действие каптоприла.

SODIUM THIOSULPHATE (НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антидот. При отравлении соединениями мышьяка, ртути, свинца препарат образует неядовитые сульфиты. При отравлении цианидами образует менее ядовитые роданистые соединения. Оказывает также некоторое противовоспалительное и десенсибилизирующее действие.

ПОКАЗАНИЯ

Отравления соединениями мышьяка, ртути, свинца, цианидами, солями йода, брома. В составе комбинированной терапии аллергических заболеваний, артрита, невралгии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

В/в вводят по 5-10 мл раствора, при поражениях цианистыми соединениями – по 50 мл раствора.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к натрия тиосульфату.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Натрия тиосульфат можно применять местно для лечения больных чесоткой.

При отравлении цианидами рекомендуется одновременно с натрия тиосульфатом применять натрия гипосульфит, натрия нитрит.

SOLIFENACIN (СОЛИФЕНАЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Спазмолитик. Солифенацин является специфическим конкурентным ингибитором м-холинорецепторов, преимущественно подтипа M_3. Также было установлено, что солифенацин имеет низкое сродство или отсутствие сродства к различным другим рецепторам и ионным каналам.

Эффективность солифенацина при применении в дозах 5 мг и 10 мг при синдроме гиперактивного мочевого пузыря наблюдается уже в течение первой недели лечения и стабилизируется на протяжении последующих 12 недель лечения. Максимальный эффект может наблюдаться через 4 недели. Эффективность сохраняется в течение длительного применения (не менее 12 мес).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь C_{max} в плазме крови достигается через 3-8 ч. T_{max} не зависит от дозы. C_{max} и AUC увеличиваются пропорционально повышению дозы от 5 до 40 мг. Абсолютная биодоступность – 90%. Прием пищи не влияет на C_{max} и AUC солифенацина.

Фармакокинетика солифенацина имеет линейный характер в терапевтическом диапазоне доз.

После в/в введения V_d солифенацина составляет около 600 л. Связывание солифенацина с белками плазмы, преимущественно с α_1-кислым гликопротеином, составляет около 98%.

Солифенацин активно метаболизируется в печени, преимущественно изоферментом CYP3A4. Однако существуют альтернативные пути метаболизма солифенацина. Системный клиренс солифенацина составляет около 9.5 л/ч, а конечный $T_{1/2}$ составляет 45-68 ч. После приема препарата внутрь в плазме помимо солифенацина были идентифицированы следующие метаболиты: один фармакологически активный (4R-гидроксисолифенацин) и три неактивных (N-глюкуронид, N-оксид и 4R-гидрокси-N-оксид солифенацина).

После однократного введения 10 мг ^{14}C-меченого солифенацина через 26 сут около 70% радиоактивности было обнаружено в моче и 23% в кале. В моче примерно 11% радиоактивности обнаружено в виде неизмененного активного вещества, около 18% в виде N-оксидного метаболита, 9% – в виде 4R-гидрокси-N-оксида солифенацина и 8% – в виде 4R-гидрокси метаболита (активный метаболит).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени C_{max} и AUC солифенацина незначительно отличаются от соответствующих показателей у здоровых добровольцев.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК ≤30 мл/мин) экспозиция солифенацина значительно выше – увеличение C_{max} составляет около 30%, AUC – более 100% и $T_{1/2}$ – более 60%. Отмечена статистически значимая взаимосвязь между КК и клиренсом солифенацина.

У пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (от 7 до 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) величина C_{max} не меняется, AUC увеличивается на 60%, $T_{1/2}$ увеличивается в 2 раза. Фармакокинетика у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучена.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение ургентного (императивного) недержания мочи, учащенного мочеиспускания и ургентных (императивных) позывов к мочеиспусканию, характерных для пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

Взрослым старше 18 лет, в т.ч. пациентам пожилого возраста – 5 мг 1 раз/сут. При необходимости доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто – сухость во рту (11% при дозе 5 мг/сут, 22% при дозе 10 мг/сут, 4% – плацебо).

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор, тошнота, диспепсия, боль в животе; нечасто – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сухость глотки; редко – кишечная непроходимость, копростаз; очень редко – рвота, снижение аппетита.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – инфекции мочевыводящих путей, затруднение мочеиспускания; редко – задержка мочеиспускания; очень редко – почечная недостаточность.

Со стороны ЦНС: нечасто – сонливость, дисгезия (нарушение вкуса); очень редко – головокружение, головная боль.

Со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрительного восприятия (нарушение аккомодации); нечасто – сухость глаз.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – сухость полости носа.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – сухость кожи; очень редко – многоформная эритема, зуд, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит.

Прочие: нечасто – усталость, отеки нижних конечностей; нельзя исключить удлинение интервала QT и тахикардии типа "пируэт", нарушениях функции печени с повышением активности АЛТ, АСТ, ГГТ, случаи гиперкалиемии, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Задержка мочеиспускания; тяжелые желудочно-кишечные заболевания (включая токсический мегаколон); myasthenia gravis; закрытоугольная глаукома; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность или умеренная печеночная недостаточность при одновременном лечении ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом); проведение гемодиализа; детский возраст; повышенная чувствительность к солифенацину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применять при беременности.

Данные о выделении солифенацина с грудным молоком у человека отсутствуют. Применение в период грудного вскармливания не рекомендуется.

В *экспериментальных исследованиях* на животных не выявлено прямого неблагоприятного воздействия на фертильность, развитие эмбриона/плода или роды.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью: клинически значимая обструкция выходного отверстия мочевого пузыря с риском задержки мочи; желудочно-кишечные обструктивные заболевания (в т.ч. застой пищи в желудке); риск пониженной моторики ЖКТ; почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин), умеренная печеночная недостаточность (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) недостаточностью (дозы для этих пациентов не должны превышать 5 мг); одновременный прием сильных ингибиторов изофермента CYP3A4, например, кетоконазола; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный рефлюкс, одновременный прием с лекарственными препаратами (например, бисфосфонаты), которые могут вызвать или усилить эзофагит; периферическая невропатия; с такими факторами риска, как синдром удлинения интервала QT и гипокалиемия (наблюдалось пролонгирование интервала QT и тахикардия типа "пируэт").

Прежде чем начать лечение солифенацином, следует установить, нет ли других причин нарушения мочеиспускания (сердечная недостаточность или заболевания почек). Если выявлена инфекция мочевыводящих путей, следует начать соответствующее противомикробное лечение.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Солифенацин, подобно другим м-холиноблокаторам, может вызывать нечеткость зрительного восприятия, а также сонливость (редко) и чувство усталости, что может отрицательно сказаться на способности управлять автомобилем и работать с механизмами. Пациенты должны соблюдать меры предосторожности при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При сопутствующем лечении препаратами с м-холиноблокирующими свойствами может отмечаться более выраженное терапевтическое действие и развитие нежелательных эффектов. После прекращения приема солифенацина следует сделать недельный перерыв, прежде чем начинать лечение другим м-холиноблокатором. Терапевтический эффект может быть снижен при одновременном приеме м-холиномиметиков.

Солифенацин может снизить эффект препаратов, стимулирующих моторику ЖКТ, например, метоклопрамида и цизаприда.

Солифенацин метаболизируется CYP3A4. Одновременное введение кетоконазола в дозе 200 мг/сут, ингибитора CYP3A4, вызывало двукратное увеличение AUC солифенацина, а в дозе 400 мг/сут – трехкратное увеличение. Поэтому максимальная доза солифенацина не должна превышать 5 мг, если пациент одновременно принимает кетоконазол или терапевтические дозы других ингибиторов CYP3A4 (таких как ритонавир, нелфинавир, итраконазол). Одновременное применение солифенацина и ингибитора CYP3A4 противопоказано пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени или с умеренной печеночной недостаточностью. Поскольку солифенацин метаболизируется CYP3A4, возможно фармакокинетическое взаимодействие с другими субстратами CYP3A4 с более высоким сродством (верапамил, дилтиазем) и с индукторами CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

SOMATROPIN (СОМАТРОПИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Рекомбинантный гормон роста, идентичный по составу и эффектам гипофизарному гормону роста человека. Является полипептидом, включающим 191 аминокислоту. Биологическая активность составляет приблизительно 3 МЕ/мг. Стимулирует рост скелета и увеличение массы тела; стимулирует транспорт аминокислот в клетку, ускоряя внутриклеточный синтез белка и проявляя тем самым анаболическое действие. Вызывает задержку в организме азота, минеральных солей (кальция, фосфора, натрия) и жидкости. Повышает содержание глюкозы в крови.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После п/к введения системная абсорбция составляет 80%. C_{max} в плазме достигается через 3-6 ч и составляет 13-35 нг/мл. Метаболизируется в печени.

$T_{1/2}$ – 2-3 ч. Выводится через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Дефицит гормона роста в организме (гипофизарный нанизм, гипофизарная карликовость); хроническая почечная недостаточность у детей, сопровождающаяся задержкой роста; синдром Шерешевского – Тернера.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Обычно вводят п/к по 0.07-0.1 МЕ/кг 1 раз/сут, а в некоторых случаях – по 0.14-0.2 МЕ/кг через день.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия, усиление симптомов гипотиреоза.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, увеличение титра антител к соматропину.

Прочие: головная боль, отеки.

Местные реакции: болезненность, покраснение в месте введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Злокачественные новообразования, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к соматропину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применяют у пациентов с завершившимся процессом роста костей.

С осторожностью применяют у пациентов с сахарным диабетом (требуется контроль уровня сахара в крови и при необходимости увеличение дозы инсулина). Недостаточность функции щитовидной железы может снижать эффективность соматропина. В случае развития гипотиреоидного состояния следует вводить тиреоидные гормоны.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ГКС эффективность соматропина уменьшается.

SOTALOL (СОТАЛОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Неселективный бета-адреноблокатор, действует на β_1- и β_2-адренорецепторы, относится к антиаритмическим средствам класса III. Оказывает выраженное антиаритмическое действие, механизм которого заключается в увеличении длительности потенциала действия и удлинении абсолютного рефрактерного периода во всех участках проводящей системы сердца. Уменьшает ЧСС и сократительную способность миокарда, замедляет AV-проводимость. Повышает тонус гладкой мускулатуры бронхов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь соталол абсорбируется из ЖКТ, C_{max} в плазме достигается через 2-3 ч. V_d составляет 2 л/кг. $T_{1/2}$ – около 15 ч. Выводится главным образом почками.

ПОКАЗАНИЯ

Наджелудочковая тахикардия (в т.ч. при синдроме WPW), пароксизмальная форма мерцания предсердий, желудочковая тахикардия.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь начальная доза – по 40 мг 2-3 раза/сут. При в/в введении разовая доза – 20 мг.

Максимальные дозы: при приеме внутрь – 480 мг/сут. В случае необходимости повторного в/в введения суммарная доза составляет 1.5 мг/кг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: повышенная утомляемость, слабость, головокружение, головная боль, сонливость или бессонница, кошмарные сновидения, депрессия, беспокойство, спутанность сознания или кратковременная потеря памяти, галлюцинации, астения, миастения, парестезии в конечностях (у больных с синдромом перемежающейся хромоты и синдромом Рейно), тремор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: синусовая брадикардия, сердцебиение, нарушение проводимости миокарда, AV-блокада (вплоть до развития полной поперечной блокады и остановки сердца), аритмии, ослабление сократимости миокарда, развитие (усугубление) хронической сердечной недостаточности, снижение АД, ортостатическая гипотензия, проявление ангиоспазма (усиление нарушения периферического кровообращения, похолодание нижних конечностей, синдром Рейно), боль в груди; в редких случаях – усиление приступов стенокардии, желудочковая пароксизмальная тахикардия типа "пируэт" (риск развития выше при сочетанном приеме лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, или гипокалиемии).

Со стороны органов чувств: в отдельных случаях – нарушение остроты зрения, уменьшение секреции слезной жидкости, сухость и болезненность глаз, кератоконъюнктивит.

Со стороны пищеварительной системы: сухость слизистой оболочки полости рта, тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, метеоризм, запоры или диарея, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), изменения вкуса, изменение активности печеночных ферментов, концентрации билирубина.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа, ринит, затруднение дыхания, ларинго- и бронхоспазм.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия (у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом), гипогликемия (у больных, получающих инсулин, либо при строгом соблюдении диеты), гипотиреоидное состояние.

Аллергические реакции: зуд, кожная сыпь, крапивница.

Дерматологические реакции: усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема, алопеция, псориазоподобные кожные реакции, обострение симптомов псориаза.

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения (необычные кровотечения и кровоизлияния), агранулоцитоз, лейкопения.

Прочие: боль в спине, артралгия, ослабление либидо, снижение потенции, синдром отмены (усиление приступов стенокардии, повышение АД).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острая сердечная недостаточность или декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, AV-блокада II или III степени, синоатриальная блокада, СССУ, синусовая брадикардия (ЧСС менее 55 уд./мин), стенокардия Принцметала, кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности), артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда); ХОБЛ, бронхиальная астма (тяжелого течения); окклюзионные заболевания периферических сосудов (осложненные гангреной, перемежающейся хромотой или болью в покое), сахарный диабет с кетоацидозом, метаболический ацидоз, одновременный прием ингибиторов МАО, период лактации, повышенная чувствительность к соталолу и сульфаниламидам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности, особенно в I триместре, возможно только по строгим показаниям, после тщательной оценки соотношения предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода.

Соталол может оказывать отрицательное влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

В случае проведения терапии соталолом при беременности его следует отменить за 48-72 ч до предполагаемого срока родов (из-за возможности развития брадикардии, артериальной гипотензии, гипокалиемии и угнетения дыхания у новорожденного).

Применение соталола в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при хронической сердечной недостаточности, феохромоцитоме, печеночной недостаточности, хронической почечной недостаточности, синдроме Рейно, при миастении, тиреотоксикозе, депрессии (в т.ч. в анамнезе), псориазе, гипокалиемии, удлинении интервала QT, у пациентов пожилого возраста, у детей (эффективность и безопасность не определены).

С особой осторожностью применяют при указаниях в анамнезе на аллергические реакции, а также на фоне проведения десенсибилизирующей терапии, т.к. соталол повышает чувствительность к аллергенам.

Лечение проводят под контролем ЧСС, АД, ЭКГ. При выраженном снижении АД или урежении ЧСС суточную дозу следует уменьшить. Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция режима дозирования.

При завершении курса лечения дозу соталола следует снижать постепенно.

При внезапной отмене клонидина на фоне приема соталола возможно резкое повышение АД.

За несколько дней до проведения наркоза необходимо прекратить прием соталола или подобрать средство для наркоза с минимальным отрицательным инотропным действием.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антиаритмическими препаратами I класса возможно выраженное расширение комплекса QRS. Повышается риск развития желудочковой аритмии.

При одновременном применении с антиаритмическими препаратами III класса возможно выраженное увеличение продолжительности интервала QT.

При одновременном применении с блокаторами кальциевых каналов и гипотензивными средствами, транквилизаторами, снотворными средствами, трициклическими антидепрессантами, барбитуратами, фенотиазинами, опиоидными анальгетиками, диуретиками, вазодилататорами возможно значительное снижение АД.

При одновременном применении со средствами для ингаляционного наркоза повышается риск угнетения функции миокарда и развития гипотензии.

При одновременном применении с амиодароном возможны артериальная гипотензия, брадикардия, фибрилляция желудочков, асистолия.

При в/в введении соталола на фоне применения верапамила и дилтиазема существует риск значительного ухудшения сократимости и проводимости миокарда. Отмечается аддитивное угнетающее действие на синусовый и AV-узлы.

При одновременном применении с инсулинами, пероральными гипогликемическими препаратами, особенно при повышенной физической нагрузке, возможно снижение уровня глюкозы в крови или усиление симптомов гипогликемии.

При одновременном применении с клонидином описаны случаи парадоксальной артериальной гипертензии.

У пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, в случае внезапной отмены клонидина возможно развитие тяжелой артериальной гипертензии. Полагают, что это связано с повышением содержания катехоламинов в циркулирующей крови и усилением их вазоконстрикторного действия.

При одновременном применении с нифедипином, антидепрессантами, барбитуратами, антигипертензивными препаратами возможно усиление гипотензивного эффекта соталола.

При одновременном применении с норадреналином, ингибиторами МАО возможна выраженная артериальная гипертензия.

При одновременном применении с резерпином, метилдопой, гуанфацином, сердечными гликозидами возможно развитие выраженной брадикардии и замедление проводимости.

При одновременном применении с фуросемидом, индапамидом, прениламином, прокаинамидом возможно аддитивное увеличение интервала QT.

При одновременном применении с цизапридом значительно увеличивается интервал QT вследствие аддитивного действия, риск развития желудочковой аритмии (в т.ч. типа "пируэт").

При одновременном применении с эритромицином повышается риск развития желудочковой аритмии типа "пируэт".

SPARFLOXACIN (СПАРФЛОКСАЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство, производное фторхинолона, ингибирует бактериальную ДНК-гиразу, деспирализующую участки хромосомных молекул ДНК (необходимо для считывания генетической информации). Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них гираз.

Является бактерицидным противомикробным препаратом широкого спектра действия (прежде всего, в отношении грамотрицательной флоры, в этом плане близок к аминогликозидам). На грамположительные микроорганизмы оказывает бактерицидное действие только в период деления, на грамотрицательные организмы – и в период покоя, поскольку влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки. Предотвращает транскрипцию генетического материала бактерий, необходимого для их нормального метаболизма, что приводит к быстрому снижению способности бактерий к делению. В результате его действия не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам и многим другим антибиотикам.

Высоко активен в отношении Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Serratia spp., Hafnia, Edwardsiella, Proteus (индол-положительные и индол-отрицательные), Providencia spp., Morganella morganii, Yersinia spp.; Vibrio spp., Aeromonas spp., Plesiomonas spp., Pasteurella spp., Haemophilus spp., Campylobacter spp., Pseudomonas cepacia, Pseudomonas aeruginosa, Legionella spp., Neisseria spp., Moraxella, Acinobacter spp., Brucella; Staphylococcus spp., Listeria spp., Corynebacterium spp., Chlamydia spp., Xanthomonas maltophilia. *Умеренно активен* в отношении Gardnerella spp., Flavobacterium spp., Alcaligenes spp., Streptococcus agalactiae, Enterococcus faecalis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis и Mycobacterium fortuitum. Считается активным в отношении Enterococcus faecium, Ureaplasma urealyticum, Nocardia asteroides. За некоторыми исключениями, анаэробные микроорганизмы являются умеренно чувствительными (например, Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.) или устойчивыми (например, Bacteroides spp.).

Не активен в отношении Treponema pallidum.

Резистентность к спарфлоксацину развивается крайне медленно, поскольку практически не остается персистирующих микроорганизмов и у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его. Не отмечено перекрестной резистентности с другими противомикробным препаратам.

В отношении Pseudomonas aeruginosa и других грамотрицательных бацилл по активности уступает ципрофлоксацину. $T_{1/2}$ более продолжительный, чем у ципрофлоксацина, поэтому спарфлоксацин можно применять 1 раз/сут. Подобно ципрофлоксацину не взаимодействует с теофиллином (не ингибирует активность микросомальных ферментов печени). По способности вызвать фотосенсибилизацию ближе к ломефлоксацину, чем к другим фторхинолонам. Обладает постантибиотическим эффектом, микроорганизмы не размножаются в течение 0.5-4 ч после исчезновения активного вещества из плазмы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбируется около 90%. Абсорбция не изменяется при приеме вместе с пищей и молоком.

Хорошо распределяется в тканях организма (исключая богатую жирами ткань, например, нервную ткань), концентрация в тканях и жидкостях нижних дыхательных путей превышает концентрацию в плазме. Обнаруживается в высоких концентрациях в альвеолярных макрофагах. Терапевтические концентрации достигаются в слюне, желчи, кишечнике, органах брюшной полости и малого таза, почках и мочевыводящих органах, легочной ткани, бронхиальном секрете, костной ткани, мышцах, синовиальной жидкости и суставных хрящах, перитонеальной жидкости, коже. Концентрация в спинномозговой и внутриглазной жидкости – 10% от концентрации в плазме. V_d – 2-3 л/кг, связывание с белками плазмы – около 45%. После приема внутрь в дозе 400 мг C_{max} в плазме крови достигается через 3-6 ч, содержание в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме. Сывороточная концентрация характеризуется линейной зависимостью от величины принятой дозы. Активность несколько снижается при кислых значениях pH.

Метаболизируется в печени, выводится с калом (30-50%) и мочой (тубулярная фильтрация и канальцевая секреция), из них в неизмененном виде выводится около 10% принятой внутрь дозы. $T_{1/2}$ – 16-30 ч, у больных с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ увеличивается. При ХПН снижается процент выведения почками, но кумуляции активного вещества в организме при КК>20 мл/мин не происходит, поскольку параллельно повышается метаболизм и увеличение выведения через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции дыхательных путей, инфекции среднего уха, придаточных пазух носа, особенно если они вызваны грамотрицательными возбудителями, включая Pseudomonas, или Staphylococcus, инфекции глаз, почек и мочевыводящих путей, половых органов (в т.ч. аднексит), негонорейный уретрит, простатит, инфекции брюшной полости (например, бактериальные инфекции ЖКТ, желчных путей, перитонит), кожи и мягких тканей, костей и суставов (например, остеомиелит), сепсис, инфекции на фоне иммунодефицита, например, на фоне лечения иммунодепрессивными средствами или у больных с нейтропенией; гонорея, хламидиоз, лепра.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым, внутрь, независимо от приема пищи (не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости). Длительность курса лечения зависит от характера и тяжести заболевания и вида возбудителя.

При пневмонии, обострении хронического бронхита, синусите – в первый день 400 мг однократно, далее – по 200 мг/сут в течение 10 дней, пациентам с КК<50 мл/мин – в первый день 400 мг однократно, далее по 200 мг каждые 48 ч.

При инфекции мочевыводящих путей – в первый день 200 мг однократно, далее по 100 мг 1 раз/сут в течение 10-14 дней.

При остром гонорейном уретрите: 200 мг однократно.

При негонококковом уретрите в первый день – 200 мг однократно, далее – по 100 мг 1 раз/сут в течение 6 дней. При лепре – по 200 мг 1 раз/сут в течение 12 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боли в области живота, метеоризм, снижение аппетита, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тревожность, тремор, сонливость, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), потливость, черепно-мозговая гипертензия, тревожность, кошмарные сновидения, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, психотические реакции, мигрень, общая слабость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: удлинение интервала QT, тромбоз церебральных артерий, тахикардия, приливы крови к коже лица, обморок.

Со стороны органов чувств: нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (например, диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха.

Со стороны лабораторных показателей: эозинофилия, лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия, гипопротромбинемия, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия, гематурия, кристаллурия (прежде всего при щелочной моче и низком диурезе).

Дерматологические реакции: зуд, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния (петехии), узловатая эритема, экссудативная многоформная эритема, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), фотосенсибилизация.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, мышечные боли, тендовагинит.

Аллергические реакции: отек лица, сосудов или гортани, одышка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия, удлиненный интервал QT или другие факторы, способствующие развитию аритмий (гипокалиемия, значительная брадикардия, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, тяжелая почечная недостаточность, беременность, период лактации (грудного вскармливания), детский и подростковый возраст до 18 лет (незавершенный процесс формирования скелета), повышенная чувствительность к спарфлоксацину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при атеросклерозе сосудов головного мозга, нарушении мозгового кровообращения, эпилептическом синдроме, условиях жизни (профессиональной деятельности), не позволяющих ограничивать инсоляцию, хронической почечной недостаточности.

Следует избегать УФ-облучения в период лечения и в течение 3 дней после его окончания. Во избежание развития кристаллурии, недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

Пища замедляет скорость всасывания.

Не рекомендуется одновременный прием спарфлоксацина с антиаритмическими препаратами классов I А и III, бепридилом, эритромицином, астемизолом, цизапридом, пентамидином, трициклическими антидепрессантами и фенотиазинами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении НПВС (исключая ацетилсалициловую кислоту) повышают риск развития судорог.

Пероральный прием совместно с железосодержащими препаратами, сукральфатом и антацидными препаратами, содержащими магний, алюминий, кальций, цинк, а также соли железа, приводит к снижению всасывания спарфлоксацина.

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию спарфлоксацина.

При одновременном применении с циклоспорином отмечается повышение содержания сывороточного креатинина.

SPIRAMYCIN (СПИРАМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы макролидов. Оказывает бактериостатическое действие, нарушая внутриклеточный синтез белка.

Активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Corynebacterium diphtheriae, Listeria monocytogenes; грамотрицательных бактерий: Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Bordetella pertussis, Legionella spp., Campylobacter spp.; анаэробных бактерий: Clostridium spp.

Спирамицин активен также в отношении Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia spp., Treponema spp., Leptospira spp., Toxoplasma gondii.

К спирамицину умеренно чувствительны Haemophilus influenzae, Bacteroides fragilis, Staphylococcus aureus.

К спирамицину устойчивы Enterobacter spp., Pseudomonas spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь неполностью всасывается из ЖКТ, период полуабсорбции составляет 20 мин. C_{max} активного вещества в плазме крови достигается через 1.5-3 ч.

Широко распределяется в тканях организма, но не проникает через ГЭБ. Связывание с белками плазмы составляет не более 10%.

Метаболизм изучен недостаточно, но считается, что спирамицин метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов. Выводится с желчью, 10% – с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к спирамицину микроорганизмами: заболевания органов дыхания и ЛОР-органов, включая пневмонию (в т.ч. атипичную, вызванную микоплазмами, хламидиями, легионеллами), фарингит, тонзиллит, синусит, отит; инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. уретрит, простатит); инфекции кожи и мягких тканей; остеомиелит и артрит; гинекологические заболевания, инфекции, передающиеся половым путем (в т.ч. генитальный и экстрагенитальный хламидиоз).

Профилактика ревматизма у больных с аллергией на пенициллины.

Токсоплазмоз, включая токсоплазмоз у беременных.

Профилактика менингококкового менингита среди лиц, контактировавших с больным не более, чем за 10 дней до постановки диагноза.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь взрослым и подросткам – 2-3 г/сут в 2 приема. При тяжелых инфекциях можно применять 4-5 г/сут в разделенных дозах. Детям – 50-100 мг/кг/сут в разделенных дозах.

В/в взрослым и подросткам – по 500 мг каждые 8 ч, при тяжелых инфекциях – по 1 г каждые 8 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Со стороны пищеварительной системы: редко – тошнота, рвота, диарея, боли в животе; в единичных случаях – холестатическая желтуха.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к спирамицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Возможно применение спирамицина при беременности по показаниям.

Спирамицин выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени, а также одновременно с алкалоидами спорыньи и дигидрированными алкалоидами спорыньи.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами, содержащими комбинацию леводопы и карбидопы, наблюдается увеличение $T_{1/2}$ леводопы.

С осторожностью назначают с препаратами, содержащими дегидрированные алкалоиды спорыньи.

В метаболизме спирамицина не принимают участие изоферменты системы P450 печени, он не взаимодействует с циклоспорином или теофиллином.

STAVUDINE (СТАВУДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, синтетический аналог тимидина. Активен в отношении ВИЧ. Метаболизируется в клетках до ставудина трифосфата, который за счет ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ нарушает процесс элонгации вирусной ДНК. Кроме того, ставудина трифосфат ингибирует клеточные ДНК-полимеразы, значительно угнетая синтез митохондриальной ДНК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность составляет 78-86%. C_{max} достигается через 0.5-1.5 ч. Проникает через ГЭБ. V_d составляет 0.8-1.1 л/кг. Метаболизируется путем фосфорилирования с образованием активного метаболита – ставудина трифосфата. 40% ставудина выводится с мочой в неизмененном виде. $T_{1/2}$ – 1-1.6 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение инфекции, вызванной ВИЧ, при выраженных клинических проявлениях и неэффективности или непереносимости зидовудина, а также других антиретровирусных препаратов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь разовая доза для больных с массой тела 60 кг и более составляет 40 мг, менее 60 кг – 30 мг; частота приема – 2 раза/сут с интервалом 12 ч. При выраженном нарушении функции почек дозу ставудина уменьшают в соответствии со значениями КК.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: периферическая невропатия, головная боль, астения, бессонница.

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия, анорексия, повышение уровня печеночных трансаминаз, панкреатит.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия.

Со стороны системы кроветворения: анемия.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Периферическая невропатия, нарушение функции почек, повышенная чувствительность к ставудину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности ставудина при беременности не проводилось. Применение при беременности возможно только после оценки предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции печени.

В процессе лечения ставудином необходимо контролировать активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ), амилазы и липазы в плазме крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с хлорамфениколом, цисплатином, диданозином, этамбутолом, этионамидом, гидралазином, изониазидом, метронидазолом, винкристином, зальцитабином увеличивается риск развития периферической невропатии.

При одновременном применении с зидовудином установлен антагонизм в проявлении противовирусного действия.

STREPTOMYCIN (СТРЕПТОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие за счет связывания с 30S субъединицей бактериальной рибосомы, что в дальнейшем приводит к угнетению синтеза белка.

Активен в отношении Mycobacterium tuberculosis, а также большинства грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Yersinia spp., Haemophilus influenzae, Klebsiella spp. (в т.ч. Klebsiella pneumoniae), Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Yersinia pestis, Francisella tularensis, Brucella spp.

К стрептомицину чувствительны Staphylococcus spp., Corynebacterium diphtheriae.

Менее активен в отношении Streptococcus spp. (в т.ч. Streptococcus pneumoniae), Enterobacter spp.

Стрептомицин неактивен в отношении анаэробных бактерий, Spirochaetaceae, Rickettsia spp., Proteus spp., Pseudomonas aeruginosa.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения стрептомицин быстро и полностью всасывается из места инъекции. Распределяется во всех тканях организма. Связывание с белками плазмы низкое (0-10%). Не метаболизируется. $T_{1/2}$ – 2-4 ч. Выводится в неизмененном виде с мочой.

ПОКАЗАНИЯ

Первичный туберкулез легких и других органов. Венерическая гранулема. Туляремия. Чума. Бруцеллез.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Вводят в/м, интратрахеально, в виде аэрозолей, внутрикавернозно. Длительность лечения определяется формой и фазой заболевания.

При в/м введении суточная доза для взрослых составляет 0.5-1 г/сут, для детей – 15-20 мг/кг массы тела/сут.

Внутрикавернозно стрептомицин вводят путем инсуффляции в виде сухого вещества или инстилляции 10% раствора 1 раз/сут (только в условиях стационара).

Интратрахеально или в виде аэрозолей взрослым назначают по 0.5-1 г 2-3 раза в неделю.

Максимальные дозы: при в/м введении суточная доза для взрослых – 2 г или 4 г (в зависимости от этиологии заболевания), для детей – 1 г, для взрослых старше 40 лет или пациентов с массой тела менее 50 кг – 750 мг; при внутрикавернозном введении – 1 г (суммарно) независимо от числа каверн.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны мочевыделительной системы: нефротоксическое действие (альбуминурия, гематурия).

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: токсическое действие на VIII пару ЧМН (потеря слуха, вплоть до развития глухоты, звон, ощущение закладывания в ушах; головокружение, тошнота, рвота, неустойчивость), периферический неврит, неврит зрительного нерва, редко – нервно-мышечная блокада (затруднение дыхания, апноэ, слабость, сонливость).

Со стороны пищеварительной системы: диарея.

Аллергические реакции: крапивница, зуд, кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Облитерирующий эндартериит, миастения, заболевания, связанные с воспалением VIII пары ЧМН, тяжелые формы сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, нарушения мозгового кровообращения, повышенная чувствительность к стрептомицину, беременность, лактация (грудное вскармливание).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации.

Стрептомицин проникает через плацентарный барьер и может оказывать нефротоксическое действие на плод человека. У грудных детей, матери которых получали стрептомицин при беременности, возможно развитие глухоты. Выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения стрептомицином необходимо контролировать функции вестибулярного и слухового аппаратов, функции почек.

Больным с нарушениями выделительной функции почек, а также пациентам с поражениями печени суточную дозу следует уменьшать.

Внутрикавернозное введение стрептомицина не рекомендуется при незаращении плевральной полости в месте введения катетера и в случае прикорневой локализации каверн.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с аминогликозидами, полимиксинами, капреомицином увеличивается риск развития ото- и нефротоксического действия.

При одновременном применении стрептомицина с препаратами, блокирующими нервно-мышечную передачу (в т.ч. средства для ингаляционного наркоза, опиоидные анальгетики), возможно усиление нервно-мышечной блокады.

SUGAMMADEX (СУГАММАДЕКС)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для реверсии нейромышечной блокады.

Сугаммадекс – модифицированный гамма-циклодекстрин. Формирует комплекс с периферическими миорелаксантами рокуронием и векуронием, снижая количество молекул, связывающихся с н-холинорецепторами в нейромышечном комплексе. Это приводит к реверсии нейромышечной блокады, вызванной рокуронием или векуронием.

Показана четкая зависимость эффекта сугаммадекса от дозы.

Сугаммадекс можно применять в разное время после введения рокурония или векурония бромида

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При в/в введении в виде болюсной инъекции сугаммадекс характеризуется линейной кинетикой в дозах от 1 до 16 мг/кг.

После в/в введения взрослым пациентам сугаммадекс имеет следующие фармакокинетические параметры: быстрая фаза распределения с периодом полураспределения 2.9 мин; медленная фаза распределения с периодом полураспределения 27 мин; $T_{1/2}$ 2.2 ч и V_d в равновесном состоянии – 15 л, плазменный клиренс – 91 мл/мин.

Не связывается с белками плазмы или с эритроцитами. Метаболиты сугаммадекса не обнаружены. Более >90% дозы выводится в течение 24 ч. 96% дозы выводится с мочой, из которых 95% составляет неизмененный сугаммадекс. Выведение с калом и выдыхаемым воздухом составляет <0.02%.

У пациентов с нарушением функции почек клиренс сугаммадекса уменьшается, $T_{1/2}$ увеличивается.

У пациентов в возрасте 75 лет клиренс сугаммадекса характеризуется тенденцией к уменьшению, $T_{1/2}$ - тенденцией к увеличению, по сравнению с пациентами в возрасте 40 лет.

У детей в возрасте 8 и 15 лет, $T_{1/2}$ сугаммадекса составляет соответственно 0.9 ч и 1.7 ч, V_d в равновесном состоянии – 3.1 л и 9.1 л, клиренс – 41 мл/мин и 71 мл/мин.

ПОКАЗАНИЯ

Для реверсии нейромышечной блокады, вызванной рокуронием или векуронием, у взрослых.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в в виде болюсной инъекции, однократно, быстро (в течение 10 сек), непосредственно в вену или в существующую систему для в/в введения.

Доза сугаммадекса зависит от степени нейромышечной блокады, которую необходимо реверсировать, и не зависит от режима анестезии.

Сугаммадекс можно применять для реверсии нейромышечной блокады, вызванной рокуронием или векуронием, разной степени глубины.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: часто – осложнения при анестезии, указывающие на восстановление нейромышечной функции (в т.ч. движения конечностей или тела, кашель во время процедуры анестезии или во время самой операции, гримасы или сосание эндотрахеальной трубки); в отдельных случаях – нежелательное возвращение сознания в течение анестезии (связь с применением сугаммадекса достоверно не установлена); при введении в дозах ниже оптимальной (<2 мг/кг) в 2 % случаев – восстановление блокады.

Со стороны органов чувств: очень часто – дисгевзия (металлический или горький привкус во рту), возникающая при применении сугаммадекса в дозе 32 мг/кг и выше у здоровых добровольцев.

Со стороны дыхательной системы: у пациентов с легочными осложнениями в анамнезе возможен бронхоспазм (связь с применением сугаммадекса достоверно не установлена). Следует предупредить врача о возможном развитии бронхоспазма.

Аллергические реакции: возможно – покраснение, эритематозная сыпь легкой степени.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин), тяжелая печеночная недостаточность, беременность, период лактации (грудного вскармливания), детский возраст до 2 лет, повышенная чувствительность к сугаммадексу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Сугаммадекс применяется только врачом-анестезиологом или под его наблюдением. Рекомендуется использование соответствующей техники нейромышечного мониторинга для наблюдения за восстановлением после нейромышечной блокады.

Рекомендуется контролировать состояние пациента в послеоперационном периоде для предупреждения случаев восстановления блокады.

После реверсии нейромышечной блокады до восстановления адекватного самостоятельного дыхания обязательно проведение ИВЛ.

Вентиляция легких может быть продлена при применении препаратов, угнетающих дыхательную функцию.

Если после экстубации повторно возникает нейромышечная блокада, необходимо обеспечить адекватную вентиляцию легких.

В клинических исследованиях сообщалось о восстановлении блокады при применении сугаммадекса в дозах, ниже оптимальных. Для предотвращения восстановления блокады сугаммадекс следует применять в дозах, рекомендованных для стандартной или немедленной реверсии.

Если необходимо повторное введение рокурония или векурония, рекомендованное время ожидания составляет 24 ч. Если необходима нейромышечная блокада до истечения рекомендованного времени ожидания, необходимо применять нестероидный блокатор нейромышечной передачи.

При реверсии нейромышечной блокады во время анестезии иногда отмечали снижение глубины анестезии (например, движения, кашель, гримасы, сосание трахеальной трубки), поэтому при реверсии анестезии необходимо применять дополнительные дозы анестетиков или опиоидов.

Вследствие применения некоторых препаратов после сугаммадекса возможно взаимодействие по типу замещения – вытеснение сугаммадексом рокурония и векурония. В результате может произойти восстановление блокады. В таких случаях необходимо применить ИВЛ. В случае введения препарата, который вызвал вытеснение, путем инфузии, инфузию необходимо прекратить. В случае, когда можно ожидать потенциального взаимодействия подобного типа, необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента для выявления симптомов восстановления блокады (около 15 мин) после парентерального введения препарата, которое состоялось на протяжении 6 ч после введения сугаммадекса. Взаимодействие по типу замещения отмечается для некоторых лекарственных средств (торемифен, флуклоксациллин и фузидиновая кислота).

При применении препаратов, усиливающих нейромышечную блокаду, в послеоперационном периоде необходимо учитывать возможность восстановления блокады. Необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению рокурония или векурония для получения специфической информации относительно препаратов, которые усиливают нейромышечную блокаду. В случае восстановления блокады пациенту может потребоваться механическая вентиляция или повторное введение сугаммадекса.

Данные по применению сугаммадекса в условиях интенсивной терапии отсутствуют.

Сугаммадекс не следует применять для реверсии нейромышечной блокады, вызванной другими миорелаксантами, поскольку данные по эффективности и безопасности

Безопасность и эффективность сугаммадекса для реверсии нейромышечной блокады, вызванной другими миорелаксантами, не изучена, поэтому его не следует применять в таких случаях.

При применении сугаммадекса эффективность некоторых лекарственных препаратов может снижаться в связи со снижением их плазменных концентраций. В таких случаях необходимо рассмотреть возможность повторного введения лекарственных препаратов, введение терапевтически эквивалентных лекарственных препаратов (желательно другого химического класса) и/или нефармакологического вмешательства.

В исследованиях in vitro отмечено фармакодинамическое взаимодействие (пролонгирование АЧТВ и протромбинового времени) с антагонистами витамина K, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепариноидами, ривароксабаном и дабигатраном.

Принимая во внимание кратковременное влияние сугаммадекса на пролонгирование АЧТВ или протромбинового времени, при применении сугаммадекса в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами маловероятно, что он повышает риск развития кровотечения. Т.к. информации относительно применения сугаммадекса у пациентов с установленной коагулопатией недостаточно, необходимо тщательно контролировать показатели коагуляции с соблюдением стандартов клинической практики.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) выведение сугаммадекса и комплекса сугаммадекс-рокуроний замедлено, но симптомов восстановления нейромышечной блокады не выявлено. Данные относительно ограниченного количества пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, свидетельствуют о непоследовательном снижении концентрации сугаммадекса в плазме крови при гемодиализе. Применение сугаммадекса у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется.

Необходимости в коррекции дозы при печеночной недостаточности легкой и умеренной степени нет, поскольку сугаммадекс преимущественно экскретируется почками. С осторожность применять у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени.

При состояниях, сопровождающихся замедлением кровотока (например, заболевания сердечно-сосудистой системы, пожилой возраст, отеки), время восстановления может удлиняться.

Следует учитывать риск развития аллергических реакций и необходимость принятия мер по их предупреждению.

В целом сугаммадекс не влияет на лабораторные показатели, за вероятным исключением количественного определения прогестерона в сыворотке крови. Нарушение этого теста возможно при плазменной концентрации сугаммадекса 100 мкг/мл.

Использование в педиатрии

В педиатрии сугаммадекс рекомендуется только для стандартной реверсии блокады, вызванной рокуронием.

Данные об эффективности и безопасности сугаммадекса у детей ограничены. Для стандартной реверсии нейромышечной блокады, вызванной рокуронием при повторном появлении T_2, рекомендованная доза сугаммадекса для детей в возрасте 2–17 лет составляет 2 мг/кг. Другие стандартные ситуации реверсии и немедленная реверсия не исследованы, поэтому применение препарата не рекомендуется до получения дальнейшей информации.

В случае применения у детей сугаммадекс можно развести 0.9% раствором натрия хлорида до концентрации 10 мг/мл.

Не рекомендуется применение сугаммадекса и новорожденных и детей в возрасте до 2 лет опыт применения в этой возрастной группе крайне ограничен.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нельзя исключить лекарственное взаимодействие сугаммадекса с торемифеном, флуклоксациллином и фузидовой кислотой (клинически значимого взаимодействия по типу захвата не предполагается), с гормональными контрацептивами (клинически значимого взаимодействия по типу замещения не предполагается).

Для торемифена, имеющего относительно высокую константу сродства и относительно высокую концентрацию в плазме крови, существует вероятность вытеснения векурония или рокурония из комплекса с сугаммадексом. Поэтому восстановление соотношения T_4/T_1 до 0.9 может быть замедлено у пациентов, которые получили торемифен в день операции.

В/в введение флуклоксациллина в высоких дозах (инфузия 500 мг или более) или фузидовой кислоты может привести к вытеснению рокурония или векурония из комплекса с сугаммадексом. Применение флуклоксациллина или фузидовой кислоты в высоких дозах в предоперационном периоде может привести к задержке восстановления соотношения T_4/T_1 до 0.9. Следует избегать применения этих препаратов в высоких дозах в послеоперационном периоде (до 6 ч). Если применения флуклоксациллина или фузидовой кислоты избежать невозможно, следует строго контролировать вентиляцию легких, особенно в течение последующих 15 мин.

Взаимодействие между сугаммадексом в дозе 4 мг/кг и прогестероном может привести к снижению силы действия прогестерона (34% AUC), что подобно снижению, которое отмечали при применении суточной дозы перорального контрацептива на 12 ч позже; это, в свою очередь, может привести к снижению эффективности. Для эстрогенов можно ожидать снижения эффекта. Поэтому применение болюсной дозы сугаммадекса рассматривается как эквивалент одной пропущенной суточной дозы пероральных контрацептивов. Если пероральный контрацептив был принят в день применения сугаммадекса, то необходимо действовать также как при пропуске приема в соответствии с инструкцией по применению перорального контрацептива.

В случае применения пеоральных контрацептивов пациент должен использовать дополнительный негормональный контрацептивный метод на протяжении следующих 7 дней.

SULBUTIAMINE (СУЛЬБУТИАМИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, регулирующее метаболические процессы в ЦНС – синтетическое соединение, близкое по строению к тиамину (имеет открытый тиазольный цикл, дополнительную дисульфидную связь и липофильный эфир). Обладает высокой эффективностью при симптоматическом лечении больных с функциональными астеническими состояниями.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция из ЖКТ – высокая, C_{max} определяется через 1-2 ч после приема. $T_{1/2}$ – около 5 ч. Выводится почками. Хорошо растворим в жирах, легко проникает через ГЭБ. В отличие от тиамина, способен накапливаться в клетках ретикулярной формации, гиппокампе и зубчатой извилине, а также клетках Пуркинье и клубочках зернистого слоя коры мозжечка.

ПОКАЗАНИЯ

Астенические состояния при гипо- и авитаминозах, длительных заболеваниях, после оперативных вмешательств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, суточная доза – 400-600 мг, длительность курса лечения устанавливается индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции, возбуждение (у пожилых людей).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский возраст, беременность, период лактации (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к сульбутиамину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Сульбутиамин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не снижает концентрацию внимания и скорость психомоторных реакций.

SULFACETAMIDE (СУЛЬФАЦЕТАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальное средство для местного применения в офтальмологии, производное сульфаниламида. Обладает широким спектром противомикробного действия. Оказывает бактериостатическое действие. Механизм действия связан с конкурентным антагонизмом с ПАБК и конкурентным угнетением дигидроптероатсинтетазы, что приводит к нарушению синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов.

Сульфацетамид активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий (в т.ч. патогенных кокков, Escherichia coli), Chlamydia spp., Actinomyces spp.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При местном применении проникает в ткани и жидкости глаза. Всасывается в системный кровоток через воспаленную конъюнктиву.

ПОКАЗАНИЯ

Гнойные язвы роговицы, конъюнктивиты, блефариты, гонорейные заболевания глаз у новорожденных и взрослых, профилактика бленнореи у новорожденных.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют по 2-3 капли в нижний конъюнктивальный мешок каждого глаза 5-6 раз/сут.

Для профилактики бленнореи у новорожденных закапывают в глаза по 2 капли раствора непосредственно после рождения и по 2 капли через 2 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: зуд, покраснение, отечность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к сульфацетамиду и другим сульфаниламидным препаратам.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Пациенты, обладающие повышенной чувствительностью к фуросемиду, тиазидным диуретикам, сульфонилмочевине или ингибиторам карбоангидразы, могут иметь повышенную чувствительность к сульфацетамиду.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Сульфацетамид при местном применении несовместим с солями серебра.

SULFADIAZINE (СУЛЬФАДИАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибактериальное средство широкого спектра действия, производное сульфаниламида.

Сульфадиазин активен в отношении Staphyloccocus spp., Escherichia coli, Proteus spp., Klebsiella spp.

К сульфадиазину также чувствительны некоторые виды грибов.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к сульфадиазину микроорганизмами: при ожогах, пролежнях, глубоких ранах.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Применяют наружно обычно 2 раза/сут. Большие поврежденные поверхности кожи покрывают стерильной марлей, при меньших поверхностях этого не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Местные реакции: чувство жжения, зуд.

При длительном применении препарата на больших поверхностях концентрация сульфадиазина в сыворотке крови может достигнуть пороговых величин и привести к развитию лейкопении.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, повышенная чувствительность к сульфадиазину.

Не применяют у новорожденных.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении пациентов с нарушением функции печени и почек необходимо регулярно проводить контроль содержания сульфадиазина в плазме крови.

SULFASALAZINE (СУЛЬФАСАЛАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения НЯК, является азосоединением сульфапиридина с салициловой кислотой. Сульфасалазин избирательно накапливается в соединительной ткани кишечника с высвобождением 5-аминосалициловой кислоты, обладающей противовоспалительной активностью, и сульфапиридина, оказывающего противомикробное действие в отношении Streptococcus spp., включая Streptococcus pneumoniae, Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Сульфасалазин плохо абсорбируется в кишечнике (не более 10%). Подвергается расщеплению микрофлорой кишечника с образованием 60-80% сульфапиридина и 25% 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Связывание с белками плазмы составляет для сульфасалазина – 99%, для сульфапиридина – 50%, для 5-АСК – 43%. В печени сульфапиридин биотрансформируется в основном путем гидроксилирования с образованием неактивных метаболитов, 5-АСК – путем ацетилирования. $T_{1/2}$ сульфасалазина составляет 5-10 ч, сульфапиридина – 6-14 ч, 5-АСК – 0.6-1.4 ч. С калом выводится 5% сульфапиридина и 67% 5-АСК; 75-91% всосавшегося сульфасалазина выводится почками в течение 3 дней.

ПОКАЗАНИЯ

Неспецифический язвенный колит (лечение обострений и поддерживающая терапия в фазе ремиссии); болезнь Крона (легкие и среднетяжелые формы в фазе обострения); ревматоидный артрит; ювенильный ревматоидный артрит.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Неспецифический язвенный колит и болезнь Крона: при приеме внутрь у взрослых применяют после еды: в 1-й день по 500 мг 4 раза/сут; во 2-й день по 1 г 4 раза/сут; в 3-й и последующие дни по 1.5-2 г 4 раза/сут. После стихания острых клинических симптомов применяют поддерживающую дозу по 500 мг 3-4 раза/сут в течение нескольких месяцев. Детям в возрасте 5-7 лет – по 250-500 мг 3-6 раз/сут, старше 7 лет – по 500 мг 3-6 раз/сут.

Ревматоидный артрит: взрослым в течение первой недели – по 500 мг 1 раз/сут; в течение 2 недели – по 500 мг 2 раза/сут; в течение 3 недели – по 500 мг 3 раза/сут. Терапевтическая доза составляет 1.5-3 г/сут. Курс лечения – 6 мес и более. Детям в возрасте старше 6 лет – 30-50 мг/кг/сут в 2-4 приема; для детей старше 16 лет максимальная суточная доза составляет 2 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, шум в ушах, атаксия, судороги, нарушения сна, галлюцинации, периферическая невропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушения функции почек, интерстициальный нефрит.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, анорексия, гепатит, панкреатит.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальный пневмонит и другие поражения легочной ткани.

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны репродуктивной системы: преходящие олигоспермия, бесплодие.

Аллергические реакции: кожная сыпь, токсический эпидермальный некролиз, злокачественная экссудативная эритема, лихорадка, анафилактический шок.

Прочие: возможно окрашивание в желтый цвет кожи, мочи, мягких контактных линз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Порфирия, анемия, выраженные нарушения функции печени, выраженные нарушения функции почек, дефицит фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, детский возраст до 5 лет, период лактации; повышенная чувствительность к сульфаниламидам и производным салициловой кислоты.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение сульфасалазина при беременности возможно только по строгим показаниям в минимальной эффективной дозе. Если позволяет течение заболевания, рекомендуется отменить сульфасалазин в III триместре беременности.

При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, пациентам с бронхиальной астмой, аллергическими реакциями.

В период лечения рекомендуется употребление повышенного количества жидкости.

В период лечения следует контролировать уровень печеночных ферментов, общий анализ крови и мочи.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает действие антикоагулянтов, противоэпилептических и пероральных гипогликемических препаратов, а также побочные эффекты цитостатиков, иммунодепрессантов, гепато- и нефротоксичных препаратов.

При одновременном применении с сульфасалазином повышается токсичность азатиоприна и меркаптопурина.

При одновременном применении с ампициллином или рифампицином уменьшается высвобождение 5-аминосалициловой кислоты из молекулы сульфасалазина в толстой кишке (вследствие подавления под влиянием ампициллина и рифампицина активности анаэробных бактерий, при участии которых происходит данный процесс). В связи с этим возможно уменьшение эффективности сульфасалазина. Полагают, что таким же образом проявляется взаимодействие сульфасалазина с неомицином.

При одновременном применении с дигоксином возможно уменьшение его абсорбции; с талинололом – уменьшается абсорбция талинолола; с фолиевой кислотой – возможно уменьшение абсорбции фолиевой кислоты.

SULFATHIAZOLE (СУЛЬФАТИАЗОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противомикробное средство, сульфаниламид. Оказывает бактериостатическое действие. Механизм действия обусловлен конкурентным антагонизмом с ПАБК, угнетением дигидроптероатсинтетазы, нарушением синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуринов и пиримидинов. Активен в отношении грамположительных и грамотрицательных кокков, Escherichia coli, Shigella spp., Klebsiella spp., Vibrio cholerae, Clostridium perfringens, Bacillus anthracis, Corynebacterium diphtheriae, Yersinia pestis, Chlamydia spp., Actinomyces israelii, Toxoplasma gondii.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. Обратимо на 55% связывается с альбуминами крови. Растворимость в липидах – 15.6%. В печени метаболизируется путем конъюгации с уксусной кислотой и содержится в крови на 20% в ацетилированной форме. Выводится почками, на 20% в виде ацетильных производных, которые при кислой реакции мочи нерастворимы и выпадают в осадок (может вызывать кристаллурию). $T_{1/2}$ - 3.5 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами: заболевания дыхательных и желчевыводящих путей.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь.

При пневмонии и менингите первоначальная доза – 2 г, затем по 1 г каждые 4-6 ч (курсовая доза – 20-30 г); при стафилококковых инфекциях первоначальная доза – 3-4 г, затем по 1 г 4 раза в сутки в течение 3-6 дней. При дизентерии – по 3-6 г/сут по специальной схеме.

Детям дозы уменьшают соответственно возрасту.

Максимальные дозы для взрослых: разовая – 2 г, суточная – 7 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: диспепсия, лейкопения, неврит, нарушения функции почек, кристаллурия, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Угнетение костномозгового кроветворения, хроническая почечная недостаточность, врожденный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к сульфатиазолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

По противомикробной активности значительно уступает антибиотикам, поэтому в настоящее время является препаратом II ряда (применяется лишь при непереносимости антибиотиков или развитии к ним резистентности).

Во время терапии рекомендуется обильное щелочное питье.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные средства, оказывающие миелотоксическое действие, усиливают проявления гематотоксичности препарата.

SULPIRIDE (СУЛЬПИРИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик) из группы замещенных бензамидов. Оказывает умеренное антипсихотическое, а также антидепрессивное действие в сочетании с активирующим действием. Механизм антипсихотического действия связан с избирательной блокадой центральных допаминовых D_2-рецепторов. Седативное действие выражено слабо, альфа-адреноблокирующая активность невысокая, практически не вызывает антимускариновых эффектов. Редко вызывает экстрапирамидные расстройства, поэтому относится к "атипичным" нейролептикам. Способствует заживлению язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/м введения сульпирида в дозе 100 мг C_{max} в плазме достигается через 30 мин, после приема внутрь в дозе 200 мг – через 4.5 ч. Биодоступность при приеме внутрь составляет 25-35% и характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью.

Концентрация сульпирида в плазме пропорциональна дозе.

Связывание с белками плазмы составляет не более 40%. Сульпирид быстро проникает во все ткани организма, быстрее – в печень и почки, медленнее – в ткани мозга (при этом основное количество накапливается в гипофизе). С грудным молоком выделяется 0.1% суточной дозы сульпирида.

Выводится почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации (92%). Общий клиренс (как правило, равный почечному) составляет 126 мл/мин. $T_{1/2}$ – около 7 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Невротические состояния, сопровождающиеся заторможенностью; психосоматические нарушения, в т.ч. при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, НЯК; острые и хронические психозы с преобладанием заторможенности, аграмматизма, абулии; острые и хронические психозы, сопровождающиеся бредом или спутанностью сознания, в т.ч. при шизофрении.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – 100-300 мг/сут в 2-3 приема. При необходимости вводят в/м в дозе 100-800 мг/сут. У детей применяют в суточной дозе 5 мг/кг.

Максимальная суточная доза при приеме внутрь для взрослых составляет 1.6 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возбуждение, головокружение, расстройства сна, оральный автоматизм, афазия.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, изжога, рвота, запор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД.

Со стороны эндокринной системы: нарушения менструального цикла, снижение сексуальной активности. При длительном приеме в высоких дозах – галакторея, гинекомастия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Феохромоцитома, артериальная гипертензия, психомоторное возбуждение, повышенная чувствительность к сульпириду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации применять с осторожностью и в минимальных эффективных дозах.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с паркинсонизмом, лиц пожилого возраста. При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется снижение дозы или проведение прерывистого курса лечения.

У пациентов с эпилепсией перед началом терапии необходимо провести предварительное клиническое и электрофизиологическое обследование, т.к. сульпирид понижает порог судорожной готовности.

В случае появления гипертермии, которая является одним из элементов ЗНС, сульпирид следует немедленно отменить.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

С осторожностью применяют у детей.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении лекарственных средств, угнетающих ЦНС (опиоидных анальгетиков, снотворных, транквилизаторов, клонидина, противокашлевых средств центрального действия), усиливается угнетающее влияние на ЦНС.

При одновременном применении с антигипертензивными средствами усиливается антигипертензивное действие и увеличивается риск развития ортостатической гипотензии.

При одновременном применении с леводопой снижается эффективность сульпирида.

Описаны случаи развития тяжелых экстрапирамидных реакций при одновременном применении сульпирида с лития карбонатом.

При одновременном применении с флуоксетином возможно развитие экстрапирамидных симптомов и дистонии.

TACROLIMUS (ТАКРОЛИМУС)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Иммунодепрессант. На молекулярном уровне эффекты и внутриклеточная кумуляция такролимуса обусловлены связыванием с цитозольным белком (FKBP 12). Комплекс FKBP 12 – такролимус специфически и конкурентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов.

Такролимус – высокоактивный иммунодепрессант. В экспериментах in vitro и in vivo такролимус отчетливо уменьшал образование цитотоксических лимфоцитов, которые играют ключевую роль в реакции отторжения трансплантата. Такролимус подавляет образование лимфокинов (интерлейкин-2, интерлейкин-3, γ-интерферон), активацию Т-клеток, экспрессию рецептора интерлейкина-2, а также зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция такролимуса вариабельна (вариабельность абсорбции у взрослых пациентов – 6-43%). Биодоступность такролимуса составляет в среднем 20-25%. Биодоступность, а также скорость и степень абсорбции такролимуса при одновременном приеме с пищей снижаются. Характер желчевыделения не влияет на абсорбцию препарата. Распределение такролимуса в организме человека после в/в введения имеет двухфазный характер. В системном кровотоке такролимус хорошо связывается с эритроцитами. Соотношение концентраций такролимуса в цельной крови и плазме около 20:1. Значительная доля такролимуса плазмы (> 98.8%) находится в связанном с белками плазмы (сывороточный альбумин, α_1-кислый гликопротеин) состоянии.

Такролимус широко распределяется в организме. V_d в равновесном состоянии с учетом концентраций в плазме составляет около 1300 л (у здоровых людей). Тот же показатель, рассчитываемый по цельной крови, равен в среднем 47.6 л.

Такролимус обладает низким клиренсом. У здоровых людей средний общий клиренс, рассчитанный по концентрациям в цельной крови, – 2.25 л/ч. У взрослых пациентов после пересадки печени, почки и сердца значения клиренса составили 4.1 л/ч, 6.7 л/ч и 3.9 л/ч соответственно. Низкий гематокрит и гипопротеинемия способствуют увеличению несвязанной фракции такролимуса, ускоряя клиренс такролимуса. Кортикостероиды, применяемые при трансплантации, также могут повысить интенсивность метаболизма и ускорить клиренс такролимуса.

$T_{1/2}$ такролимуса длительный и изменчивый. У здоровых людей средний $T_{1/2}$ в цельной крови составляет примерно 43 ч.

Такролимус активно метаболизируется в печени, главным образом, при участии изофермента CYP3A4. Метаболизм такролимуса интенсивно протекает в стенке кишечника. Идентифицировано несколько метаболитов такролимуса. В экспериментах in vitro было показано, что только один из метаболитов обладает иммуносупрессивной активностью, близкой к активности такролимуса. Другие метаболиты отличались слабой иммуносупрессивной активностью или ее отсутствием. В системном кровотоке обнаружен только один из метаболитов такролимуса в низких концентрациях. Таким образом, фармакологическая активность такролимуса практически не зависит от метаболитов.

После в/в и перорального введения ^{14}C-меченого такролимуса основная доля радиоактивности обнаруживалась в кале. Примерно 2% радиоактивности регистрировалось в моче. В моче и кале около 1% определялось в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Для системного применения: предупреждение и лечение отторжения аллотрансплантата печени, почки у взрослых пациентов. Лечение отторжения аллотрансплантата, резистентного к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии у взрослых пациентов.

Для наружного применения: лечение атопического дерматита (средней степени тяжести и тяжелых форм) в случае недостаточного ответа пациентов на традиционные методы лечения или наличия противопоказаний к таковым.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу и частоту применения устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, клинической ситуации и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – ишемия миокарда, тахикардия, артериальная гипертензия, кровотечение, тромбоэмболические и ишемические осложнения, нарушение периферического кровообращения, артериальная гипотензия; нечасто – желудочковые аритмии и остановка сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатии, гипертрофия желудочков, суправентрикулярные аритмии, учащенное сердцебиение, аномальные показатели ЭКГ, нарушения сердечного ритма, ЧСС и пульса, инфаркт, тромбоз глубоких вен конечностей, шок; редко – перикардиальный выпот; очень редкие – нарушения эхокардиограммы.

Со стороны системы кроветворения: часто – анемия, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз; нечасто – панцитопения, нейтропения; редко – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны свертывающей системы крови: нечасто – коагулопатии, отклонения в показателях коагулограммы, редко – гипопротромбинемия.

Со стороны ЦНС: очень часто – тремор, головная боль, бессонница; частое – эпилептоидные припадки, нарушения сознания, парестезии и дизестезии, периферические невропатии, головокружение, нарушение письма, тревожность, спутанность сознания и дезориентация, депрессия, подавленное настроение, эмоциональные расстройства, кошмарные сновидения, галлюцинации, психические расстройства; нечастые – кома, кровоизлияния в ЦНС и нарушения мозгового кровообращения, паралич и парез, энцефалопатия, нарушения речи и артикуляции, амнезия, психотические расстройства; редкие – повышение мышечного тонуса; очень редко – миастения.

Со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения, фотофобия, заболевания глаз; нечасто – катаракта; редкие – слепота.

Со стороны органа слуха: часто – шум (звон) в ушах; нечасто – снижение слуха; редко – нейросенсорная глухота; очень редко – нарушения слуха.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка, легочные паренхиматозные расстройства, плевральный выпот, фарингит, кашель, заложенность носа, ринит; нечасто – дыхательная недостаточность, расстройства со стороны дыхательных путей, астма; редко – острый респираторный дистресс-синдром.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – диарея, тошнота; часто – воспалительные заболевания ЖКТ, желудочно-кишечные язвы и прободения, желудочно-кишечные кровотечения, стоматит и изъязвление слизистой оболочки ротовой полости, асцит, рвота, желудочно-кишечная и абдоминальная боль, диспепсия, запоры, метеоризм, чувства вздутия и распирания в животе, жидкий стул, симптомы нарушений со стороны ЖКТ; нечасто – паралитическая кишечная непроходимость (паралитический илеус), перитонит, острый и хронический панкреатит, повышение уровня амилазы в крови, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушение эвакуаторной функции желудка; редко – субилеус, панкреатические псевдокисты.

Со стороны печени: часто – повышение уровня печеночных ферментов, нарушения функции печени, холестаз и желтуха, поражение клеток печени и гепатит, холангит; редко – тромбоз печеночной артерии, облитерирующий эндофлебит печеночных вен; очень редко – печеночная недостаточность, стеноз желчных протоков.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто – нарушение почечной функции; часто – почечная недостаточность, острая почечная недостаточность, олигурия, острый канальцевый некроз, токсическая нефропатия, мочевой синдром, расстройства со стороны мочевого пузыря и уретры; нечасто – анурия, гемолитический уремический синдром; очень редко – нефропатия, геморрагический цистит.

Дерматологические реакции: часто – зуд, сыпь, алопеция, акне, гипергидроз; нечастые – дерматит, фотосенсибилизация; редко – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); очень редко – синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – артралгия, мышечные судороги, боль в конечностях, боль в спине; нечастые – суставные расстройства.

Со стороны эндокринной системы: очень часто – гипергликемия, сахарный диабет; редкие – гирсутизм.

Со стороны обмена веществ: очень часто – гиперкалиемия; часто – гипомагниемия, гипофосфатемия, гипокалиемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гиперволемия, гиперурикемия, снижение аппетита, анорексия, метаболический ацидоз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, электролитные нарушения; нечасто – обезвоживание, гипопротеинемия, гиперфосфатемия, гипогликемия.

Инфекции и инвазии: на фоне терапии такролимусом, как и другими иммунодепрессантами, повышается риск локальных и генерализованных инфекционных заболеваний (вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных). Может ухудшиться течение ранее диагностированных инфекционных заболеваний; случаи нефропатии, ассоциированной с BK-вирусом, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии.

Травмы, отравления, осложнения процедур: часто – первичная дисфункция трансплантата.

Доброкачественные, злокачественные и неидентифицированные новообразования: пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют более высокий риск злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено возникновение как доброкачественных, так и злокачественных новообразований, в т.ч. вирус Эпштейна-Барр-ассоциированных лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи.

Со стороны половой системы: нечастые – дисменорея и маточное кровотечение. Отрицательное влияние такролимуса на мужскую фертильность, выражающееся в уменьшении числа и подвижности сперматозоидов, установлено у крыс.

Аллергические реакции: у пациентов, принимавших такролимус, наблюдались аллергические и анафилактические реакции.

Со стороны организма в целом: часто – астения, лихорадочные состояния, отеки, боль и дискомфорт, повышение уровня ЩФ в крови, увеличение массы тела, нарушения восприятия температуры тела; нечасто – полиорганная недостаточность, гриппоподобный синдром, нарушения восприятия температуры окружающей среды, ощущение сдавливания в груди, чувство тревоги, ухудшение самочувствия, повышение активности ЛДГ в крови, снижение массы тела; редко – жажда, потеря равновесия (падения), ощущение скованности в грудной клетке, затруднения движения; очень редко – увеличение массы жировой ткани.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Для системного и наружного применения: беременность; период лактации (грудного вскармливания); повышенная чувствительность к такролимусу.

Для наружного применения: генетические дефекты эпидермального барьера, такие как синдром Нетертона; ламеллярный ихтиоз; кожные проявления реакции "трансплантат против хозяина"; генерализованная эритродермия (в связи с риском прогрессирующего увеличения системной абсорбции такролимуса); детский и подростковый возраст до 16 лет (в зависимости от применяемой лекарственной формы).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В начальном посттрансплантационном периоде следует проводить регулярный мониторинг следующих параметров: АД, ЭКГ, неврологический статус и состояние зрения, уровень глюкозы крови натощак, концентрация электролитов (особенно калия), показатели печеночной и почечной функции, гематологические показатели, коагулограмма, уровень протеинемии. При наличии клинически значимых изменений, необходима коррекция иммуносупрессивной терапии.

В период применения такролимуса следует избегать назначения растительных препаратов, содержащих зверобой (Hypericum perforatum), а также других растительных средств, которые могут вызвать снижение (изменение) концентрации такролимуса в крови и оказать неблагоприятное влияние на клинический эффект такролимуса.

При диарее концентрация такролимуса в крови может значительно изменяться; при появлении диареи необходим тщательный мониторинг концентраций такролимуса в крови.

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса, а также соблюдать осторожность при лечении такролимусом пациентов, которые ранее получали циклоспорин.

При применении такролимуса описаны случаи кардиомиопатии – гипертрофия желудочков или гипертрофия перегородок сердца. В большинстве случаев гипертрофия миокарда была обратима и наблюдалась при концентрациях такролимуса в крови, превышающих рекомендованные. Другими факторами риска являются: наличие предшествующего заболевания сердца, применение кортикостероидов, артериальная гипертензия, почечная и печеночная дисфункция, инфекции, гиперволемия, отеки. Пациентам, имеющим высокий риск и получающим интенсивную иммуносупрессивную терапию, до и после трансплантации (через 3 и 9-12 месяцев) необходимо проводить эхокардиографический и ЭКГ контроль. Если выявляются аномалии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы такролимуса или его замены на другой иммунодепрессант.

Такролимус может вызвать удлинение интервала QT. При лечении пациентов с диагностированным врожденным синдромом удлиненного интервала QT или подозрением на подобное состояние следует соблюдать особую осторожность.

У пациентов, получавших такролимус, возможно развитие посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПТЛЗ), ассоциированных с вирусом Эпштейна-Барр. При одновременном применении препарата с антилимфоцитарными антителами риск ПТЛЗ повышается. Также имеются сведения о повышении риска ПТЛЗ у пациентов с выявленным капсидным антигеном вируса Эпштейна-Барр. Поэтому перед применением такролимуса у этой группы пациентов следует провести серологическое исследование на наличие капсидного антигена вируса Эпштейна-Барра. В процессе лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг на вирус Эпштейна-Барр с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Положительная ПЦР на вирус Эпштейна-Барр может сохраняться в течение месяцев и само по себе не является свидетельством ПТЛЗ или лимфомы.

У пациентов, получающих иммунодепрессанты, повышен риск оппортунистических инфекций (вызванных бактериями, грибами, вирусами, простейшими). Среди этих инфекций отмечается нефропатия, ассоциированная с BK-вирусом, а также ассоциированная с JC-вирусом прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ). Такие инфекции часто связаны с глубоким подавлением иммунной системы и могут приводить к тяжелым или фатальным исходам, что необходимо принимать во внимание при проведении дифференциального диагноза у пациентов, имеющих признаки нарушения почечной функции или неврологические симптомы на фоне иммуносупрессивной терапии.

Иммуносупрессивная терапия повышает риск злокачественных новообразований. Рекомендуется ограничивать инсоляцию и ультрафиолетовое облучение, носить соответствующую одежду, пользоваться солнцезащитными средствами с высоким фактором защиты.

Имеются сообщения о возникновении синдрома обратимой задней энцефалопатии на фоне терапии такролимусом. Если у пациента, принимающего такролимус, появляются симптомы, характерные для синдрома обратимой задней энцефалопатии (головная боль, психические нарушения, судороги и зрительные нарушения), необходимо провести магнитно-резонансную томографию. При подтверждении диагноза следует контролировать АД, возникновение судорог, а также немедленно прекратить системное введение такролимуса. В случае принятия указанных мер данное состояние полностью обратимо у большинства пациентов.

Использование в педиатрии

При наружном применении такролимус следует применять в лекарственных формах, соответствующих возрасту ребенка.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Такролимус может вызывать зрительные и неврологические расстройства, особенно в сочетании с алкоголем. В период лечения пациенты должны воздерживаться от вождения автотранспорта и работы с механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

После перорального приема такролимус подвергается метаболизму в системе кишечного цитохрома CYP3A4. Одновременный прием препаратов или лекарственных трав с установленным ингибирующим или индуцирующим действием на CYP3A4 может соответственно повысить или понизить концентрации такролимуса в крови.

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно повышать следующие препараты: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (эритромицин), ингибиторы ВИЧ протеаз (ритонавир) (при данной комбинации может потребоваться снижение дозы такролимуса). Фармакокинетические исследования показали, что повышение концентрации такролимуса в крови является, прежде всего, следствием повышения биодоступности такролимуса при приеме внутрь, вызванного ингибированием кишечного метаболизма такролимуса. Подавление печеночного метаболизма такролимуса играет второстепенную роль.

Менее выраженное лекарственное взаимодействие наблюдалось при одновременном применении такролимуса с клотримазолом, кларитромицином, джозамицином, нифедипином, никардипином, дилтиаземом, верапамилом, даназолом, этинилэстрадиолом, омепразолом и нефазодоном.

В исследованиях in vitro было показано, что потенциальными ингибиторами метаболизма такролимуса являются следующие вещества: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтинодрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин.

Рекомендуется избегать употребления грейпфрутового сока в связи с возможностью повышения уровня такролимуса в крови.

Лансопразол и циклоспорин могут потенциально ингибировать CYP3A4-опосредованный метаболизм такролимуса и повышать его концентрацию в крови.

На основании клинического опыта было установлено, что концентрацию такролимуса в крови могут существенно снизить следующие препараты: рифампицин, фенитоин, зверобой (Hypericum perforatum).

Клинически значимое взаимодействие наблюдалось с фенобарбиталом.

Кортикостероиды в поддерживающих дозах обычно снижают концентрацию такролимуса в крови. Высокие дозы преднизолона или метилпреднизолона, применяющиеся для лечения острого отторжения, могут увеличивать или уменьшать концентрацию такролимуса в крови.

Карбамазепин, метамизол и изониазид способны снижать концентрацию такролимуса в крови.

Такролимус ингибирует изофермент CYP3A4 и при одновременном приеме может оказать влияние на препараты, метаболизирующиеся изоферментом CYP3A4. $T_{1/2}$ циклоспорина при одновременном применении с такролимусом увеличивается. Также могут наблюдаться синергические/аддитивные нефротоксические эффекты. По этим причинам одновременный прием циклоспорина и такролимуса не рекомендуется, а при назначении такролимуса пациентам, которые ранее принимали циклоспорин, необходимо соблюдать осторожность.

Такролимус повышает концентрацию фенитоина в крови.

Такролимус может снижать клиренс гормональных контрацептивов.

Экспериментальные исследования на животных показали, что такролимус потенциально способен снизить клиренс и увеличивать $T_{1/2}$ фенобарбитала и антипирина.

Биодоступность такролимуса могут увеличивать прокинетические средства (метоклопрамид, цизаприд), циметидин, гидроксид магния и алюминия.

Одновременное применение такролимуса с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, НПВС, ганцикловир, ацикловир), может способствовать усилению этих эффектов.

В результате совместного применения такролимуса с амфотерицином В и ибупрофеном наблюдалось усиление нефротоксичности.

Такролимус может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию (следует избегать одновременного применения калия или калийсберегающих диуретиков в высоких дозах).

Иммунодепрессанты могут изменять реакцию организма на вакцинацию. Вакцинация в период лечения такролимусом может быть менее эффективной. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

Такролимус активно связывается с белками плазмы крови. Следует учитывать возможное конкурентное взаимодействие такролимуса с препаратами, обладающими высоким сродством к белкам плазмы крови (НПВС, пероральные антикоагулянты, пероральные гипогликемические средства).

TADALAFIL (ТАДАЛАФИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство для лечения нарушений эрекции, является обратимым селективным ингибитором специфической ФДЭ5 цГМФ. Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ5 тадалафилом приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле полового члена. Следствием этого является релаксация гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил неэффективен при отсутствии сексуального стимулирования.

Исследования in vitro показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ5. ФДЭ5 – фермент, обнаруженный в гладких мышцах кавернозного тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких, мозжечке.

Действие тадалафила на ФДЭ5 является более активным, чем на другие фосфодиэстеразы. Тадалафил в 10 000 раз активнее в отношении ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ1, ФДЭ2, ФДЭ4, которые локализуются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и в других органах. Тадалафил в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ5, чем ФДЭ3 – фермент, который обнаруживается в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность в отношении ФДЭ5, по сравнению с ФДЭ3, имеет важное значение, поскольку ФДЭ3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил приблизительно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ6, обнаруженной в сетчатке и являющейся ответственной за фотопередачу. Тадалафил также в 10 000 раз активнее в отношении ФДЭ5, по сравнению с его влиянием на ФДЭ7-ФДЭ10.

Действует в течение 36 ч. Эффект проявляется уже через 16 мин после приема внутрь при наличии сексуального возбуждения.

Тадалафил у здоровых лиц не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического давления, по сравнению с плацебо в положении лежа (среднее максимальное снижение составляет 1.6/0.8 мм рт.ст. соответственно) и стоя (среднее максимальное снижение составляет 0.2/4.6 мм рт.ст. соответственно). Тадалафил не вызывает достоверного изменения ЧСС.

Тадалафил не вызывает изменений распознавания цвета (голубой/зеленый), что объясняется его низким сродством к ФДЭ6. Кроме того, не отмечается влияния тадалафила на остроту зрения, электроретинограмму, внутриглазное давление и размер зрачка.

Клинически значимого влияния на характеристики спермы у мужчин, принимавших тадалафил в суточных дозах в течение 6 мес, не выявлено.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. C_{max} достигается в среднем через 2 ч. Скорость и степень всасывания не зависят от приема пищи. Фармакокинетика тадалафила у здоровых лиц линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2.5 до 20 мг AUC увеличивается пропорционально дозе. C_{ss} в плазме достигаются в течение 5 дней при приеме препарата 1 раз/сут.

Фармакокинетика тадалафила у пациентов с нарушением функции эрекции аналогична фармакокинетике препарата у лиц без нарушения функции эрекции.

V_d составляет около 63 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма. В терапевтических концентрациях 94% тадалафила связывается с белками плазмы. У здоровых лиц менее 0.0005% введенной дозы обнаружено в сперме.

Метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид, который в 13 000 раз менее активен в отношении ФДЭ5, чем тадалафил, поэтому маловерятно, что этот метаболит является клинически значимым.

У здоровых лиц средний клиренс тадалафила при приеме внутрь составляет 2.5 л/ч, а средний $T_{1/2}$ – 17.5 ч. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном с калом (около 61%) и в меньшей степени с мочой (около 36%).

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК от 51 до 80 мл/мин) или средней степени тяжести (КК от 31 до 50 мл/мин) AUC больше, чем у здоровых лиц.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения эрекции.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Мужчинам среднего возраста рекомендуется принимать в дозе 20 мг как минимум за 16 мин до предполагаемой сексуальной активности независимо от приема пищи. Пациенты могут осуществлять попытку полового акта в любое время в течение 36 ч после приема для того, чтобы установить оптимальное время ответа на прием тадалфила. Максимальная частота приема – 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто: головная боль, диспепсия.

Возможно: боль в спине, миалгия, заложенность носа, приливы крови к лицу.

Редко: отек век, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы, головокружение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Одновременный прием препаратов, содержащих любые органические нитраты; детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к тадалафилу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Препарат у женщин не применяется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью и только в случае крайней необходимости возможно применение тадалфила у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК≤30 мл/мин) и тяжелой печеночной недостаточностью.

На фоне лечения тадалфилом у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК от 31 до 50 мл/мин) чаще отмечались боли в спине по сравнению с пациентами с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК от 51 до 80 мл/мин) или здоровыми добровольцами. У пациентов с КК≤50 мл/мин тадалфил следует применять с осторожностью.

Поэтому лечение эректильной дисфункции, в т.ч. с применением тадалфила, не следует проводить у мужчин с такими заболеваниями сердца, при которых сексуальная активность не рекомендована.

Следует учитывать потенциальный риск развития осложнений при сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней; нестабильная стенокардия или стенокардия, возникающая во время полового акта; хроническая сердечная недостаточность (II функциональный класс и выше по классификации NYHA), развившаяся в течение последних 6 месяцев; неконтролируемые нарушения сердечного ритма; артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или неконтролируемая артериальная гипертензия; инсульт, перенесенный в течение последних 6 месяцев.

С осторожностью следует применять тадалфил у пациентов с предрасположенностью к приапизму (например, при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, при ангуляции, кавернозном фиброзе или болезни Пейрони).

Пациент должен быть проинформирован о необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 ч и более. Несвоевременное лечение приапизма приводит к повреждению тканей полового члена, в результате этого может наступить долговременная потеря потенции.

На фоне применения тадалфила о случаях приапизма не сообщалось.

Не рекомендуется применять тадалфила в комбинации с другими видами лечения эректильной дисфункции.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тадалафил в основном метаболизируется с участием фермента CYP3A4. Селективный ингибитор CYP3A4 кетоконазол увеличивает AUC на 107%, а рифампицин снижает ее на 88%.

Несмотря на то, что специфические взаимодействия не изучались, можно предположить, что такие ингибиторы протеаз, как ритонавир и саквинавир, а также ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин и итраконазол, повышают активность тадалафила.

При одновременном приеме антацида (магния гидроксид/алюминия гидроксид) и тадалафила снижается скорость всасывания последнего без изменения его AUC.

Тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Это происходит в результате аддитивного действия нитратов и тадалафила на метаболизм оксида азота и цГМФ. Поэтому применение тадалфила у пациентов, получающих нитраты, противопоказано.

TAMOXIFEN (ТАМОКСИФЕН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Антиэстроген. Блокирует рецепторы эстрогенов и таким образом тормозит прогрессирование опухолевого заболевания, стимулируемого эстрогенами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тамоксифен метаболизируется в печени, подвергается кишечно-печеночной рециркуляции. Выводится с желчью в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Рак молочной железы у женщин в менопаузе, рак грудной железы у мужчин после кастрации, рак почки, меланома (содержащая эстрогенные рецепторы), рак яичников; рак предстательной железы при резистентности к другим лекарственным средствам.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, состояния пациента и применяемой схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз; в отдельных случаях – жировая инфильтрация печени, холестаз, гепатит.

Со стороны ЦНС: редко – депрессия, головокружение, головная боль, ретробульбарный неврит.

Со стороны органа зрения: редко – ретинопатия, кератопатия, катаракта.

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, лейкопения.

Со стороны эндокринной системы: у женщин – гиперплазия эндометрия, вагинальные кровотечения, приливы, увеличение массы тела; у мужчин – импотенция, снижение либидо.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки, тромбоэмболия, флебит.

Дерматологические реакции: алопеция, сыпь, зуд.

Прочие: боли в костях и очагах поражения, повышение температуры тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тромбофлебит, беременность, повышенная чувствительность к тамоксифену.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Тамоксифен противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

В *экспериментальных исследованиях* установлено тератогенное действие тамоксифена.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при лейкопении, тромбоцитопении, гиперкальциемии, у пациентов с катарактой, гиперлипидемией.

В процессе лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови (особенно количество тромбоцитов); уровень кальция и глюкозы в крови; при длительном применении показано наблюдение окулиста (каждые 3 мес).

Не следует сочетать с препаратами, содержащими гормоны, особенно эстрогены.

При одновременном применении с препаратами, оказывающими влияние на свертывающую систему крови, необходима коррекция дозы тамоксифена.

В *экспериментальных исследованиях* установлено канцерогенное действие тамоксифена.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антикоагулянтами производными кумарина повышается риск усиления антикоагулянтного действия; с цитостатиками – возможно повышение риска тромбообразования.

При одновременном применении с аллопуринолом возможно гепатотоксическое действие; с аминоглутетимидом – уменьшение концентрации тамоксифена в плазме, по-видимому, вследствие повышения его метаболизма.

У пациентов, получающих тамоксифен, возможно пролонгирование нервно-мышечной блокады, вызванной атракурием.

При одновременном применении бромокриптина возможно усиление допаминергического действия бромокриптина.

У пациентов, получающих тамоксифен, при применении варфарина возникает риск развития угрожающей клинической ситуации: возможны пролонгирование протромбинового времени, гематурия, гематома.

При одновременном применении с митомицином повышается риск развития гемолитико-уремического синдрома.

Возможно уменьшение концентрации тамоксифена в плазме крови, что, по-видимому, обусловлено индукцией изофермента CYP3A4 под действием рифампицина.

Эстрогены могут уменьшать терапевтический эффект тамоксифена.

TEGAFUR (ТЕГАФУР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы антиметаболитов. Механизм действия определяется способностью активного метаболита ингибировать ферменты тимидинсинтетазу и урацилсинтетазу, принимающие участие в синтезе нуклеиновых кислот, что приводит к торможению деления и роста клеток и вызывает их гибель. Тегафур подавляет развитие некоторых опухолей у человека.

ПОКАЗАНИЯ

Паллиативное лечение неоперабельных злокачественных опухолей желудка и кишечника, печени, поджелудочной железы, легких. Кожные лимфомы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: язвенный стоматит, глоссит, фарингит, эзофагит, диарея, тошнота, рвота, спастические боли в животе.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения.

Дерматологические реакции: дерматит, алопеция.

Прочие: слезотечение, фотофобия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Общее тяжелое состояние больного, кахексия, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, тяжелые инфекции, острые профузные кровотечения, выраженные нарушения функции печени, беременность, лактация, детский возраст, повышенная чувствительность к тегафуру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Тегафур противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В процессе лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови (не реже 3 раз в неделю, а при появлении признаков угнетения кроветворения – ежедневно).

Применение допустимо не ранее чем через месяц после предшествующей лучевой или химиотерапии, при условии полного восстановления картины периферической крови. Не рекомендуют применять при обширных метастазах в костный мозг. При нарушении функции почек необходимо снижение дозы тегафура.

Прием тегафура немедленно прекращают при появлении хотя бы одного из перечисленных признаков: стоматит, фарингит, эзофагит, кровотечения, лейкопения (ниже 3000/мкл), тромбоцитопения (ниже 100 000/мкл). Влияние на кроветворение может наблюдаться во время лечения или спустя 8-14 дней после окончания курса терапии. При резком угнетении кроветворения показано проведение соответствующей терапии (переливание лейкоцитарной массы, применение стимуляторов кроветворения).

Во время лечения тегафуром необходим тщательный уход за полостью рта, дополнительное назначение витаминов.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении тегафура с другими противоопухолевыми средствами происходит потенцирование их действия. Ингибиторы микросомальных ферментов печени повышают токсичность тегафура.

TELAPREVIR (ТЕЛАПРЕВИР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство. Телапревир – ингибитор сериновой NS3-4A протеазы вируса гепатита С (ВГС), которая необходима для репликации вируса.

При использовании метода биологической оценки репликона ВГС подтипа 1b значение концентрации IC_{50} по отношению к ВГС дикого типа составило 0.354 мкМ, что было сопоставимо со значением IC_{50} по отношению к вирусу подтипа 1a, которое составило 0.28 мкМ.

In vitro способность к репликации телапревир-резистентных вариантов была меньшей, чем способность к репликации таких вариантов при анализе вируса дикого типа.

Все изученные резистентные к телапревиру варианты оставались полностью чувствительными к интерферону альфа, рибавирину и нуклеозидным и ненуклеозидным ингибиторам полимеразы ВГС в системе репликона. Отсутствуют клинические данные о повторной терапии пациентов, у которых отмечалась неэффективность терапии на основе ингибитора протеазы NS3-4A ВГС, такого как телапревир, а также на данный момент нет клинических данных, свидетельствующих о целесообразности повторного проведения курса терапии телапревиром.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь телапревир, вероятнее всего, всасывается из тонкого кишечника. C_{max} телапревира в плазме достигается через 4-5 ч. Концентрация телапревира увеличивалась на 20% при одновременном приеме с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров (56 г жиров, 928 ккал) по сравнению с одновременным приемом пищи стандартной калорийности (21 г жиров, 561 ккал). Концентрация телапревира увеличивается более чем пропорционально дозе после однократного приема внутрь доз в диапазоне от 375 до 1875 мг во время еды, возможно по причине насыщения метаболических путей или выхода транспортных белков. Приеме телапревира натощак AUC уменьшалась на 73%, на 26% при одновременном приеме с низкокалорийной пищей с высоким содержанием белка (9 г жиров, 260 ккал), и на 39% при одновременном приеме с низкокалорийной пищей с низким содержанием жиров (3.6 г жиров, 249 ккал) по сравнению с одновременным приемом пищи нормальной калорийности. Связывание телапревира с белками плазмы составляет 59-76% , в основном с альфа-1 кислым гликопротеином и альбумином. После приема внутрь кажущийся V_d составляет 252 л с индивидуальной вариабельностью 72.2%.

Телапревир подвергается интенсивному метаболизму в печени путем гидролиза, окисления и восстановления. Его многочисленные метаболиты обнаруживались в кале, плазме крови и моче. При повторном приеме внутрь основными метаболитами телапревира считаются R-диастереомер телапревира, который в 30 раз менее активен по сравнению с телапревиром, пиразиновая кислота и восстановленный по α-кетоамидной связи неактивный метаболит телапревира.

Метаболизируется главным образом при участии изофермента CYP3A4. Исследования in vitro показали, что телапревир обладает слабой индуцирующей активностью в отношении изоферментов CYP2C, CYP3A и CYP1A.

Исследования in vitro на клетках человека Caco-2 показали, что телапревир является субстратом P-гликопротеина.

После приема внутрь ^{14}C-меченного телапревира в однократной дозе 750 мг у здоровых добровольцев 90% общей радиоактивности было обнаружено в кале, моче и выдыхаемом воздухе в течение 96 ч. Средние значения введенной радиоактивной дозы, обнаруженной в кале, составляют 82%, в выдыхаемом воздухе – 9% и в моче – 1%. Соотношение неизмененного ^{14}C-меченного телапревира и VRT-127394 в радиоактивности, обнаруженной в кале, составляет 31.8% и 18.7% соответственно.

После приема внутрь кажущийся общий клиренс составляет 32.4 л с индивидуальной вариабельностью 27.2%. Средний $T_{1/2}$ при однократной дозе 750 мг составляет 4-4.7 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение хронического гепатита С генотипа 1 у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз печени) в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином: ранее не получавших противовирусную терапию против вируса гепатита С; ранее получавших интерферон альфа (обычный или пэгинтерферон) в виде монотерапии или в комбинации с рибавирином, в т.ч. имеющих предшествующий рецидив или частичный ответ на терапию или не имевших ответа на терапию.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Телапревир следует применять в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином. Нельзя применять в качестве монотерапии или только с пэгинтерфероном альфа или только с рибавирином.

Внутрь по 750 мг каждые 8 ч во время еды. Общая суточная доза составляет 2250 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, диарея, рвота, геморрой, проктальгия; часто – извращение вкуса, ректальное кровотечение, анальная трещина, аноректальный зуд; нечасто – проктит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – зуд, сыпь; часто – экзема, отек лица, эксфолиативная сыпь.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – анемия.

Аллергические реакции: нечасто – крапивница; редко – синдром Стивенса-Джонсона; нечасто – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными (DRESS-синдром) симптомами.

Со стороны эндокринной системы: часто – гипотиреоз.

Со стороны обмена веществ: нечасто – подагра.

Со стороны нервной системы: часто – обморок.

Со стороны органа зрения: нечасто – ретинопатия.

Инфекции и паразитарные заболевания: часто – кандидоз ротовой полости.

Общие расстройства: нечасто – периферический отек.

Со стороны лабораторных показателей: часто – гипербилирубинемия, тромбоцитопения, лимфопения, гиперурикемия, гиперкалиемия, снижение концентрации гемоглобина в крови, снижение количества лейкоцитов в крови, увеличение уровня ЛПНП, увеличение концентрации общего холестерина; нечасто – увеличение концентрации креатинина в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский и подростковый возраст до 18 лет; пациенты пожилого возраста старше 65 лет; одновременное применение с препаратами, клиренс которых зависит от активности изофермента CYP3A, и повышение концентрации в плазме крови которых сопровождается серьезными и/или угрожающими жизни явлениями (т.е. имеющих узкий терапевтический индекс); одновременное применение с антиаритмическими препаратами классов IA, IC или III, за исключением лидокаина для в/в введения; одновременное применение с препаратами, активирующими изофермент CYP3A, т.к. это может сопровождаться потерей эффекта телапревира; повышенная чувствительность к телапревиру.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Лечение можно начинать только после получения отрицательного результата теста на беременность, проведенного непосредственно перед началом лечения. Тест на отсутствие беременности следует проводить ежемесячно в период комбинированной терапии и в течение 6 месяцев после завершения лечения.

Неизвестно, выделяется ли телапревир с грудным молоком у женщин. Из-за возможного неблагоприятного воздействия телапревира на грудных детей, до начала лечения следует прекратить грудное вскармливание.

В *экспериментальных исследованиях* показано, что телапревир не оказывает тератогенного действия у крыс и мышей и не считается токсичным для развивающегося потомства этих видов животных.

Применение телапревира одновременно с гормональными контрацептивами, содержащими эстроген, снижает системное воздействие этинилэстрадиола. Поскольку гормональные контрацептивы в период лечения телапревиром могут быть ненадежны, то женщины-пациенты детородного возраста должны пользоваться двумя другими эффективными негормональными средствами контрацепции в период комбинированной терапии, включающей телапревир, и в течение 2 месяцев после последнего приема телапревира. Через 2 месяца после завершения лечения телапревиром можно возобновить прием гормональных контрацептивов, содержащих эстроген, как один из двух необходимых эффективных средств контрацепции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять: при удлинении интервала QT – у пациентов с врожденным удлинением интервала QT; с приобретенным пролонгированием интервала QT в анамнезе; с клинически значимой брадикардией (стойкая ЧСС менее 50 уд./мин); с сердечной недостаточностью со снижением фракции выброса левого желудочка в анамнезе; нуждающихся в применении лекарственных препаратов, которые способны удлинять интервал QT, однако не обладают тенденцией к существенному повышению концентрации в плазме вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 под действием телапревира (например, метадон); при наличии электролитных нарушений (гипокалиемия, гипомагниемия).

Если требуется прекратить применение телапревира из-за возникновения серьезных нежелательных побочных реакций на лечение или недостаточного вирусологического ответа, то впоследствии возобновлять лечение телапревиром нельзя.

Следует контролировать и при необходимости корректировать электролитные нарушения (такие как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия) до начала и в течение всей терапии телапревиром,

Наличие РНК ВГС следует контролировать на 4-й и 12-й неделях, а также в соответствии с клиническими показаниями.

У всех пациентов до начала комбинированного лечения с применением телапревира необходимо провести следующие лабораторные исследования: полный анализ крови с лейкоцитарной формулой, концентрация электролитов, сывороточного креатинина, ТТГ, мочевой кислоты.

У пациентов с неудовлетворительным ответом на противовирусную терапию лечение следует прекратить.

Безопасность и эффективность телапревира в отношении пациентов с нарушением функции почек средней или тяжелой степени (КК≤50 мл/мин) или пациентов, находящихся на гемодиализе, не установлена.

Применение телапревира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени или декомпенсированным нарушением функции печени не изучалось; применение телапревира у таких пациентов не рекомендуется.

Не имеется клинических данных относительно лечения телапревиром в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином пациентов перед трансплантацией, в ближайшем перитрансплантационном периоде или перенесших трансплантацию ранее. В связи с этим применение телапревира у пациентов, являющихся кандидатами на трансплантацию или перенесших трансплантацию, не рекомендуется.

Во время комбинированного лечения, включающего телапревир, возможно повышение в крови концентрации ТТГ, которое может свидетельствовать об усугублении или рецидиве ранее имевшегося или перенесенного в прошлом гипотиреоза или о возникновении гипотиреоза de novo. Концентрацию ТТГ в крови следует контролировать до и во время лечения комбинацией, включающей телапревир. Лечение проводится в соответствии с клинической целесообразностью, в т.ч. может потребоваться коррекция дозы заместительной терапии тиреоидными гормонами у пациентов, с уже существующим гипотиреозом.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Телапревир не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Соответствующих исследований не проводилось. Обморок и ретинопатия были зарегистрированы у некоторых пациентов, принимающих телапревир, что необходимо учитывать при оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Телапревир в основном метаболизируется в печени изоферментами CYP3A, а также является субстратом P-гликопротеина. Все лекарственные препараты, метаболизируемые этим изоферментом и/или P-гликопротеином или влияющие на его активность, могут изменять фармакокинетику телапревира.

Одновременный прием телапревира и препаратов, являющихся ингибиторами изофермента CYP34 и/или P-гликопротеина, может привести к повышению концентрации телапревира в плазме крови. Прием телапревира может повышать системное воздействие препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 и/или P-гликопротеином, что может усиливать или удлинять их терапевтический эффект и нежелательные лекарственные реакции.

Телапревир нельзя применять одновременно с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4 и имеющими узкий терапевтический диапазон. Это может приводить к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови и к возникновению серьезных и/или угрожающих жизни нежелательных реакций, в т.ч. к нарушению ритма сердца (амиодарон, астемизол, бепридил, цизаприд, пимозид, хинидин, терфенадин), спазму периферических сосудов или ишемии (эрготамин, дигидроэрготамин, эргоновин, метилэргоновин), миопатии, включая рабдомиолиз (ловастатин, симвастатин, аторвастатин), длительному или усиленному седативному действию или угнетению дыхания (пероральный мидазолам, триазолам), падению АД и нарушению ритма сердца (алфузозин и силденафил, применяемые для лечения легочной гипертензии).

Телапревир нельзя применять одновременно ни с одним препаратом из классов I A, I C или III антиаритмических препаратов, за исключением лидокаина для в/в введения.

Рифампицин уменьшает AUC телапревира в плазме крови примерно на 92%. Поэтому телапревир нельзя применять одновременно с рифампицином.

Прием растительных препаратов на основе зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum) одновременно с телапревиром может снижать концентрацию телапревира в плазме крови. Поэтому растительные препараты на основе зверобоя продырявленного нельзя применять одновременно с телапревиром.

Одновременное применение телапревира и индукторов микросомальных ферментов печени может приводить к уменьшению экспозиции телапревира и вероятному снижению эффективности. Противопоказаны потенциальные индукторы изофермента CYP3A4, такие как карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал.

Следует избегать одновременного применения тройной терапии и индукторов изофермента CYP3A4 слабого и среднего действия, в частности, у пациентов, у которых ранее не наблюдалось ответа на терапию (частичное или полное отсутствие ответа на терапию пэгинтерфероном альфа и рибавирином), за исключением тех случаев, когда даются конкретные рекомендации по дозированию.

При одновременном приеме телапревира концентрация дигоксина повышается. Следует назначать наименьшую дозу дигоксина. Следует контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови, и по ней титровать дозу дигоксина для достижения желаемого клинического эффекта.

Концентрация эсциталопрама при одновременном приеме с телапревиром снижается. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, в частности, эсциталопрам, имеют широкий терапевтический диапазон, при одновременном приеме с телапревиром может потребоваться коррекция их дозы.

При одновременном применении кетоконазол повышает концентрацию телапревира в плазме крови. Системное применение итраконазола или позаконазола с телапревиром может повышать концентрацию последнего в плазме крови. В свою очередь, телапревир может повышать концентрацию итраконазола, кетоконазола или позаконазола в плазме крови. При необходимости совместного применения не рекомендуется назначать высокие дозы (>200 мг) итраконазола или кетоконазола.

Описаны случаи удлинения интервала QT и возникновения желудочковой тахикардии типа "пируэт" при одновременном приеме с вориконазолом и позаконазолом. Также описаны случаи удлинения интервала QT при одновременном приме с кетоконазолом. Из-за того, что в метаболизме вориконазола участвует большое количество ферментов, его взаимодействие с телапревиром трудно предсказать. Вориконазол нельзя назначать пациентам, получающим телапревир. Прием вориконазола оправдан лишь в том случае, если польза от приема препарата превышает возможный риск.

Одновременный прием телапревира и рифампицина противопоказан.

При применении совместно с телапревиром биодоступность золпидема снижается на 47%. Рекомендуется контролировать клиническое состояние пациента и титровать дозу золпидема для достижения желаемого клинического эффекта.

При одновременном приеме с телапревиром биодоступность амлодипина повышается в 2.8 раза. Следует проявлять осторожность и рассмотреть возможность снижения дозы амлодипина. Рекомендуется контролировать клиническое состояние больного. При применении одновременно с телапревиром может повышаться концентрация и других блокаторов кальциевых каналов. Необходимо проявлять осторожность. Рекомендуется контролировать клиническое состояние пациента.

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира одновременно с атазанавиром/ритонавиром сопровождался уменьшением биодоступности телапревира в равновесном состоянии на 20% и повышением биодоступности атазанавира в равновесном состоянии на 17%. Рекомендуется клинический и лабораторный мониторинг концентрации билирубина.

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира одновременно с дарунавиром/ритонавиром сопровождался снижением системного воздействия телапревира в равновесном состоянии на 35% и снижением системного воздействия дарунавира в равновесном состоянии на 40%. Не рекомендуется одновременный прием дарунавира/ритонавира и телапревира.

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира (1125 мг каждые 8 ч) одновременно с эфавирензем сопровождался снижением системного воздействия эфавиренза в равновесном состоянии на 18%, а системное воздействие телапревира в равновесном состоянии снижалось на 18% по сравнению с приемом телапревира в дозе 750 мг каждые 8 ч.

В исследовании лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев прием телапревира одновременно с тенофовиром дизопроксилом фумаратом сопровождался повышением системного воздействия тенофовира дизопроксила фумарата примерно на 30%. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль клинического состояния и лабораторных показателей пациента.

Не рекомендуется одновременное применение силденафила и варденафила с телапревиром. Для лечения нарушений эрекции можно принимать с осторожностью тадалафил в разовой дозе не более 10 мг (не чаще 1 раза в 72 ч). При этом следует тщательно контролировать неблагоприятные эффекты ингибиторов ФДЭ5.

При лечении легочной гипертензии одновременный прием силденафила или тадалафила и телапревира противопоказан.

TEMSIROLIMUS (ТЕМСИРОЛИМУС)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы. Темсиролимус является селективным ингибитором фермента mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-киназы. Темсиролимус связывается с внутриклеточным белком (FKBP-12), образуя комплекс белок-темсиролимус, который, связываясь с mTOR-киназой, подавляет активность этого фермента и опосредованно контролирует деление клеток. Ингибирование активности фермента mTOR приводит к прекращению роста в G1 фазе опухолевых клеток, в результате этого происходит селективное нарушение трансляции белков, регулирующих клеточный цикл, таких как циклины D-типа, с-мик и орнитин декарбоксилаза. Темсиролимус проявляет свое действие в комплексе с белком FKBP-12 и mTOR-киназой. При связывании mTOR-киназы блокируется ее способность к фосфорилированию и контролю над активностью протеиновых факторов трансляции (4E-BP1 и S6K, оба "подчиняются" mTOR в P13-киназном/AKT пути), контролирующих деление клетки.

Помимо белков, регулирующих клеточный цикл, mTOR-киназа может регулировать трансляцию факторов, индуцируемых гипоксией (HIF): HIF-1 и HIF-2 альфа. Эти факторы транскрипции определяют способность опухолей адаптироваться к гипоксическим микросредам и продуцировать ангиогенный фактор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Таким образом, противоопухолевый эффект темсиролимуса можно также объяснить его способностью снижать уровни HIF и VEGF в опухоли или опухолевой микросреде, что приводит к торможению развития кровеносных сосудов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После однократного введения темсиролимуса в/в в дозе 25 мг больным почечно-клеточной карциномой, среднее значение C_{max} в цельной крови составляло 585 нг/мл, среднее значение AUC в крови – 1627 нг × ч/мл.

Распределение темсиролимуса зависит от дозы со средним максимальным специфическим связыванием в клетках крови 1.4 мг (от 0.47 до 2.5 мг) темсиролимуса. После однократного, в/в введения темсиролимуса в дозе 25 мг среднее значение V_d в равновесном состоянии в цельной крови у больных почечно-клеточной карциномой составило 172 л.

Сиролимус, равно эффективный метаболит темсиролимуса, является основным метаболитом у человека после в/в введения препарата. Исследования метаболизма темсиролимуса in vitro показали наличие и других метаболитов: секо-темсиролимуса и секо-сиролимуса; дополнительными путями метаболизма были гидроксилирование, восстановление и деметилирование. После однократного в/в введения темсиролимуса в дозе 25 мг пациентам с почечно-клеточной карциномой AUC сиролимуса была в 2.7 раза больше AUC темсиролимуса, главным образом, за счет более длительного $T_{1/2}$ сиролимуса.

Темсиролимус и сиролимус являются субстратами P-гликопротеина in vitro. Влияние ингибирования P-гликопротеина на элиминацию темсиролимуса и сиролимуса in vivo не исследовали.

После однократного в/в введения темсиролимуса в дозе 25 мг среднее значение системного клиренса темсиролимуса составило 11.4 ± 2.4 л/ч. Средние значения $T_{1/2}$ темсиролимуса и сиролимуса составляли 17.7 и 73.3 ч соответственно. Выводится в основном с калом (78%). Выведение почками активного вещества и метаболитов составило 4.6% от введенной дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Распространенный почечно-клеточный рак в качестве терапии 1-й линии.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в капельно в дозе 25 мг в течение 30-60 мин 1 раз/нед.

Примерно за 30 мин до введения каждой дозы темсиролимуса пациентам следует назначить дифенгидрамин (в/в в дозе 25-50 мг) или другой антигистаминный препарат.

Лечение темсиролимусом следует продолжать до тех пор, пока подтверждается клиническая эффективность, или пока не регистрируется недопустимая токсичность.

Лечение возможных нежелательных реакций может потребовать временного прекращения терапии и/или снижения дозы темсиролимуса. Если перерыв в лечении не приводит к купированию нежелательной реакции, то дозу темсиролимуса следует уменьшить на 5 мг/неделю.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее серьезные реакции: аллергические/инфузионные реакции (включая представляющие угрозу для жизни и в редких случаях с летальным исходом), гипергликемия/непереносимость глюкозы, инфекции, интерстициальные заболевания легких, гиперлипидемия, внутричерепное кровоизлияние, почечная недостаточность, перфорация кишечника, осложненное заживление ран.

Наиболее часто (≥30%): анемия, тошнота, сыпь (в т.ч. зудящая сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, пустулезная сыпь), анорексия, отек (в т.ч. отек лица, периферический отек), астения.

Со стороны системы кроветворения: очень часто – тромбоцитопения, анемия; часто – лейкопения, нейтропения, лимфопения.

Со стороны нервной системы: редко – внутричерепное кровоизлияние.

Со стороны органов чувств: очень часто – извращение вкусовых ощущений; часто – отсутствие вкусовых ощущений, конъюнктивит, нарушения слезоотделения; редко – внутричерепное кровоизлияние. При комбинации темсиролимуса и интерферона альфа у некоторых больных отмечено развитие катаракты.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – венозная тромбоэмболия (в т.ч. тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии), повышение АД, тромбофлебит; редко – перикардиальный выпот, включая тяжелые случаи нарушения гемодинамики, требующие оперативного вмешательства.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка, носовое кровотечение, кашель; часто – пневмонит, плевральный выпот.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – боли в животе, тошнота, рвота, стоматит, мукозит, диарея, анорексия; часто – вздутие живота, боль во рту, гингивит; редко – перфорация кишечника.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – почечная недостаточность.

Дерматологические реакции: очень часто – сыпь (в т.ч. макуло-папулезная, пустулезная сыпь), кожный зуд, акне, нарушения состояния ногтевых пластинок, сухость кожи; часто – эксфолиативный дерматит.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боль в спине, артралгия.

Со стороны иммунной системы: часто – аллергические реакции, реакции гиперчувствительности.

Со стороны обмена веществ: очень часто – гипокалиемия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия; часто – гипофосфатемия.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто – повышение уровня сывороточного креатинина, повышение активности АСТ и АЛТ.

Прочие: очень часто – боль в грудной клетке, периферические отеки, отек лица, повышение температуры тела, астения, присоединение вторичных бактериальных или вирусных инфекций; часто – замедленное заживление ран.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность; период лактации (грудное вскармливание); повышенная чувствительность к темсиролимусу и его метаболитам (в т.ч. к сиролимусу).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять препарат у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, с почечной недостаточностью тяжелой степени.

У пациентов пожилого возраста повышена вероятность развития ряда нежелательных реакций, в т.ч. отека лица и пневмонии.

Т.к. темсиролимус практически не выводится почками, исследования с участием пациентов с почечной недостаточностью разной степени и находящихся на гемодиализе не проводились.

У пациентов с опухолями ЦНС (первичные опухоли или метастазы в ЦНС) и/или получающих терапию антикоагулянтами возможно повышение риска развития внутричерепного кровоизлияния (в т.ч. с летальным исходом) при применении темсиролимуса.

Почечная недостаточность (в т.ч. с летальным исходом) наблюдалась у пациентов, получающих темсиролимус для лечения распространенного почечно-клеточного рака и/или с ранее существовавшей почечной недостаточностью.

Развитие катаракты отмечено у некоторых больных, получавших комбинированную терапию темсиролимусом и интерфероном альфа.

Лечение темсиролимусом может осложняться развитием реакций повышенной чувствительности или инфузионных реакций, включая жизнеугрожающие, в редких случаях со смертельным исходом. Эти реакции могут развиваться в самом начале инфузии, но могут и проявляться в ходе последующих в/в инфузий. Во время в/в инфузии пациенты должны находиться под постоянным медицинским наблюдением. Введение необходимо приостановить у всех пациентов, у которых развиваются тяжелые инфузионные реакции. Решение вопроса о продолжении лечения должно быть основано на оценке соотношения пользы и риска.

Темсиролимус следует применять с осторожностью у пациентов с гиперчувствительностью к антигистаминным препаратам в анамнезе, или у пациентов, которым противопоказано введение антигистаминных препараты по другим причинам.

На фоне терапии темсиролимусом возможности повышения концентрации глюкозы в крови. У пациентов с сахарным диабетом это может потребовать увеличения дозы или назначения инсулина и/или гипогликемической терапии.

Пациентам требуется клинический контроль для своевременного выявления симптомов респираторных заболеваний, в связи с тем, что на фоне терапии темсиролимусом были отмечены случаи развития неспецифического интерстициального пневмонита, в редких случаях приводящего к летальному исходу.

Применение темсиролимуса у больных почечно-клеточным раком сопровождалось увеличением концентрации триглицеридов и холестерина в сыворотке крови. Это может потребовать назначения или увеличения дозы гиполипидемических препаратов. До и во время применения темсиролимуса следует измерять концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Применение темсиролимуса сопровождалось ухудшением заживления ран; необходима осторожность при применении в периоперационном периоде.

У некоторых больных, получающих одновременно темсиролимус и ингибиторы АПФ отмечались реакции, сходные с ангионевротическим отеком, в т.ч. отсроченные реакции (возникающие спустя 2 месяца после начала лечения).

Темсиролимус, как и другие иммунодепрессанты, может снижать иммунологический ответ на вакцинацию. На фоне лечения следует избегать применения живых вакцин.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Совместное применение темсиролимуса с рифампицином, потенциальным индуктором изоферментов цитохрома CYP3A4/5, существенно не влияло на C_{max} темсиролимуса и AUC после в/в введения, но уменьшало C_{max} сиролимуса на 65% и AUC на 56%, по сравнению с монотерапией темсиролимусом. Таким образом, следует избегать сопутствующего применения препаратов, которые потенциально индуцируют метаболизм изоферментов цитохрома CYP3A4/5, например, таких как карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, рифабутин, рифапентин и препараты зверобоя продырявленного.

Совместное применение темсиролимуса в дозе 5 мг с кетоконазолом, мощным ингибитором изоферментов цитохрома CYP3A4, существенно не влияет на C_{max} темсиролимуса или AUC; однако AUC сиролимуса увеличивается примерно в 3 раза, а суммарная AUC (темсиролимус + сиролимус) повышается, примерно, в 2 раза по сравнению с монотерапией темсиролимусом. Не определено влияние на концентрации несвязанного сиролимуса, но предполагается, что оно больше, чем воздействие на концентрацию в цельной крови в связи с насыщенной связью с эритроцитами. Эффект может быть более заметным при введении темсиролимуса в дозе 25 мг. Лекарственные средства, которые являются мощными ингибиторами активности CYP3A4, например, ингибиторы протеаз (в т.ч. индинавир, нелфинавир, ритонавир), противогрибковые препараты (в т.ч. итраконазол, кетоконазол, вориконазол), макролидные антибиотики (в т.ч. кларитромицин, эритромицин), блокаторы медленных кальциевых каналов (в т.ч. дилтиазем, верапамил), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (апрепитант), циметидин, флувоксамин, нефазодон и грейпфрутовый сок увеличивают концентрации сиролимуса в крови. Следует избегать сопутствующего применения темсиролимуса с препаратами, способными значительно ингибировать CYP3A4. С осторожностью следует применять темсиролимус в сочетании с умеренными ингибиторами CYP3A4.

TENECTEPLASE (ТЕНЕКТЕПЛАЗА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фибринолитическое средство, рекомбинатный активатор плазминогена, генетически модифицированный.

Тенектеплаза – рекомбинантный фибрин-специфический активатор плазминогена, является производным естественного тканевого активатора плазминогена, модифицированного в трех участках.

Тенектеплаза связывается с фибриновым компонентом тромба и избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба. В сравнении с естественным тканевым активатором плазминогена тенектеплаза обладает более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I.

После введения тенектеплазы наблюдается дозозависимое потребление α_2-антиплазмина (ингибитор плазмина в жидкой фазе) с последующим повышением концентрации системного плазмина, что соответствует предполагаемому эффекту активации плазминогена. В сравнительных исследованиях у пациентов, получавших максимальные дозы тенектеплазы (10 000 ЕД, эквивалентно 50 мг), отмечено снижение концентрации фибриногена менее чем на 15%, а концентрации плазминогена – менее чем на 25%, а применение альтеплазы приводило к снижению концентрации фибриногена и плазминогена приблизительно на 50%.

Ангиографические данные показывают, что однократное в/в введение тенектеплазы способствует реканализации артерии, вследствие тромбоза которой развился острый инфаркт миокарда. Этот эффект является дозозависимым.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тенектеплаза выводится из кровотока путем связывания с рецепторами в печени и деградации с образованием небольших пептидов.

После однократной инъекции тенектеплазы у пациентов с острым инфарктом миокарда отмечено двухфазное выведение антигена тенектеплазы из плазмы крови. В диапазоне терапевтических доза зависимости от характера выведения тенектеплазы от введенной дозы не наблюдается.

Начальный $T_{1/2}$ составляет 24±5.5 мин (среднее значение ± стандартное отклонение), что в 5 раз больше $T_{1/2}$ естественного тканевого активатора плазминогена. Конечный $T_{1/2}$ составляет 129±87 мин; плазменный клиренс – 119±49 мл/мин.

При повышенной массе тела наблюдается умеренное увеличение показателя клиренса плазмы, с увеличением возраста отмечается уменьшение этого показателя. У женщин показатели клиренса плазмы обычно ниже, чем у мужчин, что может объясняться более низкой массой тела у женщин.

ПОКАЗАНИЯ

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят путем быстрой однократной в/в инъекции в течение 5-10 сек.

Терапия должна быть начата как можно ранее после выявления симптомов.

Доза рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто: кровотечение. Кровотечение в любом месте/полости тела может привести к жизнеугрожающей ситуации, инвалидности или летальному исходу.

Со стороны иммунной системы: анафилактоидные реакции, включающие сыпь, крапивницу, бронхоспазм, отек гортани.

Со стороны нервной системы: внутричерепное кровоизлияние (кровоизлияние в мозг, мозговая гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровотечение). С внутричерепными кровоизлияниями могут быть связаны следующие неврологические синдромы: сонливость, афазия, гемипарез, судороги.

Со стороны органа зрения: внутриглазное кровоизлияние.

Со стороны сердца: реперфузионные аритмии (асистолия, идиовентрикулярная тахиаритмия, аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, AV-блокада от I степени до полной блокады, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия). Реперфузионные аритмии могут привести к остановке сердца, угрожать жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии; перикардиальное кровотечение.

Сосудистые нарушения: кровотечение, эмболии.

Со стороны органов дыхания: носовое кровотечение, легочное кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечное кровотечение (желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из прямой кишки, кровавая рвота, мелена, кровотечение из ротовой полости), тошнота, рвота, кровотечение в забрюшинное пространство (забрюшинная гематома).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: экхимозы.

Со стороны мочеполовой системы: урогенитальные кровотечения (гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей).

Местные реакции: наружные кровотечения, обычно из мест пункций или из поврежденных кровеносных сосудов.

Общие реакции, связанные с введением: жировая эмболия, которая может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов.

Хирургические и терапевтические процедуры: необходимость в переливании крови.

Прочие: снижение АД, повышение температуры тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 мес, геморрагический диатез; одновременный прием пероральных антикоагулянтов (МНО > 1.3); заболевания ЦНС в анамнезе (новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; крупные оперативные вмешательства, биопсия паренхиматозного органа или значительная травма в течение последних 2 мес (в т.ч. травма в сочетании с острым инфарктом миокарда в настоящее время), недавно перенесенные черепно-мозговые травмы; длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (>2 мин) в течение последних 2 недель; тяжелое нарушение функции печени, в т.ч. печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в т.ч. с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; аневризма артерии или наличие артериального/венозного порока развития сосудов; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит; острый панкреатит; геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев; повышенная чувствительность к тенектеплазе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Опыт применения тенектеплазы при беременности отсутствует. Нет данных о выведении тенектеплазы с грудным молоком.

При необходимости применения в случае развития острого инфаркта миокарда при беременности или в период лактации (грудного вскармливания) следует соотнести предполагаемую пользу для матери и степень возможного риска для плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С *осторожностью и после тщательной оценки ожидаемой пользы лечения и* возможного риска кровотечения следует применять тенектеплазу при систолическом АД>160 мм рт. ст.; недавно перенесенном кровотечение из ЖКТ или мочеполовых путей (в течение последних 10 дней); недавно выполненной в/м инъекции (в течение последних 2 дней); у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет); при низкой массе тела (< 60 кг); цереброваскулярных заболеваниях.

Если запланировано чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в соответствии с действующими рекомендациями (стандартами лечения), не следует предварительно применять тенектеплазу в полной дозе совместно с однократным болюсом в дозе до 4000 МЕ нефракционированного гепарина, вводимых в промежутке времени 60-180 мин до первичного ЧКВ у пациентов с обширным инфарктом миокарда.

Наиболее частым осложнением, связанным с применением тенектеплазы, является кровотечение. Одновременное использование гепарина может способствовать возникновению кровотечения. После растворения фибрина в результате применения тенектеплазы, возможно возникновение кровотечения в местах недавно выполненных пункций и инъекций. Поэтому тромболитическое лечение требует тщательного наблюдения за зонами возможного возникновения кровотечения (включая место введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций). Следует избегать применения жестких катетеров, в/м инъекций и необоснованных манипуляций во время лечения тенектеплазой.

В случае возникновения серьезного кровотечения, в особенности внутричерепного кровоизлияния, одновременное введение гепарина должно быть немедленно прекращено. Возможно назначение протамина сульфата, если гепарин был назначен в течение 4 ч до возникновения кровотечения. Когда консервативная терапия неэффективна, может быть показано введение трансфузионных препаратов. Трансфузионное введение криопреципитата, свежей замороженной плазмы и тромбоцитов может быть назначено в соответствии с клиническими и лабораторными показателями, определяемыми повторно после каждого введения. Инфузию криопреципитата желательно проводить до достижения концентрации фибриногена около 1 г/л. Возможно также применение антифибринолитических средств.

Коронарный тромболизис может сопровождаться возникновением аритмии, связанной с реперфузией. Реперфузионные аритмии могут привести к остановке сердца, создавать угрозу для жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

Сопутствующее применение антагонистов гликопротеина IIb/IIIa увеличивает риск кровотечения.

Применение тенектеплазы может сопровождаться увеличением риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с тромбозом левых отделов сердца, в т.ч. при митральном стенозе или фибрилляции предсердий.

В случае проявления анафилактоидной реакции, введение инъекции должно быть прекращено.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При применении до, одновременно или после применения тенектеплазы лекарственные препараты, влияющие на коагуляцию, а также препараты, влияющие на функцию тромбоцитов, способны увеличивать риск развития кровотечения.

TERAZOSIN (ТЕРАЗОЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный блокатор постсинаптических α_1-адренорецепторов. Блокируя указанные рецепторы резистивных (артериальных) сосудов, вызывает их расширение, уменьшение ОПСС и понижение АД. Снижает постнагрузку на сердце. Вызывает также понижение тонуса емкостных (венозных) сосудов, уменьшает преднагрузку на сердце. В отличие от неселективных блокаторов α_1- и α_2-адренорецепторов не вызывает выраженной тахикардии.

Теразозин оказывает некоторое гиполипидемическое действие: на фоне его применения наблюдается уменьшение уровня холестерина, ЛПНП и ЛПОНП (механизм возникновения указанных эффектов не выяснен). Кроме того, теразозин нормализует мочеиспускание у больных с доброкачественной гипертрофией (аденомой) предстательной железы, т.к., блокируя постсинаптические α_1-адренорецепторы гладких мышц треугольника и шейки мочевого пузыря, проксимальной части уретры и предстательной железы – уменьшает сопротивление току мочи.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и достаточно полно абсорбируется из кишечника. Всасываемость не зависит от приема пищи; биодоступность составляет более 90%. C_{max} достигается через 1 ч. Связывание с белками плазмы – 90-94%. Метаболизируется в печени с образованием 4 метаболитов, один из которых (пиперазиновое производное теразозина) обладает гипотензивной активностью.

$T_{1/2}$ – 12 ч. Выводится с желчью (60%) и почками (40%, из них 10% – в неизмененном виде). При печеночной недостаточности клиренс снижается.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Лечение следует начинать с низкой дозы – 1 мг, принимать ее непосредственно перед сном, после этого пациент должен находиться в постели несколько часов. Увеличение дозы производят постепенно 1 раз в неделю. Поддерживающая доза в зависимости от показаний и эффективности лечения составляет 1-10 мг 1 раз/сут.

Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в начале лечения возможна ортостатическая гипотензия вплоть до обморочного состояния (феномен первой дозы – чаще при комбинированной терапии с диуретиками или бета-адреноблокаторами), ощущение сердцебиения; редко – постуральная гипотензия, тахикардия.

Со стороны ЦНС: возможны головокружение, головная боль, астения, сонливость.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Прочие: заложенность носа, нарушения зрения, периферические отеки, увеличение веса; редко – импотенция, явления гемодилюции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация (грудное вскармливание), детский возраст, повышенная чувствительность к теразозину, повышенная чувствительность к другим альфа-адреноблокаторам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Теразозин противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы следует исключить злокачественное новообразование предстательной железы. При назначении препарата больным с доброкачественной гиперплазией предстательной железы следует контролировать АД в начале лечения и при изменении дозы в процессе терапии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами АПФ возникает риск развития выраженной артериальной гипотензии, особенно после приема первой дозы теразозина.

Вазодилатирующее действие альфа-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов может быть аддитивным или синергичным. При одновременном применении теразозина и верапамила развитие выраженной артериальной гипотензии частично обусловлено фармакокинетическим взаимодействием: увеличение C_{max} и AUC теразозина.

При одновременном применении с диуретиками возможно развитие головокружения.

TERBINAFINE (ТЕРБИНАФИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противогрибковое средство группы аллиламинов. Оказывает действие за счет подавления скваленэпоксидазы в клеточной мембране гриба. Это приводит к дефициту эргостерола и к внутриклеточному накоплению сквалена, что вызывает гибель клетки возбудителя.

Оказывает фунгицидное действие на дерматофиты, плесневые и некоторые диморфные грибы, дрожжевые и дрожжеподобные грибы. На некоторые виды дрожжевых грибов может действовать фунгистатически.

Активен в отношении возбудителей дерматомикозов (Trichophyton /в т.ч. Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton tonsurans, Trichophyton verrucosum, Trichophyton violaceum/, также Microsporum canis и Epidermophyton floccosum); дрожжеподобных грибов рода Candida (в основном Candida albicans); возбудителя разноцветного лишая (Malassezia furfur).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь хорошо абсорбируется из ЖКТ. Связывание с белками плазмы – 99%. Тербинафин диффундирует через дермальный слой кожи и накапливается в липофильном роговом слое, секретируется в кожный жир, в результате этого создаются высокие концентрации в волосяных фолликулах, ногтях. В течение первых нескольких недель после начала приема тербинафин накапливается в коже и ногтевых пластинках в концентрациях, обеспечивающих фунгицидное действие. Метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Выводится с мочой, главным образом в виде метаболитов. $T_{1/2}$ – 17 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь: грибковые поражения кожи, вызванные дерматофитами, – трихофития, эпидермофития, микроспория, грибковые поражения ногтей (онихомикозы), кандидоз.

Для наружного применения: грибковые поражения кожи, вызванные дерматофитами, кандидоз; разноцветный лишай.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – 250 мг/сут в 1 или 2 приема. Продолжительность лечения зависит от показаний и тяжести инфекции: при кожных поражениях – 2-4 нед., при поражении ногтей – от 6 нед. до 4 мес и более. Детям с массой тела более 40 кг – 250 мг/сут, 20-40 кг – 125 мг/сут, до 20 кг – 62.5 мг/сут.

Наружно применяют 1-2 раза/сут в течение 1-2 нед.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, анорексия, умеренные боли в животе, диарея, нарушения или потеря вкусовых ощущений, холестаз, желтуха, гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь; редко – артралгия, миалгия, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны ЦНС: головная боль.

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения.

Местные реакции: гиперемия, зуд, ощущение жжения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к тербинафину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Опыт применения тербинафина при беременности ограничен. При необходимости назначения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует с осторожностью применять тербинафин для приема внутрь у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек, а также у лиц пожилого возраста.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты, вызывающие индукцию микросомальных ферментов печени, увеличивают клиренс тербинафина; препараты, ингибирующие микросомальные ферменты печени – уменьшают клиренс тербинафина.

TERIZIDONE (ТЕРИЗИДОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противотуберкулезный антибиотик. Обладает широким спектром противомикробного действия. Действует бактериостатически.

Активен в отношении Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium avium, а также Staphylococcus aureus и Staphylococcus epidermidis. Также чувствительны Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Citrobacter spp., Enterobacter spp., Morganella morganii, Klebsiella pneumoniae и Pseudomonas aeruginosa.

Развитие вторичной резистентности отмечается редко. Перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными лекарственными средствами не наблюдается.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание из ЖКТ – 70-90% (прием пищи не влияет на скорость всасывания). Время достижения C_{max} – 2-3 ч. Эффективная C_{min}: для микобактерий туберкулеза – 10-40 мг/л, для стафилококков – 8-32 мг/л, для грамотрицательных бактерий (имеющих клиническое значение) – 20-250 мг/л.

Хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма (легкие, желчь, асцитическая жидкость, плевральный выпот, синовиальная жидкость, лимфа, мокрота).

Проникает в СМЖ (80-100% от концентрации в сыворотке), более высокая концентрация в СМЖ создается при воспалительных изменениях мозговых оболочек.

Метаболизируется незначительно.

$T_{1/2}$ – 21 ч. Выводится почками (в неизмененном виде – 60-70%), кишечником (незначительное количество в неизмененном виде и в виде метаболитов).

ПОКАЗАНИЯ

Туберкулез различных форм и локализаций в составе комплексной терапии резистентных форм заболевания.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь, независимо от приема пищи: взрослым и детям старше 14 лет и массой тела менее 60 кг – по 300 мг 2 раза/сут (600 мг/сут); с массой тела 60-80 кг – по 300 мг 3 раза/сут (900 мг/сут). Взрослым с массой тела более 80 кг – по 600 мг 2 раза/сут (1200 мг/сут). Принимают в течение 3-4 мес.

При КК менее 30 мл/мин дозу и кратность приема снижают.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тремор, бессонница, чувство опьянения; в единичных случаях – эпилептиформные судороги, депрессия, психоз.

Со стороны пищеварительной системы: редко – абдоминальная боль, метеоризм, диарея.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Органические заболевания ЦНС (в т.ч. церебросклероз), эпилепсия, психические нарушения, алкоголизм, беременность, период лактации, детский возраст до 14 лет, повышенная чувствительность к теризидону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, при хронической почечной недостаточности, у пациентов пожилого возраста.

Теризидон может вызвать дефицит цианокобаламина и/или фолиевой кислоты, необходимо провести соответствующее обследование и лечение.

Следует ежемесячно контролировать показатели крови и мочи, функцию печени (АЛТ, АСТ, билирубин).

Пациенты должны избегать употребления этанола, т.к. одновременный прием с теризидоном повышает частоту побочных эффектов (вплоть до развития судорог).

В связи с возможностью развития побочных реакций со стороны нервной системы (депрессия, изменение поведения), необходимо контролировать психический статус пациента.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от управления транспортными средствами и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Этанол повышает риск развития эпилептических припадков.

При одновременном применении с этионамидом повышается риск возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС (особенно судорог).

Одновременное применение с изониазидом повышает частоту возникновения головокружения, сонливости.

TESTOSTERONE (ТЕСТОСТЕРОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гормон мужских половых желез. Обладает андрогенной активностью. Способствует формированию половых органов и развитию вторичных половых признаков у мужчин. При гипогонадизме различной этиологии экзогенный тестостерон восполняет дефицит эндогенного гормона. Тестостерон оказывает также анаболическое действие: стимулирует синтез белка в организме, ускоряет кальцификацию костей. Вызывает задержку в организме азота, калия, кальция, серы, фосфатов, а также натрия, хлора, воды. Стимулирует эритропоэз. У женщин тестостерон вызывает угнетение гонадотропной функции гипофиза, функции яичников, молочных желез, атрофию эндометрия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь 45-48% абсорбируется из тонкой кишки. C_{max} в плазме достигается между через 2.5-5 ч после однократного приема. В коже, предстательной железе, семенных пузырьках и эпидидимусе под действием фермента 5-альфа-редуктазы превращается в 5-альфа-дигидротестостерон. $T_{1/2}$ из плазмы составляет 3-4 ч. Выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов (глюкуронидов и сульфатов); в первые 24 ч – около 40%, а в течение одной недели – 50-70%. Небольшое количество активного вещества выводится с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Заместительная терапия при первичном и вторичном гипогонадизме у мужчин (состояние после кастрации, евнухоидизм, гипопитуитаризм, эндокринная импотенция, бесплодие в результате нарушений сперматогенеза, климактерические расстройства у мужчин, в частности, понижение либидо, умственной и физической активности; запоздалая половая зрелость у мальчиков).

Остеопороз, обусловленный андрогенной недостаточностью.

Рак молочной железы, дисфункциональные маточные кровотечения у женщин в постменопаузе; климактерические расстройства у женщин (обычно в составе комбинированной терапии).

Лечение рефрактерной анемии у мужчин и женщин.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, возраста и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

У мужчин: возможны приапизм и другие признаки избыточной половой стимуляции, преждевременная половая зрелость, повышенная частота эрекций, увеличение размеров полового члена, преждевременное закрытие эпифизов костей у подростков препубертатного возраста, отеки; олигоспермия, уменьшение объема эякулята.

У женщин: явления вирилизации и гирсутизм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Рак молочной железы у мужчин, рак предстательной железы, нефротический синдром, беременность, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при нарушениях функции печени и/или почек, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, ИБС, мигрени, эпилепсии. В процессе длительного лечения необходим контроль состояния печени. У больных с раком молочной железы, гипернефромой, раком легких и метастазами в кости необходим тщательный контроль уровня кальция в крови и моче.

При лечении подростков препубертатного возраста рекомендуется систематическое наблюдение во избежание преждевременного закрытия эпифизов костей, преждевременного полового созревания.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с препаратами, которые являются индукторами микросомальных ферментов печени (барбитураты, рифампицин, карбамазепин, фенилбутазон, фенитоин) возможно снижение активности тестостерона.

TESTOSTERONE, MIXTURE OF ESTHERS (ТЕСТОСТЕРОН, СМЕСЬ ЭФИРОВ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Андрогенное средство, содержит эфиры тестостерона. Влияет на развитие и функцию наружных половых органов, предстательной железы, семенных пузырьков, а также вторичных половых признаков (голос, волосяной покров). Участвует в формировании конституции тела и полового поведения, активизирует либидо и потенцию, стимулирует сперматогенез. Является антагонистом женских половых гормонов – эстрогенов. Оказывает анаболическое действие, которое проявляется в стимулировании синтеза белка, задержке необходимых для синтеза белка калия, серы, фосфора, усилении фиксации кальция в костях и увеличении мышечной массы тела. Эфиры тестостерона обладают различной скоростью всасывания и выведения, что обеспечивает быстрое развитие эффекта и длительное действие (до 4 недель) после однократного введения.

ПОКАЗАНИЯ

Заместительная терапия при первичном и вторичном гипогонадизме, евнухоидизме; импотенция эндокринного генеза, посткастрационный синдром; мужской климакс; олигоспермия; остеопороз, вызванный недостатком андрогенов. Гормонозависимые опухоли у женщин – рак молочной железы, а также климактерические расстройства у женщин (совместно с эстрогенами) и функциональные кровотечения при гиперэстрогенизме; миомы матки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, стадии заболевания, схемы терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, холестатическая желтуха, повышение уровня аминотрансфераз.

Прочие: отеки, гиперкальциемия, головокружение, тромбофлебит.

Местные реакции: болезненность в месте введения, покраснение и зуд.

У женщин: явления маскулинизации (вирилизма) – огрубение голоса, избыточный рост волос на лице и теле, пастозность лица.

У мужчин: приапизм, повышенное половое возбуждение, усиление либидо и частая эрекция; гинекомастия.

У мальчиков: преждевременное половое созревание, преждевременное закрытие эпифизов костей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Рак предстательной железы, гинекомастия; нарушение функции печени и почек; гиперкальциемия, сердечная недостаточность. Выраженная астенизация больных, пожилой возраст мужчин, пубертатный период у мальчиков.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае появления андрогензависимых побочных эффектов лечение следует приостановить до их исчезновения, а затем продолжить уменьшенными дозами препарата.

В процессе лечения следует контролировать состояние больных с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, эпилепсией, мигренью и с нарушением функции почек и печени.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При совместном применении индукторы микросомальных ферментов печени (в т.ч. рифампицин, барбитураты, карбамазепин, салицилаты, фенилбутазон, фенитоин) уменьшают эффект тестостерона, смеси эфиров.

TETRYZOLINE (ТЕТРИЗОЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Симпатомиметик. При местном применении вызывает сосудосуживающий эффект, который развивается через несколько минут и сохраняется в течение длительного времени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При местном применении системная абсорбция низкая.

ПОКАЗАНИЯ

Незначительное раздражение глаз; зуд, отек и гиперемия конъюнктивы, жжение, слезотечение, инъецированность склер, обусловленные химическими и физическими факторами (пыль, косметика, плавание в хлорированной воде, действие яркого света); аллергические конъюнктивиты.

Отек слизистой оболочки носовой полости и носоглотки.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны органа зрения: расширение зрачков, повышение внутриглазного давления, реактивная гиперемия.

Со стороны ЦНС: головная боль; при применении капель в нос – сонливость, слабость, тремор, головокружение, нарушение сна.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, нарушения деятельности сердца.

Со стороны эндокринной системы: гипергликемия.

Со стороны дыхательной системы: при применении капель в нос – ощущение жжения и покалывания в носу, чиханье, сухость носовой полости; при длительном применении или превышении дозы – развитие вторичного отека слизистой оболочки носовой полости.

Прочие: аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к тетризолину. Для применения глазных капель: глаукома, эпидермально-эндотелиальная дистрофия роговицы, детский возраст до 3 лет, одновременный прием ингибиторов МАО. Детям в возрасте до 6 лет противопоказано назначение 0.1% капель в нос.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

С осторожностью применяют тетризолин при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Непрерывное применение глазных капель более 4 дней не рекомендуется. Если в течение 48 ч признаки раздражения глаз сохраняются, следует прекратить применение тетризолина и обратиться к врачу.

С осторожностью применяют тетризолин при артериальной гипертензии, аритмии, аневризме, гипертиреозе, феохромоцитоме, сахарном диабете, тяжелых органических заболеваниях сердца и сосудов (в т.ч. ИБС), в период лечения препаратами, повышающими АД.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (возможность развития нарушения зрения).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Несовместим с ингибиторами МАО.

THEOPHYLLINE (ТЕОФИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор фосфодиэстераз, производное пурина. Увеличивает накопление в тканях цАМФ, блокирует аденозиновые (пуриновые) рецепторы; снижает поступление ионов кальция через каналы клеточных мембран, уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры. Расслабляет мускулатуру бронхов, кровеносных сосудов (главным образом сосудов мозга, кожи и почек); оказывает периферическое вазодилатирующее действие, увеличивает почечный кровоток, обладает умеренно выраженным диуретическим эффектом. Стабилизирует мембрану тучных клеток, тормозит высвобождение медиаторов аллергических реакций. Увеличивает мукоцилиарный клиренс, стимулирует сокращение диафрагмы, улучшает функцию дыхательных и межреберных мышц, стимулирует дыхательный центр. Нормализуя дыхательную функцию, способствует насыщению крови кислородом и снижению концентрации углекислоты; стимулирует центры дыхания. Усиливает вентиляцию легких в условиях гипокалиемии.

Оказывает стимулирующее влияние на деятельность сердца, увеличивает силу сердечных сокращений и ЧСС, повышает коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде. Снижает тонус кровеносных сосудов (главным образом сосудов мозга, кожи и почек). Уменьшает легочное сосудистое сопротивление, понижает давление в малом круге кровообращения.

Увеличивает почечный кровоток, оказывает умеренный диуретический эффект. Расширяет внепеченочные желчные пути. Тормозит агрегацию тромбоцитов (подавляет фактор активации тромбоцитов и $PgE_{2\alpha}$), повышает устойчивость эритроцитов к деформации (улучшает реологические свойства крови), уменьшает тромбообразование и нормализует микроциркуляцию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь теофиллин быстро и полностью абсорбируется из ЖКТ. Присутствие пищи в желудке может влиять на скорость (но не на степень) всасывания теофиллина, а также на его клиренс. При применении лекарственной формы обычной продолжительности действия C_{max} в плазме достигается через 1-2 ч.

После в/м инъекции абсорбция медленная и неполная.

Связывание с белками плазмы составляет приблизительно 40%; у новорожденных, а также у взрослых с заболеваниями связывание уменьшается.

Теофиллин метаболизируется в печени при участии нескольких изоферментов цитохрома P450, наиболее важным из которых является CYP1A2. В процессе метаболизма образуются 1,3-диметилмочевая кислота, 1-метилмочевая кислота и 3-метилксантин. Эти метаболиты выводятся с мочой. В неизмененном виде у взрослых выводится 10%. У новорожденных значительная часть выводится в виде кофеина (из-за незрелости путей его дальнейшего метаболизма), в неизмененном виде – 50%.

Значительные индивидуальные различия скорости печеночного метаболизма теофиллина являются причиной выраженной вариабельности значений клиренса, концентрации в плазме, периода полувыведения. На печеночный метаболизм влияют такие факторы как возраст, пристрастие к курению табака, диета, заболевания, одновременно проводимая лекарственная терапия.

$T_{1/2}$ теофиллина у некурящих пациентов с бронхиальной астмой практически без патологических изменений со стороны других органов и систем составляет 6-12 ч, у детей – 1-5 ч, у курильщиков – 4-5 ч, у новорожденных и недоношенных детей – 10-45 ч.

$T_{1/2}$ теофиллина увеличивается у лиц пожилого возраста и у пациентов с сердечной недостаточностью или заболеваниями печени.

Клиренс уменьшается при сердечной недостаточности, нарушениях функции печени, хроническом алкоголизме, отеке легких, при ХОБЛ.

ПОКАЗАНИЯ

Бронхообструктивный синдром различного генеза: бронхиальная астма (препарат выбора при астме физического напряжения и как дополнительное средство при других формах бронхиальной астмы), ХОБЛ (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких). Легочная гипертензия, легочное сердце, отечный синдром почечного генеза (в составе комбинированной терапии), ночное апноэ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Начальная доза составляет в среднем 400 мг/сут. При условии хорошей переносимости, дозу можно увеличивать приблизительно на 25% от начальной каждые 2-3 дня до достижения оптимального терапевтического эффекта.

Максимальные дозы, которые можно применять без контроля концентрации теофиллина в плазме крови: дети в возрасте 3-9 лет – 24 мг/кг/сут, 9-12 лет – 20 мг/кг/сут, 12-16 лет – 18 мг/кг/сут; пациенты в возрасте 16 лет и старше – 13 мг/кг/сут или 900 мг/сут.

Если при применении в указанных дозах появляются симптомы токсического действия или возникает необходимость дальнейшего увеличения дозы (вследствие недостаточного терапевтического эффекта), рекомендуется контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови. Оптимальные терапевтические концентрации теофиллина – 10-20 мкг/мл. При меньших концентрациях терапевтическое действие выражено слабо, при больших – не отмечается значительного усиления терапевтического действия, в то время как существенно увеличивается риск развития побочных эффектов. Частота приема зависит от лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, бессонница, возбуждение, тревожность, раздражительность, тремор.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, тахикардия (в т.ч. у плода при приеме в III триместре), аритмии, снижение АД, кардиалгия, увеличение частоты приступов стенокардии.

Со стороны пищеварительной системы: гастралгия, тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, изжога, обострение язвенной болезни, диарея, при длительном приеме – снижение аппетита.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, лихорадка.

Прочие: боль в груди, тахипноэ, ощущение приливов к лицу, альбуминурия, гематурия, гипогликемия, усиление диуреза, повышенное потоотделение. Побочные эффекты уменьшаются при снижении дозы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эпилепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, гастрит с повышенной кислотностью, недавнее кровотечение из ЖКТ, тяжелая артериальная гипер- или гипотензия, тяжелые тахиаритмии, геморрагический инсульт, кровоизлияние в сетчатку глаза, детский возраст (до 3 лет, для пролонгированных пероральных форм – до 12 лет), повышенная чувствительность к теофиллину и к другим производным ксантина (кофеину, пентоксифиллину, теобромину).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Теофиллин проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

При беременности теофиллин применяют только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

При необходимости применения в период лактации следует учитывать, что теофиллин выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при тяжелой коронарной недостаточности (острая фаза инфаркта миокарда, стенокардия), распространенном атеросклерозе сосудов, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, желудочковой экстрасистолии, хронической сердечной недостаточности, повышенной судорожной готовности, при печеночной и/или почечной недостаточности, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в анамнезе), при неконтролируемом гипотиреозе (возможность кумуляции) или тиреотоксикозе, длительной гипертермии, гастроэзофагеальном рефлюксе, гипертрофии предстательной железы, при беременности, в период лактации, у пациентов пожилого возраста, у детей (особенно для пероральных форм).

С осторожностью применять ректально при диарее и заболеваниях прямой кишки.

Интенсивность действия теофиллина может уменьшаться у курящих.

Теофиллин не применяют одновременно с другими производными ксантина.

При тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, печени, вирусных инфекциях, а также у больных пожилого возраста дозу теофиллина следует уменьшить.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антибиотиками группы макролидов, аллопуринолом, циметидином, пероральными контрацептивами, изопреналином, линкомицином уменьшается клиренс теофиллина.

При одновременном применении бета-адреноблокаторы, особенно неселективные, могут вызывать сужение бронхов, что уменьшает бронходилатирующий эффект теофиллина. Возможно уменьшение эффективности бета-адреноблокаторов.

При одновременном применении стимуляторов β_2-адренорецепторов, кофеина, фуросемида действие теофиллина усиливается.

При одновременном применении с аминоглутетимидом возможно уменьшение эффективности теофиллина вследствие повышения его выведения из организма.

При одновременном применении с ацикловиром возможно повышение концентрации теофиллина в плазме крови и усиление побочных реакций.

При одновременном применении с верапамилом, дилтиаземом, нифедипином, фелодипином обычно незначительно или умеренно изменяется концентрация теофиллина в плазме крови при отсутствии изменений бронхолитического действия. Описаны случаи повышения концентрации теофиллина в плазме крови и усиления его побочного действия у пациентов, одновременно получающих верапамил или нифедипин.

При одновременном применении дисульфирама повышается концентрация теофиллина в плазме крови и развиваются токсические реакции.

При одновременном применении солей лития возможно уменьшение их эффективности.

При одновременном применении с пропранололом уменьшается клиренс теофиллина.

При одновременном применении с фенитоином уменьшаются концентрации теофиллина и фенитоина в плазме крови и уменьшается их терапевтическая эффективность.

При одновременном применении с фенобарбиталом, рифампицином, изониазидом, карбамазепином, сульфинпиразоном интенсивность действия теофиллина может уменьшаться вследствие увеличения его клиренса.

При одновременном применении с эноксацином или другими фторхинолонами возможно значительное повышение концентрации теофиллина в плазме крови.

THIORIDAZINE (ТИОРИДАЗИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик), пиперидиновое производное фенотиазина. Оказывает антипсихотическое, умеренное седативное (без выраженной заторможенности), а также антидискинетическое действие; антигистаминное действие и противорвотное действие выражены слабо. Обладает антихолинергической активностью, вызывает гипотензивный эффект. По интенсивности действия уступает перициазину.

Механизм антипсихотического действия связан с блокадой постсинаптических допаминовых рецепторов в мезолимбических структурах головного мозга. Оказывает также альфа-адреноблокирующее действие и подавляет высвобождение гормонов гипофиза и гипоталамуса. Однако блокада допаминовых рецепторов увеличивает выделение гипофизом пролактина.

Центральное противорвотное действие обусловлено угнетением или блокадой допаминовых D_2-рецепторов в хеморецепторной триггерной зоне мозжечка, периферическое – блокадой блуждающего нерва в ЖКТ.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Клинические данные по фармакокинетике тиоридазина ограничены.

Фенотиазины имеют высокое связывание с белками плазмы. Выводятся главным образом почками и частично с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Шизофрения, психотические расстройства, сопровождающиеся гиперактивностью и возбуждением; тяжелые нарушения поведения, связанные с психотическими расстройствами или неврологическими заболеваниями, сопровождающиеся агрессивностью, неспособностью к длительной концентрации внимания, пониженной устойчивостью к развитию фрустрации. Умеренная и тяжелая депрессия у взрослых; неврозы, сопровождающиеся тревогой, ажитацией, подавленным настроением, напряжением, нарушениями сна, страхами; болезнь Гентингтона.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. При приеме внутрь суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 20-800 мг/сут, кратность применения – 2-4 раза/сут. Курс лечения высокими дозами продолжают не более 5 недель.

Для детей 1-5 лет – 1 мг/кг/сут; старше 5 лет – 75-100 мг/сут, в тяжелых случаях – 300 мг/сут; кратность приема – 2-4 раза/сут.

Максимальная суточная доза для взрослых и детей старше 12 лет составляет 800 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: возможны сонливость, спутанность сознания, беспокойство, чрезмерная моторная возбудимость, головные боли, постуральная гипотензия (особенно у пациентов пожилого возраста), нарушения зрения; в единичных случаях – ЗНС. При длительном применении возможны экстрапирамидные расстройства. В высоких дозах чаще, чем другие фенотиазины, вызывает пигментную ретинопатию.

Со стороны пищеварительной системы: возможны сухость во рту, тошнота, рвота, диарея; редко – холестатическая желтуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны постуральная гипотензия (особенно у пациентов пожилого возраста), нарушения сердечного ритма. В высоких дозах, как и другие фенотиазины, особенно при сопутствующей гипокалиемии, может вызывать изменения ЭКГ – удлинение интервала QT, сглаживание зубца T, появление зубца U.

Со стороны системы кроветворения: в единичных случаях – лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны эндокринной системы: возможны отечность сосков молочных желез, нарушения менструального цикла, торможение эякуляции.

Со стороны обмена веществ: возможны отеки. При длительном применении в высоких дозах возможно развитие меланоза.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа.

Аллергические реакции: возможны кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые депрессивные состояния, коматозные состояния, выраженное угнетение ЦНС, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания крови в анамнезе, детский возраст до 1 года, повышенная чувствительность к тиоридазину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности применение тиоридазина возможно только по строгим показаниям. Адекватные и хорошо контролируемые исследования безопасности тиоридазина при беременности не проводились. Следует иметь в виду, что у новорожденных, матери которых в конце беременности получали тиоридазин, могут наблюдаться симптомы интоксикации: чрезмерная сонливость, тремор, гиперактивность. При необходимости применения тиоридазина в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями сердечного ритма, заболеваниями сердца, тяжелыми заболеваниями органов дыхания, почечной недостаточностью, болезнью Паркинсона, закрытоугольной глаукомой в анамнезе, гипертрофией предстательной железы, миастенией, эпилепсией, феохромоцитомой, повышенной чувствительностью к другим фенотиазинам.

Пациентам с заболеваниями печени требуется регулярный контроль функции печени.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом, этанолсодержащими препаратами возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении уменьшается действие противосудорожных средств и циметидина.

При одновременном применении средств, оказывающих антихолинергическое действие, возможно усиление антихолинергического действия.

При одновременном применении с симпатомиметиками усиливается аритмогенное действие.

При одновременном применении усиливается действие антигипертензивных препаратов, повышается риск развития ортостатической гипотензии.

При одновременном применении уменьшается эффективность препаратов для снижения аппетита (за исключением фенфлурамина).

При одновременном применении с антитиреоидными средствами возникает риск развития агранулоцитоза; с антикоагулянтами – уменьшается эффективность антикоагулянтов; с бета-адреноблокаторами – возможно усиление гипотензивного эффекта, повышение риска развития необратимой ретинопатии, аритмии и поздней дискинезии.

При одновременном применении с гипогликемическими средствами возможно небольшое уменьшение их эффективности; с амфетамином – проявляется антагонистическое взаимодействие; с апоморфином – уменьшается рвотное действие апоморфина, усиливается его угнетающее влияние на ЦНС.

При одновременном применении тиоридазин повышает концентрацию пролактина в плазме крови и уменьшает действие бромокриптина.

При одновременном применении возможно уменьшение эффектов гуанетидина и клонидина; уменьшение противопаркинсонического действия леводопы.

При одновременном применении пробукола, астемизола, цизаприда, дизопирамида, эритромицина, пимозида, прокаинамида возможно удлинение интервала QT и повышение риска развития желудочковой тахикардии.

При одновременном применении с солями лития уменьшается всасывание лития из ЖКТ, повышается скорость выведения ионов лития почками, усиливаются экстрапирамидные нарушения. Ранние признаки интоксикации литием (тошнота и рвота) могут маскироваться противорвотным действием тиоридазина.

При одновременном применении тиазидных диуретиков возможно усиление гипонатриемии.

При одновременном применении с тразодоном возможно повышение концентрации тразодона в плазме крови; с фенобарбиталом – возможно уменьшение концентрации фенобарбитала в плазме крови.

При одновременном применении с хинидином потенцируется кардиодепрессивное действие. Возможно удлинение интервала QT и повышение риска развития желудочковой тахикардии.

При одновременном применении с эпинефрином возможно резкое и выраженное снижение АД.

TIAPRIDE (ТИАПРИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик) из группы замещенных бензамидов. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D_2-рецепторов мезолимбической или мезокортикальной системы. Оказывает анальгезирующее действие при интероцептивной и экстероцептивной боли. Обладает седативным действием, обусловленным блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотным действием, связанным с блокадой допаминовых D_2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическим действием, обусловленным блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч. Связывание с белками плазмы низкое. Проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ составляет 3-4 ч. Выводится почками преимущественно в неизмененном виде.

При почечной недостаточности замедляется выведение тиаприда из организма.

ПОКАЗАНИЯ

Ажитация, агрессивность, особенно при хроническом алкоголизме, у лиц пожилого возраста; устойчивый к терапии, выраженный болевой синдром; хорея, тики при болезни Туретта, тяжелые нарушения поведения, сопровождающиеся агрессивностью и ажитацией.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, возраста пациента и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: сонливость, нарушения сна, ажитация, безучастность, головокружение, головные боли, синдром паркинсонизма; редко – спастическая кривошея, окулогирные кризы, акатизия, поздняя дискинезия; в отдельных случаях – ЗНС.

Со стороны эндокринной системы: редко – симптомы, обусловленные гиперпролактинемией (аменорея, галакторея, увеличение молочных желез, боли в молочных железах, импотенция, нарушения достижения оргазма.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение интервала QT, ортостатическая гипотензия; в отдельных случаях – аритмии типа "пируэт".

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Наличие или подозрение на пролактинзависимые опухоли, феохромоцитому; повышенная чувствительность к тиаприду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности тиаприд применяют только по абсолютным показаниям в минимальных эффективных дозах. Новорожденным, матери которых при беременности получали тиаприд, рекомендуется провести мониторинг функций ЦНС и ЖКТ.

Неизвестно, выделяется ли тиаприд с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют у пациентов с эпилепсией из-за возможного понижения порога судорожной готовности.

С осторожностью применять при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, паркинсонизме, почечной недостаточности, а также у пациентов пожилого возраста.

Парентеральное введение проводят под контролем врача.

В период лечения тиапридом не следует применять леводопу, агонисты допаминовых рецепторов (амантадин, апоморфин, бромокриптин, каберголин, энтакапон, лизурид, перголид, пирибедил, прамипексол, хинаголид), сультоприд; лекарственные средства, способные вызывать аритмии типа "пируэт" (антиаритмические средства I A и III классов, хлорпромазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, сультоприд, дроперидол, галоперидол, пимозид, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для в/в введения, винкамин для в/в введения, а также галофантрин, морфлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин).

Не допускать употребления алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применяют у пациентов, деятельность которых требует концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении средств, угнетающих ЦНС (в т.ч. опиоидных анальгетиков, антигистаминных средств, барбитуратов, бензодиазепинов), возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении антигипертензивных средств возможно усиление гипотензивного эффекта.

TICAGRELOR (ТИКАГРЕЛОР)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антагрегантное средство, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов. Является селективным и обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ рецептора к аденозиндифосфату (АДФ), способен предотвращать АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов. Тикагрелор активен при приеме внутрь и обратимо взаимодействует с $P2Y_{12}$ АДФ-рецептором тромбоцитов. Не взаимодействует с местом связывания самого АДФ, но его взаимодействие с $P2Y_{12}$ АДФ-рецептором тромбоцитов предотвращает трансдукцию сигналов.

У пациентов со стабильным течением ИБС на фоне применения ацетилсалициловой кислоты тикагрелор начинает быстро действовать, что подтверждается результатами определения среднего значения ингибирования агрегации тромбоцитов (ИАТ): через 0.5 ч после приема тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг среднее значение ИАТ составляет примерно 41%, максимальное значение ИАТ 89% достигается через 2-4 ч после приема и поддерживается в течение 2-8 ч. У 90% пациентов окончательное значение ИАТ более 70% достигается через 2 ч после приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Тикагрелор характеризуется линейной фармакокинетикой; экспозиция тикагрелора и активного метаболита (AR-C124910XX) примерно пропорциональна дозе вплоть до 1260 мг.

После приема внутрь тикагрелор быстро абсорбируется со средним значением T_{max} примерно 1.5 ч. Формирование основного циркулирующего в крови метаболита AR-C124910XX (также активного) из тикагрелора происходит быстро со средним T_{max} примерно 2.5 ч. После приема натощак тикагрелора в дозе 90 мг C_{max} составляет 529 нг/мл, AUC – 3451 нг×ч/мл. Средняя абсолютная биодоступность тикагрелора составляет 36%. Прием жирной пищи не влияет на C_{max} тикагрелора или AUC активного метаболита, но приводит к повышению на 21% AUC тикагрелора и снижению на 22% C_{max} активного метаболита. Эти небольшие изменения имеют минимальную клиническую значимость; поэтому, тикагрелор можно назначать вне зависимости от приема пищи.

Связывание с белками плазмы тикагрелора и его активного метаболита высокое (> 99%). V_d тикагрелора в равновесном состоянии составляет 87.5 л. CYP3A4 является основным изоферментом, отвечающим за метаболизм тикагрелора и формирование активного метаболита, и их взаимодействия с другими субстратами CYP3A варьируют от активации до ингибирования. Тикагрелор и активный метаболит являются слабыми ингибиторами P-гликопротеина.

Основным метаболитом тикагрелора является AR-C124910XX , который также активен, что подтверждается результатами оценки связывания с $P2Y_{12}$ АДФ-рецептором тромбоцитов in vitro. Системная экспозиция активного метаболита составляет примерно 30-40% от экспозиции тикагрелора.

Основной путь выведения тикагрелора – печеночный метаболизм. При введении меченного изотопом тикагрелора в среднем примерно 57.8% радиоактивности выделяется с калом, 26.5% – с мочой. Выведение тикагрелора и активного метаболита с мочой составляет менее 1% дозы. В основном активный метаболит выводится с желчью. Средний $T_{1/2}$ тикагрелора и активного метаболита составлял 7 и 8.5 ч соответственно.

Средняя биодоступность препарата у пациентов-азиатов на 39% выше, чем у европеоидов. Биодоступность тикагрелора на 18% ниже у пациентов негроидной расы по сравнению с больными европеоидной расы.

Экспозиция тикагрелора и активного метаболита примерно на 20% ниже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

C_{max} и AUC тикагрелора были на 12% и 23% выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени по сравнению со здоровыми добровольцами. Не проводились исследования тикагрелора у пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

В комбинации с ацетилсалициловой кислотой – для профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Начальная однократная нагрузочная доза – 180 мг, далее – по 90 мг 2 раза/сут. Одновременно, при отсутствии специфических противопоказаний, назначают ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг при постоянном приеме), ежедневно. Следует избегать перерывов в терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто: одышка, синяки и носовые кровотечения.

Со стороны обмена веществ: редко – гиперурикемия.

Со стороны нервной системы: нечасто – внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко – парестезия, спутанность сознания.

Со стороны органов чувств: нечасто – кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные); редко – кровоизлияние в ухо, вертиго.

Со стороны дыхательной системы: часто – одышка, носовое кровотечение; нечасто – кровохарканье.

Со стороны пищеварительной системы: часто – желудочно-кишечные кровотечения; нечасто – рвота с кровью, кровотечения из язвы в ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко – ретроперитонеальные кровотечения, запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей: часто – подкожные или кожные геморрагии, синяки; нечасто – сыпь, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: редко – гемартроз.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – кровотечение из мочевыводящих путей.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – вагинальные кровотечения (включая метроррагии).

Со стороны лабораторных показателей: редко – увеличение содержания креатинина в крови.

Прочие: часто – кровотечение в месте введения; нечасто – кровотечение после процедуры; редко – кровотечение из раны, травматическое кровотечение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Активное патологическое кровотечение; внутричерепное кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая печеночная недостаточность; совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром); детский и подростковый возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к тикагрелору.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о применении тикагрелора у беременных женщин отсутствуют или ограничены. Тикагрелор не рекомендуется применять при беременности.

Поскольку нельзя исключить риск для новорожденного/младенца, не рекомендуется применять тикагрелор в период грудного вскармливания.

В *экспериментальных исследованиях* на животных тикагрелор вызывал незначительное снижение прибавки массы тела у матери, снижение жизнеспособности новорожденного и его массы тела, замедление роста. Доступные фармакодинамические, токсикологические данные у животных показали, что тикагрелор и его активные метаболиты выделяются с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять тикагрелор у пациентов с предрасположенностью к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активным или недавним желудочно-кишечным кровотечением); у пациентов с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. НПВС, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 ч до приема тикагрелора; у пациентов с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с СССУ без кардиостимулятора, с AV-блокадой II или III степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения; совместно с препаратами, вызывающими брадикардию; у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ (если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором следует прекратить).

На фоне применения тикгрелора возможно повышение содержания креатинина в сыворотке, в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов в возрасте от 75 лет и старше, пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину.

Необходима осторожность при применении тикагрелора у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и ацетилсалициловой кислотой в высокой поддерживающей дозе (более 300 мг).

При совместном применении дигоксина и тикагрелора рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (ЧСС, при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с сильными ингибиторами гликопротеина P (например, верапамил, хинидин и циклоспорин), поэтому одновременную терапию с этими препаратами следует проводить с осторожностью.

У пациентов с острым коронарным синдромом, получавших терапию тикагрелором и ацетилсалициловой кислотой, отмечался повышенный риск не связанных с аортокоронарным шунтированием больших кровотечений и кровотечений, требующих повышенного медицинского внимания, но не увеличился риск летальных/угрожающих жизни кровотечений.

При применении тикагрелора следует оценить соотношение пользы проведения профилактики атеротромботических событий и риска у пациентов с повышенной вероятностью развития кровотечений.

Тикагрелор может ингибировать трансфузированные тромбоциты в крови.

Антифибринолитическая терапия (аминокапроновая кислота или транексамовая кислота) и/или рекомбинантный фактор VIIa могут усиливать гемостаз. После установления причины кровотечения и его купирования можно возобновить терапию тикагрелором.

Если пациент подвергается плановой операции и не желателен антитромботический эффект, то тикагрелор следует отменить за 7 дней до операции.

При планировании аортокоронарного шунтирования, риск кровотечений возрастает, если тикагрелор прекращают применять менее чем за 96 ч до процедуры.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Тикагрелор не влияет или в незначительной степени влияет на способность управлять транспортом и механизмами. Во время терапии острого коронарного синдрома сообщалось о головокружении и спутанности сознания. В случае развития данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и другими механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами CYP3A4 (например, кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир) противопоказано, т.к. оно может привести к значительному повышению экспозиции тикагрелора.

Совместное применение тикагрелора с мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал) не рекомендуется, т.к. их совместный прием может снижать экспозицию и эффективность тикагрелора.

Умеренные ингибиторы CYP3A4: совместное применение дилтиазема с тикагрелором увеличивает C_{max} тикагрелора на 69%, а AUC в 2.7 раз, при этом снижает C_{max} активного метаболита уменьшается на 38%, а AUC не меняется. Тикагрелор не влияет на плазменные концентрации дилтиазема. Другие умеренные ингибиторы CYP3A4 (например, ампренавир, апрепитант, эритромицин, флуконазол) можно назначать одновременно с тикагрелором.

По результатам фармакологических исследований взаимодействия сопутствующее применение тикагрелора с гепарином, эноксапарином и ацетилсалициловой кислотой или десмопрессином не влияет на фармакокинетику тикагрелора, его активного метаболита и АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов.

Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина P (например, верапамил, хинидин и циклоспорин), которые способны повышать экспозицию тикагрелора. Если совместного применения избежать невозможно, то комбинированную терапию следует проводить с осторожностью.

Совместное применение симвастатина в дозе выше 40 мг/сут с тикагрелором может приводить к развитию побочных эффектов симвастатина. Поэтому при необходимости данной комбинации следует оценить соотношение потенциального риска и пользы терапии. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с симвастатином и ловастатином в дозе более 40 мг. Сопутствующее применение аторвастатина и тикагрелора повышает C_{max} и AUC метаболитов аторвастатиновой кислоты на 23% и 36% соответственно. Подобное увеличение значений C_{max} и AUC наблюдается для всех метаболитов аторвастатиновой кислоты. Эти изменения признаны клинически не значимыми. Сходные эффекты со статинами, метаболизирующимися CYP3A4, не могут быть исключены.

Тикагрелор – умеренный ингибитор CYP3A4. Совместное применение с субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим индексом (например, цизаприд или алкалоиды спорыньи) не рекомендуется, т.к. тикагрелор может увеличивать экспозицию этих препаратов.

Совместное применение тикагрелора, левоноргестрела и этинилэстрадиола увеличивает экспозицию этинилэстрадиола примерно на 20%, но не влияет на фармакокинетику левоноргестрела. Не ожидается клинически значимого воздействия на эффективность контрацепции при одновременном применении левоноргестрела, этинилэстрадиола и тикагрелора.

Сопутствующее применение дигоксина с тикагрелором повышает C_{max} и AUC дигоксина на 75% и 28% соответственно. При совместном приеме с тикагрелором в среднем C_{min} дигоксина увеличивалась на 30%, в отдельных случаях – в 2 раза. C_{max} и AUC тикагрелора при применении дигоксина не менялись. Поэтому рекомендуется проводить соответствующий клинический и/или лабораторный мониторинг при одновременном применении тикагрелора и P-гликопротеин-зависимых препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как дигоксин и циклоспорин.

В связи с сообщениями о подкожных кровоизлияниях на фоне селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетин, сертралин и циталопрам), необходима осторожность при их совместном приеме с тикагрелором.

TICARCILLIN (ТИКАРЦИЛЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик широкого спектра действия, представляет собой карбоксипенициллин с широким спектром бактерицидной активности.

Активен в отношении широкого спектра микроорганизмов (за исключением штаммов, продуцирующих β-лактамазы), в т.ч. *аэробных грамположительных бактерий:* Staphylococcus spp. (включая Staphylococcus aureus и Staphylococcus epidermidis), Streptococcus spp. (включая Streptococcus faecalis); *анаэробных грамположительных бактерий:* Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Clostridium spp., Eubacterium spp.; *аэробных грамотрицательных бактерий:* Escherichia coli, Haemophilus spp. (включая Haemophilus influenzae), Branhamella catarrhalis, Klebsiella spp. (включая Klebsiella pneumoniae), Enterobacter spp., Proteus spp. (включая индол-положительные штаммы), Morganella morganii, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Pseudomonas spp. (включая Pseudomonas aeruginosa и Stenotrophomonas maltophilia), Serratia spp. (включая Serratia marcescens), Citrobacter spp., Acinetobacter spp., Yersinia enterocolitica, Salmonella spp., Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis; *анаэробных грамотрицательных бактерий:* Bacteroides spp. (включая Bacteroides fragilis), Fusobacterium spp., Veillonella spp.

Применение в комбинации с клавулановой кислотой (ингибитор β-лактамаз) расширяет спектр противомикробной активности тикарциллина.

ПОКАЗАНИЯ

Тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами (в комбинации с клавулановой кислотой): сепсис, септицемия; бактериемия; интраабдоминальные инфекции (в т.ч. перитонит); послеоперационные инфекции; гинекологические инфекции (в т.ч. эндометрит); инфекции костей и суставов; инфекции кожи и мягких тканей; инфекции дыхательных путей; тяжелые или осложненные инфекции почек и мочевыводящих путей (в т.ч. пиелонефрит); инфекции ЛОР-органов; установленные или предполагаемые инфекции у больных с нарушением или подавлением иммунитета.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, возраста пациента, функции почек.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, анафилактические реакции; редко – многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, умеренное повышение АСТ и/или АЛТ; редко – псевдомембранозный колит; очень редко – гепатит, холестатическая желтуха.

Со стороны ЦНС: редко – судороги (особенно у больных с нарушениями функции почек и при назначении препарата в повышенных дозах).

Со стороны системы кроветворения: редко – тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия, снижение уровня гемоглобина и признаки кровотечения.

Местные реакции: тромбофлебит.

Прочие: редко – гипокалиемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Недоношенные дети с нарушениями функции почек, повышенная чувствительность к тикарциллину, к бета-лактамным антибиотикам (например, к пенициллинам и цефалоспоринам) в анамнезе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В случае необходимости применения при беременности и в период лактации следует тщательно взвесить ожидаемую пользу терапии для матери и потенциальный риск для плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При появлении любых реакций повышенной чувствительности лечение следует прекратить.

С осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Кровотечения, которые в редких случаях отмечались при лечении бета-лактамными антибиотиками (в т.ч. пенициллинами, цефалоспоринами и карбапенемами), могут быть связаны с нарушением свертываемости крови, в частности таких показателей как время свертывания, агрегация тромбоцитов и протромбиновое время, и более вероятны у пациентов с нарушениями функции почек. При появлении признаков кровотечения лечение антибиотиком следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

Тикарциллин не применяется у недоношенных новорожденных детей с нарушением функции почек.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Пробенецид снижает секрецию тикарциллина почечными канальцами. Одновременное применение с пробенецидом приводит к замедлению почечной экскреции тикарциллина.

Тикарциллин проявляет синергизм с аминогликозидами в отношении ряда микроорганизмов (в т.ч. Pseudomonas spp.).

TICLOPIDINE (ТИКЛОПИДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиагрегантное средство. Угнетает адгезию и тормозит I и II стадии агрегации тромбоцитов, вызванной АДФ. Способствует дезагрегации. Угнетает также агрегацию эритроцитов и влияет на их способность к деформации. Понижает содержание в крови фактора IV и бета-тромбоглюкина. Механизм действия на агрегацию предположительно обусловлен тем, что тиклопидин, взаимодействуя с гликопротеином IIb/IIIa, препятствует связыванию фибриногена с активированными тромбоцитами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ – 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика тромбозов при ишемических нарушениях, вызванных атеросклеротическим процессом в сосудах головного мозга и нижних конечностей; нестабильная стенокардия; реабилитационный период после инфаркта миокарда и субарахноидального кровоизлияния; состояние после гемотрансфузии; профилактика тромбообразования после шунтирования сосудов и при использовании искусственного кровообращения; профилактика ранней ретинопатии, нефроангиопатии и ангиопатии нижних конечностей при сахарном диабете.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Терапевтическая доза составляет 250-500 мг/сут во время или после еды. При необходимости дозу увеличивают до 1 г/сут под контролем состояния свертывающей системы крови. Длительность лечения устанавливают индивидуально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диарея, боли в области желудка; редко – повышение уровня трансаминаз, холестатическая желтуха.

Со стороны свертывающей системы крови: геморрагические явления, тромбоцитопения.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, агранулоцитоз, нейтропения.

Аллергические реакции: кожная сыпь.

Прочие: шум в ушах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Геморрагический диатез, заболевания крови, сопровождающиеся удлинением времени кровотечения, патологические состояния со склонностью к кровотечениям (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), геморрагические инсульты в остром и подостром периоде, заболевания печени, лейкопения, тромбоцитопения и агранулоцитоз в анамнезе, применение гепарина в высоких дозах, повышенная чувствительность к тиклопидину, беременность, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Тиклопидин противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не следует применять одновременно с антикоагулянтами и другими антиагрегантами (в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой).

Первые 3 месяца лечение проводят под контролем состава периферической крови. Тиклопидин следует отменить за 1 неделю до плановых операций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антацидами, с ГКС уменьшается действие тиклопидина.

При одновременном применении с антикоагулянтами возникает риск развития кровотечений вследствие комбинации антикоагулянтной и антиагрегантной активности; с аценокумаролом – возможно уменьшение антикоагулянтного действия аценокумарола; с ацетилсалициловой кислотой – повышается антиагрегантная активность.

При одновременном применении с варфарином описаны случаи повреждения печени. Антикоагулянтное действие варфарина не меняется.

При одновременном применении возможно уменьшение выведения из организма и повышение концентрации теофиллина в плазме крови.

При одновременном применении уменьшается клиренс феназона.

При одновременном применении с фенитоином повышается концентрация фенитоина в плазме крови и риск усиления его побочного действия.

При одновременном применении описаны случаи уменьшения концентрации циклоспорина и дигоксина в плазме крови.

TILORONE (ТИЛОРОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Низкомолекулярный индуктор эндогенного интерферона. Является синтетическим соединением ароматического ряда, относится к классу флуоренонов. Стимулирует образование в организме интерферонов альфа, бета, гамма. Основными структурами, продуцирующими интерферон в ответ на введение тилорона, являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, гранулоциты. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности кишечник-печень-кровь через 4-24 ч. В лейкоцитах человека тилорон индуцирует образование интерферона, уровень которого в крови составляет 250 ЕД/мл.

Оказывает иммуномодулирующее действие: стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, повышает соотношение высокоавидные/низкоавидные антитела, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры.

ПОКАЗАНИЯ

В составе комплексной терапии: вирусные гепатиты А, В и С; инфекции, вызванные вирусами Herpes simplex типа 1 и 2, Varicella zoster, цитомегаловирусами; инфекционно-аллергические и вирусные энцефаломиелиты (рассеянный склероз, лейкоэнцефалиты, увеоэнцефалиты); урогенитальный и респираторный хламидиоз; негонококковые уретриты; туберкулеза легких.

Лечение и профилактика гриппа и других ОРВИ.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь суточная доза составляет 125-250 мг. Частота приема и длительность применения зависят от показаний и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: кратковременный озноб, аллергические реакции.

В отдельных случаях: диспептические симптомы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, лактация (грудное вскармливание), детский возраст до 7 лет, повышенная чувствительность к тилорону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Тилорон противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять тилорон в дозах, превышающих рекомендуемые, во избежание возможного кратковременного истощения иммунокомпетентных клеток.

В составе комплексной терапии нейровирусных инфекций тилорон применяют под наблюдением врача.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тилорон совместим с антибиотиками, средствами традиционного лечения вирусных и бактериальных заболеваний.

TIZANIDINE (ТИЗАНИДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Миорелаксант центрального действия. Уменьшает повышенный тонус скелетных мышц, снимает их спазм; снижает сопротивление мышц при пассивных движениях, повышает силу произвольных сокращений. Мышечнорасслабляющий эффект тизанидина обусловлен, вероятно, угнетением спинномозговых полисинаптических рефлексов, что связывают с уменьшением высвобождения возбуждающих аминокислот из пресинаптических терминалей спинальных интернейронов, а также стимуляцией α_2-адренорецепторов. На передачу возбуждения в нервно-мышечных синапсах тизанидин не влияет.

ПОКАЗАНИЯ

Спастическое состояние скелетных мышц, вызванное неврологическими заболеваниями (рассеянный склероз, хроническая миелопатия, инсульт, дегенеративные заболевания спинного мозга). Болезненный спазм скелетных мышц, обусловленный поражением позвоночника (шейный и поясничный синдромы) или возникающий после операций (по поводу грыжи межпозвоночного диска или остеоартрита бедра).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Для прекращения болезненного спазма скелетных мышц применяют по 2-4 мг 3 раза/сут; в тяжелых случаях дополнительно рекомендуется принимать на ночь 2-4 мг. При спастических состояниях мышц, обусловленных неврологическими заболеваниями, начальная доза составляет 6 мг/сут в 3 приема. Дозу постепенно увеличивают на 2-4 мг/сут каждые 3-7 дней. Оптимальный терапевтический эффект обычно достигается при дозе 12-24 мг/сут, разделенный на 3-4 приема. Не следует превышать дозу 36 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении тизанидина в относительно малых дозах ***в редких случаях*** наблюдаются сонливость, чувство усталости, головокружение, сухость во рту, тошнота, некоторое снижение АД; ***в более высоких дозах*** – указанные эффекты возникают чаще и значительнее выражены, кроме того, возможны бессонница, мышечная слабость, брадикардия, повышение активности трансаминаз в сыворотке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к тизанидину.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с нарушениями функции печени и почек.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В начале лечения, при возникновении сонливости, следует избегать деятельности, требующей высокой концентрации внимания, быстрых психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антигипертензивными средствами, (в т.ч. с диуретиками) возможно развитие выраженной артериальной гипотензии и брадикардии.

При одновременном применении этанола, препаратов с седативным действием усиливается седативный эффект.

TOBRAMYCIN (ТОБРАМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы аминогликозидов широкого спектра действия. Оказывает бактерицидное действие, нарушая синтез белка и проницаемость цитоплазматической мембраны бактерий.

Высокоактивен в отношении Pseudomonas aeruginosa.

Тобрамицин *активен в отношении* грамотрицательных бактерий: Escherichia coli, Proteus spp. (индол-положительные и индол-отрицательные штаммы), Klebsiella spp., Serratia spp., Providencia spp., Enterobacter spp., Shigella spp., Salmonella spp., Citrobacter spp., Haemophilus influenzae; грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу).

Малоактивен в отношении Streptococcus spp. (в т.ч. Enterococcus spp.).

ПОКАЗАНИЯ

Для системного применения: тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к тобрамицину возбудителями (сепсис, менингит, перитонит, эндокардит, инфекции дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции мочевыводящих путей, инфекции костной ткани).

Для местного применения: инфекции глаз (в составе комбинированной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, тяжести течения заболевания, возраста пациента.

Вводят в/м, в/в капельно. Применяют наружно и местно в соответствующих лекарственных формах.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: ототоксическое действие, головная боль, вялость, дезориентация, нарушение нервно-мышечной передачи.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, повышение уровня печеночных трансаминаз и билирубина в крови.

Со стороны системы кроветворения: анемия, гранулоцитопения, тромбоцитопения.

Местные реакции: боли в месте инъекции.

Со стороны обмена веществ: гипокальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия, гипомагниемия.

Прочие: возможно нефротоксическое действие, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к тобрамицину и другим аминогликозидам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение тобрамицина возможно, когда предполагаемая польза лечения для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Системное применение тобрамицина возможно, когда предполагаемая польза лечения превышает риск развития побочных эффектов в следующих случаях: у пациентов с нарушением функции почек, слуха, при миастении и паркинсонизме.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При комбинированном применении тобрамицина с фуросемидом и этакриновой кислотой возможно усиление ототоксического действия; с другими аминогликозидами, полипептидными антибиотиками, некоторыми цефалоспоринами – возможно усиление нефротоксического действия тобрамицина; с миорелаксантами – возможно усиление их мышечно-расслабляющего действия.

TOCOPHEROL (ТОКОФЕРОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Витамин Е. Оказывает антиоксидантное действие, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь абсорбция составляет 50%; в процессе всасывания образует комплекс с липопротеидами (внутриклеточные переносчики токоферола). Для абсорбции необходимо наличие желчных кислот. Связывается с альфа$_1$- и бета-липопротеидами, частично – с сывороточным альбумином. При нарушении обмена белков транспорт затрудняется. C_{max} достигается через 4 ч. Депонируется в надпочечниках, гипофизе, семенниках, жировой и мышечной ткани, эритроцитах, печени. Более 90% выводится с желчью, 6% – почками.

ПОКАЗАНИЯ

Гиповитаминоз, состояния реконвалесценции после заболеваний, протекавших с лихорадочным синдромом, высокие физические нагрузки, пожилой возраст, заболевания связочного аппарата и мышц. Климактерические вегетативные нарушения. Неврастения при переутомлении, астенический невростенический синдром, первичная мышечная дистрофия, посттравматическая, постинфекционная вторичная миопатия. Дегенеративные и пролиферативные изменения суставов и связочного аппарата позвоночника и крупных суставов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Обычно назначают по 100-300 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 1 г/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: аллергические реакции; при приеме в высоких дозах – диарея, боли в эпигастрии; при в/м введении – болезненность, инфильтрат в месте введения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к токоферолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Токоферол применяют при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при тяжелом кардиосклерозе, инфаркте миокарда, при повышенном риске развития тромбоэмболий.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с токоферолом возможно изменение эффектов варфарина и дикумарола.

Имеются сообщения об уменьшении эффективности одновременного лечения препаратами железа у детей.

При одновременном применении токоферола с циклоспорином повышается абсорбция циклоспорина.

TOPIRAMATE (ТОПИРАМАТ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоэпилептическое средство, относится к классу сульфат-замещенных моносахаридов.

Топирамат уменьшает частоту возникновения потенциалов действия, характерных для нейрона в состоянии стойкой деполяризации, что свидетельствует о зависимости блокирующего действия препарата на натриевые каналы от состояния нейрона. Топирамат потенцирует активность GABA в отношении некоторых подтипов GABA-рецепторов (в т.ч. GABA$_A$-рецепторов), а также модулирует активность самих GABA$_A$-рецепторов, препятствует активации каинатом чувствительности каинат/АМПК-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата в отношении NMDA-рецепторов. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации топирамата в плазме от 1 мкМ до 200 мкМ, с минимальной активностью в пределах от 1 мкМ до 10 мкМ.

Кроме того, топирамат угнетает активность некоторых изоферментов карбоангидразы, однако этот эффект у топирамата более слабый, чем у ацетазоламида и, по-видимому, не является главным в противоэпилептической активности топирамата.

ПОКАЗАНИЯ

Парциальные или генерализованные тонико-клонические припадки у взрослых и детей (в качестве монотерапии или в комбинации с другими противосудорожными средствами); припадки, связанные с синдромом Леннокса-Гасто, у взрослых и детей (в качестве средства дополнительной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, возраста пациента, функции почек и эффективности проводимой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто (особенно в период подбора дозы) – атаксия, нарушение концентрации внимания, спутанность сознания, головокружение, чувство усталости, парестезии, сонливость, нарушение мышления; редко – возбуждение, амнезия, анорексия, афазия, депрессия, эмоциональная лабильность, нарушения речи, диплопия, нистагм, нарушение зрения, извращение вкуса.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота; в отдельных случаях – повышение показателей функциональных печеночных проб (у пациентов, принимавших топирамат в комбинации с другими лекарственными препаратами или в качестве монотерапии), гепатит, печеночная недостаточность (при применении топирамата одновременно с проведением массивной лекарственной терапии).

Прочие: нефролитиаз, уменьшение массы тела.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к топирамату.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения топирамата при беременности не проводилось. Применение топирамата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Выведение топирамата с грудным молоком не изучалось в ходе контролируемых исследований. Ограниченное число наблюдений позволяет предположить, что топирамат выделяется с грудным молоком. При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Отменять топирамат следует постепенно, чтобы свести к минимуму возможность повышения частоты судорожных припадков. При проведении клинических испытаний дозу препарата уменьшали на 100 мг 1 раз в неделю.

Для уменьшения риска развития нефролитиаза в период лечения следует увеличить объем потребляемой жидкости.

Если на фоне лечения уменьшается масса тела, следует скорректировать режим питания.

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени из-за возможного снижения клиренса топирамата.

В период лечения следует избегать употребления алкоголя.

Не рекомендуется одновременное применение других препаратов, оказывающих угнетающее действие на ЦНС.

Не применять у детей в возрасте до 2 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью следует применять у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, т.к. топирамат может вызвать сонливость, головокружение.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с топираматом фенитоин и карбамазепин снижают его концентрацию в плазме крови. Это связано с индукцией под влиянием фенитоина и карбамазепина ферментов, при участии которых осуществляется метаболизм топирамата. В отдельных случаях при применении топирамата наблюдалось повышение концентрации фенитоина в плазме крови.

При одновременном применении однократной дозы топирамата и дигоксина возможно уменьшение AUC дигоксина.

При одновременном применении перорального контрацептива, содержащего норэтиндрон и этинилэстрадиол, топирамат не оказывал существенного влияния на клиренс норэтиндрона, однако плазменный клиренс этинилэстрадиола значительно возрастал. Таким образом, при одновременном приеме топирамата с пероральными контрацептивами их эффективность может быть снижена.

При одновременном приеме метформина и топирамата средние значения C_{max} и $AUC_{0-12ч}$ метформина повышаются соответственно на 18% и 25%, тогда как среднее значение клиренса уменьшается на 20%, при этом плазменный клиренс топирамата уменьшается. Клиническая значимость этого взаимодействия неясна.

У пациентов, принимающих метформин, при необходимости применения или отмены топирамата следует регулярно контролировать уровень глюкозы в организме.

При одновременном применении топирамата с препаратами, предрасполагающими к развитию нефролитиаза, возможно повышение риска образования камней в почках.

TOPOTECAN (ТОПОТЕКАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство, ингибитор топоизомеразы I. Топоизомераза I – фермент, непосредственно участвующий в репликации ДНК. Топотекан связывается с комплексом топоизомераза I-ДНК и предотвращает повторное сшивание нитей ДНК. Полагают, что цитотоксическое действие топотекана обусловлено повреждением удвоенной нити ДНК, образующейся в процессе ее синтеза. При этом ферменты, участвующие в репликации, взаимодействуют с тройным комплексом, сформированным топотеканом, топоизомеразой I и ДНК.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При в/в введении топотекана взрослым в дозах 0.5-1.5 мг/м^2 в виде 30-минутной ежедневной инфузии в течение 5 дней значения AUC увеличивались пропорционально увеличению дозы.

Связывание топотекана с белками плазмы – 35%. Распределение между клетками крови и плазмой достаточно однородно. V_d составляет около 130 л, что приблизительно в 3 раза выше общего содержания воды в организме.

Метаболизируется путем гидролиза лактонового кольца с образованием карболовой кислоты в виде открытого кольца.

Клиренс топотекана – 64 л/ч, что составляет приблизительно 2/3 печеночного кровотока. $T_{1/2}$ составляет 2-3 ч. 20-60% дозы выводится с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов.

У пациентов с печеночной недостаточностью плазменный клиренс несколько уменьшается, $T_{1/2}$ увеличивается; общий клиренс уменьшается на 10%.

У пациентов с почечной недостаточностью (КК 41-60 мл/мин) плазменный клиренс уменьшается приблизительно на 67%, V_d уменьшается в небольшой степени, $T_{1/2}$ увеличивается 14%. При умеренной почечной недостаточности плазменный клиренс топотекана сократился до уровня, который составлял 34% значения этого параметра у пациентов контрольной группы. V_d уменьшился приблизительно на 25%, что привело к увеличению среднего $T_{1/2}$ с 1.9 ч до 4.9 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Вторая линия химиотерапии при раке яичников, мелкоклеточном раке легкого.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии, функции почек.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: наиболее часто – тошнота, рвота, диарея, запор и стоматит; возможны – боли в животе, анорексия, гипербилирубинемия.

Дерматологические реакции: часто – алопеция.

Со стороны обмена веществ: редко – отеки.

Прочие: возможны утомляемость, астения, недомогание; лихорадка, увеличение частоты инфекционных заболеваний, сепсис (обусловленные преимущественно нейтропенией).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Миелодепрессия с количеством нейтрофилов $<1.5\times10^9$/л или тромбоцитов $\leq100\times10^9$/л, беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к топотекану.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Топотекан может оказывать тератогенное действие на плод, поэтому применение при беременности противопоказано.

Неизвестно, выделяется ли топотекан с грудным молоком, поэтому применение в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Топотекан следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт работы с цитотоксическими средствами.

В период лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови, включая уровень тромбоцитов.

У пациентов с нарушениями функции печени наблюдается небольшое снижение клиренса топотекана.

В исследованиях in vitro было показано генотоксическое действие на лимфомные клетки мышей и лимфоциты человека; in vivo – генотоксическое действие на клетки костного мозга мышей.

При работе с топотеканом следует принимать следующие меры предосторожности: строго соблюдать правила приготовления растворов; не допускать беременных сотрудниц к работе с топотеканом; при приготовлении растворов следует пользоваться защитной одеждой (в т.ч. маской, защитными очками, защитными перчатками); все предметы, использованные при работе с препаратом, относятся к категории предметов высокого риска, их следует помещать в мешки для высокотемпературной переработки, оставшуюся жидкость можно смыть большим количеством воды; при случайном попадании топотекана на кожу или в глаза необходимо немедленно промыть их обильным количеством воды.

Применение топотекана в педиатрии не рекомендуется.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять у пациентов, деятельность которых связана с вождением автотранспорта и другой работой, при которой требуется концентрация внимания и высокая скорость психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении топотекана с другими цитотоксическими средствами, вызывающими миелодепрессию, возможно усиление угнетающего действия на костный мозг.

TRABECTEDIN (ТРАБЕКТЕДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство. Представляет собой тристетрагидроизохинолиновый алкалоид природного (морского) происхождения, впервые выделенный из Карибского оболочника Ecteinascidia turbinate. Препарат обладает сложным механизмом действия, направленным на транскрипцию. Он подавляет транскрипцию генов и взаимодействует с системой репарации нуклеотидов, связанной с транскрипцией.

Трабектедин связывается с малой бороздкой ДНК, в результате чего спираль ДНК изгибается в сторону большой бороздки. Это запускает каскад процессов, влияющих на факторы транскрипции ДНК, белки, связывающиеся с ДНК, и механизмы репарации ДНК, что, в конечном итоге, приводит к нарушению клеточного цикла. Трабектедин оказывает антипролиферативное действие in vitro и in vivo в ряде культур клеток опухолей человека и в экспериментальных опухолях, включая саркому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника и меланому.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Уровень системного воздействия трабектедина после введения путем 24-часовой внутривенной инфузий с постоянной скоростью пропорционален введенной дозе вплоть до дозы 1.8 мг/м^2 включительно. Фармакокинетика трабектедина соответствует многокамерной модели распределения с $T_{1/2}$ в терминальной фазе выведения 180 ч. При введении 1 раз в 3 недели накопления активного вещества в плазме крови не выявлено.

Трабектедин имеет большой V_d (> 5000 л), что согласуется с широким распределением по периферическим тканям.

Трабектедин в значительной степени связывается с белками плазмы крови; при концентрациях в плазме крови 10 и 100 нг/мл свободная фракция составляет соответственно 2.23% и 2.72%.

Трабектедин активно метаболизируется. При клинически значимых концентрациях метаболизируется путем окисления при участии в основном изофермента CYP3A4, однако нельзя исключить роль других ферментов этой системы в метаболизме трабектедина.

В неизмененном виде с мочой и калом выводится < 1%. Клиренс трабектедина в цельной крови равен примерно 35 л/час, что составляет примерно половину кровотока через печень человека. Значения клиренса трабектедина в плазме крови варьируют от 28% до 51%.

Популяционный анализ фармакокинетики показал, что клиренс трабектедина в плазме крови не зависит от возраста (19-83 года) и пола больных. Влияние расы и этнического происхождения на этот показатель не изучалось.

Предполагается, что нарушения функции почек оказывают небольшое влияние на выведение трабектедина и его метаболитов.

У пациентов с нарушением функции печени возможно снижение клиренса трабектедина с соответствующим повышением концентрации препарата в плазме крови.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение распространенной саркомы мягких тканей у пациентов, нечувствительных к антрациклинам и ифосфамиду, либо с противопоказаниями к их применению. Эффективность показана в основном в отношении липосаркомы и лейомиосаркомы.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в виде 24-часовой в/в инфузии предпочтительно через центральный венозный катетер.

Всем пациентам следует проводить премедикацию ГКС, при необходимости можно применять дополнительные противорвотные средства.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1.5 мг/м^2 с интервалом в 3 недели.

Трабектедин можно вводить только при следующих лабораторных показателях: абсолютном содержании нейтрофилов > 1500/мкл; количестве тромбоцитов > 100 000/ мкл; уровне гемоглобина > 9 г/дл; уровне билирубина, не превышающем ВГН; уровне ЩФ, не превышающем более чем в 2.5 раза ВГН (при повышении уровня ЩФ, возможно связанного с поражением костной системы, необходимо определить уровень печеночных изоферментов 5-нуклеотидазы или гамма-глутамилтранспептидазы); при уровнях АЛТ и АСТ не превышающих более чем в 2.5 раза ВГН; при содержании альбумина > 25 г/л; КК > 30 мл/мин; уровне КФК не превышающем более чем в 2.5 раза ВГН.

Повторные инфузии также можно проводить только при соблюдении вышеперечисленных критериев. В противном случае инфузию откладывают на срок до 3 недель до достижения соответствия лабораторных показателей крови вышеперечисленным критериям, при этом препарат вводят в той же дозе, в случае отсутствия других негематологических нежелательных явлений 3-4 степени.

Если токсичность сохраняется более 3 недель, то следует рассмотреть возможность отмены лечения.

В течение первых двух 3-недельных циклов следует еженедельно контролировать уровни ЩФ, билирубина, КФК, АЛТ и АСТ, а в последующих циклах – по крайней мере 1 раз между инфузиями.

При следующей инфузии дозу снижают до 1.2 мг/м^2 при появлении в любое время между инфузиями хотя бы одного из следующих явлений: нейтропения < 500/мкл, сохраняющаяся более 5 дней или сопровождающаяся лихорадкой или инфекцией; тромбоцитопения < 25 000/мкл; повышение уровня билирубина выше ВГН и/или ЩФ более чем в 2.5 выше ВГН; повышение уровня АСТ или АЛТ более чем в 2.5 выше ВГН, не нормализовавшееся к 21 дню цикла; любое побочное явление 3 или 4 степени тяжести (например, тошнота, рвота, слабость).

После снижения дозы из-за токсичности ее обратное повышение в последующих циклах не рекомендуется. Если какая-либо из токсических реакций вновь появляется в последующих циклах, а лечение дает благоприятный клинический эффект, то доза может быть далее снижена до 1 мг/м^2. Если требуется дальнейшее снижение дозы, то следует рассмотреть возможность отмены лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто: тошнота, слабость, рвота, анорексия, нейтропения, повышение уровня АСТ/АЛТ.

Летальный исход в результате побочных реакций наблюдался у 1.9% пациентов и наступал обычно в результате комбинации побочных реакций, включая панцитопению и фебрильную нейтропению; в некоторых случаях наблюдался сепсис, поражение печени, почечную недостаточность и рабдомиолиз.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, фебрильная нейтропения.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, запор, диарея, стоматит, боль в животе, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, гипербилирубинемия, желтуха, гепатомегалия, боли в области печени. Смертность вследствие поражения печени не превышала 1%.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головная боль, извращение вкуса, периферическая сенсорная невропатия/парестезии, головокружение, бессонница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, приливы.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель.

Дерматологические реакции: алопеция.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, артралгия, боль в пояснице, повышение уровня КФК, повышение уровня КФК в сочетании с рабдомиолизом.

Со стороны обмена веществ: повышение уровня альбумина в крови, обезвоживание, гипокалиемия, периферические отеки, снижение массы тела.

Прочие: слабость, повышенная утомляемость, повышение температуры тела, присоединение вторичных инфекций, реакции в месте введения, повышение уровня креатинина в крови.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Активная тяжелая или неконтролируемая инфекция, беременность, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к трабектедину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при нарушениях функции печени и/или почек, при повышении уровня КФК, угнетении функции костного мозга.

У пациентов с нарушением функции печени риск токсичности может быть повышен. Применение трабектедина у пациентов с нарушением функции печени в достаточной степени не изучалось. Четких рекомендаций о начальной дозе для этой категории пациентов в настоящее время не имеется. При лечении таких пациентов следует проявлять особую осторожность. Возможна коррекция дозы с целью уменьшения риска гепатотоксичности. При повышенном уровне билирубина трабектедин не применяется.

Исследований с участием пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин) не проводилось, поэтому применение у этой категории пациентов противопоказано. Слабое или умеренно выраженное нарушение функции почек скорее всего не влияет на фармакокинетику трабектедина.

Безопасность и эффективность трабектедина у детей в настоящее время не установлена, поэтому применение в педиатрии противопоказано.

Специальных исследований с участием пациентов пожилого возраста не проводилось. Популяционный анализ фармакокинетики свидетельствует об отсутствии влияния возраста больных на клиренс и V_d трабектедина. Поэтому коррекция дозы с учетом только возраста обычно не требуется.

TRAMADOL (ТРАМАДОЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Опиоидный анальгетик, производное циклогексанола. Неселективный агонист мю-, дельта- и каппа-рецепторов в ЦНС. Представляет собой рацемат (+) и (-) изомеров (по 50%), которые различным образом участвуют в обезболивающем воздействии. Изомер(+) является чистым агонистом опиоидных рецепторов, имеет невысокий тропизм и не обладает выраженной селективностью по отношению к различным подтипам рецепторов. Изомер(-), угнетая нейрональный захват норадреналина, активирует нисходящие норадренергические влияния. Благодаря этому нарушается передача болевых импульсов в желатиновую субстанцию спинного мозга.

Вызывает седативный эффект. В терапевтических дозах практически не угнетает дыхание. Оказывает противокашлевое действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ (около 90%). C_{max} в плазме достигается через 2 ч после приема внутрь. Биодоступность при однократном приеме составляет 68% и увеличивается при многократном применении.

Связывание с белками плазмы – 20%. Трамадол широко распределяется в тканях. V_d после приема внутрь и в/в введения составляет 306 л и 203 л соответственно. Проникает через плацентарный барьер в концентрации, равной концентрации активного вещества в плазме. 0.1% выделяется с грудным молоком.

Метаболизируется путем деметилирования и конъюгации до 11 метаболитов, из которых только 1 является активным.

Выводится почками – 90% и через кишечник – 10%.

ПОКАЗАНИЯ

Умеренный и сильный болевой синдром различного генеза (в т.ч. при злокачественных опухолях, остром инфаркте миокарда, невралгиях, травмах). Проведение болезненных диагностических или терапевтических процедур.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Взрослым и детям старше 14 лет разовая доза при приеме внутрь – 50 мг, ректально – 100 мг, в/в медленно или в/м – 50-100 мг. Если при парентеральном введении эффективность недостаточна, то через 20-30 мин возможен прием внутрь в дозе 50 мг.

Детям в возрасте от 1 до 14 лет дозу устанавливают из расчета 1-2 мг/кг.

Длительность лечения определяется индивидуально.

Максимальная доза: взрослым и детям старше 14 лет независимо от способа введения – 400 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: головокружение, слабость, сонливость, спутанность сознания; в отдельных случаях – приступы судорог церебрального генеза (при в/в введении в высоких дозах либо при одновременном назначении нейролептиков).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ортостатическая гипотензия, коллапс.

Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, тошнота, рвота.

Со стороны обмена веществ: усиление потоотделения.

Со стороны костно-мышечной системы: миоз.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острая интоксикация алкоголем и препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, детский возраст до 1 года, повышенная чувствительность к трамадолу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности следует избегать длительного применения трамадола из-за риска развития привыкания у плода и возникновения синдрома отмены в неонатальном периоде.

При необходимости применения в период лактации (грудного вскармливания) необходимо учитывать, что трамадол в незначительном количестве выделяется с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при судорогах центрального генеза, наркотической зависимости, спутанном сознании, у пациентов с нарушениями функции почек и печени, а также при повышенной чувствительности к другим агонистам опиоидных рецепторов.

Трамадол не следует применять дольше срока, оправданного с терапевтической точки зрения. В случае длительного лечения нельзя исключить возможность развития лекарственной зависимости.

Не рекомендуется применять для терапии синдрома отмены наркотических веществ.

Необходимо избегать комбинации с ингибиторами МАО.

В период лечения не допускать употребления алкоголя.

Трамадол в виде лекарственных форм пролонгированного действия не следует применять у детей в возрасте до 14 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период применения трамадола не рекомендуется заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания, высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, с этанолом возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС.

При одновременном применении с ингибиторами МАО существует вероятность развития серотонинового синдрома.

При одновременном применении с ингибиторами обратного захвата серотонина, трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими средствами, другими средствами, снижающими порог судорожной готовности, повышается риск развития судорог.

При одновременном применении усиливается антикоагулянтный эффект варфарина и фенпрокумона.

При одновременном применении с карбамазепином уменьшается концентрация трамадола в плазме крови и его анальгезирующее действие.

При одновременном применении с пароксетином описаны случаи развития серотонинового синдрома, судорог.

При одновременном применении с сертралином, флуоксетином описаны случаи развития серотонинового синдрома.

При одновременном применении существует вероятность уменьшения обезболивающего действия опиоидных анальгетиков. Длительное применение опиоидных анальгетиков или барбитуратов стимулирует развитие перекрестной толерантности.

Налоксон активирует дыхание, устраняя анальгезию после применения опиоидных анальгетиков.

TRANDOLAPRIL (ТРАНДОЛАПРИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор АПФ. Представляет собой пролекарство, которое в организме после гидролиза превращается в активное вещество (трандолаприлат), ингибирующее АПФ и нарушающее образование ангиотензина II. Подавляя образование ангиотензина II, уменьшает его сосудосуживающе действие и стимулирующее влияние на симпатическую иннервацию, снижает продукцию альдостерона надпочечниками. Способствует уменьшению деградации брадикинина и увеличению синтеза простагландинов. Гипотензивный эффект не зависит от активности ренина плазмы: АД снижается при нормальной и даже при сниженной концентрации гормона, что связано с действием на тканевую ренин-ангиотензиновую систему.

Вызывает уменьшение ОПСС и АД, снижает постнагрузку. Кроме того, вызывает некоторое расширение вен, уменьшает преднагрузку. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Рефлекторное повышение ЧСС отсутствует.

Усиливает коронарный и почечный кровоток. При длительном применении снижает выраженность гипертрофии миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Значительно повышает концентрацию фосфокреатина в реперфузионных ишемических зонах миокарда. Увеличивает диурез, задерживает выведение калия. Снижает агрегацию тромбоцитов.

Гипотензивное действие развивается примерно через 1 ч после приема, достигает максимума к 8-12 ч, продолжается не менее 24 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Трандолаприл обладает быстрой абсорбцией из ЖКТ. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита – трандолаприлата. Абсолютная биодоступность трандолаприла – 10%, трандолаприлата – 40-60%, при приеме с пищей биодоступность снижается. Время достижения C_{max} трандолаприла составляет 1 ч, трандолаприлата – 4-10 ч. Связь с белками плазмы для трандолаприла и трандолаприлата составляет 80% и 94%, соответственно.

$T_{1/2}$ для трандолаприла и трандолаприлата – 0.7 ч и 3.5 ч, соответственно. При повторном приеме 2 мг и более C_{ss} достигается за 4 дня. 67% выводится через кишечник, 33% – почками. Выделяется с грудным молоком.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии), вторичная профилактика сердечной недостаточности после инфаркта миокарда с уменьшением фракции выброса левого желудочка (на 3 сут от его развития).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Дозу подбирают индивидуально. В зависимости от выраженности гипертензии, наличия сопутствующих заболеваний, с учетом одновременно назначаемых средств доза трандолаприла может составлять 0.5-4 мг. Принимают внутрь 1 раз/сут, обычно утром.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны дыхательной системы: возможен сухой кашель; редко – ринит, синусит, глоссит; в отдельных случаях – бронхоспазм.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможны головная боль, головокружение, чувство усталости, нарушения сна, нарушения вкуса, динамические нарушения мозгового кровообращения, церебральный инсульт, заторможенность, депрессия, парестезии, нарушение чувства равновесия, спутанность сознания, шум в ушах, нечеткость зрительного восприятия, потеря вкусовых ощущений.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, боли в животе, сухость во рту, рвота, запор, снижение аппетита, кишечная непроходимость; редко – гепатит, панкреатит, холестатическая желтуха, повышение активности печеночных трансаминаз.

Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях – агранулоцитоз, снижение гематокрита, анемия, эритроцитопения, лейкопения, тромбоцитопения, гипербилирубинемия.

Со стороны лабораторных показателей: редко – протеинурия, гиперкалиемия; в отдельных случаях – гипонатриемия, повышение в крови концентрации мочевой кислоты, креатинина.

Со стороны мочевыделительной системы: развитие (ухудшение течения) нарушения функции почек, острая почечная недостаточность.

Со стороны половой системы: снижение потенции.

Со стороны костно-мышечной системы: в отдельных случаях – артралгии, миалгии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в отдельных случаях – тахикардия, аритмии, резкое снижение АД (головокружение, слабость, нарушения зрения, обморок), сердцебиение, стенокардия, инфаркт миокарда.

Аллергические реакции: кожные высыпания; в отдельных случаях – ангионевротический отек.

Дерматологические реакции: псориатические изменения кожи, фотосенсибилизация, алопеция, онихолизис.

Прочие: в отдельных случаях – лихорадка.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность, период лактации, повышенная чувствительность к трандолаприлу или другим ингибиторам АПФ.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Трандолаприл противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

Обладает токсическим действием на организм плода и матери.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при указаниях в анамнезе на ангионевротический отек на фоне терапии ингибиторами АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек, при аортальном стенозе, церебро- и кардиоваскулярных заболеваниях (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения, ИБС, коронарная недостаточность), при тяжелых аутоиммунных системных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. СКВ, склеродермия), при угнетении костномозгового кроветворения, сахарном диабете, гиперкалиемии, двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, состоянии после трансплантации почки, при почечной и/или печеночной недостаточности, на фоне диеты с ограничением натрия, при состояниях, сопровождающихся снижением ОЦК (в т.ч. диарея, рвота), у пациентов пожилого возраста, детей и подростков в возрасте до 18 лет.

В процессе лечения трандолаприлом необходим систематический контроль электролитного состава крови, картины периферической крови.

Подбор дозы пациентам со злокачественной артериальной гипертензией или тяжелой сердечной недостаточностью следует проводить в условиях стационара.

При гемодиализе или гемофильтрации с использованием высокопроницаемых полиакрилнитрилметаллилсульфатных мембран, возможно развитие анафилактических реакций. В таких случаях необходимо использовать другую диализную мембрану.

Безопасность и эффективность применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении калийсберегающих диуретиков (в т.ч. спиронолактона, триамтерена, амилорида), препаратов калия, заменителей соли и БАД к пище, содержащих калий, возможно развитие гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек), т.к. ингибиторы АПФ уменьшают содержание альдостерона, что приводит к задержке калия в организме на фоне ограничения выведения калия или его дополнительного поступления в организм.

При одновременном применении с "петлевыми" или тиазидными диуретиками усиливается антигипертензивное действие. Выраженная артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы диуретика, по-видимому, возникает за счет гиповолемии, которая приводит к транзиторному усилению гипотензивного эффекта трандолаприла. Имеется риск развития гипокалиемии. Повышается риск нарушения функции почек.

При одновременном применении с нейролептиками, трициклическими антидепрессантами повышается риск развития ортостатической гипотензии.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и НПВС возможно уменьшение антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, повышается риск развития нарушения функции почек, редко наблюдается гиперкалиемия.

Полагают, что при одновременном применении с аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами возможно повышение риска развития лейкопении.

TRANEXAMIC ACID (ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антифибринолитическое средство. Ингибирует действие активатора плазмина и плазминогена, обладает гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, а также противоаллергическим и противовоспалительным действием за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение и профилактика кровотечений вследствие повышения общего фибринолиза (злокачественные новообразования поджелудочной железы, предстательной железы; операции на органах грудной клетки; послеродовые кровотечения, ручное отделение последа; лейкоз; заболевания печени; осложнения терапии стрептокиназой) и местного фибринолиза (маточные, носовые, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия, кровотечения после простатэктомии, конизации шейки матки по поводу карциномы, экстракции зуба у больных с геморрагическим диатезом).

Наследственный ангионевротический отек, аллергические заболевания (экзема, аллергические дерматиты, крапивница, лекарственная и токсическая сыпь).

Воспалительные заболевания полости рта (стоматит, афты слизистой оболочки, глотки (тонзиллит, фарингит, ларингит).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от клинической ситуации. Разовая доза для приема внутрь составляет 1-1.5 г, кратность применения 2-4 раза/сут, длительность лечения 3-15 дней. Разовая доза для в/в введения составляет 10-15 мг/кг. При необходимости повторного применения интервал между каждым введением должен составлять 6-8 ч. В случае нарушения выделительной функции почек необходима коррекция режима дозирования: при уровне сывороточного креатинина в крови 120-250 мкмоль/л назначают внутрь по 15 мг/кг, в/в – 10 мг/кг 2 раза/сут; при уровне сывороточного креатинина 250-500 мкмоль/л – внутрь и в/в в той же разовой дозе, кратность – 1 раз/сут; при уровне сывороточного креатинина более 500 мкмоль/л – внутрь 7.5 мг/кг, в/в 5 мг/кг, кратность – 1 раз/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, диарея, изжога.

Со стороны ЦНС: сонливость, нарушение цветового зрения.

Аллергические реакции: в т.ч. кожная сыпь, зуд.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к транексамовой кислоте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения транексамовой кислоты во время беременности не проводилось, поэтому при назначении следует тщательно оценить предполагаемую пользу и потенциальный риск терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять в комбинации с гепарином и антикоагулянтами у пациентов с нарушениями свертывающей системы и при тромбозах (тромбоз сосудов головного мозга, инфаркт миокарда, тромбофлебит) или угрозе их развития.

Перед началом и в процессе лечения необходимо проведение консультаций офтальмолога (определение остроты зрения, цветного зрения, состояние глазного дна).

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с гемостатическими препаратами и гемокоагулазой возможна активация тромбообразования.

Раствор нельзя добавлять к препаратам крови и растворам, содержащим пенициллин.

TRIAMCINOLONE ACETONIDE (ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

ГКС. Подавляет функции лейкоцитов и тканевых макрофагов. Ограничивает миграцию лейкоцитов в область воспаления. Нарушает способность макрофагов к фагоцитозу, а также к образованию интерлейкина-1. Способствует стабилизации лизосомальных мембран, снижая тем самым концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров, обусловленную высвобождением гистамина. Подавляет активность фибробластов и образование коллагена.

Ингибирует активность фосфолипазы A_2, что приводит к подавлению синтеза простагландинов и лейкотриенов. Подавляет высвобождение ЦОГ (главным образом ЦОГ-2), что также способствует уменьшению выработки простагландинов.

Уменьшает число циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов вследствие их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань; подавляет образование антител.

Подавляет высвобождение гипофизом АКТГ и β-липотропина, но не снижает уровень циркулирующего β-эндорфина. Угнетает секрецию ТТГ и ФСГ.

При непосредственной аппликации на сосуды оказывает вазоконстрикторный эффект.

Обладает выраженным дозозависимым действием на метаболизм углеводов, белков и жиров. Стимулирует глюконеогенез, способствует захвату аминокислот печенью и почками и повышает активность ферментов глюконеогенеза. В печени усиливает депонирование гликогена, стимулируя активность гликогенсинтетазы и синтез глюкозы из продуктов белкового обмена. Повышение содержания глюкозы в крови активизирует выделение инсулина.

Подавляет захват глюкозы жировыми клетками, что приводит к активации липолиза. Однако вследствие увеличения секреции инсулина происходит стимуляция липогенеза, что способствует накоплению жира.

Оказывает катаболическое действие в лимфоидной и соединительной ткани, мышцах, жировой ткани, коже, костной ткани.

Остеопороз и синдром Иценко-Кушинга являются главными факторами, ограничивающими длительную терапию ГКС. В результате катаболического действия возможно подавление роста у детей.

В высоких дозах может повышать возбудимость тканей мозга и способствует понижению порога судорожной готовности. Стимулирует избыточную продукцию хлористоводородной кислоты и пепсина в желудке, что способствует развитию пептической язвы.

При системном применении терапевтическая активность обусловлена противовоспалительным, противоаллергическим, иммунодепрессивным и антипролиферативным действием.

При наружном и местном применении терапевтическая активность триамцинолона ацетонида обусловлена противовоспалительным, противоаллергическим и антиэкссудативным (благодаря вазоконстрикторному эффекту) действием.

По противовоспалительной активности триамцинолона ацетонид в 6 раз активнее гидрокортизона. Минералокортикоидная активность у триамцинолона ацетонида практически отсутствует.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При системном применении метаболизируется главным образом в печени и частично – в почках. Основным путем метаболизма является 6-β-гидроксилирование. $T_{1/2}$ – 3.5 ч. Выводится почками.

ПОКАЗАНИЯ

Для системного применения: бронхиальная астма, хронический бронхит с бронхообструктивным синдромом, пемфигоид, псориаз, дерматит.

Внутрисуставное введение: хронические воспалительные заболевания суставов, экссудативный артрит, подагра, водянка суставов, блокада плечевого сустава, хронические воспаления внутреннего слоя суставной капсулы.

Для наружного применения: экзема, псориаз, нейродермит, различные виды дерматитов и другие воспалительные и аллергические заболевания кожи немикробной этиологии (в составе комплексной терапии).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны эндокринной системы: перераспределение жировой ткани, нарушения менструального цикла, повышение уровня глюкозы в крови, угнетение функции надпочечников, "лунообразное лицо", стрии, гирсутизм, угри.

Со стороны обмена веществ: отеки, нарушение баланса электролитов, отрицательный азотистый баланс, задержка роста у детей.

Со стороны пищеварительной системы: стероидная язва желудка, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, острый панкреатит.

Со стороны ЦНС: судороги, нарушения сна, психические нарушения, головные боли и головокружение, слабость.

Со стороны костно-мышечной системы: миопатия, остеопороз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия.

Со стороны свертывающей системы крови: тромбоэмболия.

Со стороны органа зрения: нарушения зрения, задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления или экзофтальм, анафилактические реакции.

Реакции, обусловленные иммунодепрессивным действием: обострение инфекционных заболеваний.

При внутрисуставном введении: возможна болезненность сустава, раздражение в месте введения иглы, депигментация, стерильный абсцесс, атрофия кожи, при введении в дозах более 40 мг возможны резорбтивные побочные эффекты.

При наружном применении: возможны зуд, раздражение кожи, поздние реакции типа экземы, стероидные угри, пурпура. При длительном применении мази возможно развитие вторичных инфекционных поражений и атрофических изменений кожи.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые психозы в анамнезе, активная форма туберкулеза, миастения, новообразования с метастазами, дивертикулит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, артериальная гипертензия, синдром Иценко-Кушинга, почечная недостаточность, тромбозы и эмболии в анамнезе, остеопороз, сахарный диабет, скрытые очаги инфекции, амилоидоз, сифилис, грибковые заболевания, вирусные инфекции (в т.ч. вызванные Herpes simplex и Varicella zoster), амебные инфекции, полиомиелит (за исключением бульбарно-энцефалитной формы), гонококковый или туберкулезный артрит, период вакцинации, лимфаденит после прививки БЦЖ, глаукома, инфицированные поражения кожи.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

В случае необходимости применения при беременности (особенно в I триместре) и в период лактации следует оценить предполагаемую пользу для матери и риск развития побочных эффектов у плода или ребенка.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не предназначен для в/в введения.

С осторожностью и под строгим врачебным контролем применяют при отечном синдроме, ожирении, психических заболеваниях и заболеваниях ЖКТ. В период лечения рекомендуется принимать витамин D и употреблять пищевые продукты, богатые кальцием.

При наружном применении для предупреждения местных инфекционных осложнений рекомендуется применять в сочетании с противомикробными средствами.

Парентеральное применение у детей в возрасте до 6 лет не рекомендуется; в возрасте 6-12 лет – по строгим показаниям.

Следует избегать длительного наружного применения у детей независимо от возраста.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с анаболическими стероидами, андрогенами повышается риск развития периферических отеков, угревой сыпи.

При одновременном применении с антитиреоидными препаратами и гормонами щитовидной железы возможно изменение функции щитовидной железы.

При одновременном применении с блокаторами гистаминовых H_1-рецепторов уменьшается действие триамцинолона; с гормональными контрацептивами – потенцируется действие триамцинолона.

Гипокальциемия, связанная с применением триамцинолона, может привести к увеличению продолжительности нервно-мышечной блокады, вызванной действием деполяризующих миорелаксантов при их одновременном применении.

При одновременном применении с иммунодепрессантами повышается риск развития бактериальных и вирусных инфекций.

При одновременном применении с калийсберегающими диуретиками возможна гипокалиемия.

При одновременном применении возможно уменьшение эффективности непрямых антикоагулянтов, гепарина, стрептокиназы, урокиназы, повышение риска возникновения эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ.

При одновременном применении с НПВС (в т.ч. с ацетилсалициловой кислотой) повышается риск возникновения эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из ЖКТ.

При одновременном применении ослабляется действие пероральных гипогликемических средств, инсулина; со слабительными средствами – возможна гипокалиемия; с сердечными гликозидами – повышается риск развития нарушений сердечного ритма и других токсических эффектов гликозидов.

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами возможно усиление психических нарушений, связанных с приемом триамцинолона.

TRIAMTERENE (ТРИАМТЕРЕН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Калийсберегающий диуретик. Уменьшает проницаемость клеточных мембран дистальных канальцев для ионов натрия и усиливает их выведение с мочой без увеличения выделения ионов калия. Секреция калия в дистальных канальцах понижается. Уменьшает гипокалиемию, вызываемую тиазидными диуретиками, и усиливает диуретический эффект последних. Диуретическое действие после приема внутрь отмечается через 15-20 мин. Максимальный эффект – через 2-3 ч, длительность действия – 12 ч.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь триамтерен очень быстро абсорбируется из ЖКТ. Степень всасывания вариабельна. Триамтерен проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Биодоступность составляет около 50%.

Связывание с белками плазмы – около 60%. Интенсивно метаболизируется и выводится главным образом с мочой в виде метаболитов и в некотором количестве – в неизмененном виде.

$T_{1/2}$ составляет около 2 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Отечный синдром различного генеза (в т.ч. хроническая сердечная недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени), артериальная гипертензия, профилактика гипокалиемии на фоне применения салуретиков.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Внутрь взрослым – 150-250 мг/сут или по 100 мг 2 раза/сут после еды в первой половине дня. *Максимальная суточная доза* составляет 300 мг.

Для детей начальная доза – 1-2 мг/кг массы тела 2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: диспептические симптомы, сухость во рту.

Со стороны водно-электролитного баланса: гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны мочевыделительной системы: увеличение концентрации мочевой кислоты в крови, образование камней в почках (т.к. триамтерен плохо растворим и может давать осадок в моче); редко – обратимая почечная недостаточность, обусловленная острым интерстициальным нефритом.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Печеночная и/или почечная недостаточность, период лактации, повышенная чувствительность к триамтерену.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При необходимости применения при беременности следует тщательно оценить ожидаемую пользу терапии для матери и возможный риск для плода.

Применение в период лактации (грудного вскармливания) противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется применять при гиперкалиемии, одновременно с другими калийсберегающими диуретиками (в т.ч. с амилоридом, спиронолактоном, комбинированными препаратами, содержащими триамтерен), заменителями соли, содержащими калий.

С осторожностью применять у пациентов с подагрой, указаниями в анамнезе на мочекаменную болезнь.

При применении у пациентов с циррозом печени возможно повышение риска развития мегалобластной анемии.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами потенцируется антигипертензивное действие триамтерена.

При одновременном применении с ингибиторами АПФ возможно развитие гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек), т.к. ингибиторы АПФ уменьшают содержание альдостерона, что приводит к задержке калия в организме на фоне ограничения выведения калия.

При одновременном применении с препаратами калия, другими калийсберегающими диуретиками, заменителями поваренной соли и БАД к пище, содержащими калий, возможно развитие гиперкалиемии.

При одновременном применении с диклофенаком описан случай нарушения функции почек.

При одновременном применении с индометацином возможно развитие острой почечной недостаточности; с кандесартаном, лозартаном, эпросартаном – возникает риск развития гиперкалиемии; с ранитидином – возможно уменьшение абсорбции и диуретического эффекта триамтерена.

TRIMEBUTINE (ТРИМЕБУТИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, регулирующее перистальтику ЖКТ. Полагают, что эффект тримебутина обусловлен влиянием на опиоидные рецепторы ЖКТ.

ПОКАЗАНИЯ

Для приема внутрь и ректально: симптоматическое лечение болей, связанных с функциональными расстройствами ЖКТ и желчевыводящих путей.

Для парентерального применения: симптоматическое лечение выраженных болевых проявлений при функциональных нарушениях ЖКТ; лечение постоперационного паралитического илеуса и при подготовке к проведению рентгеновского и эндоскопического исследований.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Суточная доза для приема внутрь – до 300 мг, ректально – 100-200 мг. В/м или в/в разовая доза – 50 мг, частота и длительность применения зависят от клинической ситуации.

У детей дозу устанавливают в зависимости от возраста.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: кожные аллергические реакции; при в/в введении – кратковременные обмороки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к тримебутину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует строго соблюдать соответствие используемой лекарственной формы показаниям к применению.

TRIPTORELIN (ТРИПТОРЕЛИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Синтетический аналог ГнРГ. После начального кратковременного повышения уровня гонадотропинов вызывает десенситизацию гонадотропной функции гипофиза и подавление секреции ЛГ и ФСГ.

ПОКАЗАНИЯ

Заболевания, при которых требуется пониженный уровень половых гормонов (в т.ч. симптоматическое лечение гормонозависимой карциномы предстательной железы). Эндометриоз, миома матки, экстракорпоральное оплодотворение.

Для уменьшения размеров миомы матки в случаях предстоящего хирургического удаления миомы или гистерэктомии; эндометриоз, подтвержденный лапароскопически, при наличии показаний для подавления функции яичников и отсутствии необходимости хирургического вмешательства.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний, применяемой лекарственной формы и схемы лечения.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны половой системы: сухость влагалища, боли во время полового акта, увеличение веса, снижение либидо (у женщин и мужчин), появление мажущих выделений из влагалища, гинекомастия (у мужчин), импотенция.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – головная боль, нарушения сна, депрессия, чувство усталости, парестезии, нарушения зрения, боли в спине, раздражительность.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, повышение уровня холестерола в плазме, повышение уровня печеночных ферментов.

Прочие: приливы с профузным потоотделением, уменьшение плотности костной ткани; редко – аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Синдром поликистоза яичников, беременность, лактация, повышенная чувствительность к трипторелину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности, в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Побочное действие имеет обратимый характер. Перед началом терапии следует полностью исключить наличие беременности. Менструация обычно наступает через 3 месяца после последней инъекции депо-формы, но в некоторых случаях позже.

В процессе терапии следует регулярно контролировать уровень половых стероидных гормонов в плазме (у мужчин и женщин), а также размер миомы (в т.ч. с помощью УЗИ). Следует иметь в виду, что непропорционально быстрое уменьшение объема матки, по сравнению с размерами миомы, в некоторых случаях может являться причиной кровотечения и сепсиса.

Для предотвращения гиперстимуляции следует тщательно контролировать рост фолликулов и лютеиновую фазу, особенно при поликистозе яичников. В течение первого месяца терапии женщины должны применять негормональные контрацептивные средства.

У мужчин в начале лечения возможно повышение уровня тестостерона в плазме, поэтому в течение 1-й недели терапии рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациента и, при необходимости, симптоматическая терапия.

TROPICAMIDE (ТРОПИКАМИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Мидриатик. Блокирует м-холинорецепторы сфинктера радужки и цилиарной мышцы, вызывая мидриаз и паралич аккомодации. Действие наступает быстро, является относительно непродолжительным. Тенденция к повышению внутриглазного давления менее выражена, чем при применении атропина. Расширение зрачков наблюдается через 5-10 мин после закапывания; максимальный мидриаз и циклоплегия отмечаются через 20-45 мин и сохраняются в течение 1-2 ч. Исходная ширина зрачков восстанавливается через 6 ч. Уровень абсорбции активного вещества, поступающего через слезные каналы в нос, относительно высокий, возможны побочные эффекты, обусловленные системным действием.

ПОКАЗАНИЯ

Для диагностических целей при необходимости мидриаза и циклоплегии, в т.ч. при исследовании глазного дна и определении рефракции. Повышенная чувствительность к другим препаратам, расширяющим зрачок (атропин, скополамин). В составе комплексной терапии воспалительных процессов и синехий.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный, в зависимости от показаний и применяемой лекарственной формы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении в высоких дозах возможны повышение внутриглазного давления, приступ глаукомы, нарушения аккомодации, фотофобия. Возможны системные побочные эффекты (чаще у детей): головная боль, психотические реакции, тахикардия, понижение АД, коллапс, гипертермия, преходящее ощущение жжения и сухости во рту, аллергические реакции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Глаукома (особенно закрытоугольная форма), повышенное внутриглазное давление, повышенная чувствительность к тропикамиду.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период применения нельзя носить мягкие контактные линзы.

TROSPIUM CHLORIDE (ТРОСПИЯ ХЛОРИД)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Средство, снижающее тонус гладкой мускулатуры мочевыводящих путей. М-холиноблокатор, действует на периферические м-холинорецепторы. Обладает ганглиоблокирующей активностью. Понижает тонус гладких мышц ЖКТ.

ПОКАЗАНИЯ

Симптоматическое лечение при спазме мышц детрузора мочевого пузыря, в т.ч. при частых позывах на мочеиспускание, ощущении неполного опорожнения мочевого пузыря (поллакиурия), никтурии, при непроизвольном мочеиспускании с или без позывов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

При приеме внутрь – по 20 мг 2 раза/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость во рту; редко – тошнота, запор или диарея, рвота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – тахикардия, аритмия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: редко – нарушения аккомодации, головокружение, мидриаз, беспокойство, возбуждение, усталость, головная боль, сонливость или расстройства сна.

Со стороны мочевыделительной системы: редко – задержка мочи, дизурия.

Прочие: редко – подавление секреции потовых желез или потоотделения, диспноэ, кожные аллергические реакции; в единичных случаях – метроррагия, мастодиния.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Механический стеноз ЖКТ, доброкачественная гиперплазия предстательной железы с выраженными симптомами наличия остаточной мочи, а также другие состояния, сопровождающиеся стенозом уретры, полная и частичная кишечная непроходимость, мегаколон, глаукома, тахиаритмия, миастения, сердечная недостаточность, нарушения функции печени и почек, инфекции мочевыводящих путей, возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к троспию хлориду.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Данные о безопасности применения троспия хлорида при беременности у человека отсутствуют, применение возможно только по строгим показаниям.

В экспериментальных исследованиях установлено, что троспий хлорид проникает через плаценту в ограниченных количествах.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют при гиперплазии предстательной железы и синдроме гиперестезии мочевого пузыря со слабовыраженными симптомами наличия остаточной мочи.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Следует с осторожностью применять у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении усиливаются антихолинергические эффекты амантадина, три- и тетрациклических антидепрессантов, нейролептиков, других м-холиноблокаторов, хинидина, антигистаминных средств, дизопирамида.

При одновременном применении усиливается тахикардия, вызванная бета-адреномиметиками.

URSODEOXYCHOLIC ACID (УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Гепатопротектор. Урсодезоксихолевая кислота – желчная кислота. Уменьшает содержание холестерина в желчи преимущественно путем дисперсии холестерина и формирования жидко-кристаллической фазы. Оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных более гидрофобных и потенциально токсичных соединений.

В исследованиях in vitro показано, что урсодезоксихолевая кислота оказывает прямое гепатопротекторное действие и уменьшает гепатотоксичность гидрофобных солей желчи.

Оказывает влияние на иммунологические реакции, уменьшая патологическую экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и подавляя продукцию цитокинов и интерлейкинов.

Урсодезоксихолевая кислота снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот. Способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении. Оказывает холеретическое действие.

ПОКАЗАНИЯ

Холестериновые желчные камни в желчном пузыре и общем желчном протоке у пациентов, когда лечение хирургическим или эндоскопическим методом провести невозможно. Холестериновые камни желчного пузыря и общего желчного протока диаметром не более 1.5-2 см после экстракорпоральной литотрипсии или механической литотрипсии. Первичный билиарный цирроз (до образования продвинутого фиброза и циррозной трансформации печени). Хронический активный гепатит с холестатическим синдромом. Острый гепатит, муковисцидоз печени, врожденная атрезия желчного протока. Билиарный рефлюкс-эзофагит и гастрит. Билиарный диспептический синдром при холецистопатии и дискинезии желчевыводящих путей. Профилактика и лечение холестатического синдрома, обусловленного приемом гормональных противозачаточных средств. Для нормализации функции печени у пациентов, получающих терапию цитостатиками, а также у больных с алкогольным поражением печени. Трансплантация печени и других органов (вспомогательное лечение).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально. Обычно применяют в дозе до 10 мг/кг/сут. Суточную дозу принимают однократно вечером. Длительность лечения зависит от показаний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Возможно: транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, кожный зуд, аллергические реакции.

Редко: диарея, кальцинирование желчных камней.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Острые воспалительные заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей, цирроз печени в стадии сосудистой и паренхиматозной декомпенсации и/или выраженной активности, НЯК, болезнь Крона, тяжелые нарушения функции почек, повышенная чувствительность к урсодезоксихолевой кислоте.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Урсодезоксихолевую кислоту не следует применять при беременности.

Женщинам детородного возраста в период лечения урсодезоксихолевой кислотой рекомендуется использовать негормональные средства контрацепции или контрацептивы с низким содержанием эстрогенов.

Неизвестно, выделяется ли урсодезоксихолевая кислота с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для успешного проведения литолизиса с помощью урсодезоксихолевой кислоты необходимо соблюдение следующих условий: камни должны быть чисто холестериновые, т.е. не давать тень на рентгенограмме; размер камней не должен превышать 15-20 мм; желчный пузырь должен полностью сохранять свою функцию; желчный пузырь должен быть заполнен камнями не более чем на половину; проходимость пузырного протока должна быть сохранена; общий желчный проток должен быть свободен от камней.

При применении урсодезоксихолевой кислоты с целью растворения желчных камней в первые 3 мес лечения необходимо каждые 4 недели определять активность трансаминаз печени. В дальнейшем эти исследования можно проводить с интервалом в 3 мес.

Для контроля эффективности лечения рекомендуется каждые 6 мес проводить рентгенологическое и ультразвуковое исследование желчевыводящих путей.

Для профилактики рецидивов холелитиаза лечение необходимо продолжать еще несколько месяцев после растворения желчных камней.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с циклоспорином непредсказуемо увеличивается абсорбция и повышается концентрация циклоспорина в плазме крови.

Описан случай уменьшения концентрации ципрофлоксацина в плазме крови у пациента, получающего урсодезоксихолевую кислоту.

VANCOMYCIN (ВАНКОМИЦИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антибиотик группы гликопептидов. Оказывает бактерицидное действие. Нарушает синтез клеточной стенки, проницаемость цитоплазматической мембраны и синтез РНК бактерий. Активен в отношении грамположительных бактерий: Staphylococcus spp. (включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу и метициллин-резистентные штаммы), Streptococcus spp., Enterococcus spp., Corynebacterium spp., Listeria spp., Actinomyces spp., Clostridium spp. (в т.ч. Clostridium difficile).

Не отмечено перекрестной резистентности с антибиотиками других групп.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Широко распределяется в большинстве тканей и жидкостей организма. Плохо проникает через ГЭБ, однако при воспалении мозговых оболочек проницаемость возрастает. Проникает через плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы крови составляет 55%. $T_{1/2}$ составляет 4-11 ч. 80-90% выводится с мочой, небольшое количество выводится с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Инфекционно-воспалительные заболевания тяжелого течения, вызванные чувствительными к ванкомицину возбудителями (при непереносимости или неэффективности терапии другими антибиотиками, включая пенициллины или цефалоспорины): сепсис, эндокардит (в качестве монотерапии или в составе комбинированной антибиотикотерапии), пневмония, абсцесс легких, менингит, инфекции костей и суставов, инфекции кожи и мягких тканей. Псевдомембранозный колит, вызванный Clostridium difficile.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в капельно. Взрослым – по 500 мг каждые 6 ч или по 1 г каждые 12 ч. Во избежание коллаптоидных реакций продолжительность инфузии должна составлять не менее 60 мин. Детям – 40 мг/кг/сут, каждую дозу следует вводить не менее 60 мин. У больных с нарушением выделительной функции почек дозу уменьшают с учетом значений КК.

В зависимости от этиологии заболевания ванкомицин можно принимать внутрь. Для взрослых суточная доза составляет 0.5-2 г в 3-4 приема, для детей – 40 мг/кг в 3-4 приема.

Максимальная суточная доза для взрослых при в/в введении составляет 3-4 г.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка сердца, приливы, снижение АД, шок (эти симптомы в основном связаны с быстрой инфузией лекарственного вещества).

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит, изменение функциональных почечных тестов, нарушение функции почек.

Со стороны органов чувств: вертиго, звон в ушах, ототоксические эффекты.

Дерматологические реакции: эксфолиативный дерматит, доброкачественный пузырчатый дерматоз, зудящий дерматоз, сыпь.

Аллергические реакции: крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, васкулит. Во время или вскоре после слишком быстрой инфузии ванкомицина возможны анафилактоидные реакции.

Прочие: озноб, лекарственная лихорадка, некроз тканей в местах инъекций, боль в местах инъекций, тромбофлебиты. При быстром в/в введении возможно развитие "синдрома красной шеи", связанного с высвобождением гистамина: эритема, кожная сыпь, покраснение лица, шеи, верхней половины туловища, рук, учащенное сердцебиение, тошнота, рвота, озноб, повышение температуры, обморок.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Неврит слухового нерва, выраженные нарушения функции почек, I триместр беременности, период лактации (грудного вскармливания), повышенная чувствительность к ванкомицину.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение в I триместре беременности противопоказано из-за риска развития нефро- и ототоксичности. Применение ванкомицина во II и III триместрах возможно только по жизненным показаниям.

При необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применять при легких и умеренных нарушениях функции почек, нарушении слуха (в т.ч. в анамнезе), во II и III триместрах беременности. В период лечения пациентам с заболеваниями почек и/или повреждением VIII пары ЧМН необходимо проводить контроль функции почек, слуха.

Не допускается в/м введение ванкомицина из-за высокого риска развития некроза тканей.

При применении у новорожденных или пациентов пожилого возраста необходимо контролировать концентрацию ванкомицина в плазме крови.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение ванкомицина и местных анестетиков может привести к развитию эритемы, гистаминоподобных приливов и анафилактическому шоку.

При одновременном применении ванкомицина с аминогликозидами, амфотерицином В, цисплатином, циклоспорином, фуросемидом, полимиксинами отмечается усиление ото- и нефротоксического действия.

VERAPAMIL (ВЕРАПАМИЛ)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный блокатор кальциевых каналов I класса, производное дифенилалкиламина. Оказывает антиангинальное, антиаритмическое и антигипертензивное действие.

Антиангинальный эффект связан как с прямым действием на миокард, так и с влиянием на периферическую гемодинамику (снижает тонус периферических артерий, ОПСС). Блокада поступления кальция в клетку приводит к уменьшению трансформации заключенной в макроергических связях АТФ энергии в механическую работу, снижению сократимости миокарда. Уменьшает потребность миокарда в кислороде, оказывает вазодилатирующее, отрицательное ино- и хронотропное действие.

Верапамил существенно снижает AV проводимость, удлиняет период рефрактерности и подавляет автоматизм синусового узла. Увеличивает период диастолического расслабления левого желудочка, уменьшает тонус стенки миокарда (является вспомогательным средством для лечения гипертрофической обструктивной кардиомиопатии). Оказывает антиаритмическое действие при наджелудочковых аритмиях.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь абсорбируется более 90% дозы. Связывание с белками – 90%. Подвергается метаболизму при "первом прохождении" через печень. Основным метаболитом является норверапамил, обладающий менее выраженной гипотензивной активностью, чем неизмененный верапамил.

$T_{1/2}$ при приеме однократной дозы составляет 2.8-7.4 ч, при приеме повторных доз – 4.5-12 ч (в связи с насыщением ферментных систем печени и повышением концентрации верапамила в плазме крови). После в/в введения начальный $T_{1/2}$ – около 4 мин, конечный – 2-5 ч.

Выводится преимущественно почками и 9-16% через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Стенокардия (напряжения, стабильная без ангиоспазма, стабильная вазоспастическая), суправентрикулярная тахикардия (в т.ч. пароксизмальная, при WPW-синдроме, синдроме Лауна-Ганонга-Левина), синусовая тахикардия, мерцательная тахиаритмия, трепетание предсердий, предсердная экстрасистолия, артериальная гипертензия, гипертонический криз (в/в введение), гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, первичная гипертензия в малом круге кровообращения.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Индивидуальный. Внутрь взрослым – в начальной дозе 40-80 мг 3 раза/сут. Для лекарственных форм пролонгированного действия разовую дозу следует увеличивать, а частоту приема уменьшать. Детям в возрасте 6-14 лет – 80-360 мг/сут, до 6 лет – 40-60 мг/сут; частота приема – 3-4 раза/сут.

При необходимости верапамил можно вводить в/в струйно (медленно, под контролем АД, ЧСС и ЭКГ). Разовая доза для взрослых составляет 5-10 мг, при отсутствии эффекта через 20 мин возможно повторное введение в той же дозе. Разовая доза для детей в возрасте 6-14 лет составляет 2.5-3.5 мг, 1-5 лет – 2-3 мг, до 1 года – 0.75-2 мг. Для пациентов с выраженными нарушениями функции печени суточная доза верапамила не должна превышать 120 мг.

Максимальная суточная доза для взрослых при приеме внутрь составляет 480 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия (менее 50 уд./мин), выраженное снижение АД, развитие или усугубление сердечной недостаточности, тахикардия; редко – стенокардия, вплоть до развития инфаркта миокарда (особенно у больных с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий), аритмия (в т.ч. мерцание и трепетание желудочков); при быстром в/в введении – AV-блокада III степени, асистолия, коллапс.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: головокружение, головная боль, обморок, тревожность, заторможенность, повышенная утомляемость, астения, сонливость, депрессия, экстрапирамидные нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тугоподвижность рук или ног, дрожание кистей и пальцев рук, затруднение глотания).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, запор (редко – диарея), гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность), повышение аппетита, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ.

Аллергические реакции: кожный зуд, кожная сыпь, гиперемия кожи лица, многоформная экссудативная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона).

Прочие: увеличение массы тела, очень редко – агранулоцитоз, гинекомастия, гиперпролактинемия, галакторея, артрит, транзиторная потеря зрения на фоне максимальной концентрации в плазме (при в/в введении), отек легких, тромбоцитопения бессимптомная, периферические отеки.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая артериальная гипотензия, AV-блокада II и III степени, синоатриальная блокада и СССУ (кроме больных с кардиостимулятором), WPW-синдром или синдром Лауна-Ганонга-Левина в сочетании с трепетанием или фибрилляцией предсердий (кроме больных с кардиостимулятором), беременность, период лактации, повышенная чувствительность к верапамилу.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Верапамил противопоказан при беременности и в период лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью следует применять при AV-блокаде I степени, брадикардии, тяжелом стенозе устья аорты, хронической сердечной недостаточности, при легкой или умеренной артериальной гипотензии, инфаркте миокарда с левожелудочковой недостаточностью, печеночной и/или почечной недостаточности, у пациентов пожилого возраста, у детей и подростков в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность применения не исследованы).

При необходимости возможна комбинированная терапия стенокардии и артериальной гипертензии верапамилом и бета-адреноблокаторами. Однако следует избегать в/в введения бета-адреноблокаторов на фоне применения верапамила.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

После приема верапамила возможны индивидуальные реакции (сонливость, головокружение), влияющие на способность пациента выполнять работу, требующую высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с антигипертензивными препаратами (вазодилататорами, тиазидными диуретиками, ингибиторами АПФ) происходит взаимное усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении с бета-адреноблокаторами, антиаритмическими средствами, средствами для ингаляционного наркоза повышается риск развития брадикардии, AV-блокады, выраженной артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, в связи с взаимным усилением угнетающего влияния на автоматизм синоатриального узла и AV-проводимость, сократимость и проводимость миокарда.

При парентеральном введении верапамила пациентам, недавно получавшим бета-адреноблокаторы, существует риск развития артериальной гипотензии и асистолии.

При одновременном применении с нитратами усиливается антиангинальное действие верапамила.

При одновременном применении с амиодароном усиливается отрицательное инотропное действие, брадикардия, нарушение проводимости, AV-блокада.

Поскольку верапамил ингибирует изофермент CYP3A4, который участвует в метаболизме аторвастатина, ловастатина и симвастатина, теоретически возможны проявления лекарственного взаимодействия, обусловленные повышением концентраций статинов в плазме крови. Описаны случаи развития рабдомиолиза.

При одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой описаны случаи увеличения времени кровотечения вследствие аддитивного антиагрегантного действия.

При одновременном применении с буспироном концентрация буспирона в плазме крови повышается, усиливаются его терапевтические и побочные эффекты.

При одновременном применении описаны случаи повышения концентрации дигитоксина в плазме крови.

При одновременном применении с дигоксином повышается концентрация дигоксина в плазме крови.

При одновременном применении с дизопирамидом возможны тяжелая артериальная гипотензия и коллапс, особенно у пациентов с кардиомиопатией или декомпенсированной сердечной недостаточностью. Риск развития тяжелых проявлений лекарственного взаимодействия связан, по-видимому, с усилением отрицательного инотропного действия.

При одновременном применении с диклофенаком уменьшается концентрация верапамила в плазме крови; с доксорубицином – увеличивается концентрация доксорубицина в плазме крови и повышается его эффективность.

При одновременном применении с имипрамином повышается концентрация имипрамина в плазме крови и возникает риск развития нежелательных изменений на ЭКГ. Верапамил повышает биодоступность имипрамина за счет уменьшения его клиренса. Изменения на ЭКГ обусловлены повышением концентрации имипрамина в плазме крови и аддитивным угнетающим действием верапамила и имипрамина на AV-проводимость.

При одновременном применении с карбамазепином усиливается действие карбамазепина и повышается риск развития побочных эффектов со стороны ЦНС вследствие ингибирования метаболизма карбамазепина в печени под влиянием верапамила.

При одновременном применении с клонидином описаны случаи остановки сердца у пациентов с артериальной гипертензией.

При одновременном применении с лития карбонатом проявления лекарственного взаимодействия неоднозначны и непредсказуемы. Описаны случаи усиления эффектов лития и развития нейротоксичности, уменьшения концентрации лития в плазме крови, тяжелой брадикардии.

Вазодилатирующее действие альфа-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов может быть аддитивным или синергичным. При одновременном применении теразозина или празозина и верапамила развитие выраженной артериальной гипотензии частично обусловлено фармакокинетическим взаимодействием: повышение C_{max} и AUC теразозина и празозина.

При одновременном применении рифампицин индуцирует активность ферментов печени, ускоряя метаболизм верапамила, что приводит к уменьшению его клинической эффективности.

При одновременном применении повышается концентрация теофиллина в плазме крови.

При одновременном применении с тубокурарина хлоридом, векурония хлоридом возможно усиление миорелаксирующего действия.

При одновременном применении с фенитоином, фенобарбиталом возможно значительное уменьшение концентрации верапамила в плазме крови.

При одновременном применении с флуоксетином усиливаются побочные эффекты верапамила вследствие замедления его метаболизма под влиянием флуоксетина.

При одновременном применении снижается клиренс хинидина, повышается его концентрация в плазме крови и возрастает риск развития побочных эффектов. Наблюдались случаи развития артериальной гипотензии.

При одновременном применении верапамил ингибирует метаболизм циклоспорина в печени, что приводит к уменьшению его выведения и повышению концентрации в плазме крови. Это сопровождается усилением иммунодепрессивного действия, отмечено уменьшение проявлений нефротоксичности.

При одновременном применении с циметидином усиливаются эффекты верапамила.

При одновременном применении с энфлураном возможно пролонгирование анестезии.

При одновременном применении с этомидатом увеличивается продолжительность анестезии.

VINORELBINE (ВИНОРЕЛБИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противоопухолевое средство из группы цитостатиков, является полусинтетическим производным одного из алкалоидов барвинка розового – винбластина. Подобно винбластину, винорелбин блокирует митоз клеток на стадии метафазы за счет связывания с белком тубулином.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После в/в введения винорелбин широко распределяется в тканях, V_d составляет более 40 л/кг. Связывание с белками плазмы умеренное – 13.5%, с тромбоцитами – высокое – 78%.

Кинетика винорелбина в плазме трехфазная. Средний $T_{1/2}$ активного вещества в конечной фазе составляет 40 ч. Системный клиренс – 1.3 л/ч/кг. Выводится преимущественно с желчью.

ПОКАЗАНИЯ

Рак молочной железы, рак легкого (за исключением мелкоклеточного).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: гранулоцитопения, анемия.

Со стороны периферической нервной системы: возможно снижение (вплоть до полного угасания) остеосухожильных рефлексов; редко – парестезии; при длительном применении – повышенная утомляемость мышц нижних конечностей.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, реже – рвота; вследствие действия препарата на вегетативную иннервацию кишечника – запор; в отдельных случаях – парез кишечника; редко – паралитическая кишечная непроходимость.

Аллергические реакции: затруднение дыхания, бронхоспазм; в единичных случаях – кожные реакции.

Прочие: алопеция, боли в челюсти.

Местные реакции: флебит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени, выраженная гранулоцитопения и тромбоцитопения, беременность, лактация.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности.

При необходимости применения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение винорелбином следует проводить только в специализированном стационаре персоналом, имеющим опыт лечения химиотерапевтическими средствами. Перед началом лечения, а также перед каждым очередным применением винорелбина необходим контроль состава периферической крови. Если число гранулоцитов менее 2000/мкл, очередную инъекцию не производят, откладывая ее до достижения безопасного уровня гранулоцитов.

С осторожностью применяют винорелбин у пациентов с нарушением функции печени, в этом случае дозу снижают.

На фоне применения винорелбина не назначают рентгенотерапию на область печени.

При в/в вливании не допускать экстравазации. Попадание винорелбина в окружающие вену ткани приводит к возникновению болей, воспаления, в тяжелых случаях – некроза.

Следует избегать попадания раствора винорелбина в глаза.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с митомицином С повышается риск угнетения дыхания, бронхоспазма, особенно у предрасположенных пациентов; с цисплатином – повышение частоты развития токсических реакций.

ZALEPLON (ЗАЛЕПЛОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Снотворное средство пиразоло-пиримидинового типа, по химической структуре отличается от бензодиазепинов и других снотворных препаратов. Проявляет высокую селективность и малое сродство к бензодиазепиновым рецепторам 1 типа.

Оказывает также седативное, анксиолитическое, миорелаксирующее, противосудорожное действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбция составляет около 71%. Концентрация в плазме крови прямо пропорциональна дозе. C_{max} в плазме крови достигается через 1 ч. В результате пресистемного метаболизма абсолютная биодоступность составляет около 30%. Связывание с белками плазмы – около 60%. Выделяется с грудным молоком.

Метаболизируется с образованием ряда неактивных метаболитов.

При суточной дозе до 30 мг кумуляции не наблюдается.

$T_{1/2}$ залеплона – около 1 ч.

Выводится в виде метаболитов с мочой -71% и с калом – 17%.

ПОКАЗАНИЯ

Тяжелые нарушения сна с затруднением засыпания.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь непосредственно перед сном, если пациент чувствует, что не может заснуть. Не рекомендуется повторный прием в течение одной ночи.

Разовая доза – 10 мг. *Максимальная доза* – 10 мг/сут.

Ввиду более выраженной чувствительности к снотворным средствам для пациентов пожилого возраста доза составляет 5 мг/сут.

Длительность применения – не более 2 недель.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС: часто – головная боль, слабость, сонливость, головокружение; возможны антероградная амнезия (особенно при приеме в высоких дозах), сопровождающаяся нарушением поведения, симптомы скрытой депрессии, физическая и психическая зависимость, злоупотребление лекарственным средством; преимущественно у пациентов пожилого возраста – парадоксальные реакции (беспокойство, возбужденное состояние, раздражительность, агрессивность, галлюцинации, нарушение восприятия, вспышки гнева, кошмарные сновидения, нарушения поведения).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая печеночная недостаточность, синдром ночного апноэ, тяжелая дыхательная недостаточность, тяжелая миастения, период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к залеплону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Безопасных и строго контролируемых исследований по безопасности залеплона при беременности не проводилось, поэтому применение не рекомендуется.

Женщины детородного возраста, применяющие залеплон, должны сообщить врачу о планируемой или наступившей беременности.

В случае необходимости применения залеплона в III триместре беременности или применения в высоких дозах во время родов следует иметь в виду возможность развития у новорожденного гипотермии, гипотонии, умеренной дыхательной недостаточности.

Залеплон выделяется с грудным молоком, поэтому применение в период лактации противопоказано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применять у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью, при наличии алкогольной и лекарственной зависимости.

Не рекомендуется применять залеплон в качестве первичного лекарственного средства при психозах.

Залеплон не предназначен для лечения депрессии и сопутствующих состояний повышенной тревожности, т.к. способен спровоцировать суицидальные попытки. При необходимости применения у пациентов с депрессией залеплон следует применять в минимальной эффективной дозе во избежание сознательной передозировки.

Если после кратковременного применения залеплона сон не нормализуется или нарушение сна прогрессирует, следует пересмотреть диагноз.

Необходимость применения залеплона более 2 недель определяется индивидуально после клинического обследования пациента.

При почечной недостаточности легкой и умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. Данные по безопасности применения залеплона при почечной недостаточности тяжелой степени отсутствуют.

После нескольких недель лечения возможно развитие привыкания и уменьшение эффективности залеплона.

Возможно развитие физической и психической зависимости, вероятность которой связана с приемом залеплона в высоких дозах, длительным применением и наличием алкогольной и лекарственной зависимости.

При сформировавшейся физической зависимости резкая отмена препарата приводит к развитию симптомов отмены: головная боль, миалгия, резко выраженное состояние тревоги, повышенной напряженности, беспокойство, раздражительность, спутанность сознания. В тяжелых случаях возможны аутоагрессия, деперсонализация, тугоухость, парестезии в конечностях, повышенная реакция на световые, звуковые и физические раздражители, галлюцинации, эпилептические припадки.

После прекращения лечения возможны преходящие проявления бессонницы, но в более выраженной форме. При этом возможно развитие сопутствующих симптомов, таких как нарушение настроения, чувство повышенной тревожности, беспокойство.

Через несколько часов после приема залеплона возможно развитие антероградной амнезии и нарушений психомоторных функций. Во избежание развития данных симптомов залеплон следует принимать лишь в случае, когда у пациента есть возможность беспрерывного сна, по крайней мере, в первые 4 ч после приема залеплона.

Лечение залеплоном следует прекратить в случае появления повышенного чувства беспокойства, возбужденности, раздражительности, агрессивности, нарушений восприятия, приступов злости, кошмарных сновидений, галлюцинаций и особенно нарушений поведения. Пациенты пожилого возраста наиболее склонны к развитию таких симптомов.

Залеплон можно применять у пациентов пожилого возраста, в т.ч. старше 75 лет.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Оказывает отрицательное воздействие на способность к управлению автотранспортом. В период лечения следует соблюдать крайнюю осторожность при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими концентрации внимания и высокой скорости психомоторных реакций.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении антипсихотических, снотворных средств, анксиолитиков, антидепрессантов, противоэпилептических средств, анестетиков, блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов с седативным эффектом, опиоидных анальгетиков, этанола происходит усиление седативного действия залеплона.

При одновременном применении залеплона и опиоидных анальгетиков возможно появление эйфории, что приводит к развитию зависимости.

Циметидин, являющийся неспецифическим ингибитором печеночных ферментов (альдегидоксидазы и CYP3A4), повышает концентрацию залеплона в плазме крови на 85% (комбинацию применять с осторожностью).

Селективные блокаторы CYP3A4 (в т.ч. кетоконазол, эритромицин) повышают концентрацию залеплона в плазме крови, при этом возможно усиление седативного действия залеплона (коррекции дозы не требуется).

Сильные индукторы CYP3A4, такие как рифампицин, карбамазепин, производные фенобарбитала, могут на 25% уменьшить концентрацию залеплона в плазме крови и его эффект.

ZIDOVUDINE (ЗИДОВУДИН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противовирусное средство, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, аналог тимидина. Активен в отношении ВИЧ. После проникновения в клетку зидовудин последовательно метаболизируется до зидовудина трифосфата, который конкурирует с природным субстратом тимидинтрифосфатом за встраивание в цепи вирусной РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратная транскриптаза), подавляя тем самым репликацию и рост вирусной ДНК. Способность зидовудина ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ в 100-300 раз выше, чем способность подавлять ДНК-полимеразу человека.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и почти полностью абсорбируется из ЖКТ. Проникает через ГЭБ, плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы – 30-38%. Метаболизируется в печени. $T_{1/2}$ после приема внутрь и в/в введения – 1 ч. Выводится с мочой: 14-18% – в неизмененном виде, 60-74% – в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

ВИЧ-инфекция (у взрослых и детей старше 3 мес): первичные проявления (стадия 2Б, 2В по классификации В.И. Покровского) при снижении содержания CD4 лимфоцитов ниже 400-500/мкл, стадия инкубации (стадия 1), стадия вторичных заболеваний (3А, 3Б, 3В), стадия острой инфекции (2А), дети без симптомов болезни, имеющие значительное снижение иммунного статуса. Профилактика профессионального заражения лиц, получивших уколы и порезы при работе с загрязненным ВИЧ материалом, и трансплацентарного ВИЧ-инфицирования плода.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Устанавливается индивидуально и зависит от стадии заболевания, степени сохранности резервов костного мозга, массы тела больного, реакции на лечение.

Для приема внутрь взрослым – 500-600 мг/сут, кратность приема – 2-5 раз/сут; детям в возрасте от 3 мес до 12 лет – 360-720 мг/м^2/сут в 4 приема. В/в взрослым – по 1-2 мг/кг каждые 4 ч; детям – по 120 мг/м^2 каждые 6 ч.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: миелосупрессия, анемия, нейтропения, лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, панцитопения с гипоплазией костного мозга, апластическая или гемолитическая анемия.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диспепсия, дисфагия, анорексия, извращение вкуса, боль в животе, диарея, метеоризм, вздутие живота, пигментация или изъязвление слизистой оболочки полости рта, гепатит, гепатомегалия со стеатозом, желтуха, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных ферментов, панкреатит, повышение активности сывороточной амилазы.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, парестезии, бессонница, сонливость, слабость, вялость, снижение умственной работоспособности, тремор, судороги; тревога, депрессия, спутанность сознания, мания.

Со стороны органов чувств: макулярный отек, амблиопия, фотофобия, вертиго, потеря слуха.

Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель, ринит, синусит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия, обморок.

Со стороны мочевыделительной системы: учащенное или затрудненное мочеиспускание, гиперкреатининемия.

Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: лактацидоз, гинекомастия.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, миопатия, спазм мышц, миозит, рабдомиолиз, повышение активности КФК, ЛДГ.

Дерматологические реакции: пигментация ногтей и кожи, повышенное потоотделение, синдром Стивенса-Джонсона, токсических эпидермальный некролиз.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, васкулит, анафилактические реакции.

Прочие: недомогание, боль в спине и груди, лихорадка, гриппоподобный синдром, болевой синдром различной локализации, озноб, развитие вторичной инфекции, перераспределение жировой ткани.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нейтропения (число нейтрофилов менее 750/мкл), уровень гемоглобина ниже 7.5 г/дл, повышенная чувствительность к зидовудину, одновременный прием со ставудином, доксорубицином, другими лекарственными средствами, снижающими противовирусную активность зидовудина.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Установлено, что зидовудин проникает через плацентарный барьер.

Неизвестно, выделяется ли зидовудин с грудным молоком, поэтому при необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С особой осторожностью применяют при почечной и печеночной недостаточности, а также у пациентов пожилого возраста, в этих случаях рекомендуется коррекция режима дозирования в зависимости от динамики концентрации зидовудина в крови.

В период лечения необходимо систематически проводить исследования функции печени и периферической крови (в первые 3 месяца лечения – каждые 2 недели; затем не реже 1 раза в месяц). Лечение следует прекратить, если уровень гемоглобина менее 7.5 г/дл и/или число нейтрофилов менее 750/мкл. После восстановления этих показателей (обычно после 2-недельного перерыва) лечение можно возобновить.

Следует прервать лечение при нарастающей гепатомегалии, быстром увеличении активности печеночных трансаминаз и развитии лактацидоза.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты, метаболизирующиеся в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, кодеин, морфин, оксазепам, лоразепам, циметидин, сульфаниламиды), могут теоретически конкурировать с зидовудином за метаболизм и снижать его клиренс. Поэтому при одновременном применении повышается риск развития токсического действия зидовудина или взаимодействующих с ним препаратов.

При одновременном применении с дапсоном, пентамидином, амфотерицином, флуцитозином, ганцикловиром, интерфероном, винкристином, винбластином, доксорубицином увеличивается риск развития токсического действия

При одновременном применении с рибавирином установлен антагонизм в отношении противовирусного действия.

ZIPRASIDONE (ЗИПРАСИДОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антипсихотическое средство (нейролептик). Обладает высоким сродством к допаминовым D_2-рецепторам и значительно более выраженным сродством к серотониновым 5-HT_{2A}-рецепторам. Взаимодействует также с серотониновыми 5-HT_{2C}-, 5-HT_{1D}-, 5-HT_{1A}-рецепторами; сродство препарата к этим рецепторам сопоставимо со сродством к D_2-рецепторам или превышает его. Обладает умеренно выраженным сродством к нейрональным переносчикам серотонина и норадреналина, а также к гистаминовым H_1-рецепторам и α_1-адренорецепторам. Антагонизм к этим рецепторам связывают соответственно с сонливостью и ортостатической гипотензией.

Зипрасидон практически не взаимодействует с м_1-холинорецепторами, проявление антагонизма к которым связывают с ухудшением памяти.

Зипрасидон является антагонистом как серотониновых 5-HT_{2A}-рецепторов, так и допаминовых D_2-рецепторов. Антипсихотическая активность, по-видимому, частично обусловлена блокадой обоих типов рецепторов.

Зипрасидон является мощным антагонистом 5-HT_{2C}-, 5-HT_{1D}-, 5-HT_{1A}-рецепторов и ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина в нейронах. Серотонинергическая активность зипрасидона и его влияние на обратный захват нейротрансмиттеров в нейронах связывают с антидепрессивной активностью. Блокада 5-HT_{1A}-рецепторов обусловливает анксиолитический эффект зипрасидона. Выраженный антагонизм к 5-HT_{2C}-рецепторам определяет антипсихотическую активность.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика зипрасидона линейная при приеме в дозах от 40 до 80 мг 2 раза/сут после еды. При приеме зипрасидона внутрь во время еды C_{max} достигается в течение 6-8 ч. Абсолютная биодоступность дозы 20 мг при приеме после еды составляет 60%, при приеме натощак всасывание зипрасидона снижается на 50%.

При приеме 2 раза/сут равновесное состояние достигается в течение 3 дней. Продолжительность удерживания равновесного состояния зависит от дозы. V_d в равновесном состоянии – 1.5 л/кг. Связывание с белками плазмы составляет 99% и не зависит от концентрации.

При приеме внутрь зипрасидон в значительной степени метаболизируется, в неизмененном виде с мочой и калом выводится небольшая часть дозы (<1% и <4% соответственно). В равновесном состоянии $T_{1/2}$ составляет 6.6 ч, клиренс зипрасидона при в/в введении – 7.5 мл/мин/кг. Полагают, что существует 3 пути биотрансформации зипрасидона, которые приводят к образованию четырех основных метаболитов – бензизотиазолпиперазин (БИТП) сульфоксида, БИТП сульфона, зипрасидона сульфоксида и S-метилдигидрозипрасидона. Примерно 20% выводится с мочой и примерно 66% – с калом. Доля неизмененного зипрасидона от общего содержания препарата и его метаболитов в сыворотке составляет около 44%. CYP3A4 катализирует окислительное превращение зипрасидона. S-метилгидрозипрасидон образуется в результате 2 реакций, которые катализируют альдегидоксидазой и тиометилтрансферазой.

Зипрасидон, S-метилдигидрозипрасидон и зипрасидон сульфоксид обладают сходными свойствами, которые могут обусловить удлинение интервала QT. S-метилдигидрозипрасидон выводится главным образом с калом, а также подвергается дальнейшему метаболизму с участием CYP3A4, зипрасидон сульфоксид выводится почками и также метаболизируется с участием CYP3A4.

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) на фоне цирроза концентрации зипрасидона в сыворотке крови были на 30% выше, чем у здоровых пациентов, а $T_{1/2}$ в конечной фазе примерно на 2 ч больше.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение шизофрении и других психических расстройств.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Принимают внутрь. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 40 мг 2 раза/сут. При необходимости суточная доза может быть повышена до максимальной в течение 3 дней. *Максимальная суточная доза* составляет 160 мг (по 80 мг 2 раза/сут).

У пациентов с легкими или умеренно выраженными нарушениями функции печени дозу рекомендуется уменьшить.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: астения, головная боль, экстрапирамидный синдром, бессонница или сонливость, тремор, нечеткость зрения, психомоторное возбуждение, акатизия, головокружение, дистонические реакции; редко – судороги.

При длительном применении зипрасидона, как и других антипсихотических средств, существует риск развития дискинезий и других отдаленных экстрапирамидных синдромов. При появлении признаков дискинезии целесообразно снизить дозу зипрасидона или отменить его.

Со стороны пищеварительной системы: запоры, сухость во рту, диспепсия, повышенное слюноотделение, тошнота, рвота.

Прочие: возможны повышение уровня пролактина, артериальная гипертензия, небольшое повышение массы тела, постуральная гипотензия, тахикардия, кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Увеличение интервала QT (в т.ч. врожденный синдром удлиненного интервала QT), недавно перенесенный острый инфаркт миокарда, декомпенсированная сердечная недостаточность, аритмии, требующие приема антиаритмических средств IA и III класса, беременность, лактация (грудное вскармливание), повышенная чувствительность к зипрасидону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применение при беременности противопоказано, за исключением тех случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться адекватными методами контрацепции в период лечения в связи с отсутствием клинических данных о безопасности применения зипрасидона при беременности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При появлении симптомов, которые можно отнести к признакам ЗНС или неожиданно высокой температуры тела, не сопровождающейся другими симптомами ЗНС, следует немедленно отменить антипсихотические средства, включая зипрасидон.

С осторожностью применять у пациентов с брадикардией, электролитными нарушениями, т.к. это может привести к удлинению интервала QT или развитию пароксизмальной желудочковой тахикардии. Если интервал QT превышает 500 мсек, рекомендуется отменить зипрасидон.

С осторожностью применять у пациентов с указаниями в анамнезе на судорожные состояния.

Опыт применения зипрасидона у больных с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует.

Эффективность и безопасность применения зипрасидона у пациентов в возрасте до 18 лет не изучены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять у пациентов, занимающихся потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций. Пациенты должны быть предупреждены о возможном возникновении сонливости на фоне приема зипрасидона.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При совместном применении зипрасидона и лекарственных средств, вызывающих удлинение интервала QT (включая антиаритмические препараты I А и III класса), повышается риск развития удлинения интервала QT и пароксизмальной желудочковой тахикардии (комбинация противопоказана).

При совместном применении зипрасидона с лекарственными средствами, оказывающими угнетающее действие на ЦНС, возможно взаимное усиление этого действия (комбинация требует осторожности).

Применение кетоконазола в дозе 400 мг/сут (ингибитора CYP3A4) приводит к увеличению концентрации зипрасидона в сыворотке крови приблизительно на 40%. Концентрация S-метилдигидрозипрасидона в сыворотке увеличивается на 55% во время приема кетоконазола.

ZOLEDRONIC ACID (ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Ингибитор резорбции костной ткани, бисфосфонат. Обладает избирательным действием на кость. Оказывает ингибирующее действие на резорбцию костной ткани, опосредуемую остеокластами.

Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань основано на высоком сродстве к минерализованной костной ткани, но точный молекулярный механизм, обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным.

Помимо ингибирующего действия на резорбцию костной ткани, золендроновая кислота обладает другими противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими терапевтическую эффективность при костных метастазах.

In vivo: ингибирование остеокластической резорбции костной ткани, изменяющее микросреду костного мозга, приводящее к снижению роста опухолевых клеток; антиангиогенная активность. Подавление костной резорбции клинически сопровождается также выраженным снижением болевых ощущений.

In vitro: ингибирование пролиферации остеобластов, прямая цитотоксическая и проапоптическая активность, синергический цитостатический эффект с противоопухолевыми препаратами; антиадгезивная/инвазивная активность.

Золедроновая кислота, подавляя пролиферацию и индуцируя апоптоз, оказывает непосредственное противоопухолевое действие в отношении клеток миеломы человека и раковой опухоли молочной железы, а также уменьшает проникновение клеток раковой опухоли молочной железы через экстрацеллюлярный матрикс, что свидетельствует о наличии у нее антиметастатических свойств. Кроме того, золедроновая кислота ингибирует пролиферацию клеток эндотелия человека и у животных вызывает антиангиогенное действие.

У пациентов с гиперкальциемией, вызванной опухолью, было показано, что действие золедроновой кислоты характеризуется снижением концентрации кальция в сыворотке и уменьшением его выведения с мочой.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После начала инфузии концентрация золедроновой кислоты в плазме быстро увеличивается, достигая C_{max} в конце инфузии, далее следует быстрое уменьшение концентрации на 10% после 4 ч и на менее чем 1% – после 24 ч с последовательно пролонгированным периодом низких концентраций, не превышающих 0.1% от C_{max} до повторной инфузии на 28-й день.

Золедроновая кислота, введенная в/в, выводится почками в 3 этапа: быстрое двухфазное выведение из системной циркуляции с $T_{1/2}$ 0.24 ч и 1.87 ч и длительная фаза с конечным $T_{1/2}$, составляющим 146 ч. Не отмечено кумуляции при повторных введениях каждые 28 дней.

Золедроновая кислота не подвергается системному метаболизму и выводится почками в неизмененном виде. В течение первых 24 ч в моче обнаруживается 39±16% введенной дозы. Остальное количество в основном связывается с костной тканью. Затем медленно происходит обратное высвобождение золедроновой кислоты из костной ткани в системный кровоток и ее выведение почками. Общий плазменный клиренс составляет 5.04±2.5 л/ч. Увеличение времени инфузии с 5 до 15 мин приводит к уменьшению концентрации золедроновой кислоты на 30% в конце инфузии, но не влияет на AUC. С калом выводится менее 3%.

Почечный клиренс золедроновой кислоты положительно коррелирует с КК.

Показано низкое сродство золедроновой кислоты к компонентам крови. Связывание с белками плазмы низкое (около 50%) и не зависит от концентрации золедроновой кислоты.

ПОКАЗАНИЯ

Остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы солидных опухолей и остеолитические очаги при множественной миеломе, в составе комбинированной терапии; гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Вводят в/в капельно в течение 15 мин. Рекомендуемая доза составляет 4-8 мг. Частота введения зависит от показаний, применяемой схемы лечения, терапевтической эффективности.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны системы кроветворения: нечасто – тромбоцитопения, анемия, лейкопения; редко – панцитопения.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – слабость, парестезии, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия, гиперестезия, тремор, тревога, расстройства сна; редко – спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит; нечасто – затуманивание зрения.

Со стороны пищеварительной системы: часто – тошнота, рвота, анорексия; нечасто – диарея, запор, абдоминальные боли, диспепсия, стоматит, сухость во рту.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – диспноэ, кашель.

Дерматологические реакции: нечасто – зуд, сыпь (включая эритематозную и макулярную), повышенная потливость.

Со стороны костно-мышечной системы: часто – боли в костях, миалгия, артралгия; нечасто – судороги мышц.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – брадикардия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – нарушение функции почек; нечасто – острая почечная недостаточность, гематурия, протеинурия.

Аллергические реакции: нечасто – реакции повышенной чувствительности; редко – ангионевротический отек.

Со стороны обмена веществ: очень часто – гипофосфатемия; часто – повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, гипокальциемия; нечасто – гипомагниемия, увеличение массы тела; редко – гиперкалиемия, гипокалиемия, гипернатриемия.

Со стороны организма в целом: часто – жар, гриппоподобный синдром, проявляющийся лихорадкой, ознобом, болями в костях и/или мышцах; нечасто – астения, периферические отеки, боль в грудной клетке.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность; лактация (грудное вскармливание); повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и лактации.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При повторном применении перед каждым введением следует определять концентрацию креатинина в сыворотке крови. Если полученные данные свидетельствуют об ухудшении функции почек, необходимо оценить риск и пользу проводимой терапии.

Не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (концентрация сывороточного креатинина ≥400 мкмоль/л или ≥4.5 мг/дл) за исключением случаев, когда ожидаемая польза терапии преобладает над потенциальным риском.

Перед инфузией следует исключить наличие дегидратации у пациента. Для обеспечения адекватной гидратации рекомендуется введение физиологического раствора до, во время или после инфузии золедроновой кислоты. Следует избегать гипергидратации пациента из-за риска возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

После введения золедроновой необходим постоянный контроль за концентрацией кальция, фосфора, магния и креатинина в сыворотке крови.

Если развивается гипокальциемия, гипофосфатемия или гипомагниемия, необходима краткосрочная поддерживающая терапия.

Имеются отдельные сообщения о нарушении функции почек на фоне применения бисфосфонатов. К факторам риска развития таких осложнений относятся предшествующая почечная недостаточность и длительное применение золедроновой кислоты в высоких дозах (8 мг), сокращение времени инфузии.

Эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты в педиатрической практике не установлены.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении бисфосфонатов и аминогликозидов уровень кальция в сыворотке может оставаться сниженным более длительно, чем это требуется, поскольку возможно аддитивное влияние на концентрацию кальция в сыворотке крови.

При одновременном применении с препаратами, потенциально обладающими нефротоксическим действием повышается риск ухудшения функции почек.

ZOLMITRIPTAN (ЗОЛМИТРИПТАН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Селективный агонист серотониновых 5-HT_{1D}- и 5-HT_{1B}-рецепторов. Оказывает анальгезирующее и вазоконстрикторное действие. Не обладает существенной фармакологической активностью в отношении серотониновых 5-HT_2-, 5-HT_3-, 5-HT_4-рецепторов, α_1-, α_2-, β_1-адренорецепторов, гистаминовых H_1-, H_2-рецепторов, м-холинорецепторов, допаминовых D_1-, D_2-рецепторов.

Блокирует рефлекторное возбуждение, поддерживаемое ортодромическими волокнами тройничного нерва и парасимпатической иннервацией церебральной циркуляции через высвобождение вазоактивного интестинального пептида как основного медиатора. В экспериментальных исследованиях золмитриптан вызывал вазоконстрикцию, ассоциированную с подавлением высвобождения пептида, связанного с геном кальцитонина, вазоактивного интестинального пептида и субстанции Р. Вазоконстрикция и подавление высвобождения нейропептидов, как предполагается, являются причиной улучшения состояния при приступе мигрени, в частности снижения интенсивности боли не позднее 1 ч после приема и уменьшения тошноты, рвоты, фотофобии и фонофобии, связанных с мигренью.

Золмитриптан оказывает также действие на центры ствола головного мозга, связанные с мигренью, что объясняет устойчивый повторный эффект при лечении серии из нескольких приступов мигрени у одного пациента.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь абсорбция составляет 64% и не зависит от приема пищи. В диапазоне доз от 2.5 мг до 50 мг фармакокинетика характеризуется линейной зависимостью. Метаболизируется с образованием активного N-дезметил метаболита, обладающего активностью агониста 5-HT_{1D}/5-HT_{1B}-рецепторов, но в 2-6 раз выше, чем золмитриптан, и неактивных метаболитов (индолуксусной кислоты и N-оксид метаболита). Время достижения C_{max} в плазме крови составляет 1 ч и поддерживается в течение последующих 4-6 ч. Выводится преимущественно путем печеночного метаболизма с последующим выведением почками – 65% и с калом – 30%. Почечный клиренс выше, чем клубочковая фильтрация, что предполагает наличие канальцевой секреции.

V_d составляет 7 л/кг. Связывание с белками плазмы – 25%.

У пациентов с умеренно выраженной и тяжелой почечной недостаточностью почечный клиренс золмитриптана и его метаболитов в 7-8 раз меньше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

ПОКАЗАНИЯ

Мигрень (купирование приступов).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Рекомендуемая доза составляет 2.5 мг. Прием следует начинать как можно раньше после начала головной боли.

Если симптомы упорно продолжаются или вновь возникают в течение 24 ч, то повторную дозу следует принимать не ранее чем через 2 ч после первой дозы. Если доза 2.5 мг недостаточно эффективна, при последующих приступах мигрени можно применять дозу 5 мг. *Максимальная разовая доза* – 5 мг.

Терапевтический эффект проявляется в течение 1 ч после приема.

В случае возникновения повторных приступов рекомендуется, чтобы общая доза, принятая в течение 24 ч, не превышала 15 мг.

Максимальная суточная доза золмитриптана для пациентов, принимающих ингибиторы МАО типа А, не должна превышать 7.5 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, сухость во рту, гастроэнтерит, диспепсия, дисфагия.

Со стороны нервной системы: головокружение, сонливость, нарушения чувствительности (возможны ощущения тяжести и сдавленности в горле, шее, конечностях и груди, при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ), парестезия, дизестезия, астения, тревожность, возбуждение, депрессия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, транзиторное повышение АД, сердцебиение.

Со стороны костно-мышечной системы: миалгия, мышечная слабость.

Прочие: ощущение тепла, лейкопения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Неконтролируемая артериальная гипертензия, стенокардия (в т.ч. Принцметала), инфаркт миокарда в анамнезе, безболевая ишемия (документально подтвержденная), риск развития спазма коронарных артерий, синдром WPW, аритмии, ассоциированные с дополнительными путями проведения, детский возраст, пожилой возраст (старше 65 лет), гемиплегическая и базилярная мигрень, сопутствующий прием ингибиторов МАО и в течение 14 дней после их отмены, повышенная чувствительность к золмитриптану.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

При беременности и в период лактации применение золмитриптана возможно только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка.

Безопасность применения золмитриптана при беременности у человека не изучена. Неизвестно, выделяется ли золмитриптан с грудным молоком.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не применяют для профилактики приступов мигрени.

С осторожностью применять при ИБС, контролируемой артериальной гипертензии, инсульте в анамнезе, тяжелой почечной/печеночной недостаточности, заболеваниях печени.

При подозрении на наличие нераспознанного заболевания коронарных артерий перед началом терапии золмитриптаном следует провести обследование сердечно-сосудистой системы.

Золмитриптан следует применять только в случаях, когда диагноз мигрени точно установлен. Перед началом лечения необходимо исключить другие возможные серьезные неврологические состояния.

Золмитриптан может вызывать незначительное транзиторное повышение АД (чаще у пациентов пожилого возраста).

Следует исключить применение дигидроэрготамина, эрготамина и других агонистов 5-HT_{1D}-рецепторов в течение 24 ч после приема золмитриптана.

Безопасность и эффективность золмитриптана у детей, а также у пациентов старше 65 лет не изучены.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и при других потенциально опасных видах деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Полагают, что золмитриптан не вызывает ухудшения способности пациента к вождению автотранспорта и работе с механизмами. При этом необходимо иметь в виду возможность развития сонливости.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении моклобемида отмечено увеличение C_{max} в плазме крови и AUC золмитриптана и его активного метаболита.

При одновременном применении с ризатриптаном возникает риск аддитивной гиперстимуляции серотониновых 5-HT_1-рецепторов.

При одновременном применении с препаратами травы зверобоя предполагается возможность усиления серотонинергических эффектов и развития побочных эффектов.

При одновременном применении с ингибиторами обратного захвата серотонина (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин) возможно развитие слабости, гиперрефлексия, нарушение координации движений.

Ингибиторы МАО типа А увеличивают AUC золмитриптана и активного метаболита.

Циметидин увеличивает $T_{1/2}$ и AUC золмитриптана и его активного метаболита.

ZOPICLONE (ЗОПИКЛОН)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Снотворное средство из группы производных циклопирролона. "Небензодиазепиновый" агонист бензодиазепиновых рецепторов. Обладает также седативным, анксиолитическим, центральным мышечно-расслабляющим, противосудорожным и амнестическим свойствами. Подобно производным бензодиазепина зопиклон усиливает GABA-ергические процессы в мозге, взаимодействуя с бензодиазепиновыми рецепторами, в результате этого повышается чувствительность GABA-рецепторов к медиатору. Однако зопиклон, по-видимому, взаимодействует с иными участками бензодиазепинового рецептора, нежели бензодиазепины.

Зопиклон сокращает время засыпания, уменьшает количество ночных пробуждений, увеличивает общую продолжительность сна. Практически не влияет на структуру сна, не уменьшает существенно количество быстрого сна. Явления последствия при пробуждении отсутствуют или выражены мало. Повторные приемы зопиклона не сопровождаются кумуляцией.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро и полно абсорбируется из ЖКТ. C_{max} достигается через 1-3 ч. Легко проходит через гистогематические барьеры, включая ГЭБ, и распространяется по органам и тканям, в т.ч. головного мозга. $T_{1/2}$ – 5.5-6 ч; не кумулирует.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения сна (затруднение засыпания, частые ночные пробуждения, раннее пробуждение), преходящая, ситуационная и хроническая бессонница; нарушения сна при психических расстройствах, бронхиальная астма с ночными приступами (в сочетании с разовым приемом суточной дозы теофиллина).

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Средняя терапевтическая доза составляет 7.5 мг внутрь на ночь, в случаях тяжелой бессонницы дозу можно увеличивать до 15 мг. У пожилых пациентов, а также при нарушении функции печени применяют 3.75 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Со стороны пищеварительной системы: ощущение горького или металлического вкуса во рту, сухость во рту, тошнота, рвота.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль, сонливость, спутанность сознания, антероградная амнезия, галлюцинации, кошмарные сновидения.

Дерматологические реакции: кожная сыпь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Тяжелая дыхательная недостаточность, беременность, лактация (грудное вскармливание), детский и подростковый возраст до 15 лет, повышенная чувствительность к зопиклону.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Зопиклон противопоказан к применению при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью назначают при тяжелой печеночной недостаточности.

Риск возникновения лекарственной зависимости минимальный, если продолжительность применения зопиклона не превышает 4 недель. Однако потенциальная опасность развития зависимости к зопиклону существует.

В период лечения следует исключить употребление алкоголя.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

На следующий день после приема препарата следует с осторожностью водить автомобиль и работать с механизмами.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении снижает концентрацию тримипрамина в плазме и его эффект.

Зопиклон усиливает влияние препаратов, угнетающих ЦНС (в т.ч. этанола).

РАЗДЕЛ И

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(представленных в разделе Б)

ПО ТОРГОВЫМ НАЗВАНИЯМ

(РУССКИЙ и АНГЛИЙСКИЙ)

А

АВАСТИН® 105
АВЕЛОКС® 108
АДАЛАТ® 112
АДАПТОЛ 112
АДВАНТАН 112
АДГЕЛОН® 112
АДГЕЛОН® капли 113
АЗАРАН 113
АЗАФЕН® 113
АЗАФЕН® МВ 113
АЗЕЛИК® 114
АЗИТРОМИЦИН 114
АЗИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА 114
АКВА МАРИС назальный 116
АКВА МАРИС 116
АКВА МАРИС ПЛЮС 116
АКВА МАРИС Стронг 117
АКВАДЕТРИМ® 117
АКИНЕТОН® 118
АКИНЕТОН® таблетки 118
АККУЗИД® 119
АККУПРО® 123
АКНЕКУТАН 125
АКНОМИД Д® 127
АКОРТА 129
АКРИДЕРМ® 129
АКРИДЕРМ® ГЕНТА 129
АКРИДЕРМ® ГК 129
АКРИДЕРМ® СК 130
АКСАМОН® 130
АКТЕМРА® 131
АКТИФЕРРИН 136
АКТИФЕРРИН КОМПОЗИТУМ 136
АКТОВЕГИН® 136
АКТОВЕГИН® 137
АКТОВЕГИН® р-р д/инъекций 137
Актрапид® НМ Пенфилл® 137
АЛЗЕПИЛ® 137
АЛИМТА® 138
АЛИМТА® 140
АЛЛЕГРА® 140
АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС 141
АЛМАГЕЛЬ® 141
АЛМАГЕЛЬ® А 141
АЛМАГЕЛЬ® НЕО 141
АЛПРОСТАН® ЗЕНТИВА 141
АЛФЛУТОП 141
АЛЬБАРЕЛ® 142
АЛЬВЕСКО® 142
АЛЬГЕРИКА 144
АЛЬКА-ПРИМ® 146
АЛЬФА Д3-ТЕВА® 147
АЛЬФА НОРМИКС® 148
АМАРИЛ® 150
АМАРИЛ® М 153
АМБРОГЕКСАЛ® 157
АМБРОГЕКСАЛ® 158
АМДОАЛ® 158
АМЕЛОТЕКС® 161
АМЕЛОТЕКС® р-р для в/м введения 161
АМЕЛОТЕКС® таблетки 162
АМИНОСОЛ-НЕО 164
АМЛОДИПИН ЗЕНТИВА 164
АМЛОТОП 164
АМПРИЛАН® 164
АМПРИЛАН® НД 164
АМПРИЛАН® НЛ 164
АНВИМАКС® 164
АНВИМАКС® капсулы 166
АНВИФЕН® 168
АНГИН-ХЕЛЬ СД 169
АНДАНТЕ® 169
АНДРОКУР® 169
АНДРОКУР® таблетки 100 мг 169
АНДРОКУР® ДЕПО 169
АНЖЕЛИК® 169
АНТИГРИППИН-АНВИ® 172
АНТИСТАКС® 173
АНТИФЛУ 173
АНТИФЛУ® КИДС 174
АПИДРА® СолоСтар® 174
АПРОВЕЛЬ® 177
АРБИДОЛ® 179
АРДУАН 180
АРИФОН® РЕТАРД 180
АРКЕТАЛ РОМФАРМ 182
АРЛЕТ® 182
АРТРА® 184
АРТРОЗАН® 185
АРТРОЗАН® таблетки 185
АСМАНЕКС® ТВИСТХЕЙЛЕР® 185
АСПИРИН® КАРДИО 186
АСПИРИН® КОМПЛЕКС 188
АСПИРИН®-С 188
АТОМАКС® 188
АТОРИС® 189
АТРОВЕНТ® 191
АТРОВЕНТ® Н 192
АУРОБИН® 193
АФРИН® 193
АФРИН® УВЛАЖНЯЮЩИЙ 193
АФРИН® ЭКСТРО 193
АЦИКЛОВИР САНДОЗ® 193
АЦИКЛОВИР-АКРИ® 193
АЦИПОЛ® 193
АЦЦ® таблетки шипучие 194
АЦЦ® 195
АЦЦ® ЛОНГ 196
АЭРТАЛ® крем 196
АЭРТАЛ® 197
АЭРТАЛ® 198

Б

БАКЛОСАН® 198
БАКТИСУБТИЛ® 199
БАНЕОЦИН® 199
БАНЕОЦИН® мазь 200
БАТРАФЕН® 200
БАТРАФЕН® 200
БЕКЛОСПИР® 200
БЕЛАРА® 202
БЕНАТЕКС® 205
БЕНФОГАММА® 150 205
БЕПАНТЕН® 205
БЕПАНТЕН® мазь 206
БЕПАНТЕН® ПЛЮС 206
БЕРБЕРИС-ГОМАККОРД 207
БЕРОДУАЛ® 207
БЕРОДУАЛ® Н 208

БЕРОККА® ПЛЮС таблетки шипучие.....210

БЕРОККА® ПЛЮС.....210

БЕРОТЕК®.....210

БЕРОТЕК® Н.....212

БЕТАДИН® мазь.....213

БЕТАДИН® раствор.....214

БЕТАДИН® суппозитории.....214

БЕТАСЕРК®.....215

БЕТАФЕРОН.....216

БЕТЛИБЕН.....216

БЕТОФТАН.....216

БИВАЛОС®.....216

БИДОП®.....219

БИЛОБИЛ® ИНТЕНС 120.....219

БИЛОБИЛ® ФОРТЕ.....220

БИЛЬТРИЦИД®.....220

БИОПАРОКС®.....221

БИПРОЛ.....221

БИСЕПТОЛ.....222

БИСОГАММА®.....222

БЛАЗТЕРА®.....222

БЛОКТРАН®.....222

БЛОКТРАН® ГТ.....222

БОБОТИК®.....222

БОНАДЭ®.....223

БОНЕФОС®.....226

БРИТОМАР.....228

БРОМОКРИПТИН-РИХТЕР.....229

БРОНХАЛИС-ХЕЛЬ.....229

БРОНХИКУМ® ТП.....229

БРОНХО-ВАКСОМ® ВЗРОСЛЫЙ.....230

БРОНХО-ВАКСОМ® ДЕТСКИЙ.....231

БУДЕНИТ СТЕРИ-НЕБ.....231

БУСКОПАН®.....233

БУСКОПАН®.....233

БЫСТРУМГЕЛЬ®.....234

В

ВАГИНОРМ-С®.....234

ВАЗИЛИП®.....234

ВАЗОТЕНЗ.....235

ВАЗОТЕНЗ Н.....235

ВАЛВИР.....235

ВАЛЕМИДИН®.....237

ВАЛЕОКОР-Q10®.....237

ВАЛЕРИАНАХЕЛЬ®.....238

ВАЛЗ.....238

ВАЛЗ Н.....239

ВАЛСАРТАН ЗЕНТИВА.....241

ВАЛЦИКОН®.....241

ВАЛЬДОКСАН®.....243

ВАЛЬСАКОР®.....245

ВАЛЬСАКОР® Н80.....247

ВАЛЬСАКОР® Н160.....247

ВАЛЬСАКОР® НД160.....247

ВАЛЬЦИТ®.....247

ВАМЛОСЕТ.....251

ВАРФАРИН НИКОМЕД.....254

ВЕЛАКСИН®.....256

ВЕЛАКСИН®.....258

ВЕЛБИН.....258

ВЕНИТАН®.....258

ВЕНИТАН® Н.....258

ВЕНИТАН® ФОРТЕ.....258

ВЕНЛАКСОР®.....259

ВЕНОЛАЙФ®.....259

ВЕНОПЛАНТ.....259

ВЕНТАВИС.....259

ВЕРМОКС.....261

ВЕРОШПИРОН.....261

ВЕРСАТИС.....263

ВЕРТИГОХЕЛЬ® капли
для приема внутрь гомеопатические.....263

ВЕРТИГОХЕЛЬ® таблетки
для рассасывания гомеопатические.....263

ВЕССЕЛ ДУЭ Ф.....263

ВЕСТИБО.....264

ВИАГРА®.....265

ВИБУРКОЛ®.....267

ВИЗАННА.....267

ВИЗАРСИН®.....269

ВИЗИН® АЛЕРДЖИ.....272

ВИЗИН® КЛАССИЧЕСКИЙ.....272

ВИЗИН® КЛАССИЧЕСКИЙ.....272

ВИЗОПТИК.....272

Виктоза®.....272

ВИНПОЦЕТИН-АКРИ®.....276

ВИТАПРОСТ®.....276

ВИТАПРОСТ® ПЛЮС.....276

ВИТАПРОСТ® ФОРТЕ.....276

ВИТРУМ®.....277

ВИТРУМ® БЬЮТИ.....277

ВИТРУМ® БЬЮТИ ЛЮКС.....278

ВИТРУМ® БЬЮТИ ЭЛИТ.....279

ВИТРУМ® ВИЖН ФОРТЕ.....279

ВИТРУМ® КИДС.....280

ВИТРУМ® ЛИФТ-СКИН Q10.....280

ВИТРУМ® ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ.....281

ВИТРУМ® ЦЕНТУРИ.....282

ВИТРУМ® ЮНИОР.....282

ВОЛЬТАРЕН® суппозитории.....283

ВОЛЬТАРЕН® таблетки.....283

ВОЛЬТАРЕН®.....283

ВОЛЬТАРЕН® раствор для в/м введения.....283

Г

ГАБАГАММА®.....283

ГАДОВИСТ®.....285

ГАЛАЗОЛИН®.....285

ГАЛВУС.....286

ГАЛВУС МЕТ.....288

ГАЛИДОР®.....292

ГАЛИУМ-ХЕЛЬ.....293

ГАЛОПЕРИДОЛ.....293

ГАЛОПЕРИДОЛ ДЕКАНОАТ.....293

ГАНАТОН.....293

ГАРДАСИЛ®.....294

ГАСТРИКУМЕЛЬ.....294

ГЕКСИКОН®.....294

ГЕКСОРАЛ® аэрозоль
для местного применения.....294

ГЕКСОРАЛ®.....295

ГЕКСОРАЛ® ТАБС.....296

ГЕКСОРАЛ® ТАБС КЛАССИК.....297

ГЕМЗАР®.....297

ГЕМЦИТАБИН-АКТАВИС.....297

ГЕПАР КОМПОЗИТУМ®.....297

ГЕПАРОИД ЗЕНТИВА.....297

ГЕПАСОЛ-НЕО.....298

ГЕПАТРОМБИН.....298

ГЕПАТРОМБИН Г.....298

ГЕПТРАЛ® 298
ГЕПТРАЛ® таблетки 299
ГЕРБИОН® СИРОП ПЕРВОЦВЕТА 301
ГЕРБИОН® СИРОП ПОДОРОЖНИКА 301
ГЕРЦЕПТИН® 150 мг 302
ГЕРЦЕПТИН® 440 мг 306
ГЕССЕДИЛ 310
ГЕСТАРЕЛЛА® 310
ГИЛЕНИА® 312
ГИНЕКОХЕЛЬ® 312
ГИНЕПРИСТОН® 313
ГИНЕСТРИЛ® 313
ГИНКГО БИЛОБА 313
ГИНОФОРТ® 313
ГИОТРИФ® 313
ГИРЕЛЬ 315
ГИСТАН-Н 316
ГИСТАФЕН® 316
ГЛАУПРОСТ 316
ГЛИДИАБ® 317
ГЛИДИАБ® МВ 317
ГЛИМЕКОМБ® 317
ГЛУТОКСИМ® 317
ГлюкаГен® 1 мг ГипоКит 319
ГЛЮКОБАЙ® 319
ГЛЮКОВАНС® 320
ГЛЮКОФАЖ® 322
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 500 мг 323
ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ 750 мг 325
ГЛЮРЕНОРМ® 327
ГОРДОКС® 328
ГОРМЕЛЬ СН 328
ГРАНДАКСИН® 328
ГРИППЕКС® 329
ГРИППОЛ® ПЛЮС 330
ГРОПРИНОСИН 331
ГУДЛАК 332
ГУТТАЛАКС® 332
ГУТТАЛАКС® таблетки 333

Д

Д-ПАНТЕНОЛ 333
ДАКСАС 333
ДАЛАЦИН® 335
ДАЛАЦИН® гель для наружного применения 336
ДАЛАЦИН® крем вагинальный 337
ДАЛЬНЕВА® 337
ДАПСОН-ФАТОЛ 341
ДЕВИРС® 341
ДЕЗАЛ 342
ДЕЗАЛ таблетки 343
ДЕЗЛОРАТАДИН 343
ДЕКАРИС 343
ДЕКСАТОБРОПТ 344
ДЕПАКИН® 344
ДЕПАКИН® ХРОНО 347
ДЕПАКИН® ХРОНОСФЕРА™ 350
ДЕПАНТОЛ® 354
ДЕПАНТОЛ® крем 354
ДЕПРИМ® 355
ДЕПРИМ® ФОРТЕ 355
ДЕТРАЛЕКС® 355
ДЖАКАВИ 355
ДЖЕС® 356
ДЖЕС® ПЛЮС 359
ДИАБЕТОН® МВ 363
ДИАГЛИНИД® 365
ДИАГЛИТАЗОН® 365
ДИАКАРБ® 366
ДИАМЕРИД® 367
ДИАНЕ-35® 367
ДИАФЛЕКС РОМФАРМ 367
ДИКЛОВИТ® 368
ДИКЛОВИТ® гель 368
ДИКЛОФЕНАК-АКРИ® 368
ДИЛАПРЕЛ® 368
ДИМЕКСИД 371
ДИМИА® 371
ДИНАМИКО 375
ДИНОЛАК® 376
ДИПИРИДАМОЛ 377
ДИПРОСАЛИК® 377
ДИПРОСАЛИК® ЛОСЬОН 378
ДИРОТОН® 378
ДИСКУС КОМПОЗИТУМ 380
ДИУВЕР 380
ДИФЛЮКАН® 382
ДИЦЕТЕЛ® 386
ДОКСАЗОЗИН ЗЕНТИВА 386
ДОКСИ-ХЕМ® 388
ДОКТОР МОМ® 388
ДОКТОР МОМ® КОЛД РАБ 389
ДОКТОР МОМ® РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПАСТИЛКИ ОТ КАШЛЯ 389
ДОНОРМИЛ® 389
ДОПЕГИТ® 390
ДОРЗОПТ 390
ДОРЗОПТ ПЛЮС 391
ДОРМИПЛАНТ 392
ДОРМИПЛАНТ-ВАЛЕРИАНА 392
ДОСТИНЕКС® 392
ДРАМИНА 392
ДУЛЬКОЛАКС® 392
ДУЛЬКОЛАКС® 393
ДУОВИТ® 393
ДУОДЕНОХЕЛЬ® 393
ДУОПРОСТ 394
ДУПЛЕКОР® 395
ДЮСПАТАЛИН® 398
ДЮФАЛАК® 399
ДЮФАСТОН® 400

Е

ЕМБ-ФАТОЛ 400 401

Ж

ЖАНИН® 401

З

ЗАВЕСКА® 401
ЗАЛАИН® 403
ЗАЛАИН® крем 403
ЗАЛАСТА® 403
ЗАЛДИАР® 404
ЗЕЛБОРАФ® 404
ЗЕЛДОКС® 406
ЗЕНХЕЙЛ® 407
ЗЕРКАЛИН 409
ЗИЛАКСЕРА® 409
ЗИЛТ® 410
ЗИНФОРО® 412
ЗИРГАН® 414
ЗОДАК® 414

ЗОДАК® ЭКСПРЕСС 414
ЗОЛИНЗА® 414
ЗОЛОФТ® 416
ЗОЭЛИ® 418
ЗУЛЬБЕКС® 422

И

ИБУКЛИН® 424
ИБУКЛИН ЮНИОР® 425
ИБУФЕН® 425
ИЗАКАРДИН® 427
ИЗАКАРДИН® спрей 428
ИЗО-ЭРЕМФАТ 429
ИЗОЗИД КОМП 429
ИЗОПРИНОЗИН 429
ИЗОПТИН® СР 240 430
ИЛАРИС® 430
ИЛОМЕДИН 430
ИММУНАЛ® 432
ИММУНАЛ® плюс С 433
ИМОВАН® 433
ИМОДИУМ® 433
ИМПЛАНОН НКСТ® 433
ИМУДОН® 437
ИМУНОРИКС 437
ИНВАНЗ® 438
ИНДАПАМИД МВ ШТАДА 441
ИНДОВАЗИН® 441
ИНСПРА® 442
ИНСУМАН® БАЗАЛ ГТ 444
ИНСУМАН® РАПИД ГТ 447
ИНТАЛ® 449
ИНТРОН® А 449
ИНФЛЮНЕТ® 450
ИРИНОТЕКАН 451
ИРИНОТЕКАН-ТЕВА 451
ИРНОКАМ® 451
ИРС® 19 451
ИСМИГЕН® 452
ИТРАЗОЛ® 452

Й

ЙОДБАЛАНС® 453

К

КАВИНТОН® 454
КАВИНТОН® 455
КАВИНТОН® ФОРТЕ 455
КАГОЦЕЛ® 456
КАЛУМИД® 457
КАЛЬКОХЕЛЬ 457
КАЛЬЦЕМИН 457
КАЛЬЦЕМИН АДВАНС 457
КАЛЬЦИЙ САНДОЗ® ФОРТЕ 458
КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД 459
КАМИСТАД® 460
КАПОЗИД® 461
КАПОТЕН® 461
КАРВЕДИЛОЛ ЗЕНТИВА 462
КАРДИЛОПИН® 462
КАРДИОМАГНИЛ 462
КАРДИОНАТ® капсулы 463
КАРДИОНАТ® 463
КАТАДОЛОН® 464
КАТАДОЛОН® ФОРТЕ 465
КВАМАТЕЛ® 466
КВАМАТЕЛ® МИНИ 467
КВЕНТИАКС® 468
КЕТИЛЕПТ® 468
КЕТОНАЛ® гель 468
КЕТОНАЛ® крем 469
КЕТОРОЛ® 470
КЕТОРОЛ® для наружного применения 470
КЕТОРОЛАК РОМФАРМ 470
КЛАЙРА® 470
КЛАРИТИН® 473
КЛАРИТРОМИЦИН 474
КЛАРИТРОМИЦИН ЗЕНТИВА 474
КЛАРОТАДИН® 474
КЛАФОРАН® 474
КЛАЦИД® для инфузий 474
КЛАЦИД® таблетки 478
КЛАЦИД® СР 481
КЛЕКСАН® 485
КЛИМАКТ-ХЕЛЬ 489
КЛИМАРА® 489
КЛИМЕН® 489
КЛИМОНОРМ® 489
КЛИОН 489
КЛИОН раствор д/инфузий 489
КЛИОН-Д 100 489
КЛОБИР 489
КЛОСТИЛБЕГИТ® 489
КО-ДИРОТОН 489
КО-ПЕРИНЕВА® 490
КОАПРОВЕЛЬ® 493
КОГИТУМ 497
КОМБИЛИПЕН® 497
КОМБИЛИПЕН® ТАБС 497
КомплигамВ® 497
КОНВАЛИС 498
КОНКОР® 498
КОНКОР® АМ 500
КОПЛАВИКС® 503
КОРАКСАН® 507
КОРДАРОН® таблетки 510
КОРДАРОН® 513
КОРДАФЛЕКС® 516
КОРДАФЛЕКС® РД 516
КОРДИ КОР® 516
КОРДИНОРМ 517
КОРОНАЛ 517
КОРТЕКСИН® 518
КОРТЕКСИН® 519
КОЭНЗИМ КОМПОЗИТУМ 519
КРАЛОНИН® 519
КРЕОН® 10 000 519
КРЕОН® 25 000 520
КРЕОН® 40 000 520
КРЕСТОР® 521
КРОМ-АЛЛЕРГ 521
КРОМОГЕКСАЛ® 521
КРОМОГЕКСАЛ® капли глазные 521
КРОМОГЕКСАЛ® спрей назальный 521
КСАЛАКОМ® 521
КСАЛАТАМАКС 523
КСАЛАТАН® 524
КСАРЕЛТО® 525
КСАРЕЛТО® 2.5 мг 529
КСАРЕЛТО® 10 мг 533

КСЕФОКАМ 536
КСЕФОКАМ 538
КСЕФОКАМ РАПИД 538
КСОЛАР 538
КУРИОЗИН® 538
КУРИОЗИН® гель 538
КУТИС КОМПОЗИТУМ 538

Л

Л-ОПТИК РОМФАРМ 538
ЛАВЕНУМ® 539
ЛАВОМАКС® 540
ЛАЕННЕК 540
ЛАЗИКС® 540
ЛАЗОЛВАН® 540
ЛАЗОЛВАН® сироп 541
ЛАЗОЛВАН® пастилки 542
ЛАЗОЛВАН® раствор для приема внутрь и ингаляций 542
ЛАЗОЛВАН® РИНО 542
ЛАКТИНЕТ® 543
ЛАКТОФИЛЬТРУМ® 545
ЛАМОЛЕП 545
ЛАНТУС® СолоСтар® 545
Левемир® ФлексПен® 548
ЛЕВЕТИНОЛ® 552
ЛЕВИТРА® 554
ЛЕВИТРА® ОДТ 555
ЛЕВОЛЕТ® Р 557
ЛЕВОЛЕТ® Р 558
ЛЕВОСТАР 558
ЛЕВОФЛОКСАЦИН 559
ЛЕДИБОН® 559
ЛЕКРОЛИН® 561
ЛЕНУКСИН® 561
ЛЕОБЭГ 563
ЛЕПТАНДРА КОМПОЗИТУМ 563
ЛЕСТРОДЕКС 563
ЛИВАРОЛ® 563
ЛИДОКАИН 564
ЛИДОКАИН р-р д/инъекций 564
ЛИЗИГАММА® 564
ЛИЗИНОПРИЛ 564
ЛИМФОМИОЗОТ® капли для приема внутрь гомеопатические 564
ЛИМФОМИОЗОТ® раствор для в/м введения гомеопатический 564
ЛИНДИНЕТ 20 565
ЛИНДИНЕТ 30 567
ЛИНЕКС® 569
ЛИПОФОРД 570
ЛИПРИМАР® 572
ЛИРИКА® 574
ЛОГЕСТ® 577
ЛОДОЗ 577
ЛОЗАП® 577
ЛОЗАП® ПЛЮС 579
ЛОЗАРТАН 581
ЛОЗАРТАН-Н РИХТЕР 581
ЛОЗАРТАН-РИХТЕР 582
ЛОКРЕН® 582
ЛОМЕКОМБ® 585
ЛОМИЛАН® 585
ЛОНГИДАЗА® 586
ЛОНГИДАЗА® суппозитории 587
ЛОПИРЕЛ 588
ЛОРАГЕКСАЛ® 589
ЛОРДЕСТИН 589
ЛОРИСТА® 590
ЛОРИСТА® Н 100 591
ЛОРИСТА® Н 594
ЛОРИСТА® НД 594
ЛОСЕК® МАПС® 594
ЛУЦЕНТИС 594
ЛУЦЕТАМ® 596
ЛЮФФЕЛЬ 597
ЛЮФФЕЛЬ Н 597

М

МААЛОКС® суспензия 597
МААЛОКС® 597
МААЛОКС® МИНИ 597
МАБТЕРА® 597
МАГНЕ В6® 603
МАГНЕ В6® ФОРТЕ 604
МАГНЕВИСТ® 604
МАГНЕРОТ® 604
МАКРОПЕН® 605
МАКСАМИН ФОРТЕ 605
МАЛЬТОФЕР® 605
МАЛЬТОФЕР® для инъекций 606
МАЛЬТОФЕР® 608
МАЛЬТОФЕР® ФОЛ 608
МАТАРЕН® ПЛЮС 608
МЕКСИДОЛ® 609
МЕКСИДОЛ® таблетки 610
МЕКСИКОР® капсулы 611
МЕКСИКОР® 612
МЕКСИПРИМ® 613
МЕЛАКСЕН 613
МЕЛИПРАМИН® 613
МЕЛОФЛЕКС РОМФАРМ 613
МЕМАНТИНОЛ® 613
МЕМОПЛАНТ 615
МЕМОРЕЛЬ® 615
МЕРТЕНИЛ® 615
МЕСИПОЛ® 619
МЕТАПРОТ® 619
МЕТЕОСПАЗМИЛ 620
МЕТОЗОК® 620
МЕТРОГИЛ ДЕНТА® 620
МЕТФОГАММА® 850 621
МЕТФОГАММА® 1000 621
МИДАЗОЛАМ-ХАМЕЛЬН 621
МИДИАНА® 621
МИДОКАЛМ® 624
МИДОКАЛМ®-РИХТЕР 625
МИКАРДИС® 626
МикардисПлюс® 627
МИКОСИСТ® 630
МИКОСПОР® 632
МИКОСПОР® 632
МИКОСПОР® НАБОР 632
МИКОФЛЮКАН® 632
МИКРАЗИМ® 632
МИКРОГИНОН® 633
МИКРОЛАКС® 633
МИЛДРОНАТ® 633
МИЛДРОНАТ® 634
МИЛЬГАММА® 634
МИЛЬГАММА® КОМПОЗИТУМ 635
МИНИЗИСТОН® 20 ФЕМ 636

МИРАПЕКС® ... 636

МИРАПЕКС® ПД ... 639

МИРЕНА® ... 641

МИРОЛЮТ® ... 644

МИРОПРИСТОН® ... 644

МИРЦЕРА® ... 644

МИТОТАКС® ... 646

МОВАЛИС® ... 646

МОВАЛИС® суспензия для приема внутрь ... 648

МОВАЛИС® раствор для в/м введения ... 651

МОКСАРЕЛ® ... 653

МОКСОГАММА® ... 654

МОЛИКСАН® ... 654

МОМОРДИКА КОМПОЗИТУМ ... 655

МОНТЕВИЗИН ... 655

МОНТЕЛАСТ ... 655

МОТИЛИУМ® ... 656

МОТИЛИУМ® суспензия ... 658

МУКОЗА КОМПОЗИТУМ® ... 660

МУКОСАТ® ... 660

МЮСТОФОРАН® ... 660

Н

НАЗАРЕЛ ... 662

НАЗИВИН® СЕНСИТИВ ... 662

НАЗИВИН® СЕНСИТИВ ... 663

НАЗОЛ® ... 663

НАЗОЛ® АДВАНС ... 663

НАЗОЛ® АКВА ... 663

НАЗОЛ® БЭБИ ... 663

НАЗОЛ® КИДС ... 663

НАЗОНЕКС® ... 663

НАЙЗ® ... 665

НАЙЗ® для наружного применения ... 666

НАЙЗИЛАТ ... 666

НАЛГЕЗИН ... 667

НАЛГЕЗИН ФОРТЕ ... 668

НАНТАРИД® ... 669

НАРОПИН® ... 670

НАРОПИН® ... 670

НАТАЛЬСИД® ... 670

НЕБИДО® ... 670

НЕВИГРАМОН® ... 670

НЕВОТЕНЗ ... 670

НЕГРУСТИН® ... 670

НЕЙРОГАММА ... 670

НЕЙРОМИДИН® ... 670

НЕЙРОМИДИН® таблетки ... 671

НЕЙРОНТИН® ... 672

НЕЙРОПЛАНТ ... 672

НЕКСАВАР ... 672

НЕКСИУМ® ... 675

НЕКСИУМ® лиофилизат ... 678

НЕО-ЗЕКСТ ... 680

НЕОСМЕКТИН® ... 683

НЕОТИГАЗОН® ... 684

НЕОТОН ... 684

НЕРВОХЕЛЬ® ... 684

НЕУЛЕПТИЛ® капсулы ... 685

НЕУЛЕПТИЛ® ... 685

НИГЕПАН® ... 685

НИЗОРАЛ® шампунь ... 685

НИЗОРАЛ® ... 685

НИКОРЕТТЕ® ... 685

НИКОРЕТТЕ® пластырь ... 687

НИКОРЕТТЕ® резинки жевательные Свежие фрукты ... 688

НИМОТОП® ... 690

НИПЕРТЕН ... 690

НИТРОМИНТ® ... 692

НИТРОСПРЕЙ ... 693

НИТРОСПРИНТ ... 693

НИФЕДИПИН ... 693

НО-ШПА® ... 694

НО-ШПА® ФОРТЕ ... 695

НоваРинг® ... 695

НОВИГАН® ... 699

НОВИНЕТ® ... 699

НовоМикс® 30 Пенфилл® ... 699

НовоМикс® 30 ФлексПен® ... 699

НовоРапид® Пенфилл® ... 702

НовоРапид® ФлексПен® ... 703

НовоСэвен® ... 705

НОЛИПРЕЛ® А ... 706

НОЛИПРЕЛ® А ФОРТЕ ... 709

НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ ... 713

НОЛИПРЕЛ® А БИ-ФОРТЕ ... 717

НОЛИЦИН® ... 717

НОЛЬПАЗА ... 718

НООДЖЕРОН ... 719

НООПЕПТ® ... 720

НООФЕН® ... 721

НООХОЛИН РОМФАРМ ... 721

НОРВАСК® ... 722

Нордитропин® НордиЛет® ... 723

НОРМАЗЕ® ... 723

НОРМОДИПИН® ... 723

НОРТИВАН® ... 724

НОТИРОЛ ... 724

НОТРИКСУМ ... 724

НОФЛЮКС ... 724

НУКС ВОМИКА-ГОМАККОРД ... 725

О

ОВАРИУМ КОМПОЗИТУМ ... 725

ОВИПОЛ КЛИО® ... 725

ОКСИТОЦИН-РИХТЕР ... 726

ОКТОЛИПЕН® ... 726

ОКТОЛИПЕН® таблетки ... 727

ОКТОЛИПЕН® капсулы ... 727

ОКТРЕОТИД-АКТАВИС ... 727

ОКТРЕТЕКС® ... 727

ОКУЛОХЕЛЬ ... 729

ОМАКОР ... 729

ОМАРОН® ... 730

ОМЕЗ® ... 730

ОМЕЗ® лиофилизат ... 731

ОМЕЗ® ... 731

ОМЕЗ® Д ... 731

ОМЕЗ® ИНСТА ... 732

ОМЕПРАЗОЛ ЗЕНТИВА ... 732

ОМЕПРАЗОЛ-РИХТЕР ... 734

ОМНИТУС ... 734

ОНБРЕЗ® БРИЗХАЛЕР® ... 735

ОНТАЙМ ... 735

ОРАЛКОН ... 736

ОРНИДАЗОЛ ... 736

ОРСОТЕН ... 736

ОРСОТЕН® СЛИМ ... 737

ОСЕТРОН® ... 739

ОСМО-АДАЛАТ® ... 739

ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д 739
ОСТЕОХЕЛЬ С 740
ОСТЕРЕПАР® 740
ОТИРЕЛАКС 741
ОФТАГЕЛЬ® 741
ОФТАКВИКС 741
ОФТАН® ДЕКСАМЕТАЗОН 742
ОФТАН® КАТАХРОМ 742
ОФТАН® ТИМОГЕЛЬ 742
ОФТАН® ТИМОЛОЛ 743

П

ПАКЛИТАКСЕЛ-ТЕВА 743
ПАНАНГИН 743
ПАНЗИНОРМ® 10 000 744
ПАНЗИНОРМ® ФОРТЕ 20 000 745
ПАНКЛАВ 746
ПАНКЛАВ 2Х 746
ПАНОКСЕН 746
ПАНТОДЕРМ® 748
ПАРАКТ 748
ПАРЛАЗИН® 748
ПАРНАСАН® 748
ПАС-ФАТОЛ Н 751
ПЕГАСИС® 751
ПЕКТРОЛ® 756
ПЕКТРОЛ® 756
ПЕНЕСТЕР® 757
ПЕПСАН-Р 757
ПЕРИНДОПРИЛ 757
ПЕРИНЕВА® 757
ПЕРСЕН® 760
ПЕРЬЕТА™ 761
ПЕТЕХА 762
ПИКОВИТ® 763
ПИКОВИТ® ФОРТЕ 763
ПИНОСОЛ® 763
ПИНОСОЛ® 764
ПИПОЛЬФЕН® 764
ПИРАНТЕЛ 764
ПИРАФАТ 764
ПЛАВИКС® 764
ПЛАГРИЛ® 768
ПЛАКСАТ 768
ПЛАЦЕНТА КОМПОЗИТУМ 768
ПЛОГРЕЛЬ 768
ПОЛИОКСИДОНИЙ® 769
ПОЛИОКСИДОНИЙ® суппозитории 771
ПОЛИОКСИДОНИЙ® таблетки 772
ПОЛИСОРБ МП 772
ПОПУЛЮС КОМПОЗИТУМ СР 773
ПОСТЕРИЗАН® 773
ПОСТЕРИЗАН® ФОРТЕ 774
ПОСТИНОР 774
ПРАДАКСА® 774
ПРЕВЕНАР® 13 780
ПРЕГАБАЛИН-РИХТЕР 782
ПРЕДИЗИН® 784
ПРЕДУКТАЛ® МВ 785
ПРЕСТАНС 786
ПРЕСТАРИУМ® А 790
ПРЕСТАРИУМ® А таблетки диспергируемые в полости рта 794
ПРИМОВИСТ® 798
ПРОГИНОВА® 798
ПРОКТОЗАН® 798
ПРОКТОСЕДИЛ® 798
ПРОКТОСЕДИЛ® М 799
ПРОНОРАН® 799
ПРОСТАГУТ ФОРТЕ 800
ПРОСТАПЛАНТ 800
ПРОСТЕРИД® 800
Протафан® НМ Пенфилл® 800
ПРОТИОКОМБ® 801
ПСИЛО-БАЛЬЗАМ® 801
ПСОРИНОХЕЛЬ Н 801
ПУЛЬСАТИЛЛА КОМПОЗИТУМ 801

Р

РАВЕЛ® СР 801
РАПИМЕД 801
РЕАМБЕРИН® 802
РЕАСАНЗ 802
РЕВАЦИО® 804
РЕГУЛОН 807
РЕДЕРМ® 808
РЕКОРМОН® 808
РЕКСЕТИН® 808
РЕЛИФ® 809
РЕЛИФ® мазь 809
РЕЛИФ® АДВАНС 809
РЕЛИФ® АДВАНС мазь 809
РЕЛИФ® УЛЬТРА 809
РЕЛПАКС® 809
РЕМАКСОЛ® 811
РЕМИКЕЙД® 811
РЕНАГЕЛЬ® 818
РЕНЕЛЬ® 818
РЕННИ® 818
РЕТИНАЛАМИН® 819
РИГЕВИДОН® 820
РИДОНЕКС® 820
РИЗЕНДРОС® 820
РИЛЕПТИД® 820
РИМЕКОР 820
РИМЕКОР МВ 821
РИНОМАРИС 821
РИНСУЛИН® НПХ 821
РИНСУЛИН® Р 822
РИТМОНОРМ® 823
РОВАМИЦИН® 825
РОВАТИНЕКС 825
РОЗАМЕТ 826
РОЗАРТ 826
РОЗИСТАРК® 829
РОЗУКАРД® 833
РОЗУЛИП® 835
РОКСЕРА® 837
РОНКОЛЕЙКИН® 840
РОТАТЕК® 841
РУЛИД® 841
РУПАФИН® 841

С

САБ® СИМПЛЕКС 842
САБАЛЬ-ГОМАККОРД 843
САНОКСАЛ 843
САФОЦИД 844
СЕДАЛЬГИН® ПЛЮС 844
СЕНАДЕ® 845
СЕПТОЛЕТЕ® НЕО 845
СЕПТОЛЕТЕ® ПЛЮС 846

СЕРМИОН® 846
СЕРМИОН® таблетки 847
СЕРОКВЕЛЬ® ПРОЛОНГ 848
СЕТЕГИС® 848
СИАЛИС® 848
СИБРИ® БРИЗХАЛЕР® 849
СИЛКАРЕН® 851
СИЛУЕТ® 851
СИМБАЛТА® 855
СИМВАСТАТИН ЗЕНТИВА 855
СИМВАСТОЛ® 855
СИМПОНИ® 855
СИНГЛОН® 861
СИНГЛОН® 863
СИНГУЛЯР® 863
СИНГУЛЯР® таблетки жевательные 4 мг 865
СИНДАКСЕЛ 867
СИНДРОКСОЦИН 867
СИРДАЛУД® 867
СИРДАЛУД® МР 867
СКИНОРЕН 867
СЛЕЗИН 868
СМЕКТА® 868
СНУП® 869
СОЛИАН® таблетки 869
СОЛИАН® 871
СОЛИДАГО КОМПОЗИТУМ С 873
СОНИЗИН® 873
СОНИРИД ДУО 873
СОРБИФЕР ДУРУЛЕС 874
СОФРАДЕКС® 874
СПАЗМАЛГОН® 874
СПАРФЛО® 874
СПАСКУПРЕЛЬ® 875
СПИГЕЛОН® 875
СПИРИВА® 875
СПИРИВА® РЕСПИМАТ® 876
СПИТОМИН® 878
СТЕМОКИН® 880
СТИМУЛОТОН® 880
СТОПДИАР 881
СТОПДИАР таблетки 881
СТРИВЕРДИ® РЕСПИМАТ® 882
СТРУМЕЛЬ® Т 884
СУЛЬПИРИД 884
СУМАМЕД® 884
СУМАМЕД® для инфузий 886
СУМАМЕД® ФОРТЕ 888
СУМАМИГРЕН® 890
СУМАМОКС 891
СУПРАДИН® 892
СУПРАСТИН® 893
СУПРАСТИНЕКС® 894

Т

ТАВАНИК® 895
ТАВАНИК® 898
ТАГИСТА® 898
ТАЙЛЕД® МИНТ 898
ТАКСИЕР® 898
ТАНАКАН® 900
ТАНИЗ®-К 901
ТАРИВИД® 901
ТАРТЕФЕДРЕЛЬ Н 901
ТАСИГНА® 901
ТАФЛОТАН® 901
ТВИНСТА® 903
ТЕБАНТИН® 906
ТЕВАКОМБ 906
ТЕВАСТОР® 907
ТЕВЕТЕН® 910
ТЕВЕТЕН® ПЛЮС 911
ТЕМОДАЛ® 914
ТЕНЗОТРАН 916
ТЕНОКС 916
ТЕНОРОКС 917
ТЕРАФЛЕКС® 917
ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС 917
ТЕРБИЗИЛ® 919
ТЕРБИЗИЛ® для наружного применения 919
ТЕРБИНАФИН 919
ТЕРИЗИДОН 919
ТЕСТИС КОМПОЗИТУМ 919
ТИАПРИДАЛ® 919
ТИЕНАМ® 919
ТИЗЕРЦИН® 919
ТИЗИН® АЛЕРДЖИ 921
ТИЗИН® КСИЛО 922
ТИЗИН® КСИЛО БИО 922
ТИОГАММА® 923
ТИОГАММА® таблетки 924
ТИРОЗОЛ® 924
ТОБРОПТ 926
ТОНЗИЛЛА КОМПОЗИТУМ 926
ТОПОТЕКАН-АКТАВИС 926
ТОРВАКАРД® 926
ТОРЕНДО® КУ-ТАБ 928
ТОРНЕТИС® 928
ТРАЖЕНТА® 930
ТРАЙКОР 932
ТРАКЛИР® 933
ТРАНЕКСАМ® таблетки 937
ТРАНЕКСАМ® 938
ТРАНСУЛОЗА 938
ТРАУМЕЛЬ® С 938
ТРАУМЕЛЬ® С капли гомеопатические для приема внутрь 938
ТРАУМЕЛЬ® С таблетки для рассасывания гомеопатические 938
ТРАУМЕЛЬ® С раствор для в/м и околосуставного введения гомеопатический 939
Тресиба® ФлексТач® 939
ТРИ-РЕГОЛ® 942
ТРИ-РЕГОЛ® 21+7 942
ТРИГЕСТРЕЛ 943
ТРИГРИМ® 943
ТРИДЕРМ® 944
ТРИКВИЛАР® 944
ТРИЛЕПТАЛ® 944
ТРИЛЕПТАЛ® таблетки 944
ТРИМЕКТАЛ® МВ 944
ТРИХОПОЛ® 945
ТРИХОПОЛ® для инфузий 947
ТРИХОПОЛ® таблетки вагинальные 947
ТРОКСЕВАЗИН® 947
ТРОКСЕВАЗИН® гель 947
ТРОКСЕВАЗИН® НЕО 948
ТРОКСЕРУТИН ЗЕНТИВА 948
ТРОМБЛЕСС® 949
ТРОМБОПОЛ® 949
ТУЛИП® 949
ТУЛОЗИН® 949

У

УБИХИНОН КОМПОЗИТУМ 949
УЛЬТОП® 950
УЛЬТРАВИСТ® 951
УМКАЛОР 951
УНИДЕРМ® 951
УРАПИДИЛ КАРИНО 952
УРОТОЛ 952

Ф

ФЕБРОФИД® 953
ФЕВАРИН® 953
ФЕЗАМ® 956
ФЕЛОДИП 956
ФЕМИЛЕКС® 956
ФЕМОДЕН® 956
ФЕМОСТОН® 1/5 КОНТИ 956
ФЕМОСТОН® 1/10 958
ФЕМОСТОН® 2/10 958
ФЕНКАРОЛ 958
ФЕНКАРОЛ таблетки 959
ФЕРИНЖЕКТ® 960
ФЕРРО-ФОЛЬГАММА® 961
ФЕСТАЛ® 961
ФИЗИОТЕНЗ® 961
ФИЛЬТРУМ®-СТИ 963
ФИНАЛГОН® 963
ФИНАСТ® 964
ФИТОЛИЗИН® 964
ФЛАГИЛ® 964
ФЛАГИЛ® таблетки 964
ФЛАМАКС® 965
ФЛАМАКС® р-р для в/в и в/м введения 966
ФЛУДАРАБИН-АКТАВИС 967
ФЛУДАРАБИН-ТЕВА 967
ФЛУКОНАЗОЛ САНДОЗ® 967
ФЛУТАМИД 967
ФЛЮКСУМ® 967
ФОЗИКАРД 969
ФОЗИКАРД Н 969
ФОКУСИН® 969
ФОЛАЦИН 970
ФОРАДИЛ 971
ФОРАДИЛ КОМБИ 971
ФОРЛАКС® для детей 971
ФОРЛАКС® 972
ФОРСТЕО® 973
ФОРТРАНС® 975
ФОТИЛ® 975
ФОТИЛ® ФОРТЕ 975
ФРОМИЛИД® 975
ФРОМИЛИД® УНО 976
ФТОРОКОРТ 977
ФУНГОТЕРБИН® 977
ФУНГОТЕРБИН® НЕО 977
ФУРАМАГ® 978
ФУРАСОЛ 979

Х

ХАЛИКСОЛ® 979
ХАРТИЛ® 979
ХАРТИЛ®-Д 981
ХЕЛИДОНИУМ-ГОМАККОРД Н 981
ХЕМОМИЦИН 981
ХЕПЕЛЬ® 981
ХЛОЕ® 982
ХЛОРПРОТИКСЕН ЗЕНТИВА 982
ХОНДРОГАРД® 982
ХОНДРОКСИД® 982
ХОНДРОКСИД® таблетки 982
ХОНДРОКСИД® МАКСИМУМ 983
ХОНДРОКСИД® ФОРТЕ 983
ХОФИТОЛ 983
ХУМАЛОГ® 983
ХУМАЛОГ® МИКС 25 984
ХУМАЛОГ® МИКС 50 984
ХУМИРА® 984
ХУМУЛИН® М3 988
ХУМУЛИН® НПХ 988
ХУМУЛИН® РЕГУЛЯР 988

Ц

ЦЕДЕКС® 988
ЦЕЛЕБРЕКС® 990
ЦЕЛЕБРЕКС® 992
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В 992
ЦЕЛЕСТОДЕРМ®-В с ГАРАМИЦИНОМ 993
ЦЕЛЬ® Т 993
ЦЕЛЬ® Т таблетки
  для рассасывания гомеопатические 993
ЦЕЛЬ® Т раствор
  для в/м введения гомеопатический 993
ЦЕРАКСОН® 994
ЦЕРЕБРОЛИЗИН® 995
ЦЕРЕБРУМ КОМПОЗИТУМ® Н 996
ЦЕРНИЛТОН® 997
ЦЕРНИЛТОН® ФОРТЕ 997
ЦЕТИРИЗИН ГЕКСАЛ 997
ЦЕТРИН® 998
ЦИКЛО-ПРОГИНОВА 998
ЦИКЛОФЕРОН® 998
ЦИКЛОФЕРОН® линимент 998
ЦИКЛОФЕРОН® 999
ЦИПРОБАЙ® раствор для инфузий 999
ЦИПРОБАЙ® 999
ЦИПРОЛЕТ® 999
ЦИПРОЛЕТ® капли глазные 999
ЦИПРОЛЕТ® раствор для инфузий 999
ЦИПРОЛЕТ® А 999
ЦИРКАДИН 1001
ЦИТОГЕМ® 1002
ЦИТОФЛАВИН® 1002
ЦИТОФЛАВИН® таблетки 1002

Ч

ЧАМПИКС® 1003

Ш

ШВЕФ-ХЕЛЬ 1005

Э

ЭБРАНТИЛ® капсулы 1005
ЭБРАНТИЛ® 1006
ЭГИЛОК® 1007
ЭГИЛОК® РЕТАРД 1009
ЭГИЛОК® С 1009
ЭГИПРЕС® 1012
ЭГИСТРАЗОЛ 1016
ЭГИТРОМБ 1016
ЭГЛОНИЛ® 1018
ЭГОЛАНЗА 1018
ЭДАРБИ® 1020
ЭДНИТ® 1022
ЭКВАТОР® 1023
ЭКВАТОР® 1026

ЭКЗИФИН® ...1026
ЭКЗИФИН® для наружного применения ...1026
ЭКЗОДЕРИЛ® ...1026
ЭКЗОДЕРИЛ® крем ...1027
ЭКСЕЛОН® ...1027
ЭКСИДЖАД ...1027
ЭЛАДОН® ...1028
ЭЛАФРА ...1028
ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ ...1030
ЭЛИКВИС® ...1031
ЭЛИЦЕЯ® ...1033
ЭЛОКОМ® ...1034
ЭМАНЕРА ...1034
ЭМЕНД® ...1037
ЭМЕНД® В/В ...1039
ЭМЕСЕТ® ...1042
ЭМЕТРОН® ...1042
ЭНАНОРМ ...1042
ЭНАП® ...1045
ЭНАП® Р ...1048
ЭНАП®-Н ...1048
ЭНАП®-НЛ ...1048
ЭНАП®-НЛ 20 ...1048
ЭНГИСТОЛ® ...1048
ЭНЕРИОН® ...1048
ЭНЗАПРОСТ®-Ф ...1048
ЭНЗИКС ...1048
ЭНЗИКС ДУО ...1048
ЭНЗИКС ДУО ФОРТЕ ...1048
ЭНИКСУМ® ...1048
ЭНТЕРОСГЕЛЬ® ...1052
ЭРЕКСЕЗИЛ® ...1052
ЭРЕМФАТ таблетки ...1053
ЭРЕМФАТ ...1053
ЭРЕСПАЛ® ...1053
ЭРЕСПАЛ® сироп ...1053
ЭРИВЕДЖ ...1054
ЭРИКА-35 ...1056
ЭРИУС® ...1059
ЭРМИТАЛЬ® ...1059
ЭРСЕФУРИЛ® ...1060
ЭСКАПЕЛ® ...1060
ЭСКИНОР-Ф ...1061
ЭсКорди Кор ...1061
ЭСКУЛЮС КОМПОЗИТУМ ...1061
ЭСЛИДИН® ...1061
ЭСМИЯ® ...1061
ЭСПЕРАЛЬ® ...1063
ЭСПОЛ® ...1063
ЭССЕНЦИАЛЕ® Н ...1063
ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н ...1063
ЭССЛИВЕР ФОРТЕ® ...1064
ЭСТАРИЗОЛ ...1064
ЭСТРОКАД® ...1064
ЭТАЦИЗИН ...1065
ЭТРУЗИЛ® ...1066
ЭУТИРОКС® ...1066
ЭУФОРБИУМ КОМПОЗИТУМ® НАЗЕНТРОПФЕН С ...1068
ЭХИНАЦЕЯ КОМПОЗИТУМ СН ...1069

Я

ЯКВИНУС ...1069
ЯРИНА® ...1071
ЯРИНА® ПЛЮС ...1074

* * * * * *

A

ACC® ...194
ACC® ...195
ACC® LONG ...196
ACCUPRO® ...123
ACCUZIDE® ...119
ACICLOVIR SANDOZ ...193
ACICLOVIR-AKRI® ...193
ACIPOL ...193
ACNECUTAN ...125
ACTEMRA® ...131
ACTOVEGIN ...136
ACTOVEGIN ...137
ACTOVEGIN ...137
ADALAT® ...112
ADAPTOL ...112
ADGELON ...112
ADGELON ...113
ADVANTAN ...112
AERIUS® ...1059
AESCULUS COMPOSITUM ...1061
AFRIN® ...193
AFRIN® EXTRO ...193
AFRIN® MOISTURIZING ...193
AIRTAL® ...196
AIRTAL® ...197
AIRTAL® ...198
AKINETON® ...118
AKINETON® ...118
AKNOMID D ...127
AKORTA ...129
AKRIDERM ...129
AKRIDERM GENTA ...129
AKRIDERM GK ...129
AKRIDERM SK ...130
AKTIFERRIN ...136
AKTIFERRIN COMPOSITUM ...136
ALBAREL® ...142
ALFA NORMIX® ...148
ALFLUTOP ...141
ALGERIKA ...144
ALIMTA® ...138
ALIMTA® ...140
ALKA-PRIM ...146
ALLEGRA ...140
ALLOPURINOL-EGIS ...141
ALMAGEL® ...141
ALMAGEL® A ...141
ALMAGEL® NEO ...141
ALPHA D3®-TEVA ...147
ALPROSTAN® ZENTIVA ...141
ALVESCO® ...142
ALZEPIL® ...137
AMARYL® ...150
AMARYL® M ...153
AMBROHEXAL ...157
AMBROHEXAL ...158
AMDOAL® ...158
AMELOTEX ...161
AMELOTEX ...161
AMELOTEX ...162
AMINOSOL-NEO ...164
AMLODIPINE ZENTIVA ...164
AMLOTOP ...164
AMPRILAN® ...164
AMPRILAN® ND ...164
AMPRILAN® NL ...164
ANDANTE® ...169
ANDROCUR® ...169
ANDROCUR® ...169
ANDROCUR® DEPOT ...169
ANGELIQ® ...169
ANGIN-HEEL SD ...169
ANTIFLU ...173
ANTIFLU KIDS ...174
ANTIGRIPPIN-ANVI ...172
ANTISTAX® ...173
ANVIFEN ...168
ANVIMAX ...164
ANVIMAX ...166
APIDRA® SoloStar® ...174
APROVEL® ...177
AQUA MARIS ...116
AQUA MARIS ...116
AQUA MARIS PLUS ...116
AQUA MARIS Strong ...117
AQUADETRIM ...117
ARBIDOL ...179
ARDUAN ...180
ARIFON® RETARD ...180
ARKETAL ROMPHARM ...182
ARLET ...182
ARTRA® ...184
ARTROZAN ...185
ARTROZAN ...185
ASMANEX TWISTHALER ...185
ASPIRIN® CARDIO ...186
ASPIRIN® COMPLEX ...188
ASPIRIN®-C ...188
ATOMAX ...188
ATORIS ...189
ATROVENT® ...191
ATROVENT® N ...192
AUROBIN® ...193
AVASTIN® ...105
AVELOX® ...108
AXAMON ...130
AZAPHEN ...113
AZAPHEN MR ...113
AZARAN ...113
AZELIC ...114
AZITHROMYCIN ...114
AZITHROMYCIN ZENTIVA ...114
Actrapid® HM Penfill® ...137

B

BACLOSAN ...198
BACTISUBTIL® ...199
BANEOCIN ...199
BANEOCIN ...200
BATRAFEN® ...200
BATRAFEN® ...200
BECLOSPIR ...200
BELARA® ...202
BENATEX ...205
BENFOGAMMA 150 ...205
BEPANTHEN ...205
BEPANTHEN ...206
BEPANTHEN PLUS ...206
BERBERIS-HOMACCORD ...207

BEROCCA® PLUS 210

BEROCCA® PLUS 210

BERODUAL® 207

BERODUAL® N 208

BEROTEC® 210

BEROTEC® N 212

BETADINE® 213

BETADINE® 214

BETADINE® 214

BETAFERON 216

BETASERC® 215

BETLIBEN 216

BETOFTAN 216

BIDOP® 219

BILOBIL® FORTE 220

BILOBIL® INTENSE 120 219

BILTRICIDE® 220

BIOPAROX® 221

BIPROL 221

BISEPTOL 222

BISOGAMMA 222

BIVALOS® 216

BLAZTERE 222

BLOCTRAN 222

BLOCTRAN HT 222

BOBOTIK 222

BONADEA 223

BONEFOS® 226

BRITOMAR 228

BROMOCRIPTIN-RICHTER 229

BRONCHALIS-HEEL 229

BRONCHICUM® TP 229

BRONCHO-VAXOM ADULTS 230

BRONCHO-VAXOM CHILDREN 231

BUDENIT STERI-NEB 231

BUSCOPAN® 233

BUSCOPAN® 233

BYSTRUMGEL 234

C

CALCEMIN 457

CALCEMIN ADVANCE 457

CALCIUM SANDOZ FORTE 458

CALCIUM-D_3 NYCOMED 459

CALCOHEEL 457

CALUMID® 457

CAPOTEN 461

CAPOZIDE 461

CARDILOPIN® 462

CARDIOMAGNYL 462

CARDIONATE 463

CARDIONATE 463

CARVEDILOL ZENTIVA 462

CAVINTON® 454

CAVINTON® 455

CAVINTON® FORTE 455

CEDAX® 988

CELEBREX® 990

CELEBREX® 992

CELESTODERM®-V 992

CELESTODERM®-V with GARAMYCIN 993

CERAXON® 994

CEREBROLYSIN® 995

CEREBRUM COMPOSITUM® N 996

CERNILTON 997

CERNILTON FORTE 997

CETIRIZINE HEXAL 997

CETRINE 998

CHAMPIX® 1003

CHELIDONIUM-HOMACCORD N 981

CHLOE® 982

CHLORPROTHIXEN ZENTIVA 982

CHONDROGARD 982

CHONDROXIDE 982

CHONDROXIDE 982

CHONDROXIDE FORTE 983

CHONDROXIDE MAXIMUM 983

CHOPHYTOL 983

CIALIS® 848

CIPROBAY® 999

CIPROBAY® 999

CIPROLET 999

CIPROLET 999

CIPROLET 999

CIPROLET A 999

CIRCADIN 1001

CLAFORAN® 474

CLARITHROMYCIN 474

CLARITHROMYCIN ZENTIVA 474

CLARITINE® 473

CLAROTADINE 474

CLEXANE® 485

CLIMARA 489

CLIMEN 489

CLOBIR 489

CLOSTILBEGYT® 489

CO-DIROTON 489

CO-PERINEVA® 490

COAPROVEL® 493

COENZYME COMPOSITUM 519

COGITUM® 497

COMBILIPEN 497

COMBILIPEN TABS 497

CONCOR® 498

CONCOR® AM 500

CONVALIS 498

COPLAVIX 503

CORAXAN® 507

CORDAFLEX® 516

CORDAFLEX® RD 516

CORDARONE® 510

CORDARONE® 513

CORDI COR® 516

CORDINORM 517

CORONAL 517

CORTEXIN 518

CORTEXIN 519

CRALONIN® 519

CRESTOR® 521

CROM-ALLERG 521

CROMOHEXAL 521

CROMOHEXAL 521

CROMOHEXAL 521

CURIOSIN® 538

CURIOSIN® 538

CUTIS COMPOSITUM 538

CYCLO-PROGYNOVA 998

CYCLOFERON® 998

CYCLOFERON® 998

CYCLOFERON® 999

CYMBALTA® 855
CYTOFLAVIN® 1002
CYTOFLAVIN® 1002
CYTOGEM 1002
CompligamB 497

D

D-PANTHENOL 333
DALACIN® 335
DALACIN® 336
DALACIN® 337
DALNEVA® 337
DAPSON-FATOL 341
DAXAS® 333
DECARIS 343
DEPAKINE® 344
DEPAKINE® CHRONO 347
DEPAKINE® CHRONOSPERE™ 350
DEPANTHOL 354
DEPANTHOL 354
DEPRIM® 355
DEPRIM® FORTE 355
DESAL 342
DESAL 343
DESLORATADINE 343
DETRALEX® 355
DEVIRS 341
DEXATOBROPT 344
DIABETON® MR 363
DIACARB 366
DIAFLEX ROMPHARM 367
DIAGLINIDE 365
DIAGLITAZON 365
DIAMERID 367
DIANE-35 367
DICETEL® 386
DICLOFENAC-AKRI® 368
DICLOVIT 368
DICLOVIT 368
DIFLUCAN® 382
DILAPREL 368
DIMEXID 371
DIMIA® 371
DINOLAK 376
DIPROSALIC® 377
DIPROSALIC® LOTION 378
DIPYRIDAMOL 377
DIROTON® 378
DISCUS COMPOSITUM 380
DIUVER 380
DOKTOR MOM® 388
DOKTOR MOM® COLD RUB 389
DOKTOR MOM® HERBAL COUGH LOZENGES 389
DONORMYL® 389
DOPEGYT® 390
DORMIPLANT-VALERIANA® 392
DORMIPLANT® 392
DORZOPT 390
DORZOPT PLUS 391
DOSTINEX® 392
DOXAZOSIN ZENTIVA 386
DOXI-HEM 388
DRAMINA 392
DULCOLAX® 392
DULCOLAX® 393
DUODENOHEEL 393
DUOPROST 394
DUOVIT 393
DUPHALAC® 399
DUPHASTON® 400
DUPLECOR® 395
DUSPATALIN® 398
DYNAMICO 375

E

EBRANTIL® 1005
EBRANTIL® 1006
ECHINACEA COMPOSITUM SN 1069
EDARBI 1020
EDNYT® 1022
EGILOK® 1007
EGILOK® RETARD 1009
EGILOK® S 1009
EGIPRES 1012
EGISTRAZOL 1016
EGITROMB® 1016
EGLONYL® 1018
EGOLANZA® 1018
EHLAFRA 1028
EKVATOR® 1023
EKVATOR® 1026
ELADON 1028
ELEVIT® PRONATAL 1030
ELICEYA 1033
ELIQUIS 1031
ELOCOM® 1034
EMANERA® 1034
EMB-FATOL 400 401
EMEND IV 1039
EMEND® 1037
EMESET 1042
EMETRON® 1042
ENANORM 1042
ENAP R 1048
ENAP-H 1048
ENAP-HL 1048
ENAP-HL 20 1048
ENAP® 1045
ENERION® 1048
ENGYSTOL® 1048
ENIXUM 1048
ENTEROSGEL 1052
ENZAPROST®-F 1048
ENZIX 1048
ENZIX DUO 1048
ENZIX DUO FORTE 1048
EREMFAT 1053
EREMFAT 1053
EREXESIL 1052
ERIKA-35 1056
ERIVEDGE® 1054
ERMYTAL 1059
ERSEFURYL 1060
ESCAPELLE® 1060
ESCINOR-F 1061
ESLIDINE 1061
ESMYA® 1061
ESPERAL® 1063
ESPOL 1063
ESSENTIALE® FORTE N 1063
ESSENTIALE® N 1063

ESSLIVER FORTE ... 1064
ESTARIZOL ... 1064
ESTROKAD ... 1064
ETHACYZIN ... 1065
ETRUZIL® ... 1066
EUPHORBIUM COMPOSITUM NASENTROPFEN S® ... 1068
EURESPAL® ... 1053
EURESPAL® ... 1053
EUTHYROX ... 1066
EXELON® ... 1027
EXIFINE ... 1026
EXIFINE ... 1026
EXJADE® ... 1027
EXODERIL® ... 1026
EXODERIL® ... 1027
EsCordi Cor ... 1061

F

FEBROFID ... 953
FELODIP ... 956
FEMILEX ... 956
FEMODEN® ... 956
FEMOSTON® 1/10 ... 958
FEMOSTON® 1/5 CONTI ... 956
FEMOSTON® 2/10 ... 958
FERINJECT® ... 960
FERRO-FOLGAMMA ... 961
FESTAL ... 961
FEVARIN® ... 953
FILTRUM-STI ... 963
FINALGON® ... 963
FINAST ... 964
FLAGYL® ... 964
FLAGYL® ... 964
FLAMAX ... 965
FLAMAX ... 966
FLUCONAZOLE SANDOZ ... 967
FLUDARABIN-TEVA ... 967
FLUDARABINE-ACTAVIS ... 967
FLUTAMIDE ... 967
FLUXUM® ... 967
FOKUSIN® ... 969
FOLACIN ... 970
FORADIL ... 971
FORADIL® COMBI ... 971
FORLAX® ... 971
FORLAX® ... 972
FORSTEO® ... 973
FORTRANS® ... 975
FOSICARD ... 969
FOSICARD H ... 969
FOTIL® ... 975
FOTIL® FORTE ... 975
FROMILID ... 975
FROMILID UNO ... 976
FTOROCORT ... 977
FUNGOTERBINE ... 977
FUNGOTERBINE NEO ... 977
FURAMAG ... 978
FURASOL ... 979

G

GABAGAMMA ... 283
GADOVIST® ... 285
GALAZOLIN® ... 285
GALIUM-HEEL ... 293
GALVUS MET® ... 288
GALVUS® ... 286
GANATON ... 293
GARDASIL® ... 294
GASTRICUMEEL ... 294
GEMCITABINE-ACTAVIS ... 297
GEMZAR® ... 297
GESSEDIL® ... 310
GESTARELLA ... 310
GILENIA ... 312
GINKGO BILOBA ... 313
GIOTRIF® ... 313
GIREEL ... 315
GISTAN-H ... 316
GLAUPROST ... 316
GLIMEKOMB ... 317
GLUCOBAY ... 319
GLUCOPHAGE® ... 322
GLUCOPHAGE® LONG ... 323
GLUCOPHAGE® LONG ... 325
GLUCOVANCE® ... 320
GLURENORM® ... 327
GLUTOXIM® ... 317
GLYDIAB® ... 317
GLYDIAB® MR ... 317
GORDOX® ... 328
GRANDAXIN® ... 328
GRIPPEX ... 329
GRIPPOL® PLUS ... 330
GROPRINOSIN ... 331
GUDLAC ... 332
GUTTALAX® ... 332
GUTTALAX® ... 333
GYNACOHEEL ... 312
GYNEPRISTON ... 313
GYNESTRIL ... 313
GYNOFORT® ... 313
GlucaGen® 1 mg HypoKit ... 319

H

HALIDOR® ... 292
HALIXOL® ... 979
HALOPERIDOL ... 293
HALOPERIDOL DECANOATE ... 293
HARTIL® ... 979
HARTIL®-D ... 981
HEMOMYCIN ... 981
HEPAR COMPOSITUM® ... 297
HEPAROID ZENTIVA ... 297
HEPASOL-NEO ... 298
HEPATROMBIN ... 298
HEPATROMBIN H ... 298
HEPEEL® ... 981
HEPTRAL® ... 298
HEPTRAL® ... 299
HERBION PLANTAIN SYRUP ... 301
HERBION® COWSLIP SYRUP ... 301
HERCEPTIN ... 302
HERCEPTIN ... 306
HEXICON ... 294
HEXORAL® ... 294
HEXORAL® ... 295
HEXORAL® TABS ... 296
HEXORAL® TABS CLASSIC ... 297
HISTAFEN ... 316

HORMEEL SN....328

HUMALOG®....983

HUMALOG® MIX 25....984

HUMALOG® MIX 50....984

HUMIRA....984

HUMULIN® M3....988

HUMULIN® NPH....988

HUMULIN® REGULAR....988

I

IBUCLIN....424

IBUCLIN JUNIOR....425

IBUFEN....425

ILARIS....430

ILOMEDIN®....430

IMMUNAL....432

IMMUNAL® plus C....433

IMODIUM®....433

IMOVANE®....433

IMPLANON NKST....433

IMUDON®....437

IMUNORIX....437

INDAPAMID MV STADA....441

INDOVASIN....441

INFLUNET....450

INSPRA....442

INSUMAN® BASAL GT....444

INSUMAN® RAPID GT....447

INTAL®....449

INTRON® A....449

INVANZ....438

IRINOTECAN....451

IRINOTECAN-TEVA....451

IRNOCAM....451

IRS® 19....451

ISACARDIN....427

ISACARDIN....428

ISMIGEN....452

ISO-EREMFAT....429

ISOPRINOSINE....429

ISOPTIN SR 240....430

ISOZID COMP....429

ITRAZOL....452

J

JAKAVI....355

JAQUINUS....1069

JEANINE®....401

JODBALANCE....453

K

KAGOCEL®....456

KAMISTAD....460

KATADOLON....464

KATADOLON FORTE....465

KETILEPT®....468

KETONAL®....468

KETONAL®....469

KETOROL....470

KETOROL....470

KETOROLAC ROMPHARM....470

KLACID....474

KLACID....478

KLACID® SR....481

KLIMAKT-HEEL....489

KLIMONORM®....489

KLION....489

KLION....489

KLION-D 100....489

KREON® 10 000....519

KREON® 25 000....520

KREON® 40 000....520

KVENTIAX®....468

L

L-OPTIC ROMPHARM....538

LACTINETTE....543

LACTOFILTRUM....545

LADYBON®....559

LAENNEC....540

LAMOLEP....545

LANTUS® SoloStar®....545

LASIX®....540

LASOLVAN®....540

LASOLVAN®....541

LASOLVAN®....542

LASOLVAN®....542

LASOLVAN® RHINO....542

LAVENUM....539

LAVOMAX....540

LECROLYN®....561

LENUXIN®....561

LEOBAG....563

LEPTANDRA COMPOSITUM....563

LESTRODEX....563

LEVETINOL....552

LEVITRA®....554

LEVITRA® ODT....555

LEVOFLOXACIN....559

LEVOLET R....557

LEVOLET R....558

LEVOSTAR....558

LIDOCAIN....564

LIDOCAIN....564

LINDYNETTE 20....565

LINDYNETTE 30....567

LINEX®....569

LIPOFORD....570

LIPRIMAR®....572

LISIGAMMA....564

LISINOPRIL....564

LIVAROLE....563

LODOZ....577

LOGEST®....577

LOKREN®....582

LOMECOMB®....585

LOMILAN®....585

LONGIDAZE®....586

LONGIDAZE®....587

LOPIREL....588

LORAHEXAL....589

LORDESTIN....589

LORISTA®....590

LORISTA® H....594

LORISTA® H 100....591

LORISTA® HD....594

LOSARTAN....581

LOSARTAN-H RICHTER....581

LOSARTAN-RICHTER....582

LOSEC MUPS®....594

LOZAP®....577

LOZAP® PLUS....579

LUCENTIS® 594
LUCETAM 596
LUFFEEL 597
LUFFEEL N 597
LYMPHOMYOSOT 564
LYMPHOMYOSOT 564
LYRICA® 574
Levemir® FlexPen® 548

M

MAALOX® 597
MAALOX® 597
MAALOX® MINI 597
MABTHERA® 597
MACROPEN 605
MAGNE B6® 603
MAGNE B6® FORTE 604
MAGNEROT 604
MAGNEVIST 604
MALTOFER 605
MALTOFER 606
MALTOFER 608
MALTOFER FOL 608
MATAREN PLUS 608
MAXAMIN FORTE 605
MELAXEN 613
MELIPRAMIN® 613
MELOFLEX ROMPHARM 613
MEMANTINOL 613
MEMOPLANT® 615
MEMOREL 615
MERTENIL® 615
MESIPOL 619
METAPROT 619
METEOSPASMYL 620
METFOGAMMA 1000 621
METFOGAMMA 850 621
METOZOC 620
METROGYL DENTA® 620
MEXICOR 611
MEXICOR 612
MEXIDOL 609
MEXIDOL 610
MEXIPRIM 613
MICARDIS® 626
MICROGYNON® 633
MICROLAX® 633
MIDAZOLAM-HAMELN 621
MIDIANA® 621
MIKRAZYM 632
MILDRONATE 633
MILDRONATE 634
MILGAMMA 634
MILGAMMA COMPOSITUM 635
MINIZISTONE 20 FEM 636
MIRAPEX® 636
MIRAPEX® ER 639
MIRCERA® 644
MIRENA 641
MIROLUT 644
MIROPRISTONE 644
MITOTAX 646
MOLIXAN 654
MOMORDICA COMPOSITUM 655
MONTELAST 655
MONTEVIZIN 655
MOTILIUM® 656
MOTILIUM® 658
MOVALIS® 646
MOVALIS® 648
MOVALIS® 651
MOXAREL 653
MUCOSA COMPOSITUM® 660
MUCOSAT 660
MUSTOPHORAN® 660
MYCOFLUCAN 632
MYCOSPOR® 632
MYCOSPOR® 632
MYCOSPOR® ONYCHOSET 632
MYCOSYST® 630
MYDOCALM® 624
MYDOCALM®-RICHTER 625
MicardisPlus 627
MOXOGAMMA 654

N

NALGESIN 667
NALGESIN FORTE 668
NANTARID® 669
NAROPIN® 670
NAROPIN® 670
NASIVIN® SENSITIVE 662
NASIVIN® SENSITIVE 663
NASONEX® 663
NATALSIDUM 670
NAZAREL 662
NAZOL 663
NAZOL ADVANCE 663
NAZOL AQUA 663
NAZOL BABY 663
NAZOL KIDS 663
NEBIDO® 670
NEGRUSTIN 670
NEO-ZEXT 680
NEOSMECTIN 683
NEOTIGASON 684
NEOTON® 684
NERVOHEEL® 684
NEULEPTIL® 685
NEULEPTIL® 685
NEUROGAMMA 670
NEUROMIDIN 670
NEUROMIDIN 671
NEURONTIN 672
NEUROPLANT® 672
NEVIGRAMON® 670
NEVOTENS 670
NEXAVAR 672
NEXIUM® 675
NEXIUM® 678
NICORETTE® 685
NICORETTE® 687
NICORETTE® 688
NIFEDIPINE 693
NIGEPAN 685
NIMOTOP® 690
NIPERTEN 690
NISE 665
NISE 666
NISELAT 666
NITROMINT® 692

NITROSPRAY 693
NITROSPRYNT 693
NIZORAL® 685
NIZORAL® 685
NO-SPA® 694
NO-SPA® FORTE 695
NOFLUX 724
NOLICIN 717
NOLIPREL® A 706
NOLIPREL® A BI-FORTE 713
NOLIPREL® A BI-FORTE 717
NOLIPREL® A FORTE 709
NOLPAZA® 718
NOOCHOLIN ROMPHARM 721
NOOJERONE 719
NOOPEPT 720
NOOPHEN 721
NORMASE 723
NORMODIPINE® 723
NORTIVAN® 724
NORVASC® 722
NOTIROL 724
NOTRIXUM 724
NOVIGAN 699
NOVYNETTE® 699
NUX VOMICA-HOMACCORD 725
Norditropin® NordiLet® 723
NovoMix® 30 FlexPen® 699
NovoMix® 30 Penfill® 699
NovoRapid® FlexPen® 703
NovoRapid® Penfill® 702
NovoSeven® 705
NuvaRing® 695

O

OCTOLIPEN 726
OCTOLIPEN 727
OCTOLIPEN 727
OCTREOTIDE-ACTAVIS 727
OCTRETEX 727
OCULOHEEL 729
OFTAGEL® 741
OFTAN® CATACHROM 742
OFTAN® DEXAMETHASON 742
OFTAN® TIMOGEL 742
OFTAN® TIMOLOL 743
OFTAQUIX 741
OMACOR® 729
OMARON 730
OMEPRAZOLE ZENTIVA 732
OMEPRAZOLE-RICHTER 734
OMEZ® 730
OMEZ® 731
OMEZ® 731
OMEZ® D 731
OMEZ® INSTA 732
OMNITUS 734
ONBREZ BREEZHALER 735
ONTIME 735
ORALCON 736
ORNIDAZOL 736
ORSOTEN® 736
ORSOTEN® SLIM 737
OSETRON 739
OSMO-ADALAT® 739
OSTALON® CALCIUM-D 739
OSTEOHEEL S 740
OSTEREPAR 740
OTIRELAX 741
OVARIUM COMPOSITUM 725
OVIPOL KLIO 725
OXYTOCIN-RICHTER 726

P

PACLITAXEL-TEVA 743
PANANGIN 743
PANKLAV 746
PANKLAV 2X 746
PANOXEN 746
PANTHODERM 748
PANZINORM 10 000 744
PANZINORM FORTE 20 000 745
PARACT 748
PARLAZIN® 748
PARNASAN® 748
PAS-FATOL N 751
PEGASYS® 751
PEKTROL® 756
PEKTROL® 756
PENESTER® 757
PEPSANE-R 757
PERINDOPRIL 757
PERINEVA® 757
PERJETA 761
PERSEN® 760
PETEHA 762
PHENCAROL 958
PHENCAROL 959
PHEZAM® 956
PHYSIOTENS® 961
PHYTOLYSIN 964
PIKOVIT 763
PIKOVIT FORTE 763
PINOSOL 763
PINOSOL 764
PIPOLPHEN® 764
PLACENTA COMPOSITUM 768
PLAGRIL 768
PLAVIX® 764
PLAXAT 768
PLOGREL 768
POLISORB MP 772
POLYOXIDONIUM® 769
POLYOXIDONIUM® 771
POLYOXIDONIUM® 772
POPULUS COMPOSITUM SR 773
POSTERISAN 773
POSTERISAN FORTE 774
POSTINOR 774
PRADAXA® 774
PREDIZIN® 784
PREDUCTAL® MR 785
PREGABALIN-RICHTER 782
PRESTANCE® 786
PRESTARIUM® A 790
PRESTARIUM® A 794
PREVENAR 13 780
PRIMOVIST® 798
PROCTOSAN 798
PROCTOSEDIL® M 799
PROCTOSEDYL® 798

PROGYNOVA ... 798

PRONORAN® ... 799

PROSTAGUTT® FORTE ... 800

PROSTAPLANT® ... 800

PROSTERID® ... 800

PROTIOCOMB® ... 801

PSILO-BALSAM ... 801

PSORINOHEEL N ... 801

PULSATILLA COMPOSITUM ... 801

PYRAFAT ... 764

PYRANTEL ... 764

Protaphane® HM Penfill® ... 800

Q

QLAIRA ... 470

QUAMATEL® ... 466

QUAMATEL® MINI ... 467

R

RAPIMED ... 801

RAWEL® SR ... 801

REAMBERIN® ... 802

REASANZ ... 802

RECORMON® ... 808

REDERM ... 808

REGULON ... 807

RELIEF ... 809

RELIEF ... 809

RELIEF ADVANCE ... 809

RELIEF ADVANCE ... 809

RELIEF ULTRA ... 809

RELPAX® ... 809

REMAXOL® ... 811

REMICADE® ... 811

RENAGEL ... 818

RENEEL® ... 818

RENNIE® ... 818

RETINALAMIN ... 819

REVATIO™ ... 804

REXETIN® ... 808

RHINOMARIS ... 821

RIDONEX® ... 820

RIGEVIDON® ... 820

RILEPTID® ... 820

RIMECOR ... 820

RIMECOR MV ... 821

RINSULIN NPH ... 821

RINSULIN R ... 822

RISENDROS® ... 820

RONCOLEUKIN ... 840

ROSUCARD® ... 833

ROSULIP ... 835

ROTATEQ ... 841

ROVAMYCINE ... 825

ROWATINEX ... 825

ROXERA ... 837

ROZAMET ... 826

ROZART ... 826

ROZISTARK ... 829

RULID® ... 841

RUPAFIN ... 841

RYTMONORM ... 823

S

SAB® SIMPLEX ... 842

SABAL-HOMACCORD ... 843

SAFOCID ... 844

SANOXAL ... 843

SCHWEF-HEEL ... 1005

SEDALGIN PLUS ... 844

SENADE ... 845

SEPTOLETE PLUS ... 846

SEPTOLETE® NEO ... 845

SERMION® ... 846

SERMION® ... 847

SEROQUEL® PROLONG ... 848

SETEGIS® ... 848

SIBRY BREATHHALER ... 849

SILKAREN ... 851

SILUET® ... 851

SIMPONI ... 855

SIMVASTATIN ZENTIVA ... 855

SIMVASTOL® ... 855

SINDAXEL ... 867

SINDROXOCIN ... 867

SINGLON® ... 861

SINGLON® ... 863

SINGULAIR® ... 863

SINGULAIR® ... 865

SIRDALUD® ... 867

SIRDALUD® MR ... 867

SKINOREN ... 867

SLEZIN ... 868

SMECTA® ... 868

SNUP ... 869

SOFRADEX® ... 874

SOLIAN® ... 869

SOLIAN® ... 871

SOLIDAGO COMPOSITUM S ... 873

SONIRID DUO ... 873

SONIZIN® ... 873

SORBIFER® DURULES® ... 874

SPARFLO ... 874

SPASCUPREEL ... 875

SPASMALGON® ... 874

SPIGELON ... 875

SPIRIVA® ... 875

SPIRIVA® RESPIMAT® ... 876

SPITOMIN ... 878

STEMOKINE® ... 880

STIMULOTON® ... 880

STOPDIAR ... 881

STOPDIAR ... 881

STRIVERDI® RESPIMAT® ... 882

STRUMEEL® T ... 884

SULPIRID ... 884

SUMAMED® ... 884

SUMAMED® ... 886

SUMAMED® FORTE ... 888

SUMAMIGREN ... 890

SUMAMOX ... 891

SUPRADYN® ... 892

SUPRASTIN® ... 893

SUPRASTINEX® ... 894

T

TAFLOTAN ... 901

TAGISTA ... 898

TANAKAN® ... 900

TANYZ®-K ... 901

TARIVID® ... 901

TARTEPHEDREEL N ... 901

TASIGNA® ... 901

TAVANIC® ... 895
TAVANIC® ... 898
TAXIER® ... 898
TEBANTIN® ... 906
TEMODAL® ... 914
TENOROX ... 917
TENOX ... 916
TENZOTRAN ... 916
TERBINAFINE ... 919
TERBISIL® ... 919
TERBISIL® ... 919
TERIZIDON ... 919
TESTIS COMPOSITUM ... 919
TEVACOMB ... 906
TEVASTOR ... 907
TEVETEN® ... 910
TEVETEN® PLUS ... 911
THERAFLEX ... 917
THERAFLEX ADVANCE ... 917
THIOGAMMA ... 923
THIOGAMMA ... 924
THYROZOL ... 924
TIAPRIDAL® ... 919
TIENAM ... 919
TILADE® MINT ... 898
TISERCIN® ... 919
TOBROPT ... 926
TONSILLA COMPOSITUM ... 926
TOPOTECAN-ACTAVIS ... 926
TORENDO® Q-TAB ... 928
TORNETIS ... 928
TORVACARD® ... 926
TRACLEER ... 933
TRAJENTA® ... 930
TRANEXAM ... 937
TRANEXAM ... 938
TRANSULOSA ... 938
TRAUMEEL® S ... 938
TRAUMEEL® S ... 938
TRAUMEEL® S ... 938
TRAUMEEL® S ... 939
TRI-REGOL® ... 942
TRI-REGOL® 21+7 ... 942
TRICHOPOL ... 945
TRICHOPOL ... 947
TRICHOPOL ... 947
TRICOR ... 932
TRIDERM® ... 944
TRIGESTREL ... 943
TRIGRIM ... 943
TRILEPTAL® ... 944
TRILEPTAL® ... 944
TRIMEKTAL MR ... 944
TRIQUILAR ... 944
TROMBLESS ... 949
TROMBOPOL ... 949
TROXERUTIN ZENTIVA ... 948
TROXEVASIN® ... 947
TROXEVASIN® ... 947
TROXEVASIN® NEO ... 948
TULIP® ... 949
TULOSIN® ... 949
TWYNSTA® ... 903
TYZINE® ALERGY ... 921
TYZINE® XYLO ... 922
TYZINE® XYLO BIO ... 922
Tresiba® FlexTouch® ... 939

U

UBICHINON COMPOSITUM ... 949
ULTOP ... 950
ULTRAVIST® ... 951
UMCKALOR® ... 951
UNIDERM ... 951
URAPIDIL CARINO ... 952
UROTOL ... 952

V

VAGINORM-C® ... 234
VALCYCON ... 241
VALCYTE ... 247
VALDOXAN® ... 243
VALEMIDIN ... 237
VALEOCOR-Q10 ... 237
VALERIANAHEEL® ... 238
VALSACOR H160 ... 247
VALSACOR H80 ... 247
VALSACOR HD160 ... 247
VALSACOR® ... 245
VALSARTAN ZENTIVA ... 241
VALVIR ... 235
VALZ ... 238
VALZ H ... 239
VAMLOSET ... 251
VASILIP ... 234
VASOTENZ® ... 235
VASOTENZ® H ... 235
VELAXIN® ... 256
VELAXIN® ... 258
VELBIN ... 258
VENITAN® ... 258
VENITAN® FORTE ... 258
VENITAN® N ... 258
VENLAXOR ... 259
VENOLIFE ... 259
VENOPLANT® ... 259
VENTAVIS ... 259
VERMOX ... 261
VEROSPIRON ... 261
VERSATIS ... 263
VERTIGOHEEL® ... 263
VERTIGOHEEL® ... 263
VESSEL® DUE F ... 263
VESTIBO® ... 264
VIAGRA® ... 265
VIBURCOL® ... 267
VINPOCETINE-AKRI® ... 276
VISANNE® ... 267
VISINE® ALERGY ... 272
VISINE® CLASSIC ... 272
VISINE® CLASSIC ... 272
VITAPROST ... 276
VITAPROST FORTE ... 276
VITAPROST PLUS ... 276
VITRUM KIDS ... 280
VITRUM® ... 277
VITRUM® BEAUTY ... 277
VITRUM® BEAUTY ELITE ... 279
VITRUM® BEAUTY LUXE ... 278
VITRUM® CENTURY ... 282
VITRUM® JUNIOR ... 282
VITRUM® LIFT-SKIN Q10 ... 280

VITRUM® PRENATAL FORTE 281

VITRUM® VISION FORTE 279

VIZARSIN® 269

VIZOPTIK 272

VOLTAREN® 283

VOLTAREN® 283

VOLTAREN® 283

VOLTAREN® 283

Victoza® 272

W

WARFARIN NYCOMED 254

X

XALACOM® 521

XALATAMAX 523

XALATAN® 524

XARELTO 525

XARELTO 529

XARELTO 533

XEFOCAM 536

XEFOCAM 538

XEFOCAM RAPID 538

XOLAIR® 538

Y

YARINA 1071

YARINA PLUS 1074

YAZ® 356

YAZ® PLUS 359

Z

ZALAIN® 403

ZALAIN® 403

ZALASTA 403

ZALDIAR 404

ZAVESCA 401

ZEEL T 993

ZEEL T 993

ZEEL T 993

ZELBORAF 404

ZELDOX® 406

ZENHALE 407

ZERKALIN 409

ZINFORO® 412

ZODAC® 414

ZODAC® EXPRESS 414

ZOELY 418

ZOLINZA 414

ZOLOFT® 416

ZULBEX® 422

ZYLAXERA® 409

ZYLLT® 410

ZYRGAN 414

* * * * * *

РАЗДЕЛ К

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

(представленных в разделе З)

СОГЛАСНО РЕКОМЕНДОВАННЫМ (ПРИНЯТЫМ К УПОТРЕБЛЕНИЮ) МЕЖДУНАРОДНЫМ НАИМЕНОВАНИЯМ

(РУССКИЙ и АНГЛИЙСКИЙ)

А

АЗАТИОПРИН ... 1203
АЗАЦИТИДИН ... 1202
АЗЕНАПИН ... 1197
АЗЛОЦИЛЛИН ... 1203
АКАРБОЗА ... 1185
АЛГЕЛДРАТ ... 1187
АЛИМЕМАЗИН ... 1187
АЛИСКИРЕН ... 1187
АЛЛОПУРИНОЛ ... 1188
АЛПРАЗОЛАМ ... 1189
АЛПРОСТАДИЛ ... 1189
АЛТЕПЛАЗА ... 1190
АЛФУЗОЗИН ... 1186
АМАНТАДИН ... 1191
АМБРИЗЕНТАН ... 1191
АМИЛМЕТАКРЕЗОЛ ... 1195
АМИНОГЛУТЕТИМИД ... 1192
АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА ... 1192
АМИНОСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА ... 1193
АМИТРИПТИЛИН ... 1193
АМПИЦИЛЛИН ... 1195
АМФОТЕРИЦИН В ... 1194
АНАСТРОЗОЛ ... 1195
АНГИОТЕНЗИНАМИД ... 1196
АПРОТИНИН ... 1196
АРТИКАИН ... 1196
АСПАРАГИНАЗА ... 1198
АСТЕМИЗОЛ ... 1198
АТЕНОЛОЛ ... 1198
АТОМОКСЕТИН ... 1199
АТРАКУРИЯ БЕЗИЛАТ ... 1200
АТРОПИН ... 1201
АУРАНОФИН ... 1201
АУРОТИОПРОЛ ... 1202
АЦЕНОКУМАРОЛ ... 1185
АЦИКЛОВИР ... 1185
АЦИТРЕТИН ... 1186

Б

БАЗИЛИКСИМАБ ... 1203
БЕЛИМУМАБ ... 1204
БЕМЕГРИД ... 1204
БЕНДАЗОЛ ... 1205
БЕНДАМУСТИН ... 1205
БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИД ... 1206
БЕНЗАТИНА БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН ... 1206
БЕНЗИЛБЕНЗОАТ ... 1207
БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН ... 1207
БЕНЗОИЛ ПЕРОКСИД ... 1207
БЕНЗОКАИН ... 1206
БЕНСЕРАЗИД ... 1206
БЕТАМЕТАЗОН ... 1207
БИКАЛУТАМИД ... 1209
БИФОНАЗОЛ ... 1209
БЛЕОМИЦИН ... 1210
БОРТЕЗОМИБ ... 1210
БРОМГЕКСИН ... 1211
БРОМОКРИПТИН ... 1211
БУПИВАКАИН ... 1212
БУПРЕНОРФИН ... 1212
БУСЕРЕЛИН ... 1213
БУСУЛЬФАН ... 1213
БУТАМИРАТ ... 1213
БУТОРФАНОЛ ... 1213
БУФЕКСАМАК ... 1212

В

ВАНКОМИЦИН ... 1439
ВЕРАПАМИЛ ... 1439
ВИНОРЕЛБИН ... 1440
ВИСМУТА СУБГАЛЛАТ ... 1209
ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТ ... 1209

Г

ГАДОБУТРОЛ ... 1297
ГАДОДИАМИД ... 1298
ГАДОКСЕТОВАЯ КИСЛОТА ... 1299
ГАДОПЕНТЕТАТ ДИМЕГЛЮМИН ... 1298
ГАЛАНТАМИН ... 1299
ГАЛОПЕРИДОЛ ... 1304
ГАНЦИКЛОВИР ... 1300
ГЕКСОПРЕНАЛИН ... 1306
ГЕМИФЛОКСАЦИН ... 1301
ГЕМЦИТАБИН ... 1300
ГЕНТАМИЦИН ... 1302
ГЕПАРИНОИДЫ ... 1306
ГИДРОКСИКАРБАМИД ... 1307
ГИДРОКСИХЛОРОХИН ... 1307
ГИДРОТАЛЦИТ ... 1306
ГИМЕКРОМОН ... 1307
ГЛАТИРАМЕР АЦЕТАТ ... 1302
ГЛЮКАГОН ... 1302
ГОЗЕРЕЛИН ... 1303
ГОНАДОТРОПИН ХОРИОНИЧЕСКИЙ ... 1231
ГРАМИЦИДИН ... 1303
ГРАНИСЕТРОН ... 1303
ГУАНЕТИДИН ... 1303
ГУАНФАЦИН ... 1304

Д

ДАЗАТИНИБ ... 1250
ДАКАРБАЗИН ... 1244
ДАЛЬТЕПАРИН НАТРИЯ ... 1245
ДАНАЗОЛ ... 1245
ДАПСОН ... 1246
ДАПТОМИЦИН ... 1246
ДАРБЭПОЭТИН АЛЬФА ... 1247
ДАРУНАВИР ... 1248
ДАУНОРУБИЦИН ... 1251
ДЕАНОЛ АЦЕГЛУМАТ ... 1252
ДЕКСАМЕТАЗОН ... 1254
ДЕСМОПРЕССИН ... 1253
ДЕФЕРАЗИРОКС ... 1252
ДЕЦИТАБИН ... 1252
ДИАЗЕПАМ ... 1255
ДИГИДРАЛАЗИН ... 1259
ДИГИДРОЭРГОТАМИН ... 1260
ДИГИТОКСИН ... 1257
ДИГОКСИН ... 1258
ДИКЛОФЕНАК ... 1256
ДИЛТИАЗЕМ ... 1260
ДИМЕНГИДРИНАТ ... 1261
ДИМЕТИКОН ... 1261
ДИМЕТИНДЕН ... 1262
ДИНОПРОСТ ... 1262
ДИНОПРОСТОН ... 1262
ДИПИРИДАМОЛ ... 1263
ДИСУЛЬФИРАМ ... 1263
ДИФЕНГИДРАМИН ... 1263
ДОБУТАМИН ... 1264
ДОКСИЦИКЛИН ... 1266
ДОКСОРУБИЦИН ... 1266

ДОКУЗАТ НАТРИЙ 1265

ДОПАМИН 1265

ДОРНАЗА АЛЬФА 1266

ДОЦЕТАКСЕЛ 1265

ДРОПЕРИДОЛ 1267

ДУЛОКСЕТИН 1268

ДУТАСТЕРИД 1268

З

ЗАЛЕПЛОН 1440

ЗВЕРОБОЯ ТРАВА 1307

ЗИДОВУДИН 1441

ЗИПРАСИДОН 1442

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА 1442

ЗОЛМИТРИПТАН 1443

ЗОПИКЛОН 1443

И

ИБАНДРОНОВАЯ КИСЛОТА 1308

ИДАРУБИЦИН 1308

ИДЕБЕНОН 1309

ИЗОНИАЗИД 1315

ИЗОПРЕНАЛИН 1315

ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ 1315

ИЗОФЛУРАН 1314

ИМИПЕНЕМ 1309

ИМИПРАМИН 1310

ИНДАКАТЕРОЛ 1310

ИНДИНАВИР 1311

ИНДОМЕТАЦИН 1312

ИНОЗИН 1312

ИНСУЛИН ЛИЗПРО 1313

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b 1313

ИНТЕРФЕРОН БЕТА-1b 1313

ИНТЕРФЕРОН ГАММА 1314

ИРИНОТЕКАН 1314

ИФОСФАМИД 1309

Й

ЙОПРОМИД 1314

К

КАБАЗИТАКСЕЛ 1214

КАБЕРГОЛИН 1216

КАЛЬЦИПОТРИОЛ 1216

КАЛЬЦИЯ ДОБЕЗИЛАТ 1216

КАЛЬЦИЯ ПАНТОТЕНАТ 1217

КАЛЬЦИЯ ТРИНАТРИЯ ПЕНТЕТАТ 1217

КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ 1216

КАНАКИНУМАБ 1217

КАНАМИЦИН 1316

КАНДЕСАРТАН 1218

КАПЕЦИТАБИН 1218

КАПРЕОМИЦИН 1219

КАРБАМАЗЕПИН 1219

КАРБАХОЛ 1219

КАРБИДОПА 1220

КАРБОМЕР 1221

КАРБОПЛАТИН 1221

КАРБОЦИСТЕИН 1220

КАРБУТАМИД 1221

КАРВЕДИЛОЛ 1222

КАРМУСТИН 1221

КАСПОФУНГИН 1222

КВЕТИАПИН 1393

КЕТАМИН 1317

КЕТОРОЛАК 1317

КЕТОТИФЕН 1318

КЛЕМАСТИН 1236

КЛОБЕТАЗОЛ 1236

КЛОЗАПИН 1240

КЛОМИПРАМИН 1237

КЛОМИФЕН 1237

КЛОНАЗЕПАМ 1238

КЛОНИДИН 1239

КЛОПАМИД 1239

КО-ТРИМОКСАЗОЛ 1240

КОДЕИН 1241

КОКАРБОКСИЛАЗА 1241

КОЛЕСТИПОЛ 1242

КОЛЕСТИРАМИН 1242

КОЛХИЦИН 1241

КРОМОГЛИЦИЕВАЯ КИСЛОТА 1243

Л

ЛАКТИТОЛ 1318

ЛАМИВУДИН 1318

ЛАМОТРИДЖИН 1319

ЛАНРЕОТИД 1319

ЛАНСОПРАЗОЛ 1319

ЛАНТАНА КАРБОНАТ 1320

ЛАПАТИНИБ 1320

ЛЕВАМИЗОЛ 1323

ЛЕВОДОПА 1324

ЛЕВОКАРНИТИН 1324

ЛЕВОСИМЕНДАН 1325

ЛЕЙПРОРЕЛИН 1323

ЛЕНАЛИДОМИД 1321

ЛЕНОГРАСТИМ 1322

ЛЕРКАНИДИПИН 1323

ЛЕТРОЗОЛ 1323

ЛИДОКАИН 1325

ЛИНЕЗОЛИД 1327

ЛИНКОМИЦИН 1326

ЛИТИЯ КАРБОНАТ 1327

ЛОВАСТАТИН 1331

ЛОМЕФЛОКСАЦИН 1328

ЛОМУСТИН 1328

ЛОПЕРАМИД 1328

ЛОПИНАВИР 1329

ЛОРАЗЕПАМ 1330

ЛУТРОПИН АЛЬФА 1331

М

МАГНИЯ СУЛЬФАТ 1331

МАННИТОЛ 1332

МАПРОТИЛИН 1333

МАРАВИРОК 1333

МЕБЕНДАЗОЛ 1335

МЕГЛЮМИН 1337

МЕДАЗЕПАМ 1335

МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН 1336

МЕЛФАЛАН 1337

МЕНАДИОН 1337

МЕРКАПТОПУРИН 1338

МЕРОПЕНЕМ 1338

МЕСАЛАЗИН 1338

МЕСНА 1339

МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ 1339

МЕТИЛДОПА 1340

МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН 1341

МЕТИЛЭРГОМЕТРИН 1341

МЕТОКЛОПРАМИД 1343

МЕТОКСАЛЕН 1340

МЕТОТРЕКСАТ 1339

МЕФЛОХИН 1336
МИДАЗОЛАМ 1344
МИДЕКАМИЦИН 1344
МИДОДРИН 1345
МИЗОПРОСТОЛ 1347
МИКАФУНГИН 1343
МИКОНАЗОЛ 1344
МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ 1350
МИЛНАЦИПРАН 1346
МИНОКСИДИЛ 1346
МИРТАЗАПИН 1346
МИТОМИЦИН 1347
МИФЕПРИСТОН 1345
МОКЛОБЕМИД 1348
МОЛСИДОМИН 1348
МОРАЦИЗИН 1348
МОРФИН 1349
МУПИРОЦИН 1350

Н

НАДРОПАРИН КАЛЬЦИЯ 1350
НАЛИДИКСОВАЯ КИСЛОТА 1350
НАЛОКСОН 1351
НАЛОРФИН 1351
НАЛТРЕКСОН 1351
НАТАМИЦИН 1352
НАТРИЯ АЛЬГИНАТ 1413
НАТРИЯ АМИДОТРИЗОАТ 1413
НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТ 1414
НАТРИЯ ХЛОРИД 1413
НЕБИВОЛОЛ 1352
НЕВИРАПИН 1353
НЕДОКРОМИЛ 1353
НЕОСТИГМИНА МЕТИЛСУЛЬФАТ 1353
НИАЛАМИД 1354
НИКЕТАМИД 1356
НИКОРАНДИЛ 1355
НИЛОТИНИБ 1356
НИМОДИПИН 1357
НИСТАТИН 1359
НИТРАЗЕПАМ 1358
НИТРОКСОЛИН 1358
НИТРОПРУССИД НАТРИЯ 1413
НИФЕДИПИН 1355
НИФУРАТЕЛ 1356
НОРГЕСТРЕЛ 1359
НОРЭТИСТЕРОН 1358

О

ОКСАЗЕПАМ 1363
ОКСАЛИПЛАТИН 1362
ОКСАЦИЛЛИН 1362
ОКСИБУТИНИН 1365
ОКСИТЕТРАЦИКЛИН 1365
ОКСИТОЦИН 1366
ОКСКАРБАЗЕПИН 1363
ОМАЛИЗУМАБ 1360
ОНДАНСЕТРОН 1360
ОРНИДАЗОЛ 1361
ОРНИТИН 1361
ОРЦИПРЕНАЛИН 1361
ОСЕЛЬТАМИВИР 1362
ОФЛОКСАЦИН 1359

П

ПАЗОПАНИБ 1369
ПАКЛИТАКСЕЛ 1366
ПАЛИПЕРИДОН 1366
ПАМИДРОНОВАЯ КИСЛОТА 1368
ПАПАВЕРИН 1368
ПАРАЦЕТАМОЛ 1368
ПАРОКСЕТИН 1369
ПЕНИЦИЛЛАМИН 1372
ПЕНТОКСИФИЛЛИН 1372
ПЕРИЦИАЗИН 1373
ПЕРМЕТРИН 1374
ПЕРФЕНАЗИН 1374
ПИЛОКАРПИН 1377
ПИМЕКРОЛИМУС 1378
ПИНДОЛОЛ 1378
ПИОГЛИТАЗОН 1379
ПИПЕКУРОНИЯ БРОМИД 1379
ПИПЕМИДОВАЯ КИСЛОТА 1380
ПИПЕРОНИЛ БУТОКСИД 1380
ПИПОФЕЗИН 1380
ПИРАЗИНАМИД 1392
ПИРАНТЕЛ 1391
ПИРАЦЕТАМ 1380
ПИРВИНИЙ ЭМБОНАТ 1393
ПИРЕНЗЕПИН 1381
ПИРИДОСТИГМИНА БРОМИД 1392
ПИРИТИНОЛ 1392
ПИРИТИОН ЦИНК 1392
ПИРОКСИКАМ 1381
ПЛАТИФИЛЛИН 1382
ПОДОФИЛЛОТОКСИН 1383
ПОЛИКРЕЗУЛЕН 1383
ПОРАКТАНТ АЛЬФА 1383
ПРАЗИКВАНТЕЛ 1383
ПРАЗОЗИН 1384
ПРЕДНИЗОЛОН 1384
ПРЕНОКСДИАЗИН 1385
ПРОБЕНЕЦИД 1385
ПРОГЕСТЕРОН 1388
ПРОКАИН 1387
ПРОКАИНАМИД 1386
ПРОКАРБАЗИН 1387
ПРОМЕТАЗИН 1388
ПРОПОФОЛ 1389
ПРОПРАНОЛОЛ 1389
ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ 1390
ПРОТЕИН С 1391
ПРОТИОНАМИД 1391
ПЭГАСПАРГАЗА 1371
ПЭГФИЛГРАСТИМ 1371

Р

РАЗАГИЛИН 1395
РАЛТЕГРАВИР 1393
РАЛТИТРЕКСЕД 1394
РАНИТИДИН 1394
РЕВИПАРИН НАТРИЙ 1397
РЕЗЕРПИН 1396
РЕПАГЛИНИД 1396
РИБОФЛАВИН 1397
РИВАСТИГМИН 1401
РИЗЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА 1400
РИЛМЕНИДИН 1399
РИСПЕРИДОН 1400
РИТОНАВИР 1401
РИФАБУТИН 1397
РИФАМИЦИН 1398
РИФАМПИЦИН 1398

РИФАПЕНТИН 1398

РОКСИТРОМИЦИН 1405

РОКУРОНИЯ БРОМИД 1402

РОМИПЛОСТИМ 1403

РОПИВАКАИН 1404

РОПИНИРОЛ 1403

РОСИГЛИТАЗОН 1404

РУКСОЛИТИНИБ 1405

С

САКСАГЛИПТИН 1407

САЛЬБУТАМОЛ 1406

СЕВОФЛУРАН 1409

СЕКНИДАЗОЛ 1408

СЕННА 1408

СЕРТИНДОЛ 1408

СИБУТРАМИН 1410

СИЛОДОЗИН 1411

СИМАЛЬДРАТ 1411

СИМВАСТАТИН 1411

СИРОЛИМУС 1412

СЛИВА АФРИКАНСКАЯ 1391

СОЛИФЕНАЦИН 1414

СОМАТРОПИН 1414

СОТАЛОЛ 1415

СПАРФЛОКСАЦИН 1415

СПИРАМИЦИН 1416

СТАВУДИН 1417

СТРЕПТОМИЦИН 1417

СУГАММАДЕКС 1417

СУЛЬБУТИАМИН 1418

СУЛЬПИРИД 1419

СУЛЬФАДИАЗИН 1419

СУЛЬФАСАЛАЗИН 1419

СУЛЬФАТИАЗОЛ 1419

СУЛЬФАЦЕТАМИД 1418

Т

ТАДАЛАФИЛ 1422

ТАКРОЛИМУС 1420

ТАМОКСИФЕН 1422

ТЕГАФУР 1423

ТЕЛАПРЕВИР 1423

ТЕМСИРОЛИМУС 1424

ТЕНЕКТЕПЛАЗА 1425

ТЕОФИЛЛИН 1428

ТЕРАЗОЗИН 1426

ТЕРБИНАФИН 1427

ТЕРИЗИДОН 1427

ТЕСТОСТЕРОН 1427

ТЕСТОСТЕРОН, СМЕСЬ ЭФИРОВ 1428

ТЕТРИЗОЛИН 1428

ТИАПРИД 1430

ТИЗАНИДИН 1432

ТИКАГРЕЛОР 1430

ТИКАРЦИЛЛИН 1431

ТИКЛОПИДИН 1432

ТИЛОРОН 1432

ТИОРИДАЗИН 1429

ТОБРАМИЦИН 1433

ТОКОФЕРОЛ 1433

ТОПИРАМАТ 1433

ТОПОТЕКАН 1434

ТРАБЕКТЕДИН 1434

ТРАМАДОЛ 1435

ТРАНДОЛАПРИЛ 1435

ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА 1436

ТРИАМТЕРЕН 1437

ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИД 1436

ТРИМЕБУТИН 1437

ТРИПТОРЕЛИН 1438

ТРОПИКАМИД 1438

ТРОСПИЯ ХЛОРИД 1438

У

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА 1438

Ф

ФЕКСОФЕНАДИН 1288

ФЕЛОДИПИН 1287

ФЕНАЗОН 1374

ФЕНИЛЭФРИН 1376

ФЕНИТОИН 1376

ФЕНОБАРБИТАЛ 1374

ФЕНОКСИМЕТИЛПЕНИЦИЛЛИН 1375

ФЕНТАНИЛ 1288

ФИЛГРАСТИМ 1289

ФИНГОЛИМОД 1289

ФЛУДАРАБИН 1290

ФЛУДРОКОРТИЗОН 1291

ФЛУОКСЕТИН 1291

ФЛУПЕНТИКСОЛ 1292

ФЛУТАМИД 1293

ФЛУФЕНАЗИН 1293

ФОЗИНОПРИЛ 1295

ФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА 1293

ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ 1294

ФОРМОТЕРОЛ 1294

ФОСФОМИЦИН 1295

ФТАЛИЛСУЛЬФАТИАЗОЛ 1377

ФТИВАЗИД 1295

ФУРАЗОЛИДОН 1296

ФУРОСЕМИД 1296

Х

ХЛОРАМФЕНИКОЛ 1227

ХЛОРГЕКСИДИН 1227

ХЛОРОХИН 1228

ХЛОРПРОМАЗИН 1228

ХЛОРПРОПАМИД 1229

ХЛОРПРОТИКСЕН 1230

ХЛОРТАЛИДОН 1230

ХЛОРФЕНАМИН 1228

ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ 1231

Ц

ЦЕТИРИЗИН 1226

ЦЕТРОРЕЛИКС 1226

ЦЕТУКСИМАБ 1226

ЦЕФАЗОЛИН 1223

ЦЕФЕПИМ 1224

ЦЕФОТАКСИМ 1224

ЦЕФТРИАКСОН 1225

ЦЕФУРОКСИМ 1225

ЦИКЛОПЕНТОЛАТ 1243

ЦИКЛОПИРОКС 1231

ЦИКЛОСПОРИН 1231

ЦИКЛОФОСФАМИД 1243

ЦИНАКАЛЬЦЕТ 1232

ЦИННАРИЗИН 1233

ЦИПРОТЕРОН 1244

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 1234

ЦИСАТРАКУРИЯ БЕЗИЛАТ 1234

ЦИСПЛАТИН 1235
ЦИТАЛОПРАМ 1235
ЦИТАРАБИН 1244

Э

ЭВЕРОЛИМУС 1285
ЭКСЕМЕСТАН 1286
ЭКСЕНАТИД 1287
ЭЛТРОМБОПАГ 1270
ЭНАЛАПРИЛАТ 1270
ЭНТЕКАВИР 1272
ЭНФУВИРТИД 1271
ЭПИНЕФРИН 1273
ЭПИРУБИЦИН 1274
ЭПОЭТИН АЛЬФА 1274
ЭПОЭТИН БЕТА 1275
ЭПТАКОГ АЛЬФА (АКТИВИРОВАННЫЙ)..1275
ЭПТИФИБАТИД 1276
ЭРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ 1276
ЭРИТРОМИЦИН 1278
ЭРЛОТИНИБ 1277
ЭСАТЕНОЛОЛ 1278
ЭСМОЛОЛ 1279
ЭСЦИН 1186
ЭТАКРИНОВАЯ КИСЛОТА 1280
ЭТАМБУТОЛ 1281
ЭТАМЗИЛАТ 1281
ЭТИФОКСИН 1282
ЭТОПОЗИД 1282
ЭТОРИКОКСИБ 1282
ЭТОСУКСИМИД 1281
ЭТРАВИРИН 1283
ЭФАВИРЕНЗ 1269
ЭФЕДРИН 1273

* * * * * *

A

ACARBOSE 1185
ACENOCOUMAROL 1185
ACICLOVIR 1185
ACITRETIN 1186
AESCINE 1186
ALFUZOSIN 1186
ALGELDRATE 1187
ALIMEMAZINE 1187
ALISKIREN 1187
ALLOPURINOL 1188
ALPRAZOLAM 1189
ALPROSTADIL 1189
ALTEPLASE 1190
AMANTADINE 1191
AMBRISENTAN 1191
AMINOCAPROIC ACID 1192
AMINOGLUTETHIMIDE 1192
AMINOSALICYLIC ACID 1193
AMITRIPTYLINE 1193
AMPHOTERICIN B 1194
AMPICILLIN 1195
AMYLMETACRESOL 1195
ANASTROZOLE 1195
ANGIOTENSINAMIDE 1196
APROTININ 1196
ARTICAINE 1196
ASENAPINE 1197
ASPARAGINASE 1198
ASTEMIZOLE 1198
ATENOLOL 1198
ATOMOXETINE 1199
ATRACURIUM BESILATE 1200
ATROPINE 1201
AURANOFIN 1201
AUROTIOPROL 1202
AZACITIDINE 1202
AZATHIOPRINE 1203
AZLOCILLIN 1203

B

BASILIXIMAB 1203
BELIMUMAB 1204
BEMEGRIDE 1204
BENDAMUSTINE 1205
BENDAZOL 1205
BENSERAZIDE 1206
BENZALKONIUM CHLORIDE 1206
BENZATHINE BENZYLPENICILLIN 1206
BENZOCAINE 1206
BENZOYL PEROXIDE 1207
BENZYL BENZOATE 1207
BENZYLPENICILLIN 1207
BETAMETHASONE 1207
BICALUTAMIDE 1209
BIFONAZOLE 1209
BISMUTH SUBGALLATE 1209
BISMUTHATE, TRIPOTASSIUM DICITRATO 1209
BLEOMYCIN 1210
BORTEZOMIB 1210
BROMHEXINE 1211
BROMOCRIPTINE 1211
BUFEXAMAC 1212
BUPIVACAINE 1212
BUPRENORPHINE 1212
BUSERELIN 1213
BUSULFAN 1213
BUTAMIRATE 1213
BUTORPHANOL 1213

C

CABAZITAXEL 1214
CABERGOLINE 1216
CALCIPOTRIOL 1216
CALCIUM DOBESILATE 1216
CALCIUM FOLINATE 1216
CALCIUM PANTOTHENATE 1217
CALCIUM TRISODIUM PENTETATE 1217
CANAKINUMAB 1217
CANDESARTAN 1218
CAPECITABINE 1218
CAPREOMYCIN 1219
CARBACHOL 1219
CARBAMAZEPINE 1219
CARBIDOPA 1220
CARBOCISTEINE 1220
CARBOMER 1221
CARBOPLATIN 1221
CARBUTAMIDE 1221
CARMUSTINE 1221
CARVEDILOL 1222
CASPOFUNGIN 1222
CEFAZOLIN 1223
CEFEPIME 1224
CEFOTAXIME 1224
CEFTRIAXONE 1225
CEFUROXIME 1225
CETIRIZINE 1226
CETRORELIX 1226
CETUXIMAB 1226
CHLORAMPHENICOL 1227
CHLORHEXIDINE 1227
CHLOROQUINE 1228
CHLORPHENAMINE 1228
CHLORPROMAZINE 1228
CHLORPROPAMIDE 1229
CHLORPROTHIXENE 1230
CHLORTALIDONE 1230
CHOLINE ALFOSCERATE 1231
CHORIONIC GONADOTROPHIN 1231
CICLOPIROX 1231
CICLOSPORIN 1231
CINACALCET 1232
CINNARIZINE 1233
CIPROFLOXACIN 1234
CISATRACURIUM BESILATE 1234
CISPLATIN 1235
CITALOPRAM 1235
CLEMASTINE 1236
CLOBETASOL 1236
CLOMIFENE 1237
CLOMIPRAMINE 1237
CLONAZEPAM 1238
CLONIDINE 1239
CLOPAMIDE 1239
CLOZAPINE 1240
CO-TRIMOXAZOLE 1240
COCARBOXYLASE 1241
CODEINE 1241
COLCHICIN 1241

COLESTIPOL....1242
COLESTYRAMINE....1242
CROMOGLICIC ACID....1243
CYCLOPENTOLATE....1243
CYCLOPHOSPHAMIDE....1243
CYPROTERONE....1244
CYTARABINE....1244

D

DACARBAZINE....1244
DALTEPARIN SODIUM....1245
DANAZOL....1245
DAPSONE....1246
DAPTOMYCIN....1246
DARBEPOETIN ALFA....1247
DARUNAVIR....1248
DASATINIB....1250
DAUNORUBICIN....1251
DEANOL ACEGLUMATE....1252
DECITABINE....1252
DEFERASIROX....1252
DESMOPRESSIN....1253
DEXAMETHASONE....1254
DIAZEPAM....1255
DICLOFENAC....1256
DIGITOXIN....1257
DIGOXIN....1258
DIHYDRALAZINE....1259
DIHYDROERGOTAMINE....1260
DILTIAZEM....1260
DIMENHYDRINATE....1261
DIMETICONE....1261
DIMETINDENE....1262
DINOPROST....1262
DINOPROSTONE....1262
DIPHENHYDRAMINE....1263
DIPYRIDAMOLE....1263
DISULFIRAM....1263
DOBUTAMINE....1264
DOCETAXEL....1265
DOCUSATE SODIUM....1265
DOPAMINE....1265
DORNASE ALFA....1266
DOXORUBICIN....1266
DOXYCYCLINE....1266
DROPERIDOL....1267
DULOXETINE....1268
DUTASTERIDE....1268

E

EFAVIRENZ....1269
ELTROMBOPAG....1270
ENALAPRILAT....1270
ENFUVIRTIDE....1271
ENTECAVIR....1272
EPHEDRINE....1273
EPINEPHRINE....1273
EPIRUBICIN....1274
EPOETIN ALFA....1274
EPOETIN BETA....1275
EPTACOG ALFA (ACTIVATED)....1275
EPTIFIBATIDE....1276
ERGOCALCIFEROL....1276
ERLOTINIB....1277
ERYTHROMYCIN....1278
ESATENOLOL....1278
ESMOLOL....1279
ETACRYNIC ACID....1280
ETAMSYLATE....1281
ETHAMBUTOL....1281
ETHOSUXIMIDE....1281
ETIFOXINE....1282
ETOPOSIDE....1282
ETORICOXIB....1282
ETRAVIRINE....1283
EVEROLIMUS....1285
EXEMESTANE....1286
EXENATIDE....1287

F

FELODIPINE....1287
FENTANYL....1288
FEXOFENADINE....1288
FILGRASTIM....1289
FINGOLIMOD....1289
FLUDARABINE....1290
FLUDROCORTISONE....1291
FLUOXETINE....1291
FLUPENTIXOL....1292
FLUPHENAZINE....1293
FLUTAMIDE....1293
FOLLITROPIN ALFA....1293
FONDAPARINUX SODIUM....1294
FORMOTEROL....1294
FOSFOMYCIN....1295
FOSINOPRIL....1295
FTIVAZIDE....1295
FURAZOLIDONE....1296
FUROSEMIDE....1296

G

GADOBUTROL....1297
GADODIAMIDE....1298
GADOPENTETATE DIMEGLUMINE....1298
GADOXETIC ACID....1299
GALANTAMINE....1299
GANCICLOVIR....1300
GEMCITABINE....1300
GEMIFLOXACIN....1301
GENTAMICIN....1302
GLATIRAMER ACETATE....1302
GLUCAGON....1302
GOSERELIN....1303
GRAMICIDIN....1303
GRANISETRON....1303
GUANETHIDINE....1303
GUANFACINE....1304

H

HALOPERIDOL....1304
HEPARINOIDS....1306
HEXOPRENALINE....1306
HYDROTALCITE....1306
HYDROXYCARBAMIDE....1307
HYDROXYCHLOROQUINE....1307
HYMECROMONE....1307
HYPERICI HERBA....1307

I

IBANDRONIC ACID....1308
IDARUBICIN....1308
IDEBENONE....1309
IFOSFAMIDE....1309
IMIPENEM....1309
IMIPRAMINE....1310
INDACATEROL....1310

INDINAVIR 1311

INDOMETACIN 1312

INOSINE 1312

INSULIN LISPRO 1313

INTERFERON ALFA-2b 1313

INTERFERON BETA-1b 1313

INTERFERON GAMMA 1314

IOPROMIDE 1314

IRINOTECAN 1314

ISOFLURANE 1314

ISONIAZID 1315

ISOPRENALINE 1315

ISOSORBIDE MONONITRATE 1315

K

KANAMYCIN 1316

KETAMINE 1317

KETOROLAC 1317

KETOTIFEN 1318

L

LACTITOL 1318

LAMIVUDINE 1318

LAMOTRIGINE 1319

LANREOTIDE 1319

LANSOPRAZOLE 1319

LANTHANUM CARBONATE 1320

LAPATINIB 1320

LENALIDOMIDE 1321

LENOGRASTIM 1322

LERCANIDIPINE 1323

LETROZOLE 1323

LEUPRORELIN 1323

LEVAMISOLE 1323

LEVOCARNITINE 1324

LEVODOPA 1324

LEVOSIMENDAN 1325

LIDOCAINE 1325

LINCOMYCIN 1326

LINEZOLID 1327

LITHIUM CARBONATE 1327

LOMEFLOXACIN 1328

LOMUSTINE 1328

LOPERAMIDE 1328

LOPINAVIR 1329

LORAZEPAM 1330

LOVASTATIN 1331

LUTROPIN ALFA 1331

M

MAGNESIUM SULFATE 1331

MANNITOL 1332

MAPROTILINE 1333

MARAVIROC 1333

MEBENDAZOLE 1335

MEDAZEPAM 1335

MEDROXYPROGESTERONE 1336

MEFLOQUINE 1336

MEGLUMINE 1337

MELPHALAN 1337

MENADIONE 1337

MERCAPTOPURINE 1338

MEROPENEM 1338

MESALAZINE 1338

MESNA 1339

METAMIZOLE SODIUM 1339

METHOTREXATE 1339

METHOXSALEN 1340

METHYLDOPA 1340

METHYLERGOMETRINE 1341

METHYLPREDNISOLONE 1341

METOCLOPRAMIDE 1343

MICAFUNGIN 1343

MICONAZOLE 1344

MIDAZOLAM 1344

MIDECAMYCIN 1344

MIDODRINE 1345

MIFEPRISTONE 1345

MILNACIPRAN 1346

MINOXIDIL 1346

MIRTAZAPINE 1346

MISOPROSTOL 1347

MITOMYCIN 1347

MOCLOBEMIDE 1348

MOLSIDOMINE 1348

MORACIZINE 1348

MORPHINE 1349

MUPIROCIN 1350

MYCOPHENOLATE MOFETIL 1350

N

NADROPARIN CALCIUM 1350

NALIDIXIC ACID 1350

NALORPHINE 1351

NALOXONE 1351

NALTREXONE 1351

NATAMYCIN 1352

NEBIVOLOL 1352

NEDOCROMIL 1353

NEOSTIGMINE METHYLSULPHATE 1353

NEVIRAPINE 1353

NIALAMIDE 1354

NICORANDIL 1355

NIFEDIPINE 1355

NIFURATEL 1356

NIKETHAMIDE 1356

NILOTINIB 1356

NIMODIPINE 1357

NITRAZEPAM 1358

NITROXOLINE 1358

NORETHISTERONE 1358

NORGESTREL 1359

NYSTATIN 1359

O

OFLOXACIN 1359

OMALIZUMAB 1360

ONDANSETRON 1360

ORCIPRENALINE 1361

ORNIDAZOLE 1361

ORNITHINE 1361

OSELTAMIVIR 1362

OXACILLIN 1362

OXALIPLATIN 1362

OXAZEPAM 1363

OXCARBAZEPINE 1363

OXYBUTYNIN 1365

OXYTETRACYCLINE 1365

OXYTOCIN 1366

P

PACLITAXEL 1366

PALIPERIDONE 1366

PAMIDRONIC ACID 1368

PAPAVERINE 1368

PARACETAMOL 1368
PAROXETINE 1369
PAZOPANIB 1369
PEGASPARGASE 1371
PEGFILGRASTIM 1371
PENICILLAMINE 1372
PENTOXIFYLLINE 1372
PERICIAZINE 1373
PERMETHRIN 1374
PERPHENAZINE 1374
PHENAZONE 1374
PHENOBARBITAL 1374
PHENOXYMETHYLPENICILLIN 1375
PHENYLEPHRINE 1376
PHENYTOIN 1376
PHTHALYLSULFATHIAZOLE 1377
PILOCARPINE 1377
PIMECROLIMUS 1378
PINDOLOL 1378
PIOGLITAZONE 1379
PIPECURONIUM BROMIDE 1379
PIPEMIDIC ACID 1380
PIPERONYL BUTOXIDE 1380
PIPOFEZINE 1380
PIRACETAM 1380
PIRENZEPINE 1381
PIROXICAM 1381
PLATYPHYLLINE 1382
PODOPHYLLOTOXIN 1383
POLICRESULEN 1383
PORACTANT ALFA 1383
PRAZIQUANTEL 1383
PRAZOSIN 1384
PREDNISOLONE 1384
PRENOXDIAZINE 1385
PROBENECID 1385
PROCAINAMIDE 1386
PROCAINE 1387
PROCARBAZINE 1387
PROGESTERONE 1388
PROMETHAZINE 1388
PROPOFOL 1389
PROPRANOLOL 1389
PROTAMINE SULFATE 1390
PROTEIN C 1391
PROTIONAMIDE 1391
PYGEUM AFRICANUM 1391
PYRANTEL 1391
PYRAZINAMIDE 1392
PYRIDOSTIGMINE BROMIDE 1392
PYRITHIONE ZINC 1392
PYRITINOL 1392
PYRVINIUM EMBONATE 1393

Q

QUETIAPINE 1393

R

RALTEGRAVIR 1393
RALTITREXED 1394
RANITIDINE 1394
RASAGILINE 1395
REPAGLINIDE 1396
RESERPINE 1396
REVIPARIN SODIUM 1397
RIBOFLAVIN 1397
RIFABUTIN 1397
RIFAMPICIN 1398
RIFAMYCIN 1398
RIFAPENTINE 1398
RILMENIDINE 1399
RISEDRONIC ACID 1400
RISPERIDONE 1400
RITONAVIR 1401
RIVASTIGMINE 1401
ROCURONIUM BROMIDE 1402
ROMIPLOSTIM 1403
ROPINIROLE 1403
ROPIVACAINE 1404
ROSIGLITAZONE 1404
ROXITHROMYCIN 1405
RUXOLITINIB 1405

S

SALBUTAMOL 1406
SAXAGLIPTIN 1407
SECNIDAZOLE 1408
SENNA 1408
SERTINDOLE 1408
SEVOFLURANE 1409
SIBUTRAMINE 1410
SILODOSIN 1411
SIMALDRATE 1411
SIMVASTATIN 1411
SIROLIMUS 1412
SODIUM ALGINATE 1413
SODIUM AMIDOTRIZOATE 1413
SODIUM CHLORIDE 1413
SODIUM NITROPRUSSIDE 1413
SODIUM THIOSULPHATE 1414
SOLIFENACIN 1414
SOMATROPIN 1414
SOTALOL 1415
SPARFLOXACIN 1415
SPIRAMYCIN 1416
STAVUDINE 1417
STREPTOMYCIN 1417
SUGAMMADEX 1417
SULBUTIAMINE 1418
SULFACETAMIDE 1418
SULFADIAZINE 1419
SULFASALAZINE 1419
SULFATHIAZOLE 1419
SULPIRIDE 1419

T

TACROLIMUS 1420
TADALAFIL 1422
TAMOXIFEN 1422
TEGAFUR 1423
TELAPREVIR 1423
TEMSIROLIMUS 1424
TENECTEPLASE 1425
TERAZOSIN 1426
TERBINAFINE 1427
TERIZIDONE 1427
TESTOSTERONE 1427
TESTOSTERONE, MIXTURE OF ESTHERS 1428
TETRYZOLINE 1428
THEOPHYLLINE 1428
THIORIDAZINE 1429
TIAPRIDE 1430
TICAGRELOR 1430
TICARCILLIN 1431
TICLOPIDINE 1432

TILORONE 1432

TIZANIDINE 1432

TOBRAMYCIN 1433

TOCOPHEROL 1433

TOPIRAMATE 1433

TOPOTECAN 1434

TRABECTEDIN 1434

TRAMADOL 1435

TRANDOLAPRIL 1435

TRANEXAMIC ACID 1436

TRIAMCINOLONE ACETONIDE 1436

TRIAMTERENE 1437

TRIMEBUTINE 1437

TRIPTORELIN 1438

TROPICAMIDE 1438

TROSPIUM CHLORIDE 1438

U

URSODEOXYCHOLIC ACID 1438

V

VANCOMYCIN 1439

VERAPAMIL 1439

VINORELBINE 1440

Z

ZALEPLON 1440

ZIDOVUDINE 1441

ZIPRASIDONE 1442

ZOLEDRONIC ACID 1442

ZOLMITRIPTAN 1443

ZOPICLONE 1443

* * * * * *

Список для ввода в базу данных "Врачи России"

☐ представляется впервые ☐ дополнительный список

Организация: ____

____

e-mail: ______________________

Адрес:

индекс__________ респ., край, область______________________________

____

город________________ ул. ______________________ дом №________

	Ф. И. О.	**Должность**	**Подразделение**	**Специальность**	**Телефон/ e-mail**
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
...					
...					
...					

М.П. **Подпись руководителя**______________________

Уважаемые руководители медицинских учреждений!

Для участия в программе по бесплатному распространению **Справочника ВИДАЛЬ и справочников серии ВИДАЛЬ Специалист** необходимо прислать заявку на включение Вашей организации в базу данных "Врачи России" по прилагаемому образцу на предыдущей странице (количество строчек в таблице не является ограничением), и выслать ее нам любым способом из перечисленных ниже:

- **109378 г. Москва, а/я Видаль Рус**
- **107078 г. Москва, Красноворотский пр-д 3, стр. 1, Видаль Рус**
- **e-mail: vidal@vidal.ru**

Обратите внимание на графу "Специальность". **Справочники ВИДАЛЬ Специалист** будут рассылаться в соответствии с указанными в этом столбце данными (можно указать не более одной специальности).

Принимаются только коллективные заявки, заверенные подписью руководителя и печатью учреждения.

Если Ваша организация внесена в базу и Вы уже получали **Справочники ВИДАЛЬ**, Вы можете прислать дополнительные списки с соответствующей отметкой.

Программа бесплатной рассылки спонсируется
ведущими фармацевтическими компаниями.

Справки по телефону: (499) 975-36-56

ПРИОБРЕТЕНИЕ СПРАВОЧНИКА ВИДАЛЬ '2015

Для приобретения Справочника по безналичному расчету с пересылкой по почте в пределах России:

- Сделайте заказ по тел.: (499) 975-36-56 или через наш сайт в интернете: **www.vidal.ru**
- Получите счет для оплаты **Справочника** и почтовых услуг.
- Обратите Ваше внимание на правильность заполнения платежного поручения.
- **Не забудьте сообщить Ваш почтовый адрес.**
- Приобрести можно любое количество экземпляров, которые будут отправлены на указанный адрес в течение недели с момента поступления денег.

Пересылка книг по почте осуществляется только после предоплаты.
Наложенным платежом книга не высылается.

Видаль Рус
для справок: (499) 975-36-56
отдел оптовых продаж: (495) 379-05-00
для писем: Москва, 109378, а/я Видаль Рус
e-mail: vidal@vidal.ru

Printed by *Painoyhtyma OY*, Porvoo (Finland), 2015
Отпечатано в типографии *Painoyhtyma OY* (Финляндия), 2015
Тираж 80 000 экз.